

# In utero ekspozicija ksenobioticima i rizik od razvoja pretilosti u odrasloj dobi

---

**Eranović, Ivana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:934754>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Ivana Eranović**

7493/N

***IN UTERO* EKSPozICIJA KSENOBIOTICIMA I RIZIK OD RAZVOJA  
PRETILOSTI U ODRASLOJ DOBI**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Osnove toksikologije

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič

**Zagreb, 2020.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju  
Laboratorij za toksikologiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

## ***IN UTERO* EKSPOZICIJA KSENOBIOTICIMA I RIZIK OD RAZVOJA PRETILOSTI U ODRASLOJ DOBI**

***Ivana Eranović, 0058211585***

**Sažetak:** U posljednjih nekoliko desetljeća uočen je trend porasta prevalencije pretilosti na globalnoj razini, a jedan od glavnih uzroka mogla bi biti izloženost obezogenima u osjetljivom periodu intrauterinog razvoja. Ekspozicija pojedinim kseneobiotcima dovodi do povećane diferencijacije adipocita, što rezultira hiperplazijom adipocita, te do poremećaja u metabolizmu lipida. Nadalje, obezogene tvari mogu utjecati na ekspresiju neurotransmitera koji kontroliraju osjećaj gladi i sitosti. Posljedica ovih metaboličkih i fizioloških alternacija je razvoj odraslog organizma koji je predisponiran da ima povećanu tjelesnu masu i da razvije pretilost. U ovom radu predstavljeni su neki dobro istraženi obezogeni i njihova uloga u razvoju pretilosti.

**Ključne riječi:** *in utero* ekspozicija, metabolizam, obezogeni, pretilost

**Rad sadrži:** 34 stranica, 9 slika, 87 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič

**Pomoć pri izradi:** Marina Miletić, mag. ing.

**Datum obrane:** rujan, 2020.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**

**University undergraduate study Nutrition**  
**Department of Chemistry and Biochemistry**  
**Laboratory for Toxicology**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**  
**Scientific field: Nutrition**

### ***IN UTERO* EXPOSURE TO XENOBIOTICS AND THE RISK OF OBESITY DEVELOPMENT IN ADULTHOOD**

***Ivana Eranović, 0058211585***

**Abstract:** In the last few decades, a trend of increasing prevalence of obesity has been observed globally, and one of the main causes could be exposure to obesogens in a sensitive period of intrauterine development. Exposure to certain xenobiotics leads to increased adipocyte differentiation, resulting in adipocyte hyperplasia, and also disrupts lipid metabolism. Furthermore, obesogens can affect the expression of neurotransmitters that control the feeling of hunger and satiety. The consequence of these metabolic and physiological alternations is the development of an adult organism that is predisposed to have increased body weight and to develop obesity. This paper presents some well - known obesogens and describes their role in the obesity development.

**Keywords:** *in utero* exposure, metabolism, obesity, obesogens

**Thesis contains:** 34 pages, 9 figures, 87 references

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** PhD. Ivana Kmetič, Associate Professor

**Technical support and assistance:** M.Sc. Marina Miletić, Scientific Assistant

**Defence date:** September, 2020.

## **SADRŽAJ:**

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. PRETILOST.....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Definiranje pretilosti.....	2
2.1.2. Epidemiologija pretilosti.....	3
2.1.3. Zdravstvene komplikacije uzrokovane pretilošću.....	4
<b>2.2. GLAVNI MEHANIZAM ADIPOGENOG DJELOVANJA KSENOBIOTIKA.....</b>	<b>6</b>
2.2.1. Peroksisom proliferator-aktivirani receptor (PPAR).....	6
2.2.2. Uloga PPARy.....	8
<b>2.3. KSENOBIOTICI S ADIPOGENIM DJELOVANJEM.....</b>	<b>9</b>
2.3.1. Tributilin (TBT).....	9
2.3.2. Bisfenol A (BPA) i bisfenol S (BPS).....	11
2.3.3. Agrokemikalije.....	13
2.3.1.1. Atrazin.....	13
2.3.1.2. Diklor-difenil-trikloroetan (DDT).....	14
2.3.4. Nikotin.....	15
2.3.5. Teški metali.....	16
2.3.6. Perfluorooktanska kiselina (PFOA).....	18
2.3.7. Poliklorirani bifenili (PCB).....	19
2.3.8. Mononatrijev glutaminat (MSG).....	21
<b>3. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>23</b>
<b>4. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>24</b>

## 1.UVOD

Konvencionalno shvaćanje definiralo je pretilost isključivo kao posljedicu neravnoteže između prekomjernog energetskeg unosa i preniske energetske potrošnje, međutim novije spoznaje potvrđuju kako je takvo shvaćanje suviše pojednostavljeno. U novijim istraživanjima, uz energetske neravnoteže, među glavne uzročnike pretilosti ubraja se genetska predispozicija, ali vrijeme u kojem dolazi do genetskih promjena na razini populacije ne odgovara brzini porasta stope pretilosti u zapadnim društvima (Casals-Casas i sur., 2008).

Grün i Blumberg 2006. godine iznose hipotezu o postojanju okolišnih obezogenata koja pretpostavlja da u okolišu postoje kemikalije koje narušavaju normalnu funkciju endokrinog sustava (endokrini disruptori) i na taj način predisponiraju organizam na razvoj pretilosti. Obezogeni mogu biti kemikalije prisutne u prirodi te farmaceutski pripravci ili različiti drugi ksenobiotici. Izloženost obezogenima potiče hiperplaziju i hipertrofiju adipocita, skladištenje masti te utječe na bazalni metabolizam na način da pomiče energetske ravnoteže u korist pohrane energije te utječe na ravnotežu hormona koji kontroliraju osjećaj gladi i sitosti (Janesick i Blumberg, 2011). Kritičan period izloženosti obezogenima je za vrijeme gestacijskog razvoja kada izloženost i malim dozama endokrino-modulirajućih tvari može dovesti do promjena u razvoju tkiva i organa budući da mehanizmi zaštite organizma, poput imunološkog sustava, mehanizama popravka oštećenja DNA, metabolizma jetre i krvno-moždane barijere, još nisu u potpunosti razvijeni (Gupta i sur., 2020). Iako prvotno vrlo kontroverzna hipoteza, različitim znanstvenim istraživanjima otkivena je nekolicina kemikalija koja ima *in vitro* i *in vivo* adipogeni učinak (Janesick i Blumberg, 2011). Postoji hipoteza koja počiva na konceptu „fetalnog programiranja“, točnije teoriji razvojnog porijekla zdravlja i bolesti (engl. *developmental origins of health and disease* (DOHaD)) koju je 1990.-e godine opisao Barker te njome pretpostavio kako se fetus prilagođava neoptimalnim okolišnim uvjetima kojima je izložen tijekom razvoja na način da modificira strukturu i funkciju stanica, tkiva i organa što može biti uzrok pojave bolesti u odrasloj dobi (Barker, 1990).

Cilj ovoga rada jest navesti najznačajnije ksenobiotike koji se smatraju obezogenima i opisati mehanizme adipogenog djelovanja tih ksenobiotika kod *in utero* ekspozicije.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. PRETILOST

#### 2.1.1. Definiranje pretilosti

Danas se pretilost objašnjava kao multifaktorijalna bolest do koje dovodi složena interakcija između okolišnih faktora, genetske predisponiranosti i ljudskog ponašanja (Maggi i sur., 2014). Pretilost se može shvatiti kao posljedica promijenjenog rada dijela endokrinog sustava koji kontrolira unos hrane, osjećaj sitosti i brzinu metabolizma (Heindel i Schug, 2014). Danas je pretilost službeno priznata kao bolest koja prema 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema ima šifru E66 -pretilost, dok prekomjerna tjelesna masa ima šifru E65 – lokalizirana pretilost (Capak, 2012).

Mjerilo kojim se u epidemiologiji i kliničkoj praksi utvrđuje pretilost, prekomjerna tjelesna masa, normalna uhranjenost ili pak pothranjenost jest indeks tjelesne mase (ITM). ITM je omjer tjelesne mase izražene u kilogramima i kvadrata tjelesne visine izražene u kvadratnim metrima. Kod osoba normalne tjelesne mase taj omjer ulazi u interval 18,5-24,9 kg m<sup>-2</sup>, interval indeksa tjelesne mase 25-29,9 kg m<sup>-2</sup> definira se kao prekomjerna tjelesna masa, a ITM veći od 30 kg m<sup>-2</sup> smatra se pretilošću ili debljinom. Nadalje, sama pretilost se prema ITM-u dijeli u 3 stupnja: 1. stupanj pretilosti za ITM 30-34,9 kg m<sup>-2</sup>, 2. stupanj pretilosti za ITM 35-39,9 kg m<sup>-2</sup> i 3. stupanj pretilosti za ITM veći od 40 kg m<sup>-2</sup> (ekstremna pretilost) (Musić Milanović i Bukal, 2018). ITM je samo gruba procjena stanja uhranjenosti jer parametar tjelesne mase podrazumijeva masu cijeloga tijela, ne samo masnoga tkiva pa kod nekih populacijskih skupina ITM može „lažno“ ukazivati na pretilost ukoliko je masa mišića visoka (npr. kod sportaša), dok s druge strane osoba sa znatnom nakupinom masnoga tkiva može taj višak kompenzirati niskom masom nemasnoga tkiva te ulaziti u interval normalnog ITM-a. Isto tako, ITM ne daje nikakvu informaciju o distribuciji masnoga tkiva po tijelu, a ona je važan faktor koji doprinosi razvoju drugih komorbiditeta i bolesti (Maggi i sur., 2014). Okorodudu i sur. (2010) u meta-analizi u kojoj je pregledano 25 radova i uspoređene vrijednosti više od 31 000 pacijenata, zaključuju kako ITM ima visoku specifičnost, ali nisku osjetljivost za identifikaciju pretilosti jer ne uspijeva identificirati polovicu ljudi s povišenim postotkom masnoga tkiva. Usprokos navedenim nedostatcima, ITM se i dalje koristi kao marker prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u epidemiološkim istraživanjima i kliničkoj praksi iz razloga što su referentne metode (podvodno

vaganje, denzitometrija, CT, MRI) za određivanje mase masnoga tkiva skupe i nepraktične za izvedbu (Maggi i sur., 2014).

Dodatni antropometrijski parametri koji se koriste za kvantifikaciju zdravstvenih rizika uzrokovanih pretilošću su opseg struka i omjer opsega struka i bokova (engl. *Waist-to-Hip Ratio*, WHR). U izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije sa stručne konferencije o opsegu struka i omjeru struka i bokova, održane 2008. godine, navodi se kako opseg struka >94 cm za muškarce i >80 cm za žene predstavlja povećan rizik od pojave metaboličkih komplikacija, a opseg struka >102 cm za muškarce i >88 cm za žene predstavlja znatno povećan rizik od pojave metaboličkih komplikacija. WHR  $\geq 0,90$  cm za muškarce i  $\geq 0,85$  cm za žene predstavlja znatno povećan rizik od razvoja metaboličkih komplikacija (WHO, 2008).

