




Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Beslenme ile İlişkili Hastalıklar

Endocrine Disrupting Chemicals and Nutrition-Related Diseases

Büşra Sabur Öztürk 

Geliş Tarihi (Received): 17.02.2023

Kabul Tarihi (Accepted): 18.08.2023

Yayın Tarihi (Published): 28.08.2023

Abstract: Endocrine disrupting chemicals (EDCs) are exogenous substances or mixtures of substances that alter the development and function of the endocrine system by mimicking or inhibiting the action of one or more endogenous hormones. These chemicals can be of human, animal, and plant origin (phytoestrogens), as well as synthetic and industrial chemical origin. Exposure to endocrine disruptors occurs through food, water, inhalation of airborne gases and particles, skin, and transdermal absorption. Among the various known sources of exposure, diet is one of the most important sources. Generally, EDCs play a role in many chronic diseases such as cardiovascular diseases (CVD), diabetes, obesity, and metabolic syndrome. The human population is ubiquitously exposed to such chemicals in daily life. EDCs have become a global problem and today it is impossible to completely avoid these chemicals. Therefore, lifestyle changes are important to reduce the effects of endocrine disruptors on our health. In order to minimize the disease-causing risk of these chemicals, an adequate and balanced diet should be followed, physical activity should be increased and plenty of fluids should be consumed. Vegetables and fruits should be thoroughly washed before consumption. Immediate strategies should be developed to prevent exposure to EDCs. Other preventive measures are necessary, which are beyond individual capacity and therefore need to be developed and enforced by policymakers and local authorities. Biomonitoring and epidemiological studies should be carefully designed and conducted in collaboration with basic and clinical scientists.

Keywords: Chronic Diseases, Endocrine Disrupting Chemicals, Nutrition

&

Öz: Endokrin bozucu kimyasallar (EBK), endojen hormonlardan bir veya daha fazlasının etkisini taklit ederek veya inhibe ederek, endokrin sistemin gelişimi ve fonksiyonunu değiştiren ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Bu kimyasallar, insan, hayvan ve bitki kaynaklı (fitoöstrojenler) olabildikleri gibi, sentetik ve endüstriyel kimyasal kaynaklı da olabilmektedirler. Endokrin bozuculara maruziyet, besin, su, havadaki gazların ve partiküllerin solunması, deri ve transdermal absorpsiyon yoluyla gerçekleşmektedir. Bilinen çeşitli maruziyet kaynakları arasında, diyet, en önemli kaynaklardan biridir. Genel olarak, EBK'ler kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi birçok kronik hastalıkta rol oynamaktadır. İnsan nüfusu günlük yaşamda bu tür kimyasallara her yerde maruz kalmaktadır. EBK'ler küresel bir sorun haline gelmiş olup, günümüzde bu kimyasallardan tamamen korunmak olanaksızdır. Bu nedenle endokrin bozucuların sağlığımız üzerindeki etkilerini en aza indirmek için yaşam tarzı değişiklikleri önem kazanmaktadır. Bu kimyasalların hastalık yapıcı riskini minimize etmek için yeterli ve dengeli beslenmeli, fiziksel aktivite artırılmalı ve bol sıvı tüketilmelidir. Sebze ve meyveler tüketilmeden önce iyice yıkanmalıdır. EBK'lere maruziyetin önlenmesi için acil stratejiler geliştirilmelidir. Bireysel kapasitenin ötesinde olan ve bu nedenle politika yapıcılar ve yerel yöneticiler tarafından geliştirilip, uygulanması gereken başka önleyici tedbirler uygulanmalıdır. Biyozleme ve epidemiyolojik çalışmalar dikkatli bir şekilde tasarlanmalı ve temel ve klinik bilim insanlarıyla işbirliği yapılarak yürütülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, Endokrin Bozucu Kimyasallar, Kronik Hastalıklar

Atf/Cite as: Öztürk BS. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Beslenme ile İlişkili Hastalıklar. Abant Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi, 2023;3(2):56-67.

İntihal-Plagiarizm/Etik-Ethic: Bu makale, en az iki hakem tarafından incelenmiş ve intihal içermediği, araştırma ve yayın etiğine uyulduğu teyit edilmiştir. / This article has been reviewed by at least two referees and it has been confirmed that it is plagiarism-free and complies with research and publication ethics. <https://dergipark.org.tr/pub/sabited/policy>

Telif Hakkı/Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2021 – Bolu

Uzman Diyetisyen, Büşra Sabur Öztürk, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
busra.sabur12@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9766-2497> (Sorumlu Yazar/Corresponding Author)

Giriş

Endokrin bozucu kimyasalların (EBK'ler) birçoğu, endüstriyel olarak üretilmekte ve günümüzde birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda EBK'ler ve biyolojik sistemler üzerine etkileri, ilgi gören bir araştırma alanı olmuştur. Bu maddeler endojen hormonların sentez, sekresyon, taşınma, metabolizma, bağlanma reaksiyonları, aktiviteleri, vücuttan atılmaları, hedef hücredeki etkileri ve doğal homeostazını değiştirebilmektedirler (1).

Vücudun her hücresi hormonlar tarafından düzenlenmekte ve bu nedenle hormonlar, hayvan ve insan organizması üzerinde sayısız etkiler göstermektedir. EBK'ler çoğunlukla lipit (steroid) veya aminoasit (tiroid) türevli hormonları etkilerken, peptit/protein türevli hormonları daha az etkilemektedir (2). Herhangi bir kimyasalın endokrin bozucu olarak adlandırılabilmesi için sağlık üzerinde olumsuz bir etki göstermesi ve bu etkiyi endokrin sistem üzerinden gerçekleştirmesi gerekmektedir (1). Bu derleme yazıda endokrin bozucuların tanımı, sınıflaması, fizyolojik etkileri, maruziyet yolları ile ilgili bilgi verilmekte; obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve beslenme ile ilişkisi tartışılmaktadır.

Endokrin Bozucu Kimyasalların Sınıflandırılması

Endokrin bozucular, doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer alabilmektedirler. Endokrin bozucular iki kategoride sınıflandırılabilirler:

A. Doğal veya sentetik oluşlarına göre (3):

- I. Doğal olarak bulunanlar (besinlerde bulunan doğal kimyasallar; fitoöstrojen, genistein, kumestrol vb.).
- II. Sentetikler [endüstride kullanılan sentetik kimyasallar ve yan ürünleri; poliklorlu bifeniller (PCB)], polibromlu bifeniller, plastikler [ör: bisfenol A (BPA)], plastikleştiriciler, pestisitler [ör: diklorodifeniltrikloroetan (DDT)], metoksiklor (MXC), fungusitler (ör: vinklozolin), bazı farmasötik maddeler (örn. dietilstilbestrol (DES)).

