

*Aktuelne teme /
Current topics*

MEHANIZMI DEJSTVA FTALATA NA
RAZVOJ GOJAZNOSTI
MECHANISMS OF PHTHALATE EFFECT ON
OBESITY DEVELOPMENT

Correspondence to:

Katarina Baralić

Katedra za toksikologiju "Akademik
Danilo Soldatović"
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski
fakultet
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd
E mail: katarinab@pharmacy.bg.ac.rs
Telefon: +381641686052
+381113951248

Katarina Baralić, Marijana Ćurčić, Evica Antonijević,
Biljana Antonijević, Danijela Đukić-Ćosić

Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović“, Centar za tok-
sikološku procenu rizika, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakul-
tet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Ključne reči

ftalati, gojaznost, mehanizmi obezogenog
dejstva

Key words

phthalates, obesity, mechanisms of obeso-
genic properties

Sažetak

Obezogeni (engl. *Obesogens*) su supstance koje potiču iz životne sredine i podstiču nastanak gojaznosti, povećavajući adipogenezu i akumulaciju lipida u organizmu. Najpoznatije supstance za koje se smatra da imaju obezogeno dejstvo su dietilstilbestrol, bisfenol A, fitoestrogeni, kao i ftalati. Ftalati (dialkil ili alkil-aril estri o-ftalne kiseline) su najčešće korišćeni plastifikatori u proizvodnji polivinil hlorida (PVC), u kome čine i do 40% mase završnog proizvoda. Usled široke primene i izloženosti ljudi, kao i potencijala da ispolje toksični efekat na reproduktivni sistem, ograničena je upotreba nekih ftalata. Sve veći broj istraživanja na eksperimentalnim životinjama govori u prilog uticaju ftalata na razvoj gojaznosti, a epidemiološkim studijama potvrđena je povezanost povećanog nivoa njihovih metabolita u urinu sa prekomernom telesnom masom. Mehanizmi obezogenog dejstva ftalata još uvek nisu dovoljno proučeni, ali se smatra da su među najznačajnijim interakcije ftalata sa receptorima povezanim sa proliferatorom peroksizoma (engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*: PPAR), antiandrogeno dejstvo, ometanje tireoidne funkcije, kao i oksidativni stres. Cilj ovog rada je da dà pregled podataka o toksičnosti ftalata sa posebnim osvrtom na mehanizme njihovog uticaja na razvoj gojaznosti.

UVOD

Gojaznost je kompleksna bolest koja predstavlja ogroman zdravstveni problem ljudi, a javlja se kod svih uzrasta, rasa i socioekonomskih grupa. Porast prevalencije gojaznosti postaje i ozbiljan globalni problem, na šta ukazuje podatak Svetske zdravstvene organizacije (SZO) da u svetu ima dve milijarde odraslih osoba sa prekomernom telesnom masom, a 700 miliona se nalazi na granici sa gojaznošću (1). U Srbiji je po podacima iz 2013. godine procenjeno da je 40,4% stanovništva normalno uhranjeno, dok je više od polovine (56,3%) prekomerno uhranjeno, odnosno predgojazno (35,1%) i gojazno (21,2%), pri čemu je kod oba pola gojaznost prisutna u približno istoj meri (muškarci 20,1%, a žene 22,2%) (2).

Najčešći uzrok gojaznosti je prekomerni unos visokoenergetskih hranljivih materija u kombinaciji sa nedovoljnom fizičkom aktivnošću. Ipak, pojava gojaznosti zavisi od više faktora, uključujući genetske i bihevioralne, dok se, u

poslednje vreme, sve veći značaj pridaje i uticaju zagađivača životne sredine (Slika 1) (3). Hemijske supstance, koje podstiču razvoj gojaznosti, označene su kao „obezogeni“ (engl. *Obesogens*) i definisane kao supstance koje dovode do povećanja telesne mase promovišući adipogenezu i akumulaciju lipida u organizmu (4). Obezogeni mogu delovati direktno na masne ćelije u organizmu, povećavajući njihov broj ili povećavajući nivo skladištenih masti. Takođe, mogu delovati i indirektno, ometajući mehanizam za regulisanje apetita, bazalni metabolizam ili menjajući energetski bilans (5). Pored dietilstilbestrola, bisfenola A i fitoestrogena u najpoznatije supstance za koje se smatra da imaju obezogeno dejstvo spadaju i ftalati (6).

Iako sve veći broj istraživanja govori u prilog obezogenog dejstva ftalata, mehanizmi nastanka gojaznosti pri izloženosti ovim supstancama i dalje nisu dovoljno razjašnjeni. U ovom radu dat je pregled literaturnih podataka o toksičnosti ftalata sa posebnim osvrtom na mehanizme njihovog uticaja na razvoj gojaznosti.

