

Beslenmenin İnsülin Direnci ve İnflamasyon Üzerine Etkisi

Effect of Nutrition on Insulin Resistance and Inflammation

Gülün ÖZTÜRK ÖZKAN^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 27 Sep 2018

Received in revised form: 15 Nov 2018

Accepted: 16 Nov 2018

Available online: 04 Dec 2018

Correspondence:

Gülün ÖZTÜRK ÖZKAN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
gulin.ozturkozkan@medeniyet.edu.tr

ÖZET İnsülin direnci, periferel dokuların insülin hareketine yanıtının azalması olarak tanımlanmaktadır. Dünyada obezite ve insülin direnci prevalansı önemli ölçüde artmaktadır. Bu durumun oluşumunda beslenmenin büyük rolü bulunmaktadır. İnsülin direnci, Tip 2 diyabet gelişimi için majör risk faktörüdür. İnsülin direnci, çoğu hastalığın gelişimini de kolaylaştırır. Bunlar arasında; Tip 2 diyabet, kalp ve damar hastalıkları, polikistik over sendromu, alkolik olmayan karaciğer hastalığı yer almaktadır. İnflamasyonun, insülin direnci oluşum sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir. Adipoz dokudan insülin direnci gelişiminde etkili olabilen çeşitli faktörler salınmaktadır. Besin öğeler, bu inflamatuvar göstergeler üzerine etki gösterebilmektedir. Besin öğeleri ve sitokin üretimi arasındaki ilişki yapılan araştırmalar ile gün yüzüne çıkmaya başlamıştır. Beslenme, inflamasyonda kritik rol oynamakta ve insülin direnci gelişim mekanizmalarını etkilemektedir. Bu çalışmada, insülin direnci oluşumunda rol oynayan inflamasyon ile beslenme arasındaki ilişkiyi ortaya konulması ve insülin direnci gelişimine karşı geliştirilecek beslenme stratejilerine katkı sağlanması amaçlanmıştır. Diyetin yağ içeriğinin düşük olmasının, n-3 yağ asitleri, yüksek posa, A vitamini, C vitamini, D vitamini, E vitamini ve çinko tüketiminin antiinflamatuvar etkilerinin olduğu görülmüştür. İnsülin direncinde diyet tedavisi vücut ağırlığının azaltılması üzerine odaklanmalıdır. Protein ve yağ yeterli miktarda verilmelidir. Diyetin doymuş yağ içeriği azaltılmalı, vitamin mineral ve posa içeriği artırılmalıdır. Sonuç olarak, beslenme, insülin direnci ve inflamasyonun önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, söz konusu durumlara maruz kalan bireylerin yeterli ve dengeli beslenmeyi alışkanlık hâline getirmeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnsülin direnci; inflamasyon; beslenme

ABSTRACT Insulin resistance is defined as a reduction in response to insulin action by peripheral tissues. The prevalence of obesity and insulin resistance in the world is significantly increasing. Nutrition plays a major role in the formation of this condition. Insulin resistance is a major risk factor for the development of Type 2 diabetes. Insulin resistance also facilitates the development of many diseases. These include Type 2 diabetes, cardiovascular diseases, polycystic ovary syndrome, non-alcoholic liver disease. Inflammation is thought to be effective in the process of insulin resistance formation. Various factors that can be effective in the development of insulin resistance from adipose tissue are released. Nutrients may have an effect on these inflammatory indicators. The relationship between nutrients and cytokine production started to be revealed by researches. Nutrition plays a critical role in inflammation and affects the mechanisms of insulin resistance development. The purpose of this article is to determine the relationship between nutrition and inflammation which is involved in the formation of insulin resistance and to contribute to the development of nutrition strategies against insulin resistance. The low fat content of the diet was found to have anti-inflammatory effects of n-3 fatty acids, high fiber, vitamin A, vitamin C, vitamin D, vitamin E and zinc consumption. Dietary therapy for insulin resistance should focus on reducing body weight. Protein and fat should be given in sufficient quantities. The saturated fat content of the diet should be reduced, the vitamin mineral and pulp content should be increased. As a result, nutrition plays an important role in the prevention of insulin resistance and inflammation. For this reason, it is necessary for the individuals who are exposed to these situations to make a habit of eating adequate and balanced diet.

Keywords: Insulin resistance; inflammation; nutrition

İnsülin direnci, periferel dokuların insülin hareketine yanıtının azalması olarak tanımlanmaktadır.¹ Ayrıca insülin direnci, insüline normal düzeyde yanıt oluşturmak için, insülinin optimal miktarının daha fazlasına ihtiyaç duyulması olarak da tanımlanmaktadır.² Dünyada obezite ve insülin direnci prevalansı önemli ölçüde artmaktadır.³ Bunun en önemli sebepleri hareketsiz yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki değişim olarak görülmektedir.⁴ İnsülin direnci, Tip 2 diyabet gelişimi için majör risk faktörüdür. Ayrıca, çoğu hastalığın gelişimini de kolaylaştırmaktadır. Bunlar arasında; kalp ve damar hastalıkları, polikistik over sendromu, alkolik olmayan karaciğer hastalığı yer almaktadır.⁵ İnflamatuar reaksiyonlar insülin direnci ve Tip 2 diabetes mellitus oluşum mekanizmalarında kritik rol oynamaktadır.⁶ İnsülin direncine yol açan moleküler mekanizma tam olarak anlaşılmasına rağmen; adipoz doku birikiminin, insülin direnci gelişimi ile yakından bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Adipoz doku, sadece bir depo organı değil, aynı zamanda çeşitli faktörler salgılayan endokrin bir organdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, obezite ve insülin direncinin, düşük düzeyde kronik sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu belirtilmekte ve insülin direnci, kronik inflammatuar bir hastalık olarak incelenmektedir.^{7,8}

Bu çalışmada, inflamasyonun beslenme ile ilişkisinin araştırılması ve insülin direnci gelişimini negatif yönde etkileyebilecek beslenme noktalarının altının çizilmesi amaçlanmıştır.

BESLENMENİN İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Beslenme, pek çok hastalığın gelişimi ve hastalıklardan korunmada önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon ve akut faz yanıtı, immün sistemin bileşenleridir. Enfeksiyona inflammatuar yanıt durumunda, akut faz proteinlerinde artış ve mikro besin öğeleri düzeyinde azalma meydana gelmektedir.⁹ Diyet, insülin duyarlılığını önemli bir şekilde etkilemekte ve besin öğeleri inflamasyonda kritik rol oynamaktadır. Oksidatif stres, insülin direncinin ilerlemesine önemli düzeyde katkı yapmaktadır.¹⁰ Bu durum, antioksidan savunma mekanizmasını, insülin direnci gelişiminde önemli kılmaktadır.

Bu başlık altında, inflamasyon ile ilişkisi olduğu saptanan yağlar, posa, A vitamini, C vitamini, D vitamini, E vitamini, çinko ve krom ele alınmıştır.

