

**Krzysztof L. Krzystyniak^{1*}, Andrzej Marszałek²,
Mieczysław Obiedziński³**

¹ Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa, Instytut Ochrony Zdrowia, Tarnów, Polska
Université du Québec à Montréal, Canada

² Synevo Polska, Warszawa

³ Państwowa Wyższa Szkoła Informatyzacji i Przedsiębiorczości, Łomża, Polska

*corresponding author: ball@medyk.com.pl

Toksykologiczne zagrożenia wieku niemowlęcego i dziecięcego

Toxicological risks in infants and children

Streszczenie

Środowiskowe zdrowie dzieci (pediatria środowiskowa) w ciągu ostatnich trzech dekad stało się zauważalną dziedziną, w oparciu o badania toksykologiczne, epidemiologiczne i medycynę środowiskową. Wczesnodziecięce narażenie na chemikalia, negatywne czynniki psychospołeczne i nieprawidłowe odżywianie, mogą powodować choroby w okresie dziecięcym i całym życiu. W czasie minionych kilku dekad dramatycznie wzrosły przypadki dziecięcej cukrzycy typu pierwszego (T1D), zespołu zaburzeń autystycznych (ASD), zaburzeń rozwoju układu rozrodczego, alergii i innych schorzeń przewlekłych u dzieci. Ich etiologia i epidemiologia w społeczeństwach krajów Zachodu pozostają niewyjaśnione. Wielu naukowców sądzi, że w analizie przyczyn zwiększonej zachorowalności na te schorzenia pomijany jest aspekt interakcji czynników środowiskowych z predyspozycjami genetycznymi.

Słowa kluczowe: Środowiskowe zdrowie dzieci (CEH), biomonitorowanie człowieka (HBM), zaburzenia układu rozrodczego, cukrzyca typu 1 (T1D), zespół zaburzeń autystycznych (ASD), endokrynomytyki (EDs), ksenobiotyki środowiskowe

Abstract

Children's environmental health (environmental pediatrics), based on toxicological, epidemiological and occupational medicine research, has become increasingly visible in the past three decades. Early-life exposure to chemical, nutritional and psychosocial hazards can produce disease and disability in childhood and across the life span. Prevalence of type 1 diabetes (T1D) in children, autistic spectrum disorders (ASD), reproductive system disorders, allergy and other chronic diseases in children increased dramatically in several recent decades. Their etiology and epidemiology in populations of Western Countries remain unsolved. Many scientists agree that the interactions of environmental factors with gene susceptibilities have been relatively overlooked in these diseases.

Keywords: Children's environmental health (CEH), human biomonitoring (HBM), reproductive system disturbances, type 1 diabetes (T1D), autism spectrum disorders (ASD), endocrine disruptors (EDs), environmental xenobiotics

Wprowadzenie

Środowiskowe zdrowie dzieci stało się multidyscyplinarną dziedziną pediatrii, obejmującą wzrastającą zachorowalność na dziecięcą astmę, alergię, cukrzycę, autyzm, malformacje układu rozrodczego, nowotwory i inne przewlekłe schorzenia wieku dziecięcego. Prace lat 80. ub. wieku doprowadziły do powstania hipotezy wczesno-rozwojowego pochodzenia zdrowia i chorób DOHAD (*developmental origins of health and disease*). Hipoteza Sharpe i Skakkebaek'a z 1993 r., rozszerzona później na inne schorzenia, dotyczyła głównie malformacji układu rozrodczego w ontogenezie: *...wzrastająca liczba anomalii męskiego układu rozrodczego wiąże się z podwyższoną ekspozycją in utero na estrogeny środowiskowe...* Również w 1993 r. został opublikowany raport amerykańskiej Narodowej Akademii Nauk o dziecięcych zagrożeniach ze strony pestycydów, zatytułowany: *„Pesticides in the Diets of Infants and Children”*. Analizę środowiskowych zagrożeń prenatalnych podjęto w badaniach NHANES (2003-2004), według których w krwi 99-100% amerykańskich kobiet w ciąży stwierdzano obecność wykrywalnych ilości polichlorowanych bifenyli (PCB), polibromowanych dieterów (PBDE), nadchloranów (PFCs), ftalanów, chloroorganicznych pestycydów (łącznie kilkudziesięciu ksenobiotyków) [1].

W USA, w oparciu o dawny akt prawny TSCA z 1976 r., jak dotąd władzom EPA (*Environmental Protection Agency*) chroniącym środowisko udało się wydać zakaz użytkowania zaledwie pięciu typów chemikaliów, głównie z listy tzw. POPs-ów (*persistent organic pollutants*) Konwencji Sztokholmskiej z 2001 r. Są to: polichlorowane bifenyly (PCB), związki chlorofluorowęglowe, dioksyny i związki dioksynopodobne, azbest (zakaz obalony w 1991) oraz chrom sześciowartościowy. Dopiero w 2013 r. akt prawny TSCA został zreformowany przez wprowadzenie legislacji poprawy bezpieczeństwa chemicznego CSIA (*Chemical Safety Improvement Act*). CSIA przynajmniej teoretycznie daje mandat do oceny bezpieczeństwa wszystkich aktualnie komercyjnych chemikaliów oraz nakłada na producenta obowiązek uznania swojego nowego produktu chemicznego za względnie bezpieczny, zanim zostanie wprowadzony na rynek.

