

DERLEME / REVIEW

Çevresel Kirleticiler-Endokrin Bozucular: Epigenetik Bakış Açısıyla Sağlık ve Beslenmeye EtkileriSena BEKERECİOĞLU ¹, Yasemin BEYHAN ²¹ Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Gaziantep, Türkiye.
ORCID: 0000-0003-0653-1438² Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Gaziantep, Türkiye.
ORCID: 0000-0002-4001-1965**ÖZET**

Çevresel kirleticiler olarak da bilinen endokrin bozucu kimyasalların epigenetik mekanizmalar üzerinden sağlığı olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Endokrin bozucu kimyasallar farklı şekillerde sınıflandırılmakta olup kozmetik, endüstri ve tarımda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu maddelere içme sularından, topraktan ve solunan havadan bulaş olabilmektedir. Endokrin bozucu kimyasallar doğrudan veya dolaylı olarak epigenetik değişikliklere neden olur. DNA düzeyindeki modifikasyonlar, kromatin düzeyindeki modifikasyonlar ve posttranskripsiyonel epigenetik mekanizmalar arasında yer alır. Çevresel kirleticilerle beslenme etkileşimi iki yönlü olmaktadır. Yetersiz beslenme ve çevresel kirleticilerin neden olduğu epigenetik değişiklikler benzerdir. Yüksek enerji yoğunluğu ve düşük besin ögesi profiline sahip besinlerin çevresel kirleticilerle maruziyetini şiddetlendirebileceği ve genel beslenme durumunu etkileyebileceği belirtilmektedir. Polifenoller ve antiinflamatuvar yağ asitleri gibi biyoaktif besin bileşenlerini içeren besinlerden zengin bir diyet ise, kirleticilerle maruziyetinin inflamatuvar ve oksidatif özelliklerini azaltma kapasitesine sahiptir. Bu geleneksel derlemede, çevresel kirleticiler olarak da bilinen endokrin bozucu kimyasal maddelerin farklı epigenetik mekanizmalar aracılığı ile insan sağlığı ve beslenmesi üzerine etkilerinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Endokrin bozucu, epigenetik, beslenme, sağlık, çevresel kirleticiler.**Environmental Pollutants-Endocrine Disturbers: Effects on Health and Nutrition from an Epigenetic Perspective****ABSTRACT**

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs), commonly referred to as environmental pollutants, have been reported to adversely affect health through epigenetic mechanisms. EDCs are classified in various ways and are extensively used in cosmetics, industry, and agriculture. They can be found in drinking water, soil, and the air we breathe. EDCs can directly or indirectly cause epigenetic changes, which include DNA-level alterations, chromatin-level modifications and post-transcriptional epigenetic mechanisms. The interaction between environmental pollutants and nutrition is bidirectional. Epigenetic changes resulting from malnutrition and exposure to environmental pollutants exhibit similarities. Diets high in energy density but low in essential nutrients may exacerbate exposure to environmental contaminants and negatively impact overall nutritional status. Conversely, a diet rich in bioactive nutrients, such as polyphenols and anti-inflammatory fatty acids, has the potential to mitigate the inflammatory and oxidative effects associated with pollutant exposure. This narrative review discusses the impact of endocrine-disrupting chemicals, also known as environmental pollutants, on human health and nutrition through various epigenetic mechanisms.

Keywords: Endocrine disruptor, epigenetics, nutrition, health, environmental pollutants.**1. Giriş**

Çevresel kirleticiler olarak da bilinen endokrin bozucu kimyasallar (EBK) günümüzde farklı kaynaklardan ve farklı yollarla insan vücuduna bulaşabilmektedir. Bu kimyasalların insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir (1). Bu olumsuz etkilerin epigenetik mekanizmalar üzerinden gerçekleşebileceği ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarla endokrin bozuculara maruz kalmanın epigenetik modifikasyonları etkilediği belirtilmiştir (1). Spesifik olarak, sürekli Organik kirleticilere maruz kalmanın, epigenetik kodu birkaç mekanizma yoluyla değiştirebileceği düşünülmektedir.

Epigenetik değişiklikteki ortak görüş; bu bileşiklerin, proinflamatuvar ve oksidatif yollara katkıda bulunan modifikasyonları tetiklemeleri nedeniyle olduğu belirtilmiştir (2). Sağlıklı beslenme ve pozitif yaşam tarzı seçimlerinin vücutta antioksidan ve antiinflamatuvar yanıtları artırmasıyla, epigenetik mekanizmalara katkıda bulunarak sağlık üzerine olumlu etkileri olabileceğinin üzerinde önemle durulmaktadır (1, 2).

1.1. Çevresel Kirleticiler-Endokrin Bozucular

Çevresel kirleticiler olarak da bilinen endokrin bozucu kimyasal maddeler, günümüzde endüstriyel olarak üretilmekte ve çeşitli

Sorumlu Yazar

Sena BEKERECİOĞLU, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Gaziantep, Türkiye

E-posta: sena.bekerecioglu@hku.edu.tr **ORCID:** 0000-0003-0653-1438

Daha önce bildiri olarak sunulmuş ise bildiri türü, yeri ve tarihi: Makale herhangi bir bilimsel etkinlikte sunulmamıştır.

Tablo 1. EBK'ların sınıflaması

Doğal ve sentetik oluşlarına göre (5)	➤ Doğal olarak bulunanlar: İnsan ve hayvan besinlerinde bulunan doğal maddeler olan fi- toöstrojenler (genistein, kumestrol, daidzein, glisetin, ekuol, desmetilangolestin, entero- laktin, enterodiol). ➤ Sentetikler: Bisfenol A (BPA), ftalatlar (di-etilheksil ftalat, butil benzil ftalat, di-n-butil fi- talat, di-n-fenil ftalat, di-heksil ftalat, di-propil ftalat, dikloroheksil ftalat, dietil ftalat) gibi plastizer maddeler, pestisitler (BDDH (2,4-diklorofenoksi asetik asit [2,4-D], 4- Klorometoksi asetik asit, klormekuat), alaklor, aldikarb, amitrol, atrazin, benomil, karbaril, klordan, diklo- rodifeniltrikloroetan ve metabolitleri, endosulfan, etilparation, heptaklor, kepon, ketoko- nazol, lindan, malation, trifluralin, vinklozolin, metoksiklor), fungusitler ve dietilstilbestrol (DES) gibi bazı farmasötik ajanlar.
İçeren ürünlere göre (6)	➤ Fitoöstrojenler, ➤ Omega-3 yağ asitleri, doğum kontrol ilaçları ve tiroit ilaçları gibi doğal ve yapay hormonlar, ➤ Bazı ilaçlar (metoprolol, oral kontraseptifler, dietilstilbestrol, simetidin), ➤ Endüstriyel kimyasallar, endüstriyel yan ürünler (polisiklik aromatik hidrokarbonlar, pentaklorobenzen).
Etkilerini gösterdikleri sisteme göre (7-9)	➤ BPA, estradiol, herbisitler ve metil civa gibi sinir sistemine etki edenler, ➤ Ftalatlar, nitrat, pestisitler, dioksinler ve metilparaben gibi tiroit bezine etki edenler, ➤ DES, BPA ve ftalatlar gibi kardiyovasküler sisteme etki edenler, ➤ Sigara, alkol, pestisitler, benzen ve dioksinler gibi kanın yapısına etki edenler, ➤ Pestisitler, 17-beta estradiol, BPA, dioksinler, DES gibi pankreasa etki edenler, ➤ Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), diklorodifenildikloroetilen (DDE), dioksinler, pestisitler gibi üreme sistemine etki edenler
Ağır metaller (9)	➤ Arsenik, kadmiyum, uranyum, kurşun ve civa.

alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) EBK'ları "Endokrin sistemin fonksiyonunu değiştirerek, sağlıklı bir organizmada, sonraki kuşaklarında veya alt popülasyonda olumsuz sonuçlara yol açan ekzojen madde veya madde karışımlarıdır" şeklinde tanımlamaktadır (3).

Kişisel bakım ürünleri, endüstri ve tarımda yaygın şekilde EBK'lar kullanılmaktadır. Kullanılan bu çevresel kirlleticilerin olumsuz etkilerine karşı yapılan araştırmaların sayısı son yıllarda artış göstermiştir. Kimyasal yapılarına göre, farklı sistemler ve farklı doku ve organlarda olumsuz etkiler oluşturdıkları kanıtlanmıştır (4).

1.1.1. Endokrin Bozucu Kimyasalların Sınıflaması

EBK'lar; doğal ve sentetik oluşlarına göre, içeren ürünlere göre ve etkilerini gösterdikleri sisteme göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) (5-9).

1.1.2. Endokrin Bozucu Kimyasalların Kullanım Alanları

Endokrin bozucu kimyasal maddelerin kullanım alanları oldukça geniştir. Bu maddeler elektronik eşyalarımızda, yediğimiz besinlerde, kullandığımız kaplarda, plastik şişelerde, metal konserve kutularında, mobilyalarımızda, oyuncaklarda, kozmetik ve temizlik ürünlerinde bulunurlar. Bu kimyasal maddelerin miktarından bağımsız olarak etki süreleri uzundur. Etkilerinin uzun yıllar sürebileceği ve hatta kalıcı olabileceği ileri sürülmektedir (Tablo 2) (10, 11).

1.1.3. Endokrin Bozucu Kimyasalların Vücuda Bulaş Yolları

Endokrin bozucu kimyasal maddelere çok farklı kaynaklardan maruz kalılabilmektedir. Bu kimyasal maddelerin kullanım sahaları, ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir (12). Tarımda, sanayide veya evde kullanılan ürünlerdeki endokrin bozucu kimyasal maddeler, içme sularından, topraktan ve solunan havadan bulaşabilmektedir (13). BPA, ftalatlar ve dioksinler besinler ya da su ile oral olarak; kozmetik ürünleri, güneş

kremleri, ilaçlar ve parabenler deriye temas ya da solunum yolu ile; tıp alanında damar içi borularda kullanılan ftalatlar intravenöz yol ile ve son olarak anne sütü ve plasenta aracılığıyla vücuda geçiş yapabilmektedir (10).

1.2. Çevresel Kirleticilerin-Endokrin Bozucuların Sağlığa

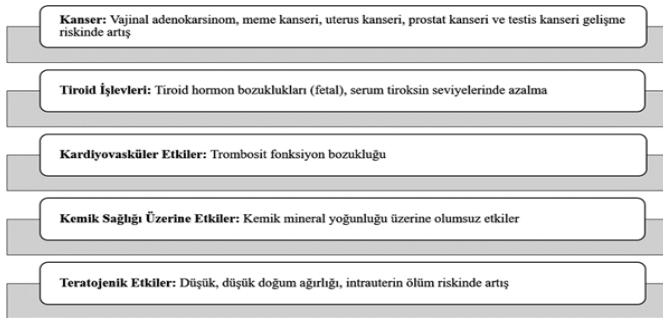
Etkileri: Epigenetik Bakış Açısı

Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmadan genetik bilginin nasıl değiştiğini inceler ve epigenetik etkiler hem bireyin kendisinde hem de sonraki nesillerde devam edebilir. Epigenetik mekanizmalar, doğrudan gen ifadesini etkileyen mekanizmalar ve dolaylı gen ifadesini etkileyen mekanizmalar olmak üzere iki şekilde ifade edilebilir. Epigenetik mekanizmalar, doğrudan ve dolaylı olarak gen ifadesini etkileyen iki ana gruba ayrılabilir. DNA düzeyindeki modifikasyonlar (DNA metilasyonu) doğrudan gen ifadesini etkilerken, kromatin düzeyindeki modifikasyonlar (histon modifikasyonları, asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, übikitinasyon ve sümoylasyon) ve posttranskripsiyonel mekanizmalar (mRNA sessizleştirilmesi) dolaylı olarak gen ifadesini etkileyen epigenetik mekanizmalar arasında yer alır (14).

Gen ifade profillerini etkileyen birçok etmen vardır. Bunlar; diyet, enfeksiyonlar, sigara kullanımı ve hormon sinyal yollarını etkileyen maddeler olan endokrin bozucu kimyasallardır. Bu kimyasalların etkisi sonucunda, epigenomda değişiklikler olmakta ve insan sağlığı önemli şekilde etkilenmektedir (15, 16). Birçok endokrin bozucu kimyasal, vücutta farklı şekilde ve seviyede gen ifadeleri üzerine etki edebilmektedir. Bu kimyasallara maruz kalma sonucunda vücutta epigenetik değişiklik meydana gelmektedir. Bunun neticesinde insan sağlığı olumsuz şekilde etkilenmekte; çeşitli kanserler, diyabet, obezite, tiroid fonksiyonlarında bozukluk, üreme sağlığında sorunlar, çocuklarda gelişme geriliği ve mental sorunlar gibi, bir dizi hastalığın ana etkeni veya tetikleyicisi olabilmektedir (Şekil 1) (17). Yakın tarihli yapılan birçok çalışmada (20-24), çevresel kirleticilerin epigenetik değişikliğe neden olduğu belirtilmiştir.