Yağ: Yapılan bir araştırmada, sağlıklı ve Tip 2 diyabetli bireylerde, yüksek yağlı öğün tüketiminin inflammatuar sitokin üretiminde artma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yüksek yağlı öğün tüketiminden sonra, interlökin (IL)-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), intraselüler adezyon molekülü 1 ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 düzeyinin arttığı saptanmıştır.¹¹ Düşük yağ tüketimi, inflammatuar araçlar üzerinde olumlu etkilere sahiptir.¹²

Plazmanın yağ asit kompozisyonu metabolik sendrom gelişimini etkileyebilmektedir. Diyetle alınan uzun zincirli yağ asidi, özellikle n-3 yağ asidi alımı metabolik sendrom ve düşük düzeyli inflamasyona karşı obez bireyleri koruyabilmektedir.¹³ Uzun zincirli n-3 yağ asitlerinin antiinflammatuar etkileri aşağıda verilmiştir.¹⁴

1) Araşidonik asitten üretilen eikosanoidlerin (çoğu inflammatuar etkiye sahiptir) üretiminin azaltılması,

2) Eikosapentaenoik asit (EPA)'ten üretilen eikosanoidlerin (çoğu araşidonik asitten üretilenlerden daha az inflammatuar etkiye sahiptir) üretiminin artırılması,

3) EPA ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'ten üretilen antiinflammatuar araçların üretiminin artırılması.

4) İnflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8) üretiminin azaltılması,

5) Adezyon moleküllerinin üretiminin azaltılması,

6) Lökosit kemotaksisinin azaltılması,

7) Reaktif oksijen cisimlerinin üretiminin azaltılması.

Yukarıda belirtildiği gibi, diyetle balık yağı alımı, proinflammatuar sitokin üretiminde azalma meydana getirebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, EPA ve DHA'nın IL-6 ve TNF- α üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Balık yağı ile beslenme, IL-10, TNF- α ve IL-6 üretimini azaltabilmektedir.¹⁵

Karbonhidratlar: Günlük beslenmede karbonhidrat miktarının, özellikle rafine şeker ve nişasta tüketiminin artırılması insülin direnci gelişimi ile ilişkilidir.^{16,17} Bu besinlerin tüketilmesi otoimmün ve inflamatuvar hastalık riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedir.¹⁶ Diyetin glisemik indeks ve yükü ile inflamasyon arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Yüksek glisemik indeksli karbonhidratlar nükleer faktör kappa B (NFκB) aktivitesini artırabilmektedir. Düşük glisemik yük ve tam tahıllı besin alımının artırılması, sistemik inflamasyona karşı koruyucu etkiye sahip olabilmektedir.¹⁸ Hiperglisemi, birçok mekanizma yoluyla immün fonksiyon ve inflamasyonu etkilemektedir. Kan glukoz düzeyinin yükselmesi sırasında bazı proteinler inflamatuvar yanıtı başlatabilmektedir. Hipergliseminin artırdığı sitokin salınımı, inflamatuvar yanıtın sürdürülmesini sağlamaktadır.¹⁶

Karbonhidrattan zengin beslenme, adipoz doku hücrelerine artışa yol açarak inflamasyonu dolaylı olarak artırıcı etki gösterebilmektedir.¹⁹

Protein: Proteinler antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir.²⁰ Yapılan bir çalışmada, whey protein süplemantasyonunun obeziteyi artırdığı, visceral adipoz dokudaki inflamasyonu iyileştirebildiği gösterilmiştir.²¹ Zhang ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada; whey proteinlerinin, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 düzeyinde azalma oluşturabildiği saptanmıştır.²² Yüksek proteinli beslenme, bağırsaktaki inflamatuvar durum parametrelerinde azalmaya neden olabilmektedir.²³ Enerjinin %20'sinden fazla protein içeren bir beslenme, kolonda proinflamatuvar sitokin üretiminde artış oluşturabilmektedir.²⁴ Yapılan bir çalışmada, hayvansal kaynaklı protein tüketimi ile C-reaktif protein (CRP) düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁵

Posa: Yapılan bazı araştırmalarda, diyet posasının lipit oksidasyonunu azalttığı, böylece de inflamasyonda azalma oluşturabileceği gösterilmiştir.²⁶ Düşük posalı diyetin, yüksek düzeyde rafine edilmiş karbonhidratların hiperglisemiye yol açacağı ve bunun da plazma proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, TNF-α ve IL-18 düzeyinde artma oluşturacağı düşünülmektedir. IL-6, CRP üretiminin primer göstergesidir. Sonuç olarak IL-6 konsant-

rasyonundaki artış, CRP konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Bir çalışmada, artmış diyet posası tüketiminin, düşük CRP konsantrasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olabildiği gösterilmiştir.²⁵ Bu sonuç, yüksek posa içeren bir diyetin, inflamasyonun ve Tip 2 diyabet riskinin azalmasında rol oynayabildiğini desteklemektedir.

Bazı mikro besin öğelerinin ve inflamasyon arasındaki ilişki başlıklar hâlinde aşağıda incelenmiştir.

A Vitamini: A vitamini yağda çözünen bir vitamindir. A vitamini terimi, "all-trans-retinol"ün biyolojik aktivitesine sahip retinoidlerin bir grubu olarak adlandırılmakta ve retinol, retinal ve retinoik asit formlarında aktivite göstermektedir. Ek olarak karotenoidler tanımlanmaktadır. A vitamini bünyeye, yeniden üretim ve immünite gibi pek çok fizyolojik fonksiyonda önemli bir rol oynamaktadır.²⁷ A vitamini yetersizliği, sitokin üretimi ve salınımının disregülasyonuna katılabilmektedir.²⁸

Yapılan bir çalışmada, serum karotenoid konsantrasyonu ve Tip 2 diyabet gelişim riski arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür.²⁹ Bu sonuç, A vitaminin Tip 2 diyabetin patogenezinin azaltılmasında etkili olduğunu desteklemektedir.³⁰

A vitaminin, pek çok inflamasyon durumunda yararlı etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. A vitamini antiinflamatuvar ajan olarak rol oynamaktadır. İnflamasyon durumunda, A vitamini süplemantasyonunun yararlı etkilerinin olduğu bulunmuştur.³¹ A vitamini yetersizliği inflamasyonu artırabilmekte ve var olan inflamasyonu kötüleştiribilmektedir.²⁸ Retinol ve β karoten, inflamatuvar yanıtı karşı pozitif etki gösterebilmektedir. Retinol, inflamatuvar yanıtın baskılanmasında kritik bir rol oynamaktadır.³² A vitamini, transkripsiyon faktörü NF-κB veya onun DNA bağlayıcı aktivitesini inhibe ederek inflamatuvar yanıtı değiştirebilmektedir.³²

