

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA ÜNİTESİ**

**BİSFENOL A'NIN DİYABET VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Kadriye AYDIN TEZCAN

**YANDAL UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.**

ANKARA

2012

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA ÜNİTESİ**

**BİSFENOL A'NIN DİYABET VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Kadriye AYDIN TEZCAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Miyase BAYRAKTAR**

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar geçen her aşamada verdiği destek ve eğitimimdeki çok önemli katkıları nedeniyle tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Miyase Bayraktar'a, yandal uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük payları olan Sayın Prof. Dr. Aydan Usman'a, Sayın Prof. Dr. Tomris Erbaş'a, Sayın Prof. Dr. Alper Gürlek'e, Sayın Prof. Dr. Bülent Okan Yıldız'a ve Sayın Doç. Dr. Selçuk Dağdelen'e, çalışmanın gerçekleşmesinde önemli yardımları olan Uzm. Dr. Şafak Akın ve Uzm. Dr. Neşe Çınar'a, tezimin laboratuvar çalışmasında emek vermiş olan Sayın Metin Ödevci ve Sayın Havva Oğuz'a, istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Sayın Jale Karakaya'ya, tüm Endokrinoloji Ünitesi personeline, manevi desteklerini omuzumda hissettiğim aileme, her zaman yanımda olan eşim Dr. Mehmet Engin Tezcan'a, hayatıma anlam katan biricik kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir

ÖZET

Aydın Tezcan K. Bisfenol A'nın Diyabet ve Obezite ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Yandal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012

Bisfenol A (BPA), glukoz metabolizması ve yağ dokusu üzerine in vitro etkileri olduğu bilinen bir endokrin bozucu kimyasaldır (EBK). Kısıtlı sayıda klinik ve epidemiyolojik çalışmada, BPA'nın diyabet ve obeziteyle ilişkisi gösterilmeye çalışılmış ancak çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmanın amacı diyabetik, prediyabetik, normal glukoz toleransı olan bireylerde, ve obez olan ve olmayan bireylerde BPA düzeylerini karşılaştırarak, BPA'nın diyabet ve obeziteyle olan ilişkisini incelemektir. Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Ünitesi'ne Mayıs 2012-Eylül 2012 tarihlerinde ardışık olarak başvuran, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) benzer, tip 2 diyabetes mellitusu (DM) olan 50 hasta, prediyabeti olan 45 hasta ve normal glukoz toleransı tespit edilen 45 hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm katılımcılar kendi grupları içinde VKİ'ye göre ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$) göre iki gruba ayrıldı. Katılımcıların antropometrik ölçümleri, bioimpedans analizi ile değerlendirilen vücut yağ dağılımı parametreleri kaydedildi; lipid profilleri, açlık plazma glukozu, hemoglobin A1c (HbA1c), BPA ve adiponektin düzeyleri ölçüldü. BPA seviyesi diyabetik grupta, prediyabetik ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$); adiponektin seviyesi ise diyabetik grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.038$), yağ dağılımı parametreleri açısından fark yokken trigliserid ($p = 0.012$) ve BKO ($p = 0.044$) diyabetiklerde daha yüksekti. BPA ve adiponektin seviyesi açısından, diyabet ve prediyabet; prediyabet ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Korelasyon analizinde, BPA, adiponektin ve HDL kolesterol ile negatif korele (sırayla $p = 0.041$, $r = -0.173$; $p = 0.001$, $r = -0.282$), HbA1c ve bel kalça oranı (BKO) ile pozitif korele (sırayla $p < 0.001$, $r = 0.330$; $p = 0.003$, $r = 0.254$), bulundu. Gruplar arasında VKİ'ye göre BPA değerleri açısından fark saptanmadı. Bu çalışmada Tip 2 DM'de BPA seviyeleri, diyabetik olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Prediyabet ve normal glukoz toleranslılarda bir fark olmaması, nedensel ilişkiyi açıklamaya yardımcı olamamıştır. BPA'nın adiponektin ve HDL kolesterol ile negatif korelasyonu, diyabetik hastalarda düşük adiponektin

düzeyi, altta yatan mekanizmanın insülin direnci olduğu yönünde telkin edicidir. BPA ve obezite arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: Bisfenol A, adiponektin, diyabet, prediyabet, obezite

ABSTRACT

Aydın Tezcan K. Evaluation of The Relationship Between Bisphenol A and Diabetes and Obesity. Hacettepe University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism Unit, Thesis of Endocrinology and Metabolism, Ankara, 2012

Bisphenol A (BPA), is an endocrine disrupting chemical known to effect the glucose metabolism and adipose tissue in vitro. Limited number of clinical studies investigating the relationship between BPA and obesity and diabetes failed to identify a relationship. In this study we aimed to analyze and compare BPA levels in patients with diabetes, prediabetes and participants having normal glucose tolerance as well as in obese and nonobese individuals. The study was conducted in Hacettepe University Endocrinology Unit between May 2012-September 2012 and included age-, sex- and body mass index- (BMI) matched 50 patients with type 2 diabetes (DM), 45 patients with prediabetes and 45 participants with normal glucose tolerance. All the participants in the groups were categorized into two groups according to $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$. Anthropometric measurements, body composition analyses parameters performed by bioimpedance analyses were recorded for all participants. Lipid parameters, BPA, adiponectin, fasting plasma glucose, hemoglobin A1c (HbA1c) were measured. BPA levels in diabetes group were higher than BPA levels in prediabetes and control group ($p < 0.001$); whereas adiponectin levels were lower in diabetes group than adiponectin levels in prediabetes and control group ($p = 0.038$). Body composition parameters were similar across the groups, triglyceride and waist to hip ratio (WHR) were higher in diabetes ($p = 0.012$ and $p = 0.044$, respectively). In the correlation analyses, BPA was negatively correlated with adiponectin and HDL cholesterol ($p = 0.041$, $r = -0.173$; $p = 0.001$, $r = -0.282$, respectively), and positively correlated with HbA1c and WHR ($p < 0.001$, $r = 0.330$; $p = 0.003$, $r = 0.254$, respectively). BPA levels according to BMI in the groups were similar to each other. In the present study we found that BPA levels were significantly higher in diabetes. Similar BPA levels in prediabetes and normal glucose tolerance did not indicate a cause and effect relation. Negative correlation of BPA with adiponectin and HDL cholesterol, lower levels of adiponectin in diabetes

suggested a causative role of insuline resistance. BPA and obesity were not related to each other in the present study.

Key words: Bisphenol A, adiponectin, diabetes, prediabetes, obesity

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar	2
2.2. Endokrin Bozucu Kimyasalların Etki Yolakları	3
2.3. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Üreme Sağlığı	4
2.4. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Tiroid Bezi	7
2.5. Endokrin Bozucu Kimyasallar, Obezite ve Yağ dokusu	9
2.6. Diyabet, Glukoz Metabolizması ve Endokrin Bozucu Kimyasallar	10
2.6.1. Diyabet Tanım, Tanı ve Sınıflama	10
2.6.2 Prediyabet	11
2.6.3. Tip 2 DM Patogenez	12
2.6.4. Diyabet ve Endokrin Bozucu Kimyasallar	14
2.7. Bisfenol A	15
2.8. Adiponektin	18

3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Bireyler	20
3.2. Biyokimyasal Değerlendirme	21
3.3. Veri Analizi	22
3.4 Etik Kurul Onayı	23
4. BULGULAR	24
4.1.Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	24
4.2.Biyokimyasal Değerlendirme	24
4.3.Korelasyon	28
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
7. KAYNAKLAR	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARB	Anjiotensin 2 reseptör blokleri
ACEİ	Anjiotensin çevirici enzim inhibitörü
BPA	Bisfenol A
BKO	Bel kalça oranı
DES	Dietilstilbestrol
DDT	Diklorodifeniltrikloroetan
DM	Diabetes mellitus
EBK	Endokrin bozucu kimyasallar
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
GLUT	Glukoz <i>transporter</i>
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
HT	Hipertansiyon
IFG	Bozulmuş açlık glukozu
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
IL-6	İnterlökin 6
IRS	İnsülin reseptör substratları
NİS	Sodyum İyot Simporter
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OAD	Oral antidiyabet tedavisi
PKOS	Polikistik over sendromu
PBB	Polibrominli bifeniller

PKB	Poliklorinli bifeniller
POY	Prematür ovaryen yetmezlik
PPAR γ	Peroksizomal proliferatör aktive reseptör γ
TCDD	Tetraklorodibenzo-p-dioksin
TCB	Tiroksin bağlayıcı globulin
TNF- α	Tümör nekroz faktör α
TPO	Tiroperoksidaz
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa numarası</u>
Şekil 4.1. Gruplara göre Bisfenol A düzeyi	26
Şekil 4.2. Gruplara göre adiponektin düzeyi	26

TABLULAR

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa Numarası</u>
Tablo 4.1. Olguların gruplara göre klinik, demografik ve antropometrik özellikleri	25
Tablo 4.2. Olguların gruplara göre biyokimyasal özellikleri	25
Tablo 4.3. Bisfenol A'nın çalışma parametreleri ile korelasyonları	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bisfenol A (BPA) polikarbonat plastiklerin üretiminde kullanılan, östrojen benzeri etkileri olduğu bilinen ve son dönemde endokrin sistem bozucu kimyasallar arasında adı sıkça geçen bir moleküldür. BPA, yiyecek ve içecek saklanan plastik kaplarda, konserve kutularının iç yüzeyinde, içme suyunda, diş dolgularında ve hatta ev tozunda bulunabilir. Vücuda en çok oral yoldan alındığı düşünülen BPA ısıtılma, asidik ortama maruziyet gibi nedenlerle plastik kapların polimerlerinden yiyecek ve içeceklere sızabilir.

Çevresel toksinler, plastik maddeler ve özellikle de BPA'nın hayatımıza yoğun bir şekilde girdiği son 40 yılda, obezite ve diyabet de belirgin artış göstermiştir. Bu paralellik sonucunda çevresel toksinlere karşı dikkat artmış, metabolizma üzerine olabilecek etki mekanizmaları araştırılmaya çalışılmıştır. Bugüne değin yapılan laboratuvar çalışmalarında BPA'nın pankreasta insülin salınımı yapan hücrelere, glukozu hücre içine alacak taşıyıcılara, yağ hücrelerinin farklılaşmasına ve genişlemesine etkisi olduğu saptanmıştır. Hayvan deneylerinde BPA yağ dokusundan, insülin duyarlılığını artırdığı bilinen adiponektinin salınımını azaltmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ve hayvan deneylerinde, BPA'nın obezite ve diyabete neden olduğu yönünde bilgiler elde edilmiştir. Ancak sonuçlar tüm çalışmalarda tutarlı olmamakla birlikte BPA'nın diyabet ve obezite üzerine etkilerini kavramak için yeterli değildir.

BPA'nın insan hayatındaki kullanım yaygınlığı ve diyabet ve obezitenin artmış prevalansı göz önüne alındığında aradaki ilişkinin saptanması önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, diyabet gelişiminde BPA'nın etkinliğini saptamak için diyabetik bireylerin BPA düzeylerini, diyabetin öncül formu olan prediyabetik bireylerin BPA düzeyleri ve normal glukoz toleransı olan bireylerin BPA düzeyleri ile karşılaştırmaktır. Ayrıca, diyabetik bireylerde BPA'nın plazma glukoz kontrolüne etkisinin değerlendirilmesi; obez olan ve olmayan bireylerin BPA düzeylerinin karşılaştırılmasıyla, BPA ve obezite ilişkisinin irdelenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin bozucu bileşimler, ‘homeostaz, üreme ve gelişim süreçlerinden sorumlu, vücutta doğal olarak bulunan hormonların sentez, salınım, taşınma, metabolizma, bağlanma ve eliminasyonuna dışarıdan müdahil olan ekzojen maddeler’ olarak tanımlanmıştır (1). Endokrin bozucu kimyasalların (EBK) başlangıçta nükleer hormon reseptörleri üzerinden etki ettikleri düşünülmesine karşın temel bilimsel çalışmalarla aslında çok daha geniş etki mekanizmalarına sahip oldukları, nükleer reseptörler, nükleer olmayan steroid reseptörler, *orphan* reseptörler, steroid biyosentezi ve/veya metabolizmasındaki birçok enzimsel yolak üzerinden etki gösterdikleri tespit edilmiştir (1).

Fizyolojik olarak endokrin bozucu maddeler, doğal ya da sentetik, organizmanın çevreyle iletişimini ve çevreye verdiği yanıtı düzenleyen hormonal sistemleri değiştiren maddeler olarak tanımlanır. Endokrin bozucular son derece heterojen özellikte bileşimleri içerirler. Endüstriyel çözücüler, yağlar ve yan ürünlerinden olan poliklorinli bifeniller (PKB), polibrominli bifeniller (PBB), dioksinler, plastikler (BPA), fitalatlar, pestisidler [metoksiklor, klorpirifoz, diklorodifeniltrikloroetan (DDT)], fungusidler (vinklozolin) ve farmasötikler [dietilstilbestrol (DES)] endokrin bozucu kimyasallar arasında sayılır. İnsan ve hayvan besinlerinde doğal olarak bulunan fitoöstrojenler gibi bazı doğal maddeler de endokrin bozucu gibi davranabilmektedir (2).

Endokrin bozucu maddeler, küçük moleküller olmalarının dışında ortak yapısal özellik göstermemektedir. Bu nedenle bir maddenin endokrin bozucu özellik gösterip göstermeyeceğini tahmin etmek zordur. Bununla birlikte dioksin, PKB, PBB ve pestisidler, klor ve brom gibi halojen grubu içermektedir. Ayrıca çoğunda steroid hormonları taklit eden ve steroid hormon reseptörlerine agonist ya da antagonist olarak bağlanmayı sağlayan ‘fenolik’ yapı bulunur.

Endokrin bozucu kimyasallara maruziyet dünyada bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Bunda ülkelerin sanayisi kadar hükümetlerin EBK'lara karşı aldıkları önlem de etki eder. Kimi ülkelerde zararlı olduğu ispatlanmış EBK'lar yasaklanmıştır. Endüstrileşmiş bölgelerde, kimyasal maddeler toprağa ve yer altı sularına sızarak

ortama karışırlar. Zaman içinde bu bileşimler besin maddelerine bulaşarak, besin zincirinin üst grubunda yer alan canlılarda birikirler. Kontamine suyun içilmesi, gıdanın tüketilmesi, direkt olarak kontamine toprakla karşılaşma maruziyet yolları arasında yer alır.