### **2.1.2. Epidemiologija pretilosti**

Kod ljudi u razvijenim zemljama, kao i kod onih u zemljama u razvoju, dolazi do bržeg povećanja tjelesne mase nego ikada prije (Hebert i sur., 2013). Pregledni rad u kojem su sakupljeni podatci iz 195 zemalja u periodu između 1990. i 2015. godine navodi kako je 2015. godine više od 1,9 milijardi ljudi imalo prekomjernu tjelesnu masu, a od toga je oko 650 milijuna bilo pretilo. Isto tako navodi se kako je u svijetu 107,7 milijuna djece pretilo te je zamjećena veća brzina porasta pretilosti u djece, nego u odraslih. Od 1980. godine prevalencija pretilosti se udvostručila u više od 70 zemalja, a u drugim zemljama ima kontinuirani trend rasta (Afshin i sur., 2017).

ITM veći od 25 kg/m<sup>2</sup> u Hrvatskoj ima 57,4% odraslih, od čega 38,7% ima prekomjernu tjelesnu masu, a 18,7% je pretilo. Po spolnoj razdiobi više muškaraca nego žena ima prekomjernu tjelesnu masu i pretilost. U odnosu na Europsku uniju u kojoj je 51,6% odraslog stanovništva s ITM-om većim od 25 kg m<sup>-2</sup> Hrvatska ima veću prevalenciju prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, ali u periodu od 2003. do 2015. godine ta prevalencija bilježi blagi pad s 58,7% na 57,4% (Musić Milanović i Bukal, 2018).

Pretilost je ozbiljan javnozdravstveni problem, ne samo za pojedinca koji je pretio, nego i za cijeli zdravstveni sustav u vidu financiranja liječenja svih bolesti koje se javljaju kao posljedica pertelosti ili prekomjerne tjelesne mase, poput dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, metaboličkog sindroma i raznih karcinoma (Heindel i Blumberg, 2019).



Procjena je kako će trošak liječenja s pretilošću povezanih bolesti u Ujedinjenom Kraljevstvu do 2050. doseći £9,7 milijardi godišnje (GOV.UK, 2017). Tsai i sur. (2011) u pregledom radu usporedbom 23 studije ustanovili su kako je u Sjedinjenim Američkim Državama trošak liječenja ljudi s prekomjernom tjelesnom masom 9,9% veći od troškova potrebnih za liječenje ljudi normalnog indeksa tjelesne mase, dok je trošak liječenja pretilih ljudi 42,7% veći od troška liječenja ljudi s normalnim indeksom tjelesne mase. Koristeći model koji je razvila znanstvena skupina Vlade Ujedinjog Kraljevstva, *Foresight*, Rtveladze i sur. (2014) predvidjeli su kako će u Meksiku doći do porasta troška liječenja pretilost s \$806 milijuna u 2010. na \$1,7 milijardi u 2050. godini, a za Brazil su predvidjeli porast troškova liječenja s \$5.8 milijardi u 2010. na \$10,1 milijardi u 2050. godini (Rtveladze i sur., 2013).

### **2.1.3. Zdravstvene komplikacije uzrokovane pretilošću**

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost mijenjaju normalno fiziološko i biokemijsko funkcioniranje organizma. Dolazi do razvoja mnogih metaboličkih i hormonalnih disfunkcija te poremećaja rada mnogih organskih sustava. Distribucija viška masnoga tkiva može biti: pretežito u gornjem (abdominalnom) dijelu tijela, pretežito u donjem dijelu tijela ili podjednako u gornjem i donjem dijelu tijela. Nadalje, višak abdominalnog masnog tkiva može biti smješten subkutano (ispod kože) ili intraabdominalno (između organa trbušne šupljine, tzv. visceralno masno tkivo). Visceralno masno tkivo predstavlja najveći rizik za razvoj drugih komorbiditeta i bolesti. Razlog tome još sa sigurnošću nije utvrđen, ali istraživanja pokazuju kako je brzina razgradnje triglicerida u visceralnom masnom tkivu veća u odnosu na druge depozite masnoga tkiva što znači da visceralno masno tkivo otpušta više slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju. Isto tako, visceralno masno tkivo otpušta veće količine adipokina koji, između ostaloga, mogu modulirati funkciju imunološkog sustava. S anatomske gledišta, krvne žile iz visceralnog masnog tkiva ulijevaju se izravno u portalnu venu te stoga neki znanstvenici smatraju kako je izloženost jetre visokim koncentracijama slobodnih masnih kiselina ili adipokina iz visceralnog masnog tkiva razlog zbog kojeg dolazi do razvoja inzulinske rezistencije kod ljudi visokog ITM-a (Atkinson, 2013).

Raspodjela masnoga tkiva po tijelu najviše ovisi o spolu, dobi i etnicitetu. Nakupljanje viška masnoga tkiva u gornjem dijelu tijela dovodi do oblika tijela nazvanog androidni tip (ili oblik

jabuke) i dominantnije je u muškaraca, dok je nakupljanje masti u donjem dijelu tijela nazvano ginoidni tip (oblik kruške) i dominantnije je kod žena. Populacija Azije i Latinoamerikanci imaju tendenciju taloženja masti u intraabdominalom prostoru, dok Afroamerikanci imaju manje visceralnog masnog tkiva u odnosu na ostale etničke grupe istog ITM-a (Ali i Crowther, 2005).

Povezanost pretilosti i dijabetesa mellitusa tipa 2 (DM2) neosporiva je činjenica. Vjerojatnost da će doći do razvoja DM2 raste s višim stupnjevima pretilosti i dužim vremenskim trajanjem pretilosti, dakle što je netko duže vremena pretio izložen je većim zdravstvenim rizicima (Atkinson, 2013) što potvrđuju i statistički podaci koje su u meta-analizi iznijeli Kodama i sur. (2014) i zaključili kako je povećanje tjelesne mase u ranoj odrasloj dobi veći rizični faktor za razvoj DM2 u odnosu na povećanje tjelesne mase kasnije u životu. Sa svakim povišenjem tjelesne mase za 20% većim od idealne, udvostručava se rizik od pojave DM2 (Atkinson, 2013).

Inzulinska rezistencija je pojava smanjene osjetljivosti nekih tkiva na inzulin. Mehanizmi kojima pretilost dovodi do inzulinske rezistencije nisu potpuno jasni, ali pretpostavlja se kako važnu ulogu imaju povećana sinteza protuupalnih citokina npr. interleukina 6 (IL-6) i faktora tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), smanjen broj inzulinskih receptora ili njihova oštećenja.

Dislipidemija je pojam koji podrazumijeva povećanje serumskih koncentracija triglicerida, LDL (engl. *low-density lipoprotein*) i VLDL (engl. *very low-density lipoprotein*) kolesterola, apolipoproteina B te smanjenje serumskih koncentracija HDL (engl. *high-density lipoprotein*) kolesterola što u kombinaciji s povećanom koncentracijom LDL kolesterola pogoduje nastanku ateroskleroze. Mogući razlozi zbog kojih povećana tjelesna masa dovodi do dislipidemije su slijedeći: povećan unos masti prehranom, smanjena aktivnost lipoprotein lipaze - enzima koji ima važnu ulogu u hidrolizi triacilglicerola i izmjeni lipida između lipoproteina u cirkulaciji, inzulinska rezistencija koja doprinosi lipolizi i povećanju koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi što potiče dodatnu sintezu VLDL kolesterola u jetri (Choi i Ginsberg, 2011).

Pretilost utječe i na homeostazu hormona te dovodi do povišenih koncentracija kortizola (tzv. „hormon stresa“), adipocitokina TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 i IL-11 koji su markeri upalnih procesa, IL-8 koji povezuje pretilost s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Također, koncentracija angiotenzinogena, hormona koji se povezuje s hipertenzijom, je povećana u pretilih ljudi. S druge strane, u pretilih je ljudi značajno smanjena koncentracija adiponektina (adipocitokina koji

povećava inzulinsku osjetljivost) i hormona rasta koji sudjeluje u metabolizmu makronutrijenata, a u masnom tkivu potiče lipolizu (Atkinson, 2013).

Sve navedene metaboličke promjene koje se javljaju kao posljedica pretilosti ujedno su i čimbenici koji uzrokuju pojavu mnogih nezaraznih kroničnih bolesti počevši od kardiovaskularnih bolesti, bolesti probavnog i imunološkog sustava preko hormonskih poremećaja, reproduktivnih problema i oštećenja lokomotornog sustava do raznih karcinoma i psihičkih poremećaja poput depresije i anksioznosti (Atkinson, 2013). Kardiovaskularne bolesti uzrokovane pretilošću najviše doprinose povećanoj smrtnosti pretilih osoba te se stopa smrtnosti povećava linearno s povećanjem ITM-a kada je on veći od 25 kg m<sup>-2</sup>. Od bolesti probavnog sustava, kod pretilih osoba najčešće su bolesti žučnoga mjehura, prvenstveno formiranje žučnih kamenaca, zatim bolesti jetre među kojima dominira masna jetra (lat. *steatosis hepatis*) (Atkinson, 2013).

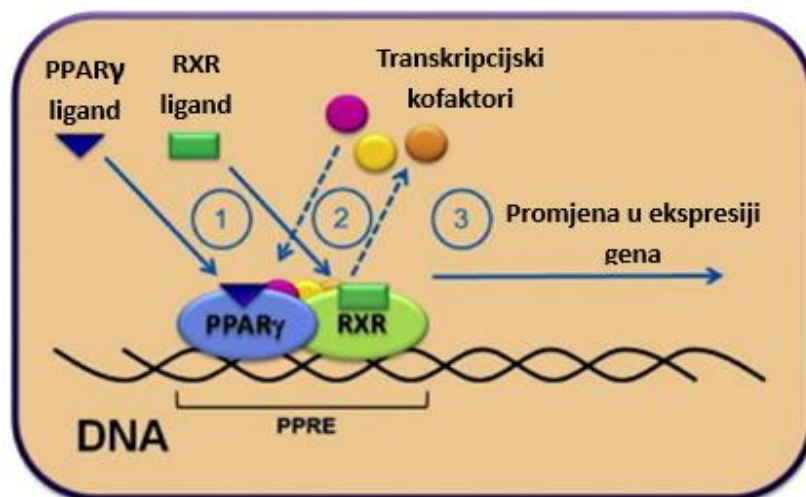
Važno je napomenuti kako su sve navedene metaboličke i fiziološke promjene reverzibilne. Smanjenje tjelesne mase vraća organizam u normalno stanje i smanjuje rizik od pojave bolesti što je možda i ključan dokaz koji potkrepljuje tvrdnju kako je upravo pretilost uzrok raznih metaboličkih poremećaja i bolesti (Atkinson, 2013).

