

OBEZİTE VE DİYABETTE ENDOKRİN BOZUCULARIN OLASI ROLLERİ

POTENTIAL ROLES OF ENDOCRINE DISRUPTORS IN OBESITY AND
DIABETES

Kader Uğur

Atf için: Uğur, Kader (2022). Obezite ve Diyabette Endokrin Bozucuların Olası Rollerini. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 201-216). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch12.

OBEZİTE VE DİYABETTE ENDOKRİN BOZUCULARIN OLASI ROLLERİ

Doç. Dr. Kader Uğur

Fırat Üniversitesi

Özet

Sağlıklı bir yaşam organizmadaki tüm fizyolojik ve biyokimyasal olayların bir denge içerisinde yürütmesine bağlıdır. Bu dengenin korunmasında en önemli aktörler hormonlardır. Hormonların kıtlığı ve bolluğu patolojiye neden olur. Hormonların patolojik olaylarına etki eden en önemli faktörlerden birisi de endokrin bozucular (EB) olarak karşımıza çıkmaktadır. Endokrin sistem fonksiyonlarını bozan çeşitli kimyasal maddeler ve türevleri EB ajanlar olarak ifade edilmektedir. Bu ajanlardan doğal ortamlarda bulunanlar vücuttan hızlı bir şekilde temizlenirken, endüstriyel kökenliler ise uzun yarı ömürlerinin olması ve metabolik yıkıma dirençli yapıları nedeniyle uzun seneler doğada ve canlıların vücut ortamlarında yıkılmadan kalabilirler. Bu EB'lerin özellikle obezite ve diyabet üzerine baskın rolleri bulunmaktadır. EB ajanlar hakkındaki başlıca veriler hayvan deneylerinden elde edilen bulgulara dayanmaktadır. Çünkü bu EB kimyasalların insan üzerinde olan etkilerini değerlendirmek halihazırda olanaklı değildir. EB'lerin doz-cevap durumlarını etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlar; düzey, reseptör sayısı, yaşam siklusu içinde maruziyet zamanı vb.dir. Obezojenik ve diyabetojenik olan EB'lerin moleküler mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir. EB maruziyeti ile obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Sonuç olarak, EB maruziyeti ve spesifik sağlık sorunları ilişkisi üzerine araştırmalar önem arz etmektedir. Kimyasalların kullanımına izin vermeden önce endokrin sistem üzerine etkilerinin kontrolünü zorunlu hale getirecek yasal düzenlemeler yapılmalıdır. Endüstride potansiyel gücü olan EB kullanımını ortadan kaldıracak işbirliklerinin yapılması önemlidir. Ayrıca halkın bilinçlendirilmesi, siyasi yönetimin daha dünyaya gelmemiş çocukları korumak adına bilimsel topluluklarla işbirliği içerisinde intrauterin dönemden başlayan koruma önlemleri alması ve denetim yapması önem arz etmektedir. Bu çalışmada başlıca 8 kategoride toplanan pestisitler, çocuk ürünleri, gıda kontakt materyalleri, elektronik ve yapı malzemeleri, kişisel bakım ürünleri, antibakteriyeller, tekstil ürünleri ve kontraseptiflerin obezite ve diyabet üzerine etkileri güncel bilgiler ışığı altında verilecektir.

Anahtar kelimeler

Endokrin Bozucular, Obezite, Diyabet, Fiziksel Ajanlar, Kimyasal Ajanlar

POTENTIAL ROLES OF ENDOCRINE DISRUPTORS IN OBESITY AND DIABETES

Abstract

A healthy life depends on the balanced functioning of all physiological and biochemical events in the organism. Hormones are the most important actors in maintaining this balance. The shortage and abundance of hormones cause pathologies. One of the most important factors affecting the pathological events of hormones is endocrine disruptors (ED). Various chemicals and their derivatives that impair endocrine functions are referred to as ED agents. While those of these agents found in natural environments are rapidly cleared from the body, those of industrial origin can remain undegraded in nature and in the body environments of living creatures for many years due to their long half-life and resistance to metabolic degradation. These EDs have a dominant role, especially in obesity and diabetes. Primary data on ED agents are based on the results of animal experiments. Because it is currently not possible to evaluate the effects of these ED chemicals on humans. There are many factors that affect the dose-response status of EDs. These include level, number of receptors, exposure time in the life cycle, etc. The molecular mechanisms of EDs, which are obesogenic and diabetogenic, are still not fully known. Further studies are needed regarding ED exposure and obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. In conclusion, research on the relationship between ED exposure and specific health problems is of importance. Before allowing the use of chemicals, it is necessary to make legal regulations that will make it mandatory to control their effects on the endocrine system. It is important to make collaborations that will eliminate the use of EDs with potential power in the industry. In addition, it is important to raise public awareness, and the political administration to take protective measures starting from the intrauterine period in cooperation with scientific societies and to carry out inspections in order to protect children who have not been born yet. This study will discuss the effects of pesticides, children's products, food contact materials, electronic and construction materials, personal care products, antibacterials, textile products, and contraceptives, which are grouped in 8 main categories, on obesity and diabetes in the light of current information.

