

Gelişimin Erken Döneminde Diyetsel Lipidlerin Obezite, İmmün ve İnflamatuar Bozukluklarla İlişkisi

Dietary Lipids in Early Development: Relevance to Obesity, Immune and Inflammatory Disorders

Sheila M. INNIS, MD^a

^aDepartment of Paediatrics,
Nutrition Research Program,
Child and Family Research Institute,
Faculty of Medicine, Vancouver,
British Columbia, CANADA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sheila M. INNIS, MD
Department of Paediatrics,
Nutrition Research Program,
Child and Family Research Institute,
Faculty of Medicine,
950 West 28th Avenue,
Vancouver, BC V5Z 4H4, CANADA
sinnis@interchange.ubc.ca

Current Opinion in Endocrinology,
Diabetes & Obesity 2007, 14:359-364

ALA alfa linolenik asit
ARA araşidonic asit
KVH kardiyovasküler hastalık
DHA dokozahekzaenoik asit
EPA eikozapentaenoik asit
EOFA esterifiye olmamış yağ asidi
NF- κ B nükleer faktör kappa B
PPAR peroksizom proliferatör-aktif reseptör
ÇDYA çoklu doymamış yağ asidi
DSO Dünya Sağlık Örgütü

2007 Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı: Sosyal, kültürel ya da davranışsal çevreler ne olursa olsun, obezitenin sebebi genellikle triaçilgliserol birikiminin kolaylaştırdığı, gereksinimin üzerinde enerji alımıdır. Diyetteki yağların içeriği farklılaşma, lipogenez, lipoliz ve inflammatuar mediyatörlerin üretimi gibi birçok hücre fonksiyonunun önemli modülatörleri olan doku yağ asitlerini etkiler. Bu derleme, yağ asitlerinin küçük çocuklarda obezite ve inflamasyon arasındaki bağlantıya olan muhtemel katkısı üzerine odaklanmaktadır. **Son bulgular:** Yağ dokusu; yağ asidi dengesini, yağ asitlerinin uzaklaştırılması ve salınmasını; lokal ve uzak bölgelerde inflammatuar mediyatör olarak görev yapan protein ve sinyal moleküllerinin sentezini düzenleyen kompleks bir organdır. Obezite, küçük çocuklarda dahi, dolaşımda artmış inflammatuar mediyatörlerle ilişkilidir. Diyetteki yağ içeriğindeki değişikliklerin sonucu olarak, bebekler yüksek n-6, doymuş ve trans yağ asitlerine ve düşük n-3 yağ asitlerine maruz kalmaktadırlar. Doymuş ve trans yağ asitleri diyetle uyarılan triaçilgliserol depolanmasına eşlik eden birçok metabolik ve inflammatuar değişiklikleri artırırken n-3 yağ asitleri azaltırlar. Yüksek linoleik asit artmış oksidatif stresle ilişkilidir. **Özet:** Diyetteki yağ asitlerinin küçük çocuklardaki oksidatif strese ve artmış inflammatuar yanıtta katkıda bulunduğunu düşünmek için biyolojik bir neden vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, diyetsel yağ asitleri, inflamasyon, obezite, çoklu doymamış yağ asitleri

ABSTRACT Purpose of review: Regardless of social, cultural and behavioural environments, obesity is usually caused by an energy intake above requirements, which is accommodated by the accumulation of triacylglycerols. The composition of dietary fat impacts tissue fatty acids, which are important modulators of multiple cell functions, including differentiation, lipogenesis, lipolysis and the generation of inflammatory mediators. This review focuses on the possible contribution of fatty acids to the link between obesity and inflammation in young children. **Recent findings:** Adipose tissue is a complex organ that functions to regulate fatty acid balance, clearing and releasing fatty acids, and synthesizing protein and signaling molecules that act as local and distant inflammatory mediators. Obesity, even in young children, is associated with increased circulating inflammatory mediators. As a result of changes in dietary fat compositions, infants are exposed to high n-6, saturated and trans fatty acids and low n-3 fatty acids. Saturated and trans fatty acids increase and n-3 fatty acids decrease many metabolic and inflammatory changes that accompany diet-induced triacyl-glycerol storage. High linoleic acid is associated with increased oxidative stress. **Summary:** There is a biological reason to consider that dietary fatty acids may contribute to oxidative stress and heightened inflammatory responses in young children.