Tablo 2. EBK'ların kullanım alanları

Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler ve Kullanım Alanları (10, 11)	• DDT, klorpirifos, atrazin (Pestisitler) • Kurşun, kadmiyum (oyuncaklar, diş kaşıyıcılar, emzikler vb. çocuk ürünleri) • Bisfenoller [BPA, bisfenol F (BPF), bisfenol S (BPS)], perorooktanoik asit türevleri (Be- sin ambalajları gibi besine temas eden yüzeyler) • Bromlu alev geciktiriciler [Tetrabromobisfenol A (TBBPA)], Poliklorlu bifeniller (PC- B'ler), perorooktanoik asit (PFOA) türevleri (Elektronikler, elektrik kabloları, inşaat malzemeleri) • Perorooktanoik asit (PFOA) türevleri (Halı sanayi, yer kaplama ürünleri, teflon yan- maz tavalar/tencereler, tekstil) • Fitalatlar (Kişisel bakım ürünleri, medikal malzemeler, diyaliz ve kan torbaları, giysiler, çocuk ürünleri, ilaçlar, temizlik ürünleri, besin ambalajları) • Triklosan (Antibakteriyel ürünler) • Parabenler, glikol eterler, kokular, siklosiloksanlar (Kozmetik, kişisel bakım ürünleri, ilaçlar, temizlik ürünleri) • Alkilfenoller-nonilfenol (Petrol ve metabolitlerini uzaklaştırmak için kullanılan deter- janların bazıları) • Etinil estradiol (Kontraseptifler)
---	--

**Şekil 1.** Çevresel Kirleticilerin- Endokrin Bozucuların Sağlığı Olumsuz Etkileri

EBK'lar, nükleer hormon reseptörleri veya mRNA ekspresyonu ile etki etmesinin yanı sıra; diğer gen ekspresyon değişiklikleri ile lokusa ait epigenetik kalıplara da etki etmektedir (18). EBK'ların, histon modifikasyonları, DNA metilasyonu, lokusa özgü kromatin modifikasyonlarını dahil ederek, nükleer reseptörler aracılığı ile bir gene özel olarak etki edebileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca EBK'ların nükleer reseptörler aracılığı ile, mRNA ekspresyonunu da etkilemesi mümkündür (19). Metosiklor, fitalatlar, vinklozolin ve poliklorlu bifeniller (PCB) gibi endokrin bozucu kimyasallardan bazıları, epigenetik değişikliğe neden olanlara örnek olarak verilebilir. Bu kimyasalların epigenetik etkileri Tablo 3'te kısaca belirtilmiştir (20-24).

DNA işleyişinde bozukluğa neden olan çevresel kirleticilere maruz kalmanın kanser riskini artırdığı belirlenmiştir. Palmer ve ark. yaptığı bir çalışmada dişi fetüslerin DES'e maruz kalmasının, ilerleyen yaşamlarında meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (25). Yapılan başka bir çalışmada, gebe bir deney hayvanının yavrusunun cinsiyet tayini sırasında, endokrin bozucu bir kimyasala maruz kalması sonucu sonraki erkek nesilde sperm sayısında azalma ve kısırılık görülmüştür (26). Gebelik sürecinde DES ile tedavi alan kadınların erkek çocuklarında, feminizasyon, genital sistem bozuklukları, kısırılık ve obezite görülmüştür (27). Östrojeni taklit eden en zehirli bileşiklerden birisi de dioksinlerdir. Dioksinler, üreme sağlığı üzerine olumsuz etkilere, immün sistem ve endokrin sistemde değişikliğe, cilt ve karaciğer toksisitesine ve kanserlere neden olabilmektedir. Akciğer kanseri, yumuşak doku karsinomları ve hematolojik kanserler gibi çoğu kanser türlerinin dioksinlere farklı yaşlarda ve farklı dozlarda maruz kalma ile geliştiği bildirilmiştir (28).

Araştırmalara göre, ızgara veya mangal sırasında etlerde oluşan ve bir tür endokrin bozuculardan olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)'ın vücuda alınması ile bireylerde kanser oluşma riskinde artış olduğu belirtilmiştir (29). Bazı PAH'lar

kanseri başlatan mutasyonları uyarırken, bazıları ise var olan kanserin ilerlemesini etkilemektedir. Bu kimyasallar sonucu vücutta gerçekleşen endokrin bozulmalar, kromatin veya epigenetik düzenleyici mekanizmalar; bağışıklık tepkisi, apoptoz ve farklılaşma gibi hücre fonksiyonu mekanizmaları ile etki etmektedir (30).

Bir araştırmada, cinsiyet tayini sırasında bir endokrin bozucuya maruz kalmanın, sonraki nesilde bir prostat hastalığı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Gebe sıçanlara gebelik sırasında 100 mg/kg/gün vinklozolin intraperitoneal olarak enjekte edilmiş, vinklozolin enjekte edilen annelerin yavruları ile enjekte edilmeyen annelerin yavruları çiftleştirilmiş ve üç kuşak sonrasında vinklozolin enjekte edilen annelerin soyundan gelen erkek sıçanlarda, sperm apoptozunda artış, azalmış sperm sayısı ve azalmış sperm hareketliliği bildirilmiştir. Bu çalışmada, vinklozolinin, sıçanların testislerinde DNA metilasyonunu bozduğu belirtilmiştir (31). Gelişmekte olan ülkelerde içme suları ile insanların arsenik gibi bir ağır metale maruz kalmakta olduğu ileri sürülmektedir. Arseniğin de kansere neden olduğu epigenetik mekanizmalar ile kanıtlanmıştır (32). Bangladeş'te yapılan bir araştırmada, kronik olarak arsenik maruziyeti olan yetişkin bireylerde, arseniğin periferik kan lökositlerindeki DNA metilasyonunu etkilediği belirtilmiştir (32, 33).

EBK'ların diğer fizyolojik etkileri ve literatür sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

1.3. Çevresel Kirleticilerin-Endokrin Bozucuların Beslenme Üzerine Etkileri: Epigenetik Bakış Açısı

Çevresel kirleticilerle beslenme etkileşimi iki yönlü olmaktadır. Yeterli ve dengeli beslenme ile çevresel kirleticilerin toksisite düzeyi arasında ters bir ilişki mevcuttur (51).

