

Kan eksponering for persistente organiske miljøgifter øke risiko for metabolsk syndrom?

En litteraturgjennomgang av eksisterende forskning på sammenhengen mellom miljøgifter og metabolsk syndrom

Tuan-Khanh Nguyen



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Vår 2019

Kan eksponering for persistente organiske miljøgifter øke risiko for metabolsk syndrom?

En litteraturgjennomgang av eksisterende forskning på sammenhengen mellom miljøgifter og metabolsk syndrom

© Tuan-Khanh Nguyen

2019

Kan eksponering for persistente organiske miljøgifter øke risiko for metabolsk syndrom?
En litteraturgjennomgang av eksisterende forskning på sammenhengen mellom miljøgifter og metabolsk syndrom

Tuan-Khanh Nguyen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

IV

Abstract

Author: Tuan-Khanh Nguyen

Title: Does exposure to persistent organic pollutants increase the risk of metabolic syndrome?
A review of existing scientific literature on the relationship between environmental pollutants and metabolic syndrome

Supervisor: Henrik S. Huitfeldt

Metabolic syndrome (MetS) is a clustering of abdominal obesity, elevated blood pressure, insulin resistance, dyslipidemia, and is associated with diabetes mellitus type 2 and cardiovascular disease. The prevalence of MetS is continuously increasing worldwide. Several hypotheses have been proposed for the etiology of MetS, including dietary factors, obesity and sedentary lifestyles. Persistent organic pollutants (POPs) such as dioxins (PCDDs) and dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs) might also contribute to the etiology of MetS and its augmented incidence in recent years. Human exposure to POPs primarily derives from food, particularly from fatty fish consumption.

This project thesis provides a review of relevant scientific literature regarding POPs and their potential role in the development of MetS. Twenty-two epidemiological studies and nineteen experimental studies on the relationship between both dioxin-like and non-dioxin-like POPs and MetS components are included in this project thesis. Depending on the MetS definition, a few epidemiological studies have shown significant correlations between POP exposure and MetS components. However, because of uncertainties stemming from confounding factors and lack of randomization, causality cannot be determined. Although experimental animal studies have suggested a cause-and-effect relationship between single components of MetS and POPs, the results are not reliable enough in terms of establishing maximum tolerated doses or a causal conclusion. Additionally, the findings may not be applicable to humans due to species-specific differences. Even given these factors, dietary guidelines should still take the precautionary principle into account as existing associations between POP exposure and MetS may ultimately prove correlative. Further investigations are needed to demonstrate causality and the underlying mechanisms.

Forord

En ekstra stor takk rettes til min veileder professor Henrik Huitfeldt for inspirasjon, tålmodighet, mange gjennomlesninger og ikke minst uunnværlig god veiledning.

Takk til storesøster Alicia Thi Nguyen Ryberg for gode innspill under skriveprosessen, svoger Eirik Krogstad for siste gjennomlesning og korrektur, og resten av familien for ubetinget støtte.

Tuan-Khanh Nguyen

Oslo, 08.02.2019

Innholdsfortegnelse

1	Forkortelser	1
2	Innledning	2
2.1	Introduksjon.....	2
2.2	Problemstilling.....	2
2.3	Oppgavens oppbygning	2
3	Metode	3
3.1	Søkestrategi	3
3.2	Studieseleksjon	4
4	Metabolsk syndrom.....	5
4.1	Definisjon og diagnostiske kriterier	6
4.2	Kliniske tegn.....	6
4.3	Forekomst	7
4.4	Etiologi	8
4.5	Sosioøkonomisk status og MetS.....	8
4.6	MetS hos barn og unge	9
5	Hva er persistente organiske miljøgifter?	10
5.1	Eksponeringsveier	10
5.2	Dioksinliknende POPer	11
5.2.1	Dioksiner	12
5.2.2	Dioksinliknende PCBer.....	12
5.3	Ikke-dioksinliknende POPer.....	13
6	Eksperimentelt grunnlag for at POPer gir økt risiko for MetS.....	14
6.1	Bakgrunnseksponering for POPer	14
6.1.1	POPer har fedmefremmende egenskaper	14
6.1.2	Blandingseksponeringer og karbohydratmetabolismen	14
6.2	POPer i mat kan føre til utvikling av MetS	14
6.3	Kjønns spesifikke effekter på metabolismen.....	15
6.4	POPer kan indukere inflammasjon i fettvev	15
6.5	POPer og leversteatose	16
6.5.1	Blandingseksponeringer øker triglyserider i lever ved HFD og leptinmangel... 16	
6.5.2	Dioksinliknende PCBer påvirker fettmetabolismen i lever.....	17

6.5.3	Eksponering for PCB 153 og HFD forverrer NAFLD	17
6.6	POPer og mulige mekanismer	17
6.6.1	Forstyrrelser i EGFR-signalering	17
6.6.2	Mitokondriell dysfunksjon	17
6.6.3	Andre mekanismer	18
7	Epidemiologisk grunnlag for at POPer gir økt risiko for MetS	19
7.1	Blandingseksponeringer for POPer øker risikoen å utvikle MetS.....	19
7.2	Eksponering gjennom mat øker risikoen for utvikling av MetS	19
7.3	Assosiasjoner mellom serumnivåer av POPer og MetS-komponenter.....	21
7.3.1	Assosiasjoner mellom β HCH, BMI og insulinresistens.....	22
7.3.2	Høydoseeksponering for dioksiner øker risikoen for MetS	22
7.3.3	Varierende betydning for blodtrykket	22
7.3.4	Langsiktige konsekvenser av eksponering for POPer hos barn	23
7.4	Bakgrunnseksponering for POPer kan øke risikoen for MetS	23
7.5	POPer og metabolsk usunn fenotype	24
7.6	Ikke-dioksinliknende PCBer og redusert ekspresjon av adiponectin	25
7.7	POPer og fedme.....	25
7.7.1	Økte serumkonsentrasjoner av POPer ved sykelig fedme, MetS og T2DM	25
7.7.2	Store fettlagre har betydning for lagring av POPer og utvikling av MetS	26
7.8	POPer og kjønnsforskjeller.....	26
7.9	POPer og sosioøkonomisk status, alder og andre livsstilsfaktorer	27
8	Diskusjon.....	28
8.1	Vurdering av epidemiologiske data	28
8.1.1	Begrensninger.....	28
8.1.2	Andre resultatvurderinger	29
8.2	Vurdering av eksperimentelle data	30
8.2.1	Artsforskjeller.....	31
8.2.2	Blandingseksponeringer versus enkeltseksponeringer	32
9	Konklusjon.....	33
	Litteraturliste.....	34

1 Forkortelser

AHA	American Heart Association
AhR	Arylhydrokarbonreseptor
AOR	Justert odds ratio
ASCVD	Aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom
BFRer	Bromerte flammehemmere
βHCH	β-heksaklorosykloheksan
BMI	Kroppsmasseindeks
EFSA	Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
HCB	Heksaklorbenzen
HDL	High-density lipoprotein
HFD	Fettriikt kosthold («High-fat diet»)
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
IDF	International Diabetes Federation
MetS	Metabolsk syndrom
MSF	Metabolsk sunn fenotype
MUF	Metabolsk usunn fenotype
NAFLD	Ikke-alkoholisk fettleversykdom
NASH	Ikke-alkoholisk steatohepatitt
NCEP ATP III	The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
OCPer	Organoklorpesticider
PBBer	Polybromerte bifenyler
PBDEer	Polybromerte difenyletere
PCBer	Polyklorerte bifenyler
PCDFer	Polyklorerte dibenzofuraner
PCDDer	Polyklorerte dibenzo-p-dioksiner
POPer	Persistente organiske miljøgifter («Persistent organic pollutants»)
ppDDE	Diklorodifenyldikloroetylen
sumPCBer	Summen av PCB 138, 153, 170, 180
T2DM	Diabetes mellitus type 2
TCDDer	2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksiner
TEF	Toksisk ekvivalensfaktor
TEQ	Toksiske ekvivalenter
WHO	World Health Organization

2 Innledning

2.1 Introduksjon

Metabolsk syndrom (MetS) er et nyetablert begrep med økende prevalens i industriland. Risikofaktorer som fedme, høyt blodtrykk, insulinresistens og økte serumtriglyserider inngår i syndromet, og øker faren for å utvikle andre tilstander som diabetes mellitus type 2 (T2DM), kardiovaskulær sykdom og fettlever. Forekomsten av MetS har skutt i været de siste tiårene og nyere undersøkelser viser at trenden fremdeles øker. Det finnes forskjellige hypoteser om årsaken til denne økningen; det strides om tilstanden er en direkte følge av fedme eller om andre aktuelle mekanismer ligger til grunn. Én av disse teoriene er at persistente organiske miljøgifter (POPer) forårsaker eller bidrar til utvikling av MetS. POPer er fettløselige forbindelser som bioakkumuleres gjennom næringskjeden. Mennesker eksponeres for POPer hovedsakelig gjennom mat, især fet fisk.

Formålet med prosjektoppgaven er å utforske eksisterende litteratur om sammenhengen mellom POPer og MetS for å kunne belyse om det er gode holdepunkter for at MetS skyldes POPer eller at POPer gir økt risiko for utvikling av MetS. Bakgrunnen for valg av tema var også et ønske om å bidra til økt kunnskap om potensielle helseskadelige effekter ved inntak av miljøgifter gjennom mat.

2.2 Problemstilling

Oppgavens problemstilling er: «Er mennesker som får i seg mye POPer mer utsatt for å utvikle MetS?»

2.3 Oppgavens oppbygning

Oppgaven er delt inn i ni deler. I første del av oppgaven presenteres ulike forkortelser. Innledning utgjør den andre delen. Del tre består av en metodedel med beskrivelser av søkestrategi og studieseleksjon, videre følger to teorideler om MetS og POPer. Resultatene fra litteratursøket presenteres i del seks og syv, og viser funnene i tråd med problemstillingen. Deretter drøftes ulike momenter ved resultatene og svakheter ved de ulike metodene i del åtte. Avslutningsvis diskuteres resultatene frem mot en konklusjon.

3 Metode

Prosjektoppgaven er en litteraturstudie basert på originalpublikasjoner fra medisinske databaser. Oversiktsartikler og enkeltstudier fra frisøk i PubMed og Google Scholar dekker bakgrunnsstoffet i teorikapitlene.

3.1 Søkestrategi

Alle søk ble utført i PubMed. En bibliotekar ved Medisinsk bibliotek i Rikshospitalet ble konsultert for veiledning i bruk av «MeSH terms» og avanserte søk. Søket ble igangsatt 12. desember 2018 og avsluttet 29. januar 2019. Følgende søk ble utført:

1. POP OR dioxins OR PCBs AND metabolic syndrome
2. (epidemiology[MeSH Subheading]) AND (“Metabolic Syndrome”[Mesh]) AND persistent organic pollutants)
3. (((persistent organic pollutants) OR POP) NOT POP[Author])) AND “Metabolic Syndrome”[Mesh]
4. (((“PCB”) OR “polychlorinated biphenyls”[MeSH Terms])) AND “Metabolic Syndrome”[Mesh]
5. («Metabolic Syndrome»[Mesh]) AND dioxins[MeSH Terms]

Søkene genererte til sammen 160 treff i PubMed, hvor det endelige utvalget ble på 41 artikler. Antall treff for hvert søk er samlet i Tabell 1.