Key Words: children, dietary fatty acids, inflammation, obesity, polyunsaturated fatty acids

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008;3(3):128-36

Copyright © 2008 by Türkiye Klinikleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998'de obeziteyi erişkinleri ve çocukları etkileyen, 110 milyon çocuğun fazla kilolu veya obez olarak değerlendirildiği global bir epidemi olarak belirlemiştir. Obezite ve tip 2 diyabet gibi yandaş hastalıkların prevalansı, 24 aydan daha küçük çocuklara da yayılmaya başlayan fazla kilo probleminin büyümesi ile birlikte 1970'lerden itibaren hızlı bir artış göstermiştir.^{1*2,3*} Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bebeklerin kilo artışının büyüme eğrileri kullanılarak DSÖ ile kıyaslanması, vücut ağırlık artışını gösteren eğri trasesinde yukarıya doğru yönelmenin daha 5 aylıkken başlayabileceğini göstermiştir.^{4**}

İnflamasyon, bazen “doğal immünite” olarak adlandırılan, klasik olarak makrofajların tetiklediği bir primer immün mekanizmadır, ancak obezitede esas inflamasyon bölgesi yağ dokusudur.^{5*} Artmış triaçilgliserol birikimine sekonder olarak dolaşımdaki artmış esterifiye olmamış yağ asitleri (EOYA) ve düşük düzeyli, kronik sistemik inflamasyon artık obeziteyi erişkinlerdeki insülin direncine, vasküler hasara ve ateromatöz değişikliklere bağlayan merkezi bir altta yatan mekanizma olarak değerlendirilmektedir.^{6,7} Aterosklerozun klinik manifestasyonları yaşamın geç dönemlerine kadar ortaya çıkmamakla birlikte, aterosklerotik sürecin çocuklukta başladığı iyi bilinmektedir.^{1*8*} Yeni kanıtlar küçük çocuklarda adiposit dejenerasyonu ve yağ dokusunda inflamatuvar değişiklikler olduğunu,⁹ tüm yaşlardaki obez çocuklarda düşük düzeyli sistemik inflamasyon ve inflamasyonun derecesi ile insülin direnci, alkol dışı steatohepatit ve karotis arteri intima mediya kalınlaşması gibi yandaş morbiditeler arasında pozitif bir ilişkinin varlığını ortaya koymuştur.^{2,6,9*,10*,11,12} O halde, giderek artan kanıtlar, çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi, inflamasyonun obezite komplikasyonlarının gelişmesini kolaylaştıran patojenik mekanizmaların erkenden harekete geçmesinde merkezi bir önemi olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda toplam yağ alımında az bir değişiklik görülmeyle birlikte, çocuklardaki obezite, immün ve inflamatuvar bozukluklardaki artış ile eş

zamanlı olarak bitkisel kökenli yağların alımında önemli bir artış olmuştur. Bu derleme diyetel yağ içeriğinin bebek ve küçük çocuklardaki pro-inflamatuvar duruma katkıda bulunup bulunmadığı konusunu ele almaktadır.