1.3.1. Yetersiz Beslenme Çevresel Kirleticilerin Toksisitesini Artırabilir

Çevresel kirleticilere maruz kalmanın, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve metabolik sendrom dahil olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıkların gelişme riskini artırabileceği iyi bilinmektedir (51). Yapılan çalışmalar (52, 53), daha az besleyici veya sağlıklı bir diyetle (yani işlenmiş besinler açısından zengin ve meyve ve sebzeler açısından düşük) sahip bireylerin de aynı kronik hastalıkları geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hem çevresel kirleticiler maruziyetinde hem de yetersiz beslenmede ortak olan şey, inflamatuvar yanıtların gelişiminde kilit bir rolü olan NF-κB dahil

Tablo 3. Bazı Endokrin Bozucu Kimyasalların Epigenetik Etkileri

Endokrin Bozucu Kimyasal Madde	Epigenetik Etki
Fitalatlar	Peroksizom proliferasyonuna neden olurlar. Hayvan çalışmalarında karaciğer kanserine neden olduğu belirtilmiştir. Farklı fitalatlar DNA metilasyon ve asetilasyon kalıplarının değişmesi, apoptozun baskılanması, hücre içi sıvılarda reaktif oksijen türleri (ROT) artışı, hücrelerin haberleşme ağının bozulması gibi farklı epigenetik mekanizmalar ile olumsuz etki gösterebilmektedir (20, 21, 23).
Vinklozolin ve Metasiklor	Sinyalizasyon yollarını etkilerler (hücre içi ve dışı), anneye ve babaya ait genlerin ekspresyon kalıplarını değiştirirler. Karaciğer hücreleri arasındaki iletişimin gerçekleşmesinde yer alan proteinleri etkiler. Gamet üreten hücrelerdeki DNA ve histon metilasyonu kalıplarını değiştirirler (22).
Bisfenol A	Östrojenik etkisi vardır ve östrojen reseptörleri olan ESR1 ve ESR2'ye bağlanır (23). Histon modifikasyonlarını etkiler. MikroRNA'ların ekspresyon seviyelerini etkiler. Ratlarda in utero bisfenol A maruziyeti uygulandığında Hoxa10 geninin metilasyon durumunu değiştirdiği gözlenmiştir (24).
Nikel	DNA metilasyonu ve kromatin yapısında değişiklik yapar ve hücrelerde H3 ve H4 asetilasyonunu azaltır (24).
Arsenik	Arsenik DNA metilasyonu ile gen ekspresyon değişikliğine neden olur (24).
Kadmiyum	DNA metilasyon seviyelerini inhibe ederek, karsinogeneze neden olur (24).

olmak üzere proinflatuar moleküler proteinlerin aktivasyonudur. Yetersiz beslenmenin ve çevresel kirleticilerin olumsuz etkilerine neden olan yollar benzerdir. Belirli besin bileşenlerinin veya genel beslenme durumunun çevresel kirleticiler maruziyetinin olumsuz sağlık etkilerini şiddetlendirebileceğini gösteren deneysel kanıtlar vardır (52-54).

Kanıtı dayalı çalışmalar, besin değeri açısından düşük olan besinlerin aşırı tüketimine ek olarak, kirleticilere maruz kalma ile, yağ oranında artış ve vücut ağırlığı artışı arasında bağlantı kurmaktadır. Bu fizyolojik etkiyi ortaya çıkaran çevresel kirleticiler "obezojenler" olarak adlandırılır ve bunların lipid depolama mekanizmalarında ve adiposit hiperplazisinde kronik dengesizliklere yol açarak, obezite ve metabolik bozukluğa katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (55). Mevcut kanıtlara göre, çevresel kirleticilere maruz kalmak yüksek yağlı, proinflatuar bir diyetin zararlı etkilerini daha da artırmaktadır. Örneğin, gelişmiş ülkelerde yaygın olarak obezite ve metabolik sendromun hepatik bir göstergesi olarak görülen non-alkolik karaciğer yağlanması çevresel kirleticiler maddelere maruz kalındığında daha da kötüleşebilmektedir. Çevresel kirleticiler PCB153'ün, adipokinlerdeki değişiklikler ve hepatik lipid metabolizmasındaki bozulmalar yoluyla farelerde diyetle bağlı obeziteyi ve non-alkolik karaciğer yağlanmasını şiddetlendirdiği gösterilmiştir (56).

Ek olarak, yüksek yağlı diyetler arseniğin neden olduğu karaciğer fibrozunu ve iltihabını daha da kötüleştirirken, doymuş yağ oranı yüksek diyetler de kalıcı organik kirleticilerin toksisitesini ve kanserojen etkilerini artırabilmektedir (57). Ayrıca, alev geciktirici Hekzabromosiklododekan'ın (HBCD) farelerde yüksek yağlı diyetle indüklenen obeziteyi, hepatik steatozu artırdığı ve glukoz ve lipid homeostazını bozduğu gözlemlenmiştir (58).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir ve bu hastalıkların yaklaşık %90'ının önlenilebileceği tahmin edilmektedir. Beslenme durumunun kötü olması, sedanter yaşam ve sigara kullanımı gibi kötü alışkanlıklar KVH için ciddi risk faktörleridir fakat bu faktörler değiştirilebilir (59). Bazı yağ asitleri KVH gelişimini etkileyebilmektedir. Örneğin, linoleik ve trans yağ asitleri gibi proinflatuar yağ asitlerinin alımı, aterosklerozun başlangıç aşaması olan endotel hücre işlev bozukluğuna katkıda bulunabilir (60). Ek olarak, öncelikle deneysel modellerde, çevresel kirleticilere maruz kalmanın, endotel hücre disfonksiyonuna ve kronik inflamasyona neden olabileceği ve KVH'ların gelişimine katkıda bulunabileceği

gösterilmiştir (61). Ayrıca, yetersiz beslenme ve kirleticiler maddelere maruz kalmanın, KVH riskini sinerjistik olarak artırabileceğine dair artan deneysel kanıtlar vardır. Örneğin, diyetle alınan karnitin veya fosfatidil kolinin metabolizmasından üretilen trimetilamin N-oksidin (TMAO) kardiyovasküler hastalıkların güçlü bir klinik biyo belirteci olduğu belirtilmiştir (62). Yakın tarihli bir makalede, dioksin benzeri kirleticiler maddelere maruz kalmanın, TMAO üretimi için kritik olan flavin içeren monooksijenaz (FMO3) enziminin hepatik ekspresyonunu artırdığı belirtilmiştir. Bu çalışma farelerde yapılmış olup FMO3'ün transkripsiyonel regülasyonu insanlarda farklılık gösterebilmektedir. Yine de, bu bulgu, belirli besin bileşenlerinin ve çevresel kirleticilerin daha yüksek bir kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunmak için, nasıl etkileşime girebileceğine dair kanıtlar sağlaması açısından önemlidir (62, 63).