Tabell 1

Søkeord	Antall artikler
POP OR dioxins OR PCBs AND metabolic syndrome	99
(epidemiology[MeSH Subheading]) AND (“Metabolic Syndrome”[Mesh]) AND persistent organic pollutants)	15
(((((persistent organic pollutants) OR POP) NOT POP[Author])) AND “Metabolic Syndrome”[Mesh])	27
((“PCB”) OR “polychlorinated biphenyls”[MeSH Terms])) AND “Metabolic Syndrome”[Mesh]	10
(«Metabolic Syndrome»[Mesh]) AND dioxins[MeSH Terms]	9
Totalt	160

3.2 Studieseleksjon

Alle titler og sammendrag ble lest og vurdert for relevans. Deretter ble følgende artikler ekskludert: duplikater, ikke-engelskspråklige artikler, Pop som forfatternavn, kasusstudier, oversiktsartikler og tilstander som ikke inngår i definisjonen av metabolsk syndrom (blant annet kronisk nyresvikt, sykdommer i gastrointestinal-traktus, hyperurikemi og «pelvic organ prolapse»). Mennesker får i seg de aller fleste POPer gjennom forurenset mat. Artikler som begrenset seg til populasjoner i områder utsatt for tunge utslipp av POPer, som ved eksplosjoner eller ulykker, men hvor POPer ikke ble inntatt via mat fra nærliggende biota, ble ekskludert. Artikler som inneholdt begrepet MetS i sammendraget, men som ikke omhandlet tilstanden, ble ekskludert. Artikler som omfattet miljøgifter som ikke bioakkumuleres i næringskjeden eller ikke kan inntas gjennom kosten ble også fjernet.

Studiedesignet på artiklene inkluderte epidemiologiske eller eksperimentelle studier. Artikler som omfattet andre eksponeringsveier enn mat ble inkludert for å kunne undersøke sammenhengen mellom MetS og konsentrasjoner av POPer i serum og fettvev. Deltakere i alle aldre og forsøksdyr ble inkludert. Artikler som tok for seg fedme, overvekt, økt blodtrykk, diabetes, insulinresistens og MetS ble inkludert. Publiseringsdato på artiklene ble ikke begrenset til et spesifikt tidsrom.

Etter å ha fjernet duplikater og irrelevante artikler ble antall artikler redusert fra 160 til 41 artikler. Epidemiologiske studier utgjør 22 av artiklene, mens 19 artikler er eksperimentelle studier.

4 Metabolsk syndrom

Insulinresistens syndrom, syndrom X og MetS er ulike navn på mer eller mindre samme tilstand med multiple metabolske komplikasjoner og risikofaktorer knyttet til seg. MetS er ikke en sykdom, men et syndrom som kjennetegnes av abdominal fedme, høyt blodtrykk, insulinresistens og aterogen dyslipidemi (1), og har International Classification of Disease (ICD-10-CM)-kode E.88.81.

Flere navn, definisjoner og diagnostiske kriterier har tidligere blitt foreslått for MetS (2). Per i dag foreligger det flere definisjoner for MetS. Data fra separate studier som bruker ulike kriterier er dermed vanskeligere å sammenlikne, særlig populasjonsstudier som anvender varierende definisjoner av abdominal fedme.

Risikofaktorene ved MetS ble først presentert som syndrom X i 1988 av Gerald Reaven, en amerikansk endokrinolog (3). Han oppdaget at insulinresistens har tilknytning til en rekke sykdommer. Syndrom X kjennetegnes av insulinresistens, hyperglykemi, hypertensjon, redusert high-density lipoprotein (HDL)-kolesterol og forhøyede VLDL-triglyserider. Fedme var ekskludert fra beskrivelsen, men utgjør i dag en viktig bestanddel i de ulike definisjonene av MetS (2).

Mange ekspertgrupper har forsøkt å utvikle diagnostiske kriterier for MetS. Første forsøk ble gjort av World Health Organization (WHO) i 1999 (4). Selv om WHO inkluderte insulinresistens som obligatorisk parameter i kriteriene, fikk tilstanden navnet MetS i stedet for insulinresistenssyndrom fordi insulinresistens på den tiden ennå ikke var en kjent årsak til de ulike MetS-komponentene (2, 5, 6). I 2001 utarbeidet The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) i USA en definisjon med fokus på risiko for kardiovaskulær sykdom (1, 2), som senere ga grunnlag for en internasjonal konsensus om definisjonen av MetS (7). NCEP ATP III-kriteriene har i ettertid blitt modifisert av the International Diabetes Federation (IDF) Task Force on Epidemiology and Prevention, the American Association of Clinical Endocrinologists, og the American Heart Association (AHA) i samarbeid med the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Omsider ble en konsensus rundt definisjonen etablert i 2009 av IDF, NHLBI, AHA, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society og International Association for the Study of Obesity (1).

4.1 Definisjon og diagnostiske kriterier

Tabell 2 viser definisjonen av metabolsk syndrom i henhold til NCEP ATP III og AHA/NHLBI + IDFs konsensus. Definisjonene vektlegger økt livvidde, forhøyede verdier av plasmaglukose og triglyserider i serum, forhøyet blodtrykk og reduserte verdier av HDL-kolesterol. Tre eller flere av risikofaktorene må opptre samtidig for å konstituere en klinisk diagnose (7). Forskjellen mellom NCEP ATP III og konsensusdefinisjonen er fastende blodglukose, hvor NCEP ATP II har høyere grenseverdier enn konsensusdefinisjonen, i tillegg til at konsensusdefinisjonen inkluderer pågående behandling som parameter og varierende grenseverdier for økt livvidde avhengig av etnisitet.

Tabell 2

Tre eller flere av følgende risikofaktorer	Grenseverdier NCEP ATP III 2001 (8)	Grenseverdier Konsensus (AHA/NHLBI+IDF) 2009 (1)
Livvidde		Økt livvidde (grenseverdier varierer etter etnisitet)
menn	>102 cm	
kvinner	>88 cm	
Blodtrykk	≥130/ ≥85 mmHg	≥130/ ≥85 mmHg eller under behandling med antihypertensiva
Fastende blodglukose	≥6,1 mmol/L	≥5,6 mmol/L eller under behandling med antidiabetika
HDL-kolesterol		
menn	<1,03 mmol/L	<1,03 mmol/L
kvinner	<1,29 mmol/L	<1,29 mmol/L
		eller under behandling
Triglyserider	≥1,70 mmol/L	≥1,70 mmol/L eller under behandling

4.2 Kliniske tegn

Til tross for ulike navn, varierende definisjoner og inkonsistente grenseverdier, har MetS vært et nyttig verktøy til å fange opp personer som har økt risiko for å utvikle T2DM og aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (ASCVD) (2). Kardiovaskulær sykdom har vært hovedårsaken til sykdom og dødelighet i industriland i mange tiår. Flere epidemiologiske studier har vist at MetS er en viktig risikofaktor i utviklingen av ASCVD (6).

Fedme, dysglykemi, T2DM, hypertensjon, protrombotisk tilstand, proinflammatorisk tilstand og aterogen dyslipidemi (forhøyede plasmaverdier av triglyserider, apolipoprotein B og reduserte verdier av HDL) oppstår som oftest hos overvektige personer og er høyst forbundet med ASCVD (7, 9). Denne samlingen av risikofaktorer kan hope seg opp hos en og samme person.

Insulinresistens er en tilstand hvor cellene ikke responderer på insulin, som gir forhøyede insulinnivåer og høyt blodsukker. Insulinresistens er en viktig patofysiologisk faktor i utviklingen av T2DM og ASCVD og er forårsaket av et komplekst samspill mellom overdrevent næringsinntak, økte triglyserider, oksidativ ødeleggelse, inflammasjon, hypoadiponectinemi og stress i endoplasmatisk retikulum (9). Pasienter med MetS har dobbelt så høy risiko for å utvikle ASCVD (7). Sammenliknet med normale individer har de tredoblet risiko for hjerneslag og myokardiskemi. Pasienter med MetS uten diabetes har femdoblet risiko for å utvikle T2DM (10).

Det siste tiåret har MetS også blitt assosiert med andre kliniske tilstander, som ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD), ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), hypogonadisme, polycystisk ovariesyndrom, obstruktiv søvnapné, vaskulær demens, Alzheimers sykdom, kolorektale, pankreatiske og hepatiske karsinomer, urinsyregikt, kronisk nyresvikt, og inflammatoriske dermatoser som psoriasis, lichen planus og hidradenitis suppuritiva (1, 10, 11). I den vestlige verden har man sett en betydelig økning av hepatocellulære karsinomer som ser ut til å henge sammen med NASH.

4.3 Forekomst

MetS har en prevalens mellom 6% og 40%, avhengig av hvilke definisjonskriterier som er brukt i ulike studier. Tilstanden er vanlig og økende i alle land, spesielt i populasjoner med overdrevent næringsinntak og lite fysisk aktivitet, men underliggende metabolske faktorer og genetisk disposisjon spiller også en rolle i sykdomsutviklingen (7, 12).

Mellom 1988-1994 kartla National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) forekomsten av MetS hos 8814 voksne individer i USA med NCEP ATP III-kriteriene (13). Undersøkelsen viste en samlet prevalens på 22% for alle deltakerne og at forekomsten økte med økende alder – 43.5% for personer mellom 60-69 år. NHANES fra 1999 til 2002 viste en kontinuerlig økning i prevalensen av MetS. 34.5% av deltakerne oppfylte NCEP ATP III-

kriteriene og kvinner var overrepresentert i disse tallene (14). Senere undersøkelser av Framingham Heart Study viste at 26.8% menn og 16.6% kvinner fra Framingham, Massachusetts hadde MetS. Den aldersjusterte prevalensen hadde økt med 56% for menn og 47% for kvinner etter åtte år med oppfølging av deltakerne (15).

Uansett hvilken MetS-definisjon som brukes, viser ulike undersøkelser en reell økning i forekomsten av MetS i takt med økende kroppsmasseindeks (BMI) og alder (16). Det er også store etniske forskjeller i forekomst og variasjoner mellom kjønnene innad de ulike etniske gruppene (17).

4.4 Etiologi

I dag foreligger det fem hypoteser for årsakene til MetS eller insulinresistenssyndrom: Ekstrem fettakkumulasjon forårsaket av overspising og (adiponectin-mediert) fysisk inaktivitet, mitokondriell dysfunksjon, «thrifty phenotype», (epi-)genetikk («thrifty genotype») og miljøgifter (18).

Hypotesen om «thrifty phenotype» går ut på at redusert fødselsvekt predisponerer for utvikling T2DM og andre kliniske tegn på MetS senere i livet ved overspising og lite mosjon (19).

«Thrifty genotype» baserer seg på hypotesen om at gener som predisponerer for T2DM muligens har vært historisk fordelaktige for overlevelse, eksempelvis ved hungersnød, men som i dag har blitt ufordelaktige i store deler av verden hvor man har ubegrenset tilgang til mat (20).

Gjennom genetisk koblingsanalyse («linkage analysis»), kandidatgen-tilnærming og genomvide assosiasjonsstudier («genome-wide association studies») har det blitt oppdaget mulige genetiske forklaringer på MetS (16). 90 identifiserte loci er assosiert med hypertensjon, over hundre assosiert med lipidnivåer, lipoproteiner og fedme (10).

4.5 Sosioøkonomisk status og MetS

Økt livvidde, hypertensjon, fedme og andre MetS-komponenter er mer utbredt i lavere sosioøkonomiske lag. Flere studier har vist at sosioøkonomisk status, definert av

husholdningsinntekt (21) og utdanningsnivå (22), er omvendt proporsjonal med MetS (23). I vestlige land har personer med lavstatusyrker høyere risiko for MetS enn personer med høystatusyrker (24). For eksempel viste NHANES fra 1988 til 1994 at afroamerikanere og latinamerikanere i USA hadde den høyeste aldersjusterte prevalensen på 31.9%. I denne gruppen var forekomsten av MetS høyere hos kvinner enn menn (14). En annen studie viste at afroamerikanske barn fra lavinntektsnabolag hadde én eller flere av risikofaktorene for MetS, særlig fedme (25). Både sosioøkonomiske forhold og genetikk ser ut til å henge sammen med MetS i tillegg til å bidra til forskjellene i prevalens i de ulike gruppene.

4.6 MetS hos barn og unge

De siste tiårene har det vært en betydelig økning i forekomst av overvekt og fedme hos barn og ungdom over hele verden. Flere nyere studier bekrefter denne uheldige trenden. MetS er ikke bare et økende helseproblem hos den voksne befolkningen. Barn og unge er også en utsatt, men underdiagnostisert gruppe (12).