## **2.2. GLAVNI MEHANIZAM ADIPOGENOG DJELOVANJA KSENOBIOTIKA**

### **2.2.1. Peroksisom proliferator-aktivirani receptor (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR*)**

Peroksisom proliferator-aktivirani receptor pripada superobitelji proteina nuklearnih receptora koji imaju ulogu transkripcijskih faktora aktiviranih ligandom (Tyagi i sur., 2011). Generalno, svi nuklearni receptori unatoč različitoj osjetljivosti prema ligandima, na N-terminalnom kraju imaju domenu čija je funkcija aktivacija transkripcije neovisna o ligandu (AF-1), središnju domenu koja je DNA vezujuća domena i u njoj se ponavljaju dva motiva cinkovih prstiju koji prepoznaju sekvencu u DNA i vežu se na nju, zglobnu regiju koja omogućuje proteinu fleksibilnost potrebnu za istodobnu dimerizaciju i vezanje na DNA te C-terminalnu regiju koja obuhvaća domenu za vezanje liganda, domenu za dimerizaciju te ima funkciju aktivacije transkripcije ovisne o ligandu (AF-2) (Chawla i sur., 2001).

Proces inicijacije transkripcije posredovan PPAR receptorima (Slika 1) započinje vezanjem agonističkog liganda na receptor što uzrokuje konformacijsku promjenu receptora. Ta promjena konformacije omogućuje heterodimerizaciju PPAR receptora s drugim nuklearnim receptorom – retinoidnim X receptorom (RXR). Nastali PPAR-RXR heterodimeri vežu se na PPRE sekvence (engl. *peroxisome proliferator response elements*) u promotorskim regijama ciljnih gena te vezanjem dodatnih koaktivatorskih proteina i otpuštanjem korepresora dolazi do inicijacije transkripcije (Wang i sur., 2014).



Slika 1. Shematski prikaz aktivacije transkripcije posredovane PPAR $\gamma$ : 1.) vezanje agonističkih liganda na PPAR $\gamma$  i RXR; 2.) otpuštanje korepresora i vezanje koaktivatora transkripcije 3.) započinje proces transkripcije ciljanog gena pod regulacijom PPAR $\gamma$  (prema Wang i sur., 2014).

PPAR receptori kontroliraju ekspresiju skupina gena uključenih u adipogenezu, metabolizam lipida, upalni odgovor i održavanje metaboličke homeostaze organizma (Wang i sur., 2014). Postoje tri izotipa PPAR-a: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  i PPAR $\beta/\delta$  koji su različito distribuirani po različitim tkivima u organizmu i imaju različite utjecaje na metabolizam. Tako je PPAR $\alpha$  eksprimiran u mišićnom tkivu, jetri, bubrezima i srcu te prvenstveno regulira gene koji sudjeluju u katabolizmu lipida i lipoproteina. PPAR $\beta/\delta$  je obilno eksprimiran u svim tkivima osim u jetri, a ima mnoge uloge među kojima i regulaciju metabolizma lipida i održavanje energetske ravnoteže u masnom tkivu, skeletnim mišićima i srcu.

PPAR $\gamma$  eksprimira se u dvije izoforme (PPAR $\gamma$ 1 i PPAR $\gamma$ 2) s istoga gena na način da se koriste različiti promotori i da dolazi do izrezivanja eksona tokom procesiranja primarnog transkripta. PPAR $\gamma$ 2 na *N*-terminalnom kraju (domena za aktivaciju transkripcije neovisna o ligandu) ima dodatnih 30 aminokiselinskih ostataka zbog čega je bolji aktivator transkripcije od PPAR $\gamma$ 1, a u fiziološkim se uvjetima eksprimira samo u bijelom i smeđem masnom tkivu. PPAR $\gamma$ 1 je eksprimiran u masnom tkivu, debelom crijevu i hematopoetskim stanicama te nešto slabije u mišićima, tankom crijevu, jetri, gušterači i bubrezima (Wang i sur., 2014).

### 2.2.2. Uloga PPAR $\gamma$

Smatra se kako većina adipogenih tvari djeluje tako da stimulira ekspresiju PPAR $\gamma$  ili da potiče njegovu aktivnost (Feng i sur., 2016). Mnogi autori navode kako je PPAR $\gamma$  glavni regulator diferencijacije adipocita, a osim toga inducira ekspresiju gena čiji produkti imaju ulogu u unosu lipida u stanicu, njihovom metabolizmu i skladištenju, a neki od njih su protein FATP-1 (engl. *fatty acid transport protein*) i FABP4/aP2 (engl. *fatty acid binding protein*) koji unose masne kiseline u stanicu, receptor za lipoproteine CD36, lipoprotein lipaza koja hidrolizira lipoproteine, acil-CoA sintetaza, glicerol kinaza, stearyl-CoA sintetaze i regulatorni protein SREBP-1 (engl. *sterol regulatory element-binding protein 1*) koji regulira sintezu sterola. U konačnici aktivacija ovih metaboličkih putova dovodi do akumuliranja triglicerida u masnim stanicama (Evans i sur., 2004). Dodatno, utječe na homeostazu glukoze, metabolizam i regulaciju upalnog odgovora stanica imunskog sustava te kontrolira proliferaciju stanica (Wang i sur., 2014). Barak i sur. (1999) iznijeli su *in vivo* dokaz o esencijalnosti uloge PPAR $\gamma$  u diferencijaciji preadipocita u adipocite. Kod embrija miševa s mutacijom u genu za PPAR $\gamma$  koja je onemogućila vezanje liganda na receptor i vezanje receptora na DNA došlo je do potpunog izostanka razvoja masnoga tkiva. Isto tako *in vitro* eksperimenti dokazali su kako je ekspresija PPAR $\gamma$ 2 dostatna za diferencijaciju NIH 3T3 stanica u staničnu liniju adipocita (Tontonoz i sur., 1994).

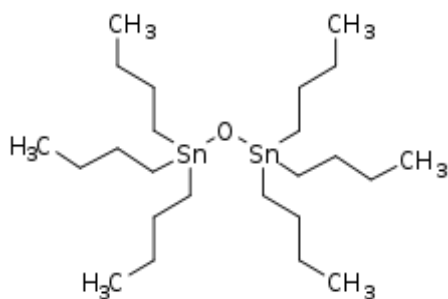
Endogeni ligand koji se visoko specifično veže na PPAR $\gamma$  još nije otkriven, ali PPAR $\gamma$  mogu aktivirati masne kiseline i njihovi derivati, posebice eikozanoidi te polifenolne molekule poput resveratrola. Stoga neki znanstvenici smatraju kako PPAR djeluje kao fiziološki senzor lipida koji se nespecifično može aktivirati raznim lipidnim molekulama (Inoue, 2005; Wang i sur., 2014). PPAR $\gamma$  ima veliki utor za vezanje liganda u obliku slova Y s volumenom oko 1,440 Å<sup>3</sup> dok drugi

nuklearni receptori imaju regije za vezanje liganda volumena oko  $600 \text{ \AA}^3$  do  $1,100 \text{ \AA}^3$ . Razlog postojanja ovako velikog utora kod PPAR $\gamma$  mogla bi biti upravo činjenica kako je njegova biološka funkcija upravo to da se aktivira kao odgovor na formiranje skupa povezanih liganada, a ne samo jednim specifičnim ligandom (Itoh i sur., 2008). Međutim, ovakva struktura receptora pogoduje i vezanju ksenobiotika što dovodi do narušavanja metaboličke homeostaze organizma. Bilo koja molekula lipofilnog karaktera ima potencijal za vezanje na PPAR $\gamma$  kao njegov agonistički ligand čime će dovesti do pojačane adipogeneze i sladištenja masnoga tkiva u adipocite.

## 2.3. KSENOBIOTICI S ADIPOGENIM DJELOVANJEM

### 2.3.1. Tributilkositar (TBT - *Tributyltin*)

Tributilkositar (TBT) se koristi u poljoprivredi i industriji kao sredstvo za premazivanje brodova koje spriječava rast algi te se kroz takvu uporabu široko rasprostranio u okolišu, a u ljudski organizam može se unijeti preventivno konzumacijom ribe i morskih plodova u kojima je došlo do bioakumulacije TBT-a (Kirchner i sur., 2010). Na Slici 2 prikazana je struktura bis (tributilkositar) oksida često korištenog biocidnog sredstva u protuobraštajnim bojama.



Slika 2. Bis (tributilkositar) oksid (prema Lemos i sur., 2011)

Grün i sur. (2006) pokazali su kako se tributilkositar (TBT), iako strukturno drugačiji od lipidnih liganada, u nanomolarnim koncentracijama može vezati na domenu za vezanje liganda u PPAR $\gamma$  i djelovati kao njegov aktivator. Nadalje, pokazali su da TBT ima *in vitro* adipogeni učinak. U

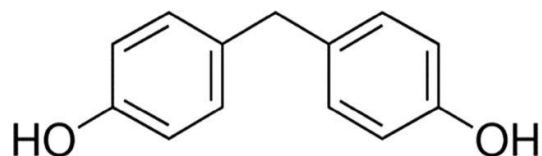
staničnoj liniji 3T3-L1 preadipocita tretiranih TBT-om bilo je 7 puta više diferenciranih adipocita u odnosu na kontrolnu skupinu. K tome, *real-time* PCR analiza pokazala je kako je kod tretmana s TBT-om došlo do povećanja ekspresije mRNA koja kodira za AP2 (protein za vezanje masnih kiselina) 5 puta nakon 24 sata i 45 puta nakon 72 sata. Dobili su i pozitivne *in vivo* rezultate na utjecaj TBT-a na adipogenezu. Nakon intraperitonealnog tretmana miševa TBT-om (0,3 mg kg<sup>-1</sup> tjelesne mase (TM)) došlo je do povećane ekspresije ranog markera adipogeneze C/EBPβ u masnom tkivu, jetri i najizraženije u testisima gdje je povećanje ekspresije bilo više od 10 puta veće u odnosu na kontrolnu skupinu. Osim utjecaja na diferencijaciju adipocita, zamjećen je i *in vivo* utjecaj TBT-a na ekspresiju gena za proteine koji sudjeluju u unosu masnih kiselina u stanicu i sintezi triglicerida. U hepatocitima je došlo do povećane ekspresije mRNA za FATP, acetil-CoA karboksilazu, fosfoenolpiruvat karboksikinazu i sintazu masnih kiselina. Utjecaj TBT-a na *in utero* razvoj miša promatrali su na način da su trudne miševe tretirali s 0,05 ili 0,5 mg kg<sup>-1</sup> TM TBT-a od 12. do 18. gestacijskog dana te žrtvovali dio mladunaca odmah nakon okota. Rezultati su pokazali kako je došlo do značajno povećanih količina masnoga tkiva u dojčkama i na preponama što može biti rezultat povećane akumulacije lipida u adipocitima ili povećanog broja samih adipocita, a u jetri su bili vidljivi znakovi steatoze. Dio mladunaca žrtvovano je u 10. tjednu nakon okota te su imali statistički neznačajno manju tjelesnu masu u odnosu na kontrolnu skupinu, a mužjaci su imali veće nakupine epididimalnog masnog tkiva za 20% u odnosu na kontrolnu skupinu. Punoglavci žaba tretirani su dozom TBT-a od 1 do 10 nM što odgovara niskoj dozi izloženosti u okolišu. Došlo je do pojave masnih stanica u i oko gonadnih žlijezda te do pojave ektopičnog masnog tkiva, a porast udjela masnoga tkiva je bio u pozitivnoj korelaciji s dozom izloženosti (Grün i sur., 2006). Iz navedenih rezultata ovoga eksperimenta može se pretpostaviti kako je TBT kemijski stresor koji aktivacijom PPARγ-RXR heterodimera dovodi do promjena u održavanju lipidne homeostaze i broja adipocita nakon kronične izloženosti tokom života ili tokom embrionalnog ravoja (Grün i sur., 2006).