Keywords

Endocrine Disruptors, Obesity, Diabetes, Physical Agents, Chemical Agents

Giriş

Obezite ve diyabet birbirleriyle doğrudan ilintili en önemli sağlık sorunu olarak karşımızda durmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 4-4,5 milyon insan bu hastalıklara bağlı olarak hayatlarını kaybetmekte ve gelecek yüzyılın da önemli sağlık sorunları arasında olacağı tahmin edilmektedir. Bu hastalıkların pençesine kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre daha yatkın olduğu rapor edilmektedir. Hatta son veriler gelişmiş ülkelerde obezite ve diyabet prevalansının çocuk ve ergenlerde de yaygınlaştığını göstermektedir. Obezite ve diyabet gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin sağlık bütçelerine de önemli ölçüde yük getirmektedir (IDF, 2019; WHO, 2021). Obezite ve diyabetin altta yatan mekanizmalarından genetik faktörleri bir tarafa bırakacak olursak yıl 2021 olmasına rağmen hastalıkların etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda hastalığın etiyopatogenezinde endokrin bozucuların (EB) etkileri olduğu da bildirilmiştir (Thayer vd., 2012). Dolayısıyla bu çalışmada başlıca bilinen EB'ler tek tek anlatılarak etki mekanizmalarına değinilecek ve kısaca gelecekte ne yapılacağı hakkında da tartışılacaktır.

Gelişme

Endokrin Bozucular: EB'ler, hayatın her döneminde ve her yerde karşımıza çıkmaktadır. Bu EB'lerden uzak durmak olanaklı değildir. Çünkü konforlu yaşam ya da bitkileri korumak için pestisitler, çocuklarımızı eğlendirmek için birtakım çocuk ürünleri, gıdaların raf ömrünü uzatmak için gıda katkı maddeleri, kişisel bakım ürünleri, tekstil ürünleri, kontraseptifler ve özellikle de son 30 yıldır hayatımızın ayrılmaz bir parçası olan cep telefonları başlıca insanoğlunun soyunu ve gen havuzunu tehdit eden ürünlerdir. Belli başlı EB'ler **Tablo 1**'de verilmiştir. (Bu EB'ler Crews ve Fendoğlu tarafından detaylarıyla derlenmiştir).

Tablo 1. Belli Başlı Endokrin Bozucular (Crews vd., 2015; Fendoğlu vd., 2019)

Kullanım alanları	Endokrin Bozucu Kimyasallar
Pestisitler	Diklorofeniltriokloroetan (DDT) Poliklorobifeniller (PCB'ler) Organoklorin pestisitler Klorpirifos Atrazin 2,4 diklorofenoksiasetik asit (2,4-D) Glifosat
Çocuk ürünleri	Kurşun Fitalatlar Kadmiyum
Gıda kontakt materyalleri	Bisfenol A(BPA), Bisfenol S (BPS) Fitalatlar Fenol Perflorooktanoik asit
Elektronikler ve inşaat malzemeleri	Bromlu alev geciktiriciler (Tetrabromobisfenol A)(TBBPA) Poliklorobifeniller (PCB'ler) Perflorooktanoik asit (PFOA)
Kişisel bakım ürünleri, gıda ambalajları, medikal malzemeler	Fitalatlar, parabenler
Antibakteriyeller	Triklosan
Tekstil ürünleri ve giyim	Perflorokimyasallar
Kontraseptifler	Etinilestradiol (DES)

A. Pestisitler: Pestisitler özellikle son yıllarda nüfus yoğunluğunun artması ile tarım verimini artırmak için tarla, bağ ve bahçede sıklıkla kullanılmaktadır. Selektif herbisitler istenen mahsülü nispeten zarar görmeden bırakırken belirli yabancı ot türlerini kontrol altına alır. Nonselektif olanlar artık toprakları sanayi ve inşaat sahalarını, demir yollarının setlerini hepsini öldürürken temizlemek için kullanılmaktadır. Bu da çevre kirliliğine neden olduğu gibi yaşayan canlıları etkilemektedir. Pestisitleri şu temel başlıklar altında toplamaktayız (Damalas & Eleftherohorinos, 2011).