1.3.2. Sağlıklı Beslenme, Çevresel Kirleticilere Maruz Kalmanın Sağlık Etkilerine Karşı Korumacı Olabilir

Polifenoller ve antiinflatuar yağ asitleri gibi biyoaktif besin bileşenlerini içeren besinlerden zengin besleyici bir diyetin, kronik inflamasyon, diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucu olabileceği iyi bilinen bir konudur (64). Bu biyoaktif besin bileşenlerini içeren diyetler, genellikle daha yüksek seviyelerde antioksidan ve antiinflatuar bileşikler içerir ve bu nedenle kirleticiler maruziyetinin inflammatuar ve oksidatif özelliklerini azaltma kapasitesine sahiptir (65). Örneğin, polifenol açısından zengin yeşil çay tüketiminin PCB 126 maruziyetine yanıt olarak, oksidatif stresi azaltabileceği ve bunu antioksidan enzimatik yolların düzenlenmesi yoluyla yaptığı belirtilmiştir (66). Ek olarak, yeşil çaydaki önemli bir polifenol olan epigallocateşin gallatın (EGCG), arseniğin neden olduğu kardiyovasküler inflamasyonu ve toksisiteyi azaltabileceği gözlemlenmiştir. Meyvelerde ve diğer bitkilerde bol miktarda bulunan bir polifenol olan resveratrol'ün, PCB'nin neden olduğu nöronal hücre ölümüne ve ayrıca adiposit glukoz homeostazındaki bozulmaya karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (67, 68). Zerdeçalde bulunan ve antiinflatuar özellikler sergileyen bir bileşen olan kurkuminin, NF-κB koaktivatörü p300 histon asetiltransferazın histon asetilasyonunu azalttığı ve böylece NF-κB aktivasyonunu baskıladığı gözlemlenmiştir (69).

Tablo 4. EBK'ların bazı fizyolojik etkileri ve araştırmalar

Fizyolojik Sistem	Fizyolojik Etkisi ve Mekanizmalar
Tiroid İşlevleri	Özellikle alev geciktiriciler olmak üzere, plastiklerin (fitalatlar, BPA) ve bazı pestisitlerin, tiroid hormonu reseptörlerine ve bunların transkripsiyonel aktivitelere çeşitli düzeylerde doğrudan müdahale edebildiği ve tiroid kanseri riskini artırdığı belirtilmiştir (36). Yapılan son çalışmalarda, bisfenolün (BPA) T4 seviyeleri ile negatif bir korelasyona sahip olduğu bulunmuştur (37, 38). Doğum öncesi ve çocukluk döneminde poliklorlu bifeniller (PCB)'e maruz kalma ve çocuklarda düşük IQ puanı arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (39).
Kardiyovasküler	BPA, ana iyon kanallarının inhibisyonu, Ca^{+2} kullanımındaki değişiklikler, oksidatif stresin indüksiyonu ve epigenetik modifikasyonları içeren hücre içi mekanizmalar yoluyla kardiyak uyarılabilirliği bozmaktadır (40). NHANES 2003–2004 ve NHANES 2005–2006'da yüksek idrar BPA düzeylerinin kalp hastalığıyla kesitsel olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir (41, 42). Yapılan kesitsel bir çalışmada, BPA'ya maruz kalma ile ateroskleroz arasında bir ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yüksek BPA düzeylerinin plakların ekojenitesi ile ilişkili olduğu ve BPA'nın aterosklerozda bir rol oynadığı ortaya konmuştur (43).
Kemik Sağlığı	Çevresel EBK'ların hormon sinyalleme üzerindeki etkileri, artan osteoklast aktivitesi ve bisfenol analoglarının D vitamini yollarındaki değişikliklere bağlı olarak osteoblast farklılaşmasının ve yetişkin kemik mineral yoğunluğunun azalmasıyla sonuçlanmıştır (44). BPA ve analogları, insan osteoblastlarındaki osteojenik gen ekspresyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. Analoglar, BPA'nın etkilerine benzer şekilde matris oluşumunu ve mineralizasyonunu inhibe etmektedir (44). Yapılan in vitro çalışmada, tütün kullanımı ile Wingless/Integrated WNT sinyal inhibisyonu arasında bir bağlantı olduğunu ileri sürmüş, sigara içmenin DKK1 düzeylerini artırdığını ve kemik oluşumunu azalttığını bildirmiştir (45).
Teratojenik	EBK'lar plasentanın hasar görmesi yoluyla düşük, preeklamps, fetal büyüme kısıtlaması ve erken doğum ile konjenital malformasyonlara yol açabilmektedir (46). Hamilelik sırasında diyet ve diyet dışı kaynaklardan BPA'ya kombine maruz kalmanın, özellikle de ilk trimesterde maruz kalmanın fetal büyüme kısıtlamasına katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir (47). Maternal perfloroalkiller (PFAS) maruziyeti ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki, ilgili 21 çalışmayı içeren güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde değerlendirilmiştir. Sonuçlar, annenin PFAS'a maruz kalmasının erken doğum riskini artırabileceğini göstermiştir (OR = 1.20) (48).
Obezite/Vücut Ağırlığı	EBK'lar, adipogenez ve lipid birikimini teşvik etmek için lipid homeostazisini değiştirerek ağırlık artışına neden olur. Bu, adiposit sayısının artması, adiposit boyutunun artması veya adipoz doku gelişiminin kontrolünden sorumlu endokrin yolların değiştirilmesi yoluyla gerçekleşebilir. Genel olarak, erken gelişimsel değişiklikler (utero veya doğum sonrası) adiposit sayılarında bir artışı içerirken, yetişkinlik sırasında yaşamın ilerleyen dönemlerindeki değişiklikler esas olarak adiposit boyutunda bir artışı içermeye eğilimindedir. EBK'lar, peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptörler (PPARα, PPARδ ve PPARγ) ve steroid hormon reseptörleri gibi lipid akışını ve/veya adiposit çoğalmasını/farklılaşmasını kontrol eden nükleer transkripsiyonel düzenleyicilere müdahale ederek etki gösterebilmektedir (49). Hayvan modelinde, tribütülin (TBT)'ne maruz bırakılan hamile farelerin yavrularının, maruz kalmayanlara göre vücut ağırlığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (49). Sentetik östrojen dietilstilbestrol (DES) maruz kalan neonatal farelerin de vücut ağırlığının arttığı rapor edilmiştir (50). ABD popülasyonundaki idrar örneklerinin dörtte üçünden fazlasında litre başına birkaç mikrogramı aşan fitalat metabolitleri ölçülmüştür ve epidemiyolojik çalışmada, fitalat metabolitleri ile artan bel çevresi arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir (51).
Glukoz Homeostazi	Yetişkin hayvanlardaki kanıtlar, EBK'ların plazma insülin düzeylerini, insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını değiştirdiğini göstermektedir (52). Yapılan bir çalışmada sürekli olarak EBK'lara doğum öncesi veya perinatal maruz kalmanın glukoz homeostazisinde değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Gebeliğin 9-18. günlerinde hamile farelere oral olarak uygulanan BPA (5 ila 50.000 µg/kg/gün), 3 aylık yavrularda glukoz homeostazisi fenotipinin değişmesine neden olmuştur (53). Hamilelik sırasında BPA'ya transmaternal maruz kalma, kız çocuklarda Tip 1 Diyabet görülme sıklığını artırmıştır (54).