Genel olarak endokrin bozucular suda düşük çözünme özelliği, yağda yüksek çözünme özelliği gösterirler. Bu özellik yağ dokusunda birikmelerine neden olur.

EBK'ların bazıları uzun yarı ömüre sahip olması planlanarak üretilmiştir. Bu maddeler kolayca çürümediği, metabolize edilmediği, metabolize edildiklerinde daha toksik maddeler açığa çıkabildiği için, yıllar öncesinde yasaklanan maddelerin etkileri günümüzde de görülebilmektedir (3). Bisfenol A gibi maddeler bu derece kalıcı olmamasına karşın, yaygın kullanılması nedeniyle sık rastlanan EBK'lar arasında yer alır.

2.2. Endokrin Bozucu Kimyasalların Etki Yolakları

Endokrin bozucuların olası ve ispatlanmış etki mekanizmalarını gözden geçirmek, maruziyetleri sonrasında olabilecekleri anlamak açısından önemlidir. Erişkin bir bireyin EBK'a maruziyeti ile, yeni gelişen bir fetusun ya da infantın maruziyeti farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Yeni gelişmekte olan bir fetusun maruz kaldığı çevre ve ailesinden kalıtılan genlerin interaksyonu, yaşamının devamında sahip olacağı hastalıklar ya da bozukluklara karar vermektedir. Bu durum endokrinolojide 'erişkin hastalıkların fetal temeli' kavramını doğurmuştur (4). Fetal evre kadar büyüme gelişmenin devam ettiği ilk yıllar da önem arz etmektedir. Erken gelişim basamaklarında maruz kalınan EBK'ın etkilerinin ortaya çıkması, bir 'bekleme' periyodundan sonra olabilmektedir.

Genel olarak tek bir EBK'a maruziyet nadirdir, çünkü çevre birden fazla EBK ile kontamine olmaktadır. Ayrıca EBK'ların toplamsal ve sinerjistik etkileri görülebilmektedir. Bireylerin metabolizmaları ve vücut kompozisyonları, EBK'ın yarı ömrünü ve süregenliğini etkilemektedir. Yine, bireylerin EBK'lara hassasiyetleri genetik polimorfizmlerle belirlenebilmektedir.

EBK'ların etkisini göstermesi için gereken doz konusunda tartışmalar vardır. Kritik bir gelişimsel süreçte, çok düşük dozda endokrin bozucuya maruz kalırsa bile etkisinin görülebileceği düşünülmektedir (5). Fetal dönemde DES'e maruz kalan

kadınlarda vajinal adenokarsinom gelişimi, maruziyet zamanı ve erişkin hastalık gelişimi için iyi bir örnektir (6). Şaşırtıcı olarak, düşük dozlar yüksek dozlardan daha etkili olabilmektedir (7). EBK'ların etkisi tipik doz-yanıt ilişkisinden bağımsız olabilmekte, ters U ya da U şeklinde eğrilerle karakterize doz-yanıt ilişkisi görülebilmektedir (7). EBK'lar sadece maruz olan bireyi değil, daha sonraki nesilleri de etkileyebilmektedir. (8). DNA mutasyonundan ziyade, DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi DNA modifikasyonları bu etkilere yol açmaktadır (8).

2.3. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Üreme Sağlığı

Kadınlarda üreme ile ilgili birçok bozukluğun klinik prezentasyonu, histolojik bulguları ve tanısal sınıflaması iyi yapılmış olmasına karşın birçoğunun patogenezi aydınlatılamamıştır. Burada kritik nokta, EBK'ların kadınlarda üreme bozukluklarına neden olup olmadığının saptanması, oluyorlarsa bunun EBK maruziyet zamanı ile ilgisinin araştırılmasıdır. Gözlemsel çalışmalar ve hayvanlarda yapılan laboratuvar çalışmaları, polikistik over sendromu (PKOS), anöploidi, üreme sistemi anomalileri, endometriosis ve ektopik gebelik patogenezinde EBK'nın rol oynayabileceğine işaret etmektedir (9-12).

PKOS, tiroid, hipofiz ve adrenal hastalıklar yokluğunda, anovulasyon, oligo/amenore, hiperandrojenizmle karakterize heterojen bir sendromdur (13). Over düzeyinde, dominant antral folikül oluşmadan, büyümekte olan tüm foliküller küçük antral evrede kalırlar (14). PKOS'da görülen insülin rezistansı, obezite, ovaryen steroidogenez ve nöroendokrin fonksiyonlarda bozukluk, EBK'nın patogeneze rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluk olan PKOS'unun artmış kardiyovasküler risk ve tip 2 DM ile olan ilişkisi düşünüldüğünde, EBK'nın PKOS patogenezine olası etkisi aydınlatılmalıdır. Koyun ve maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda, prenatal testosteron maruziyeti, PKOS komponentlerinin fetal programlanmasına neden olmuştur (15). Gestasyonun 40-60 günleri ve 100-115. günleri arasında testosteron verilen dişi *Rhesus* maymunlarında erişkin dönemde anovulatuvar infertilite, LH hipersekresyonu, dolaşımda artmış testosteron seviyesi, santral adipozite, hiperandrojenizmin eşlik ettiği polikistik görünümlü overler ve folikül arresti izlenmiştir (15, 16). Koyun ve maymunlarda foliküler diferensiyasyon insandaki gibi

fetal dönemde tamamlandığından androjen-benzeri EBK'ların fetal dönemdeki maruziyeti sonucunda erişkin dönemde PKOS oluşması akla yatkın bir düşüncedir. PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalarda serum BPA düzeyleri yüksek bulunmuş, artmış testosteron seviyesinin BPA klerensini azalttığı düşünülmüştür (17, 18). Erişkin dönemdeki yüksek değerler fetal maruziyeti yansıtmaz, ancak amniotik sıvıdaki BPA değerleri diğer vücut sıvılarından 5 kat fazladır (19). PKOS ve BPA arasındaki neden-sonuç ilişkisi bilinmemektedir ancak biyolojik aklayatkinlik ilgi çekici ve ileri araştırmaya değer görünmektedir.

Prematür ovaryen yetmezlik (POY) üreme çağındaki kadınların %1'inde görülmektedir (20). İnsanlarda over foliküllerinin gelişimi doğumdan önce tamamlandığından, bu süreçteki herhangi bir hasar, kalan over havuzunun azalmasına, POY'e yol açar. Erişkin ve uterin dönemde BPA'ya maruziyetin oositlerde hasara yol açtığı gösterilmiştir (21). Erişkin dönem maruziyeti ovaryen seniliteye yol açmazken, kromozom anomalileri ve anöploidiye yol açarak gelecek nesillerde problem yaratmaktadır (21). Gebe hayvanlara BPA uygulandığında anöploid oositler ve embryolar görülmesine karşın, hücre döngüsünde duraksama, oosit ölümü dolayısıyla normal oositlerde azalmaya neden olmaktadır (22). Benzer etkiler, DES'e maruz kalan farelerde izlenmiştir. İntrauterin maruziyet azalmış doğurganlık ve azalmış oosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur (23). Fetal dönemde DES'e maruz kalan kadınlarda, maruz kalmayanlara göre daha erken menapoz geliştiği gözlenmiştir (24). POY, görece olarak küçük bir grubu ilgilendirmektedir, ancak subfertilitenin en hızlı arttığı grubun 15-24 yaş arası kadınlar olması çevresel etmenlerin önemine işaret etmektedir (25).

EBK'ların ovaryen steroidogenez üzerine etkileri vardır. TCDD (teraklorodibenzo-p-dioksin), granuloza hücre kültüründe FSH ile uyarılmış LH reseptörünün mRNA ekspresyonu ve yarı ömrünü azalmaktadır (26). BPA, insan granuloza hücrelerinde ve granuloza benzeri tümörlerde proliferasyonu ve FSH ile uyarılmış aromatoz ekspresyonunu azaltmıştır (1). EBK'ların üreme sistemi üzerine hormonal etkilerinin yanında yapısal etkileri de vardır.(27). T şeklinde uterus, tüplerde şekil bozuklukları, serviks anotomisinde anomaliler, DES'in intrauterin maruziyeti sonrası erişkinlerde görülen anomalilerdir (28). Bu etkilerin östrojen reseptörü α üzerinden ve *HOX* genlerinin anormal regülasyonu üzerinden etkidiği

düşünülmektedir (29, 30). Klinik olarak artmış ektopik gebelik, preterm eylem, düşük ve infertilite gibi sorunlara yol açabilirler.

Endometriosis, pelvik ağrı ve infertilite ile karakterize östrojen bağımlı jinekolojik bir bozukluktur. Hayvan deneylerinde endokrin bozuculara maruziyetle, hastalığın aktivasyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. *Rhesus* maymunlarına farklı dozlarda TCDD uygulandığında endometriosis geliştiği gözlenmiştir (31). Bu sonuç, endometriosis implantlarının, TCDD uygulanmasıyla büyüdüğünün gösterilmesiyle desteklenmiştir (32). Hastalığın patogenezi bilinmemekle birlikte, endokrin bozucularla olan ilişkisi erken gelişimsel süreçteki immunotoksositeye bağlanmıştır (1).

Erkek üreme sistemi ve EBK'ların ilişkisini gösteren veriler, kadınlardaki kadar yaygın değildir. EBK'ların erkek üreme sistemi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için, semen kalitesi ve infertilite gibi üreme fonksiyonları, ürogenital sistemdeki yapısal anomaliler ve testiküler germ hücreli tümör gelişimi ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Erkek üreme sistemi ve EBK'lar ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır.

Erkeklerde EBK'ların semen üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların çoğu kesitsel çalışmalardır ve erişkin dönemdeki maruziyeti dikkate almıştır. Bir çalışmada intrauterin maruziyet sonrasında endokrin bozucuların hem direk hem de gelecek nesillere kalıtılan etkileri olduğu görülmüştür (8). Fitalatlar, yer ve duvar kaplamalarında, tıbbi cihazlarda, kişisel bakım ürünlerinde yaygın kullanımı olan insan yapımı kimyasallardır. İnfertil çiftlerin erkek partnerlerinde, fitalatlar ile azalmış sperm motilitesi ve sperm konsantrasyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (33). Hatta bu ilişki fitalat dozu ile orantılı bulunmuştur. Aksine, İsveç'ten yapılan bir çalışmada semen parametreleri ve fitalatlar arasında ilişki bulunamamıştır (34). PKB'ler, yağlama maddesi ve elektrik yalıtım maddesi olarak kullanılan sentetik, lipofilik, halojenli bileşimlerdir, kullanımları 1970'lerin sonlarında yasaklanmıştır. Besin zincirinde birikerek gıdalarla alınırlar ve insanda yağ dokusunda birikirler. Epidemiyolojik çalışmalarda, PKB'ler düşük sperm motilitesi ile ilişkili bulunmuştur (35). Ancak çalışmalardaki PKB değerleri geniş yelpazede olduğundan herhangi bir sınır değer tespit edilememiştir. Dioksinler ve pestisidler gibi endokrin bozucularında düşük semen kalitesi ile ilişkileri çeşitli

çalışmalarda gösterilmiştir (35, 36). Testisin germ hücresel tümörleri ile EBK arasında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (37, 38). Hardell ve ark. yaptıkları çalışmada hastalar ve kontroller arasında serum EBK açısından bir fark bulmamıştır, ancak ilginç olarak germ hücreli kanseri olan erkeklerin annelerinde doğumdan yıllar sonra bakılan serum EBK düzeyi yüksek bulunmuştur (38). Hipospadias ve kriptorşidizm gibi ürogenital sistemin yapısal anomalileri ile EBK'lar arasındaki ilişkiyi gösterecek çalışmalar kısıtlıdır, sonuçları ise karar verdirici değildir.

2.4. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Tiroid Bezi

Dolaşımdaki tiroid hormon seviyelerini değiştiren birçok endüstriyel ürün bulunmaktadır. EBK'lar, tiroid fonksiyonlarını tiroid hormon sentezi, salınımı, transportu, metabolizması ve klerensi üzerinden etkileyebilirler. Tiroid sentezindeki ilk basamak iyotun tiroositlere sodyum-iyot *simporter* (NIS) aracılığıyla alınmasıdır. NIS ile etkileşime geçen kimyasallar tiroid hormon sentezini bozabilirler. Buna en iyi örnek perklorattır. Çevrede stabil kalabilmesi sayesinde su ve gıdada kontaminasyon yaygındır (39). Blount ve arkadaşları, kadınlarda serum TSH seviyesi ile idrar perklorat seviyesinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir (40). Bu ilişki sigara içenlerde daha kuvvetlidir çünkü sigaradaki tiosiyonat da iyot alımını inhibe eder (41). Nitratlar ve klorat, NIS ile etkileşen diğer maddelerdir (42).

İyotun tiroositlere girdikten sonra tiroglobuline bağlanması için okside olması gerekir. H_2O_2 ve O_2 iyotu okside edebilme yeteneğindeki yegane moleküllerdir. Bu işlem tiroperoksidaz (TPO) aracılığıyla gerçekteşir. TPO'yu inhibe ettiği en iyi bilinen moleköl propiltiourasildir ki hipertiroidi tedavisinde kullanılmaktadır. Propiltiourasil dışında izoflavonlar TPO inhibitörleri arasında yer alır (43, 44). İzoflavonlar özellikle soya proteinlerinde bulunurlar, soya içeren mamalarla beslenen çocuklarda guatr gelişimi tespit edilmiştir (45). İzoflavonlar, 'fitoöstrojenler' olarak da adlandırılırlar ve ticari amaçlı birçok gıda maddesinde bulunurlar.

Tiroid hormonları, kanda %75 tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), %15-20 transtiretin ve %5-10 albumin aracılığıyla taşınır (46). Tiroid hormon homeostazında bu proteinlerin rolü tam anlaşılamamıştır çünkü bağlayıcı proteinleri artıran ya da azaltan durumlarda tiroid işlevi normal bulunmuştur. Mendel ve arkadaşları bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonunun tüm dokulara eşit olarak dağıtılmasında rol

oynadığını öne sürmüşlerdir (47). EBK'ların bağlayıcı proteinler üzerindeki etkisinin, tiroid hormonun dokulara ulaştırılmasında azalma ve bağlayıcı proteince bağlanan kimyasalların dokulara daha kolay ulaşabilmesi şeklinde olduğu düşünülmüştür (48).