1. Diklorodifeniltriokloroethan (DDT): Lipofilik olduğu için hücre membranını rahatlıkla geçebilen vücutta yağ dokusunda ve yağlı organlarda çok uzun yıllar kalabilen (adrenal, testis, tiroid, karaciğer ve böbrek gibi) östrojen-mimetik etkili bir EB'dir. Ayrıca nöronal iyon kanallarını açarak spazma neden olmakta ve bu şekilde böcek öldürücü olarak kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda vücut ağırlığında artış ve diyabetojen oldukları rapor edilmiştir (Lee vd., 2014). Yüksek dozda DDT'nin perinatal maruziyetinin obezite ve bozulmuş glukoz toleransına neden olduğu saptanmıştır (La Merrill vd., 2014).

2. **Poliklorlubifeniller (PCB'ler):** Elektrikli ürünlerde yalıtkan olarak kullanılabilen yağ dokuda depolanan bu EB sınıfı ile tip 2 diyabet prevalansında artış olduğu rapor edilmiştir (Lee vd., 2014). Yapılan prospektif çalışmalarda PCB'lerin tek başına değil genellikle kombinasyon halinde maruziyette diyabete neden olduğu öngörülmektedir.
3. **Organoklorin pestisitler:** Endüstriyel organik kirleticiler olarak diyabetle aralarındaki pozitif ilişkileri destekleyici birçok veri mevcuttur (Thayer vd., 2012; Kuo vd., 2013). Organoklorin pestisitlerin özellikle obezlerde periferik arter hastalığı ile ilişkisi rapor edilmiştir (Min vd., 2011).
4. **Klorprifos:** Başlıca bir organofosfat bileşeni olan bu EB'nin de diyabetojen ve obezjenik etkisi bulunmaktadır (Huang vd., 2020).
5. **Atrazin, 2,4 diklorofenoksiasetik asit (2,4-D) ve glifosatta** diğer pestisit grubunda bulunan EB'lerdir (Damalas & Eleftherohorinos, 2011).

B. Çocuk ürünleri: Başlıca oyuncaklar, diş kaşıcıları ve emziklerde bulunan EB'ler aşağıda özetlenmiştir.

1. **Kurşun:** Bütün vücuda zararlı etkileri olan bu EB özellikle nörolojik gelişimde bozulma, hipertansiyon ve diyabete neden olmaktadır. Suda, kurşun bazlı boyalarda, ev tozunda, oyuncak ve mücevher yapımında kullanılabilir (Gore vd., 2015).
2. **Fitalatlar:** Fitalatlar ya da fitalat esterler çoğu zaman plastik maddelerin esnekliklerini artırmak için kullanılırlar. Polivinilklorit sert plastik olup esnek plastiğe çevirmek için eklendikten sonra uzun polivinil moleküllerini birbirleri üzerinde kaymasına izin vererek etki gösterirler. Fitalatlar kişisel bakım ürünlerinde (şampuan, losyon, oje, kozmetikler vb.), yeni araba kokusunda, oyuncaklarda, mum, deterjanlarda, tıbbi malzemelerde, ilaçların enterik kaplamasında, inşaat sektöründe, yer döşemesi, duvar kağıtları, boya ve tutkaldaki bulunur. Maruziyeti başlıca, aşırı kiloluk, obezite, insülin direnci, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır. Fitalatların neden olduğu diyabetle ilgili insanlar üzerindeki ilk çalışma 2003 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışmada idrar fitalat seviyesindeki yükseklik ile abdominal obezite ve insülin direnci arasında ilişki rapor edilmiştir (Kahn vd., 2020). Glukoz metabolizmasındaki bozulma ve β hücre disfonksiyonuna neden olan mekanizmanın fitalat ve peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptörler-alfa ve gama (PPAR α ve γ) arasındaki etkileşimden ortaya çıktığı saptanmıştır. Fitalatların direk adipogenez etkileri olduğu rapor edilse de ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bilinmektedir. (Thayer vd., 2012; Kuo vd., 2013).
3. **Kadmiyum:** Çevresel ortamda yaygın olarak bulunan kadmiyumun gıdalara geçişi kaçınılmazdır. 2003 yılında National Health And Nutrition Examination Survey

(NHANES) III'te bildirilmiş olan diyabet ve kadmiyum arasındaki pozitif ilişki (Schwartz vd., 2003) rapor edilmiştir.