En konsensus om definisjonen av MetS hos barn og ungdom er ennå ikke etablert. Pediatriske definisjoner av MetS er vanskeligere å anvende i klinisk praksis fordi barn gjennomgår stadig normale kroppsendringer og hormonelle forandringer i puberteten (26). I tillegg finnes ingen klare grenseverdier for de ulike metabolske parameterne (27). Flere begrensninger gjør det vanskeligere å formulere en presis definisjon av MetS hos barn og unge, som for eksempel etnisk variasjon i lipidprofiler og mangel på normalt referanseområde for insulin som tar høyde for den fysiologiske insulinresistensen som oppstår under puberteten (11).

Likevel er det enighet rundt risikofaktorene til ASCVD, og at disse også gjelder for barn og unge (12). Barn får sjelden kardiovaskulær sykdom, men symptomer på MetS som ses i barndommen kan fortsette inn i voksenlivet og dermed føre til økt sykkelighet og dødelighet (11).

Den rapporterte prevalensen av MetS hos barn og unge varierer avhengig av hvilken definisjon som er brukt, og om grenseverdiene for de ulike MetS-parameterne er tilpasset barn eller voksne. En australsk studie på overvektige prepubertale barn viste at bruk av ulike definisjoner ga en svingende prevalens mellom 0% og 60%. Ulike studier viser at barn og unge med MetS ikke fanges opp av kriteriene for MetS som er tilpasset voksne (11).

5 Hva er persistente organiske miljøgifter?

POPer er en fellesbetegnelse på et bredt spekter av fettløselige organiske forbindelser som er resistente mot kjemisk eller biologisk nedbrytning (28). Disse organiske forbindelsene er dermed persistente i miljøet og levende organismer (29), bioakkumuleres og biomagnifiseres gjennom næringskjeden (30), især i havet der det finnes lange næringskjeder. Noen POPer har evne til å gå over i gassform, kan fordampe til atmosfæren, og transporteres over store avstander, vekk fra opprinnelig produksjonssted og på tvers av landegrenser. Stoffene hoper seg opp i mennesker og dyr over lengre tid (31) og har potensielle negative virkninger på helsa og miljøet.

POPer er som oftest halogenerte, det vil si at forbindelsene inneholder fluor, klor eller brom, og deles inn i kategorier basert på halogengruppen. Forbindelser som inneholder klor er videre delt inn i kjemiske klassebetegnelser som dioksiner, polyklorerte bifenyler (PCBer) og organoklorpesticider (OCPer) (32). Halogeneringen kompliserer nedbrytningsprosessen av POPer via xenobiotikametaboliserende enzymer (33).

Stockholm-konvensjonen om POPer ble vedtatt i 2001 og regulerer bruk og produksjon av de tolv farligste POPene. Listen inkluderer åtte pesticider (aldrin, klordane, diklorodifenyiltrikloretan (DDT), dieldrin, endrin, heptachlormirex og toksafen), to industrielle kjemikalier (PCBer og heksaklorbenzen (HCB)), og to biprodukter, dioksiner og furaner. Perfluoroktylsulfonat, perfluoroktansulfonylfluorid, og bromerte flammehemmere (BFRer) havnet på listen i 2009 (31).

5.1 Eksponeringsveier

Kronisk lavdoseeksponering i befolkningen foregår mest vesentlig gjennom fett i kosten (34). Animalsk mat, især fet fisk, er den største kilden til POPer. Norske og europeiske retningslinjer aksepterer høyere nivåer av POPer i fisk enn i kjøtt. Spedbarn kan få i seg høye nivåer av POPer gjennom morsmelk (28). I tillegg er svært mange produkter tilsatt POPer for å forbedre produktenes egenskaper. Plantevernmidler inneholder også POPer (31). Mennesker blir eksponert for disse stoffene gjennom huden, luften som pustes inn innendørs og utendørs, i tillegg til på arbeidsplassen (35).

Den kjemiske strukturen til POPer gjør dem svært lipofile. Disse POPene lagres i fettvev – et organ som regulerer mange metabolske veier. Akkumulasjon av POPer i lever og fettvev gir økt toksisitet og kan indusere endokrin dysfunksjon, for eksempel insulinresistens. Kjøtt, fisk og melkeprodukter inneholder mye fett og er de viktigste vektorene for flere POPer, inkludert dioksiner og PCBer (33).

Selv om POPer lagres i fettvev, er det usikkert om de har effekt utover å være et rent reservoar. Ved slanking – en viktig behandlingsmetode ved MetS, fedme og T2DM – frigis POPer fra fettlagrene og distribueres til andre steder i kroppen med blodet. Det kan tenkes at POPer ikke er helseskadelige når de ligger latent i fettvevet, men først gir helseskadelige effekter ved frigjøring fra fettvev. Det er også tenkbart at POPer i fettvevet kan forstyrre produksjonen av leptin – et hormon som deltar i reguleringen av kroppsvekt.

5.2 Dioksinliknende POPer

Dioksinliknende POPer består av polyhalogenerte aromatiske hydrokarboner som polyklorete dibenzo-p-dioksiner (PCDDer), polyklorete dibenzofuraner (PCDFer) og dioksinliknende PCBer. 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) er den aller mest skadelige kongeneren av PCDDer.

Dioksinliknende POPer binder seg til og aktiverer arylhydrokarbonreseptor (AhR) – en transkripsjonsfaktor som regulerer og formidler ulike cellulære reaksjoner i en rekke fysiologiske- og utviklingsprosesser (36). AhR er særlig uttrykt i makrofager og vev hvor det foregår mye metabolisme, eksempelvis i lever, fettvev og placenta (37). På grunn av toksiske egenskaper og affinitet til AhR, kan dioksinliknende POPer føre til et bredt spekter av uheldige effekter ved aktivering av AhR. Karsinogenese, teratogenese og «chloracne syndrome» er bare noen få eksempler (36, 38).

For å beregne miljøgiftenes skadeevne anvendes toksisk ekvivalensfaktor (TEF), som beskriver toksisiteten til individuelle dioksiner og dioksinliknende PCBer i forhold til TCDDer. TCDDer har TEF-verdi 1 (39), mens andre dioksiner og dioksinliknende PCBer varierer mellom 1 og 0,00003 i TEF. Toksiske ekvivalenter (TEQ) er toksisiteten av en blanding av dioksiner og dioksinliknende POPer. I 2001 fastsatte WHO et tolerabelt daglig inntak (TDI) av dioksiner på 1-4 pg TEQ/kg/dag (40).

Ved lavdoseeksponering har dioksiner og dioksinliknende PCBer lang halveringstid på opptil ti år hos mennesker da de lagres i fettvev (41, 42).

5.2.1 Dioksiner

Dioksiner og furaner er sekkebetegnelser for potente AhR-ligander som inneholder klor. Betegnelsen inkluderer 135 PCDF-kongenere og 75 PCDD-kongenere. TCDD er den mest toksiske dioksinkongeneren (43). PCDD/Fer er hovedsakelig biprodukter fra både naturlige og industrielle forbrenningsprosesser hvor klor og karbon opptrer samtidig, for eksempel ved skogbranner, avfallsforbrenning, bleking av papirmasse, produksjon av plantevernmidler og metallraffineri (31, 40, 41, 44).

Dioksiner akkumuleres i animalsk fett. Vi får i oss over 90% av dioksiner gjennom forurenset mat (45), særlig animalske matvarer som melk, egg, kjøtt og fet fisk (31). Eksponering for dioksiner skjer også gjennom forurenset luft, jord og drikkevann (40).

5.2.2 Dioksinliknende PCBer

PCBer er en gruppe syntetiske aromatiske klorforbindelser som tidligere ble brukt i industrien frem til det ble forbudt i 2001. PCBer ble benyttet i varmevekslingsvæsker, hydrauliske oljer, elektriske transformatorer, og i plastproduksjon (41). Forbindelsene er høyst stabile, tungt nedbrytbare i naturen, og har fettløselige egenskaper som gjør at de svært lett hoper seg opp i fettvev og lipidkomponenter i serum (31). PCBer forstyrrer metabolismen i leveren og kan føre til MetS og NAFLD (46).

PCBer kan deles inn i dioksinliknende og ikke-dioksinliknende på bakgrunn av kjemisk struktur og toksikologiske likhetstrekk med dioksiner (47). Dioksinliknende PCBer består av tolv kongenere (48). Klorering av PCBer har betydning for toksisiteten og forhindrer til en viss grad degradering av forbindelsene. PCBer med ingen eller kun ett kloratom i ortho-posisjon får dioksinliknende egenskaper. Fenytringene i disse molekylene kan rotere og innta en koplanar konformasjon. Denne flate strukturen gir samme toksisitet som PCDD/Fer (44) og kan dermed aktivere AhR.

5.3 Ikke-dioksinliknende POPer

Ikke-dioksinliknende POPer refererer til en stor gruppe av PCBer som ikke har dioksinliknende egenskaper, altså ikke-dioksinliknende PCBer. Fenylingene i ikke-dioksinliknende PCBer er ikke planare og gir derfor ikke samme toksisitet som koplanare dioksinliknende POPer (44). Disse miljøgiftene finnes i dyrevev, mat, drikkevann, og i matriser i miljøet (44, 48).

Virkningsmekanismene og effektene til ikke-dioksinliknende PCBer er dårligere definert enn effektene til dioksinliknende POPer via AhR. Likevel har flere studier vist at høye episodiske inntak eller bioakkumulasjon av ikke-dioksinliknende PCBer har effekter på thyroidea og det endokrine systemet, eksempelvis ved å forstyrre kalsiumhomeostasen (44). I tillegg har de effekter på sentralnervesystemet og kan være ansvarlige for blant annet reduserte dopaminnivåer (48). Kronisk bakgrunnseksponering for ikke-dioksinliknende PCBer gjennom mat kan også gi uheldige nevrogene effekter hos barn, særlig hvis eksponeringen skjer under fosterutviklingen eller ved postnatal utvikling. ADHD kan være assosiert med ikke-dioksinliknende PCBer (49). Foreløpig er effekten på MetS dårlig karakterisert.

6 Eksperimentelt grunnlag for at POPer gir økt risiko for MetS

6.1 Bakgrunnseksponering for POPer

6.1.1 POPer har fedmefremmende egenskaper

Høydoseeksponering for TCDDer forårsaker «wasting syndrome» ved å forstyrre den metabolske homeostasen i forsøksdyr (50-55). På den annen side gir kronisk koeksponering for et fettrikt kosthold (HFD) og lave doser med POPer – såkalt bakgrunnseksponering – en fedmefremmende effekt hos mus, særlig ved eksponering for TCDDer og PCB 153 (43, 56). Imidlertid skiller én studie seg ut med påvisning av wasting syndrome hos marsvin ved lavdoseeksponering for TCDDer (57). Marsvin er kjent for å være svært sensitive for dioksintoksisitet. Eksponering for lave doser av TCDDer hos denne arten tilsvarer høydoseeksponering.

6.1.2 Blandingseksponeringer og karbohydratmetabolismen

Kronisk bakgrunnseksponering for Aroclor 1254 – en blanding av dioksinliknende PCBer (58) – svekker karbohydratmetabolismen hos mus, alene eller samtidig med HFD. Både mus som var naturlig slanke og mus som hadde utviklet fedme på grunn av HFD, fikk påvist hyperinsulinemi forårsaket av PCB-miksturen. Aroclor 1254 forverret også insulinresistensen i mus med fedme, men bidro ikke til vektoppgang hos verken overvektige eller slanke mus. Studien viste en kausal sammenheng mellom eksponering for PCBer og fedmeindusert insulinresistens og hyperinsulinemi uavhengig av kroppsveksendringer (59).

6.2 POPer i mat kan føre til utvikling av MetS

Ruzzin *et al.* undersøkte om POPer kunne føre til insulinresistenssyndrom, som er et annet navn på MetS. Rotter ble satt på HFD med innhold av enten raffinert eller uraffinert fiskeolje fra atlantisk oppdrettslaks, og ble dermed eksponert for lipofile POPer. Voksne hannrotter som ble eksponert for uraffinert lakseolje utviklet insulinresistens, sentral fedme og fettlever. Dette funnet ble også bekreftet av en cellekultur med adipocytter som viste at insulin ble

betydelig inhibert av OCPer. Funnene til Ruzzin *et al.* indikerer at mat som inneholder POPer fører til insulinresistens og svekker både lipid- og glukosemetabolismen. Til tross for helsegevinstene ved umettede fettsyrer fra uraffinert fiskeolje, vil de ikke kunne veie opp for POPers skadelige ringvirkninger på den metabolske helsa (60).