Zhang i sur. (2016) ispitali su kako okolišna doza TBT-a (2,44 i 24,4 ng L<sup>-1</sup>) utječe na količinu unesene hrane i metabolizam u zlatne ribice (*Carassius auratus*). Nakon 54 dana ekspozicije TBT-u došlo je do povećanja tjelesne mase i unosa hrane. Paralelno, došlo je do povećane ekspresije gena za neuropeptid Y koji stimulira unos hrane te do smanjene ekspresije gena za neuropeptid POMC, transkript reguliran kokainom i amfetaminom (engl. *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*, CART), grelin i kortikotropin otpuštajući faktor (engl. *corticotropin-releasing hormone*, CRH/CRF). Smanjenje ekspresije navedenih peptida može biti

razlog zbog kojeg je došlo do povećanog unosa hrane jer ti peptidi kada su normalno eksprimirani imaju anoreksogeni učinak i inhibiraju unos hrane (Zhang i sur., 2016).

### 2.3.2. Bisfenol A (BPA) i bisfenol S (BPS)

Bisfenol A (engl. *bisphenol A*, BPA, Slika 3.) upotrebljava se za izradu polikarbonatnih plastika koje se koriste primarno u proizvodnji ambalaže za hranu, pića i medicinske proizvode. Prolazi kroz placentalnu barijeru i izlučuje se mlijekom te oponaša djelovanje estrogena (narušava endokrinu homeostazu) iako je njegov afinitet za vezanje na estrogenske receptore slab (Feroe i sur. 2017).



Slika 3. Bisfenol A (BPA) (prema Zaborowska i sur., 2019)

Wei i sur. (2011) tretirali su štakore oralno dozama BPA od 50, 250 i 1250  $\mu\text{g kg}^{-1}$  na dan tokom gestacije i laktacije. Doza od 50  $\mu\text{g kg}^{-1}$  odgovara serumskoj koncentraciji BPA od 1  $\text{ng ml}^{-1}$  što odgovara nižim razinama serumskih koncentracija BPA zabilježenima kod ljudi (Taylor i sur., 2011). Po okotu potomstvo je hranjeno normalnom prehranom ili prehranom s povećanim udjelom masti. Potomci štakora tretiranih dozom od 50  $\mu\text{g kg}^{-1}$  i hranjeni normalnom prehranom imali su veću tjelesnu masu, povišenu razinu inzulina te intoleranciju glukoze, dok je kod potomaka hranjenih visokomasnom prehranom do navedenih efekata došlo u ranijoj dobi i u jačem intenzitetu. Dodatno, došlo je i do povećanog udijela masnoga tkiva s većim adipocitima u odnosu na kontrolnu skupinu te do značajno povišene razine triglicerida i LDL kolesterola, a smanjene razine HDL kolesterola kod potomaka na visokomasnoj prehrani. Razina serumskog leptina također je bila značajno viša u potomstvu perinatalno tretiranom s 50  $\mu\text{g kg}^{-1}$  BPA u odnosu na kontrolu. Zanimljivo, grupe tretirane višim dozama BPA nisu pokazale povećanje tjelesne mase, promjene u serumskim koncentracijama ispitivanih parametara niti je došlo do



poremećenog metabolizma glukoze niti na jednoj od prehrana. Perinatalni tretman štakora BPA-om doveo je do povećanja tjelesne mase i udjela masti te do razvoja metaboličkog sindroma u odrasloj dobi potomstva samo u referentnoj dozi od 50n  $\mu\text{g kg}^{-1}$ , a visokomasna prehrana pojačala je štetan metabolički učinak BPA (Wei i sur., 2011). Do zaključka kako niže doze endokrinog disruptora BPA mogu imati veći toksikološki efekt od viših doza izloženosti došli su i Babić i sur. (2016) u studiji na gnojnoj glisti (*Eisenia fetida*).

Iako postoje radovi čiji su rezultati u skladu s opisanim eksperimentima, postoji i nekolicina onih gdje učinak BPA na metaboličke alternacije nije zamijećen ili je slabo zamijećen. Schneyer (2011) te Rubin i sur. (2019) stoga ističu kako je potrebno razviti standardizirani životinjski model testiranja koji će se moći ekstrapolirati na ljude te u kojem će biti definirano optimalno doziranje, način doziranja i kritični period ekspozicije. Do uspostave ovakvoga modela naglašavaju kako je potrebno u rezultatima istraživanja navoditi serumske koncentracije BPA u majkama, embrijima i potomcima te detaljne uvjete u kojima je istraživanje provedeno. Potrebno je utvrditi molekularni i epigenetski mehanizam djelovanja BPA. Rubin i sur. (2019) uz sve navedeno došli su do zaključka kako je pojavnost pretilog fenotipa potomaka dosljedno uočena i reproducibilna u svim istraživanjima u kojima su eksperimentalni uvjeti strogo održavani. Zbog kemijske strukture BPA smatra se kako bi njegovo djelovanje moglo biti posredovano vezanjem na estrogenske receptore  $\alpha$  i  $\beta$ , estrogenski receptor  $\gamma$  te na transmembranske verzije estrogenskih receptora kao što je G protein vezujući receptor 30 (engl. *G protein-coupled receptor 30*, GPR30). Ovi receptori imaju ulogu u regulaciji genske ekspresije pa svaka alternacija njihovog djelovanja može izazvati promjene u diferencijaciji i sazrijevanju stanica tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja (Anderson i sur., 2013; Walley i Roepke., 2018).

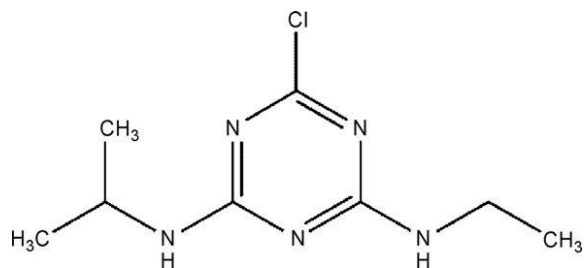
Diaz Weinstein i sur. (2013) nakon tretmana štakora BPA-om došli su do rezultata kako tretirane životinje imaju jaču preferenciju za okus slatke otopine saharoze i saharina u odnosu na kontrolnu skupinu, a do istih su opažanja za pojačanu preferenciju slatkoga u štakora perinatalno tretiranih BPA-om došli i Boudalia i sur. (2014). U posljednjih je desetak godina smanjena uporaba BPA u dječjim igračkama i bočicama te u ambalaži za hranu te su ga zamijenile srodne kemikalije - bisfenol S (BPS) i bisfenol F (BPF). Njihov utjecaj na apetit, osjećaj gladi i sitosti, endokrini sustav, hormonsku homeostazu te adipogeni potencijal potrebno je dalje istraživati jer su i u ovom području dostupna istraživanja prilično oprečna (Walley i

Roepke., 2018). Jedno je istraživanje pokazalo kako su mužjaci miša, koji su u gestacijskom periodu od 8. dana do 21. dana nakon rođenja bili izloženi BPS-u, pokazali nižu tjelesnu masu i povećanu srednju brzinu kretanja (Kim i sur., 2015) dok je drugo istraživanje došlo do rezultata koji pokazuju povećanu tjelesnu masu mužjaka hranjenih visokomasnom prehranom uslijed gestacijske i kronične izloženosti BPS-u tijekom odrasle dobi u odnosu na kontrolnu skupinu. BPS je inducirao promjene u ekspresiji mRNA gena koji sudjeluju u održavanju homeostaze masnoga tkiva (PPAR  $\gamma$ , hormon osjetljiva lipaza, receptor za inzulin, adiponektin i supresor citokinskih signala 3 (SOCS3)) (Ivry Del Moral i sur., 2016).

### 2.3.3. Agrokemikalije

#### 2.3.3.1. Atrazin

Atrazin (Slika 4.) je drugi po redu najkorišteniji herbicid u SAD-u i Australiji, a djeluje tako da inhibira proces fotosinteze na način da se ireverzibilno veže na protein koji veže plastokinon te na taj način onemogućuje prijenos elektrona (Gupta i sur., 2020).



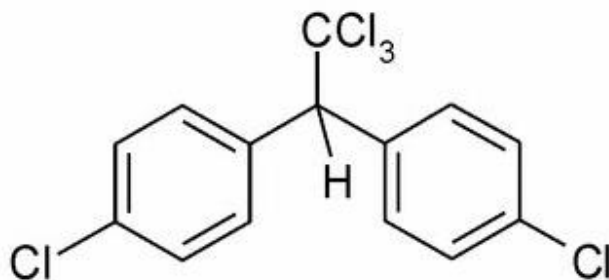
Slika 4. Molekularna struktura herbicida atrazina (prema Vera i sur., 2009)

Ovaj je protein dio fotosustava II tilakoidne membrane kloroplasta pa atrazin inhibira prijenos elektrona. S obzirom da kompleksi I i III iz lanca prijenosa elektrona u mitohondriju imaju slična vezna mjesta, pretpostavljeno je da bi se atrazin mogao vezati na ta mjesta i suprimirati oksidativnu fosforilaciju u mitohondriju. Stoga su Lim i sur. (2009) proveli istraživanje u kojem se promatralo hoće li kronična izloženost atrazinu dovesti do inzulinske rezistencije i pretilosti uzrokovane oštećenjem funkcije mitohondrija. U periodu od 5 mjeseci štakorima je aplicirana doza od 30 ili 300  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$  kroz vodu za piće. Došlo je do smanjenja brzine bazalnog

metabolizma, povećane tjelesne mase, pojave intraabdominalnih nakupina masnoga tkiva i inzulinske rezistencije bez promjene u količini unesene hrane ili promjene u razini tjelesne aktivnosti u odnosu na kontrolnu skupinu. Kod grupe štakora hranjene visokomasnom prehranom dodatno je pogoršana inzulinska rezistencija i došlo je do pojave pretilosti. Ovakvi su ishodi rezultat inhibicije oksidativne fosforilacije u mitohondrijima što je dovelo do smanjene potrošnje kisika. Na temelju rezultata ove studije može se zaključiti kako je okolišna izloženost atrazinu rizičan faktor za razvoj pretilosti osobito u kombinaciji s visokomasnom prehranom (Lim i sur., 2009). Mongobrojne znanstvene studije potvrdile su povezanost između izloženosti čovjeka agrokemikalijama (poput atrazina) i pojave pretilosti te također između prenatalne izloženosti i razvoja pretilosti u djece (Ren i sur., 2020).