C. Gıda kontakt materyalleri:

- 1. Bisfenol A (BPA):** 1957 yılından itibaren üretimi devam eden BPA bazı plastik ürünlerin ve epoksi reçinelerinin yapımında kullanılmaktadır. Bu EB içeren plastik ürünler daha berrak ve serttir. Bu nedenle su şişeleri, spor malzemeleri, CD ve DVD'lerde bol miktarda kullanılmaktadır. BPA içeren epoksi reçineleri ise su borularını astarlamada kullanılmakta, bunun dışında yiyecek ve içecek kaplarının iç yüzeyini kaplamakta ayrıca fatura fişlerinin yapımında da kullanılmaktadır. BPA hücrelerde nükleer reseptörlerden östrojen reseptör-alfa (ER α) ve östrojen reseptör-beta (ER β) bağlanarak meme hücre proliferasyonunu etkilemektedir (Sonavane vd., 2019). Ayrıca 2008 yılında NHANES tarafından idrar BPA konsantrasyonunun Tip 2 DM olan ilişkisini gösteren geniş çaplı çalışma mevcuttur (Lang vd., 2008). Bunun dışında obezite, insülin direnci ve prediyabetle ilişkilerinin saptandığı çalışmalar da mevcuttur (Shankar & Teppela, 2011).
- 2. Fitalatlar:** Bu konuda detaylı bilgi bölümün 7. sayfasında verilmiştir.
- 3. Perflorooktanoik asit (PFOA):** Alev geciktirici, sürfaktan özellikte olup, yapışmaz tencere, tava gibi pişirme kaplarının yapımında kullanılmaktadır (Park vd., 2018). Obezite üzerine insan hayatında olumsuz etkileri rapor edilmiştir (Kabir vd., 2015). Ayrıca alev geciktiriciler PPAR γ 'yı aktive ederek ya da adipogenez artıran obeziteye neden olduğu ifade edilmiştir (Janesick & Blumberg, 2011).

D. Elektronikler, inşaat malzemeleri, elektrik kabloları:

- 1. Tetrabromobisfenol A (TBBPA):** Bromlu alev geciktiriciler olarak da adlandırılmaktadır. Tekstil, mobilya, elektronik eşyalar ve inşaat malzemelerinde alevlenmeyi engelleyiciler olarak kullanılmakta olan kalıcı organik kirleticilerdir. İnsanların maruziyeti gıdalar ve kapalı ortam havasının alınması ile olmaktadır (Malkoske vd., 2016).
- 2. Poliklorlubifeniller (PCB'ler):** Bu konuda detaylı bilgi bölümün 6. sayfasında verilmiştir.
- 3. Perflorooktanoik asit (PFOA):** Bu konuda detaylı bilgi bölümün 7. sayfasında verilmiştir.

E. Kişisel bakım ürünleri: Bu kısımda kozmetikler, gıda ambalajları ve medikal malzemeler bulunmaktadır.

- 1. Fitalatlar:** Bu konuda detaylı bilgi bölümün 7. sayfasında verilmiştir.

2. Parabenler: İlaç ve kozmetik ürünlerinde koruyucu olarak raf ömrünü uzatmak için kullanılan EB bir maddedir. Bu bileşikler ve tuzları başlıca bakterisid ve fungusit özellikleri nedeniyle sektörde kullanılmaktadır. Kişisel bakım ürünleri olan şampuan, saç kremi, makyaj malzemeleri, yüz temizleme ve yüz bakım ürünlerinde özellikle bulunmaktadır. Parabenlere oral maruziyette idrar yolu ile atılırken, ciltten absorpsiyonda ise deri, yağ doku, meme dokusu, kanda, plasentada, kord kanında, amniyotik sıvıda, anne sütünde ve seminal sıvıda birikmekte ve daha uzun sürede vücuttan uzaklaşmaktadır (Matwiejczuk vd., 2020).

F. Antibakteriyeller:

1. Triklosan: Antibakteriyel sabunlar, diş pastaları, deterjanlar, kişisel bakım ve temizlik ürünleri, tıbbi temizleme solüsyonlarında bulunmaktadır (Weatherly & Gosse, 2017).

G. Tekstil ürünleri ve giyim:

1. Perflorokimyasallar: Giysiler, masaların yalıtımında, halıların yapımında, televizyon, yer kaplaması, tencere tava gibi mutfak gereçlerinde, şampuan, oje gibi kozmetiklerde bulunmaktadır (Li vd., 2019).