Diyetle yetersiz miktarda A vitamini alınması, CRP düzeyinde artışa neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalar; retinoidlerin, monositik farklılaşma ve fonksiyonun regülasyonunda önemli olduğunu göstermiştir. Hücre kültürlerine retinoik asit eklendiğinde, makrofajlar tarafından anahtar sitokinlerin sekresyonu etkilenmektedir. Bu sitokinler

TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-12'dir. Ayrıca, lipopolisakkaritlerin artırdığı IL-12 üretimini de inhibe etmektedir. A vitamini yetersizliği, artmış IL-12 transkripsiyonuna yol açabilmektedir.³³ All-trans-retinoik asidin periferik kan mononükleer hücrelerde TNF- α 'nın sekresyonunu azalttığı da gösterilmiştir.³⁴ Diyete vitamin A eklemesi yapılmasının, TNF- α düzeyinde azalmaya neden olabildiği gösterilmiştir.³⁵ Vitamin A; TNF- α , IL-6 gibi spesifik sitokin üretimini makrofajlar aracılığıyla azaltabilmektedir. Ayrıca, IL-12 ve interferon- γ üretiminin artmasına neden olabilmektedir.³³

C Vitamini: C vitamini suda çözünen önemli bir vitamindir. Biyolojik olarak aktif olan iki formu bulunmaktadır. Askorbik asit ve okside olmuş şekli olan dehidroaskorbik asittir. C vitamini, oksidasyonu tersine çevirebilmek için hidrojen donörü olarak görev yapmaktadır. Aynı zamanda güçlü bir antioksidan olup, kollajen biyosentezi dâhil olmak üzere pek çok vital fonksiyona katılmaktadır.³⁶

C vitamini ve inflamasyon göstergeleri arasında ters yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. C vitamini alımının, inflamasyon göstergelerini azaltarak antiinflamatuvar etkiye sahip olabildiği söylenmektedir.³⁷ Yapılan bir çalışmada, portakal suyunun CRP düzeyinin düşürülmesinde etkili olabildiği gösterilmiştir.³⁸ Plazma C vitamini konsantrasyonu ile CRP seviyesi arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmaktadır. C vitamini süplemantasyonu, CRP düzeyinin düşürülmesine yardımcı olabilmektedir.³⁹ Bu durum, C vitamininin antiinflamatuvar etkisini desteklemektedir.

NF- κ B, inflamatuvar yanıtta katılan hücresel genlerin pek çoğunun ekspresyonunu regüle edebilmektedir. C vitamini, TNF yoluyla NF- κ B aktivasyonunu ve NF- κ B'nin DNA bağlayıcı aktivitesini inhibe edebilmektedir.⁴⁰

D Vitamini: D vitaminin klasik fonksiyonu, kalsiyum dengesini ve bunun sonucunda kemik yapımı ve yıkımını regüle etmektir.⁴¹ Yapılan bir çalışmada, düşük serum 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonunun; glukoz intoleransı, Tip 2 diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş pankreatik β hücre fonksiyonu, insülin direnci ve düşük derecede sistemik inflamasyon, glukoz intoleransı ve Tip 2 diyabet geli-

şimi için önemli risk faktörleridir. D vitamini yetersizliği ve insülin direnci arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar az da olsa bulunmaktadır.⁴² D vitamini insülin duyarlılığını iyileştirebilmekte, sitokinlerin etkisini ve üretimini direkt bir şekilde değiştirerek β hücrelerinin canlı kalmasını sağlayabilmektedir.⁴³

D vitamini, inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırılması süreçlerine katılabilmektedir. Bu nedenle D vitamini, antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir.⁴⁴ 1,25(OH)₂D₃, inflamasyona neden olan gen ekspresyonlarını regüle edebilmektedir.⁴⁵ Böylece proinflamatuvar T-lenfositlerinin proliferasyonunu ve sitokinlerin üretimini azaltabilmektedir.⁴⁶ D vitamini süplemantasyonu sonrasında CRP düzeyinde düşme meydana gelebilmektedir.⁴⁷

E Vitamini: E vitamini, vücutta önemli bir antioksidan vitamindir. Yağda çözünen vitaminlerden biridir. E vitamini insülin duyarlılığını da artırabilmekte ve insülin direncinde iyileşme oluşturabilmektedir.⁴⁸ Alfa-tokoferolün inflamatuvar yanıtı değiştirdiği ve antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.⁴⁷ Alfa-tokoferol sitokin seviyesinde azalmaya yol açabilmektedir. IL-6, IL-1 β , CRP ve TNF- α düzeyinde azalma oluşturabilmektedir.^{49,50} E vitamini, hem TNF- α düzeyini azaltabilmekte hem de TNF- α 'nın artırdığı apoptozu azaltabilmektedir. α -tokoferol, aktive edilmiş monositlerden salınan IL-1 salınımını inhibe edebilmektedir. Bu etkiyi 5-lipoksijenaz enzimini inhibe ederek yapabilmektedir. α -tokoferol süplemantasyonu, transkripsiyon faktörü NF- κ B'yi inhibe etmektedir.⁴⁹ NF- κ B, IL-6 düzeyinde artışa neden olabilmektedir. Alfa-tokoferol, bu yolla IL-6 düzeyinde azalma oluşturabilmektedir.⁴⁷

Çinko: Çinko tüm organlarda, dokularda ve kanda bulunan elzem bir besin ögesidir. Yaşam için gerekli olan çinko, 19. yüzyılda keşfedilmiş ve 20. yüzyılın başlarında daha ileri düzeyde etkileri açıklanmıştır. İnsan vücudunda en fazla bulunan ikinci mineraldir. Tüm hücrelerin yaklaşık tamamının bileşenidir. İnsan vücudunda 2-4 g kadar çinko mevcuttur. Ancak, plazmada sadece 12-16 μ mol/L konsantrasyonunda bulunmaktadır. Çinko vücutta depolanmadığından, besinlerle alınması gerekmektedir. Plazma çinko havuzu küçük olmasına rağmen immünolojik olarak çok önemlidir.⁵¹

Çinko, çeşitli fizyolojik süreçlere aracı olmaktadır. Çinko vücutta 70'den fazla enzimin fonksiyon görebilmesi için kofaktör olarak görev yapmaktadır. Son 30 yılda çinkonun büyüme, gelişme, immün sistem fonksiyonu, doku yapımı ve onarımı gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde görev aldığı saptanmıştır.⁵¹ Ek olarak, akut faz proteinlerinin hepatik sentezine katılmak, glukoneogenez regülasyonu, reaktif cisimlerin ve mikrobiyal büyümenin kontrolü çinkonun işlevleri arasında sayılabilmektedir.⁵² Çinko, immün sistemin normal fonksiyon görebilmesi için gerekmektedir. Orta düzeyde çinko yetersizliği olsa bile insan immünitesi baskılanmaktadır.⁵¹