B. Kökenlerine göre (3):

- I. Doğal ve yapay hormonlar (ör: fitoöstrojenler, omega-3 yağ asitleri, doğum kontrol hapları ve tiroid ilaçları).
- II. Hormonal yan etkileri olan ilaçlar (ör: naproksen, metoprolland klofibrat).
- III. Endüstriyel ve ev kimyasalları (ör: fitalatlar, alkilfenoletoksilat deterjanlar, plastikleştiriciler, çözücüler, 1,4-dikloro-benzen ve poliklorlu bisfenoller)
- IV. Endüstriyel ve evsel işlemlerin yan ürünleri [ör: polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), dioksinler, pentaklorobenzen].

Endokrin Bozucu Kimyasallara Maruziyet Yolları

Endokrin bozucu kimyasallara maruziyet yolları genellikle çeşitlidir ve günlük hayatımızda geniş bir dağılıma sahiptir. Toplumdaki bireyler günlük yaşamda bu tür kimyasallara her yerde maruz kalmaktadır. Genellikle ambalaj endüstrilerinde, pestisitlerde ve besin bileşenlerinde yaygın kullanılmaktadırlar (4). Maruziyet, yiyecek, içecek, su, havadaki gazların ve partiküllerin solunması, deri ve transdermal absorpsiyon yoluyla gerçekleşmektedir. İnsanların EBK'lere maruz kalmasının ana kaynağı besinlerdir. Takviyelerde bulunan bazı bitki bazlı bileşikler (fitoöstrojenler) de endokrin bozucu potansiyele sahiptir (2).

Bazı EBK'ler, uzun yarılanma ömrüne sahip olup, metabolik bozulmaya karşı oldukça dirençlidir. Lipofilik yapıları nedeniyle yağ dokularında yıllarca tutulabilirler. Bununla birlikte, BPA gibi çevrede veya insan vücudunda hızla bozulan veya kullanımları çok yaygın olan diğer EBK'lere kritik gelişim dönemlerinde maruziyet durumunda ciddi zararlı etkilere sahip olabilirler (2).

Endokrin Bozucu Kimyasalların Fizyolojik Etkileri

Spesifik olarak, EBK'lerin hormonların metabolizması, reseptör bağlanması, steroidogenez ve gen ekspresyonu üzerinde etkileri bulunmaktadır. Ayrıca hücrelerdeki hormon reseptörlerinin sayısını ve dolaşımdaki hormon konsantrasyonunu da değiştirmektedirler (5).

İnsan sağlığını, östrojen, nükleer ve steroidal reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla, birden fazla mekanizma ile tehdit etmektedirler (4). EBK'lerin östrojenik etki göstererek, DNA hasarına neden olduğu ve böylece etkilenen hücrelerin farklılaşmasına neden olduğu öne sürülmüştür. Aynı zamanda epigenetik etkileri de bulunmaktadır. Anne karnında gelişen fetüsün genlerinin metilasyon miktarı, yetişkinlik çağında derin etkilere neden olabilmekte ve hatta nesilden nesile aktarılabilir (2).

Endokrin bozucuların, adipoz doku, pankreas, karaciğer, gastrointestinal sistem, bağışıklık sistemi, kas ve beyin homeostatik ve hedonik yollarını değiştirerek bu bozukluklara duyarlılığı artırabileceği ileri sürülmüştür (6, 7). Genel olarak bu kimyasallar, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi beslenme ile ilişkili kronik hastalıklarda rol oynamaktadır (4, 8).

Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Obezite

Diyabetteki ve obezitedeki hızlı artışın nedenleri belirsizliğini korumaktadır. Diyetle aşırı enerji alımı ve sedanter yaşam tarzı, şüphesiz ki obezite ve diyabet için temel nedensel faktörlerdir. Bununla birlikte, çevresel kimyasallar, mikro besin öğeleri ve bağırsak mikrobiyomu gibi "geleneksel olmayan" risk faktörlerinin de bu hastalıkların etiyojilerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Son yıllarda evcil ve laboratuvar hayvanlarında da vücut ağırlığının arttığı ve bunun, beslenme düzenlerindeki ve/veya fiziksel aktivitelerindeki değişikliklerle açıklanamadığı gösterilmiştir. Çevresel kimyasalların diyabet ve obezite üzerindeki rolünü konu alan araştırmalar son birkaç yılda hızla artmıştır. Endokrin bozucular, lipid birikiminin kontrolünü veya enerji dengesini değiştirerek (bazal metabolizma hızı, bağırsak mikrobiyotası ve iştah-tokluk hormonlarını değiştirerek) adipogenez teşvik edip, doğrudan veya dolaylı olarak obezite olarak hareket edebilmektedirler. Yeni obezite EBK'leri günümüzde artan bir oranda tanımlanmakta, lipid metabolizmasını etkilemekte, diyabet ve yağlı karaciğer için risk etmeni olmaktadır (8).

Pestisitler ve böcek öldürücüler gibi çevrede ve günlük yaşamda kullanılan bazı sentetik kimyasal bileşiklerin yanı sıra parfümler, plastikler veya kozmetikler de obeziteye neden olabilmektedir. Obeziteye neden olan bileşikler heterojen olup çeşitli kaynaklardan gelmektedir. Kalıcı organik kirleticiler (POP), DDT, heksaklorobenzen (HCB), PCB, yağda çözünen kimyasal bileşikler olup, organizmada da yağ dokusunda birikmektedirler. POP'lara maruziyetin kaynağı hayvansal kaynaklı besinlerin tüketilmesidir. Bazı araştırmalarda et, süt, yumurta, katı/sıvı yağlar ve tatlı su balıklarında POP'lar tespit edilmiştir. Bu endokrin bozucular kimyasal bozulmaya dirençli olup, doğada ve organizmada kalıcı olmalarıyla bilinmektedir. Belirli POP'ların düşük dozlarına sıklıkla maruz kalmanın, genetik olarak yatkın popülasyonlarda obezite ve metabolik patolojilerle ilişkili olabileceğine dair artan epidemiyolojik kanıtlar vardır (9). Hamileliğin erken dönemlerinde pestisitlere maruz kalma, çocukluk çağı obezitesi riskini arttırmakta ve çocukta diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi hastalıklara neden olabilmektedir (10, 11). Bu kimyasalların kullanımı birçok ülkede yasak olsa da yüksek stabiliteyi nedeniyle çevrede bulunurluğu devam etmekte ve bazı gelişmekte olan ülkelerde halen kullanılmaktadır. DDT, adipogenez sırasında nükleer reseptör peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör y'nin (PPAR γ) ekspresyonunu ve C/EBP δ proteininin DNA'ya bağlanmasını artıran proadipojenik bir etkiye sahiptir. Ayrıca, DDT olgun adipositlerden leptin, resistin ve adiponektin ekspresyonunu arttırmaktadır (9).