TOKSIČNOST FTALATA

Po svojoj strukturi, ftalati su dialkil ili alkil-aril estri o-ftalne kiseline. Najčešće su korišćeni plastifikatori u proizvodnji polivinil hlorida (PVC), u kome čine i do 40% mase završnog proizvoda. Imaju široku primenu u industriji i domaćinstvima već više od 50 godina i njihova proizvodnja u Zapadnoj Evropi trenutno iznosi više od milion tona godišnje (7). U pitanju su sintetska jedinjenja koja se dodaju plastici da bi se poboljšala mehanička svojstva plastične smole, pogotovo njena fleksibilnost (8). U zavisnosti od alkohola koji ulazi u njihov sastav, ftalati se mogu podeliti na kratkolančane i dugolančane. Dugolančani ftalati (diizononil-ftalat (DINP), didizodecil-ftalat (DIDP), dietilheksil-ftalat (DEHP), di-n-oktil-ftalat (DNOP), itd.) primarnu upotrebu imaju kao plastifikatori u industriji polivinil hlorida, koji se koristi za izradu velikog broja potrošačkih proizvoda, ambalaže za hranu, građevinskog materijala, dečijih igračka, kao i medicinske opreme (Tabela 1) (6, 7).

Tabela I Ftalati i njihovi izvori izloženosti (6)

	Ftalat	Izvori izloženosti
Kratkolančani ftalati	Dimetil-ftalat (DMP)	Proizvodi za ličnu negu (dezodoransi, parfemi, šamponi, lakovi za kosu)
	Dietil-ftalat (DEP)	Proizvodi za ličnu negu (dezodoransi, parfemi, šamponi, lakovi za kosu, lakovi za nokte, šminka)
	Dibutil-ftalat (DBP)	Boje, adhezivi, proizvodi za ličnu negu (dezodoransi, parfemi, šamponi, lakovi za kosu)
	Diizobutil-ftalat (DIBP)	Boje, adhezivi
Dugolančani ftalati	Butilbenzil-ftalat (BBzP)	Boje, adhezivi, igračke, ambalaža za hranu
	Dietilheksil-ftalat (DEHP)	Igračke, nameštaj, boje, adhezivi, ambalaža za hranu, medicinski uređaji
	Diizononil-ftalat (DINP)	Igračke, nameštaj, boje, adhezivi, odeća i obuća, ambalaža za hranu, medicinski uređaji
	Di-n-oktil-ftalat (DnOP)	Izolacija za žice i kablove, adhezivi, ambalažni zaptivači
	Diizodecil-ftalat (DIDP)	Igračke, tapete, izolacija za žice i kablove, odeća i obuća, boje, adhezivi, školski pribor

Tabela II Ftalati i njihovi metaboliti (preuzeto i pilagođeno iz Wittassek i sar. (2010)) (7)

Ftalat	Metaboliti
Dimetil ftalat (DMP)	Monometil ftalat (MMP)
Dietil ftalat (DEP)	Monoetil ftalat (MEP)
Di-n-butil ftalat (DBP)	Mono-n-butil ftalat (MBuP)
Di-izo-butil ftalat (DiBP)	Mono-izo-butil ftalat (MIBP)
Butil-benzil ftalat (BBzP)	Mono-benzil ftalat (MBP)
	Mono-n-butil ftalat (MnBP)
Di-2-etilheksil ftalat (DEHP)	Mono-2-etilheksil ftalat (MEHP)
	Mono-2-etil-5 hidroksiheksil ftalat (MEHHP)
	Mono-2-etil-5-oksoheksil ftalat (MEOHP)
	Mono-2-etil-5-karboksipentil ftalat (5cx-MEPP)
	Mono-2-karboksiheksil ftalat (2cx-MMHP)
Di-izononil ftalat (DiNP)	Mono-isononil ftalat (MiNP)
	Mono-karboksi-isononil ftalat (cx-MiNP)
	Mono-hidroksi-isononil ftalat (OH-MiNP)
	Mono-okso-isononil ftalat (oxo-MiNP)
Di-n-propil ftalat (DPP)	Mono-n-propil ftalat (MPP)

Kratkolančani ftalati (dimetil-ftalat (DMP), dietil-ftalat (DEP), benzil-butil ftalat (BBP), diizobutil-ftalat (DIBP), itd.) upotrebljavaju se kao rastvarači i plastifikatori za celulozne plastike, pri izradi lekova, proizvoda za ličnu higijenu i negu, kao i pri proizvodnji boja i lakova (Tabela I) (7).

Ftalati ne formiraju stabilne hemijske veze sa plastičnim polimerima, već učestvuju u slabim fizičkim interakcijama, što im omogućava migriranje iz plastike i isparavanje (9). Zbog njihove široke upotrebe i neprestanog oslobađanja, opšta populacija konstantno dolazi u kontakt sa njima (7). Dugolančani ftalati dospevaju u organizam ljudi ingestijom kontaminirane hrane ili prašine, a kratkolančani inhalacijom ili preko kože (6).