Diyette çinko yetersizliği, ilk kez yaklaşık 50 yıl önce gösterilmiştir.⁵³ Günümüzde dünya çapında diyetle çinko yetersizliği prevalansının %20,5 ve üzerinde olduğu düşünülmektedir. Çinko yetersizliği, kronik inflamasyonun yol açtığı çoğu durumda önemli rol oynamaktadır.⁵⁴ Çinkonun, insülin direnci ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.⁵⁵ Tip 2 diyabetli hastalarda, çinko düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Diyetle çinko verilmesi, kronik inflamatuvar hastalıklarda daha iyiye gidiş ile ilişkilendirilmektedir.⁵⁴ Çinko, insülin sentezi ve fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. İnsülin hareketini değiştirebilmekte ve insülinin hepatik bağlanması iyileştirebilmektedir.⁵⁶ Çinko, insülinin tirozin kinaz fosforilasyonunu artırıcı etki göstermektedir. Çinkonun insülin benzeri etkisinin olduğu rapor edilmiştir.⁵⁷ İnsülin benzeri etki oluşturmak için çok yüksek konsantrasyonda çinko gerekmektedir. Çinko süplemantasyonu, periferik insülin duyarlılığında iyileşme oluşturabilmekte, açlık hiperglisemi ve hiperinsülinemide azalma meydana getirebilmektedir. Çinko, metabolik sendrom ile negatif bir şekilde ilişkili bulunmuştur.⁵⁸

Proinflamatuvar sitokinler yoluyla inflamatuvar yanıtın regülasyonu, çinko iyonunun kontrolü altındadır.⁵⁴ Çinkonun akut inflamasyon sürecinde hücre koruyucu etkisi de bulunmaktadır.⁵⁹ Monosit aktivitesi ve proinflamatuvar sitokin üretimi üzerine zıt etkiye sahiptir.⁶⁰ Bu mineral, antioksidan ve antiinflamatuvar süreçlerde kritik bir rol

oynamaktadır. Çinko yetersizliği, antiinflamatuvar süreçte bozulma ve sitokin üretiminde artışa yol açarak, proinflamatuvar durumu şiddetlendirmektedir.^{61,62} Çinko yetersizliğinin, proinflamatuvar IL-6 seviyesinde önemli düzeyde artış ve antiinflamatuvar IL-10 seviyesinde önemli düzeyde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁶¹ Çinko süplemantasyonu, proinflamatuvar sitokin seviyesinde azalma oluşturabilmekte, TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu etkilemektedir.^{61,63} Bu etkileri nedeni ile, sitokinlerin aracı olduğu inflamasyonun düzenlenmesinde anahtar bir rol oynamaktadır. Çinko, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α) gen transkripsiyonunun regülasyonuna katılmaktadır. Bu mineral nükleusa NF- κ B'nin translokasyonuna yol açmaktadır. Böylece IL-1 β , IL8 ve TNF- α 'nın gen ekspresyonunu azaltmaktadır. Çinko, siklik nükleotid fosfodiesteraz aktivitesini azaltmakta ve siklik nükleotid guanozin monofosfat artışına yol açmaktadır. Böylece protein kinaz A aktive olmaktadır ve NF- κ B kinaz B aktivitesinin ve NF- κ B aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır.⁵³ Çinko yetersizliği durumunda, proinflamatuvar sitokinler ve bunların düzenleyici transkripsiyon faktörü NF- κ B artmakta, inhibitör transkripsiyon faktörü azalmaktadır.⁵⁴ Serum çinko konsantrasyonu ve inflamatuvar gösterge olan CRP arasında da ters yönde bir ilişki olduğu belirlenmiştir.⁶⁴ Sitokin üretimi üzerine çinkonun etkisine katılan diğer bir mekanizma, NF- κ B'nin aktivasyonu ve baskılanmasıdır.⁵⁴ Çinko yetersizlii, NF- κ B'yi aktive ederek inflamasyonu artırmaktadır.⁶¹ Çinko, NF- κ B'nin aktivasyonunu inhibe edebilmektedir.⁶⁵ NF- κ B aktivasyonunun baskılanması yoluyla, Kupffer hücrelerinden lipopolisakkaritlerin artırdığı TNF- α salınımı azalmaktadır.⁶⁶

Çinko süplemantasyonu, Tip 2 diyabetin önlenmesine yardımcı olabilmektedir. Bu etkiye muhtemelen NF- κ B aktivasyonunun inhibisyonu neden olmaktadır.⁶⁵

Çinko süplemantasyonunun TNF- α üretiminde önemli düzeyde azalma oluşturduğu belirlenmiştir.⁵³ Çinkonun antiinflamatuvar rolünün, fosfodiesteraz gen ekspresyonu ve bunun tüm izoenzimlerinin aktivitesinin inhibe edilmesinden

kaynaklandığı saptanmıştır. Enzimlerin aktivitesinin inhibe edilmesi aracılığı ile lipoproteinlerin artırdığı TNF- α ve IL-1'in üretimini baskılamaktadır.⁵⁴

Krom: Kromun insülin direnci ile ilişkili olduğuna dair araştırma sonuçları bulunmaktadır.^{67,68} Yapılan bir çalışmada, krom süplemantasyonunun insülin direncinde iyileşme oluşturabildiği gösterilmiştir.⁶⁷ Hao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da kromun insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğu saptanmıştır.⁶⁸ Ancak, kromun insülin direnci üzerinde etkili olmadığına ve insülin direncinde iyileşmeye sağlamadığına dair araştırma sonucu da mevcuttur.⁶⁹

İNSÜLİN DİRENCİNDE DİYET TEDAVİSİ

Metabolik sendrom, prediyabet olarak da adlandırılmaktadır. Karakteristik özellikleri insülin direnci, obezite, özellikle abdominal obezite, hipertansiyon ve dislipideminin sık karşılaşılan bir formudur (artmış trigliserid, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, düşük yoğunluklu lipoproteininde artış olabilmekte veya olmayabilmektedir). Metabolik sendrom, koroner, serebral, periferik arter hastalıklarında önemli artış ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, tedavi yaklaşımlarında sadece glukozu düşürmek değil, aynı zamanda Tip 2 diyabetik dislipidemi ve arteriyel kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarını azaltmak amaçlanmaktadır.⁷⁰

Hedef dokularda insüline olan direncin iyileştirilmesi, anormal glukoz metabolizmasının ve bazı kardiyovasküler risk faktörlerinin iyileşmesine yardım etmektedir. İnsülin iletiminin negatif bir regülatörü olan protein-tirozin fosfatazlar, insülin direnci durumlarında insülin hareketinin iyileştirilmesi için bir hedef olarak tanımlanmaktadır. Fosfotirozin fosfataz [phosphotyrosine phosphatases (PTPaz)]'ların, özellikle PTP1B'nin, insülin sinyal yolunun negatif anahtar regülatörü olduğu gösterilmiştir.⁷¹

Diyet, insülin duyarlılığı üzerinde etkili olabilmektedir.⁷² Aşağıda insülin direnci olan hastaların diyetlerinin düzenlenmesi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar verilmiştir.