Arsenik, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metaller, tip 2 diyabet (T2D), kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Balıklar, tahıllar, sebze ve meyveler gibi besinler ağır metallerle kontamine olmaktadır. Kadmiyuma maruz kalan zebra balıklarında adipogenez ile ilgili bir çalışma, bu metalin yağ birikimi ile pozitif bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (9).

Popülasyonun çoğunluğu günlük olarak BPA'ya maruz kalmaktadır. BPA, vücut ağırlığının regülasyonunun bozulmasına katkıda bulunan, böylece obezite ve insülin direnci gibi obezite ile ilişkili komplikasyonları teşvik eden bir metabolik bozucu olarak tanımlanmıştır. Amerika'da incelenen nüfusun %91'inden fazlasının, çocuklar da dahil olmak üzere, BPA'ya maruz kaldığı bildirilmiştir (12). Yakın

zamanda bir derlemede, epidemiyolojik çalışmaların yetişkinlerde ve çocuklarda idrar BPA düzeyi ile hem beden kütle indeksi (BKİ) hem de bel çevresi arasında doğrudan bir korelasyon bulunmuştur. Doğum öncesi BPA'ya maruziyetin, 7 yaşında vücut yağında veya 9 yaşında BKİ'de artış ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (9). Ayrıca, çocuklarda yapılan 2003-2004, 2005-2006 ve 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) kesitsel çalışmalarında, tüm popülasyonun cinsiyet ve yaşa göre düzeltilmiş modellerinde idrar BPA düzeyleri ile BKİ arasında anlamlı ve doğrudan bir ilişki bulunmuştur (13). Aynı sonuçlara, ergenliğe giren kız öğrencilerde (9-12 yaş) yüksek BPA düzeyinin obezite riskini artırdığını bildiren okul çağındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada da ulaşılmıştır (14). Benzer şekilde, Çin'de yaşayan obez çocuklarda (8-15 yaş) idrar BPA düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (15). Bu sonuçlar, yağ dokusu gelişiminin kritik durumlarında BPA'ya maruz kalmanın, adipozit homeostazını değiştirebileceği ve dolayısıyla obezite ile ilgili komplikasyon geliştirme riskini artırabileceği hipotezini desteklemektedir (9).

Fitalatlar, esas olarak plastikleştirici olarak kullanılırlar ve bu nedenle, parenteral beslenme tüpleri, besinlerin saklandığı kaplar ve tıbbi cihazlar gibi çok sayıda kullanılan günlük nesnede bulunmaktadır (9). Çözünürlükleri nedeniyle süt ürünleri, yüksek yağlı et, mayonez, yağ, balık ve kabuklu deniz ürünleri gibi yağlı besinlerde yoğunlaşırlar. Yüksek düzeyde fitalatlara maruz kalma, tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler, insülin direnci, artan obezite veya düşük doğurganlık riski, BKİ ve bel çevresinde artış ile ilişkilendirilmiştir (16).

Yapılan bir çalışmada, DES'e doğum öncesi maruziyet, 7 yaşında çocukluk çağı obezitesine ve yetişkin obezitesi riskinde artışa neden olmuştur (12). Şu anda PAH ve obezite ilişkisine yönelik veriler sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada 5 ve 7 yaşındaki çocuklarda daha yüksek vücut ağırlığının doğum öncesi dönemde PAH'lara maruz kalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15).

Hem Endokrin Derneği hem de Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı, BPA, DES, TBT, trifeniltin ve fitoöstrojenler gibi ağırlık kontrolünü engelleyebilecek bazı endokrin bozucuları tanımlamıştır. Bu bileşiklerin tehlikeli etkisinin perinatal dönemde meydana geldiğinde, daha şiddetli olduğu sonucuna varılmıştır (15).

Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Diyabet

Prevalansındaki hızlı artış nedeniyle diyabet, 21. yüzyılın en büyük küresel sağlık acil durumlarından biri olarak gösterilmektedir. EBK'lerin diyabet ve metabolik bozuklukların etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (17). Diyabet ile ilişkilendirilen bu toksik maddeler arasında PCB'ler, POP'lar, organoklorlu pestisitler (OCPs), dioksinler, BPA ve fitalatlar bulunmaktadır (18). Endüstriyel uygulama kaynaklı EBK'ler genellikle küçük grupları etkilerken, tarım ve besin ürünleri kaynaklı kimyasallar, besin zinciri yoluyla çok daha büyük gruplar için risk oluşturmaktadır. Pankreas endokrin sistemini ve glukoz metabolizmasını bozan herhangi bir kimyasal diyabetojen olarak tanımlanır. EBK'ler ile hiperglisemi, glukoz intoleransı ve insülin direnci arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (17). Kemirgenlerde, BPA'ya ve POP'lara maruziyetin insülin direncine ve kan glukoz homeostazında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Diyet yoluyla 28 gün boyunca POP'lara maruz kalan yetişkin erkek sıçanlarda, insülin direnci, abdominal obezite ve karaciğer yağlanması gözlenmiştir (19). Nurses' Health Study II adlı çalışmada, POP'lara uzun süre maruz kalmanın diyabetojenik etki göstereceği öne sürülmüştür (20). Benzer şekilde, sistematik bir derleme ve meta-analizinde dioksinler, PCB'ler, pestisitler ve BPA'nın serum seviyeleri ile diyabet arasında önemli bir ilişki rapor edilmiştir (21). Aynı çalışmada fitalat seviyeleri ile T2D arasında sınırda bir anlamlılık saptanmıştır. Başka bir çalışmada, BPA'ya kronik maruziyetin, farelerde glukoz metabolizmasını bozduğu gösterilmiştir. Çevresel kirleticilerden kaynaklanan metabolik bozukluklar genellikle EBK'lerin obezijenik etkilerine bağlanmıştır (22). EBK'lerin bu bozukluklara ayrıca, aril hidrokarbon reseptörü (AhR) ve östrojen reseptörleri dahil, nükleer hormon reseptörleri ile etkileşimler kurarak, ERK/Akt sinyal yollarını değiştirerek, oksidatif ve nitrozatif stresi indükleyerek, pankreatit ve hepatik metabolizmayı bozarak neden olduğu düşünülmektedir (17). Bununla birlikte, T2D'ye neden olan EBK'lerin mekanizmaları şu anda net olarak ortaya konmamıştır. Bu kimyasalların bazılarının pankreasın β -hücrelerinde toksisiteye neden olabileceği düşünülmektedir. Bu toksisite doğrudan veya β -hücre apoptozunu artıran reaktif oksijen türlerinin indüklenmesiyle olabileceği ileri sürülmektedir (22). Özetle,

EBK'ler obezitenin etki göstererek doğrudan veya dolaylı olarak glukoz metabolizmasını, insülin salgılanmasını ve duyarlılığını bozabilmektedir.