■ YAĞ DOKUSU: METABOLİK VE ENDOKRİN BİR ORGAN

Yağ dokusunun kendini, fazla enerjiyi triaçilgliserollerde depolayan bir rezervuar şeklinde kullanarak, plazma triaçilgliserollerinin temizlenmesi ve EOYA'ların salınımı arasındaki dengeyi düzenlediği ve bu özelliği sayesinde yağ asidi akışının dayanak noktası olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Üç büyük gelişme, yağ dokusunun immün ve inflamatuvar yanıtlara katkısının anlaşılmasında büyük rol oynamıştır.^{6,7,13**,14,15} Bunlardan birincisi, yağ dokusunun yalnızca adipositleri değil fibroblast, preadiposit, doku yerleşimli makrofajlar ve vasküler unsurları da içerdiğinin anlaşılmasıdır. İkincisi, yağ dokusunun EOYA salınımına ek olarak, inflamatuvar ajanlara ve sinyallere duyarlı reseptörleri eksprese ettiği bilgisidir, bu reseptörler uyarıldıklarında çok sayıda yapısal ve metabolik olarak çeşitlilik gösteren moleküller salgılamaktadır. Topluca adipokinler olarak adlandırılan bu moleküller arasında tümör nekroz faktörü alfa, IL-1 b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, serum amiloid A proteinleri, monosit kemoatraktan protein 1, makrofaj inflamatuvar proteinleri, metalloproteinaz doku inhibitörleri, plazminojen aktivatör inhibitör 1, alternatif kompleman sistem proteinleri, bir renin-anjiyotensin sistemi, anjiyojenik protein, vasküler endotelial büyüme faktörü, ve leptin, resistin, adiponektin gibi hormonlar vardır. Üçüncüsü, yağ dokusunun; reseptör ve adipokin ekspresyon ve sekresyonu, lipid depolama kapasitesi ve yağ asidi içeriği açısından farklılıklar gösteren birçok deri altı, intra-abdominal, intramüsküler ve intratorasik depolarda dağılmış olduğunun anlaşılmasıdır. Genel olarak, omental ve mezenterik adipositler EOYA ve adipokinlerin uyarıyla salınması yönünden deri altı adipositlerinden daha aktiftirler.^{7,14} Viseral bölgelerdeki ve normal olarak tüm-vücut yağ oksidasyonunun önemli bölümünden sorumlu bir doku olan iske-

let kasındaki triaçilgliserol birikimi, dolaşımda artmış inflamatuvar sitokinler, insülin rezistansı, metabolik sendrom, ve artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkilidir.^{15,16,17} Afrikan-Amerikalı, Hispanik ve Asyalı gibi aynı etnik gruptan çocuklar, büyükleri gibi yağı interabdominal bölgelerde depolamaya başkalarına göre daha yatkındırlar, ve bu durum yalnızca enerji dengesizliği, fiziksel aktivite ve sosyoekonomik durum farklılıkları ile açıklanamamaktadır.^{2,3,18}

Triaçilgliserol depolanmasındaki artışla birlikte, doku morfolojisinde ve metabolik aktivitesinde değişiklik, makrofaj infiltrasyonu, ve artmış inflamatuvar mediyatör salınımıyla beraber yağ dokusu hücrelerinin de hacmi artar.^{2,13,14,15} Yağ dokusunda genellikle yalnızca %5-10 oranında makrofajlar bulunmakla birlikte, diyetle uyarılan triaçilgliserol birikimi makrofaj infiltrasyonuna yol açar, öyle ki makrofajlar yağ dokusunun %60'a varan bir kısmını oluşturabilir ve inflamatuvar sitokinlerin büyük kısmına katkıda bulunabilir.^{14,15} Sitokinlere ek olarak, adipositlerden salgılanan EOYA ve ökozanoidler yerel olarak ve uzak organlar üzerinde metabolik kontrolü ve gen ekspresyonunu değiştirecek şekilde etki gösterir, böylece sistemik inflamasyon ve metabolik disfonksiyonu daha da arttırlar.

ERKEN GELİŞİM DÖNEMİNDE DİYETSEL YAĞ ASİTLERİ

Batı diyetinde geçen yüzyılda ortaya çıkan birçok değişikliklerle birlikte bitkisel kökenli doymuş, *trans* ve n-6 çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) alımında artış ve n-3 ÇDYA alımında azalma olmuştur. DiyetSEL yağ içeriğinin plazma ve doku fosfolipidleri ve triaçilgliseroller ve açlık ve stres sırasında salınan EOYA'lar üzerinde önemli etkileri vardır. Doymuş ve tekli doymuş yağ asitlerinin *de novo* oluşturulabilmesine karşılık, insanların n-6 ve n-3 ÇDYA sentezleme yeteneği yoktur.¹⁹ Diyetteki esas ÇDYA'lar 18 karbonlu linoleik asit (18:2n-6) ve alfa linolenik asittir (ALA; 18: 3n-3). Bu iki yağ asidi esansiyel besinler olarak tanımlanmaktadır çünkü memeli hücreleri bunları sentezleyemez, bununla birlikte daha uzun zincirli