### 2.3.3.2. Diklor-difenil-trikloroetan (DDT)

DDT prikazan na Slici 5 je spoj bez boje i mirisa, pripada skupini organoklornih spojeva i koristi se kao insekticid (Gupta i sur., 2020). Osnovna kemijska struktura većine aktivnih tvari insekticida strukture i djelovanja sličnih DDT-u se sastoji od dva *p*-supstituirana fenilna prstena međusobno povezana mono-supstituiranim metilenskim mostom (Murati i sur., 2014).



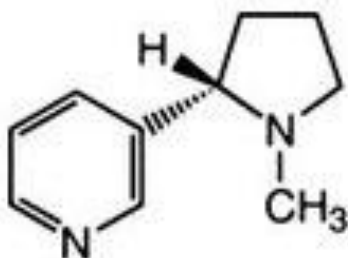
Slika 5. Diklor-difenil-trikloroetan (DDT) (prema Betson, 2006)

Adipogeni učinak DDT-a posredovan je nuklearnim receptorom PPAR $\gamma$  na način da izloženost DDT-u može dovesti do pojačane ekspresije samog receptora ili DDT djeluje kao agonistički ligand PPAR $\gamma$  te izravnim vezanjem na receptor pokreće kaskadu reakcija koje dovode do

pojačane adipogeneze i ekspresije proteina pod regulacijom PPAR $\gamma$  kao što su lipoprotein lipaza i FABP4. Pokazalo se kako tretman humanih mezenhimskih matičnih stanica (engl. *mesenchymal stem cells*, MSC) DDT-om dovodi do povećane ekspresije mRNA koja kodira za PPAR $\gamma$ , lipoprotein lipazu i leptin. Ekspresija gena u stanicama tretiranima DDT-om i onima tretiranima estrogenom bila je slična pa se pretpostavlja kako DDT djeluje posredstvom estrogenih receptora (Strong i sur., 2014). Povišene prenatalne razine DDT-a do određene su mjere povezane s dobivanjem na gestacijskoj masi prema prospektivnoj kohortnoj studiji u trudnih žena (Ren i sur., 2020). Kohorotna studija koju su proveli Warner i sur. (2013) nije utvrdila statistički značajnu povezanost *in utero* izloženosti DDT-u i DDE-u (diklor-difenil-dikloretilenu) sa statusom pretilosti u sedmogodišnje djece, međutim kako je tjelesna masa djece praćena u dobi od 2, 3.5, 5 i 7 godina starosti zamjećen je trend porasta tjelesne mase s povećanjem dobi djece.

#### 2.3.4. Nikotin

Nikotin (Slika 6) jedan je od sastojaka duhanskoga dima.



Slika 6. Nikotin (prema Hukkanen i sur., 2005)

Epidemiološke studije pokazuju kako pušenje tokom trudnoće dovodi do povećane prevalencije pretilosti u djece, dok pušenje nakon trudnoće (izloženost djeteta pasivnom pušenju) nije značajno povezano s razvojem pretilosti u djece te se zaključuje kako *in utero* ekspozicija sastojcima duhanskog dima povećava rizik od razvoja pretilosti (Toschke i sur., 2002). U prilog ovakvim rezultatima epideomiološkim studija govore i mnoge toksikološke animalne studije. Gao i sur. (2005) zabilježili su povećanje epididimalnih, perirenalnih i mezenteričkih masnih naslaga

u odraslih štakora (nakon 10 tjedana starosti) koji su prenatalno bili izloženi nikotinu te povećanu količinu perivaskularnog masnog tkiva u potomstvu tretiranih štakora. Somm i sur. (2008) došli su do istih rezultata i uočili povećanje epididimalnih masnih naslaga nakon *in utero* ekspozicije nikotinu što objašnjavaju povećanom diferencijacijom adipocita. Nadalje, uočena je hipertrofija adipocita uzrokovana povećanom ekspresijom gena za proteine koji imaju adipogeni učinak, došlo je do povećanja tjelesne mase nakon prestanka laktacije, do pojačanog taloženja masnoga tkiva kod grupa hranjenih visokomasnom prehranom, intolerancije glukoze u kombinaciji s inzulinskom rezistencijom te do smanjene fizičke aktivnosti u usporedbi s kontrolnom skupinom. Pojačano skladištenje masnoga tkiva uzrokovano prenatalnom ekspozicijom nikotinu moglo bi objasniti nekoliko mehanizama: pojačan prijenos masnih kiselina iz masnog tkiva majke u fetalnu cirkulaciju, stimulatorni učinak nikotina na povećanu ekspresiju receptora PPAR $\gamma$ , smanjena tjelesna aktivnost, smanjenje razine hladnoćom potaknute termogeneze što je uzrokovano promjenama u reakciji simpatičkih živčanih tkiva na stimulaciju adrenalinom i noradrenalinom (Somm i sur., 2008).

### **2.3.5. Teški metali**

Teški metali poput žive, olova, arsena i kadmija široko su rasprostranjeni u čovjekovom okolišu. Mnogobrojni faktori utječu na njihovu toksičnost, a neki od njih su: kemijski oblik unesenog teškog metala (anorganski i organski oblici arsena ili žive, npr. organske forme žive poput metil-žive i dimetil-žive su najtoksičniji oblici spomenutih teških metala), način ekspozicije (akutna/kronična), koncentracija, vrijeme, biodostupnost, metaboličke interakcije teških metala s esencijalnim metalima, formiranje metal-protein kompleksa, te stil života, način prehrane, status imunološkog sustava i starosna dob izloženog pojedinca (Deshpande, 2002).

Uočeno je kako je prenatalna izloženost ljudi olovu (Pb) i kadmiju (Cd) povezana s manjom porođajnom masom (Sanin i sur., 2001; Tian i sur., 2009). Druge studije, oprečno navedenom, koreliraju perinatalnu izloženost olovu s povećanom tjelesnom masom samo u muških potomaka miševa (Wu i sur., 2016). Promjene u kontroli upalnog odgovora, oksidacijskog stresa i osjetljivosti na inzulin mogu imati važnu ulogu u razvoju pretilosti posredovane olovom i kadmijem (Gupta i sur., 2020).

Sun i sur. (2017) pokazali su kako izloženost olovu dovodi do povećanja tjelesne mase štakora u ovisnosti o dozi. Sekvencioniranjem genoma hepatocita utvrdili su kako je došlo do hipermetilacije regija DNA koje kodiraju za enzime uključene u metabolizam lipida i glukoze.

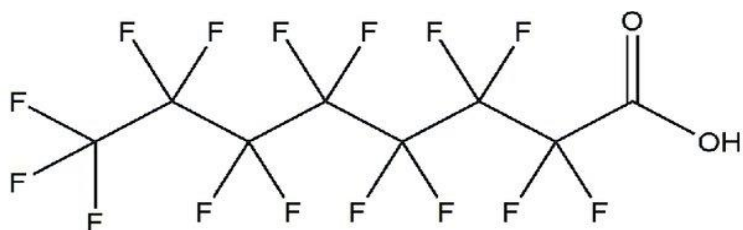
Grupa belgijskih znanstvenika počela je ispitivati adipogene učinke metil-žive. Prvi rezultati do kojih su došli prilikom tretmana preadipocita pastrve s 0, 0,3, 1,7 ili 3,8 mM koncentracijama metil žive pokazuju povećanu akumulaciju masnih kiselina kod tretmana najvećom koncentracijom, a došlo je i do povećane ekspresije gena za sintazu masnih kiselina i za perilipin. Metil-živa je pokazala svojstva adipogenog ksenobiotika, a Tinant i sur. (2020) nastavljaju s daljnim eksperimentima kako bi se utvrdio mehanizam njenog adipogenog djelovanja.

Arsen je također metal za koji se smatra da ima adipogeno djelovanje. Prirodno se nalazi u sastavu tla i stijena, otapanjem dospijeva u podzemne vode, a do izloženosti arsenu dolazi se ingestijom kontaminirane vode i hrane. Drugi načini na koje dolazi do izloženosti arsenu su udisanjem te, rijetko, dermalnom apsorpcijom. Osim vode za piće, prehrambeni izvori anorganskog arsena su prvenstveno riža i alge (Tippairote i sur., 2019), a značajne količine mogu se naći i u soku od jabuke, vinu, pivu i piletini (Eick i Steinmaus, 2020). Animalne studije pokazuju kako izloženost arsenu tokom prenatalnog razvoja i ranog života može uzrokovati ili doprinijeti razvoju pretilosti (Eick i Steinmaus, 2020). *In utero* i postnatalna ekspozicija trovalentnom arsenu, koncentracije 100 ppm, u vodi za piće kombinirana s visokomasnom prehranom dovela je do oštećenja jetre, utjecala je na ekspresiju određenih gena i uzrokovala promjene u metabolizmu kod izloženih miševa. Jetra tretiranih miševa imala je veću masu, veću razinu triglicerida, slobodnih masnih kiselina i kolesterola u odnosu na kontrolu te je došlo do pojave fibroze jetre. Utvrđeno je kako je ekspresija gena za enzime koji sudjeluju u lipogenezi, sintezi masnih kiselina i njihovom skladištenju povećana, a povećana je i ekspresija mRNA za PPAR $\gamma$  što pogoduje skladištenju masti u adipocitima. U tretiranoj grupi zamjećen je značajan porast rizičnih čimbenika za razvoj metaboličkog sindroma kao što su povećanje tjelesne mase, pojava inzulinske rezistencije, hiperglikemije i povećane razine serumskih triglicerida u odnosu na kontrolnu grupu. Smanjena je koncentracija intermedijera ciklusa limunske kiseline u serumu, pretpostavlja se zbog smanjene aktivnosti enzima izocitrat dehidogenaze. Smanjena učinkovitost ciklusa limunske kiseline dovodi do povećanja koncentracije acetil-CoA koji se prevodi u ketonska tijela te se njihova koncentracija u serumu povećava (Ditzel i sur., 2016).