Biomonitoring człowieka (HBM)

Metoda „wewnętrznego” biomonitorowania człowieka HBM (*human biomonitoring*) podlegającego skażeniom chemicznym została uznana za lepszą od metody zewnętrznego (środowiskowego) monitorowania (wykrywania i oceny ilościowej) chemicznego skażenia środowiska i produktów konsumenckich. W latach 1999-2004 w Unii Europejskiej zaadoptowano tzw. „graniczne wartości biologiczne” BLV (*biological limit values*) – jako wartości referencyjne – oraz potrzebę biologicznego monitorowania HBM niekorzystnych skutków biologicznych (zdrowotnych) oddziaływania chemikaliów środowiskowych. Biomonitorowanie człowieka HBM, tzn. ustalanie stężeń ksenobiotyków i ich metabolitów zalegających w organizmie człowieka, polega na bezpośrednim monitorowaniu (zazwyczaj nieinwazyjnych) matryc biologicznych człowieka: moczu, nasienia, śliny, krwi, włosów, paznokci, a nawet krwi pępowinowej i smółki noworodków. Matryce biologiczne nie są równocenne w dostarczaniu adekwatnych informacji: przykładowo w krwi pępowinowej i włosach noworodków wykryto zaledwie po jednym pestycydie, natomiast w smółce tych samych noworodków wykrywano aż 8 spośród 11 analizowanych pestycydów [2]. Smółkę noworodków (w odniesieniu do innych matryc niemowląt) oceniono jako matrycę najbardziej obciążoną chemikaliami: w smółce dzieci koreańskich wykryto ostatnio 59 POPs-ów (*persistent organic chemicals*): 19 polichlorowanych bifenyli (PCBs), 18 chloroorganicznych pestycydów (OCPs), wśród których znajdowały się m. in. DDT, chlordan, heksachlorobenzen, i 22 polibromowanych eterów difenylowych (PBDE) [3]. Powyższe dane potwierdzają fakt przechodzenia przez łożysko większości lipofilnych ksenobiotyków, do których zaliczane są POPs-y.

W 2009 r. rozpoczęto europejski program biomonitorowania człowieka CO-PHES (*CO*nsortium to *P*erform *H*uman *B*iomonitoring on a *E*uropean *S*cale), a następnie program DEMOCOPHES w 17 krajach Unii Europejskiej [4]. Europejska legislacja, znana pod nazwą REACH (*R*egistration, *E*valuation, and *A*uthorisation of *C*hemicals): Rejestracja, Ewaluacja/ocena, Autoryzacja Chemikaliów została wprowadzona w 2007 r. W ramach REACH wprowadzono koncept „bezpiecznych jednostek skażenia chemicznego” DNELs (*Derived No-Effect Level*), zdefiniowanych jako stężenie substancji chemicznej, powyżej którego organizm człowieka nie powinien być narażony (EC, 2006). Wyjątkowa wrażliwość dzieci na chemiczne, odżywcze

i psychospołeczne oddziaływania we wczesnym okresie rozwoju skłania do zweryfikowania zwłaszcza limitów ekspozycji na ksenobiotyki u kobiet w czasie ciąży i laktacji oraz ekspozycji na chemikalia w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym.

Metabolizm niemowląt

Unikalna charakterystyka metabolizmu niemowlęcia (w odniesieniu do osoby dorosłej) wiąże się ze znacznie podwyższonym pobieraniem pokarmu w stosunku do wagi ciała: w ciągu pierwszych 11 miesięcy życia niemowlę konsumuje pokarm średnio od 135 g do 200 g/kg wagi ciała (95 percentyl), co znacznie może zawyżać względną ekspozycję nawet na śladowe zanieczyszczenia pokarmu [5]. Dorośli otrzymują do 90% ksenobiotyków drogą pokarmową – głównie z posiłków. W przypadku niemowląt stężenie POPs-ów może być wyższe w mleku matki, niż w komercyjnych produktach spożywczych. Jak wynika z analiz australijskich, konsumpcja 140 g posiłku dostarcza niemowlęciu średnio 4,2 ng chloroorganicznych pestycydów (OCPs)/dzień, 4,4 ng polibromowanych eterów difenyłowych (PBDEs)/dzień i 13,3 ng polichlorowanych bifenyli (PCBs)/dzień, stanowiąc jedynie niewielką część POPs-ów dostarczanych z mlekiem matki (w przeliczeniu na 700 ml/dzień mleka): 140 ng 160 ng PBDE/dzień, 200 ng PCB/dzień, 140 ng OCPs/dzień (wartość dla heksachlorobenzenu) [6].