Endokrin bozucuların riskleri yaşam süresi boyunca ortaya çıkarken, belirli gelişim dönemleri hassas dönemler olarak kabul edilmektedir. Döllenmeden doğuma kadar olan dönem, hücre replikasyon ve farklılaşma, fonksiyonel organ sistemi olgunlaşması ve hızlı büyüme zamanıdır. Bu süreçler, fetüs üzerinde uzun süreli etkiler yaratan intrauterin metabolik ortamdaki bozulmalara karşı son derece hassastır. Hayvan ve epidemiyoloji verileri, gelişim sırasındaki birkaç kritik dönemin (gebelik öncesi ve gebelik dönemi, erken bebeklik, 5-7 yaş arasındaki adipozite rebound dönemi ve ergenlik dönemi), daha sonraki yaşamda T2D riskini etkilediğini göstermektedir (23, 24). Östrojen reseptörleri adipozite, iskelet kası ve karaciğerde olduğu gibi pankreas β -hücrelerinde de bulunmakta ve adacıkların canlı kalmasında ve işlevinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle BPA gibi östrojen reseptörlerini etkileyen kimyasallar β -hücrelerini bozabilmektedir (18). Yapılan bir çalışmada embriyonik 7.5. günden, 18.5. güne kadar BPA içeren bir diyetle beslenen farelerin fetüslerinde, adacık sayısında ve hücre bileşiminde bozulmalarla birlikte, pankreas gelişiminin değiştiği gözlenmiştir (25). Gelişimsel EBK maruziyetlerinin östrojen reseptörlerini etkileyerek metabolik bozukluklara neden olduğuna odaklanılsa da, bazı EBK'lere perinatal maruziyetlerin PPAR γ ve onun heterodimerik ortağı retinoid X'in [adipozite gelişimi ve işlevinde önemli rol oynayan reseptör (RXR)] ekspresyonunu veya aktivitesini değiştirerek, metabolik bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir. EBK'lerin gestasyonel diyabet (GDM) ile ilişkisi nadiren araştırılıyor olsa da, yapılan bir çalışmada EBK'lerin GDM riskini arttırdığı saptanmıştır (18). Gebelik sırasında bu bozuculara maruz kalmanın yanı sıra gebelik hormonlarının etkisi ile pankreas adacıklarında oluşan dinamik değişiklikler beta hücrelerini kalıcı olarak yeniden programlayabilir ve böylece uzun vadeli işlevlerini değiştirebilir. Gestasyonel BPA maruziyetinin yalnızca fetüste metabolik işlev bozukluğunu indüklemekle kalmadığı, aynı zamanda annelerde yaşamın ileri dönemlerinde glukoz intoleransı oluştuğu da gösterilmiştir (26).

Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Endokrin bozucuların obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların gelişimine neden olduğunu gösteren çalışmalar sayıca fazladır. Ancak, bu kimyasalların ateroskleroz ve KVH patogenezi üzerindeki rolü daha az araştırılmıştır (27). Son zamanlarda, KVH'ların çevresel maruziyet kaynaklı olduğunu ve EBK'lerin KVH oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Bu kimyasalların hem diyabet hem de KVH için ortak olan risk faktörleri (örn. obezite, dislipidemi) üzerindeki etkileri yoluyla ateroskleroz gelişimini hızlandırabileceği düşünülmektedir (27). Diyabet ve insülin direncinin yanı sıra dislipidemi ve hipertansiyon da dahil olmak üzere, obezite ile ilişkili bir dizi risk faktörü, ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Bu nedenle, risk faktörlerini arttıran EBK'lerin KVH gelişim riskini arttıracığı şüphesizdir. Epidemiyolojik çalışmalarda, fitalatlar, BPA, PCB ve DES gibi kimyasallar ateroskleroz veya KVH ile ilişkilendirilmiştir (28).

Bugüne kadar, çevresel stres faktörleri ile KVH arasındaki ilişkiyi araştıran epidemiyolojik ve hayvan çalışmalarının çoğu EBK'ye odaklanmıştır. Yapılan bir *in vivo* çalışmada, embriyonik aşamada ioxynil (IOX) ve DES'e maruz kalmanın, kardiyovasküler gelişimin bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda kalp atım sıklığının arttığı, ventrikül hacminin ve aort çapının azaldığı belirtilmiştir (29). Başka bir çalışmada, erkek zebra balıkları spermatogenez sırasında BPA'ya maruz kaldığında, soylarda kalp yetmezliği oranının arttığı gözlenmiştir. Çalışma ayrıca F1 neslinin embriyolarında kalp gelişiminde rol oynayan beş anahtar gende (*myh6*, *cmlc2*, *atp2a2b*, *sox2* ve *insrb*) önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (30). BPA'nın kemirgenlerde herhangi bir obezitenin veya diyabetin etkiden bağımsız olarak doğrudan kardiyovasküler bozucu olarak hareket ettiğine dair kanıtlar vardır (31). BPA maruziyeti ile koroner kalp hastalığı ve yüksek tansiyon insidansı arasında bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür. İnsanlarda yapılan yeni bir çapraz müdahale çalışmasında, BPA'nın kan basıncında yaklaşık 4.5 mm Hg'lik hızlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (32). Çocuklar ve ergenler üzerinde yapılan başka bir kesitsel çalışmada, diyetle fitalat [dietilhekzil fitalat (DEHP)] maruziyeti yüksek sistolik kan basıncı ile ilişkilendirilmiştir (33). Kombine bir kohort çalışması, doğum öncesi DES'e maruz kalan kadınların koroner arter hastalığı (KAH), miyokard enfarktüsü (MI), yüksek kolesterol düzeyleri, hipertansiyon ve yüksek kan

basıncı riski taşıdığını göstermiştir (34). Ancak, EBK'lerin kardiyovasküler bozucular olarak hareket edip etmediğini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Metabolik Sendrom