Ayrıca, çok sayıda polifenolün, histon deasetilazların (HDAC'ler) sirtuin ailesinin bir üyesi olan SIRT1'i aktive edebildiği bildirilmiştir. SIRT1 etkinleştirildiğinde, NF-κB, forkhead box class O (FoxO) ve p53 gibi transkripsiyon faktörlerinin deasetilasyonuna katılarak, inflamasyon, metabolizma, yaşlanma ve diğer birkaç koşulla ilgili hücreyel yolları modüle etmektedir (67-69).

Yağlı balıklarda ve balık yağında bol miktarda bulunan eikosapentanoik (EPA) ve dokozaksenoik asit (DHA) dahil olmak üzere, Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, güçlü anti-inflamatuar özellikler sergiler (70). Akdeniz diyeti gibi, omega-3 yağ asitleri açısından zengin bir diyet tüketen bireylerin, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve metabolik sendrom insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir (71). Omega-3 yağ asitlerinin PCB'nin neden olduğu vasküler endotel hücre işlev bozukluğuna karşı koruma sağlayabildiği, bu yağ asitlerinin çevresel kirleticilerle ilişkili aterosklerotik plak oluşumuna karşı koruma sağlayabildiği gösterilmiştir (72). Ek olarak, omega-3 yağ asitleri, endojen antioksidanların aktivitesini artırarak ve lipid peroksidasyonu azaltarak, kimyasal kirleticilerle ilişkili oksidatif strese ve kardiyovasküler komplikasyonlara karşı koruyucu olduğu da belirtilmektedir (73). Çevresel kirleticilerin çoğu

lipofilik olduğundan ve maruz kalan bireylerin adipoz dokusunda biriktiğinden, bu kirleticilerin atılımını teşvik eden ve vücut yükünü azaltan beslenme şeklini incelemek de önemli bir yöndür. Vegetaryen veya vegan diyet tüketen bireylerin daha düşük miktarlarda organoklorür vücut yüküne sahip olduğu bildirilmiştir (74). Bununla birlikte, bu tür beslenenlerde gözlenen bu durumun kontamine besinlere (örn. kontamine et, balık veya süt ürünleri) daha az maruz kalmaları nedeniyle mi, yoksa bitki bazlı diyetlerin bu çevresel kirleticilerin atılımını artırabilecek besin bileşenleri içermeleri nedeniyle mi olduğu konusu belirsizliğini halen korumaktadır (75).

Çevresel kirleticilerin vücut yükünü azaltmak ve beslenme uygulamalarını incelemek için daha fazla araştırma yapılması gerekse de, bazı çalışmalar, bu kirleticilere maruz kalan bireylerde, terapötik müdahaleler için umut verici fırsatlar olduğunu göstermektedir (76, 77).

2. Sonuç ve Öneriler

Çevresel kirleticiler maruziyeti, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve metabolik sendrom gibi çok sayıda sağlık sorunu ile ilişkilidir. Çevresel kirleticiler olarak da bilinen endokrin bozucu kimyasalların toksik etkilerinin, beslenme ve pozitif yaşam tarzı seçimleriyle değiştirilebileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Dengesiz ve

yetersiz beslenmenin, artan hastalık riski ile ilişkili epigenetik değişikliklere olumsuz etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Buna ek olarak, endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma, sağlık sorunlarının gelişimine neden olabilecek epigenetik belirteçleri ve süreçleri değiştirebilmektedir. Epigenetik işaretler her birey için farklılık göstermektedir ve bu nedenle gelecekteki çalışmalar, çevresel kirleticilerle ilişkili hastalık riskini azaltmak ve belirli epigenetik mekanizmaları değiştirmek için bazı besinlerin nasıl kullanılabileceğini anlamamıza yardımcı olacaktır. Gelecekteki çalışmaların hem çevresel kirleticilerin, hem de besinlerin metabolitlerine ve kronik hastalıkların epigenetik düzenlemesinin karmaşık etkileşimine odaklanması gerektiği bilime önemli katkılar sağlayacağından dolayı önerilmektedir.

3. Alana Katkı

Literatürde, endokrin bozucuların sağlığa etkilerini epigenetik bakış açısıyla inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Bu derleme, EBK'nın epigenetik mekanizmalar üzerinden sağlığa olan etkilerini inceleyerek, çevresel kirleticilerin insan sağlığı ve beslenmeyle ilişkili olası risklerini anlamada önemli bir katkı sunmaktadır. Çalışma, EBK'lerin DNA, kromatin ve posttranskripsiyonel düzeydeki epigenetik modifikasyonlarla sağlık üzerinde doğrudan veya dolaylı etki gösterebileceğini ortaya koyarken; bu etkilerin yetersiz beslenme veya düşük kaliteli besinlerle daha da şiddetlenmesine işaret etmektedir. Aynı zamanda, polifenoller ve antiinflamatuar yağ asitleri gibi biyoaktif bileşenler içeren besinlerin EBK kaynaklı inflammatuar ve oksidatif stresi azaltabileceği vurgulanarak, beslenme stratejilerinin çevresel maruziyete karşı koruyucu potansiyeline dair yeni araştırma olanakları sunulmaktadır. Bu kapsamda, derleme; çevresel kirleticilerle beslenme etkileşimini açıklayan çalışmalar için bir temel sağlayarak, hem toksikoloji hem de beslenme bilimleri alanında sürdürülebilir sağlık çözümlerinin geliştirilmesine katkı sunmaktadır.

Teşekkürler

Yok

Çıkar Çatışması

Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: SB, YB; Tasarım: SB, YB; Denetleme: SB, YB; Kaynak ve Fon Sağlama: -; Malzemeler: -; Veri Toplama ve/veya İşleme: -; Analiz/Yorum: -; Literatür Taraması: SB, YB; Makale Yazımı: SB, YB; Eleştirel İnceleme: SB, YB.

Finansal Destek

Araştırma için bütçe desteği alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Ayissi VB, Ebrahimi A, Schluesener H. Epigenetic effects of natural polyphenols: a focus on SIRT1-mediated mechanisms. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2014;58(1):22–32. DOI: 10.1002/mnfr.201300195.
2. Ross SA, Davis CD. The emerging role of microRNAs and nutrition in modulating health and disease. *Annual Review of Nutrition*. 2014;34:305–36. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105729.
3. World Health Organization (WHO)/Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı (IPCS). International program on chemical safety. global assessment of endocrine disrupting chemicals. 2016. Available from: <http://www.who.int/ipcs/en/>.
4. US Environmental Protection Agency (EPA). Research on endocrine disruptors. 2016. Available from: <https://www.epa.gov/chemical-research/research-endocrine-disruptors>.
5. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific

statement. *Endocrine Reviews*. 2009;30(4):293–342. DOI: org/10.1210/er.2009-0002.

