

Diyetteki Endokrin Bozucular Arasında Bir Obezogen: Akrilamid

An Obesogen Among Dietary Endocrine Disruptors: Acrylamide

Yücel Büyükdere¹, Aslı Akyol Mutlu²

Geliş tarihi/Received: 08.12.2022 • Kabul tarihi/Accepted: 25.04.2023

ÖZET

Obezite günümüzde pandemi olarak değerlendirilen bir toplum sağlığı sorunudur. Aşırı beslenme, pozitif enerji dengesi ve sedanter yaşam tarzı obezitenin etiyolojisinde yer alan en önemli etmenlerdir. Obezite ve obezite ile ilişkili dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozukluklar günümüzde en önemli mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Son yıllarda, obezite prevalansında gözlenen hızlı ve durdurulamayan artışın bir diğer nedeninin de obezogenler olarak nitelendirilen endokrin bozucu bileşiklerin olabileceği öne sürülmüştür. Akrilamid, besin zincirinde kimyasal bir tehlike olarak kabul edilen toksik bir bileşiktir. Endokrin bozucu özelliklerinin anlaşılmasına başlanmasıyla birlikte, çevre ve diyet aracılığıyla günlük hayatta sıklıkla maruz kalınan akrilamid bileşiğinin de endokrin bozucu bir madde olarak değerlendirildiği birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Akrilamidin bilinen zararlı etkilerinin dışında obezogenik etkilerinin bulunduğu tartışılmaktadır. Bu etkiyi mekanistik olarak enerji ve adipoz doku metabolizması üzerinde çeşitli metabolik yollar üzerinden gösterdiği yapılan çalışmalarla gösterilse de bir obezogen olarak kesin etki mekanizması henüz bildirilmemiştir. Bu sebeple, bu konu üzerinde daha kapsamlı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akrilamid, endokrin bozucu, lipid, metabolizma, obezogen

ABSTRACT

Obesity is a public health problem that is considered as a pandemic today. Excessive nutrition, positive energy balance and sedentary lifestyle are the most important factors in the etiology of obesity. Obesity and obesity-related metabolic disorders such as dyslipidemia, hyperglycemia and hypertension are among the most important causes of mortality today. In recent years, it has been suggested that another reason for the rapid and unstoppable increase in obesity prevalence may be endocrine disrupting compounds, which are described as obesogens. Acrylamide is a toxic compound that is considered a chemical hazard in the food chain. With the understanding of its endocrine disrupting properties, many clinical and epidemiological studies have been conducted in which acrylamide, which is frequently exposed in daily life through the environment and diet, is also evaluated as an endocrine disrupting substance. Apart from the known harmful effects of acrylamide, it is discussed that it has obesogenic effects. Although it has been shown by studies that it shows this effect mechanistically on energy and adipose tissue metabolism through various metabolic pathways, its exact mechanism of action as an obesogen has not yet been reported. Therefore, there is a need for more extensive research on this subject.

Keywords: Acrylamide, endocrine disruptor, lipid, metabolism, obesogen

1. **İletişim/Correspondence:** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: yucelbuyukdere@hacettepe.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0003-2366-8735>

2. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0001-6301-6358>

GİRİŞ

Obezite, vücutta adipoz dokunun artması sonucunda morbidite ve mortalite riskini artırıp yaşam beklentisini önemli ölçüde azaltan karmaşık bir hastalıktır (1). Acil önlemler alınması gereken büyük bir küresel sağlık sorunu olan obezite, 1980'lerden bu yana birçok Avrupa ülkesinde üç kat artmış ve bölgedeki sağlık sistemlerine ciddi zorluklar çıkarmıştır (2). Dünya Obezite Federasyonu, 2022 Dünya Obezite Atlası'nda, her 5 kadından ve 7 erkekten 1'inin obez olduğunu, dünya çapında ise 1 milyar insanın 2030 yılıyla beraber obez olacağını tahmin etmektedir (3). Obezite; enerji dengesinin uzun dönem bozulması sonucunda ortaya çıksa da çevresel kimyasallara maruziyet, stres ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, genetik ve çevresel faktörler dahil olmak üzere birçok nedeni bulunan çok faktörlü bir hastalıktır. Obezitenin gelişimi üzerindeki etkilerine bilimsel literatürde artan bir ilgi bulunmaktadır (4). Hormon regülasyonunu ve normal endokrin sistemi bozma potansiyeli olan ve sonuç olarak sağlığı olumsuz etkileyen ekzojen kimyasal bileşikler olan endokrin bozuculara (5) maruziyetin de obezitenin etki gösterebildiği belirtilmektedir (5,6). Günümüzde bireylerin maruziyetinin yaygınlaştığı endüstriyel olarak üretilen endokrin bozucuların obezite gelişimine yol açan yetersiz ve dengesiz diyet modelleri kadar obeziteye neden olabileceği ve obezite önleme politikalarında dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir. Endokrin bozucuların vücut ağırlığı regülasyonunu etkilediğine dair kanıtlar artmakta olup obezitenin etkileri bulunmaktadır (7). Akrilamid, obezitenin etkileri araştırılan bu endokrin bozuculardan birisidir.

Akrilamid; suda çözünürlüğü yüksek olan, spesifik bir renk ve kokusu olmayan, kristalimsi, vinilik küçük moleküllü yapıda, sentetik bir maddedir (8). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer/IARC) tarafından 1994 yılında insanlar için olası kanserojen bir bileşik olarak sınıflandırılmıştır (9). Stockholm Üniversitesi'ndeki araştırmacılar tarafından 2002

yılında ise ekmek, kahve ve patates kızartması gibi ısı işlem görmüş bazı besinlerde yüksek miktarlarda akrilamid oluştuğu keşfedilmiş olmakla birlikte (10); o zamandan günümüze kadar akrilamid tehlikeli bir kimyasal bileşik olarak kabul edilmiştir (8). Besinlerde temel akrilamid oluşma yolu, 120°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda kızartma, fırında pişirme, kavurma gibi ısı işlemler sırasında indirgen şekerler ile asparajin amino asidi arasında gerçekleşen *Maillard* reaksiyonudur (11). Akrilamid, bazı hormonların normal aktivitelerini etkilediği için endokrin bozucu bir kimyasal olarak sınıflandırılmıştır (12). İmmünotoksik, hepatotoksik, nörotoksik, genotoksik, karsinojen ve teratojenik etkileri de dahil olmak üzere birçok sağlık sorunu akrilamid toksisitesinin bir sonucu olarak gelişebilmektedir (13). Ancak bilinen toksik etkilerinin yanı sıra akrilamid bileşiğine maruziyet, son yıllarda obezite ve ona bağlı olarak gelişen metabolik bozukluklar ile de ilişkilendirilmektedir (14). Bu derleme yazıda, günlük hayatta diyetle sıklıkla maruz kalınan akrilamidin, obezite ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar üzerindeki olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Endokrin Bozuculara Genel Bakış

Beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları gibi çevresel faktörler, enerji dengesinin düzenleyicileri olarak kabul edilmektedir (15). Geçtiğimiz yıllarda, kimyasal kirleticilerin de potansiyel olarak metabolik hastalıkların etiolojisinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Bu kimyasal kirleticiler arasında bulunan endokrin bozucu kimyasallar, "hormonların düzenleyici etkilerine herhangi bir yönden engel olan ekzojen bir kimyasal veya kimyasallar karışımı" olarak tanımlanmaktadır (15). Endokrin bozuculara maruziyet, solunum ve/veya deri ile temas yoluyla meydana gelebilirken; birincil maruziyet besin tüketimi diğer bir ifadeyle diyet aracılığıyla olmaktadır (16). İlk olarak 1962 yılında Rachel Carson tarafından endokrin bozucu kimyasalların tanımlanmasından (17) günümüze kadar sentetik veya doğal yapıda

olan yaklaşık 1000 adet kimyasal, “endokrin bozucu” şeklinde sınıflandırılmıştır (16). İnsanların hem doğal hem de sentetik endokrin bozuculara maruziyetinde diyet önemli bir yer tutmaktadır. Diyetle maruz kalınan ve doğal olarak oluşan endokrin bozucular çoğunlukla fitoöstrojenlerdir; diyetle sentetik endokrin bozuculara maruziyet ise işlenmiş besinlerin bileşenleri ve/veya besin ile temas eden ambalaj materyalleri gibi kaynaklar aracılığıyla olmaktadır (18). Akrilamid de diyetle sıklıkla maruz kalınan (19) sentetik endokrin bozucu maddelerdendir.