H. Kontraseptifler:

1. Etinilestradiol: Doğum kontrolünde bir dönem oldukça fazla miktarda kullanılan diethylstilbestrol (DES), sentetik nonsteroidal bir östrojen molekülüdür. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı baskılayarak ayrıca kimyasal kastrasyon sağlamaktadır. Bu EB iyi bilinen bir teratojen ve karsinojen ajandır. 1980 yılında Amerika Florida'da Apopka nehir suyunda yapılan incelemede DES metaboliti olan vitellogenin seviyesi yüksek saptanmış. Bununla bağlantılı olarak burada yaşayan dişi timsahların overlerinde yapısal değişiklikler ve erkek timsahlarda feminizasyon bulguları ve testis dokularında overyan hücrelere rastlanmıştır (Rey vd., 2006).

Obezite ve diyabette endokrin bozucuların etki mekanizmaları: Obezite ve diyabet hormonal ahengin gerek genetiksel gerekse dışarıdan birtakım ajanlarla bozulduğu patolojik bir durumdur. EB'ler organizmada aktivitelerini farklı mekanizmalarla göstermektedir. Büyük bir kısmı organizma üzerinde etkilerini, hormonların yapımı, taşınması, metabolizması ve atılımı üzerine artırıcı ya da azaltıcı etki ile göstermektedir. Bunun dışında bir kısmı da hormonların hedef hücredeki etkisine agonistik ya da antagonist etki göstermektedir (Kabir vd., 2015). Endokrin bozucular ve etki mekanizmaları **Tablo 2'** de verilmiştir.

Tablo 2. Endokrin Bozucular ve Etki Mekanizmaları (Gore vd., 2015)

Endokrin bozucu mad.	Endokrinolojik etki	Etki mekanizması
BPA	-Vücut ağırlığı -Glukoz toleransı -Yağ miktarı -İnsülin direnci -Organ ağırlığı -Pankreatik hücre fonksiyonu	-Vücut ağırlığında artış -Diyabetojenik
DDT	-Vücut bileşenleri -Enerji dengesi -Glukoz toleransı -Abdominalobezite	-Vücut ağırlığında artış -Diyabetojenik
DEHP	-Vücut ağırlığı -Glukoz ve insülin toleransı -β-hücre kitlesi ve fonksiyonu	-Diyabetojenik etki
DES	-Vücut ağırlığı -Yağ miktarı -Leptin, adiponektin,IL-6, insülin.TG	-Vücut ağırlığında artış
MEHP	-Vücut ağırlığı -Yağ ağırlığı -Kan glukoz, kolesterol, triaçilgliserol -Adipojenik genler	-Vücut ağırlığında artış -Diyabetojenik
PCB	-Nörodavranışsal -Vücut ağırlığı	-Vücut ağırlığında artış
PFOA	-Vücut ağırlığı -Serum insülin, leptin düzeyi Yağ ağırlığı	-Vücut ağırlığında artış -Ağırlıkta değişiklik yok
PFOS	-Açlık glukoz, insülin düzeyi -Glukoz duyarlılığı -Karaciğer metabolizması	-Vücut ağırlığında artış -Diyabetojenik -Karaciğer yağlanması
TBT	-Vücut ağırlığı -Yağ kitlesi -RXR, PPARγ genleri -KC yağlanma -Kemik be kırıldak diferansiyasyonu	-Vücut ağırlığında artış -Metabolik bozucu
TCDD	-Vücut ağırlığı -Pankreastan insülin salınımı -GLUT-2 düzeyi -SYA ve leptin düzeyi	-Diyabetojenik -Metabolik bozucu

Kısaltmalar: BPA, bisfenol A; DDT, diklorofeniltrikloroetan; DEHP, Di(2-etilhekzil) fitalat; DES, diethylstilbestrol; MEHP, Mono(2-etilhekzil) fitalat; PCB, Poliklorobifeniller; PFOA, Perflorooktanoik asit; PFOS, Perflorooktansülfonik asit; TBT, tribütiltin; TCDD, dibenzo-p-dioksiner.