Yüksek enerjili diyetler ile beslenme ve düşük fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı faktörleri, genetik yatkınlıkla birlikte metabolik hastalıkların patofizyolojisinde iyi bilinen faktörler olsa da endokrin bozucu kimyasallar da obezite, insülin direnci, T2D, karaciğer hastalıkları, dislipidemi ve KVH gibi metabolik bozuklukların insidansının artmasından sorumlu tutulmaktadır (35). Endokrin bozuculara maruziyetin birçok kronik hastalıkla ilişkisi gösterilse de doğrudan metabolik sendrom ile ilişkisi aydınlatılamamıştır. Ancak endokrin bozucuların, metabolik sendromun öncüleri olan T2D ve obezite için risk etmeni olduğu, böylece metabolik sendrom oluşumunda da olası etkilerinin bulunduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan insan çalışmalarının yer verildiği bir derlemede, BPA maruziyetinin adipoz dokudan adiponektin salınımını inhibe ederek, metabolik sendrom oluşumuna yol açabileceği gösterilmiştir (36). Normal ve yüksek yağlı diyetle beslenen sıçan yavrularında erken yaşta BPA'ya maruz kalmanın, metabolik sendroma etkilerinin incelendiği bir hayvan çalışmasında, normal diyet ile beslenenlerde, BPA'ya (50 µg/kg/gün) perinatal maruziyetin, vücut ağırlığında ve serum insulin düzeyinde artışa ve yetişkinlikte bozulmuş glukoz toleransına neden olduğu gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenenlerde bu tür zararlı etkilerin şiddetlendiği gösterilmiştir. Perinatal BPA'ya (50 µg/kg/gün) maruz kalmak yüksek yağlı beslenen yavrularda obezite, dislipidemi, hiperleptinemi, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı; yetişkinlikte de bozulmuş glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı ile sonuçlanmıştır (37).

Besin Kaynaklı Endokrin Bozucu Kimyasallar

Son zamanlarda, insanlarda endokrin sistemin bozulmasının olası nedenleri arasında EBK'lere maruziyete odaklanılmıştır. Bu tür kimyasallara olası maruz kalma kaynaklarının araştırılması son derece önemlidir. Bilinen çeşitli maruziyet yolları arasında, diyet hem doğal hem de sentetik EBK'lere maruziyetin en önemli kaynaklarından biridir (Şekil 1) (38).

Besinlerde doğal olarak bulunan bu kimyasallar fitoöstrojenlerdir. Diyet ile sentetik olarak oluşan EBK'lere maruziyet ise, işlenmiş besinlerin ve ambalaj malzemelerinin bileşenleri veya çevre kontaminasyonundan sonra besinlerde biriken kimyasallardır (39).

İnsanların besin kaynaklı EBK'lere maruz kalması, hayvan besleme uygulamaları dahil olmak üzere, besinin üretimi, işlenmesi, ambalajlanması ve saklama koşulları gibi çeşitli faktörlere bağlanabilmektedir (40).

Fitoöstrojenler, 17β-östradiol ile yapısal veya fonksiyonel benzerlik gösteren ve ilk kez 1926'da gözlenen sekonder bitki metabolitleridir (39). Bitkilerde, genel olarak, bağırsak glukozidazları tarafından dekonjugasyona uğrayan ve ayrıca zayıf östrojenik aktiviteye sahip hormon benzeri kimyasallara metabolize olan glikozitler olarak bulunurlar. Östrojen reseptörleri ile etkileşime girebilmekte ve EBK'lere benzer etkilere neden olabilmektedirler. Kimyasal olarak tüm fitoöstrojenler polifenollerdir; fitoöstrojenler, izoflavonlar, kumestanlar, lignanlar, resorsilik asit lakton ve stilbenler gibi ailelere sınıflandırılabilir (41). Çok sayıda besinin fitoöstrojen içerdiği bilinmektedir. Soya, soyanın tüm yan ürünleri, nohut ve kiraz gibi meyvelerin izoflavon içerdiği, tüm kepekli ürünlerin lignan, şarabın stilben ve burbon gibi alkollü içeceklerin de östrojenik bileşikler içerdiği gösterilmiştir. Besinlerde en yaygın olarak bulunan izoflavonlar arasında genistein, daidzein, glisit, biochanin A ve formononetin bulunmaktadır. İzoflavonlar sadece Leguminosae bitki ailesinde bulunmaktadır (42). Çay, kahve, alkollü içecekler, kuruyemişler, yağlı tohumlar, yağlar ve baharatlar da fitoöstrojen kaynağı olarak tanımlanmaktadır. Dünyada tüketimi fazla olan bu yiyecek ve içeceklerden ciddi anlamda fitoöstrojen maruziyeti olmaktadır (39). Antioksidan olarak kabul edilen yeşil çay örneklerinde 400'den fazla pestisit kalıntısı olduğu bildirilmiştir. Ticari çay paketlerinde eser miktarda fitalat bulunmuştur. Günde ortalama en az iki bardak çay içildiği düşünüldüğünde, bu kimyasalların içeceklerde bulunması diğer besinlerle karşılaştırıldığında insan sağlığı için daha büyük bir risk oluşturmaktadır (43).

Endokrin bozuculara diyetel maruziyetin bir başka güçlü kaynağı da hayvansal besinlerdir. Bu kimyasallar, yağ dokularında biriktiğinden, yüksek yağ içeriğine sahip besinler önemli bir maruziyet yoludur (44). Uluslararası besin izleme çalışmaları, et ve et ürünlerinde sürekli olarak yüksek saptanabilir DEHP ve BPA konsantrasyonları bildirmektedir. Birleşik Krallık, Norveç, Belçika, Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok sayıda besin izleme çalışması, deniz ürünlerinde saptanabilir fitalat ve BPA konsantrasyonları bildirmiştir (45). Deniz ürünleri, EBK'leri biyolojik olarak biriktirme eğiliminde olup, insanlar için maruziyetin önemli bir kaynağıdır. Suda yaşayan hayvanlarda olduğu gibi karada yaşayan hayvanların etinde de EBK'ler birikmektedir. İnsanlar, et ihraç eden birçok ülkede çiftlik hayvanları için büyüme destekleyicileri olarak kullanılan ve endokrin bozucu etkilere neden olan steroidler gibi kimyasallara maruz kalmaktadır (44). Etin yanı sıra süt ve yumurta gibi diğer hayvansal besinler de insanların EBK'lere maruz kalmasına neden olmaktadır. Çiğ inek sütünde BPA, tavuk yumurtasında fitalik asit esterleri saptanmıştır. Süt, yoğurt, peynir, dondurma ve tereyağında yağ oranının yüksek olması fitalatların bu besinlerde birikmesini mümkün kılmaktadır. Fitalatların çiğ süte geçişinde kaynağın, sağma işlemi sırasında inekler tarafından alınan kontamine yemden ve/veya süt fabrikasında kullanılan süt paketleme malzemelerinden olabileceğini düşündürmektedir (46).