Endokrin bozucular; hayvan, insan veya bitki kaynaklarından doğal olarak türetilmektedir; ancak günümüzde bu konudaki uluslararası bilimsel ilgi çoğunlukla sentetik kimyasallar ve endokrin bozucu kimyasallar üzerinedir (5). Endokrin bozucular, oluşma şekillerine ve kaynaklarına göre olmak üzere 2 farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Oluşma şekillerine göre; doğal olarak oluşanlar (fitoöstrojenler, genistein vd.) ve sentetikler [poliklorlu bifeniller (PCB), dioksinler, Bisfenol-A (BPA), pestisitler, fungusitler, dietilstilbestrol (DES) vd.] olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Kaynaklarına göre ise; doğal ve yapay hormonlar (fitoöstrojenler vd.), hormonal yan etki yapan ilaçlar, endüstriyel ve ev kimyasalları (fitalatlar, deterjanlar, çözücüler, PCB vd.) ve endüstriyel ve evsel son ürünler [polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), dioksinler vd.] olarak dörde ayrılmaktadır (20). Son yıllarda etki mekanizmalarının aydınlatılmaya başlamasıyla birlikte akrilamid bu sınıflandırmadan ayrı olarak potansiyel bir endokrin bozucu kimyasal olarak kabul edilmiştir (21-23).

Çeşitli çevresel kimyasalların endokrin sistem üzerinde etkili olabileceği, obezite ve metabolik hastalık riskini artıracılabilecek enerji dengesini kontrol eden homeostatik mekanizmaları değiştirebileceği görüşü bilim dünyasında giderek daha fazla kabul görmektedir (24). Bir bileşenin endokrin bozucu olarak tanımlanabilmesi için sağlık üzerine endokrin sistem aracılığıyla olumsuz bir etki yapması gerekmektedir. Bu olumsuz etki, endokrin sistemin kontrolündeki herhangi bir fizyolojik süreçte doğrudan veya

dolaylı şekilde gözlenebilmektedir (20). Endokrin bozucuların işlev gördüğü çeşitli etki mekanizmaları bulunmaktadır. Hormon reseptörlerine bağlanabilme, aşağı yönlü sinyal kaskadını modifiye eden agonist veya antagonist aktiviteler gösterebilme (16), doğal hormonların etkilerini taklit etme ve bu hormonların üretim, salınım ve metabolizmalarını engelleme (5) bu mekanizmalardan bazılarıdır. Bunların yanı sıra, endojen hormonlara yanıtı artırarak veya baskılayarak hormon reseptörleri ile dolaylı olarak etkileşime girebilirler. Ayrıca, özellikle adipoz dokuda eksprese edilen periferik cinsiyet steroid hormonlarını indükleyen, birbirine dönüştüren ve etkisiz hale getiren enzimler üzerinde hareket ederek endojen hormon seviyelerini modüle edebilirler. Etkilerini çok düşük dozlarda gösterebilen endokrin bozucu kimyasalların (16) çeşitli kanser türleri, tiroid fonksiyonu, beyin fonksiyonu, üreme sağlığı, metabolik sendrom, obezite, diyabet, insülin ve glikoz homeostazı üzerinde etkileri olduğuna dair artan kanıtlar bulunmaktadır (25). Endokrin bozuculara maruziyetin yol açtığı olumsuz sağlık sonuçlarının önceden tanımlanmış resmi bir listesi olmamasına rağmen; Amerikan Endokrin Derneği'nin beyanına göre, hayvan çalışmalarından elde edilip insanlarda bir nedensellik kurulabilecek bazı metabolik sonuçlar bulunmaktadır. Obezite, bu nedenselliğin en güçlü kurulabildiği sonuçlar arasında gösterilmektedir (26).