Wielokrotnie dokumentowano podwyższoną wrażliwość niemowląt na neurotoksyny: wykazano negatywne neurorozwojowe skutki ekspozycji na metale ciężkie (ołów, miedź, rtęć), etanol, chloroorganiczne pestycydy, niektóre farmaceutyki. Istnieje szereg fizjologicznych i metabolicznych cech, charakterystycznych dla niemowląt. Podwyższona ekspresja enzymów-transporterów bariery krew-mózg niemowlęcia może prowadzić do znacznej koncentracji chemikaliów krążących w krwi. Co więcej, z powodu niedojrzałego układu odtruwania /detoksykacji enzymatycznej ustroju przed ukończeniem 1. roku życia, czas połowicznego trwania niektórych ksenobiotyków krążących w krwi niemowląt może ulec znacznemu wydłużeniu. Przykładowo zawartość w 1. roku życia enzymów I fazy odtruwania – cytochromów p450 (CYP) – wynosi zaledwie 50% poziomu cytochromów u dorosłych. Podobnie zmniejszona jest niemowlęca aktywność glukuronidacji i acetylacji w II fazie odtruwania, przy wykształconej pełnej aktywności sulfonowania i neutralizacji ksenobiotyków w reakcji wiązania z ghlutationem. Powoduje to istotne zmiany w farmako-

dynamice m. in. leków: przykładowo paracetamol u dorosłych jest metabolizowany w reakcji glukuronidacji, u niemowląt i dzieci głównie w reakcji sulfonowania. Znanne są przypadki, w których obniżona reakcja glukuronidacji może prowadzić do anemii (chloramfenikol), czy też zmniejszona aktywność cytochromów p450 do hepatotoksyczności (kwas walproinowy).

Zmniejszona jest ilość białek surowicy krwi wiążących ksenobiotyki: albumin i kwaśnej alfa₁-glikoproteiny (do wieku 6 miesięcy – około 75% zawartości białek wiążących w surowicy krwi dorosłych), przy zwiększonej ilości bilirubiny u niemowląt. Również notowana jest obniżona ekskrecja ksenobiotyków przez niedojrzałe nerki i wątrobę: przy zmniejszonym przepływie krwi przez te narządy u niemowląt zmniejsza się szybkość oczyszczania. Metaboliczny klirens kreatyninowy, zbliżony do dorosłego, niemowlę osiąga dopiero w wieku około 6 miesięcy. Ogólnie usuwanie chemikaliów przez nerki niemowląt jest trzykrotnie przedłużone w odniesieniu do funkcji nerek u dorosłych [5].

Immunotoksyczność ksenobiotyków środowiskowych i długotrwałe skutki zaburzenia odporności niemowląt wiążą się z istotnymi zmianami w dojrzewaniu układu immunologicznego. Komórkowe składniki odporności u noworodków i niemowląt, mimo, że obecne, są funkcjonalnie niedojrzałe [7]. Uznaje się, że szczególnie znaczenie ma dojrzewanie perinatalnych komórek dendrytycznych i limfocytów pomocniczych typu Th1. Brak równowagi w rozwoju limfocytów Th1 i Th2, spowodowany przypuszczalnie nadmierną higienizacją pielęgnacji niemowląt w zamożnych społeczeństwach (hipoteza Strachana, 1989 r.), możliwie również ekspozycją na ksenobiotyki, powiązано z rozwojem astmy i alergii u dzieci. Produkcja przeciwciał u noworodków wynosi zaledwie 30% w odniesieniu do dorosłych, przypuszczalnie z uwagi na hamujące działanie przeciwciał matki, dostarczonych niemowlęciu najpierw *in utero*, a następnie podczas karmienia piersią. Dopiero w wieku jednego roku dziecka, produkcja przeciwciał IgM i IgG osiąga 50% poziomu osób dorosłych, a odpowiednio produkcja IgA dopiero w wieku 3-5 lat [5]. Przy niskim poziomie dopełniacza u niemowląt, odpowiedź na lipo polisacharydy jest względnie wysoka i utrzymuje się na tym poziomie w wieku od 6 miesięcy do 2 lat. Ogólnie dojrzewanie komórek immunokompetentnych i wytworzenie tolerancji immunologicznej (np. na antygeny pokarmowe i antygeny mikroflory bakteryjnej) oraz pamięci immunologicznej może być szczególnie podatne na zaburzenia spowodowane negatywnymi czynnikami środowiskowymi.

Zaburzenia rozwoju układu rozrodczego

Formowanie płci męskiej i żeńskiej zasadniczo różni się od siebie, ponieważ płeć żeńska (XX) jest konstytutywna w swojej naturze. W 5-6 tygodniu ciąży dochodzi do wytworzenia jąder z bipotencjalnych, nieokreślonych jeszcze gonad. Aby powstała płeć męska, musi nastąpić prawidłowe androgenozależne zróżnicowanie gonad. Fizjologiczne okno szczególnej wrażliwości jąder płodowych na estrogeny przypuszczalnie przypada na 13-22/24 tydzień ciąży, a zaburzenie hormonalnej równowagi w tym okresie może wywołać wzmożoną apoptotyczną śmierć komórek jąder.