Meyve ve sebze tüketimi, daha düşük EBK maruziyetleri ile ilişkili daha sağlıklı yaşam tarzının bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Sebzelerin bu sağlıklı etkileri, eser miktarda endokrin bozucu kimyasallar içerdiğinde büyük bir U dönüşü yapmaktadır (47). Sebze kaynaklı maruziyetin, esas olarak, plastik torbalarda paketlenmiş yemeye hazır sebzelerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Norveç ve Kanada'da yapılan BPA besin izleme çalışmaları, taze yerine konserve meyve ve sebzelerin başlıca maruziyet kaynakları olduğunu ve konserve olmayan meyve ve sebzelerdeki genel BPA konsantrasyonlarının nispeten düşük olduğunu göstermektedir (48, 49).

Kimyasal olarak bağlı olmadıkları için besin ile temas eden malzemelerde veya plastiklerde kullanılan fitalatlar ve bisfenoller besinlere geçebilmektedir. Temel olarak, plastik malzemeler (şişe, kap) bu kimyasalların ana kaynağıdır. Oda sıcaklığında besinlere geçebiliyorken, soğutma ve ısıtma işlemleri, bu kimyasalların ambalajlardan sızmasını önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır ve bu da besinlerin kontamine olmasına neden olmaktadır. Fitalatlar daha lipofildir ve yağlı besinlerde birikmektedir (50). Süt ürünleri, et ve fast-food ürünlerinde yüksek konsantrasyonlarda DEHP ve BPA saptanmıştır (51). Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar hala sınırlı olsa da, plastik ambalajlarda muhafaza edilen besinlerin elimine edildiği kısa süreli bir diyet, idrar BPA ve DEHP seviyelerinde önemli bir düşüşe neden olmuştur (50). Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA), tolere edilebilir günlük BPA alım miktarını 4 µg/kg olarak belirlemiştir (51).

Son yıllarda tüm dünyada pestisit kullanımında önemli bir artış olmuştur. Bu, artan besin talebini karşılamak için ürünlerin verimini arttırmaktadır. DDT birçok ülkede yasaklanmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde halen kullanılmakta ve çevrede varlığını sürdürmektedir. DDT yağda çözünen bir pestisit olduğu için balık, et, süt ve ürünleri gibi yağdan zengin besinlerde sıklıkla saptanmaktadır. Pestisit klordan (CHL) tarımda pestisit olarak sıklıkla kullanılmakta ve kontamine olmuş toprakta yetişen bitkilerde ve bu bitkilerle beslenen hayvanlarda saptanmıştır (52).

Civa (Hg), endokrin bozucu etkileri nedeniyle büyük ilgi görmüş bir metaloöstrojendir. Son zamanlarda, insanlarda metil civaya maruz kalmanın başlıca kaynağının balık tüketimi olduğu belirtilmektedir. Bir endokrin bozucu olarak yüksek oranda araştırılan kurşunun (Pb), içme suyu ve besinler yoluyla insanları etkilediği bilinmektedir. Arsenik (As) insan sağlığı için ciddi bir tehdittir ve diğer toksik etkilerinin yanında iyi bilinen bir EBK'dir. Arsenik bazlı ilaçlar kümes hayvanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünya çapında As maruziyetinin ana kaynağıdır. Krom (Cr), insanların besinler yoluyla maruz kaldığı başka bir metaloöstrojen olup; meyve, sebze, ekmek, bal vb. besinlerin tüketimi ile maruz kalınmaktadır. Kadmiyum (Cd), diyet yoluyla alınan bir endokrin bozucu olarak ortaya çıkmaktadır. Atık su ile sulanan besinler (özellikle marul ve ıspanak gibi yeşil yapraklı sebzeler) Cd ile kontamine olmakta ve sonuçta insanlar Cd'ye maruz kalmaktadır (39).

Son zamanlarda, bir dizi çalışma, sağlıklı besin takviyelerinin hormonal olarak aktif bileşenler içermeye potansiyeli olan yüksek riskli bir ürünler olduğunu bildirmiştir. Bu ürünlerin tüketimi, sağlık, fiziksel

görünüm ve performans iyileştirme potansiyelleri nedeniyle toplumun genelinde ve sporcular arasında giderek artmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre, spor takviyelerinde östrojenik aktivite gösteren EBK'ler yaygın olarak bulunmaktadır (53).

Sonuç ve Öneriler

Endokrin bozucu kimyasallar küresel bir sorun haline gelmiştir. Bilinen ve bilinmeyen etki mekanizmaları ile endokrin bozucular, endokrin sistemimizi etkilemektedir. EBK'lerin çoğu lipofilik olup yağ dokusunda birikirler, dolayısıyla vücutta çok uzun bir yarılanma ömrüne sahiptirler. EBK'lere maruz kalma ile hastalığın ortaya çıkışı arasındaki süre 50 yıldan fazla olabilir. EBK'lerin temel bulaş yolu, kontamine olmuş besinlerin tüketilmesidir. Bu nedenle EBK'lere maruziyet evde, ofiste, çiftlikte ve soluduğumuz havada meydana gelebilir. Biyoizleme çalışmaları, hemen hemen tüm insanların biyolojik örneklerinde (yağ dokusu, kan, idrar, plasenta ve fetal kan) bu kimyasalların bulunduğunu göstermiştir. Bireylerin bu kimyasallara verdiği tepki çok değişkendir. Bu farklılığın nedenleri; genetik yapı, çevresel faktörler, yaşam tarzı faktörleri, genel sağlık durumu, diğer stres faktörleri ve beslenme alışkanlıkları olarak düşünülmektedir.

