

Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Obezite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi-I: Ftalatlar ve Bisfenol A

Evaluation of the Relationship Between Obesity and Endocrine Disrupting Chemicals-I: Phthalates and Bisphenol A: Review

Aylin BALCI,^a
Pınar ERKEKOĞLU,^a
Belma KOÇER-GÜMÜŞEL^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 22.02.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 09.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Belma KOÇER-GÜMÜŞEL
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
bgiray@hacettepe.edu.tr

ÖZET Obezite, yetişkinlerde beden kitle indeksinin 30'dan fazla olması olarak tanımlanmaktadır. Obezite ve metabolik bozukluklar, son yıllarda artan sağlık problemlerindedir. Çevresel obezogen hipotezine göre, gelişme döneminde endokrin bozucu kimyasal (EDC)'lara maruziyet adipogenez ve obezitede artışa yol açmaktadır. EDC'ler, gelişim esnasında endokrin fonksiyon değişimi ve endokrin sinyalleşme yollarını bozan ekzojen ajanlardır. Ayrıca, adipogenezle ilgili hormonları ve yolları etkileyebilirler. Çoğu EDC sentetik kimyasal yapısındadır; bazıları fitoöstrojenler gibi doğal besin bileşenleridir. Son zamanlarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, insanların kimyasallarla kontaminasyonunun obezite epidemisine yol açtığı destekler nitelikte kanıtlar sunmaktadır. Ftalatlar ve bisfenol A (BPA), endüstride çeşitli tüketici ürünlerinin üretiminde yaygın olarak kullanılan endokrin bozucu plastizer maddelerdir. Gıda paketlemede, yiyeceklerle teması olan materyallerde, kozmetiklerde, oyuncaklarda, çantalarda, ayakkabılarda, ilaçlarda, medikal malzemelerde ve yapı malzemelerinde yaygın olarak bulunabilmektedirler. Dietilheksil ftalat (DEHP), en sıklıkla kullanılan ftalat türevidir ve olası insan karsinojeni olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda, bu ftalat türevinin hayvanlarda ve olasılıkla insanlarda testiküler disgenезis sendromuna neden olduğu belirtilmektedir. İnsanların idrar, kan, süt ve dokularında tespit edilmeleri oral, inhalasyon ve dermal yolla bu maddelere maruz kaldıklarını göstermektedir. Bu kimyasalların üreme sistemi ve adipoz doku üzerinde farklı mekanizmalarla ters etki gösterdikleri düşünülmektedir. Bu derlemede, ftalatlar ve BPA'nın adipogenez ve obezite üzerine etkileri in vitro, insan ve hayvan verileri sunularak tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obezite; endokrin bozucular; bisfenol A; dietilheksil ftalat; dibütül ftalat

ABSTRACT Obesity is defined as body mass index higher than 30 in adults. Obesity and metabolic comorbidities represent increasing health problems in the last decades. The environmental obesogen hypothesis proposes that exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) in developmental period contributes to increased adipogenesis and obesity. EDCs are exogenous agents that change endocrine function and disrupt the programming of endocrine signaling pathways during development. Besides, they may affect the hormones and pathways related to adipogenesis. Most EDCs are synthetic chemicals; some are natural food components like phytoestrogens. Recent in vitro and in vivo studies provide compelling evidence that human chemical contamination can play a role in obesity epidemic. Phthalates and bisphenol A (BPA) are endocrine disrupting plasticizers with widespread use in the industrial production of numerous consumer products. They are abundantly found in food packaging and food-contact materials, cosmetics, toys, bags, shoes, drugs, medical devices and building materials. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) is the most widely used phthalate derivative and it is a possible human carcinogen. Studies suggest that this particular phthalate causes testicular dysgenesis syndrome, in animals and possibly in human. Detected in human urine, blood, milk and tissues indicating that are widely exposed to these chemicals through ingestion, inhalation and dermal routes. These chemicals are suggested to have adverse effects on reproductive system and on adipose tissue with various mechanisms. In this review, we will discuss the interactions of phthalates and BPA with both adipogenesis and obesity by introducing in vitro, animal, and human data.

Key Words: Obesity; endocrine disruptors; bisphenol A; diethylhexyl phthalate; dibutyl phthalate

OBEZİTE NEDİR?

Obezite yetişkinlerde beden kitle indeksi (BKİ)'nin 30 kg/m^2 'den daha büyük olduğu ciddi bir sağlık sorunudur.¹ Ayrıca vücut yağ oranının erkeklerde %25'ten, kadınlarda ise %30'dan fazla olması olarak da tanımlanabilir.²

Dünya genelinde 2008 yılında yaklaşık 400 milyon obez ve 1,4 milyar aşırı kilolu olduğu belirtilmiştir ve bu sayının artarak 2015 yılında 700 milyon obez ve 2,3 milyar aşırı kiloluya ulaşacağı öngörülmektedir.³ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2011 verileri, obezitenin dünya genelinde 1980'lerden bu yana iki katına çıktığını göstermektedir.^{4,5} Amerika Bileşik Devletleri'nde ise 2-19 yaş arasında obezitenin 1980'lerden günümüze dek üç katına çıktığı ve bu yaş dönemi bireylerin %16,9'unun obez (yaklaşık 12,5 milyon kişi) olduğu saptanmıştır.⁶ Dünya genelinde obeziteye karşı başlatılan savaşa rağmen, hem gelir seviyesi düşük hem de yüksek ülkelerde gözlenen bu artış engellenememektedir.⁷ Türkiye'de ise, obezite görülme sıklığı erkeklerde %21,2, kadınlarda ise %41,5'tir. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun verilerine göre genel popülasyonda BKİ değerinin 40-69 yaş arasında doğrusal olarak arttığı, 70 yaşından sonra ise düştüğü belirtilmiştir.^{3,4}

Obezite; yaş, ırk, cinsiyet ve sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak tüm toplumlarda etkili olan, ciddi sosyal, psikolojik ve fizyolojik yan etkileri bulunan kompleks bir hastalıktır.¹ DSÖ, aşırı kiloluluk ve obezitenin ciddi hastalık riskleri listesi sıralamasında ilk 10 hastalıktan biri olduğunu belirtmiştir. Obezite ile Tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, insülin rezistansı, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, karaciğer hastalıkları, felç, guatr, astım, pulmoner hastalıklar, üriner sistem hastalıkları, üreme sistemi hastalıkları, osteoartrit ve bazı kanser türleri arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir.^{1,2}

Obeziteye genetik, davranışsal ve/veya çevresel birçok etmenin karmaşık bir şekilde yol açtığı bilirse de, en yaygın sebebinin yüksek kalorili beslenme ile birlikte düşük fiziksel aktivite içeren hareketsiz yaşam tarzı olduğu kabul edilmektedir.²

Ancak dikkatli beslenme ve hareketli yaşam tarzına rağmen genel popülasyonun kilo vermede zorluk yaşaması, obezite ve aşırı kiloluluğa yol açan farklı etmenler olduğunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir. Farklı mekanizmalarla vücutta lipit metabolizmasını düzenleyen olayları etkileyerek obezite gelişmesine yol açan maddeler "obezojen" olarak adlandırılabilir.² Obezojenlerin, vücutta birçok farklı mekanizmayla obeziteye neden olabilecekleri bildirilmiştir.⁸ Bu mekanizmalar arasında genetik veya epigenetik etkilerin olabileceği ve farklı obezjenlerin bu iki mekanizmadan biriyle veya her ikisiyle etki edebilecekleri ileri sürülmüştür.⁸ Obezojen maddelerden en çok dikkat çekenler "çevresel endokrin bozucu maddeler"dir.¹

ENDOKRİN BOZUCULAR

ENDOKRİN BOZUCULAR HAKKINDA GENEL BİLGİ

Endokrin bozucular, vücuda alındıklarında hormonları taklit ederek veya engelleyerek vücudun normal işleyişini bozan sentetik veya doğal kimyasal maddelerdir.⁹ Endojen peptidik ya da steroid hormonal metabolizmalarını arttırarak ya da engelleyerek, hipotalamus, adipoz doku, karaciğer ve diğer doku/organlardaki nükleer reseptörleri aktive veya antagonize ederek etki gösterirler.⁹ Endüstriyel üretimler sonucu çevreye atılabilecekleri gibi, çevrede doğal olarak da bulunabilirler.¹ Bu maddelerin endokrin dengeyi bozarak büyüme, stres yanıtı, cinsiyet gelişimi, üreme yeteneği, insülin yapımı ve kullanımı ve metabolik hız gibi birçok temel süreci etkiledikleri düşünülmektedir.¹ Son yıllarda, endokrin bozucu kimyasal maddelere karşı gerek bilim çevrelerinin gerekse halkın ilgisi artmaktadır. Bu ilginin temelinde yaygın kullanımları nedeniyle genel popülasyonun bu maddelere yüksek düzeyde maruz kalması ve oluşturdukları olası sağlık sorunları yatmaktadır.⁹

Endokrin bozucu bileşikler birçok ev kimyasalı, pestisit [dikloro difenil trikloroetan (DDT), metoksiklor], endüstriyel bileşik (kurşun, cıva, kadmiyum, arsenik gibi ağır metaller), alev söndürücü (polibromobifeniller), antibakteriyel sabun (triklosan), ilaçların kaplayıcı (falatlar) bileşiminde

bulunmaktadır. Ayrıca, oyuncaklar, yemek kapları, şişeler, kaplama materyalleri ve giysiler gibi plastik materyal içeren ürünler ile temas sonucu da bu kimyasal maddelere [bisfenol A (BPA), ftalatlar] maruz kalmak mümkündür.⁹⁻¹¹ Diğer taraftan, doğal endokrin bozucu olan fitoöstrojenlere soya fasulyesi (genistein, daidzein) gibi bitkiler tüketilerek maruz kalınabilir.¹¹ DDT gibi bazı çevresel endokrin bozucu kimyasal maddelerin doğada uzun süre dayanıklı olup, insan ve hayvanların yağ dokusunda birikerek uzun yıllar potansiyel tehlike oluşturabildikleri görülmüştür. Pestisit, fungusit, çamaşır deterjanı ve çamaşır yumuşatıcısı gibi endüstriyel kimyasal maddelerin üretiminde çalışanların da iş yerinde endokrin bozuculara yüksek oranda maruz kaldıkları ve bu kimyasal maddelerin anneden fetüse ve anne sütüne geçtikleri bildirilmektedir.^{9,11}