Birçok kimyasal maddenin karaciğerde glukronidasyon yapan enzimleri indükleyerek tiroksinin yarı ömrünü azalttığı bilinmektedir (49). Dioksin benzeri peptidler ve pestisidler uridin difosfat glukronil transferaz enzimini indükleyerek tiroid metabolizmasını etkilemektedirler (50, 51). T4 (levotiroksin) hücre içine alındıktan sonra deiodinaz enzimleri aracılığıyla T3'e (triiodotironin) çevrilmektedir. Poliklorinli bifeniller ve bazı endokrin bozucuların deiodinaz enzim aktivitesini etkilediği bilinmektedir (52). Ancak klinik olarak hipotiroidizmle ilişkili olup olmadıkları tartışma konusudur.

PKB'ler 1970'ler yasaklanmasına karşın çevrede kontamine olarak bulunurlar ve insan dokularında PKB'e rastlanmıştır. PKB'lere maruziyet düşük zeka seviyesi, azalmış görsel hafıza, dikkat eksikliği ve motor defisitlerle karakterize edilmiştir (53). PKB'lerin hayvanlarda dolaşan T4 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir ve azalmış zeka seviyesi relatif hipotiroidi ile ilişkilendirilmiştir (54). PKB'lerin bu nörotoksik etkileri, farelerde PKB uygulaması sonrası oluşan ototoksitenin tiroid hormonu verilmesi sonucunda düzelmesiyle desteklenmiştir (55). İlginç olarak, tiroid hormon yetmezliğinin bir bulgusu olarak da görülebilen artmış glial fibriler asid protein ekspresyonu, PKB maruziyeti sonrasında da gözlenmiştir (56). Ancak tüm çalışmaların sonuçları bu yönde telkin vermemektedir. PKB uygulanan hayvanlarda kilo alma, gözlerde geç açılma gibi hipotiroidi semptomları gözlenmemiştir (57). PKB uygulaması sonrasında T4 seviyelerinde düşme gözlenmesine karşın, fetal ve neonatal beyinde çeşitli tiroid hormon duyarlı genlerde artmış ekspresyon izlenmiştir (57, 58). Bu durum, bazı PKB'lerin tiroid hormon reseptörü üzerine agonist etkisinin olduğunu düşündürmüştür. İnsan nöroprogenitör hücrelerinde yapılan bir çalışmada bir tür PKB, T3'ün etkisini taklit ederek oligodendrosit farklılaşmasını artırmış, bu etki tiroid hormon reseptör antagonisti olan NH3 aracılığıyla bloke edilmiştir (59). Görüldüğü gibi PKB'lerin tiroid hormon reseptörü ile son derece kompleks bir ilişkileri vardır.

Yaygın olarak bulunan bir EBK olan BPA'nın tiroid hormon reseptörü üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. BPA, tiroid hormon reseptörüne bağlanarak T3'ün etkisini antagonize ederken, çok düşük dozlarda BPA'nın bile tiroid hormon reseptörü aracılı gen ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (60). Gelişimsel süreçte BPA'ya maruz kalan farelerde tiroid hormon direnci benzeri hormon profili gözlenmiştir (61). BPA'nın, T3 aracılı oligodendrosit gelişimini bloke etmesi de reseptör antagonizmasına bir örnektir (62). BPA'nın bu etkilerine karşın halojen eklenmiş BPA'lar tiroid hormon reseptörü agonisti etkisi göstermiştir.

2.5. Endokrin Bozucu Kimyasallar, Obezite ve Yağ dokusu

Obezite gelecekte sağlık sorunlarına yol açabilecek kilo fazlalığı olarak tanımlanmıştır (63). Günümüzde obezitenin ölçüsü olarak vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. VKİ, kilogram olarak ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilir. Dünya Sağlık Örgütü'nce VKİ<18.5 kg/m² düşük kilolu, 18.5-24.9 kg/m² normal kilolu, 25.0-29.9 kg/m² fazla kilolu, ≥30 kg/m² obez olarak kabul edilmektedir (63). Bazı gruplar için VKİ uygun tanımı sağlamadığından, obezite kadınlarda vücut yağ kitlesinin toplam ağırlığın %30'undan, erkeklerde %25'inden fazla olması olarak da tanımlanmıştır (64). Obezite gelişmiş ülkelerdeki en önemli metabolik bozukluktur (65). Gelişmekte olan ülkelerde de epidemik düzeylere ulaşmaktadır (66). Sedanter yaşam tarzı, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, gıdaya kolay ulaşabilme, çevresel toksinler obezite gelişiminde rol oynarlar. Son dönemde yapılan çalışmalarda çevresel toksinlerle diyabet ve obezite arasında ilişki saptanmıştır. Bu maddeler bireyin yağ dokusu biyolojisine, hormon ve reseptörlerinin işleyişine müdahil olurlar; kilo kontrol mekanizmalarını değiştirirler. Çevresel toksinlere maruziyet, obezite ve beraberindeki sağlık problemlerini indükleyebilir veya mevcut hastalıkları alevlendirebilir.

Yağ dokusu sempatik sinir sisteminin ve seks steroidlerinin yer aldığı hormonların kontrolü altındadır. Çevresel östrojenlerin yağ dokusu üzerine etkisi, lipogenez, lipoliz, adipogenez üzerinden direkt olabildiği gibi, yemek yeme davranışını artırarak ve leptin salınımını artırarak indirekt de olabilir (67). Sentetik bir östrojen olan DES'e perinatal maruziyet sonrasında latent yüksek vücut ağırlığı ve obezite görülebildiği bildirilmiştir. DES'e maruz kalan farelerde artmış yağ

dokusu ile birlikte leptin, adiponektin ve interlökin 6 (IL-6) seviyelerinde de artış izlenmiştir (68). *In vitro* bir çalışmada preadiposit hücre kültürüne BPA uygulandığında, preadipositlerin adipositlere farklılaşmasının hızlandığı gözlenmiştir (69). Altta yatan mekanizmanın lipid metabolizmasında ve adiposit farklılaşmasında görev alan genlerin artmış ekspresyonu olduğu düşünülmüştür. Nonilfenol, BPA ve *genistein* gibi çevresel kimyasalların hayvan deneylerinde vücut kitle dengesini bozduğu öne sürülmüştür (64, 68).

Peroksizomal proliferatör aktive reseptör γ (PPAR γ) nükleer reseptör süperailesinin bir üyesidir ve adipogenezin ana düzenleyicisidir. Aktivasyonu ile adiposit farklılaşması uyarılırken, lipogenik enzimler indüklenir (70). Deneysel çalışmalar PPAR γ 'nın tributilin ve trifeniltin gibi endokrin bozucular için moleküler hedef olduğunu göstermiştir (71). Tributilin ve trifeniltin, PPAR γ 'nın yüksek afiniteli ligandı gibi davranıp preadiposit serilerinde adiposit farklılaşmasını uyarırlar (71). Tributilin farelerde *in vitro* olarak adiposit farklılaşmasını uyarırken, *in vivo* olarak yağ dokusu kitlesini artırmıştır (72). Tributilin yüksek dozlarda adipoz dokuda aromataz aktivitesini inhibe ederek azalmış östradiol seviyesine ve östrojen reseptörünün *down-regülasyonuna* neden olabilir. Yüksek dozlarda ise 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini baskılayarak kortizolün inaktivasyonu engellenir ve böylelikle doku düzeyinde artmış kortizol seviyesinin adiposit farklılaşmasını etkileyeceği düşünülmüştür (73).

2.6. Diyabet, Glukoz Metabolizması ve Endokrin Bozucu Kimyasallar

2.6.1. Diyabet Tanım, Tanı ve Sınıflama

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımı, etkisi ya da her ikisinde olan bozukluk sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diyabetik hastaların büyük çoğunluğu iki ana grupta toplanmıştır. Tip 1 DM mutlak insülin yokluğu ile karakterizedir. Bireylerin çoğunda otoimmün patolojik sürecin serolojik belirteçleri görülür. Tip 2 DM, insülin rezistansı zemininde progresif insülin salınım defekti ile karakterize kompleks bir hastalıktır (74). Tüm diyabetin %90-95'i tip 2 DM'e bağlı olarak görülmektedir. Diğer diyabet nedenleri, β hücre fonksiyonundaki monogenetik hasarlar, insülin reseptöründe

genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaçlar ve kimyasallara ikincil olarak sıralanabilir. Turner, Klinefelter, Prader-Wili, Laurence-Moon-Biedl, Wolfram sendromu gibi genetik sendromlara eşlik eden diyabet tanımlanmıştır (75). Bunların dışında gestasyonel diyabet yer alır (GDM). GDM gebeliğin başında ya da ilerleyen sürecinde görülen glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır. Ancak bu tanım içinde, daha önceden tanı almamış tip 2 DM de olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle tip 2 DM açısından risk taşıyan bireylerin ilk prenatal vizitte taranması, diyabet saptanması durumunda GDM değil, aşikar DM olarak kabul edilmeleri önerilmektedir. Diğer bireylerin ise gebeliğin, 24-28. Haftalarında yapılacak testlerle taranması önerilmektedir.

Diyabetin en sık görülen formu olan tip 2 DM obezite ve yaşam tarzı değişikliklerine paralel olarak artmaktadır. Aile öyküsü, etnik köken, obezite ya da android tipte vücut yağ dağılımı, sedanter yaşam, sigara içme, batı tipi beslenme risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından en son yenilenen kılavuzda diyabetin tanı kriterleri belirtilmiştir (75). Bu kılavuza göre, hipergliseminin klasik belirtileri olan bir bireyde ya da hiperglisemik kriz sırasında ölçülen rastgele plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması, veya en az 8 saatlik açlığı takiben plazma glukozunun ≥ 126 mg/dL olması, veya OGTT’de 2. saatte bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması, veya HbA1c’nin ≥ 6.5 olması diyabet için tanı koydurucudur. Ancak aşikar hiperglisemi dışında testin, mümkünse aynı testle, tekrarlanması önerilmektedir.

GDM’un tanısına baktığımızda ise en son yenilenen kılavuza göre tanı kriterleri belirlenmiştir (76). En az 8 saatlik açlığı takiben 75 gr OGTT öncesinde ve sonrası 1. ve 2. saatlerde plazma glukozu ölçülür. Açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dL, 1. saat glukoz ≥ 180 mg/dL, 2. saat glukoz ≥ 153 mg/dL; bu değerlerden herhangi birinin yüksek olması durumunda GDM var kabul edilir.

2.6.2. Prediyabet

DM tanı ve sınıflaması için toplanan uzman komite 1997 ve 2003 yıllarında diyabet için yeterli kriterleri sağlamayan ancak tamamen normal olmayan glukoz değerlerini tanımlamışlardır (77). Bu grubun tanı kriterleri olarak açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dL olması [bozulmuş açlık glukozu (IFG)], veya OGTT’de

2. saat glukozunun 140-199 mg/dL olması [bozulmuş glukoz toleransı (IGT)], veya HbA1c değerinin %5.7-6.4 olması belirtilmiştir. Prediyabet, diyabet öncesi bir ara form olarak tanımlanmıştır. Prospektif çalışmalarda HbA1c %5.5-6 aralığında olan bireylerin 5 yıl içerisinde diyabet geliştirme insidansları %12-25 olarak belirlenmiştir (78). Hayat tarzı değişiklikleri, artmış fiziksel aktivite, %5-10 arasında kilo kaybının IGT'si olan hastalarda DM gelişimini önleyebileceği gösterilmiştir.

2.6.3. Tip 2 DM Patogenez

Tip 2 diyabetin patogenezini, müdahil olduğu düşünülen birçok faktör nedeniyle kafa karıştırıcıdır. Değişen derecelerde insülin rezistansı ve göreceli insülin eksikliğinin birlikte tip 2 DM patogenezinde yer aldığı düşünülür (79). Genetik ve çevresel etmenler göz önüne alındığında nedenleri saptamak zorlaşmaktadır. Hipergliseminin kendisi de β hücre fonksiyonlarını bozar ve insülin direncini artırır.

Tip 2 DM hipertansiyon, düşük serum 'yüksek dansiteli lipoprotein' (HDL) kolesterol seviyesi, yüksek serum 'düşük dansiteli lipoprotein' (LDL) kolesterol seviyesi ile sıklıkla birlikte seyretmektedir. Bu bulguların kümelenmesi durumunda, ortaya çıkan tablo 'metabolik sendrom' adını almaktadır. İnsülin rezistansına yanıt olarak ortaya çıkan hiperinsülineminin, bu anomalilerin oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

Diyabeti olmayan bireylerin takip edildiği bir prospektif çalışmada, zaman içinde diyabet geliştirenlerin geliştirmeyenlere göre tanıdan beş yıl öncesinde, daha fazla insülin direncine sahip oldukları gösterilmiştir (80). β hücre fonksiyonları tanıdan üç dört yıl önce artmakta, daha sonra tanıya kadar azalmaktadır. Yedi yıl süreyle 714 diyabetik olmayan kişinin izlendiği bir çalışmada azalmış insülin sekresyonunun ve insülin direncinin tip 2 DM gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğu düşünülmüştür (81).

Pankreas β hücresinden insülin salınması için glukozun, glukoz taşıyıcı 2 (GLUT 2) aracılığıyla hücre içine alınması gereklidir. Hayvan modellerinde GLUT 2'de yapılan genetik değişiklikler sonucunda glukoz intoleransı gelişmiştir (82). Yüksek yağ içeren diyetle beslenme sonucunda benzer bir mekanizmanın diyabet gelişimini tetiklediği düşünülmektedir.

İnsulin rezistansının tip 2 DM'in en iyi prediktörü olduğu öne sürülmektedir. Normal kilolu diyabetik olmayan, tip 2 DM gelişimi açısından yüksek risk taşıyan bireylerde hem açlık hem de glukoz sonrası hiperinsülineminin gelecekteki kilo alımını ve ardından hiperglisemi gelişimini öngördüğü belirlenmiştir (83). Hipergliseminin kendisinin, insulin gen ekspresyonunu azaltarak hastalığın progresyonuna neden olduğu düşünülmektedir (84).