6. Caliman FA, Gavrilescu M. Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment – a review. *Clean – Soil Air Water*. 2019;37(4–5):277–303. DOI: 10.1002/clen.200900038.
7. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanism. *Life Sciences*. 2015;145:265–73. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.10.022.
8. Gore AC, Crews D, Doan LL, La Merrill M, Patisaul H, Zota A. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCS) – a guide for public interest organizations and policy-makers. *Endocrine Society and IPEN*. 2014;1:76.
9. Lee MM. Endocrine disruptors. A Current Review of Pediatric Endocrinology. 2007;109–18.
10. Kabir ER, Rahman MS, Rahman IA. Review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2015;40(1):241–58. DOI: 10.1016/j.etap.2015.06.009.
11. Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environmental Health Perspectives*. 2012;120(7):935–43. DOI: 10.1289/ehp.1104052.
12. Wuttke W, Jarry H, Seidlová-Wuttke D. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones*. 2010;9(1):9–15. DOI: 10.1007/BF03401276.
13. Stumm-Zollinger E, Fair GM. Biodegradation of steroid hormones. *Journal - Water Pollution Control Federation*. 1965;37(11):1506–10.
14. Dolinoy DC, Jirtle RL. Environmental epigenomics in human health and disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2008;49(1):4–8. DOI: 10.1002/em.20366.
15. Anway MD, Rekow SS, Skinner MK. Transgenerational epigenetic programming of the embryonic testis transcriptome. *Genomics*. 2008;91(1):30–40. DOI: 10.1016/j.ygeno.2007.10.002.
16. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reproductive Toxicology*. 2011;31(3):363–73. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.12.055.
17. Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine- disrupting chemicals: implications for human health. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(8):703–18. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30129-7.
18. Choudhuri S, Cui Y, Klaassen CD. Molecular targets of epigenetic regulation and effectors of environmental influences. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2010;245(3):378–93. DOI: 10.1016/j.taap.2010.03.022.
19. Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011;25(6):1084–93. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.02.005.
20. Reddy JK, Rao MS. Oxidative DNA damage caused by persistent peroxisome proliferation: its role in hepatocarcinogenesis. *Mutation Research*. 1989;214(1):63–8. DOI: 10.1016/0027-5107(89)90198-x.
21. Kostka G, Urbanek-Olejnik K, Wiadrowska B. Di-butyl phthalate-induced hypomethylation of the c-myc gene in rat liver. *Toxicol and Health*. 2010;26(7):407–16. DOI: 10.1177/0748233710369124.
22. Babica P, Zurabian R, Kumar ER, Chopra R, Mianeki MJ, Park JS, et al. Methoxychlor and vinclozolin induce rapid changes in intercellular and intracellular signaling in liver progenitor cells. *Society of Toxicology*. 2016;153(1):174–85. DOI: 10.1093/toxsci/kfw114.
23. Singh S, Li SSL. Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(8):10143–53. DOI: 10.3390/ijms130810143.
24. Suter MA, Aagaard-Tillery KM. Environmental influences on epigenetic profiles. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2009;27(5):380–90. DOI: 10.1055/s-0029-1237426.

25. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohshitter W, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2006;15(8):1509–14. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0109.
26. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. 2005;308(5727):1466–69. DOI: 10.1126/science.1108190.
27. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;25(2):221–38. DOI: 10.1016/j.beem.2010.08.013.
28. Paustenbach DJ. The US EPA Science Advisory Board evaluation of the EPA dioxin reassessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. RTP. 2002;36(2):211–19. DOI: 10.1006/rtp.2002.1580.
29. Bostrom CE, Gerde P, Hanberg A, Jernstrom B, Johansson C, Kyrklund T, et al. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environmental Health Perspectives*. 2002;110(Suppl. 3):451–88. DOI: 10.1289/ehp.110-1241197.
30. Zhang Y, Dong S, Wang H, Tao S, Kiyama R. Biological impact of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons (ePAHs) as endocrine disruptors. *Environmental Pollution*. 2016;213:809–24. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.03.050.
31. Anway MD, Skinner MK. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the prostate transcriptome and adult onset disease. *Prostate*. 2008;68(5):517–29. DOI: 10.1002/pros.20724.
32. Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chemical Research in Toxicology*. 2008;21(1):28–44. DOI: 10.1021/tx700198a.
33. Vahter ME. Interactions between arsenic-induced toxicity and nutrition in early life. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(12):2798–804. DOI: 10.1093/jn/137.12.2798.
34. <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>. International Agency for Research on Cancer Classifications. [cited 2024 May 7].
35. Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, Ning G. Urinary bisphenol A concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiology*. 2013;24(2):295-302.
36. Sriprapadang C, Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Association between bisphenol A and abnormal free thyroxine level in men. *Endocrine*. 2013; 44:441-447.
37. Stewart PW, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Gump BB, Darvill T. The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environmental health perspectives*. 2008;116(10):1416-1422.
38. Ramadan M, Cooper B, Posnack NG. Bisphenols and phthalates: Plastic chemical exposures can contribute to adverse cardiovascular health outcomes. *Birth defects research*;2020;112(17), 1362-1385.
39. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PloS one*. 2010;5(1):e8673.
40. LaKind JS, Goodman M, Naiman DQ. Use of NHANES data to link chemical exposures to chronic diseases: a cautionary tale. *PloS one*. 2012;7(12):e51086.
41. Lind PM, Lind L. Circulating levels of bisphenol A and phthalates are related to carotid atherosclerosis in the elderly. *Atherosclerosis*. 2011;218(1):207-213.
42. García-Recio E, Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, García-Martínez O, Ruiz C, De Luna-Bertos E. Modulation of osteogenic gene expression by human osteoblasts cultured in the presence of bisphenols BPF, BPS, or BPAF. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(5): 4256.
43. Eisa NH, Reddy SV, Elmansi AM, Kondrikova G, Kondrikov D, Shi XM, Hill WD. Kynurenine promotes RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro by activating the aryl hydrocarbon receptor pathway. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(21):7931.
44. Tang ZR, Xu XL, Deng SL, Lian ZX, Yu K. Oestrogenic endocrine disruptors in the placenta and the fetus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(4):1519.
45. Vrachnis N, Loukas N, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Zygouris D, Kolialexi A, Iliodromiti Z. A systematic review of bisphenol A from dietary and non-dietary sources during pregnancy and its possible connection with fetal growth restriction: investigating its potential effects and the window of fetal vulnerability. *Nutrients*. 2021;13(7):2426.
46. Deji Z, Liu P, Wang X, Zhang X, Luo Y, Huang Z. Association between maternal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and risks of adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Science of the Total Environment*. 2021;783:146984.
47. Grün F, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima K, Cubacha R, Blumberg B. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Molecular endocrinology*. 2006;20(9):2141-2155.
48. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Developmental exposure to estrogenic compounds and obesity. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2005;73(7):478-480.
49. Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, Webster TF. Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environmental Health*. 2008;7:1-15.
50. Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, Madsen L, Lock EJ, Lillefosse H, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environmental health perspectives*. 2010;118(4):465-471.
51. Angle BM, Do RP, Ponzi D, Stahlhut RW, Drury BE, Nagel SC, et al. Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reproductive toxicology*. 2013;42,256-268.
52. Bodin J, Bølling AK, Becher R, Kuper F, Løvik M, Nygaard UC. Transmaternal bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicological Sciences*. 2014;137(2): 311-323.
53. Baker BH, Melough MM, Paquette AG, Barrett ES, Day DB, Kannan K, et al. Ultra-processed and fast food consumption, exposure to phthalates during pregnancy, and socioeconomic disparities in phthalate exposures. *Environment international*. 2024;183:108427. DOI:10.1016/j.envint.2024.108427.
54. Corbett GA, Lee S, Woodruff TJ, Hanson M, Hod M, Charlesworth AM, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Committee on Climate Change and Toxic Environmental Exposures. Nutritional interventions to ameliorate the effect of endocrine disruptors on human reproductive health: A semi-structured review from FIGO. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022;157(3),489-501. DOI:10.1002/ijgo.14126.
55. Grun F. Obesogens. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2010;17(5): 453–9. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833ddea0.
56. Wahlang B, Falkner KC, Gregory B, Ansert D, Young D, Conklin DJ et al. Polychlorinated biphenyl 153 is a diet-dependent obesogen that worsens nonalcoholic fatty liver disease in male C57BL/6J mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013;24(9):1587–95. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.01.009.
57. Harris DL, Washington MK, Hood DB, Roberts LJ, Ramesh A. Dietary fat-influenced development of colon neoplasia in Apc Min mice exposed to benzo(a)pyrene. *Toxicologic Pathology*. 2009;37(7):938–46. DOI: 10.1177/0192623309351722.
58. Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe TT, Yamamoto M, Takano H. Impaired lipid and glucose homeostasis in hexabromocyclododecane-exposed mice fed a high-fat diet. *Environmental Health Perspectives*. 2014;122(3):277–83. DOI: 10.1289/ehp.1307421.
59. McGill HC, Jr McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the pathobiological determinants of