Endokrin Bozucular ve Obezite İlişkisi

Obezite ve obeziteye bağlı olarak gelişen metabolik bozukluklarla endokrin bozucular arasında öne sürülen ilişki son yıllarda bilimsel literatürde oldukça ilgi çekmektedir. Bu doğrultuda 2015 yılında toplanan Parma Konsensusunda, endokrin bozucuların obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi bulaşıcı olmayan hastalıkları etkilediği ve gelişim sürecinde metabolizmayı bozabileceği vurgulanmıştır (27). Obezite hipotezi, hızla artış gösteren obezite epidemisinin, enerji metabolizmasının herhangi bir yönüne müdahale eden kimyasallara artan maruziyete bağlanabileceğini öne sürmektedir (24). Bu obeziteye maruziyet; adipogenez, lipid

metabolizması veya enerji dengesinde yer alan kritik yolların hatalı regülasyonu yoluyla obeziteyi indüklemekte ve/veya obezite şiddetini artırmaktadır (28). Bu kapsamda “obezojenler” olarak nitelendirilen BPA, PCB, DES, çözücüler, pestisitler ve fitalatlar gibi endokrin bozucu maddeler, vücutta çeşitli endokrin aksları hedef alırlar (29). Günümüzde sürekli olarak yeni obezjenik kimyasallar tanımlanmaktadır (27). Akrilamid de bu obezjenler arasında yerini almış durumdadır (14).

Endokrin bozuculara çeşitli doz ve sürelerde maruziyet; adipoz dokuda artış, adipogenezde ve adipozit hücre büyüklüğünde değişiklikler, adipozit farklılaşmasında artış, yüksek vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi (BKİ), glikoz toleransında bozulma ve insülin direnci gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (16,17,30). Bu ilişki endokrin bozucu kimyasalların peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptörleri (PPAR), östrojen reseptörlerini ve tiroid hormonu reseptörlerini bozması yolağı ile açıklanmaktadır (17,30). Aynı zamanda adipogenez tetikleyen retinoid X reseptörünün (RXR) uyarılması ve/veya endobiyotikler ve ksenobiyotiklerin çok sayıda nükleer reseptör (NR) sensörünün uyarılması, cinsiyet steroid reseptörlerinin uyarılması, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif değişiklikler, sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonundaki değişiklikler (16), glukokortikoid reseptörünün uyarılması (29,30), DNA üzerindeki sitozin rezidülerinin metilasyonu, histonların transkripsiyon sonrası modifikasyonu ve mikroRNA ekspresyonu gibi epigenetik mekanizmalar (31) ile bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler de (16,30) öne sürülen mekanizmalar arasındadır. Bu mekanizmalar adipozit fizyolojisi ve enerji homeostazının düzenlenmesi üzerinde etki göstermektedir (29).

Bir Obezjen Olarak Akrilamid

Obezjenler, doğrudan veya dolaylı olarak vücutta yağ birikimini artıran ve obeziteye neden olan kimyasallardır (32) ve metabolik sonuçları etkileyen endokrin bozucular olarak işlev gören çevresel kimyasalların bir alt kümesinde yer almaktadır.

Daha farklı bir ifade ile *in vivo* olarak maruziyetten sonra beyaz adipoz doku kütlelerinde artışa yol açan kimyasallar olarak da tanımlanmaktadır. Potansiyel obezjenler ise adipozitlerin *in vitro* olarak farklılaşmasını indükleyebilen; ancak *in vivo* olarak beyaz adipoz dokuyu artırdığı henüz net olarak gösterilmeyen kimyasallardır. Obezjenik kimyasallar; kök hücreleri, bunların adipozitlere farklılaşmasını, adipozitlerin sayısını ve trigliserit (TG) içeriğini modüle ederek doğrudan adipoz dokusu fizyolojisini etkileyebilirler (4). Son bilimsel literatür incelendiğinde akrilamidin endokrin bozucu bir potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çevresel hormonlarla benzer işlev göstererek bir obezjen olarak hareket edip enerji ile adipoz dokusu metabolizmasına zarar verdiği ve lipid regülasyonunu bozduğu öne sürülmektedir (21,33). Akrilamidin; obezite ve obezite ile beraber ortaya çıkan olumsuz biyokimyasal ve metabolik sonuçlar üzerindeki doğrudan etkilerini inceleyen araştırma sayısı oldukça sınırlı olmakla birlikte konu ile ilgili deneysel araştırmalardan elde edilen kanıtların artmaya devam ettiği görülmektedir (33-36).