1940-1970 yılları arasında düşük yapma riski yüksek olan gebe kadınlarda dietilstilbestrol (DES) kullanılmıştır. İlk kez 1972 yılında prenatal DES maruziyetinin kız çocuklarında vajinal kanser gelişimine neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, yine prenatal maruziyetin hem kız hem de erkek çocuklarda kanser dışında da sağlık sorunlarına neden olduğu belirlenmiştir.¹ Pombo ve ark. endokrin bozucuya maruz kalınan döneme ve yaşa göre farklı etkilerin ortaya çıktığını; prenatal maruziyet sonucu embriyonik ve fetal ölümler, düşük doğum ağırlığı, malformasyonlar, erken veya geç ergenlik, bazı kanserlerin sıklığında artma (vajina), üreme sistemi gelişim sorunları, tiroid bozuklukları, santal sinir sistemi gelişim bozuklukları, hiperaktivite ve öğrenme problemleri görülebildiğini; ileri yaşlarda maruziyetin ise meme, testis ve prostat kanserlerinde artma, sperm sayısında ve semen kalitesinde azalma, testosteron düzeyinde azalma, endometriozis, tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler gibi sorunlara neden olabileceğini bildirmişlerdir.¹²

ENDOKRİN BOZUCULARIN ETKİLERİNİ DEĞİŞTİREBİLEN ETMENLER

Endokrin bozucuların organizmaya olan etkileri çeşitli etmenlere bağlıdır. Bu etmenler kısaca aşağıda belirtilmektedir.

Endokrin Bozucuya Maruz Kalma Yaşı

Endokrin bozuculara maruziyet tüm popülasyon için önemli bir sorundur. Ancak, fetüs ve bebeklerin maruziyeti, çevresel etkilere karşı daha hassas olmaları nedeniyle, üzerinde daha çok araştırma yapılan bir konudur. Bu hassasiyetin nedeni fetüs ve bebeklerin DNA onarım mekanizmaları, immün sistem bileşenleri, detoksifikasyon enzimleri, akciğer metabolizmaları ve kan-beyin bariyeri gibi koruma mekanizmalarının yetişkinlerinkine kadar gelişmemiş olmasıdır.¹³

Endokrin bozuculara prenatal maruziyet normal hücre ve doku gelişimini bozarak ve gelişim süresince birçok işlevi etkileyerek sonraki dönemlerde görülebilecek üreme sorunları, metabolik ve hormonal bozukluklara yol açabilir.¹³ Bazı araştırmacılar endokrin bozucuların fetüste yol açtığı bu bozuklukları "fötal kaynaklı yetişkin bozuklukları" olarak isimlendirmektedir, bu terminoloji anne karnındayken bu kimyasal maddelere maruz kalan canlının ileri dönem yaşamında gözlenen bozuklukları ifade etmektedir.² Gelişimsel dönemde maruziyetin ise ileri dönemlerdeki etkisinin tahmin edilenden daha ciddi olabileceği görülmüştür.³ Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin 2008 yılında yayımladığı aşırı kiloluluk ve obezite raporunda, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gelişim dönemi boyunca endokrin bozuculara maruziyetin ileri yaşlarda obez veya aşırı kilolu olmaya yol açtığı belirtilmiştir.¹

Maruz Kalınan Doz ve Süre

Ulusal Çevre Sağlığı Bilimi Enstitüsü [National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)] ve Amerikan Ulusal Toksikoloji Programı (National Toxicology Program (NTP)) uzmanları tarafından 2000 yılında düzenlenen bir toplantıda, endokrin bozucu etkileri olan kimyasal maddelerin deney hayvanlarında çok düşük düzeylerde bile ters etkilerinin olduğu konusunda inandırıcı kanıtlar olduğu bildirilmiştir.⁹ Bu kimyasal maddelerin, özellikle kritik gelişim dönemlerinde çok düşük dozlarda bile üreme ve endokrin sistem bozukluklarına neden oldukları belirtilmektedir. Bisfenol A gibi bazı kimyasal maddelerin öngörülmeyen bir şekilde düşük dozlarının daha etkili olduğu fark

edilmiştir. Ayrıca, bu kimyasal maddelerin doz yanıt eğrilerinin U veya ters U gibi olabileceği bildirilmiştir.² Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, özellikle kadınlarda genisteinin gıda destekleyicisi olarak kullanıldığı yüksek dozlarda yağ dokusu oluşumunu inhibe ettiği; ancak çevreden ve günlük diyetten maruz kalınan düşük dozlarının yağ dokusu depolanmasını arttırdığı görülmüştür.¹ Aynı durum BPA için de söz konusudur; düşük ve yüksek doz BPA maruziyetinin farklı sonuçlara yol açtığı bildirilmektedir.¹

Karışım Halinde Endokrin Bozuculara Maruziyet

Günümüzde insanlar endüstrileşme ve değişen yaşam koşulları nedeniyle değişik kimyasal maddelere karışım halinde maruz kalmaktadır.³ Örneğin, aynı anda endokrin bozucu özelliği olan pestisit, poliklorlu bifenil (PCB)'ler ve BPA gibi plastizlere içme suları aracılıklı maruziyet söz konusudur.¹¹ Bu kimyasal karışımların birlikte alınmaları sonucu etkileri aditif, sinerjistik veya antagonistik olabilir.¹⁴ Endokrin bozucu kimyasal karışımlara ve aynı anda ilaçlara maruziyet tek ilaç veya kimyasalın oluşturacağı doz-yanıt ilişkisini değiştirecek ve oluşan yanıtların anlaşılmasını ve endokrin bozucuların etkilerinin değerlendirilmesini zorlaştıracaktır.^{10,14}

Kimyasal karışımların etkilerinin değerlendirilmesi konusunda bilim çevrelerinde çok farklı yaklaşımlar olmakla birlikte, uluslararası kabul görmüş bir prosedür henüz yoktur. Bu yaklaşımlar "tüm karışım" (karışımdaki kimyasalları tek bileşik olarak değerlendirerek) ve "bileşik tabanlı yaklaşım" (kimyasalları ayrı ayrı değerlendirerek) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. İki metodun da amacı, kimyasal maddelerin yapı etki ilişkilerini ve nasıl etki gösterdiklerini açığa kavuşturmadır. Ancak "tüm karışım" yaklaşımı pratik bir yaklaşım olmadığı gibi, karışımdaki kimyasal maddelerin aditif, sinerjistik veya antagonistik etkilerini açıklayamamaktadır. Bu nedenle çoğu çalışmada "bileşik tabanlı yaklaşım" tercih edilmektedir.¹⁵

Karışım halinde bulunan endokrin bozucuların etkilerinin değerlendirilmesi, çeşitli endokrin bozuculara bir arada maruziyet ile ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarının değerlendirilmesi açısından

büyük bir önem taşımaktadır. Düzenleyici kuruluşlarca yıllardır bu karışımların toksik etkilerinin değerlendirilmesine gerek olduğunun belirtilmesine rağmen, literatürde bu konuda henüz yeterli kadar çalışma bulunmamaktadır.¹⁶

Gecikmiş Etkiler

Genel olarak endokrin bozuculara maruziyetin etkisi hemen gözlenmez. Oluşacak sağlık sorunları ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilir.² Kimyasala maruz kalma ve etkisinin gözlenmesi arasında uzun zaman geçebilir. Fetal veya bebeklik döneminde maruziyetin üreme ve gelişme üzerine olası istenmeyen etkileri konusunda yapılan çalışmalarda, erken dönemde gerçekleşen maruziyet ile gelişim ve yetişkinlikte gözlenen değişikliklerin incelenmesi amaçlanmaktadır.¹⁷ Endokrin bozuculara in utero veya doğumdan kısa bir süre sonra maruziyetin neden olabileceği sağlık sorunu ergenlik veya yetişkinliğe kadar ortaya çıkmayabilir.¹⁰ İn utero DES maruziyetinin ileri dönemlerde neden olduğu ciddi sağlık sorunları bu duruma örnek olarak verilebilir.⁹

Etkilerin Kuşaklararası Gözlenebilmesi

Endokrin bozuculara prenatal ve postnatal maruziyet sonucu yaşamın ileri yıllarında ortaya çıkan fenotipik değişikliklerin genel etki mekanizması olarak "epigenetik" mekanizmalar gösterilmektedir.¹³ Epigenetik terimi, genetik materyali DNA dizilimini etkilemeden değiştiren etmenler için kullanılır. Endokrin bozucu kimyasal maddelerin DNA'nın metilasyonunda değişikliklere veya histon modifikasyonlarına neden olduğu bildirilmektedir.¹³ Diğer taraftan, fetalatların peroksizom proliferatörü etkilerinin de bir epigenetik etki olduğu bilinmektedir.¹⁸

Bilindiği gibi, çevresel etmenler esas olarak somatik dokular ve fizyolojide değişime neden olur. Ancak, bazı durumlarda hastalığın fenotipik olarak geçişine de neden olabilir.¹³ Bu duruma örnek olarak, NIEHS tarafından gebe farelerde yapılan çalışmalarda DES uygulaması ile yavrularda ve hatta bir sonraki nesillerde de çeşitli toksik etkilerin ve tümör oluşma sıklığında artışın görülmesi verilebilir.^{9,13}

SIK MARUZ KALINAN ENDOKRİN BOZUCULAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

FTALATLAR

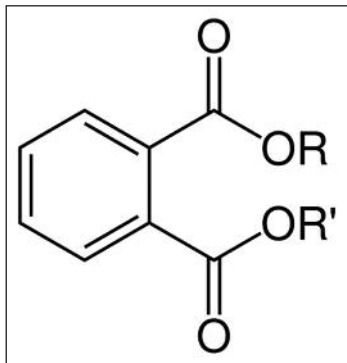
Ftalatlar, 1,2-benzendikarboksilik asitin dialkil veya alkil/aryl esterleri olup, 1930'lardan bu yana katkı maddesi olarak çok yaygın kullanılan endüstriyel ürünlerdir. Ftalatlar ftalik anhidrid ile uygun bir alkolün (genelde 6-13 karbonlu) reaksiyonu ile elde edilen renksiz ve oda ısısında sıvı olan maddelerdir.^{19,20} Ftalatların genel kimyasal yapısı Şekil 1' de gösterilmiştir.