ÇDYA'lara metabolize edilebilirler. Yemeklerde yaygın olarak kullanılan mısır, soya fasülyesi, yalancısafran ve ayçiçeği yağı gibi yağların tümünde %50 üzerinde linoleik asit vardır. ALA'nın dağılımı sınırlıdır, ve çoğu %8-10 oranında ALA içeren soya fasülyesi ve kanola yağından elde edilmektedir; zeytin, yalancısafran, ayçiçeği, mısır ve hidrojenlenmiş yağların hepsinde de ALA düzeyi düşüktür. Linoleik asit tüketimi, batı uluslarında 1900'lerin başlangıcında enerjinin %3'ünü karşılarken günümüzde bu oran yaklaşık %7'ye yükselmiştir, ALA enerjinin yaklaşık %0.5'ine karşılık gelmekte olup, linoleik asit: ALA oranı yaklaşık 14:1'dir, bununla birlikte tüketimi uluslararası ve aynı ulus içinde büyük değişkenlik göstermektedir.²⁰

İnsan, linoleik asidi ökozanoide (ökozatrienik asit) (20:3n-6) ve araşidonik asite (ARA; 20:4n-6) ve ALA'yı ökozapentaenoik aside (EPA; 20:5n-3) ve dokozahekzaenoik aside (DHA; 22:6n-3) desatüre edebilir; bununla birlikte EPA'nın DHA'ya dönüşümü çok yavaş görünmektedir.^{20,21-23} Linoleik asidin ARA'ya ve ALA'nın EPA'ya dönüşümü delta 6 desatürasyonu, zincir uzaması ve delta 5 desatürasyonu ile gerçekleşmektedir. EPA'nın DHA'ya metabolize edilmesinin iki ardışık uzama, 24:5n-3'ün 24:6n-3 oluşturmak üzere delta 6 desatürasyonu, daha sonra da 24:6n-3'ün tek bir b-oksidasyon siklusunun DHA ürettiği peroksidomlara taşınmasıyla gerçekleştiğine inanılmaktadır.¹⁹ Bununla birlikte, dolaşımdaki ve dokudaki esterifiye yağ asitlerinin içeriği, enerji dengesini, diyetSEL yağ miktarı ve içeriğini, linoleik asit ve ALA desatürasyonunu, ve fosfolipid sentez yolağını, dönüşüm ve yeniden şekillenmesinin net etkilerini göstermektedir.

Yüksek linoleik asit düzeylerinin artmış ARA'ya katkıda bulunduğu dair genel bir dogma bulunmakla birlikte, klinik çalışmalar bunu desteklememektedir. Linoleik asidin enerji alımının %3-10'unu oluşturması halinde dolaşımdaki ARA düzeylerinin nisbeten sabit kaldığını söylemek daha doğru olur.²⁴ Diğer yandan, ALA alımının arttırılması doku ve dolaşımdaki EPA ve DHA düzeylerini arttırarak ARA:EPA oranının düşmesine neden olur, ancak DHA üzerindeki et-

kisi zayıftır. DiyetSEL EPA ve DHA dolaşımındaki ve dokudaki EPA ve DHA'yı artırır ve ARA'daki azalma nedeniyle ARA:EPA oranını düşürür, bunun nedeni linoleik asidin ARA'ya dönüşümündeki azalma veya açillenme için yarışım olabilir.^{24,25}

Trans yağ asitleri süt ürünlerindeki yağlarda, sığır etinde ve endüstriyel olarak hidrojenlenmiş bitkisel sıvı yağlarda bulunmaktadır.²⁶ Doymuş hayvani ve tropikal yağların yerini hidrojenlenmiş bitkisel sıvı yağların alması, gıdalardaki *trans* yağ asitlerinin artmasına yol açmıştır ve yakın zamanlara kadar batı diyetindeki *trans* yağ asitlerinin %90'ı kısmen hidrojenlenmiş bitkisel sıvı yağlardan oluşmaktaydı. Bu *trans* yağ asitlerinin KVH ile ilişkili lipid risk faktörlerini arttırdığını gösteren kanıtların sonucu olarak, birçok ülkede bitkisel sıvı yağ kökenli *trans* yağ asitleri besinlerden uzaklaştırılmaktadır.²⁶