Normal kişilerde insulin üretimi, proinsülinin ayrılmasıyla gerçekleşir ve salınan insülinin %10-15'i proinsülin şeklindedir. Diyabetik bireylerde ise salınan insülinin içindeki proinsülin yüzdesi %40'lara ulaşmaktadır. Obezite faktörü dışlandığında da diyabetiklerde artmış proinsülin salınımı olduğu görülmüştür. Bu durumun sadece obeziteye bağlı gelişen insulin direnci sonrasında artmış insulin ihtiyacına verilen cevap olduğu düşünülmemelidir, pankreasın β hücre disfonksiyonu olabileceği akla gelmelidir (85).

Adacık amiloid polipeptid (amelin), pankreas β hücrelerinde insülinle beraber depolanmakta, insülinle beraber salınmakta ve tip 2 DM varlığında serum konsantrasyonu artmaktadır (86). Normal glukoz toleransı olan bireylerle karşılaştırıldığında, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ilk faz insulin ve amelin salınımı daha düşük bulunmuştur, tip 2 DM varlığında bu düşüklük daha belirginleşmiştir (87). Yüksek amelin konsantrasyonlarında glukozun hücreye alınımının azalması, endojen insulin salınımının artması tip 2 DM patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak fizyolojik miktarlarda amelin verilmesi insulin salınımını ya da etkisini akut olarak etkilememektedir (88). Henüz amelin ve diyabet arasındaki ilişki aydınlatılabilmemiş değildir.

Tip 2 DM patogenezinde genetik yatkınlığın önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Bazı etnik gruplarda artmış diyabet sıklığı bunun önemli göstergesidir. Afrika kökenli Amerikalılar, yerli Amerikalılar, Pima yerlileri, Hispanik Amerikalılar'da tip 2 DM 2-6 kat daha sık görülmektedir. Tip 2 DM olan hastaların %39'unda en az bir ebeveynde tip 2 DM vardır (89). Monozigotik ikizlerde, ikizlerden biri tip 2 DM geliştirdiğinde diğerinin geliştirme ihtimali %90'lara ulaşmaktadır (90). Tip 2 diyabetik bireylerin birinci derece yakınlarında aşıkardan diyabet gelişmeden yıllar önce *non-oksidatif* glukoz metabolizması bozulmaktadır (91). Birinci derece yakınında tip 2 DM olan bir bireyin, aile öyküsü

olmayan benzer yaş ve kilodaki bireye göre tip 2 DM geliştirme riski 5-10 kat artmıştır

İnsülin, etkisini tüm vücutta yaygın olarak bulunan insülin reseptörü aracılığıyla gösterir. İnsülin reseptörü iki ekstraselüler alfa subuniti, iki transmembranöz ve intraselüler uzanımı olan beta subuniti içerir. İnsülin ekstraselüler bölüme bağlandıktan sonra, intraselüler bölümün tirozin kinaz aktivitesi uyarılarak hücre içi yolak başlatılır (92). İnsülin reseptöründe meydana gelen genetik bozuklukların çoğu tip 2 diyabete gelişiminde rol oynamamıştır. Bu nedenle daha çok *post-reseptör* bozuklukların, muhtemelen glukoz metabolizmasındaki hücre içi enzim bozukluklarının olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabetiklerin, diyabetik olmayan birinci derece yakınlarında bozulmuş glikojen sentezinin erken dönem insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Ayrıca, insülin aracılı glukoz transportunda bozukluklar azalmış kas glikojen sentezi ile ilişkilendirilmiştir (93)

İnsülin reseptör substratları (IRS), insülin reseptörüne bağlı tirozin kinaz için ortak substratlardır. IRS-2 geninde görülen bozukluklar sonucunda iskelet kası ve karaciğerde insülin direnci oluşarak hiperglisemi meydana gelir (94).

PPAR γ adiposit farklılaşmasında anahtar rolü olan bir transkripsiyon faktörüdür. PPAR γ geninde görülen polimorfizmler insülin duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur.

2.6.4. Diyabet ve Endokrin Bozucu Kimyasallar

Son 10 yılda diyabet insidansı neredeyse üç katına çıkmıştır. Gelecek 20 yılda diyabeti olan hasta sayısının 300 milyonu geçeceği tahmin edilmektedir (95). Endokrin bozucuların üreme, metabolizma ve yağ dokusu ile olan ilişkileri düşünüldüğünde diyabetle ilişkili olmaları muhtemel görünmektedir. Gerçekten de epidemiyolojik çalışmalarda yüksek dioksin seviyelerinin artmış diyabet riski ya da bozulmuş glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar EBK ile diyabet arasındaki ilişkiyi desteklemiştir. İn vivo bir çalışmada, BPA'nın pankreas β hücreleri üzerine etkisi incelenmiş, akut BPA maruziyetinin geçici hiperinsülinemi ile karakterize olduğu, kronik BPA maruziyetindeyse insülin direnci geliştiği gözlenmiştir. Pankreasın α hücreleri de

endokrin bozucuların hedefleri arasındadır. Düşük dozda BPA ve DES intraselüler kalsiyum iyon dengesini bozarak, düşük kan şekere yanıt olarak glukagon salınımını bozmuşlardır (97).

2.7. Bisfenol A

Bisfenol A (BPA), ilk defa 1891 yılında sentezlenmiş, 1930'larda sentetik östrojen olarak adını duyurmuş kimyasal bir ajandır (98). 1930'lu yıllarda dietilstilbestrolün östrojenik etkisinin daha güçlü olduğu farkedilince 1950'lere kadar arka planda kalmıştır. 1950'lerde ise çok farklı bir alanda karşımıza çıkan BPA, plastik sanayiinde kullanılmaya başlanarak, zamanla en çok üretilen kimyasallardan biri olmuştur (98).

BPA polikarbonat plastiklerin üretiminde, polimerizasyon reaksiyonunda monomer olarak görev yapan küçük bir moleküldür (228Da) (99). BPA, yiyecek ve içecek saklanan plastik kaplarda, konserve kutularının iç yüzeyinde, içme suyunda, diş dolgularında ve hatta ev tozunda bulunur (100, 101). Isıtılma, asidik ortam varlığı gibi nedenlerle plastik kapların polimerlerinden yiyecek ve içeceklere sızabilir (99, 101) .

İnsan vücuduna en çok oral yolla alınan BPA, vücuda alındıktan sonra bağırsak ve karaciğerde suda çözünür metaboliti olan *bisphenol A-glucuronide*'e çevrilir (102). Ağızdan BPA alımı sonrasında bu metabolit kandan 6 saatten kısa sürede renal yolla temizlenmektedir (102) İnsanda BPA maruziyeti çalışmaları etik olmadığından BPA'nın ne ölçüde metabolitine çevrildiği bilinmemektedir. BPA lipofildir (103). Sık maruziyet sonrasında yağdan zengin dokularda birikeceği düşünülür (104). Bu nedenle yarılanma ömrünün hesaplanandan daha uzun olduğu tahmin edilir. Tek maruziyet yolu oral yol olmadığı gibi, deri yoluyla ve inhalasyon yoluyla da vücuda alınabilmektedir (105). Bu iki yolla alındığında ise '*first-pass*' etkisine uğramamaktadır(105).

BPA etkisini, doza bağlı klasik etki şeklinde göstermemektedir (106). Bazı çalışmalarda etki-zaman grafiğinin 'U' veya 'ters U' şeklinde olduğu bulunmuştur (107). Bu nedenle belli bir miktarın üzerine etki var, belli bir miktarın altında etki yok demek doğru olmamaktadır. BPA maruziyetinde daha çok kronik uzun dönem düşük doza maruziyet söz konusudur.

Östrojenik özelliği, östrojen reseptörü (ER) üzerinden etki etmesi nedeniyle 'ksenoöstrojen' grubunda, hormon ve reseptörlerini etkilemesi nedeniyle 'endokrin bozucu kimyasallar' kategorisinde değerlendirilmiştir. Son zamanki verilere göre Amerikan toplumunun % 90'dan fazlasında idrarda BPA metabolitleri tespit edilmiştir (108).

Çevresel toksinler, plastik maddeler ve özellikle de BPA'nın hayatımıza yoğun bir şekilde girdiği son 40 yılda, obezite ve diyabet de belirgin artış göstermiştir. Bu paralellik sonucunda çevresel toksinlere karşı dikkat artmış, metabolizma üzerindeki etki mekanizmaları araştırılmaya çalışılmıştır. Araştırmacılarca yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan deneyleriyle aradaki ilişki incelenmeye çalışılmış, obezite ve diyabete neden olduğuna dair kuvvetli bilgiler elde edilmiştir.

BPA'ya maruziyetin kilo değişikliklerine neden olduğuna dair ilk çalışmalar perinatal döneme aittir. Perinatal dönemde BPA uygulanan deney hayvanlarının yavrularında, zaman içerisinde kilo artışı gözlemlenmiştir (109). Ayrıca BPA'ya hayatın erken evrelerinde maruz kalındığında obezite ve hiperlipidemi geliştiği bildirilmiştir (110).

BPA'nın adipositler ve preadipositler üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Mikromolar düzeylerde BPA'nın adiposit farklılaşmasını indüklediği ve hedef hücrelerde yağ depolanmasını artırdığı saptanmıştır (111, 112). Olgun fare adipositlerinde GLUT4'ü (*glukoz transporter 4*) artırarak bazal glukoz alımını artırdığı bulunmuştur (113). BPA, ayrıca preadiposit serilerinde adipojenik transkripsiyon faktörlerini artırmaktadır (112).

Kadın ve erkeklerdeki vücut yağ dağılımının farklılığı düşünülürse seks steroidlerinin yağ metabolizması üzerine etkilerinin olacağı aşikardır. Bu nedenle BPA'nın östrojenik etkilerinin vücut ağırlığını etkilediği düşünülmüştür (114). Östrojenin vücut ağırlığı üzerine etkileri komplekstir ve henüz net anlaşılamamıştır. Ooferektomize farelere erişkin dönemde östrojen verildiğinde anti-adipojenik etkiler gözlenirken, invitro çalışmalar ve perinatal dönemde östrojen verilmesi adipojenik bulunmuştur. Yine in vitro çalışmalarda hem östrojen hem de BPA'nın adipojenik transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonunu etkilediği bulunmuştur (106). '*Estrogen-related receptor gamma*' (ERR) son dönemde tanımlanmış, ligandı

bilinmeyen ve direkt olarak östrojen bağlamayan bir nükleer reseptördür (115). Yağ dokusunda yer alan bu reseptöre BPA sıkıca bağlanır (115). Bu reseptör enerji dengesinin transkripsiyonel kontrolünde görev almaktadır, BPA'nın kilo değişikliği ile ilgili etkilerinin ERR üzerinden olabileceği düşünülmektedir (116).

Şimdiye dek bahsedilenler hayvan çalışmaları ve invitro çalışmaların verileridir. Klinik olarak insanda BPA ve obezite ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır. İnsanlarda yapılan nadir çalışmalardan biri olan, NHANES 2003-4 verilerine dayalı bir epidemiyolojik çalışmada diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların yanısıra, VKİ ile BPA arasında korelasyon bulunmuştur (101).

BPA'nın diyabetle ilişkisini göstermeye çalışan çalışmalar arasında en fazla hasta sayısına sahip iki çalışma önemli yer tutar (108, 117). Bu iki epidemiyolojik çalışmada NHANES çalışmasının verileri kullanılmış, idrar BPA seviyesi ile beyana dayalı diyabet karşılaştırılmış, ancak her iki çalışmada birbiri ile zıt sonuçlar elde edilmiştir. Bu iki çalışmada diyabetin aksine birbirine paralel olarak BPA ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur. Glukoz ve HbA1c'yi de değerlendirmeye alan, yine NHANES verilerine dayalı üçüncü bir çalışmada ise idrar BPA seviyeleri ile diyabet arasında pozitif ilişki saptanmıştır (118).

BPA'nın östrojen benzeri etki ettiği uzun süredir bilinmektedir (98). Ancak bu etki klasik östrojen reseptörleri ve mekanizmalarının yanı sıra daha farklı yollarla gerçekleşebilir. Pankreas adacık hücreleri ve adipositler östrojenin hedef dokuları olmamalarına karşın fonksiyonel östrojen reseptörü içerirler (119, 120). BPA'nın insülini artırıcı etkisi, östrojenin etkisine benzemekte ve ER-alfa üzerinden gerçekleşmektedir(121). Farelerde BPA ve östrojen düşük dozlarda insülin salınımını artırır ve plazma glukozunu düşürür; bu etki ER antagonisti ile bloke olmamıştır (122). BPA'nın kronik uygulandığında kronik hiperinsulinemi ve müteakibinde insülin resistansı geliştiği gözlenmiştir (122).

BPA adipositlerde GLUT4'ü artırarak glukoz transportunu etkiler ve insülin duyarlaştırıcı, inflamasyonu baskılayıcı bir ajan olan adiponektin salınımını azaltır (113).

Bu veriler, erişkin dönemde BPA maruziyetinin normal glukoz homeostazını bozacağı ve tip 2 DM gelişimine katkıda bulunacağı yönünde telkin edicidir.

Literatürde birincil hedefi BPA'nın diyabet ve obezite üzerine etkilerini incelemek olan çalışma bulunmamaktadır. Bugüne kadarki invitro verilerde BPA'nın pankreas hücrelerini, yağ hücrelerini etkilediği yönünde veriler elde edilmiştir. Ancak gerçek anlamda kliniğe yansması bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamız BPA'nın insanda etkilerini inceleyecek öncül, özgül bir çalışmadır. Bifenol A'nın diyabet ve obezite üzerine olan etkilerini irdelenerek, klinik anlamda literatürün bu boşluğunu doldurulmaya çalışılacaktır.

2.7. Adiponektin

Günümüzde yağ dokusu sadece yağ deposu değil, birçok hormon ve proteinin salgılandığı bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusundan salınan adipokinler besin alımının kontrolü, enerji dengesi, insülin sensitivitesi, anjiogenez, kan basıncı düzenlenmesi ve koagülasyon gibi birçok işlevde rol oynamaktadır (123). Adipokinlerin birçoğunun ekspresyonu yağ dokusunun artmasıyla artar. Visceral yağ dokusu ve sonrasında subkütan yağ dokusu inflamasyonla ilişki adipokinleri salgırlar.