Ftalatların Kullanım Alanları

Ftalatlar, plastik malzemelerin esneklik ve yumuşaklığını arttırmak için kullanılan kimyasal maddeler olup, tekstil ürünleri, oyuncaklar, plastik şişeler, kan transfüzyon torbaları ve medikal malzemeler, kozmetikler, parfümler ve sabunlar dâhil kişisel bakım ürünlerinde ve gıda ambalajlamada kullanılır ve yüksek miktarlarda üretilip tüketilir. Kullanımlarının yaygın olması ve plastik materyalden kolayca uzaklaşabilmeleri nedeniyle ftalatlara oral, inhalasyon ve dermal yollarla ciddi maruziyetler söz konusudur. En önemli ve tehlikeli maruziyet kaynakları ise medikal malzemelerdir. Bu maruziyet gelişim açısından kritik bir döneme denk gelirse veya yoğun bir temas söz konusuysa, kalıcı ve ciddi hasarlar ortaya çıkabilir.^{14,21,22}

Ftalatlar ve Doz Kavramı

Toksik ve toksik olmayan temas düzeylerini belirlemek üzere, ftalatlar ve bazı çevresel kirleticiler



ŞEKİL 1: Ftalatların genel kimyasal yapısı R ve R' = C_nH_{2n+1}; n = 4-15.

için “ters etki gözlenilmeyen düzey (NOAEL)” veya “en düşük etki gözlenilebilir düzey (LOAEL)” gibi klasik doz düzeylerinin yerine Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR) tarafından “minimal risk düzeyi (MRL)” gibi daha hassas olduğu düşünülen bir düzey belirlenmiştir. MRL, insanların günlük olarak belirli bir süre temas ile istenmeyen sağlık etkileri (kansere dışında) riski oluşturmadığı düşünülen tahmini bir temas düzeyidir. MRL’ler NOAEL değerinin belirsizlik etmenlerine bölünmesiyle elde edilirler (MRL=NOAEL/MF*UF).²³ Kronik di(2-etilhekzil)ftalat (DEHP) maruziyetinde testiküler ters etkiler için MRL değerinin 0,06 mg/kg/gün, NOAEL değerinin 5,8 mg/kg olduğu bildirilmiştir.²³ Diğer taraftan, Amerika Çevre Koruma Ajansı [United States Environmental Protection Agency (US EPA)], ftalatlar gibi toksik bileşikler için “referans dozları”nı da belirlemiştir ve DEHP’nin hepatik etkilerinin görüldüğü 19 mg/kg/gün olan LOAEL değerini göz önünde bulundurarak, kronik referans dozu 0,02 mg/gün olarak bildirmiştir.²⁴ US EPA dibutil ftalat (DBP) için ise oral NOAEL değerini 125 mg/kg/gün, LOAEL değerini 600 mg/kg/gün, MRL değerini ise 0,5 mg/kg/gün olarak belirlemiştir. Dietil ftalat (DEP) için belirlenen NOAEL 750 mg/kg/gün, LOAEL ise 3160 mg/kg/gün’dür.²⁴

Ftalatların Biyotransformasyonu

Ftalatlar, vücuda alındıktan hemen sonra hızla metabolize olarak idrar ve feçesle atılır. Oral alımı takiben, ftalat diesterleri lipaz ve esterazlar aracılığıyla kendi monoesterlerine dönüşür. İkinci aşamada oluşan hidrolitik monoesterlerin varsa alkil zincirleri sitokrom P450 (CYP450) enzimlerinin aracılık ettiği oksidasyon reaksiyonları ile metabolize olur.^{23,25} Üçüncü aşamada ise bu hidrolitik monoesterler ve okside olmuş sekonder metabolitler glukuronik asit transferaz ve sulfon transferaz enzimleri ile konjuge olurlar. Oksidatif modifikasyonun derecesi alkil zincir uzunluğuna bağlıdır. Uzun alkil zincirleri, suda çözünürlüğü azaltır; dolayısıyla bu monoesterler oksidatif reaksiyonlarla suda daha iyi çözünür hale dönüşürler. Daha çok düşük molekül ağırlıklı ftalatlar ise, hidrolitik monoesterlerine metabolize olarak suda çözünür hale ge-

lebilir. Çok kullanılan kısa yan zincirli ftalatlardan olan dimetil ftalat (DMP) monometil ftalata (MMP); DEP, monoetil ftalata (MEP); bütil benzil ftalat (BBzP) ise monobenzil ftalata (MBzP) dönüştürülerek idrarla vücuttan atılır. Yüksek molekül ağırlıklı ftalatların en sık kullanılan örneği DEHP, mono-(2-etilhekzil) ftalat (MEHP) a daha sonra da 5-OH-mono-(2-etilhekzil) ftalat (MEHHP), 5okso-mono-(2-etilhekzil) ftalat (MEOHP) ya da 5-karboksi-mono-(2-etilhekzil) ftalata (MECPP) dönüşerek vücuttan atılır.^{23,25}

Ftalatların Etki Mekanizmaları ve Obezite ile İlişkisi

Hayvan verileri ve sınırlı sayıda insan çalışmaları, ftalatların tiroid hormon inhibisyonu, antian-drojenik etki ve peroksizom proliferatör aktive reseptörleri (PPAR)'nin aktivasyonu gibi çeşitli biyolojik mekanizmalarla obeziteye yol açtığını göstermiştir.²² Peroksizomlar, hidrojen peroksit (H₂O₂) içeren ve lipit metabolizması için çok önemli olan organellerdir.²¹ 1990'larda PPAR'ın PPAR α , PPAR β/δ ve PPAR γ gibi değişik izoformları önce farelerde sonra da insan, sıçan, balık ve tavuklarda tanımlanmıştır.^{26,27} PPAR α temel olarak karaciğer tarafından eksprese edilir. Yağ asidi metabolizmasında merkezi rol oynar ve fibrat içeren ilaçlar için bir hedef teşkil eder. PPAR β ve PPAR γ , pek çok farklı dokuda eksprese edilir ve bu ekspresyonları muhtemelen bazı yağ asitleri tarafından düzenlenmektedir. PPAR γ başlıca adipoz doku olmak üzere pankreatik β -hücreleri, vasküler endotel ve makrofajlarda eksprese edilir. Karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi PPAR α 'nın daha fazla eksprese edildiği dokularda PPAR γ ekspresyonu düşüktür. İskelet kasında PPAR γ ekspresyonu olmayan farelerde glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve ciddi insülin direnci olduğu ve PPAR γ 'nın hayati role sahip bir unsur olduğu belirlenmiştir.²⁰ PPAR γ 'nın iki tipi vardır: PPAR γ -1 ve PPAR γ -2. PPAR γ -1, monosit ve makrofajlarda, dalağın lenfoid hücrelerinde ve kemik iliğinde yüksek oranda eksprese edilir ve immünoregülasyon için önem taşır. PPAR γ -2 ise adipoz dokuda eksprese edilir ve adipositlerin farklılaşma ve olgunlaşmasında, lipit ve glukoz metabolizmasında hayati role sahiptir.^{26,28} PPAR γ 'nın yağ dokusu oluşumu ve enerji depolanmasında ana role

sahip olması; yağ hücresi oluşumunu tetiklemesi ve insülin duyarlılığını kontrol ediyor olması obezite ile ilişkisini kanıtlar niteliktedir.²⁹ Yapılan bazı çalışmalarda yüksek ve düşük doz ftalat esterlerinin PPAR'leri aktive ettiği ve özellikle PPAR γ üzerine daha etkili oldukları görülmüştür.³⁰ Endokrin bozucu kimyasal maddelerin PPAR'ler üzerindeki etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. DEHP'nin ana metaboliti olan MEHP'nin yüksek dozlarda fare ve insanlarda PPAR α ve PPAR γ aktivasyonu yaptığı bildirilmiştir; ancak düşük dozlarda da bu etkiyi gösterip göstermediği bilinmemektedir.³¹ Jérôme ve ark., MEHP'nin PPAR üzerine doğrudan etkisinin yapısal ve fonksiyonel analizini yaparak bu etkinin altında yatan moleküler mekanizmaları aydınlatmayı amaçlamışlardır. Çalışmalarının sonucunda MEHP'nin farklı dokulardaki PPAR γ genleri üzerine selektif aktivasyon özelliği olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar PPAR modülasyonuna bağlı ortaya çıkan bazı sağlık sorunları için geliştirebilecek yeni tedavi yöntemleri konusunda da umut vericidir.³² Yapılan son çalışmalarda bir antidiyabetik olan rosiglitazon gibi PPAR γ ligandlarının sodyum taurokolat verilen erkek Wistar sıçanlarda serum amilaz düzeylerini düşürdüğü ve bunun nedeninin yüksek doz PPAR γ ligandı varlığı sonucu pankreas ağırlığının azalması olabileceği belirtilmiştir.³³