Liczne chemikalia środowiskowe wykazują aktywność endokrynomimetyków EDs (*endocrine disruptors*), również o potencjale antyandrogenowym. Przykładowo spośród wszechobecnych w plastikach ftalanów oceniono, że np. metabolit MEHP (mono-2-etyloheksyloftalan) wykazuje 10-krotnie wyższą aktywność antyandrogenową, w odniesieniu do ftalanu wyjściowego, tzn. DEHP (di-[2-etyloheksylo]ftalan). Typowe stężenie tego ftalanu u człowieka wynosi około 3-30 µg/kg na dzień, głównie z produktów konsumenckich, niemniej ekspozycja na DEHP może sięgać tysiąckrotnie więcej, nawet 20 mg/kg na dzień, np. u pracowników fabryki plastików PCV [8].

Wzrost przypadków wrodzonych anomalii układu moczowo-płciowego, spodziectwa i wnętrstwa – notowany jest u noworodków Szwecji, Norwegii, Danii, Anglii, na Węgrzech i w USA [9]. Wykazano, że mleko matek karmiących chłopców ze spodziectwem zawiera wyższy poziom pestycydów, PBDE, wobec mleka matek zdrowych chłopców. Tkanka tłuszczowa chłopców operowanych z powodu spodziectwa zawiera większy poziom pestycydów, niż u chłopców operowanych z innych przyczyn. Nie można wykluczyć udziału czynników genetycznych, jednak udział czynnika środowiskowego w wnętrstwie został udokumentowany badaniami epidemiologicznymi. Ustalono, że utrzymuje się dynamiczna równowaga pomiędzy skażeniem tkanki tłuszczowej matki a poziomem zanieczyszczeń w mleku kobiecym (Tabela 1). Można zatem założyć wyższą ekspozycję *in utero* chłopców z wnętrstwem na chemikalia środowiskowe [10]. Z drugiej strony, ojcowie chłopców cierpiących na spodziectwo nie tylko charakteryzują się zwiększoną liczbą przypadków spodziectwa, znacząco zmniejszoną liczbą plemników (54 mln/ml w odniesieniu do kontroli 81 mln/ml), lecz również około 15% z nich zostało ojcami

przy pomocy technik wspomaganego rozrodu ART (*assisted reproductive techniques*), przy poziomie kontrolnym ART około 6%.

Tabela 1.
Zawartość pestycydów w mleku matek karmiących (Dania, Finlandia)*

Pestycyd [ng/g tłuszczu mleka]	Zdrowi chłopcy	Chłopcy z wewnątrzem
DDT (suma izomerów)	116,60	140,41
HCH-alfa	12,29	13,64
HCB	8,83	10,59
Endosulfan	6,66	6,95
Oksychlordan	4,09	4,52
Dieldryna	3,11	4,06
cis-HE	2,19	2,48
OCS	0,18	0,21
Suma [ng/g tłuszczu mleka]	153,95	182,86

*wg Damgaard i in., 2006

W mleku matek, a zatem w ich tkance tłuszczowej, również w okresie poprzedzającym ciążę i w czasie ciąży, zalegają spore ilości endokrynomicetyków (EDs), rzędu kilkuset a nawet tysięcy nanogramów na gram tłuszczu. W tym przeliczeniu na gram tłuszczu, poziom endokrynomicetyków jest analogiczny do ich stężenia w krwi, w surowicy krwi pępowinowej i w mleku (Tabela 2). Poziom PBDE, uznawanych za zanieczyszczenia środowiskowe o aktywności endokrynomicetyków (EDs) podwaja się co 2-5 lat. Przykładowo, poziom PBDE w mleku matek karmiących może różnić się nawet 50-krotnie od 21 do 1330 ng/g tłuszczu, i praktycznie nie obniża się, przy wciąż utrzymującej się wysokiej ich zawartości w mleku w całym okresie karmienia piersią [11]. W Europie poziom PBDE w mleku matek karmiących jest niższy niż w USA, np. w Danii i Finlandii rzędu 3,5 ng/g tłuszczu, a szacunkowa dzienna dawka, jaką otrzymuje niemowlę wynosi 16 ng/kg/dzień (6-121 ng/kg/dzień) [12]. Niemniej nawet przy tych niższych dawkach PBDE w mleku (nie w łożysku) w Skandynawii stwierdzono powiązanie z występowaniem wewnątrzem u chłopców.