Akrilamidin obezitenin seyri üzerindeki etkisi; farelerde yüksek yağlı diyet ile obezite oluşturulan bir çalışma ile yakın zamanda gösterilmiştir. Bu çalışmada; 10 hafta süresince %60 yağ içeren yüksek yağlı diyetle beslenen ve 3 günde bir oral yoldan vücut ağırlığı başına 50 mikrogram/kilogram ($\mu\text{g}/\text{kg}$) akrilamid verilen 4 haftalık erkek C57BL/6J ırkı farelerde akrilamid; yağsız diyetle beslenen kontrol grubuna ve akrilamid almayıp sadece yüksek yağlı diyetle beslenen gruba kıyasla vücut ağırlıklarını, hücre içi lipid birikimini, beyaz adipoz doku büyüklüklerini, karaciğer, böbrek ve testis ağırlıklarını anlamlı derecede artırmıştır. Ayrıca plazma toplam kolesterol (TK), TG, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü ve glikoz düzeylerini yüksek yağlı diyet grubuna kıyasla anlamlı derecede artırırken; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü anlamlı derecede azaltmıştır. Akrilamid ile ilişkili bu değişiklikler, yüksek yağlı diyetle daha fazla uyarılmış; vücut ağırlığı ve organ

ağırlıklarındaki artış akrilamid maruziyeti ile daha fazla olmuştur. Bununla birlikte akrilamidin doza bağımlı olarak Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama (PPAR- γ) ve CCAAT/Artırıcı Bağlayıcı Protein (CCAAT) α (c/EBP α) gibi adipogenezde etkili transkripsiyon faktörlerinin ekspresyon düzeylerini artırdığı ve 3T3-L1 preadipozit hücrelerinde adipogenezle ilişkili genlerin ekspresyonlarını *up-regüle* ederek adipozit farklılaşmasını artırabileceği gösterilmiştir (33). Bir deneysel çalışmada ise 16 hafta boyunca vücut ağırlığı başına 0.2 miligram/kilogram (mg/kg) akrilamid uygulamasının Wistar ırkı erkek sıçanlarda olumsuz bir etki yaratmadığı; daha yüksek dozların ise obezite ile ilişkili lipid ve enerji metabolizmasını bozup karaciğer disfonksiyonunu indüklediği belirtilmiştir (34). Sütten yeni kesilmiş, 21 günlük dişi ve erkek sıçanlara 28 gün süresince yapılan 15 mg/kg/gün akrilamid uygulaması, obezite ile ilişkili parametrelerden olan artmış serum glikoz ve TK konsantrasyonlarıyla anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (35). Yetişkin dişi Sprague Dawley sıçanlarına 3 hafta süresince oral gavajla günlük 30 mg/kg akrilamid uygulamasının, açlık kan glikozu düzeylerini anlamlı derece artırıp glikoz intoleransına yol açarak glikoz homeostazını bozduğu gösterilmiştir (36). Glikoz intoleransı artışı, obezite gelişim riskini artırmaktadır (37).

Gönüllü 4790 yetişkin katılımcıdan, 2003-2016 yılları arasında elde edilen verilerin dahil edildiği epidemiyolojik bir çalışmada akrilamid maruziyeti belirteçlerinden biri olan akrilamid-hemoglobin bileşiği düzeyinin (HbAA); açlık kan glikozu, abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve düşük HDL-kolesterol seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ters ilişkili olduğu bulunurken; diğer bir akrilamide maruziyet belirteci olan glisidamid-hemoglobin bileşiği/akrilamid-hemoglobin bileşiği oranının (HbGA/HbAA) ise abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve düşük HDL-kolesterol seviyeleri ile pozitif olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir (38). Yetişkin 8364 bireyin dâhil edildiği farklı bir epidemiyolojik çalışmada da akrilamid maruziyet