Tek bir endokrin bozucuyu değerlendirmek çok zordur, çünkü insanlar anne karnından itibaren yüzlerce kimyasalın düşük dozlarına ömür boyu maruz kalmaktadır. Çoğu EBK'nin neden olduğu açık yan etkilerin ortaya çıkması için yüksek dozlar gereklidir. Ancak EBK'ler bazen çok düşük dozlarda bile endokrin ve homeostatik sistemler üzerinde güçlü etkiler gösterebilmektedir. EBK'lere maruz kalınan dönem çok önemlidir. Gelişmekte olan fetüs ve yenidoğanlar endokrin bozuculara karşı en savunmasız gruptur. Fetal gelişim döneminde, çevresel kirleticilere maruz kalmak yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalığa neden olabilmektedir.

Endokrin sistem üzerindeki olumsuz etkilerine dair çok sayıda kanıtı rağmen, BPA'nın güvenli maruziyet seviyeleri hakkında hala tartışmalar devam etmektedir. Bu plastikleştiricinin biberon üretiminde kullanılması sırasıyla 2011 ve 2012'den beri Avrupa'da ve ABD'de yasaklanmıştır.

Günümüzde endokrin bozucu kimyasallardan tamamen korunmak olanaksızdır. Bu nedenle endokrin bozucuların sağlığımız üzerindeki etkilerini en aza düşürmek için yaşam tarzı değişiklikleri önem kazanmaktadır. Avrupa Birliği (AB), 1990'ların sonlarından bu yana, endüstriyel kimyasallar, bitki koruma ürünleri ve biyositlerdeki endokrin bozucuları aşamalı olarak ortadan kaldırmayı amaçlayan, EBK'lerle ilgili politikalar üzerinde çalışmaktadır. Avrupa Komisyonu 2017 yılında, AB vatandaşlarının endokrin bozuculara maruziyetini en aza indirmek için oyuncak, kozmetik ve besin ambalajları gibi tüketici ürünlerini düzenlemeye başlayacağını duyurmuştur. Modern toplumda T2D ve makrovasküler hastalığın etkileri göz önüne alındığında, bu çevresel kimyasallar ve hastalık durumları arasındaki bağlantıları anlamak, etkili önleme stratejileri geliştirmek ve yeni terapötik müdahaleleri belirlemek için kritik öneme sahiptir.

Gelişmiş ülkelerin çoğunda pestisit kullanımına ilişkin düzenlemeler uygulansa da bunların gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde kullanımının hala düzenlenmesi gerekmektedir.

Sıcak yiyecek ve içeceklerin saklanması için kullanılan kaplar besin ile etkileşime girmeyen bir malzemelerden (cam vb.) yapılmalıdır. Nehirlerin, göllerin ve denizlerin kimyasallarla kirlenmesi önlenmelidir. İçme suları organoklorlu kimyasallar açısından izlenmelidir. EBK'leri tespit etmek ve içme suyundan ayırmak için daha iyi su arıtma teknolojileri geliştirilmelidir. Plastik malzemelerin aşırı üretimi ve kullanımı sınırlandırılmalıdır. Balık, et, süt ve kümes hayvanları ürünleri kimyasallarla kontamine olduğu bilinen ülkelerden/bölgelerden ithal edilmemelidir. Kimyasalların kullanılmadığı (organik) tarım teşvik edilmelidir. Okullarda ve hastanelerde (özellikle endokrinoloji, pediatri ve doğum kliniklerinde) eğitim programları, EBK'lerin genel olarak anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Kimyasalları kullanan profesyonel çalışanlar, EBK'lere maruz kalma konusunda yüksek risk altındadır. Yüksek risk altındaki bireyler bilgilendirilmeli ve kapsamlı maruziyetten kaçınmak için önleyici tedbirler uygulanmalıdır. Bu kimyasalların hastalık yapıcı riskini minimize etmek için yeterli ve dengeli beslenmeli, fiziksel aktivite artırılmalı ve bol su içilmelidir. Sebze ve meyveler tüketilmeden önce iyice yıkanmalıdır.

Bireysel kapasitenin ötesinde politika yapıcılar ile yerel yöneticiler tarafından geliştirilip uygulanması gereken başka önleyici tedbirler uygulanmalıdır. Bu konuya yönelik biyoizleme ve epidemiyolojik çalışmalar dikkatli bir şekilde tasarlanmalı ve uygulanmalıdır.

Etik Beyan: Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan edilmiştir. Bu makale, iTenticate/Turnitin vb. yazılımınca taranmıştır. Benzerlik endeksi %14 olarak tespit edilmiştir.
Yazarların Katkıları: Çalışma tasarımı- SBÖ; Literatür tarama-SBÖ; Makalenin yazımı- SBÖ; İçeriğin eleştirel incelemesi- SBÖ; Son onay ve sorumluluk- SBÖ.

Akran Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması olmadığı beyan edilmiştir.

Finansman: Bu derleme için herhangi bir finansal destek, bağış, akademik ve/veya teknik yardım kullanılmamıştır.

Teşekkür: Yok

Diğer Beyanlar: Yok.

Kaynaklar

1. Aksan A, Özdemir A. Endocrine disruptors. Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal. 2016;3(2):1-14.
2. Wuttke W, Jarry H, Seidlova-Wuttke D. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. Hormones. 2010;9(1):9-15.
3. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2015;40(1):241-58.
4. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. Life Sciences. 2016;145:265-73.
5. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. Journal of Endocrinology. 2017;233(3):R109-R29.
6. Monneret C. What is an endocrine disruptor? Comptes Rendus Biologies. 2017;340(9-10):403-5.
7. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo C, Rivas A. Endocrine disruptors in food: impact on gut microbiota and metabolic diseases. Nutrients. 2020;12(4):1158.
8. Petrakis D, Vassilopoulou L, Mamoulakis C, et al. Endocrine disruptors leading to obesity and related diseases. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2017;14(10):1282.
9. González-Casanova JE, Pertuz-Cruz SL, Caicedo-Ortega NH, Rojas-Gomez DM. Adipogenesis regulation and endocrine Disruptors: Emerging insights in obesity. BioMed Research International. 2020;2020:7453786.
10. Mezcuca M, Martínez-Uroz M, Gómez-Ramos M, Gómez M, Navas J, Fernández-Alba A. Analysis of synthetic endocrine-disrupting chemicals in food: a review. Talanta. 2012;100:90-106.
11. Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. International Journal of Andrology. 2010;33(2):324-32.
12. Nadal A, Quesada I, Tudurí E, Nogueiras R, Alonso-Magdalena P. Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13(9):536-46.
13. Bhandari R, Xiao J, Shankar A. Urinary bisphenol A and obesity in U.S. children. American Journal of Epidemiology. 2013;177(11):1263-70.
14. Li D-K, Miao M, Zhou Z, et al. Urine Bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school-age children. PLOS ONE. 2013;8(6):e65399.
15. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Savastano S, Colao A. Obesogenic endocrine disruptors and obesity: myths and truths. Archives of Toxicology. 2017;91(11):3469-75.
16. Tordjman K, Grinshpan L, Novack L, et al. Exposure to endocrine disrupting chemicals among residents of a rural vegetarian/vegan community. Environment International. 2016;97:68-75.
17. Velmurugan G, Ramprasath T, Gilles M, Swaminathan K, Ramasamy S. Gut microbiota, endocrine-disrupting chemicals, and the diabetes epidemic. Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM. 2017;28(8):612-25.
18. Sargis RM, Simmons RA. Environmental neglect: endocrine disruptors as underappreciated but potentially modifiable diabetes risk factors. Diabetologia. 2019;62(10):1811-22.
19. Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. Environ Health Perspect. 2010;118(4):465-71.
20. Wu H, Bertrand KA, Choi AL, et al. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: a prospective analysis in the nurses' health study and meta-analysis. Environ Health Perspect. 2013;121(2):153-61.