Adiponektin adipositlerce salgılanan 30-kDa ağırlığında, kromozom 3q27'de bulunan gen tarafından kodlanan bir proteindir. Adiponektin insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rol oynar, ateroskleroz karşıtı ve inflamasyon karşıtı etkileri bulunmaktadır (124). Adipositlerin salgıladığı diğer proteinlerin aksine, fazla vücut kitlesi ile, özellikle visceral yağ dokusu ile ters orantılıdır (125). Visceral yağ dokusu birikiminin plazma adiponektin miktarını nasıl düşürdüğü netlik kazanmamıştır. Visceral yağ dokusundan salınan TNF- α (tümör nekroz faktör α) gibi diğer sitokinlerin aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (126). Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, tip 2 DM olan bireylerde VKİ'e göre eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir (127). Plazma konsantrasyonları insülin duyarlılığı ile kuvvetli korele iken, insülin direnci, düşük plazma adiponektin konsantrasyonları ile ilişkili bulunmuştur (128). Pima yerlileri ile yapılan bir çalışmada yüksek adiponektin düzeyi olanların düşük düzeyi olanlara göre daha düşük tip 2 diyabet geliştirme riski olduğu gösterilmiştir (129). Koroner arter hastalığı olan bireylerde de plazma adiponektin düzeyleri, tip 2 DM'de olduğu gibi düşük bulunmuştur (130). Adiponektin *knock-out* farelerde, *wild-type* farelerle

karşılaştırıldığında, endotel hasarı sonrasında oluşan intima kalınlığı daha fazla bulunmuştur (131). Adiponektinin plak stabilizasyonuna katkıda bulunduğu, köpük hücre oluşumunu baskıladığı, vasküler düz kas proliferasyonunu azaltarak antiaterojenik özellikleri olduğu gösterilmiştir (132).

Görüldüğü gibi adiponektin tip 2 DM'in dahil olduğu metabolik hastalıklarla kardiyovasküler hastalıkları önleyebilen en önemli adipokindir. Diğer deyimle hipoadiponektinemi metabolik sendrom ve komponentleriyle ilişkilidir.

Bisfenol A ve adiponektin etkileşimini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. İnsan meme, subkütan ve viseral yağ dokusu ekstrelerinin olduğu olduğu bir ortama, normal çevrede bulunan dozlarda BPA uygulandığında adiponektin salınımının baskılandığı gözlenmiştir (107). Benzer şekilde, invitro yapılan bir çalışmada BPA, Akt yolağı üzerinden adiponektin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (133). Adiponektin salınımını suprese eden etmenlerin insulin rezistansını artırıp, metabolik sendrom ve tip 2 diyabete neden olabileceği bilgisi, aradaki bu ilişkiyi ilgi çekici kılmaktadır. Henüz BPA'nın adiponektini nasıl baskıladığı netlik kazanabilmiş değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi'nde Mayıs 2012-Eylül 2012 tarihleri arasında yürütülmüş olan kesitsel özellikte bir çalışmadır. Çalışmaya bu süre içinde ardışık olarak başvuran, yaş, cinsiyet ve VKİ benzer, 18-65 yaş arası, 50 tip 2 DM olan hasta ve oral glukoz tolerans testine (OGTT) göre prediyabeti olan 45 hasta alındı. OGTT'e göre normal glukoz toleransı tespit edilen, yaş, cinsiyet ve VKİ benzer 45 hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Tip 2 DM olan hastalar yeni tanı almış ya da takip altındaki hastalardan seçildi. Diyabet ve prediyabet tanıları ADA kılavuzuna göre konuldu.

Tip 2 diyabetik hastalar hemoglobin A1c (HbA1c) %7'ye göre kontrollü ve kontrolsüz olarak iki gruba ayrıldı. Diyabeti, prediyabeti ve normal glukoz toleransı olan hastalar VKİ' göre ($<30 \text{ kg/m}^2$ ve $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) göre iki gruba ayrıldı. Elde edilen değerler iki grup arasında karşılaştırıldı. Aşık ya da gizli enfeksiyon, kronik pankreatit, gastroparezi, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kanser varlığı, Cushing sendromu, kortikosteroid kullanımı, aşık hipotiroidi, aşık hipertiroidi dışlanma kriterleri olarak değerlendirildi. Tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

Tüm katılımcıların mevcut hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, sigara içip içmediklerini içeren tıbbi öyküleri ve fizik muayene bulguları standardize edilmiş bir form kullanılarak değerlendirildi. Katılımcıların boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresini içeren antropometrik ölçümleri kaydedildi. Boy standart tekniğe uygun olarak Harpander tip antropometre, ağırlık medikal elektronik terazi (Seca, Bradford, England) ile ölçüldü. Bel çevresi ekspiryumda en alt kosta ile iliak krest arasındaki orta hattan, kalça çevresi büyük trokanterin üzerindeki en geniş yerden ölçüldü. Bel kalça oranı (BKO) ve VKİ tüm katılımcılar için hesaplandı. Kan basıncı dijital sfigmomanometre ile (Omron Healthcare, Kyoto, Japan), en az 10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda her iki koldan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedildi. Vücut yağ dağılımları biyoelektriksel impedans analizi (BIA) yöntemi ile 10 saatlik açlığı takiben değerlendirildi (Tanita BC-418 MA type

segmental body analyses monitor Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Katılımcıların ölçümünden önceki 24 saatte ağır egzersiz yapmamaları ve testten önce mesaneleri boşaltmaları istendi. Ölçüm sonuçlarından yağ yüzdesi (%), yağ kitlesi (kg), yağsız vücut kitlesi (kg), gövde yağ yüzdesi (%), gövde yağ kitlesi (kg), gövde yağsız vücut kitlesi (kg) kaydedildi.

Hipertansiyon (HT), sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın, diastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olması ya da antihipertansif ilaç kullanımı olarak değerlendirildi. Diyabetik hastalarda ise sistolik ve diastolik kan basıncı için sınır değerler 130 mmHg ve 80 mmHg olarak alındı. Dispidemi LDL-K'un 160 mg/dL'nin üzerinde, HDL-K'ün kadınlarda 50 mg/dL'nin, erkeklerde 40 mg/dL'nin altında, TG'in 150 mg/dL'nin üzerinde olması ya da dislipidemi tedavisi kullanılması olarak tanımlandı. Diyabetik hastalarda ise dispidemi, LDL-K için sınır değer 100 mg/dL olarak alındı.

Plastik maddeler üzerinde, geri dönüşümde yararlanmak amacı ile üçgen sembolü içinde 1'den 7'ye kadar numaralar bulunmaktadır. Üzerinde '7' yazanlar BPA maddesi ihtiva etmektedirler. Rakam olmayan kapların hangi maddeden yapıldığı bilinmemektedir. Katılımcıların BPA'ya maruziyetlerinin basitçe değerlendirmek için, evde kullandıkları plastik yiyecek kaplarını saymaları, bu kapların kaçında üçgen sembolü içinde '7' rakamının olduğunu, kaçında herhangi bir rakam bulunmadığını belirtmeleri istendi.

3.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Tüm katılımcıların kan örnekleri 10 saatlik açlığı takiben sabah 08.30-09.30 arasında alındı. Bazal alınan kanlarda bisfenol A, adiponektin, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol düzeyleri ölçüldü.

Diyabetik hastalarda öğle öğününden iki saat sonra plazma tokluk glukozunun değerlendirilmesi için kan örneği alındı.

OGTT yapılan hastalarda bazal kan örnekleri alındıktan sonra 75 gram glukoz oral verilmesinin ardından 120. dakikada kan örnekleme yapıldı.

OGTT yapılan hastalarda 0. dk ve 120.dk'da insülin değerleri ölçüldü.

Alınan tüm kan örnekleri 4000 devirde 20 dakika süreyle santrifüj edilip serumları ayrıldı. Serumlar çalışılmaya dek -80°C 'de saklandı. İstisnai olarak alınan örneklerde HbA1c ve glukoz hemen çalışıldı.

BPA, *antirabbit IgG* antikoruna kaplı solid fazda yarışmalı ELISA yöntemiyle ölçüldü (IBL Co Ltd., Gunma, Japan). Kullanılan kitin intrassay varyasyon katsayısı %5.5-14.0, interassay varyasyon katsayısı %4.3-5.2; ölçüm aralığı 0.3-100 ng/ml idi. Kullanılan kit, BPA ile %100, BPA-glukronid ile %85, BPA-Na-sülfat ile %68 kros reaktivite göstermekteydi.

Adiponektin, *sandwich enzyme immunoassay* ELISA yöntemiyle ölçüldü (Biovendor, Brno, Czech Republic). Kullanılan kitin intraassay varyasyon katsayısı %3.3-4.4, interassay varyasyon katsayısı %5.8-6.2 idi.

Total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik kolorimetrik test yöntemi ile hazır kitler kullanılarak ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). LDL kolesterol seviyesi *Friewald* formülü kullanılarak hesaplandı (134).

Plazma glukoz düzeyleri spektrofotometre kullanılarak glukoz oksidaz metodu ile ölçüldü.

HbA1c, high performance liquid chromatography (HPLC) yöntemiyle Trinity Biotech, Wicklow, Ireland) ölçüldü.

İnsülin düzeyleri immunoradyometrik assay (İRMA) yöntemiyle (Diasource, Lovain, Belgium) ölçüldü.

OGTT yapılan grupta, insülin duyarlılığını saptamak amacıyla HOMA-İR (*homeostatic model assessment of insülin resistance*) hesaplandı. HOMA-İR hesaplamak için $[\text{açlık insülini (mg/dL)} \times \text{açlık glukozu (}\mu\text{IU/mL)}] / 405$ formülü kullanıldı.

3.3. Veri Analizi

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren ikiden fazla grup

karşılaştırmak için Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) kullanıldı. Varyansları homojen olmayan değişkenler için *Welch* ANOVA yapıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grup karşılaştırması için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri *Spearman* korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma (FON 12/03-16 no'lu), Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.04.2012 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1.Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya toplam 140 hasta dahil edildi. Diyabet grubuna 50 hasta, prediyabet grubuna 45 hasta ve kontrol grubuna 45 olgu alındı. Prediyabetik grupta 22 hastanın izole İFG'si, 23 hastanın IGT'si bulunmaktaydı. Diyabet, prediyabet ve kontrol grubunun yaş, VKİ değerleri ile cinsiyet dağılımları benzerdi. Gruplar arasında bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ dağılımı parametreleri benzerdi. BKO diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Gruplar arasında sigara içme durumu açısından fark yoktu ($p=0.874$). Hipertansiyon ve dislipidemi sıklığı diyabetik grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.026$ ve $p=0.026$). diyabetik hastaların %32.'i, prediyabetik hastaların % 15.6'sı, kontrol grubunun %11.1'i hipertansif iken, diyabetik hastaların %32.0'i, prediyabetik hastaların %11.1i, kontrol grubunun % 15.6'sı dislipidemik idi. Bu bağlamda kullandıkları tedaviler açısından değerlendirildiğinde diyabetik hastalarda anjiotensin reseptör blokleri (ARB), kalsiyum kanal blokleri ve statin türevi ilaç kullanma sıklığı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p değerleri $p=0.002$, $p=0.048$, $p=0.043$). Gruplar arasında anjiotensinojen çevirici enzim inhibitörü (ACEİ), beta bloker, diüretik, aspirin tedavileri açısından fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri $p=0.972$, $p=1.000$, $p=0.536$, $p=0.872$).

Diyabet, prediyabet ve kontrol grubunun demografik verileri, antropometrik ölçümleri, vücut yağ dağılımı parametreleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

4.2.Biyokimyasal değerlendirme

Gruplar arasında BPA değerleri karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda prediyabetik hastalara göre ve normal glukoz toleransı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek BPA seviyesi olduğu izlendi (şekil 4.1.). Ancak bu fark prediyabetikler ve normal glukoz toleransı olanlar arasında gösterilemedi. Adiponektin seviyesi gruplar arasında değerlendirildiğinde, diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük adiponektin seviyeleri izlendi (şekil 4.2). Adiponektin seviyeleri açısından diyabetik grupla prediyabetik grup arasında, prediyabetik grupla kontrol grubu arasında fark saptanmadı. HbA1c, BPA'ya benzer şekilde diyabetik grupta, prediyabetik ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Açlık plazma glukozu diyabetik ve prediyabetik grupta kontrol grubuna göre; diyabetik grupta

prediyabetik gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Lipid profiline bakıldığında, sadece trigliserid düzeyleri diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Diyabet, prediyabet ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların gruplara göre klinik, demografik ve antropometrik özellikleri