Erkekoğlu ve ark. tarafından 40 jinekomasti hastasında yapılan çalışmada, plazma ftalat düzeyleri (DEHP, MEHP) kontrol grubuna oranla belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Alfa-amilaz ve MEHP düzeyleri arasında jinekomasti hastaları ($r=-0,388$, $p<0,05$) ve tüm çalışma grubunda ($r=-0,353$, $p<0,05$) negatif ilişki saptanmıştır. Yine DEHP ve α -amilaz düzeyleri arasında da tüm çalışma grubunda önemli düzeyde negatif ilişki ($r=-0,323$, $p<0,05$) bulunmuştur. Sonuçlar ftalat varlığının α -amilaz salgılanmasında belirgin azalmalara neden olabileceğine işaret etmektedir. Gözlenen bu ters ilişki ftalatların PPAR γ etkinliği ile açıklanabilir.²¹

Ftalatlar ve Obezite Konusunda Yapılan Çalışmalar

a. Hücre kültürü çalışmaları

Literatürde ftalatların obezite ile ilişkisini gösteren hücre kültürü çalışmaları az sayıdadır. Ellero-Si-

matos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, MEHP'nin yağ hücreleri üzerine etkisi araştırılmış ve çalışmada insan subkütanöz yağ hücre kültürü kullanılmıştır. MEHP'nin hızla ve seçici olarak gliceroneogenezle ilgili olan gen ekspresyonu üzerinde etkili olduğu, yağ asidi salımını ve yeniden esterleşmesini arttırdığı saptanmıştır. Uzun süreli MEHP uygulamasının trigliserit alımı, sentezi ve depolanması ile ilgili adipo Q, farklılaşma kümesi 36 (CD36), asetil koenzim A sentetaz 1 (ACS1), lipoprotein lipaz (LPL), yağ asidi bağlayıcı protein 4, cAMP bağlayıcı protein α ve karaciğer X reseptör α gibi genlerin ekspresyonunu arttırdığı; intraselüler laktat düzeyini ise düşürdüğü görülmüştür. Tüm bu sonuçlar, MEHP'nin insan preadipozit hücrelerinden olgun yağ hücresi oluşumunu arttırdığını göstermektedir. Bu değişim, MEHP'nin olası obezite etkisi mekanizması olarak açıklanabilir.³⁴

b. Hayvan çalışmaları

Yapılan bir çalışmada, diisobütil ftalat (DiBP)'in gebe sıçanlara uygulanması ile fetal insülin düzeyinin ve steroidogenez ile ilgili gen ekspresyonlarının azaldığı, ayrıca yavrularda plazma leptin düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir.³⁵ Başka bir çalışmada, F0 jenerasyonu gebe sıçanlara DEHP ve DBP uygulanması ile F1-F3 jenerasyonundaki sıçanlarda görülen değişiklikler incelenmiştir. Buna göre fetal olarak ftalatlara maruz kalan F1 jenerasyonunda böbrek ve prostat hastalıklarının sıklığında artış görülmüştür. F3 jenerasyonunda ise pubertal anomaliler, testis anomalileri ve obezite sıklığında artışa rastlanmıştır.³⁶

c. İnsan çalışmaları

Ftalat maruziyeti ve obezite arasındaki ilişkinin saptanması amacıyla yapılmış olan sınırlı sayıdaki insan çalışmalarının sonuçları genellikle ilişkinin pozitif yönde olduğunu işaret etmekle birlikte, sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir.

CDC ve 1999-2002 yılları arasında yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)]'nde yaşları 6-80 arası değişen 4369 bireyde yapılan kesitsel bir çalışmada, ftalat ve metabolitlerini de içeren yaklaşık 100 civarı kimyasal

maddenin idrar ve kan düzeylerine bakılmış ve altı ftalat metaboliti düzeyi ile bireylerin BKİ arasında korelasyon araştırılmıştır. Tüm katılımcıların idrarında MEP, MEHP, MBP ve MBzP; ayrıca 2286 katılımcının idrarında mono-2-etil-5-hidroksihekzil (MEHHP) ve mono-2-etil-5-oksohekzil ftalata (MEOHP) rastlanmıştır. BKİ ve ftalatlar arasında en belirgin pozitif korelasyon 20-59 yaş arası erkeklerde ve kadınlarda bulunmuştur: BKİ ile MBzP arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon ($p=0,0002$) belirlenmiştir; ayrıca MEHHP, MEP ve MBP ile BKİ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Adölesan kızlarda ise MEP konsantrasyonu ile BKİ arasında kuvvetli korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,03$); benzer ama daha düşük bir korelasyon ise 20-59 yaş arası kadın bireylerde bulunmuştur ($p=0,14$). Ancak MEHP konsantrasyonu ve BKİ arasında adölesan kızlar ($p=0,02$) ve 20-59 yaş aralığındaki kadın bireylerde ($p=0,02$) ters korelasyon olduğu saptanmıştır. Çocuk ve 60-80 yaş aralığındaki bireylerde ise belirgin bir korelasyon saptanamamıştır.³⁷

Stahlhut ve ark., 2007 yılında NHANES'nin verilerinden faydalanarak 651 Amerikalı yetişkin erkek gönüllüden oluşan bir grupta yaptıkları randomize çalışmada, ftalat maruziyeti ile obezite ve diyabet arasında korelasyon olup olmadığını araştırmış ve yaygın olarak kullanılan bazı ftalat metabolitleri (MEP, MEHHP, MEOHP) ile obezite ve insülin rezistansı arasında belirgin bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir ($p<0,013$).³⁸

Lind ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada, kan ftalat konsantrasyonları ile obezite arasında korelasyon olup olmadığını saptamak için, Uppsala Üniversitesi tarafından 70 yaş üzerindeki bireylerde yürütülen "Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS)" çalışmasının verileri kullanılmıştır. Yetmişli yaşlardaki 1016 kişinin serumunda ftalat metabolitleri (MiBP, MMP, MEHP, MEP) sıvı kromatografisi/kütle spektrometresi ile ölçülmüş ve çalışmaya katılan kişilerin %96'sının serumunda bu metabolitlere rastlanmıştır. Kadınlarda serum MiBP konsantrasyonu ile bel çevresi, subkütanöz adipoz doku, total yağ ağırlığı ve gövde yağ ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,008$). Ayrıca, kadın-

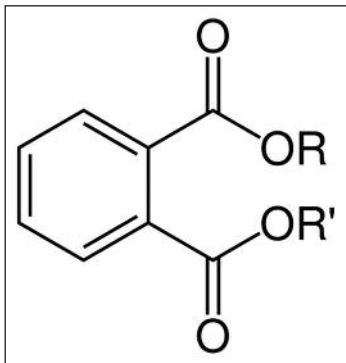
larda MMP konsantrasyonu ile gövde yağ ağırlığı arasında da, MiBP kadar yüksek olmasa da, bir korelasyon ($p < 0,01$) bulunmuştur. Erkeklerde ise, BİK ile MİBP konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($p = 0,021$). Ancak, kadınlarda MEHP ve MEP ile bel çevresi arasında ve erkeklerde bu metabolitler ile gövde yağ ağırlığı arasında bir korelasyon bulunamamıştır.²⁹

BİSFENOL A

BPA 1940'lerden beri kullanılan ve genelde plastikleri sertleştirme amacıyla plastik materyale eklenen fenol yapısında bir kimyasal maddedir. BPA'nın kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.

Bisfenol A'nın Kullanım Alanları

BPA, plastik monomeri olarak yemek kapları, bebek biberonları, yapıştırıcılar, boya tozları ve diş hekimliğinde dolgu maddesi olarak kullanılan östrojenik etkili bir endokrin bozucu kimyasal maddedir. 1930'ların başında BPA'nın yapay östrojen olarak kullanımı düşünülmüş, ancak daha etkili olduğu düşünülen DES farmasötik kullanımda BPA'ya tercih edilmiştir.^{14,39} BPA, günümüzde dünya genelinde en çok üretilen kimyasal maddelerden biridir.^{40,41} BPA'nın çevrede yaygın olarak bulunduğu bilinmekte ve başlıca maruziyetin diyet ve su ile olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, otomobil, elektronik eşya, spor malzemeleri, CD ve DVD kaplama işlerinde çalışanlarda mesleki maruziyetin de söz konusu olduğu bilinmektedir.⁴² Diğer taraftan, BPA'ya solunum ve deri yoluyla maruziyet de söz konusudur.⁴²



ŞEKİL 2: Bisfenol A'nın kimyasal yapısı 4,4-dihidroksi-2,2-difenilpropan.