21. Song Y, Chou EL, Baecker A, et al. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8(4):516-32.
22. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2020;21(1):127-47.
23. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive Toxicology (Elmsford, NY)*. 2017;68:3-33.
24. Tudurí E, Marroqui L, Dos Santos RS, Quesada I, Fuentes E, Alonso-Magdalena P. Timing of Exposure and Bisphenol-A: Implications for Diabetes Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:648.
25. Whitehead R, Guan H, Arany E, Cernea M, Yang K. Prenatal exposure to bisphenol A alters mouse fetal pancreatic morphology and islet composition. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2016;25(3):171-9.
26. Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Quesada I, Nadal Á. Bisphenol-A treatment during pregnancy in mice: a new window of susceptibility for the development of diabetes in mothers later in life. *Endocrinology*. 2015;156(5):1659-70.
27. Kirkley AG, Sargis RM. Environmental endocrine disruption of energy metabolism and cardiovascular risk. *Current Diabetes Reports*. 2014;14(6):494.
28. Fu X, Xu J, Zhang R, Yu J. The association between environmental endocrine disruptors and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2020;187:109464.
29. Li Y-F, Canário AVM, Power DM, Campinho MA. Ioxynil and diethylstilbestrol disrupt vascular and heart development in zebrafish. *Environment International*. 2019;124:511-20.
30. Lombó M, González-Rojo S, Fernández-Díez C, Herráez MP. Cardiogenesis impairment promoted by bisphenol A exposure is successfully counteracted by epigallocatechin gallate. *Environmental Pollution*. 2019;246:1008-19.
31. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*. 2015;36(6):E1-E150.
32. Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, et al. Urinary bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circulation*. 2012;125(12):1482-90.
33. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, et al. Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology*. 2016;4(4):565-72.
34. Troisi R, Titus L, Hatch EE, et al. A prospective cohort study of prenatal diethylstilbestrol exposure and cardiovascular disease risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(1):206-12.
35. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*. 2015;39(4):633-41.
36. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect*. 2008;116(12):1642-7.
37. Wei J, Lin Y, Li Y, et al. Perinatal Exposure to Bisphenol A at Reference Dose Predisposes Offspring to Metabolic Syndrome in Adult Rats on a High-Fat Diet. *Endocrinology*. 2011;152(8):3049-61.
38. Behr M, Oehlmann J, Wagner M. Estrogens in the daily diet: in vitro analysis indicates that estrogenic activity is omnipresent in foodstuff and infant formula. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*. 2011;49 10:2681-8.

39. Rashid H, Alqahtani S, Alshahrani S. Diet: A source of endocrine disruptors. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2019;19.
40. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2011;55(1):7-31.
41. Cos P, De Bruyne T, Apers S, Vanden Berghe D, Pieters L, Vlietinck AJ. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Medica*. 2003;69(7):589-99.
42. Kaufman PB, Duke JA, Brielmann H, Boik J, Hoyt JE. A comparative survey of leguminous plants as sources of the isoflavones, genistein and daidzein: implications for human nutrition and health. *Journal of ALTERNATIVE and Complementary Medicine (New York, NY)*. 1997;3(1):7-12.
43. Troisi J, Richards S, Symes S, et al. A comparative assessment of metals and phthalates in commercial tea infusions: A starting point to evaluate their tolerance limits. *Food Chemistry*. 2019;288:193-200.
44. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish Intake, Contaminants, and Human Health Evaluating the Risks and the Benefits. *Jama*. 2006;296(15):1885-99.
45. Sakhi AK, Lillegaard IT, Voorspoels S, et al. Concentrations of phthalates and bisphenol A in Norwegian foods and beverages and estimated dietary exposure in adults. *Environ Int*. 2014;73:259-69.
46. Fierens T, Van Holderbeke M, Willems H, De Henauw S, Sioen I. Transfer of eight phthalates through the milk chain--a case study. *Environ Int*. 2013;51:1-7.
47. Mukherjee R, Pandya P, Baxi D, Ramachandran AV. Endocrine Disruptors--'Food' for Thought. *Proceedings of the Zoological Society*. 2021.
48. Pacyga DC, Sathyanarayana S, Strakovsky RS. Dietary Predictors of Phthalate and Bisphenol Exposures in Pregnant Women. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md)*. 2019;10(5):803-15.
49. Cao XL, Perez-Locas C, Dufresne G, et al. Concentrations of bisphenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec City and dietary intake estimates. *Food Additives & Contaminants Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*. 2011;28(6):791-8.
50. Filardi T, Panimolle F, Lenzi A, Morano S. Bisphenol A and Phthalates in diet: An emerging link with pregnancy complications. *Nutrients*. 2020;12(2):525.
51. Santonicola S, Ferrante M, Leo G, Murru N, Anastasi A, Mercogliano R. Study on endocrine disruptors levels in raw milk from cow's farms: Risk assessment. *Italian Journal of Food Safety*. 2018;7.
52. Dudarev AA, Chupakhin VS, Vlasov SV, Yamin-Pasternak S. Traditional diet and environmental contaminants in Coastal Chukotka II: Legacy POPs. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5).
53. Plotan M, Elliott CT, Frizzell C, Connolly L. Estrogenic endocrine disruptors present in sports supplements. A risk assessment for human health. *Food Chemistry*. 2014;159:157-65.