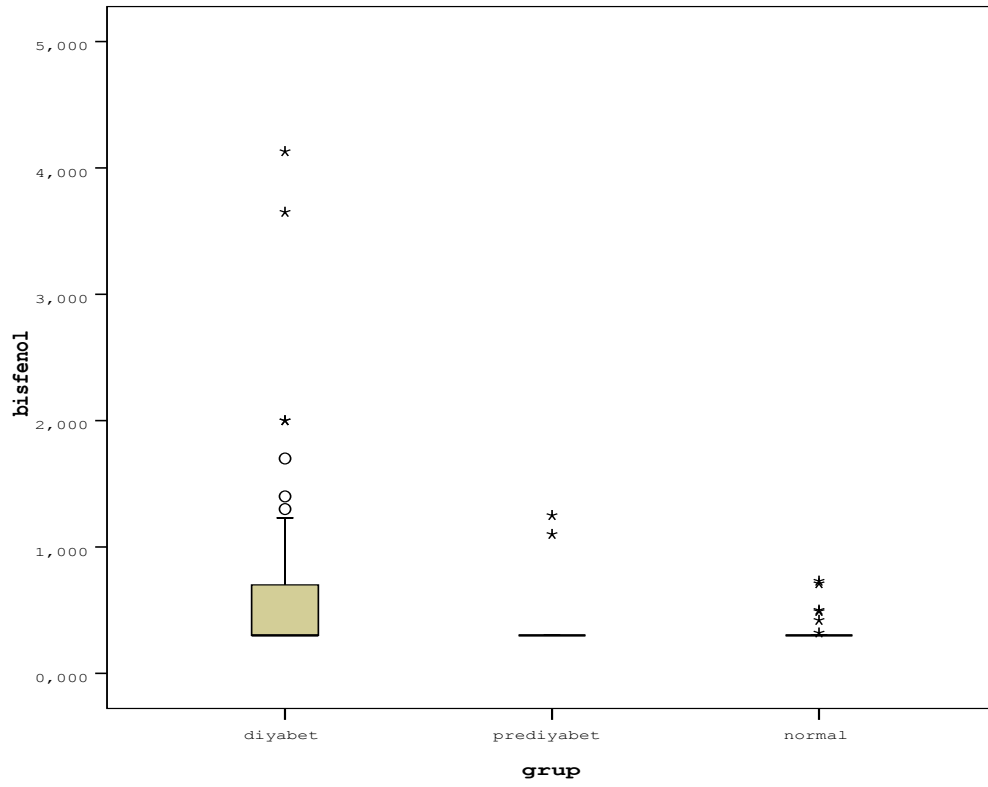
	Kontrol n=45	Prediyabet n=45	Diyabet n=50	P
Yaş (yıl)	46.7±8.1	46.3±8.4	47.2±5.9	0.822
Cinsiyet (erkek/kadın)	9/36	9/36	12/38	0.858
SKB (mmHg)	121.96±18.63	124.24±15.59	128.34±20.46	0.303
DKB (mmHg)	76.13±10.29	81.53±11.58	79.86±11.63	0.149
VKİ (kg/m ²)	30.2±3.4	30.4±4.8	30.7±4.4	0.866
Bel çevresi (cm)	95.15±9.23	99.89±13.41	100.30±11.93	0.069
Kalça çevresi (cm)	108.20±7.05	109.45±9.13	108.76±9.80	0.800
BKO	0.88±0.08	0.91±0.09	0.92±0.07	0.044
Total yağ yüzdesi (%)	34.1±5.5	33.9±7.6	32.4±8.0	0.303
Total yağ kitlesi (kg)	26.7±6.2	27.3±8.3	26.3±8.8	0.844
Yağsız vücut kitlesi (kg)	51.3±7.4	52.1±10.1	53.1±9.6	0.653
Gövde yağ yüzdesi (%)	30.1±6.1	30.5±8.0	28.5±7.4	0.424
Gövde yağ kitlesi (kg)	12.8±2.8	13.1±4.7	12.4±4.3	0.713
Gövde yağsız kitlesi (kg)	28.9±3.7	29.2±5.4	29.3±5.8	0.950

Üçlü grup karşılaştırması için ANOVA ya da Kruskal-Wallis analizi kullanıldı.

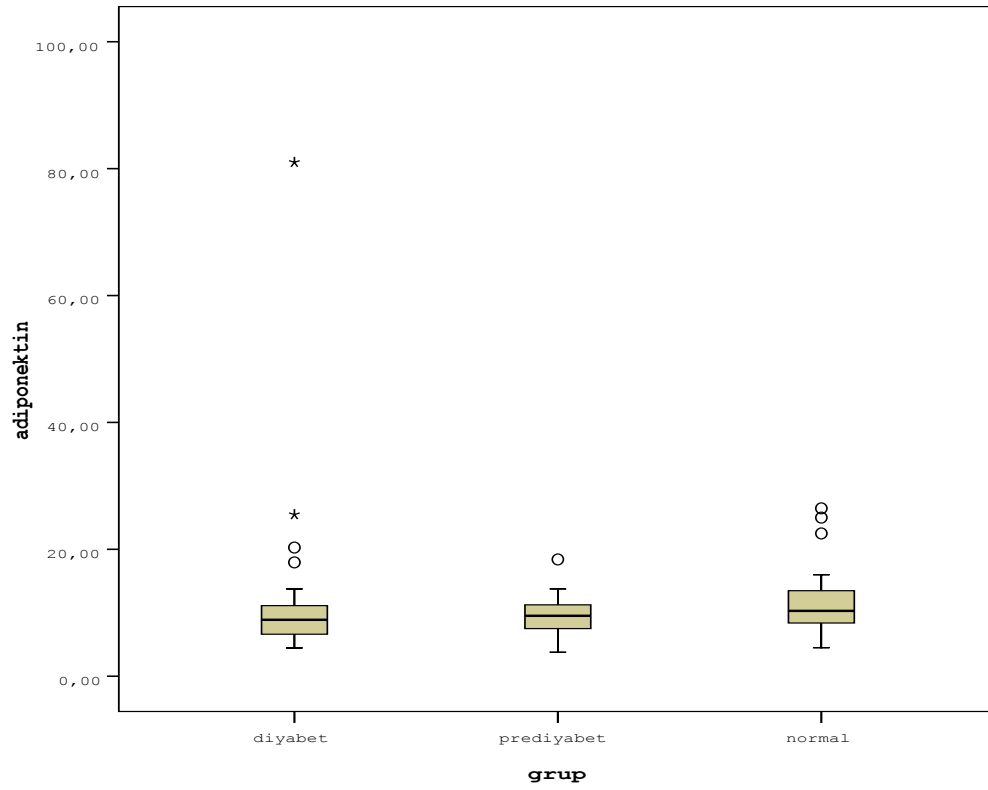
Tablo 4.2. Olguların gruplara göre biyokimyasal özellikleri

	Kontrol n=45	Prediyabet n=45	Diyabet n=50	P
BPA (ng/mL)	0.30 (0.30-0.73)	0.30 (0.30-1.25)	0.30 (0.30-4.13)	<0.001
Adiponektin (ng/mL)	10.29 (4.49-26.46)	9.52 (3.77-18.4)	8.88 (4.46-81.00)	0.038
Açlık glukozu (mg/dL)	89.49±6.12	102.69±6.49	128.37±52.16	<0.001
HbA1c (%)	5.40±0.28	5.58±0,52	6,78±1,56	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)	192.52±34.83	201.09±40.34	192.00±51.67	0.499
TG (mg/dL)	95 (39-712)	117 (51-466)	138 (35-1439)	0.012
LDL-K (mg/dL)	119.48±29.52	13051±41.40	116.10±43.55	0.179
HDL-K (mg/dL)	51.04±14.07	53.04±12.80	48.30±16.38	0.101

Üçlü grup karşılaştırması için ANOVA ya da Kruskal-Wallis analizi kullanıldı.



Şekil 4.1. Gruplara göre Bisfenol A düzeyi



Şekil 4.1. Gruplara göre adiponektin düzeyi

BPA'nın obezite ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla her bir gruptaki katılımcılar $VKI < 30 \text{ kg/m}^2$ (normal) ve $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obez) olarak iki gruba ayrıldılar. Bu durumda diyabet grubunda 21 normal, 29 obez hasta; prediyabet grubunda 21 normal, 24 obez hasta; kontrol grubunda 26 normal, 19 obez hasta yer almaktaydı. Gruplarda VKİ' göre BPA değerleri arasında fark saptanmadı. Bulunan p değerleri diyabet, prediyabet ve kontrol grubu için sırasıyla 0.685, 0.181, 0.606 idi.

Kan şekeri kontrolü ve BPA düzeyleri arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek adına diyabetik hastalar HbA1c değerine göre ($< 7\%$ ve $\geq 7\%$) iki gruba ayrıldı. HbA1c $< 7\%$ olan 35 hasta, HbA1c $\geq 7\%$ olan 15 hasta vardı. HbA1c $< 7\%$ olan grupta ortalama BPA 0.30 ng/ml (0.30-4.13) iken, HbA1c $\geq 7\%$ olan grupta ortalama BPA 0.60 ng/ml (0.30-3.65) idi. Plazma glukoz değerleri kontrolsüz olan grupta BPA seviyeleri daha yüksek olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark elde edilemedi ($p=0.061$).

Diyabetik gruptaki hastaların aldıkları glukoz düşürücü tedaviler değerlendirildiğinde yedi hasta herhangi bir medikal tedavi almıyordu, 33 hasta oral antidiyabetik tedavi (OAD), 10 hasta da hem oral antidiyabetik tedavi hem de insülin kullanmaktaydı. Diyabetik hastalarda tedavi grupları arasında BPA düzeyi karşılaştırıldığında insülin ve OAD beraber alan grupta BPA en yüksek [0.60 ng/ml (0.30-4.13)], OAD alan grupta ikinci sırada yüksek [0.30 ng/ml (0.30-03.65)], tedavisiz grupta ise en düşük [0.30 ng/ml (0.30-0.60)] düzeyde idi. Ancak bu fark istatistiki anlamlılığa erişemedi ($p=0.086$). Diyabetik hastaların on tanesi metformin tedavisini tek başına ya da diğer glukoz düşürücü tedavilerle birlikte almaktaydı. Metformin kullananların ve kullanmayanların BPA değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.858$).

BPA değerleri diyabetik, prediyabetik ve kontrol grubunda aldıkları antihipertansif ve dislipidemik tedavilere göre karşılaştırıldı. Sadece diyabetik hastalarda statin tedavisi alanlar ve almayanlar arasında BPA açısından fark elde edildi. Statin kullananların ortalama BPA değerleri [0.90 ng/ml (0.30-4.13)], kullanmayanlara göre [0.30 ng/ml (0.30-3.65)] daha yüksek bulundu ($p=0.028$). Diyabetik hastalarda statin kullananlar ve kullanmayanlar arasında adiponektin düzeyleri ise benzerdi ($p=0.514$).

Prediyabetik hastalarda HOMA-İR 3.8 ± 1.6 , kontrol grubunda 2.4 ± 1.1 iken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Prediyabet ve kontrol grubunda BPA ile adiponektin ve HOMA-İR korelasyonu değerlendirildiğinde anlamlı ilişki tespit edilmedi.

4.3.Korelasyon

BPA üzerine etkisi olabilecek parametreleri değerlendirmek amacı ile adiponektin, HbA1c, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, BKO, vücut yağ dağılımı parametreleri korelasyonuna bakıldı (tablo 4.3.). BPA ve HbA1c pozitif yönde korele ($p < 0.001$, $r = 0.330$), BPA ve adiponektin negatif yönde korele ($p = 0.041$, $r = -0.173$), BPA ve HDL-K negatif yönde korele ($p = 0.001$, $r = -0.282$), BPA ve BKO pozitif yönde korele ($p = 0.003$, $r = 0.254$) idi. Diğer parametrelerle anlamlı korelasyon saptanmadı. Diyabet, prediyabet ve kontrol grubunda korelasyon analizleri tekrarlandı. Diyabetik hastalarda BPA ve HbA1c arasındaki pozitif korelasyon ($p = 0.011$, $r = 0.358$), BPA ve HDL-K arasındaki negatif korelasyon ($p = 0.017$, $r = -0.335$), BPA ve BKO arasındaki pozitif korelasyon ($p = 0.017$, $r = 0.336$) sürmekteydi; ancak adiponektin ve BPA arasında korelasyon bulunmamaktaydı. Prediyabetik grupta ve kontrol grubunda BPA ve adiponektin, HbA1c, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, BKO, vücut yağ dağılımı parametreleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

Katılımcıların plastik maruziyetlerini değerlendirmek için kullandıktan plastik kap sayılarını belirtmeleri istenmişti. Toplam plastik sayısı, üçgen sembolü içinde 7 yazan plastik kap sayısı ve rakamsız plastik kap sayısı ile BPA değerleri arasında korelasyon bulunmadı. Diyabetik grupta toplam plastik sayısı, üçgen sembolü içinde 7 yazan plastik kap sayısı ve rakamsız plastik kap sayısı ile BPA değerleri arasındaki korelasyonda bulunan p değerleri sırasıyla $p = 0.062$, $p = 0.678$, $p = 0.157$; prediyabetik grupta toplam plastik sayısı, üçgen sembolü içinde 7 yazan plastik kap sayısı ve rakamsız plastik kap sayısı ile BPA değerleri arasındaki korelasyonda bulunan p değerleri sırasıyla $p = 0.455$, $p = 0.511$, $p = 0.560$; kontrol grubunda toplam plastik sayısı, üçgen sembolü içinde 7 yazan plastik kap sayısı ve rakamsız plastik kap sayısı ile BPA değerleri arasındaki korelasyonda bulunan p değerleri sırasıyla $p = 0.282$, $p = 0.733$, $p = 0.469$ olarak bulundu.

Tablo 4.3. Bisfenol A'nın çalışma parametreleri ile korelasyonları

	Korelasyon katsayısı (r)	P
Adiponektin (ng/mL)	-0.173	0.041
HbA1c (%)	0.330	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)	-0.133	0.119
TG (mg/dL)	0.148	0.084
LDL-K (mg/dL)	-0.111	0.195
HDL-K (mg/dL)	-0.282	0.001
BKO	0.254	0.003
Total yağ yüzdesi (%)	-0.010	0.905
Total yağ kitlesi (kg)	0.043	0.617
Yağsız vücut kitlesi (kg)	0.165	0.054
Gövde yağ yüzdesi (%)	-0.021	0.810
Gövde yağ kitlesi (kg)	0.054	0.530
Gövde yağsız kitlesi (kg)	0.150	0.069

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada diyabeti, prediyabeti ve normal glukoz toleransı olan bireylerde BPA seviyeleri karşılaştırılmış, ayrıca VKİ'e göre obez olan ve olmayan bireylerde BPA düzeyleri değerlendirilmiştir.

Sanayi ürünlerinin yoğun biçimde hayatımıza girdiği bugünlerde, diyabet ve obezite pandemileri, bilim insanlarını endokrin bozucu kimyasalların etkilerini anlamaya yöneltmiştir. Yıllık 30 milyon tonun üzerinde üretimiyle, bebek biberonlarından tutunuz dış dolgularına kadar varan geniş yelpazede kullanım alanı ile BPA endokrin bozucular arasında önde gelmektedir. BPA'nın diyabete neden olduğuna dair öngörüler, hayvan çalışmaları ve invitro deneylerden elde edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarla aradaki ilişki irdelenmeye çalışılmış ancak birbirine zıt neticeler alınmıştır (108, 118).