Fetusda dolaşımındaki ve dokudaki lipidler yüksek miktarda ARA ve DHA ve az miktarda linoleik asit içerirler.^{27,28} Plasentadaki yağ asidi bağlayıcı ve transfer edici proteinler ne olursa olsun, annenin gebelikteki yağ alımı plasentadan transfer edilen yağ asitlerinin içeriği üzerinde dolayısıyla bebeğin dolaşım ve dokudaki lipidleri üzerinde önemli etkiye sahiptir.²⁶⁻²⁸ Maternal diyetin insan sütü üzerindeki etkisi küçüktür ancak diyetSEL yağ içeriği *cis* ve *trans* doymamış yağ asitlerinin düzeyini belirler.^{20,29} Batı toplumlarında; yeni doğanlarda, anne sütüyle beslenen bebeklerde ve okul öncesi çocuklarda dolaşımındaki *trans* yağ asitleri ve linoleik asitte artış ve DHA'da azalma olmaktadır.^{20,26-28} Ortalama olarak insan sütünde 37 g yağ ve 750 kcal (3150 kJ)/l vardır ve bebeğin diyetSEL enerjisinin %50'sini sağlar. Batı tipi diyete uyan kadınların sütü, emzirilen bebeğe linoleik asitten ortalama %7 enerji sağlar, linoleik asit: ALA oranı yaklaşık 14: 1 olup erişkin diyetine benzerdir.^{20,29} Linoleik asit almındaki büyük değişkenliğin sonucu olarak, anne sütüyle beslenen bebeklerde enerjinin %3-10'u linoleik asitten sağlanmaktadır. Kuzey Amerika'da anne sütü emzirilen bebeklerin günde 60 mg DHA almasını sağlamaktadır, balıkla beslenmenin fazla olduğu ülkelerde ise bu 280 mg ya da daha fazladır.²⁰ İnsan sütünde EPA dü-

zeyleri balıkla beslenmenin fazla olduğu ülkelerde bile düşüktür.²⁹ Diyetteki enerjinin neredeyse %9'una karşılık gelen, %18'e varan oranda *trans* yağ asidi içeren yağ, Kanada ve Birleşik Devletler'de anne sütünde saptanmaktadır; bu değer Avrupa'dakinden çok daha yüksektir.²⁶ Kısmen hidrojenlenmiş sıvı yağ kullanımının azalmakta olduğu Kanada'da, anne sütündeki *trans* yağ asitleri azalmaktadır.³⁰ Hazır mamalar da son dekadlarda önemli değişikliğe uğramıştır. 1980'lerin sonuna kadar, bazı mamalarda enerjinin %20'sinden fazlası linoleik asit ve %0.5'ten azı ALA'dan sağlanmaktaydı. 1990'larda, linoleik asit azaltılırken ALA arttırıldı ve Avrupa'da DHA ilave edildi. 2002'den itibaren Amerika'da DHA ve ARA bebek mamalarına eklendi. DiyetSEL yağ asitlerinin anne sütüyle ve biberonla beslenen bebeklerin hastalıkları arasındaki farklara katkısının anlaşılması son yıllarda hem anne sütündeki hem de mamalardaki yağ asitlerindeki değişiklikler yüzünden zorlaşmıştır. Okul öncesi çocuklarda doğmuş yağ asitleri diyetSEL yağ asitlerinin esas bölümüdür, *trans* yağ alımı daha yüksektir ve n-3 yağ asidi alımı erişkinlerden düşüktür, bu da bu yaş grubundaki beslenme paternini yansıtmaktadır.³¹

■ DİYETSEL YAĞ ASİTLERİ: OBEZİTE VE İNFLAMATUAR HASTALIKLAR ARASINDA POTANSİYEL BİR BAĞ

DiyetSEL yağ asitleri, hücre membranı yağ asitleri üzerindeki etkileri, esterifiye olmamış yağ asitleri ve onların metabolitlerinin gen ekspresyonu, sinyal zincirleri ve protein aktiviteleri üzerindeki etkileri ile oksidatif stresi modidifiye edici özellikleriyle metabolik disfonksiyon ve inflamasyonu şiddetlendirme veya devam ettirme potansiyeline sahiptirler. Membran fosfolipidlerinden salındıktan sonra ARA ve EPA, siklooksijenaz, lipooksijenaz ve sitokrom p450'lerle; topluca "ökozanoidler" olarak adlandırılan prostaglandinlere, tromboksanlara, lökotrienlere, hidroksiökozatetraenoik ve epoksi-ökozatrienoik aside metabolize edilirler. Genel olarak ARA'dan sentezlenen ürünlerin pro-inflamatuar ve EPA'dan sentezlenenlerin zayıf veya anti-inflamatuar etkisi olduğu düşünülmektedir.^{25,32,33} Bu inanç ne-