En annen studie viste at hyppig inntak over lengre tid av atlantisk oppdrettslaks induiserte lavgradig inflammasjon i fettvev hos mus, som igjen kan føre til utvikling av MetS (61).

6.3 Kjønnsspesifikke effekter på metabolismen

Flere studier har vist at TCDDer er mer kjønnsspesifikke enn andre POPer og de uheldige virkningene ser ut til å være mer prevalente hos hunner. Hunnmus som ble eksponert for TCDDer fikk påvist vektøkning av fettputene fra visceralt fettvev, mens fettputene hos hannmus reduserte i vekt som følge av TCDD-eksponering (43, 62, 63). Brulport *et al.* observerte også reduserte nivåer av leptin – et viktig hormon involvert i reguleringen av kroppsvekt, som sender metthetssignaler til hjernen – hos TCDD-eksponerte hunnmus. Funnene kan tyde på at TCDD-indusert overvekt kan være kjønnsavhengig og relatert til visceralt fettvev og plasmanivåer av leptin (43).

På den annen side har det blitt vist at eksponering for TCDDer in utero og gjennom morsmelk ikke forverret, men i stedet reduserte dysregulering av lipidmetabolisme ved HFD hos hannmus (64). Funnet støttes også av en annen studie hvor eksponering for TCDDer in utero reduserte fettdeponeringen i hankjønnede, voksne museavkom, mens voksne hunnavkom opplevde det motsatte (65). Med andre ord er det muligens grunnlag for at kjønn kan være involvert i utviklingen av metabolske forstyrrelser i voksen alder ved eksponering for TCDDer in utero og gjennom morsmelk.

6.4 POPer kan indusere inflammasjon i fettvev

Inflammasjon i fettvev kan induseres av POPer. Metabolske forstyrrelser er korrelert med økt inflammasjon i fettvev (33). Kim *et al.* viste at TCDDer kunne imitere inflammatoriske mediatorer ved å indusere inflammasjon i fettvev (42). Både in vitro- og in vivo-studier har vist at POPer har en direkte proinflammatorisk virkning med høy affinitet for AhR og at adipocytter er målstedet for AhR-ligander. Det er verdt å nevne at disse studiene brukte høyere doser enn det mennesker får i seg ved eksponering (66). I tillegg viste en studie at

kronisk inntak av oppdrettslaks fra Atlanterhavet forårsaket lavgradig inflammasjon i fettvev hos mus (61). Alt dette kan tyde på at POPer innehar en viktig rolle i inflammasjon av fettvev, og på denne måten bidrar til utvikling av MetS.

6.5 POPer og leversteatose

Fedme, MetS og T2DM kan øke risikoen for utvikling av NAFLD, som er en kjent risikofaktor for å utvikle ASCVD (43). NASH er en type NAFLD med inflammasjon og destruksjon av hepatocytter som kan utvikle seg til cirrhose, som igjen kan gi økt risiko for hepatocellulære karsinomer (67). Økningen i insidensen av hepatocellulære karsinomer i vestlige deler av verden ser ut til å ha en sammenheng med NASH.

Nyere studier har vist at eksponering for POPer, som finnes i fete matvarer gjennom bioakkumulasjon i næringskjeden, kan føre til NAFLD (68). Dyrestudier har vist at eksponering for PCBer kan føre til utvikling av NAFLD og den mer aggressive NASH (46).

POPer kan også forverre allerede tilstedeværende leverskader induisert av alkohol eller kosthold. Wahlang *et al.* observerte en betydelig forverring av leverfibrose hos mus som ble eksponert for PCB 126 og Aroclor 1260. Mus uten leverfibrose utviklet fettlever og inflammasjon som følge av PCB 126-eksponering. Mus med leverskader og som senere ble eksponert for PCBer viste også symptomer på metabolske forstyrrelser på grunn av forandringer i hepatisk genuttrykk (50).

6.5.1 Blandingseksponeringer øker triglyserider i lever ved HFD og leptinmangel

Mulligan *et al.* viste en signifikant økning av triglyserider i lever hos mus med leptinmangel og reduserte serumnivåer av triglyserider, som følge av eksponering for en blanding av PCBer og OCPper. Disse endringene var ikke forbundet med fedmeindusert inflammasjon i lever eller fettvev. Studien viste imidlertid at verken fastende serumglukose eller insulinnivåer ble signifikant endret ved eksponering for disse stoffene (68). På samme tid viste Brulport *et al.* at eksponering for TCDDer førte til økt levervekt hos hannmus på HFD og økte triglyserider i lever hos hunnmus på HFD (43). Funnene indikerer at blandingseksponeringer ved leptinmangel og HFD er steatosefremmende og reduserer hypertriglyseridemi.

6.5.2 Dioksinliknende PCBer påvirker fettmetabolismen i lever

En ny studie fra 2018 viste at PCBer induerte leversteatose hos forsøksdyr. Samtidig ble det vist at dioksinliknende PCBer i mye større grad påvirket fettmetabolismen i lever og var ansvarlige for utviklingen, sammenliknet med en blanding bestående av både dioksinliknende og ikke-dioksinliknende PCBer (69).

6.5.3 Eksponering for PCB 153 og HFD forverrer NAFLD

Hannmus som ble satt på HFD og samtidig eksponert for PCB 153 fikk en forverring av NAFLD gjennom dysregulering av proinflammatoriske adipocytokiner og endret lipidmetabolisme i lever. Wahlang *et al.* kunne vise en kausalitet mellom koeksponering for PCB 153 sammen med HFD, fedme og NAFLD, og at dette også kan gjelde mennesker (56). En annen studie viste at samtidig eksponering for PCB 153 og HFD kunne føre til NAFLD med antioksidantdepleksjon som mulig mekanisme (70).

6.6 POPer og mulige mekanismer

6.6.1 Forstyrrelser i EGFR-signalering

Ifølge Hardesty *et al.* kunne både dioksinliknende- og ikke-dioksinliknende PCBer redusere signalering fra epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) i cellekulturer fra mennesker og dyr. Disse POPene førte til dysregulering av kritiske fosfoproteiner som transkripsjonsfaktorer og kinaser, som er viktige i metabolismen av xenobiotika, glukose og lipider (46). Mekanismen for toksisitet fra ikke-dioksinliknende PCBer er foreløpig ukjent, men binding til EGFR kan være en mulig mekanisme.

6.6.2 Mitokondriell dysfunksjon

Flere faktorer har betydning for mitokondriell dysfunksjon. Genetikk, miljø og utviklingsmessige faktorer kan påvirke mitokondriell funksjon (9). Flere dyrestudier har vist at dioksiner kan svekke mitokondriefunksjonen, blant annet ved at AhR-ligander i sirkulasjonen direkte reduserer mitokondriefunksjonen i vev. Dette kan videre forårsake vektøkning, glukoseintoleranse og MetS (71).

6.6.3 Andre mekanismer

Andre mekanismer forbundet med metabolsk dysfunksjon, forstyrrelser i glukosemetabolisme og unormal fettakkumulasjon inkluderer PCB 153-indusert aktivering av ROS/NF- κ B-signalering, nedregulering HNF1b (72) og POP-indusert nedregulering av viktige reguleringsfaktorer i lipidhomeostasen (60).

7 Epidemiologisk grunnlag for at POPer gir økt risiko for MetS

7.1 Blandingseksponeringer for POPer øker risikoen å utvikle MetS

Flere studier har vist at eksponering for en blanding av forskjellige POPer øker risikoen for å utvikle MetS (73-76).

En taiwanesisk tverrsnittsstudie, utført i tidsrommet 2005-2007 i nærheten av en nedlagt pentaklorfenol- og kloralkalifabrikk, viste at insulinresistens økte med serumdioksiner og kvikksølv i blodet. Hos mennesker kan PCDD/Fer og kvikksølv lett akkumuleres ved konsum av fisk og annen sjømat. Ikke-diabetiske deltakere som har vært utsatt for samtidig eksponering for høyere nivåer av PCDD/Fer og kvikksølv gjennom sjømatkonsum fra et sjøreservoar nærliggende fabrikk med påvist høye nivåer av dioksiner, hadde betydelig større risiko for å utvikle insulinresistens. Dette kan bety at samtidig eksponering for dioksiner og kvikksølv øker risikoen for insulinresistens mer enn ved separat eksponering for hver av stoffene (74).

En nyere svensk kohortstudie fra 2017 undersøkte imidlertid en blanding av 30 ulike POPer og effekten av blandingen på MetS. Av disse 30 miljøgiftene viste PCB 126, 170, HCB og PCB 118 en sammenheng med utvikling av MetS. Nevnte kjemikalier hadde i tillegg en additiv virkning på MetS, men ikke synergistisk virkning. Lind *et al.* konkluderte med at blandingseffekter av POPer kan bidra til utvikling av kardiometabolske forstyrrelser (75). En annen studie bekrefter også dette funnet (76).

7.2 Eksponering gjennom mat øker risikoen for utvikling av MetS

Flere epidemiologiske studier har vist at POPer som inntas med maten gir økt risiko for utvikling av MetS. Chang *et al.* utførte en tverrsnittsstudie fra et område like ved den nedlagte fabrikk omtalt i 7.1, hvor tilgrensende marin biota fikk påvist høye nivåer av dioksiner. Beboerne i området ble eksponert for både PCDD/Fer og kvikksølv samtidig gjennom

konsum av forurenset sjømat fra det nærliggende sjøreservoaret. PCDD/Fer og kvikksølv akkumuleres lett hos mennesker ved inntak av fisk og annen sjømat, og utgjør dermed en økt risiko for å utvikle metabolske forstyrrelser knyttet til MetS (74).

Kosthold basert på animalske matvarer viste positiv korrelasjon med serumnivåer av OCPer og PCBer ifølge en nyere koreansk studie, mens inntak av fytogene matvarer viste negativ korrelasjon (77). Dette kan forklares med at fytogene matvarer ikke er fullt fordøyelige og hemmer dermed absorpsjon av POPer i tarmen (78, 79), mens animalske matvarer inneholder fordøyelig fett som muliggjør absorpsjon av POPer – gallsaltmiceller formeres og frakter POPer til tarmlumenet, deretter absorberes fordøyelig fett, som fremskynder absorpsjon av POPer ved å øke flyktigheten av kymus og redusere flyktigheten av POPer i tarmceller (79). I tillegg viste Kim *et al.* at kostholdsvaner og serumnivåer av OCPer og PCBer varierte mellom deltakere med MetS sammenliknet med normale deltakere (77), noe som kan tyde på at POPer tas lettere opp hos personer med MetS da økt kroppsfett gir økt lagringskapasitet for POPer og høyere serumnivåer.

Regionale forskjeller i serumnivåer av OCPer og PCBer kan forklares med forskjellige kostholdsvaner og forureningsnivåer i ulike land, både når det gjelder i mat og miljø. Serumnivåene av OCPer og PCBer i en nyere koreansk studie (77) var relativt høyere enn nivåene i andre studier fra Japan (80), Storbritannia (81) og USA (77), og lavere enn nivåene fra en studie i Romania (82, 83). Studier utført i Kina viste lavere serumnivåer av OCPer og høyere serumnivåer av PCBer (84).