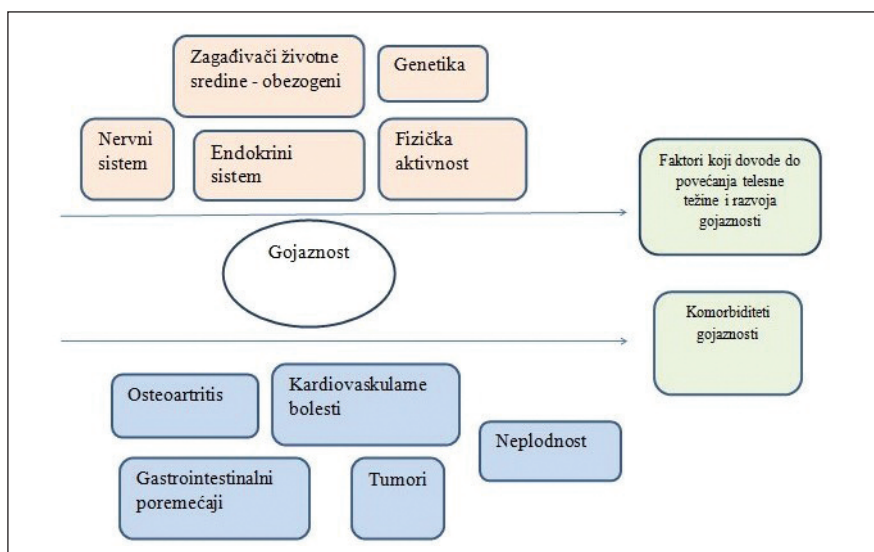
Nakon apsorpcije, ftalati se brzo metabolišu reakcijama hidrolize i oksidacije. Većina ftalata se ekskretuje u toku prva 24 časa, pri čemu su monoestri glavni metaboliti kratkolančanih ftalata, dok se, u slučaju dugolančanih ftalata, monoestri dalje metabolišu oksidacijom do velikog broja metabolita (alkoholi, ketoni, karboksilne kiseline) (Tabela II) (7).

Urinarna ekskrecija čini 70% unete količine ftalata. Samo 2-7% unete količine dugolančanih ftalata izluči se u obliku monoestara. Sekundarni metaboliti, nastali ω -, ω -1- i β -oksidacijom predstavljaju glavne metabolite dugolančanih ftalata koji se mogu detektovati u urinu (7). Pored urina, ftalati i njihovi metaboliti mogu se detektovati u krvi, salivi, amniotonskoj tečnosti i majčinom mleku (9).

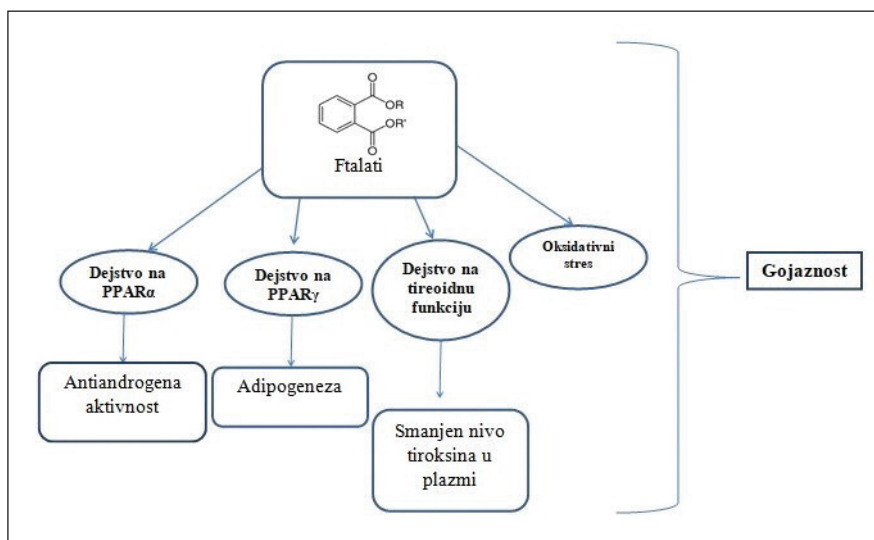
Štetni efekti koji mogu biti prouzrokovani ftalatima razlikuju se u zavisnosti od tipa ftalata, dužine izloženosti i veličine doze, pri čemu su organizmi u periodu razvoja osetljiviji od odraslih (10). Kao naj-

važniji štetan efekat ftalata izdvaja se njihovo dejstvo na reproduktivni sistem, pri čemu ftalati pokazuju antiandrogene efekte koji obuhvataju promenu u ekspresiji gena kritičnih za razvoj muškog reproduktivnog sistema (7). In utero izloženost ftalatima ometa transkripcionu regulaciju sinteze steroidnih hormona, samim tim smanjujući nivo androgenih hormona (4). Takođe, utiču na produkciju insulinu sličnog faktora 3, kao i folikulostimulirajućeg hormona. Ovi efekti se manifestuju uglavnom kao malformacije epididimisa i eksternih genitalnih organa. Mogu prouzrokovati kriptorhizam, smanjenje spermatogeneze i plodnosti. Ova grupa simptoma koja se javila kod eksperimentalnih životinja označena je kao „sindrom ftalata“ (7, 11).