Tabela 2.
Zawartość endokrynomimetyków (EDs) PCB i PBDE
w mleku matek karmiących (USA)*

Rodzaj chemikaliów	Zakres znajdujących wartości w mleku
Polichlorowane bifenyle PCB	34 – 311 ng/g tłuszczu
Polibromowane etery difenylove PBDE	21 – 1330 ng/g tłuszczu

*wg Hooper i in., 2007

Cukrzyca typu 1 (T1D)

Światowe dane (DIAMOND) i europejskie notowania (EURODIAB) wskazują na wzrost zachorowalności na T1D rzędu 2–5% rocznie. W USA choroba ta osiąga 1:300 nastolatków (poniżej 18. roku życia). W Kanadzie, od lat 90. w porównaniu do lat 2008-2009, liczba dziecięcych przypadków TD1 wzrosła dwukrotnie [13]. W Europie najszybszy wzrost przypadków T1D notuje się w Europie Środkowej (Polska, Rumunia), przy odwrotnej zależności pomiędzy rocznym przyrostem przypadków a średnią ilości przypadków [14]. W Polsce w ciągu 25 lat zachorowania na cukrzycę T1D u dzieci wzrosły ponad czterokrotnie [15] (Tabela 3.). Ogólnie w Polsce w latach 2005-2011 prewalencja T1D wzrosła z 96 do 138/100 000 dzieci [16]. Warto zauważyć, że występowanie odmiany monogenicznej typu pierwszego MD (monogenic diabetes) pozostawało względnie stałe (pomiędzy 4,2 a 4,6/100 000 dzieci), jakkolwiek istnieją znaczące różnice regionalne. Przykładowo w porównaniu z Kanadą, w Polsce odmiana MD cukrzycy typu pierwszego występuje 20-krotnie częściej [16].

Tabela 3.
Występowanie cukrzycy typu I (T1D) w różnych regionach świata

Kraj/region	Liczba przypadków/100 000 osób na rok
Japonia	2,3 (dzieci)
Ameryka Południowa (dane uśrednione)	7,3 (dzieci)
Ameryka Północna (dane uśrednione)	16,7 (dzieci)
Polska (1987 r.)	5,2 (dzieci)
Polska (2012 r.)	21,9 (dzieci)
Chiny (2010 r.)	6,5 (dzieci)
Indie (średnia kraju)	10,2
Miasta Indii	26,6
Rolnicze (wiejskie) rejony Indii	4,2
Rolnicze rejony Chin	32,2
Przemysłowe rejony Chin	138,0
Chiny Południowo-Zachodnie	59,7
Chiny Północne	120,4

*wg Patterson i in, Tao i in, Fu i in, Lu i in., Wójcik i in, 2015

Na szczególne zagrożenie zdrowia niemowląt i dzieci wskazują ostatnio chińscy naukowcy [17, 18]. Aktualne wysokie uprzemysłowienie wielu regionów Chin jest przyczyną narastającego środowiskowego zagrożenia zdrowia. Cukrzycę typu 1 (T1D) wiąże się m. in. z wysokimi stężeniami środowiskowych związków chemicznych typu dioksyn i związków dioksynopodobnych. Ustalona przez WHO wartość tolerowana EDI (*estimated daily intake*) dla dioksyn jest 1-4 pg/kg masy ciała na dzień. Jeśli dla ułatwienia przyjmiemy wagę niemowlęcia 5 kg, czyli zgodnie z normami WHO dobową dawkę dioksyn nie powinna przekroczyć 5-20 pg TEQ. Wartości TEQ wykrywanych w mleku chińskich matek 29 kongenerów dioksyn (17 TCDD/furanów i 12 dioksynopodobnych PCB) były znacznie przekroczone (sumarycznie ich średnia dawka badanych kongenerów dioksyn wynosiła 8,3 pgTEQ/g tłuszczu mleka, w Szanghaju 18,2 pg TEQ/g tłuszczu). Jeżeli przyjmiemy zawartość tłuszczu w mleku kobiecym rzędu 4 g/100 ml, a dobową porcję mleka średnio 700 ml, chińskie niemowlęta otrzymywały w latach 2011-2012 średnio około 144,9 pg TEQ/dzień dioksyn (sumarycznie), a zatem ponad czterokrotnie więcej niż międzynarodowa „bezpieczna” dawka. Jeśli uwzględnić wartości maksymalne (470 pg/dzień TEQ TCDD/furanów i 285 pg/dzień TEQ dioksynopodobnych PCB), u niektórych niemowląt chińskich „bezpieczne”

dobowe dawki dioksyn były przekraczane nawet 37-150-krotnie [18]. We wszystkich tych obliczeniach wartości HQ (*hazard quotient*) były >1, (nawet do 130), co oznacza, że ryzyko/zagrożenie zdrowotne wszystkich chińskich niemowląt karmionych piersią z powodu dioksyn było wyjątkowo wysokie. Wykazano też, że skażenie dioksynami mleka matek pochodzących z obszarów wiejskich było znacząco mniejsze, a matki karmiące, w których pożywieniu często znajdowały się ryby zarówno morskie i ryby wód śródlądowych, miały mleko bardziej skażone, w odniesieniu do wartości średniego poziomu skażenia dioksynami mleka chińskich matek [18]. W Chinach, począwszy od lat 80. ub. wieku, w liczbach bezwzględnych notuje się dramatyczny (ponad dziesięciokrotny!) wzrost przypadków dziecięcej cukrzycy T1D:

- Szanghaj, lata 1980: 0,61 na 100 000 na rok;
- Szanghaj, lata 2000: 1,70 na 100 000 na rok;
- lata 2000/ 2005 2,29 na 100 000 na rok;
- okres 2005/ 2010: 6,76 na 100 000 na rok.