deniyle, ökozanoid sentezini ARA metabolitlerinden EPA metabolitlerine kaydırmak amacıyla, balık veya EPA ve DHA'dan zengin sıvı yağların kullanımına olan ilgi artmıştır. Son gelişmeler ARA'nın inflamasyonun başlatılması ve sonlandırılmasında daha kompleks bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Bunlar arasında ARA'dan oluşturulan lipoksinlerin inflamasyonun sonlandırılmasındaki rolü, ve ARA'nın sitokrom P450 epoksijenaz metabolitlerinin nükleer faktör kapp B (NF-kB) aktivasyonunun baskılanmasına yol açan antiinflamatuvar etkileri vardır.^{34,35} DHA'nın resolvinler ve nöroprotektinler olarak adlandırılan metabolitlerinin de potansiyel anti-inflamatuvar ve iltihabın sonlandırılmasına öncülük edici "pro-resolving" etkileri vardır.^{33,35} Sonuç olarak, ARA, EPA ve DHA enfeksiyona verilen normal yanıtın ve inflamasyonun birçok aşamasında rol oynamaktadırlar; diyetsel yağ alımı veya membran ÇDYA dengesini etkileyen bozulmuş metabolizma, inflamatuvar yanıtı şiddetlendirme ya da sürdürme potansiyeline sahiptir.

Yağ asitleri ve ökozanoidler aynı zamanda pe-roksizom proliferatör-aktive reseptörler (PPAR'lar), hepatik nükleer faktör 4, sterol düzenleyici element bağlayan protein, nükleer faktör Y, ve CCAAT/arttırıcı bağlayan proteinler gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek ya da miktarlarını etkileyerek de gen ekspresyonunu düzenleyebilirler.^{18,36-38,39} Başlıca üç izoformu (a, d, g) olan PPAR'lar lipoliz, insülin duyarlılığı, adipogenez ve sitokin üretiminde oynadıkları rol nedeniyle özellikle ilgiye değerlidir.^{13,16,38,39} Halen genellikle, EPA ve DHA'nın önceden mevcut hastalığı olan bireylerde dolaşımdaki artmış triaçilgliseroller ve inflamatuvar mediyatörleri azaltıcı etkileri üzerinde durulmaktadır. Kemiricilerde, EPA ve DHA'dan elde edilen %5 ya da üzerinde enerji (insanlarda günde 10 g balık yağına denk) dislipidemi, alkol dışı steatohepatit, insülin direnci, inflamatuvar mediyatör genlerinin aktivasyonu ve adipoz dokuda fazla yağ veya sukrozla beslenmenin uyardığı makrofaj infiltrasyonunu azaltmakta ya da engellemektedir.³⁹ EPA ve DHA'dan zengin sıvı yağlar dolaşımdaki triaçilgliserolleri azaltmakla birlikte, EPA ve DHA'nın insanlarda

inflamatuvar hastalıklardaki etkileri çelişkilidir.⁴⁰ PPAR'lar n-6 ve n-3 ÇDYA'lara eşit ölçüde bağlanmakta ve belirli n-6 veya n-3 yağ asitleri için ayırt edici özellikten yoksun görünmektedirler.⁴¹ Benzer şekilde, doymuş yağ asitleri ve n-6 ile n-3 ÇDYA'ların hepsi insüline duyarlı glukoz taşıyıcılarını (GLUT4)⁴² ve yağ dokusundan salınan önemli bir yağ asidi olan palmitik asidi (16:0) azaltmakta, COX-2 ve inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu aktive etmekte ve Çan benzeri reseptör 4 "Toll-like receptor 4" ve NF-kB sinyali ile adipositlerde, makrofajlarda ve iskelet kasında insülin direncini tetiklemektedir.^{43,44,45} Fazla miktarda linoleik asit ve *trans* yağ asidi alınması, yüksek bir inflamatuvar duruma ayrıca katkıda bulunan artmış oksidatif stres ve serbest radikallerle uyarılan lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir.^{46,47-49} Sonuç olarak, bireysel yağ asitlerinin metabolik ve moleküler rollerinin anlaşılmasında önemli gelişmeler olmakla birlikte, aşırı beslenme durumunda EOYA ve hücre duvarı yağ asitlerinin *in vivo* etkileri karmaşıktır. Yağ asitlerinin hastalığın başlaması, ilerlemesi ve düzelmesindeki rolleri de önceden mevcut hastalığı olan bireylerdeki yüksek doz n-3 ÇDYA girişimlerinden farklılık gösterebilir.