BFRer som polybromerte difenyletere (PBDEer) og polybromerte bifenyler (PBBER) er en undergruppe av POPer med økende kroppsbelastning. Blant seks forskjellige BFRer, ble det funnet en signifikant assosiasjon mellom PBB 153 og PBDE 153 og T2DM og MetS (35). Imidlertid finnes det sterkere grunnlag for at klorerte POPer som PCBer og OCPer er forbundet med T2DM og MetS enn for bromerte POPer (85, 86). Til tross for at PCBer, PBBER og PBDEer har mange kjemiske og fysiske likhetstrekk, ble det vist at de fleste PBDEer, unntatt PBDE 153, ikke hadde en tydelig sammenheng med T2DM eller MetS. Likevel er det forskjell i eksponeringsveier for PBDEer og klorerte POPer. Kosthold betraktes som en viktig eksponeringsvei for både klorerte POPer og PBDEer fordi stoffene bioakkumuleres i næringskjeden. Nyere studier har på den annen side vist at den viktigste eksponeringsveien for PBDEer er ved innånding, oral og dermal eksponering for husstøv (87). Siden PBBER ble forbudt i USA på 1970-tallet, vil eksponeringsveien for PBDEer

hovedsakelig være gjennom kosthold, ikke ulikt eksponeringsveien for klorerte POPer (88). Serumkonsentrasjoner av klorerte POPer og PBBer med kosthold som primær eksponeringsvei kan være relatert til en kumulativ livstidsdose for POP-eksponering. Imidlertid kan serumkonsentrasjoner av PBDEer være et resultat av en blanding av nyere innendørseksponering og kumulativ bakgrunnseksponering gjennom mat (35).

Mat er dessuten en stor kilde til eksponering for pesticider og herbicider for befolkningen i USA. Flere OCPer hadde signifikante assosiasjoner med MetS i en tverrsnittsstudie basert på data innsamlet mellom 2005-2007 blant innbyggerne i Anniston i USA. I samme studie ble det ikke funnet noen assosiasjoner mellom PCBer og MetS (89).

7.3 Assosiasjoner mellom serumnivåer av POPer og MetS-komponenter

Bakgrunnseksponering for en blanding av POPer er assosiert med forekomsten av de forskjellige risikofaktorene for ASCVD – MetS-komponenter. Ulike POPer har ulik forbindelse til de ulike MetS-komponentene (76).

En japansk tverrsnittsstudie, med 1374 deltakere som hadde unngått yrkeseksponering for dioksiner og liknende kjemikalier, viste at kroppsbelastningen av dioksiner og dioksinliknende PCBer var assosiert med MetS. Høyt blodtrykk, forhøyede triglyserider og glukoseintoleranse viste seg å være nærmest assosiert med disse stoffene (90).

En studie på ikke-diabetiske individer viste at OCPer var gjennomgående mest assosiert med MetS med justert odds ratio (AOR) på 1.0, 1.5, 2.3 og 5.3 (p for trend < 0.01), dioksinliknende PCBer hadde også positiv korrelasjon med AOR på 1.0, 1.1, 2.2 og 2.1 (p for trend = 0,01). På den annen side hadde ikke-dioksinliknende PCBer omvendt U-formet korrelasjon med AOR på 1.0, 1.3, 1.8 og 1.0 (p for «quadratic term» <0.01). OCPer hadde signifikant positiv korrelasjon med fire eller fem av komponentene ved MetS, særlig forhøyede verdier av triglyserider og fastende glukose, men ikke høyt blodtrykk. PCBer hadde signifikant assosiasjon med livvidde, triglyserider og svekket fastende glukose. PCDD/Fer viste små, men signifikante assosiasjoner med kun høyt blodtrykk (86).

7.3.1 Assosiasjoner mellom β HCH, BMI og insulinresistens

Dirinck *et al.* undersøkte serumprøver for PCB-kongenerne 138, 153, 170 og 180 og OCPene diklorodifenyl-dikloroetylen (ppDDE) og β -heksaklorosykloheksan (β HCH) fra 98 deltakere med fedme og 47 slanke deltakere over 18 år. Insulinresistens ble vurdert med Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR). Studien viste at serumnivåer av ikke-dioksinliknende PCB 153, 180, 170 og summen av alle fire PCBer (sumPCBer) var negativt korrelert med BMI, livvidde, fettprosent, totalt og subkutant abdominalt fettvev. PCB 180, 170 og sumPCBer hadde signifikant negativ korrelasjon med HOMA-IR, mens høyere serumnivåer av β HCH hadde positiv korrelasjon med høyere insulinresistensverdier med HOMA-IR. Funnene i studien bekrefter at POPer påvirker glukosestoffsiftet. Det er positiv korrelasjon mellom serumkonsentrasjoner av de mindre lipofile hormonforstyrrende stoffene β HCH og BMI og negativ korrelasjon mellom serumnivåer av lipofile ikke-dioksinliknende PCBer og BMI (91).

7.3.2 Høydoseeksponering for dioksiner øker risikoen for MetS

Chang *et al.* undersøkte sammenhengen mellom serumnivåer av 17 PCDD/Fer og forekomsten av MetS hos 1490 ikke-diabetiske taiwanesere. Deltakerne bodde i nærheten av et område med alvorlig forurensning av dioksiner og var utsatt for høydoseeksponering av PCDD/Fer. Studien viste at verdier for komponenter i MetS-definisjonen – diastolisk blodtrykk, glukose og livvidde – økte signifikant med økende serumnivåer av PCDD/Fer. Forekomsten av MetS var i tillegg proporsjonal med serumnivåer av PCDD/Fer. Funnene antyder at høydoseeksponering for dioksiner har avvikende metabolske virkninger sammenliknet med lavdoseeksponering (92).

7.3.3 Varierende betydning for blodtrykket

Det har tidligere blitt postulert at bakgrunnseksponering for en blanding av POPer kan ha betydning for forhøyet blodtrykk (93). Pestana *et al.* observerte høyere konsentrasjoner av OCPer hos individer med økt blodtrykk (94). PCDD/Fer har også blitt forbundet med høyt blodtrykk (76). Hos både barn og voksne har det blitt funnet assosiasjoner mellom PCBer og økt diastolisk blodtrykk (34, 95).

Til gjengjeld ble det i studiene til Lee *et al.* og Henriquez-Hernandez *et al.* ikke observert en sammenheng mellom serumnivåer av OCPe og økt risiko for hypertensjon (76, 93). OCPe hadde negativ korrelasjon med forhøyet blodtrykk. OCPe hadde heller ikke sammenheng med endringer i diastolisk blodtrykk hos barn (34). Dette underbygger andre studier som har vist at POPe kan ha varierende effekter på blodtrykket. Forholdet mellom blodtrykk og POPe kan være avhengig av den kjemiske strukturen og konsentrasjonen av POPe (93).

7.3.4 Langsiktige konsekvenser av eksponering for POPe hos barn

I en prospektiv kohortstudie fra Sør-Korea ble 581 barn mellom 7-9 år undersøkt for endringer i de metabolske komponentene ved MetS som følge av eksponering for POPe. I løpet av en 1-års oppfølging ble det funnet en signifikant korrelasjon mellom konsentrasjoner av PCBer og økte forandringer i diastolisk blodtrykk og triglyserider. OCPe viste derimot ingen forbindelse til endringer i diastolisk blodtrykk. Normal bakgrunnseksponering for PCBer hos barn kunne påvirke den metabolske helsa i negativ retning, særlig diastolisk blodtrykk. Barn i utviklingsstadier som blir eksponert for POPe kan være mer utsatte enn voksne med tanke på utvikling av sykdommer senere i livet. Av den grunn kan økt sensitivitet for å utvikle sykdom i barndommen fortsette inn i voksenlivet (34).

7.4 Bakgrunnseksponering for POPe kan øke risikoen for MetS

Lavdoseeksponering for POPe kan øke risikoen for utvikling av MetS.

Bakgrunnseksponering for enkelte POPe kan ha sammenheng med enkelte symptomer på MetS (76).

Langvarig eksponering for HCB og β HCH hos ikke-diabetiske individer økte risikoen for MetS ifølge en kombinert tverrsnittstudie og longitudinell analyse over 10 år. Den longitudinelle analysen ble utført på deltakerne som ikke hadde diabetes på rekrutteringstidpunktet (96).

To studier viste at OCPe og dioksinliknende PCBer var mest konsekvent assosiert med MetS (86, 90). Studien til Lee *et al.* fra 2014 viste at kronisk bakgrunnseksponering for en mikstur av POPe som PCBer og OCPe kunne føre til økt risiko for MetS hos den vanlige befolkningen. Blandingseksponering for POPe og risikoen for å utvikle MetS indikerte en

ikke-lineær dose-respons-sammenheng. Funnene fra studien antydde også at lavdoseeksponering for POPer kan være mer skadelige enn høydoseeksponering for POPer (73).

En annen longitudinell studie fulgte unge voksne og endringer i deres glukosemetabolisme over 23 år med hensyn til lavdoseeksponering for POPer. Ved begynnelsen av studien var deltakerne mellom 18-30 år. Serummålinger for POPer ble utført mellom 1987-88, to år etter studien gikk i gang. Etter to år ble det ikke påvist diabetes hos 90 kontrollpersoner eller de andre 90 personene i kasusgruppen. Etter 20 år fikk imidlertid kasusgruppen påvist diabetes. Studien konkluderte med at en forverring av glukosehomeostasen kan oppstå etter flere tiår med bakgrunnseksponering for PCBer og OCPer, uavhengig av BMI og etter at deltakerne hadde nådd 50-årsalderen (97).

7.5 POPer og metabolsk usunn fenotype

Flere studier har undersøkt om det er sammenheng mellom ulike metabolske fenotyper og akkumulasjon av POPer i blodet. Studiene bruker ulike betegnelser på fenotypene, men omtales her som «metabolsk sunn fenotype» (MSF) og «metabolsk usunn fenotype» (MUF). Gitt at individer med enten MSF eller MUF har lik BMI og total fettmasse, vil personer med MSF være mer følsomme for insulin, ha normal glukosetoleranse og mindre av både lavgradig systemisk inflammasjon og opphopning av visceralt fett, i motsetning til de med MUF (98).

Nylig ble det funnet assosiasjoner mellom POPene HCB, β HCH og PCBer og MUF og MetS i en spansk studie fra 2017. Deltakere med MUF hadde høyere serumkonsentrasjoner av POPer sammenliknet med MSF. Imidlertid kan både normalvektige, overvektige og individer med fedme ha en MUF. Studien viste også at serumkonsentrasjoner av POPer ikke bare hadde assosiasjoner med overvektige personer med MUF, men at assosiasjonen kan være enda mer slående hos normalvektige. Dermed kan POPer muligens også bidra til å øke risikoen for MetS (99).

En annen studie viste at overvektige med MSF er assosiert med lavere plasmanivåer av POPer sammenliknet med personer med fedme og MUF. På den annen side hadde studien flere begrensninger da den kun inkluderte ikke-diabetiske kvinner med fedme etter overgangsalderen. I tillegg ble POP-målingene gjort i plasma og ikke i serum eller fettvev

som de fleste andre studier. Deltakernes kosthold kan også ha påvirket eksponeringen for POPer ulikt i de to gruppene, eksempelvis ved at noen av deltakerne spiste mer eller mindre fet fisk som inneholder mye POPer (98).

En koreansk studie undersøkte 50 tilfeldig utvalgte fra to forskjellige fenotypegrupper – MUF med normal vekt og MSF med normal vekt. Livvidde, visceral fettmasse og demografiske variabler ble sammenliknet med serumkonsentrasjoner av POP. 10 av 13 POPer var representert i høyere konsentrasjoner i serumet til MUF med normal vekt enn hos personer med MSF. Serumkonsentrasjoner av OPer var 2.2 til 4.7 ganger høyere hos kasusgruppen enn hos kontrollgruppen. Studien konkluderte med at forhøyet serumnivå av POPer kan ha betydning for utviklingen av MUF hos slanke individer (100).

7.6 Ikke-dioksinliknende PCBer og redusert ekspresjon av adiponectin

Adiponectin øker virkningen av insulin på glukosehomeostasen. Ved fedme, insulinresistens og T2DM er adiponectin redusert. Negative korrelasjoner mellom PCBer og adiponectin ble funnet i en sør-koreansk studie. Imidlertid varierte korrelasjonene mellom menn og kvinner; PCB 28 og PCB 153 hadde kun negativ korrelasjon hos kvinner. Selv om omvendt kausalitet ikke kan utelukkes, viste resultatene at POPer og hormonforstyrrende stoffer kan bidra til utvikling av både T2DM og fedme (101).