Adebayo i sur. (2015) u svom istraživanju, pri izloženosti miševa istoj koncentraciji arsena od 100 ppm, također su uočili povećanu ekspresiju gena uključenih u sintezu lipida, a Garciafigueroa i sur. (2013) utvrdili su hipertrofiju adipocita u epididimalnom masnom tkivu nakon izloženosti arsenu. S druge strane, ljudske epidemiološke studije nisu pokazale dosljedne rezultate koji povezuju izloženost arsenu s povećanjem tjelesne mase (Eick i Steinmaus., 2020). Među tajvanskim adolescentima utvrđena je niža doza arsena u urinu pretelih ispitanika u odnosu na ispitanike normalne tjelesne mase (Su i sur., 2012; Lin i sur., 2014), a Bulka i sur. (2017) usporedbom koncentracija urinarnog arsena i ITM-a ispitanika nisu uočili povezanost između izloženosti arsenu i pojave pretilosti. Trenutno dostupni radovi daju oprečne rezultate, ali sugeriraju kako arsen negativno utječe na metabolizam bijeloga masnoga tkiva te ga stoga možemo smatrati potencijalnim obezogenom, iako su potrebne dodatne studije kako bi se sa sigurnošću utvrdilo uzrokuje li izloženost arsenu rizik od pojave pretilosti (Ceja-Galicia i sur., 2017).

### 2.3.7. Perfluorooktanska kiselina (PFOA)

Perfluorooktanska kiselina (PFOA, Slika 7) je surfaktant koji se koristi u proizvodnji neprijanjajućeg pribora za kuhanje, posuda za mikrovalnu pećnicu, vodootporne odjeće te u sredstvima za uklanjanje mrlja s tepiha i madraca, a akumulira se u jetri i bubrezima (Gupta i sur., 2020).



Slika 7. Perfluorooktanska kiselina, PFOA (prema Post i sur., 2017)

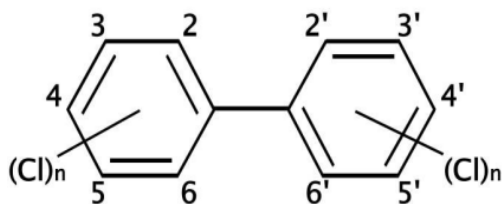
Nakon perinatalne izloženosti miševa PFOA, u srednjem periodu života tretiranih miševa došlo je do razvoja inzulinske rezistencije i povećane serumske koncentracije leptina kod skupina koje su tretirane najnižim koncentracijama PFOA (0,01 i 0,1 mg kg<sup>-1</sup> TM), a tjelesna masa, koja se po okotu nije razlikovala u odnosu na kontrolnu skupinu, u srednjem periodu života značajno se povećala kod grupa perinatalno tretiranih PFOA-om. Međutim, rezultati ove studije ne mogu se direktno ekstrapolirati na čovjeka te su potrebne dodatne epidemiološke studije kako bi se utvrdilo uzrokuje li izloženost PFOA tijekom perinatalnog razvoja povećan rizik od razvoja pretilosti kod ljudi (Hines i sur., 2009). Zbog kemijske strukture slične masnim kiselinama, pretpostavlja se kako je mehanizam adipogenog djelovanja PFOA posredovan vezanjem na PPAR $\gamma$  (Gupta i sur., 2020).

### **2.3.7. Poliklorirani bifenili (PCB)**

PCB su industrijske kemikalije korištene u raznim industrijama u proizvodnji elektroničke opreme, izolacijskih materijala, boja i lakova na bazi ulja, itd. Iako je njihovo korištenje u SAD-u zabranjeno još 1979., a u svijetu 2001. godine Stockholmskom konvencijom o postojećim onečišćujućim organskim tvarima, zbog svoje kemijske strukture koja sadrži fenilni prsten s vezanim atomima klora, PCB su izrazito termodinamički stabilne molekule sa sposobnošću bioakumulacije te ih se i dalje može detektirati u okolišu i u živim organizmima. U okoliš mogu dospjeti uslijed nepravilnog odlaganja otpada koji sadrži PCB, a zatim i u ljudski organizam konzumacijom kontaminirane hrane životinjskog porijekla, zrakom ili preko kože. Lako se apsorbiraju u organizam te se akumuliraju u masnom tkivu i jetri (Dirinck i sur., 2011).

Osnovna molekularna struktura PCB-a je prikazana na Slici 8. Supstituirani atomi klora u molekuli PCB-a se mogu nalaziti u *ortho* (2, 2', 6, 6'), *meta* (3, 3', 5, 5') i *para* položaju (4, 4'). Benzenski prstenovi mogu rotirati oko veze koja ih spaja tvoreći različite konfiguracije s dva moguća idealna ishoda obzirom na položaj u ravnini. Konfiguracija može biti planarna (kada se dva benzenska prstena nalaze u istoj ravnini) i neplanarna (u kojoj se benzenski prstenovi nalaze pod kutem od 90°). Stupanj planarnosti ovisi o broju supstituiranih atoma klora u *ortho* položaju. Supstitucija atoma vodika s većim atomima klora u *ortho* položaju uzrokuje rotaciju benzenskih prstenova i gubitak planarne konfiguracije (ATSDR, 2000).





Slika 8. Strukturna formula PCB-a (prema ATSDR, 2000)

U ljudskom je serumu najzastupljeniji PCB-153 (2,2',4,4',5,5'-heksaklorobifenil) te je u jednoj studiji na miševima ispitivan njegov učinak na adipogenezu i metabolizam lipida. Kod miševa tretiranih PCB-153 i hranjenih visokomasnom prehranom došlo je do povećanja tjelesne mase i udjela visceralnog masnog tkiva, u serumu je povećana koncentracija nekih adipokina, a u jetri je došlo do razvoja steatoze dok kod miševa tretiranih PCB-153 i hranjenih normalnom prehranom nije došlo do ovakvih rezultata. Izloženost PCB-153 uzrokovala je smanjenu ekspresiju gena za enzime koji sudjeluju u putu  $\beta$ -oksidacije, a pojačana je ekspresija gena iz metaboličkih putova sinteze lipida u hepatocitima (Wahlang i sur., 2013).

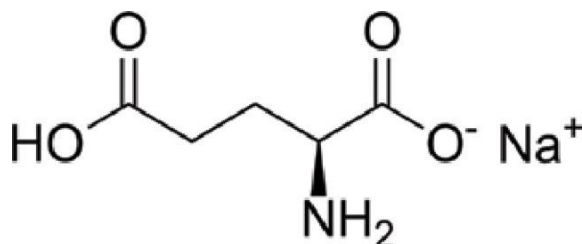
Studija koju su proveli Arsenescu i sur. (2008) iznosi dokaze kako bi adipogeni mehanizam djelovanja PCB-a mogao biti posredovan vezanjem na aril-ugljikovodični receptor (engl. *aryl hydrocarbon receptor*, AhR). AhR je transkripcijski faktor koji se aktivira kada se na njega vežu ligandi, molekule postojanih onečišćujućih organskih tvari (engl. *persistent organic pollutants*, POPs) među koje se ubrajaju DDT, njegov razgradni produkt DDE te poliklorirani bifenili (PCB). Kako bi utvrdili hoće li izloženost PCB-77 dovesti do pretilosti *in vivo* i je li djelovanje AhR transkripcijskog faktora odgovorno za povećanje tjelesne mase, miševima divljeg tipa i AhR  $-/-$  mutantima aplicirano je 4 puta po 49 mg kg<sup>-1</sup> PCB-77, intraperitonealno. Kod miševa divljeg tipa došlo je do povećanja tjelesne mase za razliku od mutanata AhR  $-/-$  kod kojih nije došlo do povećanja tjelesne mase. Iz ovih se rezultata izravno može zaključiti kako je mogući mehanizam djelovanja preko kojeg PCB-77 dovodi do povećanja TM posredovan aril-ugljikovodičnim receptorom.

Kaya i sur. (2002) proveli su istraživanje koristeći rekonstruiranu smjesu PCB-a koja se 80-85% podudarala s različitim vrstama polikloriranih bifenila, njihovim koncentracijama i međusobnim omjerima kao u humanom mlijeku. Ženkama štakora je aplicirano 0, 0,5, 2 ili 4 mg kg<sup>-1</sup> tjelesne

mase navedene smjese PCB-a s početkom 50 dana prije parenja, svaki dan sve do okota mladunaca. Kod muških je potomaka došlo do povećanja konzumacije otopine saharina za 22%, 20% odnosno 28% za skupine izložene dozama od 0,5, 2 odnosno 4 mg kg<sup>-1</sup> smjese PCB-a u gestacijskom razdoblju. Autori smatraju kako je uzrok ovakvom ponašanju smanjena razina serumskog testosterona. Do istih su rezultata došli Hany i sur. (1999) koji su utvrdili kako je u muških potomaka koji su bili izloženi smjesi polikloriranih bifenila *in utero* došlo do smanjene koncentracije serumskog testosterona i smanjene mase testisa u odrasloj dobi te su pokazivali bihevioralnu feminizaciju u vidu preferencije slatkog. Ovakve rezultate pripisuju dugoročnim promjenama u neuronskoj organizaciji mozga do kojih je dovela modulirana aktivnosti enzima aromataze (CYP 19) koji provodi konverziju testosterona u 17 $\beta$ -estradiol.

### 2.3.8. Mononatrijev glutaminat (MSG)

Mononatrijev glutaminat (engl. *monosodium glutamate*, MSG, Slika 9) je natrijeva sol glutaminske kiseline (Gupta i sur., 2020).



Slika 9. Mononatrijev glutaminat (MSG) (prema Rahman i Asiri, 2017)

Može se naći u algama, gljivama, rajčicama i grožđu, a sintetski se proizvodi fermentacijom škroba i koristi kao aditiv u prehrambenoj industriji pod brojem E 621. Kao pojačivač okusa dodaje se u slane grickalice, umake, suhomesnate proizvode i sl. te hrani daje specifičan mesni okus, tzv. umami okus (Gupta i sur., 2020). Za sada je nedovoljno toksikoloških studija iz kojih bi se moglo izvoditi zaključke o točnom adipogenom učinku MSG-a, ali nekoliko epidemioloških studija iznosi konzistentne opservacije kako s povećanom konzumacijom MSG-a dolazi do povećanog rizika od prekomjerne tjelesne mase (He i sur., 2008; He i sur., 2011; Insawang i

sur., 2012). U *in vitro* studiji na staničnoj liniji pGIP/neo: STC-1 enteroendokrinih stanica nakon 72 sata izloženosti prehranbenim dozama MSG-a došlo je do pojave preletalne citotoksičnosti i smanjenja sekrecije enteroendokrinog hormona GLP1 (glukagonu sličnog peptida 1) koji sudjeluje u regulaciji sitosti i otpuštanju inzulina. Pretpostavlja se kako MSG povećava rizik od razvoja pretilosti na način da modulira hormonsku homeostazu (Shannon i sur., 2017).