BPA düzeyleri ile diyabetin karşılaştırıldığı en önemli epidemiyolojik çalışmalar NHANES verilerine dayanan çalışmalardır. Bu verilere dayalı yapılan ilk çalışmada, beyana dayalı diyabet ve BPA arasında pozitif ilişki bulunmuşken, NHANES verilerine dayalı ikinci çalışmada ilişki saptanmamıştır (108, 117). Bu iki çalışmada diyabet doğruluğu sadece kişinin ifadesine göre olduğundan, biyokimyasal doğrulaması olmadığından sonuçları şüphe ile karşılanmıştır. NHANES çalışması verilerinin kullanıldığı, açlık plazma glukozu ve HbA1c'yi değerlendirmeye almış olan üçüncü bir çalışma ise yeni yayınlanmıştır (118). Bu çalışmada BPA değerleri dört grupta derecelendirilmiş, en yüksek BPA değerinin olduğu grupta en fazla diyabet tespit edilerek pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir. Kore'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada BPA'nın en yüksek ölçüldüğü grupta, insulin direnci ve açlık plazma glukozu anlamlı olarak en yüksek ölçülmüştür (135). NHANES verilerine dayalı epidemiyolojik çalışmalar dışında, Çin ve Kore'den yapılan iki geniş katılımlı çalışmada ise BPA ve diyabet arasında belirgin bir ilişki gösterilememiştir (136, 137). Bu nedenle bugüne değin yapılan klinik çalışmalar diyabet ve BPA ilişkisini doğrulamamaktadır.

Bizim çalışmamızda diyabet grubu ile prediyabet ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldığında, diyabet grubunda anlamlı olarak daha yüksek BPA seviyesi olduğunu tespit edilmiştir. Bu sonuç, henüz klinik anlamda netlik kazanmamış BPA ve diyabet ilişkisini göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma

olmasına karşın, diyabetin öncül formu olduğu kabul edilen prediyabet grubu dahil edilerek, BPA ve diyabet arasında nedensel bir ilişki varlığı ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ancak hem kontrol grubunda hem de prediyabet grubunda, BPA değerlerinin birbirine benzer çıkması, olabilecek bu nedenselliği doğrulamamıştır.

Bilgilerimize göre, çalışmamızdan önce, prediyabet ve BPA ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamış bir çalışma yapılmamıştır. Bu açıdan bakıldığında BPA ve prediyabet ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. BPA düzeyleri için yaş, cinsiyet, etnik köken, VKİ ve kolesterol seviyesi ‘karıştırıcı’ faktörler olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada gruplar, yaş, cinsiyet, VKİ ve etnik köken açısından benzer seçildiğinden, bu etkiler –kolesterol dışında- dışlanmıştır.

Çalışmamızda yapılan korelasyon analizi sonucunda tüm grupta BPA ile BKO ve HbA1c pozitif korele, BPA ile adiponektin ve HDL-K negatif korele bulunmuştur. Gruplara göre korelasyonlar tekrarlandığında korelasyonlar sadece diyabet grubunda, bir miktar kuvveti artarak sürmüştür. Diyabet grubunda BPA ve adiponektin korelasyonunun sürmeysi dikkat çekmiştir. HbA1c’nin son üç aylık plazma glukoz seviyesinin bir göstergesi oluşu bu korelasyonu önemli kılmaktadır. Düşük değerleri bir kardiyovasküler risk olarak adlandırılan, metabolik sendromun bir komponenti kabul edilen HDL-K ile negatif korelasyon, BKO ile pozitif korelasyon, insulin direncinin başrol oynadığı metabolik sendrom ile olası bir ilişkiyi akla getirmektedir. Dahil edilen diyabetik hastaların çoğunluğu tedavi altında olduğundan insulin duyarlılığı değerlendirilememiştir. Adiponektinin diyabetik grupta BPA ile korelasyonunu devam etmemesi de mevcut tedavilere bağlı olabilir.

BPA en çok polikarbonat plastiklerde bulunmaktadır (98). Bu madde, içecek kutularında ve yemek saklama kaplarının yapımında kullanılır. BPA’ya maruziyet esas olarak oral yoldan olduğundan yiyecek, içecek kapları önem arz etmektedir. Çalışmamızda bireylerin yiyecek ve içecek için kullandıkları plastik kap sayısı BPA seviyesi ile korele bulunmamıştır, bu durum BPA’nın anlamlı olarak yüksek bulunduğu diyabet grubunda da aynıdır. BPA’yı gösteren ‘üçgen sembolü içinde 7 rakamı’ ve plastiklerin rakamsız oluşu da bir fark yaratmamıştır. Herhangi bir ilişki saptanmayışını, kontrol edemediğimiz, farkında olmadan maruz kaldığımız plastik kullanımına bağlanmıştır. Kendi kontrolümüz dışında pek çok şekilde bisfenol A’ya maruz kalmakta olduğumuz düşünülmektedir.

Bu çalışmada prediyabet ve kontrol grubunda insülin direnci hesaplanmış, prediyabetiklerde insülin direnci anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik hastalarda insülin düzeyi bakılmamış olmasına karşın, insülin duyarlılığının negatif göstergesi olan adiponektin, diyabetik grupta daha düşük bulunmuştur. Bu durumda tedavi altında olmasına rağmen daha düşük adiponektin seviyesinin, indirekt olarak insülin rezistansının bir göstergesi olduğu düşünülebilir. Diyabetik hastalardaki düşük adiponektin ve yüksek BPA seviyeleri, kontrol grubundaki yüksek adiponektin ve düşük BPA seviyeleri, görece olarak BPA'nın insülin direnci ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Prediyabet grubunda insülin direnci kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekken, adiponektin ve BPA açısından bu iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Hayvan çalışmalarında BPA 10 mcg/kg dozunda uygulandığında, yağ asitlerine bağlı gelişen yüksek glukoz düzeylerinde gerileme izlenmiştir (138). Bu gerileme plazma insülin seviyelerindeki artışa paralel seyretmiştir. BPA'nın uzun süreli etkilerini inceleyen hayvan çalışmalarına bakıldığında ise, dört gün süreyle 100 mcg/kg dozunda BPA'ya maruz kalan erkek farelerde, β hücrelerinde artmış insülin içeriği gözlenmiştir (138). Bu farelere açlık halinde glukoz tolerans testi uygulandığında, bozulmuş glukoz toleransı izlenmiştir. (138). Bu sonuçlarla BPA'nın kısa dönemde glukoz seviyesini düşüren hiperinsülinemi etkisinin uzun dönemde dirençle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Glukoz metabolizması ve BPA ilişkisini inceleyen çalışmalar östrojenik etki, östrojen reseptörleri üzerine odaklanmıştır. Östradiolün in vitro ve in vivo insülinotropik hızlı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bir ksenoöstrojen olan BPA'nın, östrojen benzeri etkisiyle pankreasın glukagon salgılayan α hücrelerini ve insülin salgılayan β hücrelerini etkilediği, hiperinsülinizme yol açtığı, ilerleyen süreçte de insülin rezistansı geliştirdiği belirtilmiştir (138, 139). Moleküler olarak BPA'nın ATP bağımlı potasyum kanallarını kapatarak β hücreleri uyardığı, insülin salınımını artırdığı saptanmıştır (111). Klinik çalışmalara bakıldığında, Koreden bildirilen bir yayında, insanlarda BPA ve insülin direnci arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (135)

BPA ve adiponektin ilişkisine bakıldığında, daha önce yapılan bir çalışmada, BPA, düşük konsantrasyonlarda adiponektin salınımını inhibe etmiştir (107). In vitro yapılan başka bir çalışmada BPA'nın, östrojenlere benzer şekilde doza bağımlı

olarak, adipositlerden adiponektin salınımını azalttığı gösterilmiştir (111). Çalışmamızda genel olarak BPA ve adiponektin değerleri negatif korele bulunmuştur. Çalışmamızda, diyabet grubunda BPA anlamlı olarak en yüksekken, adiponektinin anlamlı olarak en düşük olması dikkat çekicidir, diğer çalışmalarda gösterilen BPA ve adiponektin arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Bu çalışmada diyabet ve BPA ilişkisi dışında, kan şekeri kontrolü ile BPA'nın ilişki olup olmadığı değerlendirmek istenmiştir. HbA1c %7'ye göre diyabetik hastalar iki gruba ayrılarak, gruplar arasında BPA değerleri karşılaştırılmıştır. Plazma glukoz değerleri kontrolsüz olan grupta, BPA değerlerinin daha yüksek olması dikkat çekmiş, ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır ($p=0.061$). BPA maruziyetinin en önemli yolu oral yol olduğundan diyet uyumsuzluğu açıklayıcı olabilir. BPA'nın insülin direncini artırdığı göz önüne alınırsa, daha yüksek BPA seviyesi daha fazla insülin direnci ve daha kontrolsüz diyabet seyri anlamına gelebilir. Hasta sayısı artırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşılabilir. Diyabetik hastalar, aldıkları tedavilere göre sınıflandırıldığında ve oluşan gruplar arasında BPA seviyesi karşılaştırıldığında, insülin tedavisi alanlarda daha yüksek BPA olduğu görülmüştür, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.086$). İnsülin tedavisinin plazma glukoz kontrolü zor olan hastalarda daha sık tercih edilmesi, bu hastaların insülin dirençlerinin daha yüksek olması, oral alımlarının daha fazla olması bu yüksekliği açıklamaya katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda katılımcılar her bir grupta VKİ'e göre iki gruba ayrılmışlar, ancak diyabet, prediyabet ve kontrol grubunda obez olanlarla olmayanlar arasında BPA değerleri açısından fark saptanmamıştır. Literatürde, BPA'nın obeziteye neden olduğuna dair ilk kanıtlar in vitro çalışmalardan elde edilmiştir. BPA'nın preadipositlerde, adipojenik transkripsiyon faktörlerini uyararak adiposit farklılaşmasını artırdığı, lipid birikimini uyardığı gösterilmiştir (111). Klinik olarak değerlendirildiğinde, bir epidemiyolojik çalışmada BPA'nın en yüksek olduğu çeyrekte, VKİ en yüksek bulunmuştur (135). Ancak tam zıt etki ettiğini söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır. BPA'nın adipoz doku üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada, oofektomize farelere yüksek dozda BPA uygulandığında vücut ağırlığında ve gıda alımında azalma izlenmiştir (140). Bir çalışmada, düşük dozda BPA maruziyetinde ağırlık, yağ dağılımı, trigliserid düzeylerinde değişiklik

saptanmamıştır (141). Bizim çalışmamızda vücut yağ dağılımı parametreleriyle BPA arasında bir korelasyon da olmadığı göz önüne alındığında, BPA ve obezite arasında ilişki kurulamamıştır. Ancak BPA ve BKO arasında pozitif korelasyon saptanması dikkat çekmiştir.

Diyabetik hastalarda antihipertansif ve dislipidemik tedaviler açısından bakıldığında statin kullananlarda BPA seviyeleri kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. β hücrelerinin BPA maruziyeti sonucu aşırı insülin salgılamasının karaciğer ve yağ dokusunu etkileyerek dislipidemiye neden olabileceği belirtilmiştir (142). Bu nedenle çalışmamızda statin kullananlarda daha yüksek BPA değeri, ilaç kullanımından çok altta yatan duruma bağlanmıştır. Diyabetik hastalarda dislipidemisi olanların olmayanlara göre BPA değerleri daha yüksekken, p değeri 0.053 bulunmuştur. Hasta sayısının artmasıyla istatistiksel anlamlılığa ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada kısıtlılıkları değerlendirildiğinde, idrar BPA değeri yerine serum değerinin kullanılması bir kısıtlılık olarak görülebilir. Ancak BPA'nın lipofilik bir madde olması ve insan yağ dokusunda birikebildiğinin gösterilmesi serum düzeylerinin maruziyeti değerlendirmede yeterli olabileceğine işaret etmektedir (103). Çalışmamıza dahil edilen hasta sayımız kısıtlılıklarımız arasındadır. Koreliler'de BPA ve diyabet ilişkisini değerlendiren bir epidemiyolojik çalışmada 1210 kişi alınmış olmasına karşın bunların sadece 99'unda DM olduğunu hatırlatmakta fayda vardır (137)

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında vücut kompozisyonunun sofistike yöntemler yerine BİA yöntemiyle ölçülmesi yer almaktadır. Ancak BİA her yere taşınabilen, kullanımı kolay, diğer yöntemlere göre uygun maliyetli bir yöntemdir (143). BİA ve dual enerji X ışını absorpsiyometre (DXA) yöntemlerini karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda, BİA'nın vücut kompozisyonunu değerlendirme için daha uygun olduğu belirtilmiştir (144, 145). BİA total abdominal adipoz dokuyu manyetik rezonans görüntülemeye benzer şekilde ölçmektedir (146).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endokrin bozucu kimyasalların önemli bir üyesi olan bisfenol A, üreme sistemi, tiroid fonksiyonları, yağ dokusu ve glukoz metabolizması gibi birçok endokrin sistemi etkilemektedir. Bu çalışmayla normal glukoz toleransı olan bireyler, prediyabetik bireyler ve diyabetik bireylerde BPA seviyeleri karşılaştırılmış, diyabetik bireylerde diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek BPA seviyesi olduğu gözlenmiştir.

Diyabetin öncül formu olan prediyabet grubunda BPA seviyesi, kontrol grubunun BPA değerlerinin ile benzer bulunmuştur. Diyabet, prediyabet ve kontrol grubunda BPA seviyesinin basamaksal bir ilişki göstermemesi, olası nedensel ilişkinin gösterilmesinde yol gösterici olamamıştır.

BPA'nın adiponektin ve HDL-K ile negatif korelasyonu, BKO ve HbA1c ile pozitif korelasyonu, bu faktörlerin metabolik sendromla ilişkisi göz önüne alındığında, BPA'nın insülin direncine yol açabileceğini düşündürmüştür. Diyabetik hasta grubunda insülin düzeyi bakılamamış ancak, diyabetik hastalardaki düşük adiponektin ve yüksek BPA seviyeleri, kontrol grubundaki yüksek adiponektin ve düşük BPA seviyeleri, görece olarak BPA'nın insülin direnci ile ilişkili olabileceği görüşünü desteklemiştir.

BPA'ya maruziyet ve BPA düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol edemediğimiz birçok nedene bağlı maruziyetin sözkonusu olduğu gözlenmiştir.

Kan şekeri regülasyonu bozuk olan bireylerde BPA düzeyleri daha yüksekken, istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Benzer şekilde insülin kullanan bireylerde de BPA seviyesi –istatistiksel anlamlılık göstermeden- yüksek bulunmuştur. Bu durum, kan şekeri regülasyonunu etkileyecek yüksek insülin direnci ve oral alım fazlalığı ile ilişkilendirilmiştir.