Usled široke upotrebe i izloženosti ljudi, kao i potencijala ispoljavanja toksičnog efekta



Slika 1. Gojaznost – faktori uticaja i komorbiditeti



Slika 2. Mehanizmi obezogenog dejstva ftalata (preuzeto i prilagođeno iz Benjamin i sar. (2018)) (19)

na reproduktivni sistem, a na osnovu REACH uredbe Evropske unije o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničenjima hemikalija, uvedene su restrikcije koja se odnose na upotrebu pojedinih ftalata. Prema Pravilniku o ograničenjima i zabranama proizvodnje, stavljanja u promet i korišćenja hemikalija ("Sl. glasnik RS", br. 90/2013, 25/2015, 2/2016 i 44/2017) i direktivi Evropske unije (2005/84/EC) ograničena je upotreba DEHP, DBP i BBP u proizvodnji dečjih igraćaka i predmeta namenjenim za negu dece, pri čemu njihov sadržaj ne sme da bude veći od 0,1% ukupne mase ovih predmeta. Ograničenje upotrebe DINP, DIDP i DNOP odnosi se na proizvodnju igraćaka i predmeta namenjenih za negu dece koje deca mogu stavljati u usta, pri čemu njihov sadržaj u ovakvim predmetima ne sme biti viši od 0,1% ukupne mase predmeta (12, 13).

OBEZOGENO DEJSTVO FTALATA

U poslednje vreme, sve veći broj istraživanja govori u prilog deponovanju ftalata u adipoznom tkivu, koje predstavlja glavni depo lipofilnih zagađivača. Akumulacija ftalata u adipoznom tkivu primećena je kako kod ljudi, tako

i kod eksperimentalnih životinja tretiranih ftalatima (14).

Osim akumulacije ftalata u adipoznom tkivu, pokazano je da ftalati ometaju metabolizam i homeostazu lipida i, iz ovih razloga, zaključeno je da se mogu smatrati jednim od uzroka gojaznosti, što može voditi i razvoju dijabetesa i kardio-vaskularnih oboljenja (15, 16). Široka izloženost opšte populacije ftalatima, kao i povezanost između ekspozicije ovim supstancama i gojaznosti pokazana je podacima iz Nacionalnog istraživanja zdravlja i ishrane (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES*). U ovom istraživanju, koje je obuhvatilo period od 2007. do 2010. godine, zabeležen je povećan nivo metabolita ftalata kod gojaznih ispitanika, uključujući značajne razlike u odnosu na pol i starosne grupe. Metaboliti kratkolančanih ftalata (MEP, MnBP i MiBP) bili su povezani sa gojaznošću kod dece i adolescenata muškog pola, dok su metaboliti dugolančanih ftalata (MEHP, MECPP, MEHHP, MEOHP, MBzP, MCNP i MCOP), uključujući i metabolite DEHP, bili povezani sa gojaznošću odraslih osoba oba pola. Takođe, u ovoj studiji je pokazano da se metaboliti DEHP mogu povezati sa gojaznošću kod osoba ženskog pola i starijih osoba muškog pola (> 60 godina) (17).

Takođe, studijom sprovedenom u Kini koja je obuhvatila 259 ispitanika, Wang i sar. (2013) su utvrdili da je izloženost ftalatima bila u direktnoj korelaciji sa povećanom telesnom masom i obimom struka, koji predstavljaju direktne indikatore gojaznosti (18).

MEHANIZMI OBEZOGENOG DEJSTVA FTALATA

Ftalati mogu igrati značajnu ulogu u razvoju gojaznosti, direktno delujući na masne ćelije u organizmu, ali i indirektno, ometajući regulaciju apetita. Jedan od mehanizama kojim ftalati mogu uticati na razvoj gojaznosti jeste poremećaj molekularne signalizacije uključene u metabolizam lipida i njihovu homeostazu dejstvom na receptore povezane sa aktivacijom proliferatora peroksizoma (engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: PPAR*) (19). Takođe, značajni mehanizmi obezogenog dejstva ftalata obuhvataju i antiandrogenu aktivnost, ometanje tireoidne funkcije i oksidativni stress (Slika 2).

DEJSTVO NA PPAR RECEPTORE

Receptori povezani sa aktivacijom proliferatora peroksizoma su nuklearni hormonski receptori koji imaju ključnu ulogu u adipogenezi i lipidnom metabolizmu i nalaze se pod

kontrolom neuroendokrinih puteva uključenih u hipotalamus-hipofizni sistem, značajan za upravljanje mehanizmima sitosti i gladi (19). Identifikovana su tri podtipa PPAR receptora - PPAR α , δ/β i γ . Ovi podtipovi imaju različitu tkivnu rasprostranjenost, specifičnost za ligande, kao i funkciju u ćeliji (20). Lipidni agonisti PPAR α izazivaju proliferaciju peroksizoma i na taj način stimulišu okidaciju masnih kiselina, dok aktivacija PPAR γ dovodi do biosinteze i skladištenja lipida. Stimulacija PPAR γ receptora neophodna je za diferencijaciju preadipocita i konverziju mezenhimalnih progenitora do preadipocita u adipoznom tkivu (4). Ovaj receptor je takođe uključen i u diferencijaciju makrofaga i formiranje aterosklerotskih lezija (21).