atherosclerosis in youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008;117(9):1216–27.

60. Perkins JT, Petriello MC, Newsome BJ, Hennig B. Polychlorinated biphenyls and links to cardiovascular disease. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2016;23(3):2160–72. DOI: 10.1007/s11356-015-4479-6.

61. Petriello MC, Han SG, Newsome BJ, Hennig B. PCB 126 toxicity is modulated by cross-talk between caveolae and Nrf2 signaling. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2014;277(2):192–9. DOI: 10.1016/j.taap.2014.03.018.

62. Petriello MC, Hoffman JB, Sunkara M, Wahlang B, Perkins JT, Morris AJ, et al. Dioxin-like pollutants increase hepatic flavin containing monooxygenase (FMO3) expression to promote synthesis of the pro-atherogenic nutrient biomarker trimethylamine N-oxide from dietary precursors. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;33:145–53. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.03.016.

63. Petriello MC, Newsome B, Hennig B. Influence of nutrition in PCB-induced vascular inflammation. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2014;21(10):6410–8. DOI: 10.1007/s11356-013-1549-5.

64. D'Angelo S, Scafuro M, Meccariello R. BPA and nutraceuticals, simultaneous effects on endocrine functions. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2019;19(5):594-604. DOI: 10.2174/1871530319666190101120119.

65. Sun TL, Liu Z, Qi ZJ, Huang YP, Gao XQ, Zhang YY. (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates arsenic-induced cardiotoxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*. 2016;93:102–10. DOI: 10.1016/j.fct.2016.05.004.

66. Newsome BJ, Petriello MC, Han SG, Murphy MO, Eske KE, Sunkara M, et al. Green tea diet decreases PCB 126-induced oxidative stress in mice by up-regulating antioxidant enzymes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014;25(2):126–35. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.10.003.

67. Guida N, Laudati G, Anzilotti S, Secondo A, Montuori P, Di Renzo G, et al. Resveratrol via sirtuin-1 downregulates RE1-silencing transcription factor (REST) expression preventing PCB-95-induced neuronal cell death. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2015;288(3):387–98. DOI: 10.1016/j.taap.2015.08.010.

68. Baker NA, English V, Sunkara M, Morris AJ, Pearson KJ, Cassis LA. Resveratrol protects against polychlorinated biphenyl-mediated

impairment of glucose homeostasis in adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013;24(12):2168–74. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.009.

69. Yun JM, Jialal I, Devaraj S. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2011;22(5):450–8. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.03.014.

70. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Advances in Nutrition*. 2012;3(1):1–7. DOI: 10.3945/an.111.000893.

71. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Bmj*. 2008;337:a1344. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.a1344>.

72. Turunen AW, Jula A, Suominen AL, Mannisto S, Marniemi J, Kiviranta H, et al. Fish consumption, omega-3 fatty acids, and environmental contaminants in relation to low-grade inflammation and early atherosclerosis. *Environmental Research*. 2013;120:43–54. DOI: 10.1016/j.envres.2012.09.007.

73. Tong H, Rappold AG, Diaz-Sanchez D, Steck SE, Berntsen J, Cascio WE, et al. Omega-3 fatty acid supplementation appears to attenuate particulate air pollution-induced cardiac effects and lipid changes in healthy middle-aged adults. *Environmental Health Perspectives*. 2012;120(7):952–7. DOI: 10.1289/ehp.1104472.

74. Arguin H, Sanchez M, Bray GA, Lovejoy JC, Peters JC, Jandacek RJ, et al. Impact of adopting a vegan diet or an olestra supplementation on plasma organochlorine concentrations: results from two pilot studies. *The British Journal of Nutrition*. 2016;103(10):1433–41. DOI: 10.1017/S000711450999331X.

75. Jandacek RJ, Heubi JE, Buckley DD, Khoury JC, Turner WE, Sjodin A, et al. Reduction of the body burden of PCBs and DDE by dietary intervention in a randomized trial. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014;25(4):483–8. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.01.002.

76. Jandacek RJ, Rider T, Keller ER, Tso P. The effect of olestra on the absorption, excretion and storage of 2,2',5,5' tetrachlorobiphenyl; 3,3',4,4' tetrachlorobiphenyl; and perfluorooctanoic acid. *Environment International*. 2010;36(8):880–3. DOI: 10.1016/j.envint.2009.06.010.

77. Jandacek RJ. Intervention to reduce PCBs: learnings from a controlled study of Anniston residents. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2016;23(3):2022–6. DOI: 10.1007/s11356-015-4264-6.