belirteçleri (akrilamidin daha toksik ve epoksitlenmiş formu olan glisidamid ile bağ yapmış bazı hemoglobin bileşikleri); bel çevresi ve BKİ gibi obezite belirteçleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur (39). Bir prospektif epidemiyolojik çalışmanın verileri kullanılarak yürütülen, 51952 anne ve çocuğun dâhil edildiği bir çalışmada doğum öncesi dönemde diyet kaynaklı akrilamid maruziyetinin, erken çocukluk döneminde vücut ağırlığı artış hızıyla ve fazla kilolu/obez olma prevalansı ile anlamlı derecede ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. Bu sonuca, çalışmanın yapıldığı ülke olan Norveç'te geleneksel diyet modellerinde yer alan besinler (çoğunlukla esmer ekmek ve bir çeşit gevrek ekmek) ile çalışmaya dahil edilen annelerin yüksek miktarda akrilamide maruz kalmasının neden olabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmada akrilamidin; tiroid hormonları, oksidatif stres ve inflamasyon üzerindeki zararlı etkilerinin olası mekanizma olduğu belirtilmiştir (40).

Akrilamide çevresel ve diyetle maruziyet, çeşitli metabolik sonuçlarla ilişkilendirilmiş olup; bu konuda yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlar karmaşıktır. Yapılan çalışmalarda, kullanılan akrilamid dozu ve maruziyet süresi açısından birlik bulunmadığı görülmektedir. Akrilamidin obezite gelişimi üzerindeki etkileriyle ilgili kanıtlar sınırlıdır. Ancak obeziteye bağlı gelişen komplikasyonları ve ilişkili metabolik parametrelerdeki bozuklukları daha da şiddetlendirdiğine dair ciddi kanıtlar bulunmaktadır. Akrilamid için herhangi bir yan etki gözlenmeyen düzeyin (No Observed Adverse Effect Level/NOAEL) yaklaşık olarak 0.2 – 0.5 mg/kg/gün arasında olması gerektiği bildirilmiştir (21).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite, dünyada sıklığı gittikçe artan önemli bir sağlık sorunudur. Obezitenin gelişimini ve yol açtığı sağlık sorunlarını anlamada günümüze kadar çok sayıda faktör aydınlatılmıştır. Ancak son zamanlarda, endokrin bozucu kimyasallar gibi risk faktörlerinin bu konudaki etkisi ciddi tartışma konusu olmuştur.