Bisfenol A'nın Biyotransformasyonu

İnsanlarda oral yolla maruz kalınan BPA gastrointestinal sistemden emilir. Dermal yol ile %10 civarında emilim olabileceği gösterilmiştir. İnhalasyon yoluyla da temas mümkündür; zira her yıl BPA'nın yaklaşık 100 tonunun atmosfere yayıldığı bildirilmektedir.⁴³ BPA oral absorpsiyonu takiben, insan karaciğerinde hızla esas olarak CYP2C18 ve daha az olarak CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. Karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğrar ve takiben glukuronik asit ve sülfat ile konjuge edilerek, sırasıyla ana metaboliti BPA glukuronit ve minör metaboliti BPA sülfata dönüşür. Yarı ömrü yaklaşık altı saattir ve yaklaşık 42 saatte tamamına yakınının idrarla atıldığı belirlenmiştir. Az sayıda gönüllü ile yapılan bir çalışmada BPA'nın %9,5'inin hiç değişmeden, %69,5 oranında BPA glukuronit ve %21'inin BPA sülfat konjugatları şeklinde idrarla atıldığı gösterilmiştir.⁴⁴ Vücutta idrardan (0,4 to 149 µg/L) başka, kan (0,1-10 µg/L), yağ dokusu, semen, anne sütü, amniyotik sıvı (0,1-10 µg/L), plasenta, fetus, kolostrum, kord kanında ve tükürükte de BPA bulunduğu bildirilmiştir.⁴⁵

Bisfenol A ve Doz Kavramı

İnsanlar BPA'ya beslenme yoluyla yüksek miktarlarda maruz kalabilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde maruziyetin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda bireylere oral yoldan verilen 5 mg işaretlenmiş analitik BPA standardı (d16-BPA)'nın plazma ölçümleri yapılmış, yöntemin yüksek hassasiyetine (deteksiyon limiti=6 nmol/L) rağmen, plazmada d16-BPA belirlenmemiştir. Ancak, 96 saat sonra idrarda total BPA ölçülerek verilen miktarın %100'e yakınının atıldığı belirlenmiştir. BPA glukuronidasyonu daha çok oral alım sonrası gerçekleşir. BPA'nın doz yanıt eğrisinin J ya da U şeklinde olabileceğine dair hipotezler vardır.⁴⁶

BPA'nın kemiricilerde çok düşük dozlarda bile etkileri olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalar, BPA'nın risk değerlendirilmesi açısından önemli olup, referans olarak kullanılmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA, 2006) tarafından geçmişte yapılan çalışmaların verilerine göre, BPA için NOAEL düzeyi 5 mg BPA/kg/gün olarak belirlenmiştir ve bu değer ya-

pılan sonraki çalışmalarla da desteklenmiştir. 50 mg/kg/gün'den daha düşük dozlarda ise gelişimsel ve reproduktif toksisitenin gözlenmediği de belirtilmiştir. Tekrarlayan BPA alımlarının toksik etkilerinin araştırıldığı geçmiş çalışmalarda, BPA için LOAEL düzeyi 120 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Tolere edilebilir günlük alım düzeyi (TDI) 0,01 mg/kg olarak belirlenmiş, ancak 2006 yılında bu değer 0,05 mg/kg olarak değiştirilmiştir.⁴⁷

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2008 yılında yayımlanan bir değerlendirme raporunda, yiyeceklerle temas aracılığıyla günlük alınan tahmini BPA düzeylerinin 0,185-2,42 µg/kg/gün arasında değiştiğini açıklamıştır. Sistemik toksisite için NOAEL değeri 5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Daha sonra bu veri yapılan çeşitli gelişimsel, davranışsal ve nöral etkilerin değerlendirildiği çalışmalarca doğrulanmıştır.⁴⁸ Yine yapılan çeşitli çalışmalar göz önünde bulundurularak çocuklar gibi hassas gruplar da dâhil olmak üzere, insan popülasyonlarında yaşam boyu herhangi bir ters etki oluşturmadan alınabilecek günlük oral alım düzeyi olan referans doz, Amerikan Çevre Koruma Ajansı tarafından 0,016 mg/kg olarak belirlenmiştir.⁴⁶

Bisfenol A'nın Etki Mekanizması ve Obezite ile İlişkisi

BPA maruziyetinin sıçanlarda metabolik değişikliklere ve vücut ağırlığında artışa yol açabileceği ilk olarak Rubin ve ark. tarafından gösterilmiştir.⁴⁹ BPA'nın obeziteye neden olma potansiyelinin altında birçok farklı mekanizmanın yattığı bildirilmiştir:

1. BPA, biyolojik etkilerini östrojen reseptörleri (ER) α , β ve γ 'ya bağlanarak göstermektedir.^{50,51} BPA'nın birçok in vitro ve in vivo çalışmada östrojenik aktivite gösterdiği ve bu etkisinin yanı sıra insülin rezistansı ve vücut yağ oluşumuna da etkilerinin olduğu bildirilmiştir.⁵² Bu nedenle, BPA "zayıf östrojen ve endokrin bozucu" olarak tanımlanmıştır; ancak MCF-7 meme kanseri hücreleriyle yapılan çalışmalarda bu hücrelere kalsiyum girişini östrojenle eşit miktarda artırdığının gösterilmesiyle bu tanımın tam anlamıyla doğru olmayabileceği anlaşılmıştır.^{53,54} Östrojen ve diğer seks hormonlarının yetişkinlerde birçok dokunun gelişimi ve oluşması üzerinde etkili oldukları bilinmektedir.

Östrojenik etkili bileşiklere gelişimin kritik dönemlerinde maruziyet ile yağ dokusunda beklenmedik değişiklikler olabileceği bildirilmiştir.⁵⁵⁻⁵⁷

2. BPA'nın PPAR γ ve lipoprotein lipaz gibi adiposit-spesifik gen ve transkripsiyon etmenleri aracılığıyla bazı metabolik değişikliklere yol açtığı, yağ hücresi oluşumunu arttırdığı ve olgun yağ hücrelerinde lipid birikimine neden olduğu bilinmektedir. Glukokortikoid (GC)'ler lipid sentezi, metabolizasyonu ve yağ dokusu hücre oluşumunda önemli bir role sahiptir. 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 β -HSD1) enzimi inaktif GC'leri aktif kortizol ya da kortikosterona çeviren enzimdir. Yağ dokusunda bu enzimin aşırı ekspresyonunun yetişkin ve çocuklarda obezite ve metabolik sendromla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. 11 β -HSD1 aktivitesi inflamasyon sitokinleri, seks hormonları ve insülin-duyarlılaştırıcı tiyazolidonlar gibi obezite ilişkili birçok etmen tarafından regüle edilir. Bu durumlar göz önünde alınca 11 β -HSD fazlalığı ve GC yapımının obezite ile ciddi ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. BPA maruziyetinin 11 β -HSD1 ekspresyonunu arttırdığı ve bu durumun çocukluk çağı obezitesine yol açabileceği düşünülmektedir.⁵⁸

3. BPA'nın diğer bir endokrin bozucu etkisi de metabolizma üzerinedir. BPA maruziyetinin metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet gibi hastalıklara yol açabileceği belirtilmektedir.⁵⁹ BPA'nın değişen dozlarına çevresel maruziyetin glukoz metabolizmasında hayati rol oynayan pankreas üzerine etkileri olduğu saptanmıştır. BPA'nın farklı dozlarda (sıçanlar için 0,1 ve 1,2 mg/kg/gün, fareler için 1 nM) Sprague-Dawley sıçanlarda ve Swiss albino OF1 erkek farelerde pankreatik β -hücrelerinin fonksiyonlarının bozulduğu ve insülin rezistansı geliştiği gözlenmiştir.^{49,60} Erkek farelerde yapılan çalışmalarda, EPA tarafından belirlenen LOAEL (50 mg/kg/gün) değerinde BPA'nın pankreas β -hücrelerinde hasara neden olduğu ve insülin rezistansına yol açtığı görülmüştür. Kan glukoz seviyelerindeki bu değişiklikler Tip 2 diyabet oluşumu riskini artırmaktadır.⁶¹

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda, BPA'nın tiroid hormon reseptörlerine bağlanabildiği ve ti-

roid hormon reseptör kaynaklı gen ekspresyonunun baskılanmasına neden olabileceği gösterilmiştir.⁶² BPA'nın tiroid hormon reseptörlerinin transkripsiyonunu genomik olmayan bir yolla baskıladığı bildirilmiştir.⁶³ BPA'nın tiroid reseptörleri ile ilgili antagonistik etki mekanizmalarını aydınlatmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sıçanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda ise BPA'nın özellikle TR β antagonisti olduğu, ama TR α 'ya da antagonistik etki gösterebileceği görülmüştür. BPA'nın tiroid reseptörlerine triiyodotironin (T₃) yerine bağlanabileceği ve transkripsiyonel düzeyde gen baskılanmasına neden olabileceği belirtilmiştir.^{2,64} 346 erişkin ve 329 adölesan üzerine yapılan çalışmada, idrar BPA düzeyleri ile serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve total tiroksin (T₄) düzeyleri arasında ters bir korelasyon saptanmıştır.⁶⁵

Bisfenol A ve Obezite Konusunda Yapılan Çalışmalar

a. Hücre kültürü çalışmaları

Wang ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada 17 çocuktan (7 erkek ve 10 kız) cerrahi yöntemle omental yağ biyopsileri alınmış, in vitro ortamda büyütülen yağ hücrelerine BPA'nın farklı dozlardaki (10 nM, 1mM, and 80 mM) etkileri araştırılmış ve BPA uygulamasının 11 β -HSD1, PPAR γ ve lipoprotein lipaz (LPL) mRNA ekspresyonu ve 11 β -HSD1 enzimatik aktivitesi üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca, 11 β -HSD1 inhibitörü olan karbenoksolon (CBX) ya da GC reseptör antagonisti olan RU486'nın da 11 β -HSD1, PPAR- γ ve LPL mRNA ekspresyonu üzerine etkileri incelenmiştir. BPA'nın çalışılan en düşük konsantrasyonunda (10 nM) bile omental yağ dokusu hücrelerinde 1 β -HSD1'in mRNA ekspresyonu ve enzimatik aktivitesinde artışa neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, düşük doz BPA uygulanması ile bu hücrelerde PPAR γ ve LPL mRNA ekspresyonunda artış gözlenmiştir. BPA'nın yağ hücrelerinde lipid birikiminde de artışa neden olduğu bildirilmiştir. CBX uygulamasının BPA'nın (10 nM) PPAR γ ve LPL mRNA ekspresyonu üzerine uyarıcı etkisini ortadan kaldırdığı ve 11 β -HSD1 mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında BPA'nın değişen konsantrasyonlarında GC reseptörlerini etkileyerek 11 β -HSD1

mRNA ekspresyonu ve enzimatik aktivitesini artırdığı ve yağ hücresi oluşumunda da artışa neden olabileceğini işaret eder niteliktedir.⁶⁸

b. Hayvan çalışmaları

BPA ve obezite arasındaki ilişkinin saptanması amacıyla yapılan çok sayıda hayvan çalışması, farklı mekanizmalarla olsa da aradaki ilişkinin pozitif yönde olduğunu desteklemektedir.