Obezite ve vücut yağ dağılımı açısından bakıldığında ise, çalışmamızda BPA, obezite ve yağ dağılımı parametreleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Diyabet prevalansı göz önüne alındığında, sonuçlarını paylaştığımız klinik çalışmamızda gösterilen BPA ve diyabet arasında bağlantı, önem arz etmektedir. Bu bağlantı bireysel kullanılan plastiklerden bağımsız çıkmıştır. Bu nedenle hastalığın sıklığının önlenmesinde ve hastalığın kontrol edilmesinde, toplumsal BPA maruziyetinin en aza indirgenmesinin önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
2. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor α . *Endocrinology.* 1998;139:4252-63.
3. Calafat AM, Needham LL. Human exposures and body burdens of endocrine-disrupting chemicals. In: Gore AC, ed. *Endocrine-disrupting chemicals: from basic research to clinical practice.* Totowa, NJ: Humana Press; 2007:253-68.
4. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(8):733-6.
5. Sheehan DM, Willingham E, Gaylor D, Bergeron JM, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environ Health Perspect.* 1999;107(2):155-9.
6. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971;284(15):878-81.
7. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):131-8.
8. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology.* 2006;147(6 Suppl):S43-9.
9. Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, Giudice LC. Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary. *Fertil Steril.* 2008;89(2 Suppl):e1-e20.

10. Woodruff TK, Walker CL. Fetal and early postnatal environmental exposures and reproductive health effects in the female. *Fertil Steril*. 2008;89(2 Suppl):e47-51.
11. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update*. 2008;14(1):59-72.
12. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril*. 2008;90(4):911-40.
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4237-45.
14. Franks S, Mason H, Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;163(1-2):49-52.
15. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(2):127-41.
16. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):357-74.
17. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J*. 2004;51(2):165-9.
18. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Fujiwara T, et al. Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDP-glucuronosyltransferase activity. *Endocr J*. 2006;53(4):485-91.
19. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids

reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2839-41.

20. Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. *J Obstet Gynaecol.* 2007;27(1):16-9.

21. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, et al. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol.* 2003;13(7):546-53.

22. Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet.* 2007;3(1):e5.

23. McLachlan JA, Newbold RR, Shah HC, Hogan MD, Dixon RL. Reduced fertility in female mice exposed transplacentally to diethylstilbestrol (DES). *Fertil Steril.* 1982;38(3):364-71.

24. Hatch EE, Troisi R, Wise LA, Hyer M, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, et al. Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Epidemiol.* 2006;164(7):682-8.

25. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 23. 2005(25):1-160.

26. Minegishi T, Hirakawa T, Abe K, Kishi H, Miyamoto K. Effect of IGF-1 and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the expression of LH receptors during cell differentiation in cultured granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;202(1-2):123-31.

27. Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *APMIS.* 2000;108(12):793-804.

28. Jefferies JA, Robboy SJ, O'Brien PC, Bergstralh EJ, Labarthe DR, Barnes AB, et al. Structural anomalies of the cervix and vagina in women enrolled in the Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(1):59-66.

29. Couse JF, Dixon D, Yates M, Moore AB, Ma L, Maas R, et al. Estrogen receptor-alpha knockout mice exhibit resistance to the

developmental effects of neonatal diethylstilbestrol exposure on the female reproductive tract. *Dev Biol.* 2001;238(2):224-38.

30. Block K, Kardana A, Igarashi P, Taylor HS. In utero diethylstilbestrol (DES) exposure alters Hox gene expression in the developing mullerian system. *FASEB J.* 2000;14(9):1101-8.

31. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol.* 1993;21(4):433-41.

32. Yang JZ, Agarwal SK, Foster WG. Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci.* 2000;56(2):374-81.

33. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology.* 2003;14(3):269-77.

34. Jonsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology.* 2005;16(4):487-93.

35. Dallinga JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Geraedts JP, Kleinjans JC. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod.* 2002;17(8):1973-9.

36. Swan SH, Kruse RL, Liu F, Barr DB, Drobnis EZ, Redmon JB, et al. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* 2003;111(12):1478-84.

37. Henderson BE, Benton B, Jing J, Yu MC, Pike MC. Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer.* 1979;23(5):598-602.

38. Hardell L, Bavel B, Lindstrom G, Eriksson M, Carlberg M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl.* 2006;29(1):228-34.

39. Murray CW, Egan SK, Kim H, Beru N, Bolger PM. US Food and Drug Administration's Total Diet Study: dietary intake of perchlorate and iodine. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008;18(6):571-80.
40. Blount BC, Valentin-Blasini L, Osterloh JD, Mauldin JP, Pirkle JL. Perchlorate exposure of the US Population, 2001-2002. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2007;17(4):400-7.
41. Steinmaus C, Miller MD, Howd R. Impact of smoking and thiocyanate on perchlorate and thyroid hormone associations in the 2001-2002 national health and nutrition examination survey. *Environ Health Perspect*. 2007;115(9):1333-8.
42. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev*. 1998;50(1):89-105.
43. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3474-81.
44. Labib M, Gama R, Wright J, Marks V, Robins D. Dietary maladvice as a cause of hypothyroidism and short stature. *BMJ*. 1989;298(6668):232-3.
45. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics*. 1995;96(1 Pt 1):148-50.
46. Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*. 2000;10(2):141-9.
47. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. *Endocrinology*. 1987;120(5):1742-9.
48. Meerts IA, Assink Y, Cenijs PH, Van Den Berg JH, Weijers BM, Bergman A, et al. Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat. *Toxicol Sci*. 2002;68(2):361-71.

49. Fisher JW, Campbell J, Muralidhara S, Bruckner JV, Ferguson D, Mumtaz M, et al. Effect of PCB 126 on hepatic metabolism of thyroxine and perturbations in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the rat. *Toxicol Sci.* 2006;90(1):87-95.
50. Kretschmer XC, Baldwin WS. CAR and PXR: xenosensors of endocrine disrupters? *Chem Biol Interact.* 2005;155(3):111-28.
51. Rathore M, Bhatnagar P, Mathur D, Saxena GN. Burden of organochlorine pesticides in blood and its effect on thyroid hormones in women. *Sci Total Environ.* 2002;295(1-3):207-15.
52. Kato Y, Ikushiro S, Haraguchi K, Yamazaki T, Ito Y, Suzuki H, et al. A possible mechanism for decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats. *Toxicol Sci.* 2004;81(2):309-15.
53. Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet.* 2001;358(9293):1602-7.
54. Brouwer A, Longnecker MP, Birnbaum LS, Cogliano J, Kostyniak P, Moore J, et al. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ Health Perspect.* 1999;107 Suppl 4:639-49.
55. Goldey ES, Crofton KM. Thyroxine replacement attenuates hypothyroxinemia, hearing loss, and motor deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 in rats. *Toxicol Sci.* 1998;45(1):94-105.
56. Granholm AC. Effects of thyroid hormone deficiency on glial constituents in developing cerebellum of the rat. *Exp Brain Res.* 1985;59(3):451-6.
57. Zoeller RT, Dowling AL, Vas AA. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinology.* 2000;141(1):181-9.

58. Bansal R, You SH, Herzig CT, Zoeller RT. Maternal thyroid hormone increases HES expression in the fetal rat brain: an effect mimicked by exposure to a mixture of polychlorinated biphenyls (PCBs). *Brain Res Dev Brain Res*. 2005;156(1):13-22.
59. Fritsche E, Cline JE, Nguyen NH, Scanlan TS, Abel J. Polychlorinated biphenyls disturb differentiation of normal human neural progenitor cells: clue for involvement of thyroid hormone receptors. *Environ Health Perspect*. 2005;113(7):871-6.
60. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5185-90.
61. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005;146(2):607-12.
62. Seiwa C, Nakahara J, Komiyama T, Katsu Y, Iguchi T, Asou H. Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cells. *Neuroendocrinology*. 2004;80(1):21-30.
63. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organisation Technical Report Series. 1; 2000:1.
64. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Phillips TM, Jefferson WN. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reprod Toxicol*. 2007;23(3):290-6.
65. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2087-102.
66. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev*. 2007;29:1-5.
67. Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(11):1127-35.

68. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(7):912-7.
69. Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K, Sakuma S, Nakajima A, Fujimoto Y, et al. Life style-related diseases of the digestive system: endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. *J Pharmacol Sci.* 2007;105(2):133-7.
70. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev.* 2004;25(6):899-918.
71. Kanayama T, Kobayashi N, Mamiya S, Nakanishi T, Nishikawa J. Organotin compounds promote adipocyte differentiation as agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor pathway. *Mol Pharmacol.* 2005;67(3):766-74.
72. Grun F, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima K, Cubacha R, et al. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol.* 2006;20(9):2141-55.
73. Tabb MM, Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Mol Endocrinol.* 2006;20(3):475-82.
74. Inzucchi SE. Clinical practice. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(6):542-50.
75. Association AD. Standarts of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care.* 2012;35:11-63.
76. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-82.
77. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3160-7.

78. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med.* 2004;19(12):1175-80.
79. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes.* 1994;43(8):1066-84.
80. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet.* 2009;373(9682):2215-21.
81. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes.* 1995;44(12):1386-91.
82. Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, Yoshida A, Takeuchi M, Marth JD. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell.* 2005;123(7):1307-21.
83. Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes.* 1997;46(6):1025-9.
84. Moran A, Zhang HJ, Olson LK, Harmon JS, Poitout V, Robertson RP. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest.* 1997;99(3):534-9.
85. Roder ME, Dinesen B, Hartling SG, Houssa P, Vestergaard H, Sodoyez-Goffaux F, et al. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(4):609-14.
86. Westermark P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia.* 1992;35(4):297-303.

87. Makimattila S, Fineman MS, Yki-Jarvinen H. Deficiency of total and nonglycosylated amylin in plasma characterizes subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2822-7.
88. Wilding JP, Khandan-Nia N, Bennet WM, Gilbey SG, Beacham J, Ghatei MA, et al. Lack of acute effect of amylin (islet associated polypeptide) on insulin sensitivity during hyperinsulinaemic euglycaemic clamp in humans. *Diabetologia.* 1994;37(2):166-9.
89. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care.* 1996;19(8):827-30.
90. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia.* 1981;20(2):87-93.
91. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1989;321(6):337-43.
92. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991;325(13):938-48.
93. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 1999;341(4):240-6.
94. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature.* 1998;391(6670):900-4.
95. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
96. Remillard RB, Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility. *Environ Health Perspect.* 2002;110(9):853-8.

97. Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, Fuentes E, Ripoll C, Soria B, et al. Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca²⁺ signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):969-77.
98. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev.* 2009;30(1):75-95.
99. Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology.* 2006;226(2-3):79-89.
100. Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect.* 1996;104(3):298-305.
101. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):139-77.
102. Volkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(10):1281-7.
103. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalon A, Ballesteros O, Pulgar R, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):259-64.
104. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3056-8.
105. Matsumoto J, Yokota H, Yuasa A. Developmental increases in rat hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activities toward xenoestrogens and decreases during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2002;110(2):193-6.

106. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;304(1-2):49-54.

107. 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.

108. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA.* 2008;300(11):1303-10.

109. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect.* 2001;109(7):675-80.

110. Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, et al. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect.* 2009;117(10):1549-55.

111. Masuno H, Kidani T, Sekiya K, Sakayama K, Shiosaka T, Yamamoto H, et al. Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Lipid Res.* 2002;43(5):676-84.

112. Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K. Bisphenol a accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci.* 2005;84(2):319-27.

113. Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol.* 2004;141(2):209-14.

114. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Roperio AB. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens:

Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304(1-2):63-8.

115. Matsushima A, Teramoto T, Okada H, Liu X, Tokunaga T, Kakuta Y, et al. ERRgamma tethers strongly bisphenol A and 4-alpha-cumylphenol in an induced-fit manner. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;373(3):408-13.

116. Okada H, Tokunaga T, Liu X, Takayanagi S, Matsushima A, Shimohigashi Y. Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ Health Perspect*. 2008;116(1):32-8.

117. 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.

118. Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3822-6.

119. Cooke PS, Heine PA, Taylor JA, Lubahn DB. The role of estrogen and estrogen receptor-alpha in male adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;178(1-2):147-54.

120. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquie M, Gauthier BR, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One*. 2008;3(4):e2069.

121. Bryzgalova G, Gao H, Ahren B, Zierath JR, Galuska D, Steiler TL, et al. Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia*. 2006;49(3):588-97.

122. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Hormones (Athens)*. 2010;9(2):118-26.

123. Ahima RS. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 Suppl 1:9S-15S.

124. Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics*. 2008;35(6):321-6.

125. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2005;6(2):7-14.
126. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001;50(9):2094-9.
127. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(6):1595-9.
128. Stefan N, Vojarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2002;51(6):1884-8.
129. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002;360(9326):57-8.
130. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999;100(25):2473-6.
131. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002;277(40):37487-91.
132. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(2):131-41.
133. Kidani T, Kamei S, Miyawaki J, Aizawa J, Sakayama K, Masuno H. Bisphenol A downregulates Akt signaling and inhibits adiponectin production and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(8):834-43.

134. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
135. Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, et al. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E223-7.
136. Ning G, Bi Y, Wang T, Xu M, Xu Y, Huang Y, et al. Relationship of urinary bisphenol A concentration to risk for prevalent type 2 diabetes in Chinese adults: a cross-sectional analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(6):368-74.
137. Kim K, Park H. Association between urinary concentrations of bisphenol A and type 2 diabetes in Korean adults: A population-based cross-sectional study. *Int J Hyg Environ Health.* 2012.
138. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect.* 2006;114(1):106-12.
139. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Garcia-Garcia E, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. *Int J Androl.* 2008;31(2):194-200.
140. Nunez AA, Kannan K, Giesy JP, Fang J, Clemens LG. Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere.* 2001;42(8):917-22.
141. Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G, Wuttke W. Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphtalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. *Toxicology.* 2005;213(1-2):13-24.
142. Biddinger SB, Kahn CR. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:123-58.

143. Heitmann BL. Impedance: a valid method in assessment of body composition? *Eur J Clin Nutr.* 1994;48(4):228-40.
144. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med Sci Monit.* 2001;7(5):1029-33.
145. Ward LC, Doman D, Jebb SA. Evaluation of a new bioelectrical impedance instrument for the prediction of body cell mass independently of height or weight. *Nutrition.* 2000;16(9):745-50.
146. Browning LM, Mugridge O, Dixon AK, Aitken SW, Prentice AM, Jebb SA. Measuring abdominal adipose tissue: comparison of simpler methods with MRI. *Obes Facts;*4(1):9-15.