Bu bileşiklerin enerji ve yağ metabolizması üzerinde bozucu etkiler göstererek bir obezogen olarak hareket ettiği görüşü yaygınlaşmaktadır. Son zamanlarda, besin işleme sonucunda oluşup günlük hayatta diyetle sıklıkla maruz kalınan akrilamid bileşiğinin de kimyasal bir bulaşan olarak hareket edip obezogen olarak etki gösterdiğine yönelik kanıtlar elde edilmeye başlanmıştır. Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmaya göre akrilamidin ve çeşitli yan hemoglobinin bileşiklerinin; bilinen toksik etkilerinin yanında enerji metabolizması, vücut ağırlığı, adipogenez, adipozit farklılaşması, kan glikoz ve lipid metabolizması ile çeşitli sinyalizasyon yollarını bozarak obezite ve obeziteye bağlı gelişen komplikasyonlara neden olduğu öne sürülmüştür. Akrilamidin doğrudan obeziteye yol açtığını gösteren net bir mekanizma tanımlanmamakla birlikte; obeziteye bağlı olarak gelişebilen metabolik bozuklukların etkilerini şiddetlendirdiği belirlenmiştir. Bu sebeplerle diyetle akrilamid alımının azaltılması, halk sağlığı açısından oldukça önemlidir. Besin hazırlama aşamasında daha çok haşlama ve buharda pişirme gibi nemli ısıda pişirme yöntemlerinin kullanılması; kızartma, kavurma ve fırında pişirme uygulamaları yapıldığında ısı derecesinin akrilamid oluşumuna izin vermeyecek yükseklikte olması, ayrıca besin hazırlama esnasında asparajinaz enzimi kullanılması gibi metodlar besinlerde akrilamid oluşumunun önüne geçebilecek uygulamalardandır. Bunların yanı sıra patates kızartması, cips, kahve, fırın ve pastacılık ürünleri gibi akrilamid içeriği yüksek besinlerin tüketiminden mümkün olduğunca kaçınılması diyetle akrilamid maruziyetini azaltmada önemlidir. Bununla birlikte; oldukça güncel olan bu konu üzerinde daha kapsamlı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: YB, AAM; İlgili literatürün taranması: YB; Makale taslağının oluşturulması: YB; İçerik için eleştirel gözden geçirme: AAM; Yayınlanacak versiyonun son onayı: YB, AAM. • **Study design:** YB, AAM; **Literature review:** YB; **Draft preparation:** YB; **Critical review for content:** AAM; **Final approval of the version to be published:** YB, AAM.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. Pekkolay Z. Obezite patogenezi. *Firat Med J.* 2018;23:5-8.
2. Ünlü TN, Deniz D. Türkiye’de uygulanan obezite politikaları; Almanya uygulama karşılaştırılması. *Selçuk Sağlık Dergisi.* 2022;3(1):62-78.
3. Kurşunoğlu NE. Endocrine disruptor chemicals as obesogen and diabetogen: Clinical and mechanistic evidence. *World J Clin Cases.* 2022;10(31):11226-39.
4. Heindel JJ, Howard S, Agay-Shay K, Arrebola JP, Audouze K, Babin PJ, et al. Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity. *Biochem Pharmacol.* 2022;199:115015.
5. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol.* 2011;73(1):135-62.
6. Street ME, Audouze K, Legler J, Sone H, Palanza P. Endocrine disrupting chemicals: current understanding, new testing strategies and future research needs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):933.
7. Lobstein T, Brownell KD. Endocrine-disrupting chemicals and obesity risk: A review of recommendations for obesity prevention policies. *Obes Rev.* 2021;22(11):e13332.
8. Mousavi Khaneghah A, Fakhri Y, Nematollahi A, Seilani F, Vasseghian Y. The concentration of acrylamide in different food products: a global systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Food Rev Int.* 2022;38(6):1286-304.
9. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. 54 p. Report No.: 14/002.
10. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Tornqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem.* 2002;50(17):4998-5006.
11. Mottram DS, Wedzicha BL, Dodson AT. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature.* 2002;419(6906):448-9.
12. Stošić M, Matavulj M, Marković J. Subchronic exposure to acrylamide leads to pancreatic islet remodeling determined by alpha cell expansion and beta cell mass reduction in adult rats. *Acta Histochem.* 2018;120(3):228-35.