Studijama na eksperimentalnim životinjama pokazano je da ftalatni monoestri direktno intereaguju sa PPAR receptorima, ponašajući se kao agonisti (20, 21), a rezultati Lapinskas i sar. (2005) čak ukazuju na to da pojedini ftalati (DEHP i DBP) reaguju sa sva tri podtipa PPAR (20). Dok je PPAR α dominantna forma ovog receptora u jetri pacova, u čovekovom organizmu PPAR γ je ispoljen znatno više nego PPAR α (22). Štaviše, u studiji u kojoj je poređeno dejstvo metabolita ftalata na humane i mišje PPAR, pokazano je da su za aktivaciju PPAR α ljudi potrebne znatno više koncentracije metabolita ftalata u odnosu na PPAR α miševa, za razliku od PPAR γ , koji se aktivirao pri istim koncentracijama metabolita ftalata, kako kod ljudi, tako i kod miševa (23).

U *in vitro* istraživanju na miševima, 3T3-L1 preadipociti tretirani su različitim ftalatima u toku šest dana, pri čemu su primenjene rastuće koncentracije MEHP, MBzP ili MBuP. Putem PPAR γ , 3T3-L1 preadipociti diferenciraju se u zrele adipocite i mogu da se koriste za ispitivanje PPAR γ liganada/aktivatora, pri čemu PPAR γ -zavisna adipogeneza može biti vizuelizovana bojenjem akumuliranih kapljica masti. U ovom istraživanju, od tri ispitivana metabolita ftalata, najjača indukcija sazrevanja adipocita primećena je kod MEHP, dok je dozno-zavisna diferencijacija adipocita primećena kod sva tri ftalata (21). Dozna zavisnost MEHP, MnOP, MINP, MIDP i MIHP pri dejstvu na PPAR γ pokazana je u još jednoj *in vitro* studiji, kako na mišjim, tako i na humanim PPAR γ . U ovoj studiji praćena je aktivacija PPAR receptora ftalatnim monoestrima i utvrđeno je da su dugolančani ftalatni monoestri potentniji u indukovanju adipogeneze putem PPAR γ od kratkolančanih, kod kojih indukcija adipogeneze nije primećena (23).

DEJSTVO NA ANDROGENU AKTIVNOST

Istraživanja na eksperimentalnim životinjama ukazuju na to da smanjena androgena aktivnost doprinosi nastanku gojaznosti, dovodeći do povećanja sinteze masti i belog adipoznog tkiva (24). Ovi nalazi naglašavaju potencijalnu ulogu androgena u kontroli homeostaze masti u organizmu, imajući u vidu da androgeni stimulišu lipolizu u adipoznom tkivu, pri čemu hronična stimulacija androgenima indukuje antiadipogeni efekat u primarnim kultivisanim preadipocitima (24). Antiandrogeno dejstvo ftalata odnosi se na promene u ekspresiji gena izvesnog broja enzima i transportnih proteina uključenih u biosintezu testosterona i njegov transport u Lejdigove ćelije fetusa, posledično dovodeći do smanjene sinteze ovog hormona (25). U poslednje vreme, sve više studija na eksperimentalnim životinjama, pokazalo je poveza-

nost dejstva ftalata na PPAR (pogotovo PPAR α i PPAR β) sa posledičnim antiandrogenim efektima, pogotovo imajući u vidu da su ovi receptori prisutni u testisima odraslih životinja, kao i Sertolijevim i Lejdigovim ćelijama fetusa (26). U studiji na pacovima u kojoj je ispitivano dejstvo MBuP, primenjenog u kasnijem periodu gestacije u dozama 250, 500 i 750 mg/kg, na razvoj reproduktivnog sistema muških potomaka, pokazano je smanjenje dihidrotestosterona, metabolita testosterona, pri dozi od 250 mg/kg, ukazujući na antiandrogeno dejstvo MBuP (27). Takođe, Barlow i sar. (2004) su utvrdili da prenatalna izloženost DBP dovodi do trajnog smanjenja anogenitalnog rastovanja i testikularne disgeneze, kao i do pojave proliferativnih lezija na Lejdigovim ćelijama (28). Smanjena sinteza testosterona, testikularna, kao i ukupna koncentracija ovog hormona javila se kod muških potomaka pacova i prilikom primene DEHP gravidnim ženkama. (29). U studiji na pacovima, poređeno je dejstvo šest različitih ftalata na muški reproduktivni sistem, pri čemu je pokazano da, prilikom perinatalne izloženosti pacova ftalatima u dozi od 0,75 g/kg, DEHP, BBP i DINP dovode do promena u seksualnoj diferencijaciji, za razliku od DOTP, DEP i DMP, koji pri ovoj dozi nisu ispoljili efekte. U ovoj studiji je pokazana i ekvivalentna potentnost DEHP i BBP za ispoljavanje antiandrogenog efekta (30).