Yaşamın erken evrelerinde bazı EB'lere maruz kalınması ileri yaşlarda obezite, diyabet ve metabolik sendroma yol açmaktadır. Bu etkileri oluşturanlar obezojenler ve diyabetojenler olarak adlandırılmaktadır (Janesick & Blumberg, 2011). Hayatın ilk dönemlerinde (fetal ya da erken çocukluk) çevresel kimyasallara ve kötü/yetersiz beslenmeye maruz kalınması ileri evrelerde çeşitli metabolik bozukluklara neden olmaktadır (Lijungberg vd., 2006). Fetal dönemde EB'lere maruziyet erişkin dönemde olduğundan daha fazla patolojiye neden olmaktadır. Yetişkinlikte daha güçlü olan koruyucu mekanizmaların (immün sistem, kan beyin bariyeri, karaciğer metabolizması, detoksifiye edici enzimler, DNA tamir mekanizmaları) fetüste daha zayıf olması fetüsü duyarlı hale getirmektedir (Heindel vd., 2015). EB'lere fetal dönemdeki maruziyetin ileri yaşlarda obeziteye neden olduğunu savunan "tutumlu fenotip" hipotezinde hayati organları korumak için ortaya çıkan organ büyümelerindeki farklı etkiler sonucunda ileri yaşlarda obeziteye yatkın hale geldiği ifade edilmektedir. Ayrıca EB'ler hipotalamustaki yeme davranışı ile ilişkili bölgeleri de etkileyerek metabolik değişikliklere neden olmaktadır (Heindel vd., 2015; Smith & Ryckman, 2015).

Obezite gelişiminde etkili olan yollardan yağ dokusu üzerine direkt etkili hormonlar/reseptörler, seks steroidleri, nöroendokrin hormon ve reseptörleri yeme davranışında önemlidir. Adiposit farklılaşmasını etkileyen PPAR, retinoik asit reseptörü (RXR) ile heterodimer fonksiyon göstermektedir. PPAR α -RXR hipolipidemik etki gösterirken, PPAR γ -RXR hiperlipidemiye neden olmaktadır (Ferre, 2004). Ayrıca ER α ve ER β yoluyla östrojen lipogenezi inhibe etmektedir. Bu etki ile α reseptörü alınmış olan hayvan modellerinde hepatosteatoz geliştiği gösterilmiştir (Heine vd., 2000). Tam aksine östrojen tedavisi ile normalleştiği de rapor edilmiştir (Hewitt vd., 2004). Ayrıca her iki reseptörün de glukoz metabolizması ve tip 2 DM etyolojisi üzerinde önemli rolleri bulunmaktadır.

Gebeliğin ileri evrelerinde östrojenin de etkisi ile kemirgenler ve insanlarda insülin direnci gelişebilmektedir. Gestasyonel DM önlemek için pankreastan artmış insülin sentez ve salınımı ile adaptasyon sağlanmaktadır. Aynı şekilde östrojenin etkisi ile periferik dokularda da insülin direnci ortaya çıkmaktadır (Alonso-Magdalena vd., 2011).

Dioksinler, PCB'ler EB etkileri için transkripsiyon faktörü aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlanarak aktive olmakta, sonrasında yeni gen ekspresyonunu düzenlemekte ayrıca aktive AhR östrojen reseptörleri ile başka çapraz reaksiyonlar da oluşturmaktadır. Sonuçta AhR ligandları östrojenler tarafından normal yollarla uyarılan genlerin aktivasyonuna aracılık etmektedir. AhR (-) farelerde gebelikte açlık durumunda azalmış insülin düzeylerine sahiptir. Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) Tip 2DM duyarlılığını artıracak şekilde invivo fare

modellerinde plazma insülin seviyeleri düşmektedir (Alonso-Magdalena, 2011; Kurita vd., 2009).

BPA'nın gebelikteki maruziyeti hem annelerin metabolik değerlerinde hem de doğacak nesillerin sonraki hayatlarında vücut ağırlığı ve glukoz metabolizması üzerine etkisi olacaktır (Chevalier & Fénelich, 2015). Bunun dışında EB'ler epigenetik değişiklikler yaparak da obeziteye yol açmaktadır. Fetal gelişim sırasında maruziyet hayat boyu devam eden değişikliklere neden olmakta bu da nesilden nesile geçebilmektedir (Heindel vd., 2015; Bernal & Jirtle, 2010).

Endokrin bozuculardan uzaklaşma yolları:

- Kokulu sabunlardan uzak durulmalı. Su ve el temizliğine itaat edilmeli.
 - Fitalatlardan, florlu kimyasallardan uzak durulmalı.
 - Özel kokulu temizlik ürünleri, kozmetikler, oda spreylere kullanımını bırakılması.
 - Plastik eşyaların kullanımından uzak durulmalı (su şişeleri de dahil).
 - Konserve ve türevlerinden uzak durulmalı.
 - İşlenmiş gıdalardan uzak durulmalı (pastırma, sucuk gibi).
 - Kozmetik ürünlerden kaçınılmalı (güzellik için sağlık terk edilmemeli).
 - Her türlü kimyasaldan uzak durulmalı.
- (Crews vd., 2015).