### 3. ZAKLJUČAK

Porast prevalencije pretilosti, osobito u današnje vrijeme, postao je ozbiljan javnozdravstveni problem. Uz nezadovoljavajuću prehranu i smanjenje tjelesne aktivnosti, razni ksenobiotici koji su prisutni u okolišu mogu biti jedan od etioloških čimbenika razvoja debljine i njezine rastuće prevalencije. Razdoblje ranog razvoja (*in utero*, novorođenčad) najosjetljiviji je period pa izloženost ploda obezogenima tijekom njega prolaskom kroz placentalnu barijeru ili putem mlijeka može biti predisponirajući čimbenik za razvoj debljine u odrasloj dobi.

Studije opisane u ovom radu proučavale su učinke perinatalne izloženosti pojedinim ksenobioticima te se iz rezultata može uočiti kako ispitivani spojevi potiču adipogenezu te dovode do promjena u metabolizmu koje pogoduju razvoju pretilosti. Iako je prekomjeran energetska unos i preniska energetska potrošnja glavni uzrok pretilosti, izloženost obezogenima iz okoliša je faktor koji svakako igra važnu ulogu u ubrzanom rastu prevalencije pretilosti na globalnoj razini u posljednjih nekoliko desetljeća.

Buduće studije o ksenobioticima koji uzrokuju pretilost trebale bi utvrditi točne molekularne mehanizme djelovanja, doze i kritične periode izloženosti koji dovode do povećanog rizika od razvoja pretilosti. Isto tako, osim studija sa pojedinačnim tvarima, potrebno je ispitati utjecaj smjesa različitih ksenobiotika kako bi se utvrdilo dolazi li do sinergističkih i/ili aditivnih učinaka obezogeni koji su prisutni u okolišu. Toksikološke je studije potrebno upotpuniti epidemiološkim analizama na razini cijele populacije kako bi se na temelju rezultata tih analiza mogli donijeti zakonski propisi kojima bi se regulirala uporaba spornih ksenobiotika i pokrenuli javnozdravstveni programi s ciljem edukacije javnosti o načinima smanjenja izloženosti rizičnim tvarima.

#### 4. POPIS LITERATURE

Adebayo A. O., Zandbergen F., Kozul-Horvath C. D., Gruppuso P. A., Hamilton J. W. (2015) Chronic Exposure to Low-Dose Arsenic Modulates Lipogenic Gene Expression in Mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* **29**: 1–9.

Afshin A., Forouzanfar M. H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K. i sur. (2017) Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England Journal of Medicine* **377**: 13-27.

Ali A. T., Crowther N. J. (2005) Body fat distribution and insulin resistance. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa* **10**: 113–116.

Anderson O. S., Peterson K. E., Sanchez B. N., Zhang Z., Mancuso P., Dolinoy D. C. (2013) Perinatal bisphenol A exposure promotes hyperactivity, lean body composition, and hormonal responses across the murine life course. *FASEB journal* **27**: 1784–1792.

Arsenescu V., Arsenescu R. I., King V., Swanson H., Cassis L. A. (2008) Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environmental Health Perspectives* **116**: 761-768.

Atkinson R. L. (2013) Encyclopedia of Human Nutrition, 3. izd, Academic Press, str. 343–349.

ATSDR (2000): Toxicological profile for polychlorinated byphenyls (PCBs), ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry, <<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17-c4.pdf>> Pristupljeno 8. rujna 2020.

Babić S., Barišić J., Bielen A., Bošnjak I., Klobučar R. S., Ujević, I., Strunjak-Perović I., Topić Popović N., Čož-Rakovac R. (2016) Multilevel ecotoxicity assessment of environmentally relevant bisphenol A concentrations using the soil invertebrate *Eisenia fetida*. *Journal of hazardous materials* **318**: 477-486.

Barak Y., Nelson M. C., Ong E. S., Jones Y. Z., Ruiz-Lozano P., Chien K. R., Koder A., Evans R. M. (1999) PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Molecular Cell* **4**: 585-595.

Barker D. J. (1990) The fetal and infant origins of adult disease. *British Medical Journal* **301**: 1111.

Betson T. (2006) Deuterium isotopomers as a tool in environmental research. Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Umeå University SE-901 87, Umeå, Sweden.

Boudalia S., Berges R., Chabanet C., Folia M., Decocq L., Pasquis B., Abdennebi-Najar L., Canivenc-Lavier M. (2014) A multi-generational study on low-dose BPA exposure in Wistar rats: effects on maternal behavior, flavor intake and development. *Neurotoxicology and Teratology* **41**: 16-26.

Bulka C. M., Mabila S. L., Lash J. P., Turyk M. E., Argos M. (2017) Arsenic and Obesity: A Comparison of Urine Dilution Adjustment Methods. *Environmental Health Perspectives* **125**: 087020.

Capak K. (2012) Endokrine bolesti, bolesti prehrane i metabolizma. U: Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema – deseta revizija, 2. izd., Kuzman M., ur., Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Medicinska naklada Zagreb, str. 254-254.

Casals-Casas C., Feige J., Desvergne B. (2008) Interference of pollutants with PPARs: endocrine disruption meets metabolism. *International Journal of Obesity* **32**: 53–61.

Ceja-Galicia Z. A., Daniel A., Salazar A. M., Panico P., Ostrosky-Wegmana P., Díaz-Villasenor A. (2017) Effects of arsenic on adipocyte metabolism: Is arsenic an obesogen? *Molecular and Cellular Endocrinology* **452**: 25 – 32.

Chawla A., Repa J. J., Evans R. M., Mangelsdorf D. J. (2001) Nuclear Receptors and Lipid Physiology: Opening the X-Files. *Science* **294**: 1866-1870.

Choi S. H., Ginsberg H. N. (2011) Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **22**: 353–363.

Deshpande S. S. (2002) Handbook of food toxicology, Marcel Dekker, Inc., New York/ Basel. str. 11-37.

Diaz Weinstein S., Villafane J. J., Juliano N., Bowman R. E. (2013) Adolescent exposure to Bisphenol-A increases anxiety and sucrose preference but impairs spatial memory in rats independent of sex. *Brain Research* **1529**: 56-65.

Ditzel E. J., Nguyen T., Parker P., Camenisch T. D. (2016) Effects of Arsenite Exposure during Fetal Development on Energy Metabolism and Susceptibility to Diet-Induced Fatty Liver Disease in Male Mice. *Environmental Health Perspectives* **124**: 201–209.

Dirinck E., Jorens P. G., Covaci A., Geens T., Roosens L., Neels H., Mertens I., Van Gaal L. (2011) Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring)* **19**: 709-714.

Eick S. M., Steinmaus C. (2020) Arsenic and Obesity: a Review of Causation and Interaction. *Current Environmental Health Reports* **7**: 343 – 351.

Evans R., Barish G., Wang Y. (2004) PPARs and the complex journey to obesity. *Nature Medicine* **10**: 355–361.

Feng S., Reuss L., Wang Y. (2016) Potential of Natural Products in the Inhibition of Adipogenesis through Regulation of PPAR $\gamma$  Expression and/or Its Transcriptional Activity. *Molecules* **21**: 1278.

Feroe A., Broene R., Albuquerque D., Ruiz P. (2017) Endocrine Disrupting Chemicals, Transgenerational Epigenetics and Metabolic Diseases. *EC Endocrinology and Metabolic Research* 2.1: **31** – 51.

Gao Y. J., Holloway A. C., Zeng Z. H., Lim G. E., Petrik J. J., Foster W. G., Lee R. M. K. W. (2005) Prenatal exposure to nicotine causes postnatal obesity and altered perivascular adipose tissue function. *Obesity research* **13**: 687-692.

Garciafigueroa D. Y., Klei L. R., Ambrosio F., Barchowsky A. (2013) Arsenic-Stimulated Lipolysis and Adipose Remodeling Is Mediated by G-Protein-Coupled Receptors. *Toxicological Sciences* **134**: 335–344.

GOV.UK (2017) Health matters: obesity and the food environment, <<https://www.gov.uk/government/publications/health-matters-obesity-and-the-food-environment/health-matters-obesity-and-the-food-environment--2>> Pristupljeno 21. kolovoza 2020.

Grün F., Watanabe H., Zamanian Z., Maeda L., Arima K., Cubacha R., Gardiner D. M., Kanno J., Iguchi T., Blumberg B. (2006) Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Molecular Endocrinology* **20**: 2141-2155.

Gupta R., Kumar P., Fahmi N., Garg B., Dutta S., Sachar S., Matharu A. S., Vimalaswaran K. S. (2020). Endocrine Disruption and Obesity: A current review on Environmental Obesogens. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry* **3**: 100009.

Hany J., Lilienthal H., Sarasin A., Roth-Härer A., Fastabend A., Dunemann L., Lichtensteiger W., Winneke G. (1999) Developmental exposure of rats to a reconstituted PCB mixture or aroclor 1254: effects on organ weights, aromatase activity, sex hormone levels, and sweet preference behavior. *Toxicology and Applied Pharmacology* **158**: 231-243.

He K., Du S., Xun P., Sharma S., Wang H., Zhai F., Popkin B. (2011) Consumption of monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in Chinese adults: China Health and Nutrition Survey (CHNS). *The American Journal of Clinical Nutrition* **93**: 1328-1336.



He K., Zhao L., Daviglius M. L., Dyer A. R., Van Horn L., Garside D., Zhu L., Guo D., Wu Y., Zhou B., Stamler J., INTERMAP Cooperative Research Group (2008) Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study. *Obesity (Silver Spring, Md.)* **16**: 1875–1880.

Hebert J. R., Allison D. B., Archer E., Lavie C. J., Blair S. N. (2013). Scientific decision making, policy decisions, and the obesity pandemic. *Mayo Clinic proceedings* **88**: 593–604.

Heindel J. J., Blumberg B. (2019) Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **59**: 89–106.

Heindel J. J., Schug T. T. (2014) The Obesogen Hypothesis: Current Status and Implications for Human Health. *Current Environmental Health Reports* **1**: 333–340.

Hines E. P., White S. S., Stanko J. P., Gibbs-Flournoy E. A., Lau C., Fenton S. E. (2009) Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Molecular and Cellular Endocrinology* **304**: 97-105.

Hukkanen J., Iii P. J., Benowitz N. L. (2005) Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *Pharmacological Reviews* **57**: 79–115.

Insawang T., Selmi C., Cha'on U., Pethlert S., Yongvanit P., Areejitranusorn P., Boonsiri P., Khampitak T., Tangrassameeprasert R., Pinitsoontorn C., Prasongwattana V., Gershwin M. E., Hammock B. H. (2012) Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population. *Nutrition & Metabolism (London)* **9**: 50.