DEJSTVO NA TIREOIDNU FUNKCIJU

Još jedan mehanizam kojim ftalati mogu uticati na razvoj gojaznosti jeste ometanje tiroidne funkcije, koja igra ključnu ulogu u regulaciji energetske bilansa i metabolizma. Rezultati pojedinih istraživanja ukazuju na to da tiroidna funkcija igra ulogu u regulisanju indeksa telesne mase (engl. *Body Mass Index*: BMI), pogotovo zato što male promene u nivou tireostimulirajućeg hormona (TSH) ili tiroksina, mogu da dovedu do potrošnje energije kod hroničnih pacijenata sa hipotireoidizmom, dok je i malo povećanje TSH povezano sa povećanjem telesne mase (6). Mehanizmi kojim ftalati ometaju tiroidnu funkciju mogu biti različiti, pri čemu su eksperimentalne studije ukazale na to da se ftalati mogu vezati za T3 transportne proteine, uticati na preuzimanje T3 od strane plazma membrane ili ispoljiti antagonističku aktivnost na tiroidnim receptorima (31). U istraživanju na pacovima pokazano je da DEHP u dozi od 1000 mg/kg smanjuje nivo tiroksina u plazmi, kao i preuzimanje jodida od strane tiroidnih folikularnih ćelija (32). Skorije epidemiološke studije kod ljudi takođe su demonstrirale moguće efekte izloženosti ftalatima na tiroidnu funkciju kako odraslih, tako i dece, pri čemu treba imati u vidu da je ovaj uticaj od većeg značaja kod dece jer su određeni nivoi tiroidnih hormona neophodni za rast i razvoj (6, 31).

OKSIDATIVNI STRES

U većini dosadašnjih istraživanja, ispitivana je povezanost štetnog dejstva ftalata na reproduktivni sistem sa oksidativnim stresom (33, 34). U jednom od njih, na mužjacima pacova je pokazano da DBP u dozi od 250 i 500 mg/kg/dan inhibira aktivnost superoksid dizmutaze (SOD) i glutacion peroksidaze (GSH-Px). Takođe, u ovom istraživanju je zabeležen smanjen nivo glutaciona (GSH) i povišen nivo malondialdehida (MDA) pri primene obe doze. Sve ove promene mogle su da se povežu sa smanjenjem mase testisa,

motiliteta sperme, kao i broja spermatozoida⁽³³⁾. Pojedina istraživanja pokazuju da se povezanost izloženosti ftalatima i gojaznosti takođe može objasniti oksidativnim stresom, odnosno disbalansom između produkcije reaktivnih kiseoničnih vrsta i sposobnosti organizma da otkloni ove reaktivne intermedijere i reparira nastalo oštećenje. Tran i sar. (2017) su u kohortnoj studiji, koja je obuhvatila 258 ispitanika, proučavali povezanost promene urinarnih koncentracija 8-izoprostana sa prenatalnim koncentracijama metabolita ftalata izmerenim u urinu majki, pri čemu su, kod njihove dece, koncentracije izoprostana u urinu merene pri starosti 5, 9 i 14 godina. Kod dece starosti 14 godina dobijena je korelacija između koncentracije 8-izoprostana sa dva metabolita ftalata (MEHP i 5cx-MEPP) izmerenih kod majki u toku trudnoće⁽³⁵⁾. U studiji Ferguson i sar. (2011) merene su i koncentracije drugih biomarkera oksidativnog stresa, uključujući 8-hidroksideoksiguanozin i malondialdehid, pri čemu je utvrđena povezanost između izloženosti ftalatima i povišenog nivoa ovih markera oksidativnog stresa⁽³⁴⁾.

IN UTERO IZLOŽENOST FTALATIMA I GOJAZNOST

Usled izrazite osetljivosti fetusa u toku rasta i razvoja, *in utero* izloženost ftalatima ima veoma značajnu ulogu i može prouzrokovati pojavu gojaznosti kasnije u životu. U studiji u kojoj je ispitivan uticaj prenatalne izloženosti ftalatima (MBzP i MCCP) na nivo leptina u organizmu fetusa, pokazano je da je nivo ovog hormona viši kod onih potomaka čije majke su u toku trudnoće bile izložene višoj koncentraciji ftalata. Povišena koncentracija MBzP u urinu majki bila je povezana sa višim nivoom leptina kod ispitanika oba pola, dok je povišena koncentracija MCCP u urinu majki mogla da se poveže sa višim nivoom leptina samo kod osoba muškog pola⁽³⁶⁾. Ovo je značajno imajući u vidu da leptin igra važnu ulogu u razvoju gojaznosti i insulinske rezistencije, pri čemu visok nivo leptina pri rođenju može prerasti u metaboličke poremećaje kasnije u životu^(36, 37). Neki od mehanizama kojim *in utero* izloženost ftalatima može prouzrokovati razvoj gojaznosti uključuju remećenje procesa metilacije i promene u strukturi histona koji utiču na