Enerji: İnsülin direnci olan hastaların çoğu normalin üzerinde vücut ağırlığına sahiptir.⁵⁹ Diyet tedavisi vücut ağırlığının azalması üzerine odaklanmalıdır. Böylece insülin duyarlılığında iyileşme meydana gelmektedir. Abdominal obezite, insülin direnci oluşumu için güçlü faktördür. Metabolik durumun düzelmesi için ideal vücut ağırlığına ulaşılması gerekli değildir. Vücut ağırlığının %5-10 azalması klinik olarak önemli sonuçlar verebilmektedir. Vücut ağırlık kaybına bağlı yararlı etkiler, vücut ağırlığında tekrar artış olmadığı sürece korunmaktadır.⁷² Bu nedenle, insülin direnci olan hastaların diyetlerinin vücut ağırlık kaybı oluşturmalarına dikkat edilmelidir.⁷³

Protein: Yüksek miktarda protein alımı, insülin duyarlılığında artışa yol açabilmektedir.⁷⁴ Ancak, insülin direnci olan hastalarda hiperlipidemi de görülebildiğinden protein miktarının çok fazla olması bu nedenle risk oluşturabilmektedir. Diyetin protein miktarı sağlıklı insanlara önerilen kadardır. Toplam enerjinin %15'i proteinden sağlanmalıdır. Protein gereksinimi daha çok balık ve bitkisel protein kaynaklarından karşılanmalıdır.⁷²

Yağ: Diyetle doymuş yağ alımının insülin direncine yol açabildiği bildirilmiştir. Doymuş yağ alımının artması, insülin hareketinde bozulmaya neden olabilmektedir.⁷⁵ Doymuş yağ asidi alımının azalması, açlık ve tokluk insülin seviyesinde azalmaya yol açmaktadır. Doymuş yağ alımından sonra insülin salınımında artma meydana gelmekte ve insülin reseptör substanslarının fosforilasyonunun baskılanmasında rol oynayabilmektedir.⁷⁶ Diyetteki doymuş yağ asitlerinin, doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesi insülin direnci açısından olumlu sonuç vermektedir.⁷⁶

Çoklu doymamış yağ asitlerinin insülin direnci üzerine etkileri değişkenlik göstermektedir. Diyette n-6 çoklu doymamış yağ asitleri aynı miktarda n-3 çoklu doymamış yağ asitleri ile yer değiştirildiğinde, insülin direnci gelişiminin önlenemediği gösterilmiştir. n-6 yağ asitleri insülin direncinde şiddetlenmeye yol açabilmektedir. Ancak n-3 yağ asitleri, sükröz ve doymuş yağ asitlerinin etkisini geri çevirerek insülin hareketini iyileştirebilmektedir. n-3 yağ asidi süplemantasyonu, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda insülin duyarlılığını iyileştire-

bilmektedir.⁷³ İskelet kasında n-3 yağ asitlerinin artması, insülin duyarlılığını artırır iken, kas membran lipitlerinde n-6/n-3 oranının artması açlık insülin seviyesinin artması ile ilişkili bulunmuştur. n-3 yağ asitlerinin yararlı etkisi, akışkanlığın artması gibi hücrel membranların fiziksel yapısında oluşturdukları değişiklikten kaynaklanabilmektedir. Diyetle n-3 yağ asitlerinin alımının artması, insülin reseptörlerinin bağlanma kabiliyetini değiştirebilmekte ve glukoz taşıyıcıları aracılığıyla hücre içine glukozun taşınmasını iyileştirebilmektedir.⁷⁵

İnflamasyon, insülin direnci gelişimi için önemli bir faktördür. n-3 yağ asitleri, proinflamatuar IL-6, IL-1, TNF- α ve CRP seviyesinin azalması; antiinflamatuar sitokinler olan IL-4, IL-10 ve tümör büyüme faktörü- α seviyesinin artması ile ilişkilendirilmiştir. n-6/n-3 oranının IL-10 ile negatif güçlü bir bağlantısı bulunmaktadır.⁷⁵

Yüksek miktarda tekli doymamış yağ asidi içeren diyetin insülin duyarlılığını iyileştirebildiği belirlenmiştir.⁷⁷ Ancak, bu yağ asitlerinin yararlı etkisi yağ oranı enerjinin %38'ine kadar çıktığı zaman ortadan kalkabilmektedir.⁷³ Tekli doymamış yağ asidinin enerjinin %20'si kadar olması önerilmektedir. Diyetin toplam yağ içeriğinin enerjinin %30'unu geçmemesine dikkat edilmelidir.⁷²

Karbonhidrat: Diyetdeki karbonhidrat miktarının insülinin kan glukoz düzeyini düzenleme kabiliyeti üzerinde etkisi bulunmaktadır. Düşük karbonhidrat içeren diyetler, insülinin glukoz üzerine düzenleyici etkisini azaltır iken, karbonhidrat miktarının artması söz konusu etkiyi artırmaktadır.⁷⁸ İnsülin direnci hastalarının uygulaması gereken diyetin karbonhidrat içeriği enerjinin %55'i kadar olmalıdır.⁷³

Sükrozun yüksek miktarda tüketilmesi, insülin duyarlılığında azalmaya yol açmaktadır. Düşük glisemik indeksli besinler, glukoz toleransını iyileştirmekte ve insülin duyarlılığını artırmaktadır.⁷⁹

Vitaminler: D vitamini adipoz hücre gelişimini inhibe edebilmektedir. Bunun yanında, insülin sentezi ve salınımını ilerletmekte, insülin reseptör sentezini artırmakta ve inflamasyonu baskılayıcı etki göstermektedir. Vitamin D seviyesi obez bireylerde düşük bulunmuştur. Obezitenin derecesi

ile söz konusu düşüklük bağlantılıdır. Düşük enerjili diyetle vücut ağırlığında oluşan %10'luk azalma, 25OHD seviyesini artırabilmektedir.⁸⁰ A vitamini, C vitamini ve E vitamininin insülin direnci üzerine etkileri daha önceki bölümde ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. İnsülin direnci üzerine olumlu etkileri bulunması nedeni ile bu vitaminlerin yeterli düzeyde alınması önemlidir.⁸¹

Mineraller: Yüksek magnezyum tüketimi insülin direnci riskinin azalmasına neden olmaktadır. Magnezyum, insülin duyarlılığını iyileştirebilmektedir. Magnezyum konsantrasyonu, insülin reseptörünün tirozin kinaz fosforilasyonunda önemlidir. Magnezyum yetersizliği insülin reseptörü üzerinde tirozin kinaz aktivitesini değiştirebilmektedir. Böylece, reseptör sonrası insülin direnci gelişimine ve hücrel glukoz kullanımının azalmasına neden olabilmektedir.⁷³

Kalsiyum da insülin duyarlılığı üzerine yararlı etkilere sahip bir mineraldir. Yapılan bir çalışmada, kalsiyum alımı ile insülin direnci arasında zıt yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁸² Yüksek kalsiyum alımı, paratiroid hormonu ve 1,25 hidroksi (OH) vitamin D seviyesini azaltabilmekte ve bunun sonucunda lipit üretimini baskılayabilmekte ve lipit yıkımını uyarabilmektedir.⁷⁵

Çinkonun da insülin direnci üzerine olumlu etkisinin olduğu daha önceki bölümde ayrıntılı bir şekilde ortaya konulmuştur. Çinko takviyesinin insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve hiperinsülinemiye azalttığı görülmüştür.⁸³

İnsülin direncinde uygulanacak diyet programının yeterli düzeyde magnezyum, kalsiyum ve çinko içermesine özen gösterilmelidir.