İn vitro fertilizasyon sonrası iki gün çok düşük doz (1 nM or 0,23 ng/mL) BPA maruziyetinin, preimplante fare embriyolarında hücre gelişimi üzerine hızlandırıcı etkileri olduğu görülmüştür.⁶⁶ BPA'ya pubertenin erken dönemlerinde maruziyetin üreme sağlığı üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar, BPA'nın yağ dokusu oluşumu üzerine etkileri konusuna da dikkat çekmiştir.⁶⁷

Yetişkin farelerde yapılan bir çalışmada, subkütan yolla düşük (10 μ g/kg/gün) ve yüksek doz (100 μ g/kg/gün) BPA maruziyetinin insülin rezistansı ve hiperinsülinemiye neden olduğu görülmüştür.⁶⁰ BPA'nın bu etkilerini yağ hücresi ve pankreas β -hücrelerindeki östrojen reseptörleri aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir. Önerilen diğer mekanizma ise inflamasyon sitokinleri üzerinden lipolizin stimülasyonu, insülin duyarlılığı supresyonu ve PPAR γ sinyalinin bozulması gibi yollarla obeziteye yol açabileceği yönündedir.⁶⁸ Buna ek olarak, prenatal dönemde sürekli salım pompasıyla düşük doz (250 ng/kg/gün) BPA maruziyeti fetal dişi farelerde yağ hücrelerinde gelişimi arttıracak değişikliklere yol açmıştır.⁶⁹

Miyawaki ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada, gebe sıçanlara gebeliğin 10. gününden laktasyon dönemine kadar içme suyu yoluyla [düşük doz grubuna 1 μ g/mL (DD) ve yüksek doz gruba 10 μ g/mL (YD)] BPA verilmiştir. Doğan yavruların süttten kesildikten sonra iki farklı konsantrasyonda BPA içeren sudan istedikleri miktarda içmelerine izin verilmiştir. Postnatal 31. günde yavruların vücut ağırlığı, adipoz doku ağırlığı ve serum yağ düzeyleri ölçülmüştür. Dişilerde vücut ağırlığında kontrol grubuna kıyasla DD grubunda %13'lük (p<0,005), YD grubunda ise %11'lik (p<0,005) bir artış görülmüştür. DD grubunun yağ

dokusu ağırlığında ise kontrole oranla %132'lik ($p<0,001$) bir artış gözlenmiştir. Total kolesterol düzeylerinde DD grubunda %33'lük ($p<0,005$), YD grubunda %17'lik ($p<0,005$) bir artış olduğu belirlenmiştir. Erkeklerde, kontrole kıyasla YD grubunun vücut ağırlığında %22 ($p<0,001$), yağ dokusu ağırlığında %59'luk ($p<0,001$) artış olduğu ve DD grubunda ise trigliseritte %34'lük ($p<0,005$) bir artış olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara bağlı olarak da perinatal ve postnatal BPA maruziyetinin obezite ve hiperlipidemiye yol açabileceği bildirilmiştir.⁷⁰

Somm ve ark. tarafından perinatal BPA maruziyetinin adipoz doku oluşumu üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılan bir diğer çalışmada, gebe Sprague-Dawley sıçanlarına gebeliğin altıncı gününden laktasyon döneminin sonuna kadar içme suyu ile günde 1 mg/L dozda BPA verilmiştir. Yavrular postnatal 21. günde sütten kesilmiş ve perigonadal yağ dokuları incelenmiştir. Gestasyonel BPA maruziyetinin cinsiyet değişimi veya doğum ağırlığı üzerine etkileri olmadığı görülmüştür. Postnatal birinci günde BPA'ya maruz kalan dişi ve erkek grubun vücut ağırlığında artış olduğu belirlenmiştir. Ancak postnatal 21. günde sadece erkek yavruların vücut ağırlığında artış görülmüştür. Perinatal BPA maruziyeti sütten kesildikten sonra yavruları cinsiyet ve beslenme bağımlı olarak aşırı kiloluluğa yatkın hale getirmiş, ancak normal diyetle beslenen ya da yüksek kalorili diyetle beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre yiyecek alımında bir değişikliğe yol açmamıştır. Çalışmanın sonunda düşük doz perinatal BPA maruziyetinin yağ dokusu oluşumunda artışa yol açarak muhtemelen yaşamın erken dönemlerinde programlanan vücut ağırlığında (cinsiyet ve beslenme tarzına bağlı olarak) değişime yol açtığı belirtilmiştir.⁷¹

Farklı dozlarda perinatal BPA maruziyetinin erkek ve dişi sıçanlarda vücut ağırlığında meydana getirebileceği değişikliklerin incelendiği başka bir çalışmada, perinatal dönemde sıçanlar 0,01, 0,1 ve 1,0 mg/L dozlarda BPA'ya %0,25 sakkarin, %0,5 sakkarin ve %15 sukroz içeren üç farklı uygulama rejimine maruz bırakılmışlardır. Yiyecek alımları ve vücut ağırlıklarındaki değişim günlük olarak takip edilmiştir. 0,1 ve 1,0 mg/L BPA maruziyetinin erkeklerde %0,25 sakkarin çözeltisinin alımını art-

tırdığı, ancak dişilerde arttırmadığı görülmüştür. 0,1 mg/L BPA uygulaması erkek ve dişilerde kontrol grubuna kıyasla postnatal 70. ve 140. günlerde sukroz alımının artmasına yol açmıştır. BPA'ya maruz bırakılmış erkek sıçanlarda kontrol grubuna oranla aşırı kiloluluk ve yağ yüzdesinde artış görülmüştür. Sonuç olarak, perinatal BPA maruziyetinin erkek sıçanlarda tatlı besin alımında artışa yol açtığı bildirilmiştir.⁴⁰

Marmugi ve ark.nın yaptığı bir diğer çalışmada ise, erkek CD1 sıçanlara 28 gün boyunca farklı dozlarda (0, 5, 50, 500 ve 5000 g/kg/gün) BPA uygulanması yapılmış ve düşük doz BPA maruziyetinin hepatik transkriptom üzerine spesifik etkilerini, özellikle de lipid sentezi ile ilişkili genler [lipojenik enzimler (Acc, Fasn, Scd1), karaciğer X reseptörü gibi transkripsiyon etmenleri, stero regülatör elemanı bağlayıcı proteinin ve karbonhidrat yanıt elemanı bağlayıcı protein] üzerine etkileri belirlenmiştir. Bu genlerin BPA'ya yanıtının non-monotonik bir doz-yanıt oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca, yağ asidi biyosenteziyle uyumlu olarak kolesterol esterlerinin ve trigliseriterin karaciğerde akümüle olduğu gözlenmiştir. Sonuçta düşük doz *de novo* asit sentezinin lipojenik enzimlerinin ekspresyonundaki artışa bağlı olarak yükseldiği ve bunun da hepatik steatozun gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir.⁷²

Beş-15 haftalık dişi Fischer 344 sıçanlara, %5 fruktoz içeren içme suyu içinde farklı dozlarda BPA (0,025, 0,25 ve 2,5 mg/L) uygulanmış ve yağ dokusu miktarındaki değişim ve karaciğer yağ içeriği manyetik rezonans ile belirlenmiştir. Sıçanlar haftada bir kez tartılarak bireysel kilo değişimleri incelenmiştir. BPA grubunda fruktoz grubuna oranla karaciğer yağ oranının belirgin bir şekilde arttığı belirlenmiştir ($p=0,04$). Deney sonunda sıçanların dekapitasyonunu takiben sol perirenal yağ dokuları ve karaciğerleri çıkartılarak tartılmıştır. Plazma apolipoproteinleri de Western Blot yöntemiyle analiz edilmiştir. Kontrol grubu ile BPA'ya maruz sıçanların vücut ağırlıkları veya ayrılan yağ dokuları ağırlıkları arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Ayrıca BPA grubunda plazma apolipoprotein seviyeleri de kontrole göre yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$).⁷³

c. İnsan çalışmaları

Birçok araştırmacı, gelişim döneminde endokrin bozucu kimyasal maddelerin maruziyetin etkileri üzerine yoğunlaşmış ve bu dönemdeki çocukların çok daha düşük miktar maruziyetlerinin bile yetişkinlere oranla daha önemli sonuçlar doğurabileceğini bildirmişlerdir.⁴⁰ Gelişen fetüs ve bebeklerin yetersiz biyotransformasyon kapasiteleri ve düşük oranda bulunan bağlayıcı proteinleri nedeniyle daha yüksek risk altında oldukları bilinmektedir.⁷⁴ BPA, yaygın kullanımı nedeniyle insanın kan ve idrar örneklerinde tespit edilebilmektedir ve sınırlı sayıda olmakla birlikte, BPA maruziyetinin obezite ile ilişkisinin değerlendirildiği insan çalışmaları bulunmaktadır.⁷²