7.7 POPer og fedme

7.7.1 Økte serumkonsentrasjoner av POPer ved sykelig fedme, MetS og T2DM

Dusanov *et al.* undersøkte sammenhengen mellom POPer og MetS hos personer med sykelig fedme. Studien viste at økte konsentrasjoner av trans-nonaklor, dioksinliknende- og ikke-dioksinliknende PCBer økte med antall symptomer på MetS hos begge kjønn, mens OPer som HCB, β HCH og ppDDE økte kun hos kvinner. OPer var assosiert med HDL-kolesterol og glukose. Dioksinliknende PCBer hadde en assosiasjon med diastolisk blodtrykk, glukose og HOMA-IR. Hos individer med sykelig fedme økte sannsynligheten for å ha MetS ved økende serumkonsentrasjoner av OPer og PCBer (95).

MetS og T2DM hadde ifølge Kim *et al.* en signifikant assosiasjon med serumnivåer av OCPe og PCBe. Til tross for at kostholdsvanene mellom deltakere med MetS eller T2DM (gruppe 1) og deltakere uten MetS eller T2DM (gruppe 2) ikke var så ulike, hadde gruppe 1 høyere serumnivåer av OCPe og PCBe enn gruppe 2 (77).

7.7.2 Store fettlagre har betydning for lagring av POPe og utvikling av MetS

Kim *et al.* viste at BMI hadde en positiv korrelasjon med serumnivåer av OCPe og PCBe. En positiv korrelasjon mellom BMI og POPe tyder på at kosthold og store fettlagre har en betydning for akkumuleringen av POPe i kroppen (77). Ifølge Jandacek *et al.* øker halveringstiden til POPe med økende kroppsstørrelse fordi kroppsfettet fungerer som et lager for POPe (78). I tillegg ble forekomsten av POPe i visceralt og subkutant fettvev undersøkt preoperativt og postoperativt hos et utvalg portugisiske pasienter som gjennomgikk fedmeoperasjon. Studien viste at POPe hadde utslagsgivende betydning for disse fedmepasientene. Mengden POPe økte med alderen og varigheten på fedmen. Fettlageret i visceralt fettvev viste både høyere nivåer av POPe i tillegg til større lagringskapasitet for POPe. Studien viste også en positiv korrelasjon mellom nivåer av POPe og forekomsten av MetS-komponenter, særlig dyslipidemi og hypertensjon. Jo høyere konsentrasjoner av POPe, desto flere symptomer på MetS var tilstede hos pasientene. Det ble også observert at høyere verdier av POPe forårsaket mindre vekttap hos eldre pasienter. Studien viste at POPe lagret i fettvev har en betydning for utvikling av metabolsk dysfunksjon og fedme (94).

7.8 POPe og kjønnsforskjeller

Det finnes eksperimentelle grunnlag for at TCDDer gir uheldige metabolske virkninger hos forsøksdyr av hunnkjønn (43, 62, 63, 65). Av epidemiologiske undersøkelser har det blitt funnet høyere serumnivåer av OCPe, dioksinliknende PCBe og PCDDer hos kvinner sammenliknet med menn som fikk påvist betydelig lavere verdier av disse POPene (77, 86).

7.9 POPer og sosioøkonomisk status, alder og andre livsstilsfaktorer

Ifølge Lee *et al.* hadde kaukasere i USA lavere serumnivåer av OCPe, men høyere serumkonsentrasjoner av dioksinliknende PCBe enn latinamerikanske individer som hadde de høyeste serumkonsentrasjonene av OCPe (86). Personer med lav inntekt hadde den høyeste konsentrasjonen av OCPe, men lavere av dioksinliknende PCBe. En annen studie fant høyere PCB-konsentrasjoner hos personer med høy inntekt (34). Funnene kan indikere at personer med lav inntekt spiser mindre fet fisk og sjømat enn personer fra høyere sosioøkonomiske lag.

Røykere hadde lavere serumkonsentrasjoner av de fleste POPe unntatt ikke-dioksinliknende PCBe. Alkoholforbruk var positivt korrelert med dioksinliknende PCBe. Trening hadde omvendt korrelasjon med OCPe. BMI var svakt positivt korrelert med OCPe, mens ikke-dioksinliknende PCBe viste en omvendt korrelasjon med BMI (86).

Mengden POPe i fettvev ser også ut til å øke med økende alder (94) som trolig skyldes lange halveringstider. Flere studier bekrefter også at det er en sterk sammenheng mellom serumnivåer av POPe og økende alder, og at alder er det viktigste korrelatet for serumkonsentrasjoner av POPe (76, 77, 85, 91, 102).

8 Diskusjon

Både epidemiologiske og eksperimentelle tilnærminger har vært benyttet for å undersøke om eksponering for POPer kan føre til MetS. Til tross for at resultatene fra litteraturgjennomgangen viser bred enighet mellom ulike forskningsmiljø om at POPer kan bidra til utvikling av MetS, finnes det også begrensninger ved studiene som svekker sammenlikningen av innsamlede data. Publikasjonsbias kan være en mulig forklaring på den unisone overensstemmelsen, da det er enklere å få publisert artikler som viser forventede effekter, i motsetning til artikler som overhodet ikke viser sammenhenger.

De fleste studiene om POPer og utvikling av MetS i denne litteraturgjennomgangen ble publisert etter at Stockholm-konvensjonen for POPer ble vedtatt i 2001, med unntak av fire eksperimentelle studier fra 1984-1995 som viste at høydoseeksponering for TCDDer førte til «wasting syndrome» hos forsøksdyr (52, 53, 55, 57). Den dårlige dekingen av studier om sammenhengen mellom POPer og MetS før Stockholm-konvensjonen kan tenkes å både skyldes mindre bevissthet rundt miljøgiftenes helseskadelige virkninger og mangel på diagnostiske kriterier og konsensusdefinisjon på MetS. Forskjeller i bruk av MetS-definisjoner kan ha bidratt til at data fra studiene ikke alltid er sammenliknbare.

8.1 Vurdering av epidemiologiske data

8.1.1 Begrensninger

Flere epidemiologiske studier inkludert i litteraturgjennomgangen har begrensninger som vanskeliggjør sammenlikning av data. Ifølge resultatene finnes det flere holdepunkter for assosiasjoner mellom POPer og utvikling av MetS. 2 av 22 studier kunne ikke vise en assosiasjon mellom økte serumverdier av OPer og forhøyet blodtrykk (76, 93). En annen studie kunne ikke vise assosiasjoner mellom PCBer og MetS (89), hvilket kan skyldes usystematiske målinger av PCB-kongenere blant de forskjellige studiene. Ulik utforming av studiene vanskeliggjør sammenlikninger. Enkelte epidemiologiske undersøkelser baserer seg på kostholdsundersøkelser av deltakerne, mens andre studier kvantifiserer verdier av miljøgifter i serum eller fettvev. Det er også forskjeller i hvilke POPer som har blitt målt og hvilke metoder som har blitt benyttet. Manglende systematikk i målinger vanskeliggjør

sammenlikningen av resultatene. Av alle inkluderte epidemiologiske studier var det kun én studie som utførte målinger i plasma (98).

Flere studier har eksempelvis ikke undersøkt deltakerne for konfundere som kostholdsvaner, fysisk inaktivitet, fedme i familien eller bruk av medikamenter med fedme som bivirkning (91, 95). En annen svakhet ved tverrsnittstudier er ulikhetene mellom populasjonene i studiene. Regionale forskjeller (77), alder (76, 77, 91, 94), kjønn (77, 86) og etnisitet (34, 86) kan påvirke resultatene. Etniske forskjeller i metabolisme gir også forskjeller i halveringstider av POPer hos mennesker.

Udifferensierte blandingseksponeringer kompliserer også sammenlikningen av epidemiologiske undersøkelser. Skadeevnen til blandinger bestående av dioksiner og dioksinliknende PCBer kan beregnes med TEQ. Totaldosen kan jevnføres med effekten. Dioksiner og dioksinliknende PCBer kan virke additivt i blandinger, og vil kunne påvirke epidemiologiske resultater i retning av økte MetS-symptomer. To studier viste imidlertid at ikke-dioksinliknende PCBer ikke er assosiert med MetS (86, 91). Ikke-dioksinliknende POPer og stoffenes effekter er langt dårligere karakterisert enn dioksinliknende POPer. Det er ukjent om de har en antagonistisk interaksjon med dioksineffekten. Dermed blir det problematisk å konkretisere hva som egentlig gir helseskadelige effekter i en blanding av miljøgifter.

8.1.2 Andre resultatvurderinger

Sosiale ulikheter kan ha betydning for akkumulasjonen av POPer. Flere studier har vist at personer med høy inntekt hadde høyere serumkonsentrasjoner av dioksinliknende PCBer enn personer fra lavere sosioøkonomiske lag (34, 86). Både dioksinliknende- og ikke-dioksinliknende PCBer finner vi særlig i fet fisk. Samtidig viser en del undersøkelser at insidensen av livsstilssykdommer som overvekt og T2DM er høyere blant folk fra lavere sosioøkonomiske lag. Høyt utdannede personer er som regel mer bevisste på kosthold og fysisk aktivitet, og spiser gjerne mer fet fisk enn personer fra lavere sosiale lag, i god tro om at fet fisk er sunt. Kostrådene fra Helsedirektoratet anbefaler at vi bør spise fisk minst to-tre ganger i uka, som tilsvarer 300-450 gram fisk, hvorav 200 g bør være fet fisk (103).

Flere studier har dessuten vist at jo lenger man lever, desto høyere serumnivåer av POPer får man (76, 77, 91, 94). Dette kommer ikke som noen overraskelse da halveringstider av enkelte POPer er opptil ti år. En steady state-tilstand oppnås ifølge farmakologiske prinsipper etter

fem halveringstider. Uavhengig av kostholdsvaner har eldre akkumulert høyere serumnivåer av POPer gjennom livet.

En tverrsnittsstudie (74) viste at samtidig eksponering for dioksiner og kvikksølv kunne øke risikoen for insulinresistens mer enn ved individuell eksponering for hvert enkelt stoff. Det er usikkert om det er kvikksølv eller POPer alene som fører til insulinresistens, eller om det er selve blandingen med synergistisk virkning som fører til insulinresistens. Tunfisk inneholder mye kvikksølv. Individuer som konsumerer mye tunfisk har gjerne også et høyt inntak av fet fisk. Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (EFSA) har nylig kommet med en revurdering av grenseverdiene av POPer i mat, og foreslår en betydelig senkning av dem. Når grenseverdien for dioksinliknende miljøgifter reduseres, vil grenseverdiene for ikke-dioksinliknende POPer også senkes i praksis fordi disse stoffene opptrer sammen i blandinger. På bakgrunn av rapporten fra EFSA, vil Mattilsynet komme med nye vurderinger for norske kostholdsråd.

I epidemiologisk forskning er studiene verken blinde eller randomiserte, hvilket medfører at epidemiologiske data egentlig ikke forteller noe om årsaksforhold da resultatene kun presenterer korrelasjoner. Dårlig kontroll av konfundere bidrar også til at årsakssammenhenger ikke kan belyses. Når studiene sammenholdes, mangler systematiske fremgangsmåter for å undersøke anvendte kongenere, blandinger og molekylære mekanismer for miljøgiftenes effekter. Imidlertid blir det problematisk å få et helt korrekt bilde av om kronisk eksponering for POPer fører til MetS, da dobbeltblinde og eksperimentelle studier på mennesker etisk sett ikke er gjennomførlige. På grunn av disse svakhetene er det også viktig med den eksperimentelle toksikologien for å kunne påvise årsakssammenhenger hos forsøksdyr og i cellekulturer.

8.2 Vurdering av eksperimentelle data

Eksperimentelle data kan identifisere direkte årsaksforhold og mekanismer. Med riktig studiedesign kan de også si noe om samvirke mellom ulike miljøgifter («cocktail-effekter»). Gjennomgående synes eksperimentelle data å vise kausal sammenheng mellom eksponering for POPer og flere av kriteriene som inngår i MetS (59, 60). I tillegg har noen studier vist molekylære endringer som kan være med på å forklare de kliniske tegnene, som EGFR-signalisering (46), POP-indusert inflammasjon i fettvev (42, 61), mitokondriell dysfunksjon

(71), POP-indusert fettlever hos mus (68, 70) og endringer i levermetabolisme av lipider og glukose (60, 64, 69).