gensku ekspresiju, kao i druge trajne izmene u funkcionisanju pojedinih tkiva. Dejstvo ftalata na PPAR- γ može ometati metaboličke puteve uključene u razvoj adipocita, dok njihovo dejstvo na PPAR- α povećava metabolizam masnih kiselina, dovodeći do izgladnjivanja fetusa, i posledično do gojaznosti kasnije u životu⁽²²⁾. Remećenje tireoidne funkcije je takođe značajno, imajući u vidu da su nivoi tireoidnih hormona uključeni u programiranje telesne težine kasnije u životu⁽²²⁾.

ZAKLJUČAK

Brojnim istraživanjima je pokazano da ftalati imaju obezogeno dejstvo, ometajući metabolizam i homeostazu lipida, što može voditi i razvoju drugih oboljenja, kao što su dijabetes i kardio-vaskularni poremećaji. Ovi efekti pokazani su u istraživanjima na eksperimentalnim životinjama, a skorije epidemiološke studije potvrdile su povezanost prisustva pojedinih ftalata u urinu ljudi sa povećanjem telesne mase, pri čemu su zabeležene značajne razlike u odnosu na pol i starosne grupe ispitanika. Metaboliti kratkolančanih ftalata mogli su da se povežu sa gojaznošću dece i adolescenata muškog pola, a metaboliti dugolančanih ftalata sa gojaznošću odraslih osoba oba pola. Takođe, usled izrazite osetljivosti fetusa u toku rasta i razvoja, utvrđeno je da *in utero* izloženost ftalatima ima veoma značajnu ulogu i može prouzrokovati nastanak gojaznosti kasnije u životu. Iako još uvek nedovoljno proučeni mehanizmi kojim ftalati ispoljavaju svoje obezogeno dejstvo, dosadašnja istraživanja pokazuju da su za razvoj gojaznosti značajni sledeći mehanizmi: aktivacija PPAR receptora, antiandrogeno delovanje, ometanje tireoidne funkcije, kao i oksidativan stres. Buduća istraživanja na ovom polju, posebno epidemiološka, će doprineti detaljnijem razjašnjenju obezogenog dejstva ftalata.

ZAHVALNICA

Rad je delimično finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat III46009).

Abstract

Obesogens are substances originating from the environment that increase obesity development by promoting adipogenesis and lipid accumulation. The most well-known substances that have obesogenic effect are diethylstilbestrol, bisphenol A, phytoestrogens, and phthalates.

Phthalates (dialkyl, or alkyl-aryl esters of phthalic acid) are the most commonly used plasticizers in the production of polyvinyl chloride (PVC), in which they make 40% mass of the final product. Due to their wide use and exposure of humans, as well as potential toxic effects on the reproductive system, use of certain phthalates is restricted. More and more studies on experimental animals support the impact of phthalates on the development of obesity, while the correlation between increased levels of phthalate urine metabolites and overweight has been found in recent epidemiological studies. Although mechanisms of phthalate obesogenic effect are still not investigated enough, it is considered that it is caused mostly by interaction with peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), their antiandrogenic effect, impairment of thyroid function, and oxidative stress. Most of these effects have been shown in experiments in experimental animals, but are still not investigated enough. The aim of this paper is to present the literature data on the use and exposure to phthalates, as well as their toxicity, with a special emphasis on mechanisms of their obesogenic effect.