Do lat 2000. roczny przyrost przypadków T1D w Chinach oceniano na 3% i był względnie stabilny do roku 2005, po czym nastąpił duży przyrost przypadków T1D, głównie u dzieci poniżej 6. roku życia: okres 1995-2000: 3,0 na 100 000 na rok; okres 2000-2005: 4,62 okres 2005-2010: 6,56 na 100 000 na rok. Stwierdzono również znaczące różnice regionalne w prevalencji T1D u dzieci w Chinach: od 3.98/100 tys. na rok w rejonach południowo-zachodnich Chin, 5,33 na wschodzie Chin, do 8.03 w Chinach północnych. Zdaniem autorów *młodsze dzieci przypuszczalnie mogą mieć wyższe proporcje „genów wrażliwości” antygeny HLA (human leukocyte antigen), niemniej w tej grupie wiekowej dzieci podwyższona tendencja [do zachorowania na cukrzycę T1D] wynika z negatywnych zmian w środowisku [17].*

Autyzm

W ostatnich dekadach notuje się znaczący wzrost liczby przypadków zespołu zaburzeń autystycznych ASD (*autism spectrum disorders*) [19]. Diagnoza ASD u dzieci poniżej 2 lat jest praktycznie niewykonalna, ponieważ zdefiniowane w testach behawioralnych anomalie rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego OUN są charakteryzowane jako upośledzenie komunikowania się, oraz towarzyszących interakcji. Zaburzenia te są wykrywalne zazwyczaj przed upływem 3. roku życia. Kilka dekad temu autyzm był uznany za rzadkie schorzenie, jego prevalencję szacowano na 1:2000 osób (1:2500 we wcze-

snych latach 70.). Innymi słowy, autyzm utrzymywał się na niskim poziomie, dotykając mniej niż 0,05% populacji [20]. Autyzm dotyka (około czterokrotnie) częściej chłopców niż dziewczynki: niedawne badania wykazały dramatycznie wysokie dane: 1:68 dzieci (w tym 1:42 chłopców) w USA, 1:80 dzieci w Skandynawii (najwyższe w Europie) [20, 21]. W Polsce (Zachodnie Pomorze) częstość występowania ASD wynosi 1:285 i również dotyczy czterokrotnie częściej chłopców [22]. Najniższa prevalencja ASD w krajach Europy notowana jest w Chorwacji (około 1:4000 dzieci). Bardzo niska prevalencja dziecięcych przypadków ASD utrzymuje się w krajach Półwyspu Arabskiego (około 1:7000 dzieci). Zdaniem wielu autorów, tak znacznych (ponad stukrotnych!) różnic etniczno-geograficznych w występowaniu dziecięcego ASD można wytłumaczyć jedynie czynnikami genetycznymi lub ulepszonymi metodami diagnostycznymi. Udział genów w powstawaniu schorzeń ASD jest znaczący, lecz niewspółmierny z aktualnymi danymi, na co wskazuje względnie wysoka prevalencja autyzmu u monozygotycznych bliźniąt; 60-92%, lecz tylko 0-10% u bliźniąt dwujajowych.

Intoksykacja płodu ksenobiotykami i farmaceutykami jest znanym czynnikiem ryzyka w rozwoju ASD u dzieci: przykładowo leki psychotropowe w ciąży (kwas walproinowy) sześciokrotnie podwyższają ryzyko dziecięcego autyzmu [19]. W przypadkach podwyższonej ekspozycji *in utero* na rtęć, kadm i ołów, sugerowano możliwą interakcję z genami podatności na ASD [23]. Również w ekspozycji *in utero*, niektóre endokrynomimetyki ECDs (*endocrine disrupting chemicals*), jak np. polibromowane difenyletery (PCB), opóźniacze płomieni – polibromowane di (PBDE), nonachlor, powiązано z autystycznymi zachowaniami dzieci [24].