8.2.1 Artsforskjeller

De eksperimentelle studiene beskriver på den annen side ikke toksisiteten i mennesker. Selv om miljøgifter kan forårsake MetS i forsøksdyr, behøver det ikke å være årsaken til MetS hos mennesker. Overspising og inaktivitet kan i seg selv muligens være årsaken til at mennesker utvikler MetS. Eksperimentelle forsøk bruker jevnt over høyere doser enn dosene ved bakgrunnseksponeringen som mennesker er utsatt for. Funn i dyreforsøk bør undersøkes i flere arter for å styrke overførbarheten til mennesker. Artsspesifikke forskjeller i metabolisme gir ulike halveringstider hos mennesker og dyr. Halveringstiden i rotter er raskere enn hos mennesker, og vanskeliggjør sammenlikning av disse to direkte med hverandre. Rotter har også et kortere livsløp enn mennesker, og studiene bruker kortere eksponeringslengder hos mus enn det som er gjeldende for mennesker. En dyrestudie viste ingen forskjeller i kroppsvekt hos overvektige og slanke mus som hadde blitt eksponert for en blanding av PCBer (59). Muligvis var eksponeringslengden for kort til å kunne vise de negative effektene til POPer. Affinitet til AhR varierer også fra dyr til dyr. Noen arter er særlig sensitive for AhR-aktivering, for eksempel marsvin (57). Det er usikkert om effektene ved kronisk eksponering hos mus eller andre forsøksdyr er overførbare til den relevante eksponeringen som mennesker utsettes for. Når man bruker dyreeksperimentelle data må man legge inn gode sikkerhetsmarginer for å kompensere for artsspesifikke forskjeller.

Mennesker utsettes for kronisk lavdoseeksponering for POPer, med unntak av yrkeseksponering eller store ulykker som Seveso-ulykken (104) hvor farlige miljøgifter ble sluppet ut av en kjemisk fabrikk. Halveringstiden av TCDDer i mus er rundt 11 dager, mens halveringstiden i fettvev hos mennesker er rundt 7-11 år (105). I tillegg er halveringstiden avhengig av fettprosent, art, alder, ammehistorie (28) og eksponeringsnivåer med doseavhengig eliminasjon av POPer (43). Økt kroppsfett kan bidra til forlenget halveringstid av POPer. Andre faktorer som sosioøkonomisk status, genetikk og kosthold kan påvirke forekomsten av MetS og serumnivåer av POPer. Selv om flere eksperimentelle studier matcher eksponeringsnivåer hos mennesker med rotter, og justerer for forskjeller i halveringstiden mellom artene, er det ikke sikkert at resultatene kan overføres til mennesker, da sikkerhetsmarginene ikke alltid er reelle.

8.2.2 Blandingseksponeringer versus enkeltseksponeringer

POPer opptrer i blandinger, og aldri som frittstående POPer i naturen. All eksponering for POPer er mer eller mindre en udefinert blanding av multiple miljøgifter med forskjellige effekter. Mekanisme, halveringstider og effekter er kjente for enkelte POPer, mens andre er foreløpig ukjente. Halveringstider og toksisitetsgrad for ukjente POPer blir dermed vanskeligere å sammenholde med kjente POPer, i tillegg til å bedømme samvirkeeffekten i en blanding med ukjente POPer. Dette resulterer i en sammensetning av miljøgifter med fremmede egenskaper i et ukjent samspill med hverandre. Eksperimentelle studier kan bidra til å identifisere dette. På den andre siden er mange eksperimentelle studier utført med POP-blandinger. Uten karakterisering av deres synergistiske eller antagonistiske effekter på de forskjellige involverte sykdomsmekanismer, er det vanskelig å vurdere eventuelle «cocktail-effekter».

9 Konklusjon

Noen epidemiologiske undersøkelser viser overveiende signifikante korrelasjoner mellom eksponering for POPer og kriteriene for MetS, avhengig av definisjonen. På den annen side bidrar konfundere og mangel på randomisering til mange usikkerheter rundt de epidemiologiske metodene, slik at kausalitet ikke kan avgjøres. Eksperimentelle studier er dermed viktige for å etablere kausalitet.

De eksperimentelle studiene har vist kausale sammenhenger med enkeltelementer ved MetS i sine modeller, men samlet sett har de usikre overføringsverdier til mennesker. Det gjelder for så vidt både mekanismer og grenseverdier for toksisitet, især i blandinger.

Siden det er såpass usikkerhet rundt toksisiteten til miljøgiftene, er vi nødt å legge et føre-var-prinsipp til grunn når vi fastsetter grenseverdier. Høsten 2018 la EFSA fram nye vurderinger for å senke grenseverdiene av POPer i mat til en sjuendedel av tidligere maksimumsinntak. De nye lave grenseverdiene kan bidra til å redusere risikoen for MetS.

Selv om både epidemiologiske og eksperimentelle enkeltundersøkelser viser signifikante effekter av POPer på MetS, er undersøkelsene såpass lite konsistente at vi foreløpig ikke kan konkludere med en kausal sammenheng. Når vi allerede har resultater som viser assosiasjoner eller kausalitet, men ikke er sikre på overførbarheten til mennesker, bør vi heller legge inn gode sikkerhetsmarginer. En videreutvikling av de eksperimentelle studiene og mer forskning på området er nødvendig for å kunne identifisere mekanismer og vise kausaliteter.

Litteraturliste

1. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018;36(1):14-20.
2. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw JJTL. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. 2005;366(9491):1059-62.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
4. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(1):7-12.
5. Després J-P, Lemieux IJN. Abdominal obesity and metabolic syndrome. 2006;444(7121):881.
6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2001;24(4):683-9.
7. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364-73.
8. Haffner SMJTAjoc. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. 2006;97(2):3-11.
9. Lim S, Cho YM, Park KS, Lee HK. Persistent organic pollutants, mitochondrial dysfunction, and metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1201:166-76.
10. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens, Greece)*. 2018;17(3):299-313.
11. Titmuss AT, Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: Old concepts in a young population. *Journal of paediatrics and child health*. 2016;52(10):928-34.
12. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2017;88(3-4):181-93.
13. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002;287(3):356-9.
14. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes care*. 2004;27(10):2444-9.
15. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-72.
16. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(1):1-12.
17. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *National health statistics reports*. 2009(13):1-7.
18. Kim JT, Lee HK. Metabolic syndrome and the environmental pollutants from mitochondrial perspectives. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2014;15(4):253-62.
19. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brons C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia*. 2012;55(8):2085-8.

20. Southam L, Soranzo N, Montgomery SB, Frayling TM, McCarthy MI, Barroso I, et al. Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence based on confirmed type 2 diabetes- and obesity-susceptibility variants? *Diabetologia*. 2009;52(9):1846-51.
21. Dallongeville J, Cottel D, Ferrieres J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, et al. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes care*. 2005;28(2):409-15.
22. Wamala SP, Lynch J, Horsten M, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes care*. 1999;22(12):1999-2003.
23. Zhan Y, Yu J, Chen R, Gao J, Ding R, Fu Y, et al. Socioeconomic status and metabolic syndrome in the general population of China: a cross-sectional study. *BMC public health*. 2012;12:921.
24. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M, et al. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia*. 1997;40(11):1341-9.
25. Braunschweig CL, Gomez S, Liang H, Tomey K, Doerfler B, Wang Y, et al. Obesity and risk factors for the metabolic syndrome among low-income, urban, African American schoolchildren: the rule rather than the exception? *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(5):970-5.
26. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2017;9(Suppl 2):49-57.
27. Pietrzak A, Grywalska E, Walankiewicz M, Lotti T, Rolinski J, Myslinski W, et al. Psoriasis and metabolic syndrome in children: current data. *Clinical and experimental dermatology*. 2017;42(2):131-6.
28. Bolann BJ, Huber S, Ruzzin J, Brox J, Huitfeldt HS, Monsen A-LB. Er miljøgifter i norsk kosthold skadelig for barn? 295–7.
29. Lee YM, Jacobs DR, Jr., Lee DH. Persistent Organic Pollutants and Type 2 Diabetes: A Critical Review of Review Articles. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:712.
30. Crinnion WJ. The role of persistent organic pollutants in the worldwide epidemic of type 2 diabetes mellitus and the possible connection to Farmed Atlantic Salmon (*Salmo salar*). *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2011;16(4):301-13.
31. Yang C, Kong APS, Cai Z, Chung ACK. Persistent Organic Pollutants as Risk Factors for Obesity and Diabetes. *Current diabetes reports*. 2017;17(12):132.
32. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, et al. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environmental health perspectives*. 2013;121(7):774-83.
33. La Merrill M, Emond C, Kim MJ, Antignac JP, Le Bizec B, Clement K, et al. Toxicological function of adipose tissue: focus on persistent organic pollutants. *Environmental health perspectives*. 2013;121(2):162-9.
34. Lee HA, Park SH, Hong YS, Ha EH, Park H. The Effect of Exposure to Persistent Organic Pollutants on Metabolic Health among KOREAN Children during a 1-Year Follow-Up. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(3).
35. Lim JS, Lee DH, Jacobs DR, Jr. Association of brominated flame retardants with diabetes and metabolic syndrome in the U.S. population, 2003-2004. *Diabetes care*. 2008;31(9):1802-7.
36. Sorg OJT. AhR signalling and dioxin toxicity. 2014;230(2):225-33.
37. Wada T, Sunaga H, Miyata K, Shirasaki H, Uchiyama Y, Shimba S. Aryl Hydrocarbon Receptor Plays Protective Roles against High Fat Diet (HFD)-induced Hepatic

- Steatosis and the Subsequent Lipotoxicity via Direct Transcriptional Regulation of Socs3 Gene Expression. *The Journal of biological chemistry*. 2016;291(13):7004-16.
38. Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor: a molecular pathway for the environmental control of the immune response. *Immunology*. 2013;138(3):183-9.
 39. Wahlang B. Exposure to persistent organic pollutants: impact on women's health. *Reviews on environmental health*. 2018;33(4):331-48.
 40. Arisawa K. Recent decreasing trends of exposure to PCDDs/PCDFs/dioxin-like PCBs in general populations, and associations with diabetes, metabolic syndrome, and gout/hyperuricemia. *The journal of medical investigation : JMI*. 2018;65(3.4):151-61.
 41. Bell JG, McGhee F, Dick JR, Tocher DR. Dioxin and dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs) in Scottish farmed salmon (*Salmo salar*): effects of replacement of dietary marine fish oil with vegetable oils. *Aquaculture*. 2005;243(1-4):305-14.
 42. Kim MJ, Pelloux V, Guyot E, Tordjman J, Bui LC, Chevallier A, et al. Inflammatory pathway genes belong to major targets of persistent organic pollutants in adipose cells. *Environmental health perspectives*. 2012;120(4):508-14.
 43. Brulport A, Le Corre L, Chagnon MC. Chronic exposure of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces an obesogenic effect in C57BL/6J mice fed a high fat diet. *Toxicology*. 2017;390:43-52.
 44. Baars A, Bakker MI, Baumann RA, Boon PE, Freijer JI, Hoogenboom LA, et al. Dioxins, dioxin-like PCBs and non-dioxin-like PCBs in foodstuffs: occurrence and dietary intake in The Netherlands. 2004;151(1):51-61.
 45. Roeder RA, Garber MJ, Schelling GT. Assessment of dioxins in foods from animal origins. *Journal of animal science*. 1998;76(1):142-51.
 46. Hardesty JE, Wahlang B, Falkner KC, Clair HB, Clark BJ, Ceresa BP, et al. Polychlorinated biphenyls disrupt hepatic epidermal growth factor receptor signaling. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2017;47(9):807-20.
 47. Everett CJ, Frithsen I, Player M. Relationship of polychlorinated biphenyls with type 2 diabetes and hypertension. *Journal of environmental monitoring : JEM*. 2011;13(2):241-51.
 48. Fattore E, Fanelli R, Dellatte E, Turrini A, Di Domenico AJC. Assessment of the dietary exposure to non-dioxin-like PCBs of the Italian general population. 2008;73(1):S278-S83.
 49. Schoeters G, Birnbaum LJO. Mode of Action of dioxin-like versus non-dioxin-like PCBs. 2004;66:3585.
 50. Wahlang B, Perkins JT, Petriello MC, Hoffman JB, Stromberg AJ, Hennig B. A compromised liver alters polychlorinated biphenyl-mediated toxicity. *Toxicology*. 2017;380:11-22.
 51. Linden J, Lensu S, Pohjanvirta R. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on hormones of energy balance in a TCDD-sensitive and a TCDD-resistant rat strain. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(8):13938-66.
 52. Pohjanvirta R, Tuomisto J. Remarkable residual alterations in responses to feeding regulatory challenges in Han/Wistar rats after recovery from the acute toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 1990;28(10):677-86.
 53. Seefeld MD, Peterson RE. Digestible energy and efficiency of feed utilization in rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology and applied pharmacology*. 1984;74(2):214-22.
 54. Houlahan KE, Prokopec SD, Sun RX, Moffat ID, Linden J, Lensu S, et al. Transcriptional profiling of rat white adipose tissue response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology and applied pharmacology*. 2015;288(2):223-31.