LITERATURA

1. Chukhraiev N, Zukow W, Chukhraieva E, Unichenko A. Integrative approach to reduction of excess weight. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017;17(2):563.
2. Boričić, K., Vasić, M., Grozdanov, J., Gudelj Rakić, J., Živković Šulović, M., & Jahović Knežević, N. (2014). Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije, 2013. godine. *Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut*.
3. Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)*. 2010;9(3):206-17.
4. Grün F, Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):19-29.
5. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2011;127(3):204-15.
6. Kim SH, Park MJ. Phthalate exposure and childhood obesity. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2014;19(2):69-75.
7. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Bruning T. Assessing exposure to phthalates – The human biomonitoring approach. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2011; 55: 7–31.
8. Cartwright CD, Owen SA, Thompson IP, Burns RG. Biodegradation of diethyl phthalate in soil by a novel pathway. *FEMS Microbiology Letters*. 2000;186(1):27-34.
9. Gardner ST, Wood AT, Lester R, Onkst PE, Burnham N, Perygin DH, Rayburn J. Assessing differences in toxicity and teratogenicity of three phthalates, Diethyl phthalate, Di-n-propyl phthalate, and Di-n-butyl phthalate, using *Xenopus laevis* embryos. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2016;79(2):71-82.
10. DiGangi J, Schettler T, Cobbing M, Rossi M. Aggregate Exposures to Phthalates in Humans. *Health Care Without Harm, Washington, DC 20009*, 1-5.
11. National Research Council. *Phthalates and cumulative risk assessment: the tasks ahead*. National Academies Press; 2009 Jan 19.
12. Regulation (EC) No 2005/84 of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union* 2005; L344/40.
13. Pravilnik o ograničenjima i zabranama proizvodnje, stavljanja u promet i korišćenja hemikalija. "Službeni glasnik RS", br. 90 od 14. oktobra 2013, 25 od 13. marta 2015, 2 od 8. januara 2016, 44 od 9. maja 2017, 36 od 10. maja 2018.
14. Chiang HC, Wang CH, Yeh SC, Lin YH, Kuo YT, Liao CW, Tsai FY, Lin WY, Chuang WH, Tsou TC. Comparative microarray analyses of mono (2-ethylhexyl) phthalate impacts on fat cell bioenergetics and adipokine network. *Cell Biology and Toxicology*. 2017; 1-6.
15. Goodman M, LaKind JS, Mattison DR. Do phthalates act as obesogens in humans? A systematic review of the epidemiological literature. *Critical Reviews in Toxicology*. 2014; 44(2):151-75.
16. Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2011; 93(1):34-50.
17. Buser MC, Murray HE, Scinicariello F. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: analyses of NHANES 2007–2010. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2014; 217(6):687-94.
18. Wang H, Zhou Y, Tang C, He Y, Wu J, Chen Y, Jiang Q. Urinary phthalate metabolites are associated with body mass index and waist circumference in Chinese school children. *PLoS one*. 2013; 8(2):e56800.
19. Benjamin S, Masai E, Kamimura N, Takahashi K, Anderson RC, Faisal PA. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *Journal of Hazardous Materials*. 2017; 340:360-83.
20. Lapinskas PJ, Brown S, Leesnitzer LM, Blanchard S, Swanson C, Cattley RC, Corton JC. Role of PPAR α in mediating the effects of phthalates and metabolites in the liver. *Toxicology*. 2005; 207(1):149-63.
21. Hurst CH, Waxman DJ. Activation of PPAR α and PPAR γ by environmental phthalate monoesters. *Toxicological Sciences*. 2003; 74(2):297-308.
22. Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *International Journal of Andrology*. 2010; 33(2):324-32.
23. Bility MT, Thompson JT, McKee RH, David RM, Butala JH, Vanden Heuvel JP, Peters JM. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) by phthalate monoesters. *Toxicological Sciences*. 2004; 82(1):170-82.
24. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertility and Sterility*. 2006; 85(5):1319-40.
25. Lehmann, K.P., Phillips, S., Sar, M., Foster, P.M., Gaido, K.W., 2004. Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate. *Toxicological Sciences*. 2004; 81: 60–68
26. Latini G, Del Vecchio A, Massaro M, Verrotti A, De Felice C. Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology*. 2006; 226(2-3):90-8.
27. Ema M, Miyawaki E. Adverse effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given monobutyl phthalate, a metabolite of dibutyl phthalate, during late pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2001; 15:189–194
28. Barlow NJ, McIntyre BS, Foster PM. Male reproductive tract lesions at 6, 12, and 18 months of age following in utero exposure to di (n-butyl) phthalate. *Toxicologic Pathology*. 2004; 32(1):79-90.
29. Parks LG, Ostby JS, Lambricht CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ, Gray Jr LE. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicological Sciences*. 2000; 58(2):339-49.
30. Gray Jr LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DR, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences*. 2000; 58(2):350-65.
31. Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, Juul A, Main KM. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environmental Health Perspectives*. 2010; 118(10):1458.
32. Erkekoglu P, Giray BK, Kizilgun M, Hininger-Favier I, Rachidi W, Roussel AM, Favier A, Hincal F. Thyroidal effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats of different selenium status. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 2012;31(2).
33. Zhou D, Wang H, Zhang J, Gao X, Zhao W, Zheng Y. Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative damage in testes of adult rats. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2010; 56(6):413-9.
34. Ferguson KK, Loch-Carusio R, Meeker JD. Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999–2006. *Environmental Research*. 2011; 111(5):718-26.
35. Tran V, Tindula G, Huen K, Bradman A, Harley K, Kogut K, Calafat AM, Nguyen B, Parra K, Ye X, Eskenazi B. Prenatal phthalate exposure and 8-isoprostane among Mexican-American children with high prevalence of obesity. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2017; 8(2):196-205.
36. Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Ettinger AS, Shapiro GD, Fisher M, Morriset AS, Taback S, Bouchard MF, Monnier P, Dallaire R. A birth cohort study to investigate the association between prenatal phthalate and bisphenol A exposures and fetal markers of metabolic dysfunction. *Environmental Health*. 2014; 13(1):84.
37. Boberg J, Metzdorff S, Wortzinger R, Axelstad M, Brokken L, Vinggaard AM, Dalgaard M, Nellemann C. Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology*. 2008; 250(2-3):75-81.