Posa: Posa alımının artırılması insülin direnci riskini azaltabilmektedir.⁸⁴ Tam taneli tahılların tüketilmesi insülin duyarlılığında artışa neden olmaktadır. Bu etki söz konusu besinlerin posa, vitamin ve mineral içeriğinin yüksek olmasından kaynaklanabilmektedir.⁷³ Günlük posa alımı 20-30 g olmalıdır.^{73,78}

Tuz: Yüksek miktarda tuz tüketimi insülin duyarlılığında bozulmaya neden olmaktadır.⁸⁵ Bu nedenle, insülin direnci olan hastalarda tuz tüketiminin kısıtlanması ve tuz alımının günlük 4 g'ın

altında tutulması insülin duyarlılığı için yararlı olmaktadır.⁷²

Alkol: Alkol alımının sınırlandırılması, insülin duyarlılığı üzerinde yararlı etki yapabilmektedir.^{81,86} Yapılan bir çalışmada, kadınlarda orta düzeyde alkol tüketiminin insülin duyarlılığını iyileştirebildiği, ancak 40 g/gün'ün üzerinde tüketimin yararlı etki yapmayabileceği gösterilmiştir.⁸⁶ Bu nedenle 15-30 g/gün'ün üzerinde tüketilmemelidir.^{73,81}

Sonuç olarak, insülin direnci için diyet planlanırken doymuş yağ, tuz ve alkol alımı azaltılmalı; sebze, meyve, kurubaklagil ve düşük glisemik indeksli besinlerin tüketimi artırılmalıdır. Ayrıca, enerji dengesi sağlanarak vücut ağırlık kaybı oluşturulması insülin direnci açısından yararlı olabilmektedir.⁷³

Fiziksel Aktivite: Fiziksel aktivite de insülin direncinin azaltılmasında rol oynamaktadır. Fiziksel aktivite yetersizliği, insülin direnci için bir risk faktörüdür. Fiziksel aktivitenin artırılması, insülin duyarlılığında da artış oluşturabilmektedir.⁸⁷ Yapılan bir çalışmada, fiziksel aktivitenin insülin direnci homeostatik model değerlendirme indeksi ile zıt yönlü ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.⁸⁸ Tempolu yürüyüş, insülin duyarlılığı üzerinde iyileştirici etki gösterebilmektedir.⁸⁹ Fiziksel aktivite glukoz taşınması sürecine etki edebilmektedir. Özellikle glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) üzerine etki ederek glukoz taşınması sürecini değiştirebilmektedir. GLUT, glukozun kan dolaşımında hedef dokulara taşınmasından sorumlu olan proteindir. Bu proteinin dört formu bulunmaktadır. GLUT-1 eritrosit ve endotel hücrelerde sentezlenmektedir. GLUT-2 karaciğer, bağırsak, böbrek pankreatik β hücrelerinde sentezlenen bir proteindir. GLUT-3, temel olarak nöronlarda sentezlenmektedir. GLUT-1 ve GLUT-3 temel olarak glukozun kan-beyin bariyerini geçmesine nörona girmesine yardımcı olmaktadır. GLUT-4 temel insülin taşıyıcısıdır. Yemek sonrası glukoz seviyesi yükseldiği zaman, dolaşımdaki insülinin artması sonucu hücre içi sinyaller aktive olmakta, GLUT-4 depolarından plazma membranına GLUT-4 geçişi meydana gelmektedir. GLUT-4 plazmada insülinin taşınmasını gerçekleştirmektedir. İnsülin, glukozun hücre içine girmesini sağlayarak kan glukoz se-

viyesinin normal düzeye inmesini sağlamaktadır.⁹⁰ İnsülin direnci ile GLUT-4 arasında zıt yönlü bir ilişki bulunmaktadır. İnsülin direnci durumunda GLUT-4 seviyesinde azalma meydana gelmektedir.⁹¹ Yapılan araştırmalarda, fiziksel aktivitenin GLUT-4 seviyesinde artış oluşturduğu gösterilmiştir.^{92,93} Bu nedenle, insülin direnci olan hastaların düzenli fiziksel aktivite yapmaları önemlidir.