Zhao ve ark.nın premenopozal 20 yaş ve üzeri 246 kadında yaptığı kesitsel bir çalışmada, kişilerin BKİ, yağ kütlesi ve serbest yağ kütlesi gibi parametreleri dual-enerji, X absorptiyometresi ile ölçülmüştür. Ayrıca, serum estradiol, leptin, kemik oluşumu parametresi olan osteokalsin, idrar BPA ve kemik rezorpsiyon markörü olan Tip I kollajenin N-terminal telopeptidlerinin (NTx) düzeyleri de belirlenmiştir. Sonuçta BPA seviyeleri ile yağ kitlesi ($r=0,193$, $p=0,006$) ve leptin seviyeleri arasında ($r=0,236$, $p=0,001$) pozitif ilişki bulunmuştur. Ancak, BPA düzeyleri ile serum estradiol seviyeleri, NTx ve osteoklasin arasında ilişki bulunamamıştır. Araştırmacılar, çalışma sonucunda BPA maruziyetine bağlı olarak yağ kütlesinde ve serum leptin seviyelerinde artış gözlendiğini belirtmişlerdir.⁷⁵

Carwile ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir diğer kesitsel çalışmada, idrar BPA düzeyi, BKİ ve bel çevresi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. NHANES'ten elde edilen biyolojik materyal kullanılarak 2003-2004 ve 2005-2006 yılları arasında 18-74 yaş arası yetişkinlerin ($n=2747$) idrar BPA düzeyi ölçülmüştür. İdrar BPA düzeyleri yüksek olan grupta obez olan birey yüzdesinin daha yüksek olduğu ve yüksek BPA düzeylerinin abdominal obezite ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak araştırmacılar yüksek BPA maruziyetinin yetişkinlerde genel ve bölgesel obeziteye neden olabileceğini belirtmişlerdir.⁷⁶

Wang ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise, Şangay'da yaşayan ve rastgele seçilen 26 ilkokul, 30 ortaokul öğrencisinde BPA maruziyeti ile BKİ arasındaki ilişki incelenmiştir. Okullardan 8-15 yaş arası 20 obez, 10 aşırı kilolu ve 30 normal çocuk seçilmiştir ve idrar BPA konsantrasyonu LC/MS yöntemi ile ölçülmüştür. İdrar örneklerinin %84,9'unda BPA'ya rastlanmıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında günlük BPA maruziyetinin 0,03 $\mu\text{g/gün}$ ile 1,96 $\mu\text{g/gün}$ arasında değiştiği ve maruziyetin geometrik ortalamasının yaklaşık 0,37 $\mu\text{g/gün}$ olduğu önerilmiştir. İdrar BPA konsantrasyonları ve tahmini günlük alım düzeylerinin kız ve erkek çocuklarında benzer olduğu; ancak yaşın ilerlemesi ile idrar BPA düzeylerinin BKİ ile paralel olarak arttığı görülmüştür. Lineer regresyon analizi, idrar BPA düzeylerinin BKİ ile belirgin derecede ilişkili olduğunu göstermiştir ($p=0,009$).⁴¹

Shankar ve ark. tarafından NHANES'in 2003-2008 yılları arasında topladığı idrar örnekleri kullanılarak 2012 yılında yapılan bir diğer çalışmada, idrar BPA düzeyleri ile obezite arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır. İdrar BPA düzeyleri ile obezite arasında sigara, alkol kullanımı ve kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak pozitif bir korelasyon saptanmıştır. BPA ve obezite arasındaki bu ilişkinin cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak görüldüğü bildirilmiştir (P -trend $<0,05$).⁷⁷

Altı-19 yaş arası çocukların ($n=2838$) idrar örneklerinde BPA düzeyleri ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkinin belirlenmesini amaçlayan bir diğer çalışmada, 1047 çocuk aşırı kilolu ve 590 çocuk obez kategorisinde sınıflandırılmıştır. Aşırı kilolu çocuklarda BKİ, cinsiyet ve yaş değişkeni z skoru ile standardize edilmiştir. İdrar BPA düzeylerinin medyan konsantrasyonu 2,8 ng/mL (1,5-5,6 ng/mL) olarak bildirilmiş ve analiz sonuçlarında idrar BPA düzeyleri ile BKİ z skorları arasında beyaz ırkta pozitif bir ilişki bulunurken ($p<0,001$), siyahlar ya da hispaniklerde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlara bağlı olarak araştırmacılar beyaz çocuklarda BPA konsantrasyonu ile obezite arasında belirgin ilişki olduğu yorumunu getirmişlerdir.⁷⁸

SONUÇ VE YORUM

Obezite, gelişmiş ülkeler başta olmak üzere dünya genelinde giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Bu dramatik artış sadece kötü beslenme alışkanlıkları ve hareketsiz yaşam tarzıyla açıklanamamaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen veriler bunlara ek olarak çeşitli endokrin bozucu kimyasal maddelerin de diğer bir etmen olabileceğini işaret etmektedir.¹⁰ California Üniversitesinden Prof. Bruce Blumberg, "obezojen" terimini ilk olarak 2006'da kullanmış ve kimyasal yapıdaki bu bileşiklere özellikle gelişimin kritik dönemlerinde maruziyetin, yaşamın ileri dönemlerinde obeziteye yol açtığından söz etmiştir.⁸ Fötal yaşamda ve yaşamın ilk yıllarında maruziyet ile bazı obezijenlerin bazı bireylerde metabolizmayı ve yağ hücrelerinin oluşumunu etkileyebilecekleri belirtilmiştir.⁸ Ayrıca, bazı obezijenlere erişkin hayatta temas ile de benzer sonuçların ortaya çıkabileceği, maruziyetin metabolik prosesleri etkileyerek bazı kişilerde kilo alımına neden olabileceği belirtilmektedir.^{8,79}

Yağ hücrelerinin temel rolü enerji depolamak ve gerektiğinde bu enerjiyi salıvermektir. Ayrıca, yağ dokusunun endokrin bir organ gibi davranıp iştah ve metabolizmayla ilgili hormonlar salgıladığı da bilinmektedir.³ Bugüne dek yapılan araştırmalarda obezijenlerin farklı etki mekanizmalarının olduğu bildirilmiştir. Bu mekanizmalar arasında, yağ hücrelerinin sayısının etkilenmesi, yağ hücrelerinin boyutlarının etkilenmesi veya iştah, doygunluk, besin seçimi ve enerji metabolizmasında rol alan hormonların etkilenmesi sayılabilir.⁷⁹

Endokrin bozucu olduğu bilinen birçok kimyasal da obezijen sınıfına girmektedir. Bilindiği üzere endokrin bozucular, endojen hormonları taklit veya bloke ederek vücudun normal işleyişini bozan sentetik veya doğal kimyasal maddelerdir. Günümüzde endüstriyel üretimdeki hızlı artış nedeniyle insanların birçok endokrin bozucuya yüksek dozlarda temas ettiği bilinmektedir. Bu maddelerin birçoğu uzun yıllar çevrede dayanıklıdır ve çevrede birikmeleri ile yol açtıkları sağlık sorunlarının boyutları giderek artmaktadır. Bunlara bağlı olarak son yıllarda endokrin bozucu

kimyasal maddelere karşı gerek bilim çevrelerinin gerekse halkın ilgisi giderek artmaktadır.

Plastik malzemelerin esneklik ve yumuşaklığını arttırmak için kullanılan ftalatların birçok kullanım alanı vardır.²⁵ Kullanımlarının yaygın olması ve kullanıldıkları maddelerden kolayca ayrılmaları nedeniyle ftalatlara maruziyet yüksek miktarlardadır. En önemli ve tehlikeli maruziyet kaynağı ise, medikal malzemelerdir. Ftalatların PPAR'leri, özellikle de PPAR γ 'yı etkileyerek obeziteye yol açtığına dair yapılan çalışmalardan önemli sonuçlar elde edilmiştir.^{23,25,30,31}

BPA ise plastik monomeri olarak plastiklerin sertliğini arttırmak amacıyla kullanılan östrojenik etkili bir endokrin bozucu kimyasal maddedir.³⁹ BPA'nın östrojen reseptörlerini ve PPAR'yi etkileyerek, insülin rezistansına ve tiroid hormonlarında bozukluğa yol açarak obeziteye neden olduğu bilinmektedir.⁴²

Kullanım alanlarının yaygınlığı nedeniyle bu iki plastizere maruziyet riski çok yüksektir. Bu yaygın maruziyet özellikle de gelişimin kritik dönemlerine denk geldiği zaman çok ciddi sağlık sorunları oluşturabilir.¹³ Diğer taraftan, ftalatlar ve BPA gibi endokrin bozucuların etkilerinin temastan çok sonra da ortaya çıkabileceği ve hatta kuşaklararası da gözlenebileceği dikkate alınır, sorunun boyutlarının ne derece büyük olduğu anlaşılabilir.^{9,13} Neden olabilecekleri olası sağlık sorunlarından korunmak için yetkili yasal kuruluşların daha fazla önlem alması gerekmektedir. Bunun yanında, plastik maddelere sarılı ve plastik kaplarda saklanan anne sütü ve mamalar gibi ürünlerin, özellikle mikrodalgada ısıtılmaması, seramik kapların bunların yerine tercih edilmesi, besinlerin plastik maddelerle örtülmemesi ve plastik maddelerle temasının özellikle bebeklik ve çocukluk çağlarında engellenmesi gibi bazı basit önlemler alınabilir.