55. Tuomisto JT, Pohjanvirta R, Unkila M, Tuomisto J. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced anorexia and wasting syndrome in rats: aggravation after ventromedial hypothalamic lesion. *European journal of pharmacology*. 1995;293(4):309-17.
56. Wahlang B, Falkner KC, Gregory B, Ansert D, Young D, Conklin DJ, et al. Polychlorinated biphenyl 153 is a diet-dependent obesogen that worsens nonalcoholic fatty liver disease in male C57BL/6/J mice. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2013;24(9):1587-95.
57. Enan E, Liu PC, Matsumura F. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes reduction of glucose transporting activities in the plasma membranes of adipose tissue and pancreas from the guinea pig. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(28):19785-91.
58. Information NCFB. PubChem Compound Database; CID=40470 [Jan. 29, 2019]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/40470>.
59. Gray SL, Shaw AC, Gagne AX, Chan HM. Chronic exposure to PCBs (Aroclor 1254) exacerbates obesity-induced insulin resistance and hyperinsulinemia in mice. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2013;76(12):701-15.
60. Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, Madsen L, Lock EJ, Lillefosse H, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environmental health perspectives*. 2010;118(4):465-71.
61. Ibrahim MM, Fjaere E, Lock EJ, Naville D, Amlund H, Meugnier E, et al. Chronic consumption of farmed salmon containing persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice. *PloS one*. 2011;6(9):e25170.
62. van Esterik JC, Verharen HW, Hodemaekers HM, Gremmer ER, Nagarajah B, Kamstra JH, et al. Compound- and sex-specific effects on programming of energy and immune homeostasis in adult C57BL/6JxFVB mice after perinatal TCDD and PCB 153. *Toxicology and applied pharmacology*. 2015;289(2):262-75.
63. van Esterik JC, Dolle ME, Lamoree MH, van Leeuwen SP, Hamers T, Legler J, et al. Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by exposure to bisphenol A during gestation and lactation. *Toxicology*. 2014;321:40-52.
64. Sugai E, Yoshioka W, Kakeyama M, Ohsako S, Tohyama C. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates dysregulation of the lipid metabolism in mouse offspring fed a high-calorie diet. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2014;34(3):296-306.
65. Rashid CS, Carter LG, Hennig B, Pearson KJ. Perinatal Polychlorinated Biphenyl 126 Exposure Alters Offspring Body Composition. *Journal of pediatric biochemistry*. 2013;3(1):47-53.
66. Lee DH, Porta M, Jacobs DR, Jr., Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocrine reviews*. 2014;35(4):557-601.
67. Baffy G. Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2013;1(2):131-7.
68. Mulligan C, Kondakala S, Yang EJ, Stokes JV, Stewart JA, Kaplan BL, et al. Exposure to an environmentally relevant mixture of organochlorine compounds and polychlorinated biphenyls Promotes hepatic steatosis in male Ob/Ob mice. *Environmental toxicology*. 2017;32(4):1399-411.
69. Shi H, Jan J, Hardesty JE, Falkner KC, Prough RA, Balamurugan AN, et al. Polychlorinated biphenyl exposures differentially regulate hepatic metabolism and pancreatic function: Implications for nonalcoholic steatohepatitis and diabetes. *Toxicology and applied pharmacology*. 2018;363:22-33.

70. Shi X, Wahlang B, Wei X, Yin X, Falkner KC, Prough RA, et al. Metabolomic analysis of the effects of polychlorinated biphenyls in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of proteome research*. 2012;11(7):3805-15.
71. Park WH, Jun DW, Kim JT, Jeong JH, Park H, Chang YS, et al. Novel cell-based assay reveals associations of circulating serum AhR-ligands with metabolic syndrome and mitochondrial dysfunction. *BioFactors (Oxford, England)*. 2013;39(4):494-504.
72. Wu H, Yu W, Meng F, Mi J, Peng J, Liu J, et al. Polychlorinated biphenyls-153 induces metabolic dysfunction through activation of ROS/NF-kappaB signaling via downregulation of HNF1b. *Redox biology*. 2017;12:300-10.
73. Lee YM, Kim KS, Kim SA, Hong NS, Lee SJ, Lee DH. Prospective associations between persistent organic pollutants and metabolic syndrome: a nested case-control study. *The Science of the total environment*. 2014;496:219-25.
74. Chang JW, Chen HL, Su HJ, Liao PC, Guo HR, Lee CC. Simultaneous exposure of non-diabetics to high levels of dioxins and mercury increases their risk of insulin resistance. *Journal of hazardous materials*. 2011;185(2-3):749-55.
75. Lind L, Salihovic S, Lampa E, Lind PM. Mixture effects of 30 environmental contaminants on incident metabolic syndrome-A prospective study. *Environment international*. 2017;107:8-15.
76. Lee DH, Lee IK, Jin SH, Steffes M, Jacobs DR, Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes care*. 2007;30(3):622-8.
77. Kim JT, Kang JH, Chang YS, Lee DH, Choi SD. Determinants of serum organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels in middle-aged Korean adults. *Environmental science and pollution research international*. 2018;25(1):249-59.
78. Jandacek RJ, Tso PJL. Factors affecting the storage and excretion of toxic lipophilic xenobiotics. 2001;36(12):1289-305.
79. Kelly BC, Gobas FA, McLachlan MS. Intestinal absorption and biomagnification of organic contaminants in fish, wildlife, and humans. *Environmental toxicology and chemistry*. 2004;23(10):2324-36.
80. Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, et al. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese women. 2006;359(1-3):90-100.
81. Thomas GO, Wilkinson M, Hodson S, Jones KCJEP. Organohalogen chemicals in human blood from the United Kingdom. 2006;141(1):30-41.
82. Dirtu AC, Cernat R, Dragan D, Mocanu R, Van Grieken R, Neels H, et al. Organohalogenated pollutants in human serum from Iassy, Romania and their relation with age and gender. 2006;32(6):797-803.
83. Lee S-A, Dai Q, Zheng W, Gao Y-T, Blair A, Tessari JD, et al. Association of serum concentration of organochlorine pesticides with dietary intake and other lifestyle factors among urban Chinese women. 2007;33(2):157-63.
84. Bi X, Thomas GO, Jones KC, Qu W, Sheng G, Martin FL, et al. Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides in South China. 2007;41(16):5647-53.
85. Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes care*. 2006;29(7):1638-44.
86. Lee DH, Lee IK, Porta M, Steffes M, Jacobs DR, Jr. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome

- among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia*. 2007;50(9):1841-51.
87. Lorber MJ, O'ES, Epidemiology E. Exposure of Americans to polybrominated diphenyl ethers. 2008;18(1):2.
 88. Fries GF. The PBB episode in Michigan: an overall appraisal. *Critical reviews in toxicology*. 1985;16(2):105-56.
 89. Rosenbaum PF, Weinstock RS, Silverstone AE, Sjodin A, Pavuk M. Metabolic syndrome is associated with exposure to organochlorine pesticides in Anniston, AL, United States. *Environment international*. 2017;108:11-21.
 90. Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Kitayama A, Takami H, Sawachika F, et al. Prevalence of metabolic syndrome associated with body burden levels of dioxin and related compounds among Japan's general population. *Environmental health perspectives*. 2009;117(4):568-73.
 91. Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens L, Neels H, et al. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2011;19(4):709-14.
 92. Chang JW, Ou HY, Chen HL, Guo HR, Liao PC, Lee CC. Interrelationship between exposure to PCDD/Fs and hypertension in metabolic syndrome in Taiwanese living near a highly contaminated area. *Chemosphere*. 2010;81(8):1027-32.
 93. Henriquez-Hernandez LA, Luzardo OP, Zumbado M, Camacho M, Serra-Majem L, Alvarez-Leon EE, et al. Blood pressure in relation to contamination by polychlorobiphenyls and organochlorine pesticides: Results from a population-based study in the Canary Islands (Spain). *Environmental research*. 2014;135:48-54.
 94. Pestana D, Faria G, Sa C, Fernandes VC, Teixeira D, Norberto S, et al. Persistent organic pollutant levels in human visceral and subcutaneous adipose tissue in obese individuals--depot differences and dysmetabolism implications. *Environmental research*. 2014;133:170-7.
 95. Dusanov S, Ruzzin J, Kiviranta H, Klemsdal TO, Retterstol L, Rantakokko P, et al. Associations between persistent organic pollutants and metabolic syndrome in morbidly obese individuals. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2018;28(7):735-42.
 96. Mustieles V, Fernandez MF, Martin-Olmedo P, Gonzalez-Alzaga B, Fontalba-Navas A, Hauser R, et al. Human adipose tissue levels of persistent organic pollutants and metabolic syndrome components: Combining a cross-sectional with a 10-year longitudinal study using a multi-pollutant approach. *Environment international*. 2017;104:48-57.
 97. Suarez-Lopez JR, Lee DH, Porta M, Steffes MW, Jacobs DR, Jr. Persistent organic pollutants in young adults and changes in glucose related metabolism over a 23-year follow-up. *Environmental research*. 2015;137:485-94.
 98. Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R, Prud'homme D, Karelis AD, Geng D, van Bavel B, et al. The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(6):E1061-6.
 99. Gasull M, Castell C, Pallares N, Miret C, Pumarega J, Te Llez-Plaza M, et al. Blood Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Unhealthy Metabolic Phenotypes in Normal-Weight, Overweight, and Obese Individuals. *American journal of epidemiology*. 2018;187(3):494-506.
 100. Ha KH, Kim SA, Lee YM, Kim DJ, Lee DH. Can persistent organic pollutants distinguish between two opposite metabolic phenotypes in lean Koreans? *Diabetes & metabolism*. 2018;44(2):168-71.
 101. Lim JE, Jee SH. Association between serum levels of adiponectin and polychlorinated biphenyls in Korean men and women. *Endocrine*. 2015;48(1):211-7.

102. Nichols BR, Hentz KL, Aylward L, Hays SM, Lamb JC. Age-specific reference ranges for polychlorinated biphenyls (PCB) based on the NHANES 2001-2002 survey. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2007;70(21):1873-7.
103. Kostråd fra Helsedirektoratet: Helsedirektoratet; [updated October 24, 2016. Available from: <https://helsedirektoratet.no/folkehelse/kosthold-og-ernering/kostrad-fra-helsedirektoratet#5.-spis-fisk-til-middag-to-til-tre-ganger-i-uken.-bruk-ogs%C3%A5-gjerne-fisk-som-p%C3%A5legg>.
104. Warner M, Mocarelli P, Brambilla P, Wesselink A, Samuels S, Signorini S, et al. Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: the Seveso women's health study. *Environmental health perspectives*. 2013;121(8):906-11.
105. Dioxins and their effects on human health: World Health Organization; [updated October 4, 2016. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health>.