Inoue H. (2005) Endogenous ligands for PPARs. *Japanese journal of clinical medicine* **63**: 578-583.

Itoh T., Fairall L., Amin K., Inaba Y., Szanto A., Balint B. L., Nagy L., Yamamoto K., Schwabe J. W. R. (2008) Structural basis for the activation of PPAR $\gamma$  by oxidized fatty acids. *Nature structural & molecular biology* **15**: 924-931.

Ivry Del Moral L., Le Corre L., Poirier H., Niot I., Truntzer T., Merlin J., Rouimi P., Besnard P., Rahmani R., Chagnon M. C. (2016) Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology* **357**-358: 11-20.

Janesick A., Blumberg B. (2011) Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today* **93**: 34–50.

Kaya H., Hany J., Fastabend A., Roth-Härer A., Winneke G., Lilienthal H. (2002) Effects of Maternal Exposure to a Reconstituted Mixture of Polychlorinated Biphenyls on Sex-Dependent Behaviors and Steroid Hormone Concentrations in Rats: Dose–Response Relationship. *Toxicology and Applied Pharmacology* **178**: 71–81.

Kim B., Colon E., Chawla S., Vandenberg L. N., Suvorov A. (2015) Endocrine disruptors alter social behaviors and indirectly influence social hierarchies via changes in body weight. *Environmental Health* **14**: 64.

Kirchner S., Kieu T., Chow C., Casey S., Blumberg B. (2010) Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Molecular Endocrinology* **24**: 526-539.

Klimentidis Y. C., Mark Beasley T., Lin H., Murati G., Glass G. E., Guyton M., Newton W., Jorgensen M., Heymsfield S. B., Kemnitz J., Fairbanks L., Allison D.B. (2011) Canaries in the coal mine: a cross-species analysis of the plurality of obesity epidemics. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* **278**: 1626–1632.

Kodama S., Horikawa C., Fujihara K., Yoshizawa S., Yachi Y., Tanaka S., Ohara N., Matsunaga S., Yamada T., Hanyu O., Sone H. (2014) Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obesity Reviews* **15**: 202–214.

Lemos M. F. L., Esteves A. C., Pestana J. L. T. (2011) Fungicides as Endocrine Disrupters in Non-Target Organisms. U: Fungicides - Beneficial and Harmful Aspects, Thajuddin N., ur., IntechOpen. str. 182.

Lim S., Ahn S. Y., Song I. C., Chung M. H., Jang H. C., Park K. S., Lee K. U., Pak Y. K., Lee H. K. (2009) Chronic Exposure to the Herbicide, Atrazine, Causes Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance. *PLoS ONE* **4**: e5186.

Lin H.-C., Huang Y.-K., Shiue H.-S., Chen L.-S., Choy C.-S. i sur. (2014) Arsenic methylation capacity and obesity are associated with insulin resistance in obese children and adolescents. *Food and Chemical Toxicology* **74**: 60–67.

Maggi S., Busetto L., Noale M., Limongi F., Crepaldi G. (2014) Obesity: Definition and Epidemiology. U: Multidisciplinary Approach to Obesity, Lenzi A., Migliaccio S., Donini L. M., ur., Springer International Publishing, str. 31–39.

Murati T., Šimić B., Kniewald J., Pleadin J., Kmetič I. (2014) Organoklorovi insekticidi – mehanizmi toksičnog djelovanja. *Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition* **9**: 97 – 109.

Musić Milanović S., Bukal D. (2018) Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem. *Medicus* **27**: 7-13.

Okorodudu D.O., Jumean M.F., Montori V.M., Romero-Corral A., Somers V.K., Erwin P.J., Lopez-Jimenez F. (2010) Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity (London)* **34**: 791-799.

Post G. B., Gleason J. A., Cooper K. R. (2017) Key scientific issues in developing drinking water guidelines for perfluoroalkyl acids: Contaminants of emerging concern. *PLoS Biology* **15**: e2002855.

Rahman M. M., Asiri A. M. (2017) Electrochemical sensors technology, Intech Open Access. str. 16.

Ren X.-M., Kuo Y., Blumberg B. (2020) Agrochemicals and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* **515**: 1 – 15.

Rtveladze K., Marsh T., Barquera S., Sanchez Romero L.M., Levy D., Melendez G., Webber L., Kilpi F., McPherson K., Brown M. (2014) Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutrition* **17**: 233 – 9.

Rtveladze K., Marsh T., Webber L., Kilpi F., Levy D., Conde W., McPherson K., Brown M. (2013) Health and economic burden of obesity in Brazil. *PLoS ONE* **11**: 8(7)e68785.

Rubin B. S., Schaeberle C. M., Soto A. M. (2019) The Case for BPA as an Obesogen: Contributors to the Controversy. *Frontiers in Endocrinology* **10**: 30.

Sanin L.H., Gonzalez-Cossio T., Romieu I., Peterson K. E., Ruiz S., Palazuelos E., Hernández-Avila M., Hu H. (2001) Effect of maternal lead burden on infant weight and weight gain at one month of age among breastfed infants. *Pediatrics* **107**: 1016 - 23.

Schneyer A. (2011) Getting Big on BPA: Role for BPA in Obesity?. *Endocrinology* **152**: 3301-3303.

Shannon M., Green B., Willars G., Wilson J., Matthews N., Lamb J., Gillespie A., Connolly L. (2017) The endocrine disrupting potential of monosodium glutamate (MSG) on secretion of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) gut hormone and GLP-1 receptor interaction. *Toxicology Letters* **265**: 97-105.

Somm E., Schwitzgebel V. M., Vauthay D. M., Camm E. J., Chen C. Y., Giacobino Y-P., Sizonenko S. V., Aubert M. L., Hüppi P. S. (2008) Prenatal nicotine exposure alters early pancreatic islet and adipose tissue development with consequences on the control of body weight and glucose metabolism later in life. *Endocrinology* **149**: 6289-6299.

Strong A. L., Shi Z., Strong M. J., Miller D. F. B., Rusch D. B., Buechlein A. M., Flemington E. K., McLachlan J. A., Nephew K. P., Burow M. E., Bunnell B. A. (2014) Effects of the Endocrine-Disrupting Chemical DDT on Self-Renewal and Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *Environmental Health Perspectives* **123**: 42 – 48.

Su C.-T., Lin H.-C., Choy C.-S., Huang Y.-K., Huang S.-R., Hsueh Y.-M. (2012) The relationship between obesity, insulin and arsenic methylation capability in Taiwan adolescents. *Science of The Total Environment* **414**: 152–158.

Sun H., Wang N., Nie X., Zhao L., Li Q., Cang Z., Chen C., Lu M., Cheng J., Zhai H., Xia F., Ye L., Lu Y. (2017) Lead Exposure Induces Weight Gain in Adult Rats, Accompanied by DNA Hypermethylation. *PLoS One* **12**: e0169958.

Taylor J.A., Vom Saal F.S., Welshons W.V., Drury B., Rottinghaus G., Hunt P., Toutain P. L., Laffont C. M., VandeVoort C. A. (2011) Similarity of bisphenol A pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: relevance for human exposure. *Environmental Health Perspectives*. **119**: 422-430.

Tian L.L., Zhao Y.C., Wang X.C., Gu J.L., Sun Z.J., Zhang Y.L., Wang J. X. (2009) Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years. *Biological Trace Element Research* **132**: 51 - 9.

Tinant G., Neefs I., Rees J.-F., Larondelle Y., Debier C. (2020) Is methylmercury a new candidate obesogen?. *Proceedings of the Nutrition Society* **79**: E280.

Tippairote T., Karnpanit W., Trachootham D. (2019) Sources of Arsenic Exposure in Well-Nourished Children. U: Arsenic Water Resources Contamination, 1. izd., Fares A., Singh S. K., ur., Springer International Publishing, str. 73-101.

Tontonoz P., Hu E., Spiegelman B. M. (1994) Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* **79**: 1147-1156.

Toschke A. M., Koletzko B., Slikker W. Jr., Hermann M., von Kries R. (2002) Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *European Journal of Pediatrics* **161**: 445-448.

Tsai A. G., Williamson D. F., Glick H. A. (2011) Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* **12**: 50–61.

Tyagi S., Gupta P., Saini A. S., Kaushal C., Sharma S. (2011) The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research* **2**: 236–240.

Vera Y. M., de Carvalho R. J., Torem M. L., Calfa B. A. (2009) Atrazine degradation by in situ electrochemically generated ozone. *Chemical Engineering Journal* **155**: 691–697.

Wahlang B., Falkner K. C., Gregory B., Ansert D., Young D., Conklin D. J., Bhatnagar A., McClain C. J., Cave M. (2013) Polychlorinated biphenyl 153 is a diet-dependent obesogen that worsens nonalcoholic fatty liver disease in male C57BL6/J mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **24**: 1587-1595.

Walley S.N., Roepke T.A. (2018) Perinatal exposure to endocrine disrupting compounds and the control of feeding behavior-An overview. *Hormones and Behavior* **101**: 22-28.

Wang L., Waltenberger B., Pferschy-Wenzig E. M., Blunder M., Liu X., Malainer C., Blazevic T., Schwaiger S., Rollinger J. M., Heiss E. H., Schuster D., Kopp B., Bauer R., Stuppner

H., Dirsch V. M., Atanasov A.G. (2014) Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ): a review. *Biochemical Pharmacology* **92**: 73-89.

Warner M., Aguilar Schall R., Harley K. G., Bradman A., Barr D., Eskenazi B. (2013) In utero DDT and DDE exposure and obesity status of 7-year-old Mexican-American children in the CHAMACOS cohort. *Environmental Health Perspectives* **121**: 631-636.

Wei J., Lin Y., Li Y., Ying C., Chen J., Song L., Zhou Z., Lv Z., Xia W., Chen X., Xu S. (2011) Perinatal exposure to bisphenol A at reference dose predisposes offspring to metabolic syndrome in adult rats on a high-fat diet. *Endocrinology* **152**: 3049-3061.

WHO (2008) Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, str.27,

<[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491\\_eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?ua=1)>

Pristupljeno 6. kolovoza 2020.

Wu J., Wen X.W., Faulk C., Boehnke K., Zhang H., Dolinoy D. C., Xi C. (2016) Perinatal Lead Exposure Alters Gut Microbiota Composition and Results in Sex-specific Bodyweight Increases in Adult Mice. *Toxicological Sciences* **151**: 324 – 333.

Zaborowska M., Wyszowska J., Kucharski J. (2019) Soil enzyme response to bisphenol F contamination in the soil bioaugmented using bacterial and mould fungal consortium. *Environmental Monitoring and Assessment* **192**: 20.

Zhang J., Sun P., Yang F., Kong T., Zhang R. (2016) Tributyltin disrupts feeding and energy metabolism in the goldfish (*Carassius auratus*). *Chemosphere* **152**: 221-228.

## **Izjava o izvornosti**

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Ivana Eranović

ime i prezime studenta