13. Zouhairi N, Kahloula K, Adli Djallal Eddine H, Abdelmohcine A, Draoui A, Chatoui H, et al. Acrylamide, the Unnatural Compound: Exposure and Toxicity on Humans and Animals. In: Chatoui H, Merzouki M, Moummou H, Tilaoui M, Saadaoui N, Brhich A, editors. *Nutrition and Human Health: Effects and Environmental Impacts*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing; 2022. 325-41 p.
14. Amato AA, Wheeler HB, Blumberg B. Obesity and endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Connect*. 2021;10(2):R87-R105.
15. Nadal A, Quesada I, Tudurí E, Nogueiras R, Alonso-Magdalena P. Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(9):536-46.
16. Le Magueresse-Battistoni B. Adipose tissue and endocrine-disrupting chemicals: does sex matter? *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9403.
17. Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(8):703-18.
18. Rashid H, Alqahtani SS, Alshahrani S. Diet: a source of endocrine disruptors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(5):633-45.
19. Hogervorst JGF, Schouten LJ. Dietary acrylamide and human cancer; even after 20 years of research an open question. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(4):846-7.
20. Aytakin Şahin G. Otizm spektrum bozukluğunda endokrin bozucuların rolü. *Turk Klin J Med Sci*. 2019;4(3):348-57.
21. Matoso V, Bargi-Souza P, Ivanski F, Romano MA, Romano RM. Acrylamide: a review about its toxic effects in the light of Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) concept. *Food Chem*. 2019;283:422-30.
22. de Oliveira VM, Ivanski F, de Oliveira IM, Bargi-Souza P, Schiessel DL, Romano MA, et al. Acrylamide induces a thyroid allostasis-adaptive response in prepubertal exposed rats. *Curr Res Toxicol*. 2020;1:124-32.
23. Alturki HA, Elsayy HA, Famurewa AC. Silymarin abrogates acrylamide-induced oxidative stress-mediated testicular toxicity via modulation of antioxidant mechanism, DNA damage, endocrine deficit and sperm quality in rats. *Andrologia*. 2022;54(9):e14491.
24. Francis CE, Allee L, Nguyen H, Grindstaff RD, Miller CN, Rayalam S. Endocrine disrupting chemicals: Friend or foe to brown and beige adipose tissue? *Toxicology*. 2021;463:152972.
25. World Health Organization, United Nations Environment Programme, Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 : summary for decision-makers*. 2013. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78102> Accessed October 17, 2022.
26. Ho V, Pelland-St-Pierre L, Gravel S, Bouchard MF, Verner MA, Labrèche F. Endocrine disruptors: Challenges and future directions in epidemiologic research. *Environ Res*. 2022;204:111969.
27. Heindel JJ, Vom Saal FS, Blumberg B, Bovolin P, Calamandrei G, Ceresini G, et al. Parma consensus statement on metabolic disruptors. *Environ Health*. 2015;14:54.
28. Grün F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(2):161-71.
29. Decherf S, Demeneix BA. The obesogen hypothesis: a shift of focus from the periphery to the hypothalamus. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(5-7):423-48.
30. Egusquiza RJ, Blumberg B. Environmental obesogens and their impact on susceptibility to obesity: new mechanisms and chemicals. *Endocrinology*. 2020;161(3):bqaa024.
31. Nettore IC, Franchini F, Palatucci G, Macchia PE, Ungaro P. Epigenetic mechanisms of endocrine-disrupting chemicals in obesity. *Biomedicine*. 2021;9(11):1716.
32. Kladnicka I, Bludovska M, Plavinova I, Muller L, Mullerova D. Obesogens in foods. *Biomolecules*. 2022;12(5):680.
33. Lee H-W, Pyo S. Acrylamide induces adipocyte differentiation and obesity in mice. *Chem Biol Interact*. 2019;298:24-34.
34. Cao C, Shi H, Zhang M, Bo L, Hu L, Li S, et al. Metabonomic analysis of toxic action of long-term low-level exposure to acrylamide in rat serum. *Hum Exp Toxicol*. 2018;37(12):1282-92.
35. Rawi SM, Marie M-AS, Fahmy SR, El-Abied SA. Hazardous effects of acrylamide on immature male and female rats. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2012;6(18):1367-86.
36. Yue Z, Chen Y, Song Y, Zhang J, Yang X, Wang J, et al. Effect of acrylamide on glucose homeostasis in female rats and its mechanisms. *Food Chem Toxicol*. 2020;135:110894.
37. Savaş HB, Gültekin F. İnsülin direnci ve klinik önemi. *Med J SDU*. 2017;24(3):116-25.
38. Wan X, Zhu F, Zhuang P, Liu X, Zhang L, Jia W, et al. Associations of hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide with prevalent metabolic syndrome in a nationwide population-based Study. *J Agric Food Chem*. 2022;70(28):8755-66.
39. Huang M, Zhuang P, Jiao J, Wang J, Zhang Y. Association of acrylamide hemoglobin biomarkers with obesity, abdominal obesity and overweight in general US population: NHANES 2003–2006. *Sci Total Environ*. 2018;631:589-96.
40. Kadawathagedara M, Botton J, de Lauzon-Guillain B, Meltzer HM, Alexander J, Brantsaeter AL, et al. Dietary acrylamide intake during pregnancy and postnatal growth and obesity: Results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environ Int*. 2018;113:325-34.