SONUÇ

İnsülin direnci, günümüzde önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. İnflamasyon, insülin direnci oluşumunda etkili olmaktadır. Beslenme pek çok hastalığın önlenmesi ve iyileşme sürecinde etkili olduğu gibi, insülin direnci ve inflamasyon sürecinde de önemli rol oynamaktadır. İnsülin direnci olan hastaların beslenmesi planlanır iken; diyetin enerji, karbonhidrat, rafine şeker, yağ ve doymuş yağ asidi içeriğinin azaltılması, n-3 yağ asidi, protein, posa, A vitamini, C vitamini, D vitamini, E vitamini ve çinko içeriğinin yeterli düzeyde olması noktalarının göz önünde bulundurulması yararlı olabilecektir. İnsülin direnci olan obez bireylerde, yeterli ve dengeli bir beslenme programı ile ağırlık kaybının sağlanması ve fiziksel aktivite artışının oluşturulması diyabet gelişiminin riskinin azaltılmasında etkili olabilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- McDonald A, Williams RM, Regan FM, Semple RK, Dunger DB. IGF-I treatment of insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2007;157 Suppl 1:S51-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Melmer A, Kempf P, Laimer M. The role of physical exercise in obesity and diabetes. *Praxis (Bern 1994).* 2018;107(17-18):971-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gulcu F, Parmaksız A, Kıdır M, Gursu MF. [Metabolik sendrom]. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi.* 2006;1(3):23-32.
- Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011;60(7):1917-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1785-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Oliveira AG, Araújo TG, Carvalho BM, Rocha GZ, Santos A, Saad MJA. The role of hepatocyte growth factor (HGF) in insulin resistance and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:503. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013;61(2):119-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Sankaranarayanan S, Untoro J, Erhardt J, Gross R, Rosales FJ. Daily iron alone but not in combination with multimicronutrients increases plasma ferritin concentrations in Indonesian infants with inflammation. *J Nutr.* 2004;134(8):1916-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PI Jr, Newsholme P. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:181643. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, et al. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(6):1135-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Oishi JC, Castro CA, Silva KA, Fabricio V, Cárnio EC, Phillips SA, et al. Endothelial dysfunction and inflammation precedes elevations in blood pressure induced by a high-fat diet. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(6):558-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lepretti M, Martucciello S, Burgos Aceves MA, Putti R, Lionetti L. Omega-3 fatty acids and insulin resistance: focus on the regulation of mitochondria and endoplasmic reticulum stress. *Nutrients.* 2018;10(3). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1505S-19S. [[Crossref](#)]
- Li CC, Yang HT, Hou YC, Chiu YS, Chiu WC. Dietary fish oil reduces systemic inflammation and ameliorates sepsis-induced liver injury by up-regulating the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated pathway in septic mice. *J Nutr Biochem.* 2014;25(1):19-25. [[Crossref](#)]
- Hansen NW, Sams A. The microbiotic highway to health-new perspective on food structure, gut microbiota, and host inflammation. *Nutrients.* 2018;10(11). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Alves BC, Silva TR, Spritzer PM. Sedentary lifestyle and high-carbohydrate intake are associated with low-grade chronic inflammation in post-menopause: a cross-sectional study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38(7):317-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015;114(7):999-1012. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Bayliak MM, Abrat OB, Storey JM, Storey KB, Lushchak VI. Interplay between diet-induced obesity and oxidative stress: comparison between drosophila and mammals. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2018;228:18-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Draganidis D, Karagounis LG, Athanailidis I, Chatzinikolaou A, Jamurtas AZ, Fatouros IG. Inflammation and skeletal muscle: can protein intake make a difference? *J Nutr.* 2016;146(10):1940-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ahmadi-Kani Golzar F, Fathi R, Mahjoub S. High fat diet leads to adiposity and adipose tissue inflammation: the effect of whey protein supplementation and aerobic exercise training. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018 Aug 14. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Zhang Z, Zhang R, Qin ZZ, Chen JP, Xu JY, Qin LQ. Effects of chronic whey protein supplementation on atherosclerosis in ApoE(-/-) mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2018;64(2):143-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lan A, Andriamahaja M, Blouin JM, Liu X, Descatoire V, Desclée de Maredsous C, et al. High-protein diet differently modifies intestinal goblet cell characteristics and mucosal cytokine expression in ileum and colon. *J Nutr Biochem.* 2015;26(1):91-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Tak KH, Ahn E, Kim E. Increase in dietary protein content exacerbates colonic inflammation and tumorigenesis in azoxymethane-induced mouse colon carcinogenesis. *Nutr Res Pract.* 2017;11(4):281-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Syauqy A, Hsu CY, Rau HH, Chao JC. Association of dietary patterns with components of metabolic syndrome and inflammation among middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan. *Nutrients.* 2018;10(2). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ 3rd, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):760-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(3):446-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Spinas E, Saggini A, Kritas SK, Cerulli G, Caraffa A, Antinolfi P, et al. Can vitamin A mediate immunity and inflammation? *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(1):1-6.
- She C, Shang F, Zhou K, Liu N. Serum carotenoids and risks of diabetes and diabetic retinopathy in a Chinese population sample. *Curr Mol Med.* 2017;17(4):287-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Iqbal S, Naseem I. Role of vitamin A in type 2 diabetes mellitus biology: effects of intervention therapy in a deficient state. *Nutrition.* 2015;31(7-8):901-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Castellani ML, Shaik-Dasthagirisheeb YB, Tripodi D, Anogeianaki A, Felaco P, Toniato E, et al. Interrelationship between vitamins and cytokines in immunity. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2010;24(4):385-90.
- Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5592-6. [[Crossref](#)]
- Yang Y, Yuan Y, Tao Y, Wang W. Effects of vitamin A deficiency on mucosal immunity and response to intestinal infection in rats. *Nutrition.* 2011;27(2):227-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Klassert TE, Hanisch A, Bräuer J, Klaike E, Heyl KA, Mansour MK, et al. Modulatory role of vitamin A on the *Candida albicans*-induced immune response in human monocytes. *Med Microbiol Immunol.* 2014;203(6):415-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

35. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. *J Clin Med*. 2018;7(9). [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Bowie AG, O'Neill LA. Vitamin C inhibits NF-kappa B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol*. 2000;165(12):7180-8. [Crossref] [PubMed]
37. Garcia-Diaz DF, Lopez-Legarrea P, Quintero P, Martinez JA. Vitamin C in the treatment and/or prevention of obesity. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2014;60(6):367-79. [Crossref] [PubMed]
38. Gonçalves D, Lima C, Ferreira P, Costa P, Costa A, Figueiredo W, et al. Orange juice as dietary source of antioxidants for patients with hepatitis C under antiviral therapy. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1296675. [Crossref] [PMC]
39. Ellulu MS, Rahmat A, Patimah I, Khaza'ai H, Abed Y. Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3405-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Das B, Maity PC, Sil AK. Vitamin C forestalls cigarette smoke induced NF-kappaB activation in alveolar epithelial cells. *Toxicol Lett*. 2013;220(1):76-81. [Crossref] [PubMed]
41. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018;10(11). [Crossref] [PMC]
42. Mazzone G, Morisco C, Lembo V, D'Argenio G, D'Armiato M, Rossi A, et al. Dietary supplementation of vitamin D prevents the development of western diet-induced metabolic, hepatic and cardiovascular abnormalities in rats. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(7):1056-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Wei Z, Yoshihara E, He N, Hah N, Fan W, Pinto AFM, et al. Vitamin D switches BAF complexes to protect beta cells. *Cell*. 2018;173(5):1135-49.e15. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol*. 2003;134(1-2):128-32. [Crossref]
45. Spach KM, Pedersen LB, Nashold FE, Kayo T, Yandell BS, Prolla TA, et al. Gene expression analysis suggests that 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by stimulating inflammatory cell apoptosis. *Physiol Genomics*. 2004;18(2):141-51. [Crossref] [PubMed]
46. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Yu Y, Tian L, Xiao Y, Huang G, Zhang M. Effect of vitamin D supplementation on some inflammatory biomarkers in type 2 diabetes mellitus subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(1):62-73. [Crossref] [PubMed]
48. Choi KM, Lee KW, Kim SG, Kim NH, Park CG, Seo HS, et al. Inflammation, insulin resistance, and glucose intolerance in acute myocardial infarction patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):175-80. [Crossref] [PubMed]
49. Jamilian M, Shojaei A, Samimi M, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Karamali M, et al. The effects of omega-3 and vitamin E co-supplementation on parameters of mental health and gene expression related to insulin and inflammation in subjects with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord*. 2018;229:41-7. [Crossref] [PubMed]
50. Leichtle A, Teupser D, Thiery J. Alphatocopherol distribution in lipoproteins and anti-inflammatory effects differ between CHD-patients and healthy subjects. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(5):420-8. [Crossref] [PubMed]
51. Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1452S-6S. [Crossref] [PubMed]
52. Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, Blanchard RK, Aydemir TB, Knutson MD, et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(19):6843-8. [Crossref] [PMC]
53. Sandstead HH, Prasad AS, Penland JG, Beck FW, Kaplan J, Egger NG, et al. Zinc deficiency in Mexican American children: influence of zinc and other micronutrients on T cells, cytokines, and antiinflammatory plasma proteins. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):1067-73. [Crossref] [PubMed]
54. Vasto S, Mocchegiani E, Malavolta M, Cuppari I, Listi F, Nuzzo D, et al. Zinc and inflammatory/immune response in aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1100:111-22. [Crossref] [PubMed]
55. Garcia OP, Ronquillo D, del Carmen Caaño M, Martínez G, Camacho M, López V, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and e are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutrients*. 2013;5(12):5012-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Pyörälä K, Lehto S, Rönnemaa T. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(3):523-8. [Crossref] [PubMed]
57. Bailey CJ. Treating insulin resistance: future prospects. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(1):20-31. [Crossref] [PubMed]
58. Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. *Front Med*. 2013;7(1):31-52. [Crossref] [PubMed]
59. Bao S, Knoell DL. Zinc modulates cytokine-induced lung epithelial cell barrier permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(6):L1132-41. [Crossref] [PubMed]
60. Jung S, Kim MK, Choi BY. The relationship between zinc status and inflammatory marker levels in rural Korean adults aged 40 and older. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130016. [Crossref] [PubMed] [PMC]
61. Shen H, Oesterling E, Stromberg A, Toborek M, MacDonald R, Hennig B. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF-kappaB and PPAR signaling. *J Am Coll Nutr*. 2008;27(5):577-87. [Crossref] [PubMed]
62. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):277-85. [Crossref] [PubMed]
63. Afshar Ebrahimi F, Foroozanfar F, Aghadavod E, Bahmani F, Asemi Z. The effects of magnesium and zinc co-supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress, and gene expression related to inflammation in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Biol Trace Elem Res*. 2018;184(2):300-7. [Crossref] [PubMed]
64. Kim J, Ahn J. Effect of zinc supplementation on inflammatory markers and adipokines in young obese women. *Biol Trace Elem Res*. 2014;157(2):101-6. [Crossref]
65. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6). [Crossref] [PubMed] [PMC]
66. von Bülow V, Dubben S, Engelhardt G, Hebel S, Plumäkers B, Heine H, et al. Zinc-dependent suppression of TNF-alpha production is mediated by protein kinase A-induced inhibition of Raf-1, I kappa B kinase beta, and NF-kappa B. *J Immunol*. 2007;179(6):4180-6. [Crossref] [PubMed]
67. Drake TC, Rudser KD, Seaquist ER, Saeed A. Chromium infusion in hospitalized patients with severe insulin resistance: a retrospective analysis. *Endocr Pract*. 2012;18(3):394-8. [Crossref] [PubMed]
68. Hao C, Hao J, Wang W, Han Z, Li G, Zhang L, et al. Insulin sensitizing effects of oligomannuronate-chromium (III) complexes in C2C12 skeletal muscle cells. *PLoS One*. 2011;6(9):e24598. [Crossref] [PMC]
69. Ali A, Ma Y, Reynolds J, Wise JP Sr, Inzucchi SE, Katz DL. Chromium effects on glucose tolerance and insulin sensitivity in persons at risk for diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2011;17(1):16-25. [Crossref] [PMC]

70. Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*. 2001;414(6865):821-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Chen M, Sun JP, Liu J, Yu X. [Research progress of several protein tyrosine phosphatases in diabetes]. *Sheng Li Xue Bao*. 2010;62(2):179-89.
72. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome--the optimal diet. *Br J Nutr*. 2000;83 Suppl 1:S143-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Paniagua JA. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. *World J Diabetes*. 2016;7(19):483-514. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
74. Sousa RML, Ribeiro NLX, Pinto BAS, Sanches JR, da Silva MU, Coelho CFF, et al. Long-term high-protein diet intake reverts weight gain and attenuates metabolic dysfunction on high-sucrose-fed adult rats. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
75. Isharwal S, Misra A, Wasir JS, Nigam P. Diet & insulin resistance: a review & Asian Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2009;129(5):485-99.
76. Haag M, Dippenaar NG. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med Sci Monit*. 2005;11(12):RA359-67.
77. Finucane OM, Lyons CL, Murphy AM, Reynolds CM, Klinger R, Healy NP, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched high-fat diets impede adipose NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 β secretion and insulin resistance despite obesity. *Diabetes*. 2015;64(6):2116-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
78. Bessesen DH. The role of carbohydrates in insulin resistance. *J Nutr*. 2001;131(10):2782S-6S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
79. Visuthranukul C, Sirimongkol P, Prachansuwan A, Pruksananonda C, Chomtho S. Low-glycemic index diet may improve insulin sensitivity in obese children. *Pediatr Res*. 2015;78(5):567-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
80. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, et al. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4251-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
81. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al; American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S61-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
82. dos Santos LC, de Pádua Cintra I, Fisberg M, Martini LA. Calcium intake and its relationship with adiposity and insulin resistance in post-pubertal adolescents. *J Hum Nutr Diet*. 2008;21(2):109-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
83. Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S. Zinc transporters and insulin resistance: therapeutic implications for type 2 diabetes and metabolic disease. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
84. Sekgala MD, Mchiza ZJ, Parker WA, Monyeki KD. Dietary fiber intake and metabolic syndrome risk factors among Young South African adults. *Nutrients*. 2018;10(4). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
85. Oghara T, Asano T, Ando K, Sakoda H, Anai M, Shojima N, et al. High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2002;40(1):83-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
86. Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF, Mukamal KJ, Beulens JW. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes Care*. 2015;38(4):723-32.
87. de Las Heras N, Klett-Mingo M, Ballesteros S, Martín-Fernández B, Escribano Ó, Blanco-Rivero J, et al. Chronic exercise improves mitochondrial function and insulin sensitivity in brown adipose tissue. *Front Physiol*. 2018;9:1122. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
88. Marson EC, Delevatti RS, Prado AK, Netto N, Krueger LF. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2016;93:211-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
89. Ekelund U, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ; ProActive UK Research Group. Objectively measured moderate-and vigorous-intensity physical activity but not sedentary time predicts insulin resistance in high-risk individuals. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1081-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
90. Watson RT, Pessin JE. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:175-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
91. Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med*. 2016;280(5):465-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
92. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993-1017. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
93. Krout D, Roemmich JN, Bundy A, Garcia RA, Yan L, Claycombe-Larson KJ. Paternal exercise protects mouse offspring from high-fat-diet-induced type 2 diabetes risk by increasing skeletal muscle insulin signaling. *J Nutr Biochem*. 2018;57:35-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]