Sonuç

Sonuç olarak EB'ler yaşamın her alanında yaygın olarak karşımıza çıkan insan ve halk sağlığını tehdit eden toplumsal ve politik bir sorundur. EB'lerden kaçınmak için yapılması gerekenler araştırmalar, düzenlemeler ve kişisel önlemler olarak 3 grupta toplanabilir. EB'lere maruziyet ve spesifik sağlık sorunları üzerine araştırmalar önem arz etmektedir. Kimyasalların kullanımına izin verilmeden önce endokrin sistem üzerine olabilecek etkilerinin kontrol edilmesini zorunlu kılacak yasal düzenlemeler yapılmalıdır. Halkın bilinçlendirilmesi, daha dünyaya gelmemiş çocukları korumak için önlemlerin alınması buzdağının görünen kısmı dışında henüz fark edilmemiş ve hiçbir zaman fark edilmeyecek etkileri açısından önem taşımaktadır. Dolayısıyla EB'lerden korunmada siyasi otorite ile birlikte bilimsel ve sivil toplum kuruluşlarına, sanayi şirketlerine ve kişilere büyük sorumluluklar düşmektedir.

Kaynakça / References

- Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., & Nadal, A. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 7(6), 346–353. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.56>
- Bernal, A. J., & Jirtle, R. L. (2010). Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 88(10), 938–944. <https://doi.org/10.1002/bdra.20685>
- Chevalier, N., & Fénichel, P. (2015). Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes?. *Diabetes & metabolism*, 41(2), 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.09.005>
- Crews David (2015). Introduction to EDCs: A guide for public interest organizations and policymakers. Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM), IPEN, and The Endocrine Society.
- Damalas, C. A., & Eleftherohorinos, I. G. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International journal of environmental research and public health*, 8(5), 1402–1419. <https://doi.org/10.3390/ijerph8051402>
- Fendoğlu B.Y., Gümüşel B.K., Erkekoğlu P (2019). Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelere ve Etki Mekanizmalarına genel Bir Bakış. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 39 (1), 30-43.
- Ferré P. (2004). The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes*, 53 Suppl 1, S43–S50. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s43>
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*, 36(6), E1–E150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- Heindel, J. J., Newbold, R., & Schug, T. T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(11), 653–661. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.163>
- Heine, P. A., Taylor, J. A., Iwamoto, G. A., Lubahn, D. B., & Cooke, P. S. (2000). Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(23), 12729–12734. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.23.12729>
- Hewitt, K. N., Pratis, K., Jones, M. E., & Simpson, E. R. (2004). Estrogen replacement reverses the hepatic steatosis phenotype in the male aromatase knockout mouse. *Endocrinology*, 145(4), 1842–1848. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1369>
- Huang, X., Cui, H., & Duan, W. (2020). Ecotoxicity of chlorpyrifos to aquatic organisms: A review. *Ecotoxicology and environmental safety*, 200, 110731. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110731>
- IDF Diabetes Atlas Ninth Edition, (2019). <https://idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
- Janesick, A., & Blumberg, B. (2011). Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews*, 93(1), 34–50. <https://doi.org/10.1002/bdrc.20197>
- Kabir, E. R., Rahman, M. S., & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology*, 40(1), 241–258. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
- Kahn, L. G., Philippat, C., Nakayama, S. F., Slama, R., & Trasande, L. (2020). Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(8), 703–718. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30129-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30129-7)
- Kuo, C. C., Moon, K., Thayer, K. A., & Navas-Acien, A. (2013). Environmental chemicals and type 2 diabetes: an updated systematic review of the epidemiologic evidence. *Current diabetes reports*, 13(6), 831–849. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0432-6>
- Kurita, H., Yoshioka, W., Nishimura, N., Kubota, N., Kadowaki, T., & Tohyama, C. (2009). Aryl hydrocarbon receptor-mediated effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Journal of applied toxicology : JAT*, 29(8), 689–694. <https://doi.org/10.1002/jat.1459>