Podwyższoną prevalencję ASD powiązано z bliskością dzielnic mieszkaniowych do zakładów przemysłowych emitujących niebezpieczne zanieczyszczenia chemiczne zawierające metale ciężkie [25]. Podobnie powiązано wysokie stężenia ołowiu i rtęci u dzieci z autyzmem: ołów 55 µg/dl (9 µg/dl w kontroli) oraz rtęć 4 µg/dl (0 µg/dl w kontroli) [26]. Wielu autorów sugerowało udział rtęci organicznej timerosalu (dodawanej do dziecięcych szczepionek) w rozwoju ASD [27]. Zdaniem innych autorów, bliska odległość, poniżej 16-23 km od chemicznych zakładów przemysłowych/składowisk toksycznych chemikaliów „EPA Superfund sites” podwyższa ryzyko wystąpienia autyzmu u dzieci z pobliskich szkół [28]. Nie wyklucza się udziału pestycydów w zachorowaniach na ASD: za najbardziej rozpowszechniony herbicyd w hodowlach przemysłowych roślin transgenicznych (GMO) uznaje się glifosat (Roundup), którego neurotoksyczne działanie (oraz jego metabolitu kwasu

aminometylofosfonowego AMPA (*aminomethylphosphonic acid*) powiązано ostatnio z podwyższoną prevalencją autyzmu w USA [29, 30]. Z kolei ekspozycja na niskie stężenia pyretroidów (zwłaszcza deltametryny) może negatywnie wpłynąć na rozwój funkcji neuropoznawczych dziecka w wieku do 6 lat [31]. Podwyższone ryzyko ASD notowano w przypadkach ekspozycji matek na pestycydy fosforoorganiczne oraz chloropiryfos [32].

Podsumowanie

Prawidłowy prenatalny i niemowlęcy rozwój dziecka może być poważnie zagrożony z powodu negatywnych oddziaływań środowiskowych, zwłaszcza w społeczeństwach wysoko rozwiniętych. Zdaniem niektórych specjalistów proporcje wad rozwojowych dzieci we współczesnych warunkach, wliczając czynniki genetyczne, fizyczne, żywieniowe, socjalne, zaburzenia endokrynologiczne, mogą sięgać nawet kilkunastu procent. W podsumowaniu warto przekazać oryginalny cytat z pracy specjalistów amerykańskiego Narodowego Instytutu Nauk Środowiskowych (NIEHS), Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH) oraz Duke University (NC): *Recent data indicate that approximately 12% of children in the United States are affected by neurodevelopmental disorders, including attention deficit hyperactivity disorder, learning disorders, intellectual disabilities, and autism spectrum disorders* [33].

Piśmiennictwo

- [1] Woodruff T.J., Zota A.R., Schwartz J.M. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Persp*, 2011, 119, 878-885.
- [2] Ostrea E.M., Bielawski D.M., Posecion N.C., Corrion M., Villanueva-Uy E., Bernardo R.C., Jin Y., Janisse J.J., Ager J.W. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res*, 2009, 109, 116-122.
- [3] Jeong Y., Lee S., Kim S., Choi S.D., Park J., Kim H.J., Lee J.J., Choi G., Choi S., Kim S., Kim S.Y. Occurrence and prenatal exposure to persistent organic pollutants using meconium in Korea: Feasibility of meconium as a non-invasive

- human matrix. *Environ Res*, 2016, 147, 8–15.
- [4] Joas R., Casteleyn L., Biot P., Kolossa-Gehring M., Castano A., Angerer J., Schoeters G., Sepai O., Knudsen L.E., Joas A., Horvat M. Harmonized human biomonitoring in Europe: Activities towards EU HBM framework. *Int J Hygiene Environ Health*, 2012, 215, 172-175.
- [5] Neal-Kluever A., Aungst J., Gu Y., Hatwell K., Muldoon-Jacobs K., Liem A., Ogungbesan A., Shackelford M. Infant toxicology: State of the science and considerations in evaluation. *Food Chem Toxicol*, 2014, 70, 68-83.
- [6] Toms L.M., Hearn L., Mueller J.F., Harden F.A. Assessing infant exposure to persistent organic pollutants via dietary intake in Australia. *Food Chem Toxicol*, 2016, 87, 166-171.
- [7] Goenka A., Kollman T.R. Development of immunity in early life. *J Infect*, 2015, 71, 112-120.
- [8] Martinez–Arguelles D.B., McIntosh M., Rohlicek C.V., Culty M., Zirkin B.R., Papadopoulos V. Maternal in utero exposure to endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate affects the blood pressure of adult male offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 266, 95-100.
- [9] Krzystyniak K.L., Kalota H.M. *Ograniczona płodność męska*. Wyd. Medyk, Warszawa, 2014.
- [10] Damgaard I.N., Skakkebaek N.E., Toppari J., Virtanen H.E., Shen H., Schramm K.W., Petersen J.H., Jensen T.K., Main K.M., Nordic Cryptorchidism Study Group. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Persp*, 2016, 114, 1133-1138.
- [11] Hooper K., She J., Sharp M., Chow J., Jewell N., Gephart R., Holden A. Depuration of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in breast milk from California first-time mothers (primiparae). *Environ Health Persp*, 2007, 115, 1271-1275.
- [12] Main K.M., Kiviranta H., Virtanen H.E., Sundqvist E., Tuomisto J.T., Tuomisto J., Vartiainen T., Skakkebaek N.E., Toppari J. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Human Reprod*, 2007, 115, 1519-1525.
- [13] Tao Z., Shi A., Zhao J. Epidemiological perspectives of diabetes. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73, 181-185.
- [14] Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G., EURODIAB

- Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 2009, 373, 2077-2033.
- [15] Wojcik M., Sudacka M., Wasyl B., Ciechanowska M., Nazim J., Stelmach M., Starzyk J.B. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr*, 2015, 174, 1319-1324.
- [16] Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G., Jarosz-Chobot P., Techmanska I., Bautembach-Minkowska J., Mysliwiec M., Zmyslowska A. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*, 2012, 55, 26131-2635.
- [17] Fu J.F., Liang L., Gong C.X., Xiong F., Luo F.H., Liu G.L., Li P., Liu L., Xin Y., Yao H., Cui L.W. Status and trends of diabetes in Chinese children: analysis of data from 14 medical centers. *World J Pediatr*, 2013, 9, 127-134.
- [18] Lu D., Lin Y., Feng C., Wang D., She J., Shen H., Wang G., Zhou Z. Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans (PCDD/Fs) and dioxin-like polychlorinated biphenyls (DL-PCBs) in breast milk in Shanghai, China: A temporal upward trend. *Chemosphere*, 2015, 137, 14-24.
- [19] Krzystyniak K.L., Marszałek A., Obiedziński M. Zaburzenia metaboliczne w autyzmie. Gabinet Prywatny, 2015.
- [20] Lundström S., Reichenberg A., Anckarsäter H., Lichtenstein P., Gillberg C. Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: prevalence trends over 10 years in general population samples. *BMJ*, 2015, 350, 1-6.
- [21] Nevison S. A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. *Environ Res*, 2014, 13, 73-89.
- [22] Skonieczna-Żydecka K., Gorzkowska I., Pierzak-Sominka J., Adler G. The prevalence of autism spectrum disorders in West Pomeranian and Pomeranian regions of Poland. *J Appl Res Intellect Disabil*, 2016, 1, doi: 10.1111/jar.12238.
- [23] Anderson G., Maes M. Redox regulation in the autistic spectrum: role of tryptophan catabolites, immune-inflammation, autoimmunity and the amygdale. *Curr Neuropharmacol*, 2014, 12, 148-167.
- [24] Braun J.M., Kalkbrenner A.E., Just A.C., Yolton K., Calafat A.M., Sjödin A., Hauser R., Webster G.M., Chen A., Lanphear B.P. Gestational exposure to en-

- doctrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive and stereotypic behaviors in 4- and 5-year old children: The HOME Study. *Environ Health Persp*, 2014, 122, 513-520.
- [25] Dickerson A.S., Rahbar M.H., Han I., Bakian A.V., Bilder D.A., Harrington R.A., Pettygrove S., Durkin M., Kirby R.S., Wingate M.S., Tian L.H. Autism spectrum disorder prevalence and proximity to industrial facilities releasing arsenic, lead or mercury. *Sci Total Environ*, 2015, 536, 254-251.
- [26] Yassa H.A. Autism: A form of lead and mercury toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38, 1016-1024.
- [27] Geier D.A., King P.G., Hooker B.S., Dórea J.G., Kern J.K., Sykes L.K., Geier M.R. Thimerosal: Clinical, epidemiologic and biochemical studies. *Clin Chim Acta*, 2014, 444, 212-220.
- [28] DeSoto M.C. Ockham razor and autism: The case for neurodevelopmental neurotoxins contributing to a disease of neurodevelopment. *Neurotoxicol.*, 2009, 30, 331-337.
- [29] Samsel A., Seneff S. Glyphosate suppression of cytochrome P450 enzymes and amino acids biosynthesis by the gut microbiome: pathways to modern diseases. *Entropy*, 2013, 15, 1416-1463.
- [30] Samsel A., Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. *Surg Neurol Int*, 2015, 6, 45-60.
- [31] Viel J.F., Warembourg C., Le Maner-Idrissi G., Lacroix A., Limon G., Rouget F., Monfort C., Durand G., Cordier S., Chevrier C. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environ Int*, 2015, 82, 69-75.
- [32] Shelton J.F., Geraghty E.M., Tancredi D.J., Delwiche L.D., Schmidt R.J., Ritz B., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: The CHARGE Study. *Environ Health Persp*, 2014, 122, 1103-1109.
- [33] Schug T.T., Blawas A.M., Gray K., Heindel J.J., Lawler C.P. Elucidation of the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinol*, 2015, 156, 1941-1951.
- * Fragmenty artykułu pochodzą z książki: „Biomonitorowanie człowieka w profilaktyce zatruc środowiskowych”, K.L. Krzystyniak, A. Marszałek, H. Kalota, M. Obiedziński, Medyk, Warszawa, 2016 (przyjęto do druku).