Ftalatlar ve BPA gibi endokrin bozucu kimyasal maddelerin yol açtığı sağlık sorunlarına tedavi yaklaşımları geliştirebilmek için ilk adım bu kimyasal maddelerin vücuttaki etki mekanizmalarının anlaşılması olmalıdır. Bu etki mekanizmalarının belirlenmesi gerek ülkemizde gerekse diğer ülkelerde bu konuda çalışan araştırmacıların öncelikli he-

defi olmalıdır. Özellikle, ftalatlar ve BPA ile obezite arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha mekanistik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, epidemi-

yolojik çalışmaların sayısının artırılması da aradaki ilişkinin daha belirgin olarak ortaya konması yönünden önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)* 2010;9(3):206-17.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293-342.
- Grün F, Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304(1-2):19-29.
- Besler HT, Bilici S, Buzgan T, Çakır B, Çom S, Güler S. Dünyada ve Türkiye'de Mevcut Durum. Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2010-2014). 2. Baskı. Ankara: Kuban Matbaacılık; 2011. p.16-7.
- Lubrano C, Genovesi G, Specchia P, Costantini D, Mariani S, Petrangeli E, et al. Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases? *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:640673. doi: 10.1155/2013/640673.
- Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect* 2012;120(6):779-89.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303(3):235-41.
- Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 2006;147(6 Suppl):S50-5.
- DiVall SA. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(1):50-5.
- Tabb MM, Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Mol Endocrinol* 2006;20(3):475-82.
- Eloheid MA, Allison DB. Putative environmental-endocrine disruptors and obesity: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15(5):403-8.
- Pombo L, Elliott M, Rebello JE. Ecology, age and growth of atherina boyeri and atherina presbyter in the Ria de Aveiro, Portugal. *Cy-bium* 2005;29(1):47-55.
- Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127(3-5):204-15.
- Mezcua M, Martínez-Uroz MA, Gómez-Ramos MM, Gómez MJ, Navas JM, Fernández-Alba AR. Analysis of synthetic endocrine-disrupting chemicals in food: a review. *Talanta* 2012;100:90-106.
- Meek ME, Boobis AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Raaij MV, Vickers C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;60(2 Suppl):S1-S14.
- Viñas R, Jeng YJ, Watson CS. Non-genomic effects of xenoestrogen mixtures. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9(8):2694-714.
- Lyche JL, Nourizadeh-Lillabadi R, Almaas C, Stavik B, Berg V, Skåre JU, et al. Natural mixtures of persistent organic pollutants (POP) increase weight gain, advance puberty, and induce changes in gene expression associated with steroid hormones and obesity in female zebrafish. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73(15):1032-57.
- Rusyn I, Peters JM, Cunningham ML. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. *Crit Rev Toxicol* 2003;36(5):459-79.
- Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health. *Occup Environ Med* 2005;62(11):806-18.
- Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005;54(8):2460-70.
- Erkekoğlu P, Giray B, Durmaz E, Özmert E, Kızılğün M, Derman O, et al. [Evaluation of the correlation between plasma amylase and lipase levels and phthalate exposure in pubertal gynecomastia patients]. *Turk Arch Ped* 2010;45(4):66-70.
- Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson AM. Urinary excretion of phthalate metabolites in 129 healthy Danish children and adolescents: estimation of daily phthalate intake. *Environ Res* 2011;111(5):656-63.
- Yen TH, Lin-Tan DT, Lin JL. Food safety involving ingestion of foods and beverages prepared with phthalate-plasticizer-containing clouding agents. *J Formos Med Assoc* 2011;110(11):671-84.
- U.S. Environmental Protection Agency Hazard Characterization Document. Screening-Level Hazard Characterization Phthalate Esters Category. Philadelphia: EPA; 2010. p.1-75.
- Koch HM, Calafat AM. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364(1526):2063-78.
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20(5):649-88.
- Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res* 2006;45(2):120-59.
- Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2007;3(1):33-9.
- Lind PM, Roos V, Rönn M, Johansson L, Ahlström H, Kullberg J, et al. Serum concentrations of phthalate metabolites are related to abdominal fat distribution two years later in elderly women. *Environ Health* 2012;11:21. doi: 10.1186/1476-069X-11-21.
- Desvergne B, Feige JN, Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Mol Cell Endocrinol* 2009;304(1-2):43-8.
- Hao C, Cheng X, Xia H, Ma X. The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Biosci Rep* 2012;32(6):619-29.
- Feige JN, Gelman L, Rossi D, Zoete V, Métivier R, Tudor C, et al. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J Biol Chem* 2007;282(26):19152-66.
- Chen C, Xu S, Wang WX, Ding YM, Yu KH, Wang B, et al. Rosiglitazone attenuates the severity of sodium taurocholate-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Arch Med Res* 2009;40(2):79-88.

34. Ellero-Simatos S, Claus SP, Benelli C, Forest C, Letourneur F, Cagnard N, et al. Combined transcriptomic-(1)H NMR metabolomic study reveals that monoethylhexyl phthalate stimulates adipogenesis and glyceroneogenesis in human adipocytes. *J Proteome Res* 2011;10(12):5493-502.
35. Boberg J, Metzendorf S, Wortziger R, Axelstad M, Brokken L, Vinggaard AM, et al. Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology* 2008;250(2-3):75-81.
36. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One* 2013;8(1):e55387.
37. Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, et al. Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ Health* 2008;7:27. doi: 10.1186/1476-069X-7-27.
38. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect* 2007;115(6):876-82.
39. Eriq C, Novak J. Bisphenol a exposure: human risk and health policy. *J Pediatr Nurs* 2010;25(5):400-7.
40. Xu X, Tan L, Himi T, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, et al. Changed preference for sweet taste in adulthood induced by perinatal exposure to bisphenol A. A probable link to overweight and obesity. *Neurotoxicol Teratol* 2011;33(4):458-63.
41. Wang HX, Zhou Y, Tang CX, Wu JG, Chen Y, Jiang QW. Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study. *Environ Health* 2012;11:79. doi: 10.1186/1476-069X-11-79.
42. Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304(1-2):55-62.
43. National Toxicology Program U.S. Department of Health and Human Services. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. Washington DC: NIH Publication No.08-5994; 2008. p.1-45.
44. Ye X, Wong LY, Bishop AM, Calafat AM. Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ Health Perspect* 2011;119(7):983-8.
45. Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect* 2005;113(4):391-5.
46. Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ. Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008;11(2):69-146.
47. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL) PROPANE (Bisphenol A). *The EFSA Journal* 2006;428:1-6.
48. International Food Safety Authorities Network (INFOSAN). BISPENOL A (BPA) - Current state of knowledge and future actions by WHO and FAO. *INFOSAN Information Note No. 5/2009 - Bisphenol A*. Geneva: WHO; 2009. p.1-6.
49. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* 2001;109(7):675-80.
50. Hiroi H, Tsutsumi O, Momoeda M, Takai Y, Osuga Y, Taketani Y. Differential interactions of bisphenol A and 17beta-estradiol with estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta. *Endocr J* 1999;46(6):773-8.
51. Kurosawa T, Hiroi H, Tsutsumi O, Ishikawa T, Osuga Y, Fujiwara T, et al. The activity of bisphenol A depends on both the estrogen receptor subtype and the cell type. *Endocr J* 2002;49(4):465-71.
52. Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol* 2004;141(2):209-14.
53. Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-alpha-mediated Ca²⁺ fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environ Health Perspect* 2005;113(4):431-9.
54. Ohyama KI, Nagai F, Tsuchiya Y. Certain styrene oligomers have proliferative activity on MCF-7 human breast tumor cells and binding affinity for human estrogen receptor. *Environ Health Perspect* 2001;109(7):699-703.
55. Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2012;354(1-2):74-84.
56. Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229(11):1127-35.
57. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Phillips TM, Jefferson WN. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reprod Toxicol* 2007;23(3):290-6.
58. Wang J, Sun B, Hou M, Pan X, Li X. The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(7):999-1005.
59. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304(1-2):49-54.
60. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 2006;114(1):106-12.
61. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Garcia-Garcia E, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. *Int J Androl* 2008;31(2):194-200.
62. Kitamura S, Kato T, Iida M, Jinno N, Suzuki T, Ohta S, et al. Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. *Life Sci* 2005;76(14):1589-601.
63. Sheng ZG, Tang Y, Liu YX, Yuan Y, Zhao BQ, Chao XJ, et al. Low concentrations of bisphenol A suppress thyroid hormone receptor transcription through a nongenomic mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;259(1):133-42.
64. Pearce EN, Leung AM, Blount BC, Bazrafshan HR, He X, Pino S, et al. Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston-area women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1673-7.
65. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect* 2011;119(10):1396-402.
66. Takai Y, Tsutsumi O, Ikezaki Y, Hiroi H, Osuga Y, Momoeda M, et al. Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270(3):918-21.
67. Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *J Environ Manage* 2012;104:19-34.

68. Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 2007;148(1):116-27.
69. Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14(5):245-52.
70. Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederoth CR, Combescure C, Nef S, et al. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect* 2009;117(10):1549-55.
71. Marmugi A, Ducheix S, Lasserre F, Polizzi A, Paris A, Priymenko N, et al. Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. *Hepatology* 2012;55(2):395-407.
72. Rönn M, Kullberg J, Karlsson H, Berglund J, Malmberg F, Orberg J, et al. Bisphenol A exposure increases liver fat in juvenile fructose-fed Fischer 344 rats. *Toxicology* 2013;303:125-32. doi: 10.1016/j.tox.2012.09.013.
73. Salián S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects fertility of male offspring--an overview. *Reprod Toxicol* 2011;31(3):359-62.
74. Zhao HY, Bi YF, Ma LY, Zhao L, Wang TG, Zhang LZ, et al. The effects of bisphenol A (BPA) exposure on fat mass and serum leptin concentrations have no impact on bone mineral densities in non-obese premenopausal women. *Clin Biochem* 2012;45(18):1602-6.
75. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Urinary bisphenol a levels and measures of obesity: results from the national health and nutrition examination survey 2003-2008. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:965243. doi: 10.5402/2012/965243
76. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ Res* 2011;111(6):825-30.
77. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA* 2012;308(11):1113-21.
78. Holtcamp W. Obesogens: an environmental link to obesity. *Environ Health Perspect* 2012;120(2):a62-8.
79. Bašić M, Butorac A, Landeka Jurčević I, Bačun-Družina V. Obesity: genome and environment interactions. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012;63(3):395-405.