- La Merrill, M., Karey, E., Moshier, E., Lindtner, C., La Frano, M. R., Newman, J. W., & Buettner, C. (2014). Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS one*, 9(7), e103337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103337-259>
- Lang, I. A., Galloway, T. S., Scarlett, A., Henley, W. E., Depledge, M., Wallace, R. B., & Melzer, D. (2008). Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*, 300(11), 1303–1310. <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1303>
- Lee, D. H., Porta, M., Jacobs, D. R., Jr., & Vandenberg, L. N. (2014). Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocrine reviews*, 35(4), 557–601. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1084>
- Li, P., Zhi, D., Zhang, X., Zhu, H., Li, Z., Peng, Y., He, Y., Luo, L., Rong, X., & Zhou, Y. (2019). Research progress on the removal of hazardous perfluorochemicals: A review. *Journal of environmental management*, 250, 109488. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109488>
- Ljungberg, M., Korpela, R., Ilonen, J., Ludvigsson, J., & Vaarala, O. (2006). Probiotics for the prevention of beta cell autoimmunity in children at genetic risk of type 1 diabetes--the PRODIA study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1079, 360–364. <https://doi.org/10.1196/annals.1375.055>
- Malkoske, T., Tang, Y., Xu, W., Yu, S., & Wang, H. (2016). A review of the environmental distribution, fate, and control of tetrabromobisphenol A released from sources. *The Science of the total environment*, 569-570, 1608–1617. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.062>
- Matwiejczuk, N., Galicka, A., & Brzóska, M. M. (2020). Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens. *Journal of applied toxicology : JAT*, 40(1), 176–210. <https://doi.org/10.1002/jat.3917>
- Min, J. Y., Cho, J. S., Lee, K. J., Park, J. B., Park, S. G., Kim, J. Y., & Min, K. B. (2011). Potential role for organochlorine pesticides in the prevalence of peripheral arterial diseases in obese persons: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Atherosclerosis*, 218(1), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.044>
- Park, K., Ali, L., & Kim, J. O. (2018). Photodegradation of perfluorooctanoic acid by graphene oxide-deposited TiO₂ nanotube arrays in aqueous phase. *Journal of environmental management*, 218, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.04.016>
- Rey, F., Ramos, J. G., Stoker, C., Bussmann, L. E., Luque, E. H., & Muñoz-de-Toro, M. (2006). Vitellogenin detection in Caiman latirostris (Crocodylia: Alligatoridae): a tool to assess environmental estrogen exposure in wildlife. *Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology*, 176(3), 243–251. <https://doi.org/10.1007/s00360-005-0045-8>
- Schwartz, G. G., Ilyasova, D., & Ivanova, A. (2003). Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes care*, 26(2), 468–470. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.468>
- Shankar, A., & Teppala, S. (2011). Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(12), 3822–3826. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1682>
- Smith, C. J., & Ryckman, K. K. (2015). Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 8, 295–302. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S61296>
- Sonavane, M., & Gassman, N. R. (2019). Bisphenol A co-exposure effects: a key factor in understanding BPA's complex mechanism and health outcomes. *Critical reviews in toxicology*, 49(5), 371–386. <https://doi.org/10.1080/10408444.2019.1621263>
- Thayer, K. A., Heindel, J. J., Bucher, J. R., & Gallo, M. A. (2012). Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environmental health perspectives*, 120(6), 779–789. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104597>
- Weatherly, L. M., & Gosse, J. A. (2017). Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews*, 20(8), 447–469. <https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1399306>
- WHO. Obesity and Overweight. Updated June 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

**Doç. Dr. KADER UĞUR | Fırat Üniversitesi |
kaderaksoy06[at]hotmail.com | ORCID: 0000-0003-4028-2041**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2001 yılında mezun olmuştur. 2003-2008 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında uzmanlık eğitimi tamamlamıştır. 2009-2013 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında yan dal eğitimi tamamlamıştır. Halen aynı bölümde öğretim üyesi olarak çalışmaya devam etmektedir. Bilimsel çalışmalarında peptid yapılı hormonlar, nörotransmitterler ve metabolizma hastalıkları üzerine yoğunlaşmıştır. Journal of Metabolism ve Turkish Journal of Medical Sciences dergilerinde editöryel board üyesidir. Ulusal ve uluslararası dergilerde hakemlikleri de bulunmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), Endocrine Society ve European Society of Endocrinology (ESE) üyesidir.

**Assoc. Prof. KADER UĞUR | Fırat University |
kaderaksoy06[at]hotmail.com | ORCID: 0000-0003-4028-2041**

She graduated from Ankara University Faculty of Medicine in 2001. Between 2003-2008, she completed her specialty training in Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases. Between 2009-2013, she completed her subspecialty training in Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases. She still continues to work as a lecturer in the same department. In her scientific studies, she has focused on peptide hormones, neurotransmitters, and metabolic diseases. She is a member of the editorial board of the Journal of Metabolism and the Turkish Journal of Medical Sciences. She is also a reviewer in national and international journals. She is a member of the Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey (TEMĐ), the Endocrine Society, and the European Society of Endocrinology (ESE).