■ DİYETSEL YAĞ ASİTLERİ: BEBEK VE ÇOCUKLAR DA OBEZİTE VE İNFLAMASYON

Sedanter (hareketsiz) yaşamı yeğleyen yaşam tarzı eğilimleri ve enerjiden yoğun besinlerin tüketilmesi aşırı kilo alımında merkezi öneme sahip olmakla birlikte, giderek artan kanıtlar erken dönemdeki beslenmenin daha sonraki obezite, tip 2 diyabet ve KVH riski üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.^{1,8} Düşük doğum tartısı ve hazır mamayla beslenme çocukluk çağı obezitesi ve diğer hastalıklarla ilişkilendirilmekle birlikte, ne düşük doğum tartısındaki artış ne de anne sütüyle beslemedeki azalma çocuklarda son zamanlarda gözlenen obezite, veya immün ve inflamatuvar hastalık artışını açıklayabilir. Yakınlarda yapılmış çeşitli çalışmalar maternal diyetdeki ÇDYA'ların fetal ÇDYA maruziyeti ve dolayısıyla neonatal immün yanıt üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmışlar-

dır. Maternal diyetin EPA ve DHA ile desteklenmesi yenidoğan plazmasında ARA'yı azaltırken EPA ve DHA'yı arttırmakta,^{26,27} ve kordon kanındaki hematopoetik progenitor fenotipini ve bazı sitokinleri değiştirmektedir.⁵⁰⁻⁵² Bununla birlikte, yakınlarda yürütülmüş diğer çalışmalar EPA kadar fetal ARA'nın da lenfosit proliferasyonunu ve sitokin üretimini azaltmakta olduğunu düşündürmektedir ve ARA'nın rolü iyice anlaşılmeden gebelikte EPA ve DHA takviyesi yapılması konusunda dikkatli olunması önerilmektedir.⁵⁰

Fazla enerji, doymuş, *trans* ve n-6 ve n-3 ÇDYA'ların çocuklardaki inflamatuvar yanıtı katkılarının etkinlik derecesinin birbirinden ayırt edilmesi zordur. Genel olarak, obez çocuklarda plazma 16:0 ve 16:1n-7 düzeyleri daha yüksek olup muhtemelen obez olmayan çocuklara göre daha fazla lipogenez, düşük linoleik asit ve eşit ya da daha düşük DHA düzeylerini yansıtmaktadır.⁵³⁻⁵⁵ Obez çocuklardaki yağ dokusunda ARA ve DHA düzeyleri daha yüksektir,⁵⁶ fakat ARA ve DHA yağ dokusundaki yağ asitlerinin %0.5'inden az bir kısmını oluşturdukları için, küçük farklılıkların fizyolojik anlamı belirsizdir. Ayrıca, obezitede dolaşım ya da dokudaki yağ asitleri arasındaki farklılıkların metabolik dengesizliğe mi bağlı olduğu yoksa ona katkıda mı bulunduğu da açık değildir.

Çocuklarda enerji ve yağ alımını azaltmaya yönelik diyetel girişimler, kısa dönemli olsa bile, artmış lipidleri, inflamatuvar sitokinleri ve oksidatif stres göstergelerini düşürmektedir.^{57,58} Bebek-

likten itibaren düşük doymuş yağ asitlerini sürdürmeye yönelik tavsiyelerle sonraki çocukluk döneminde daha olumlu insülin direnci de sağlanmaktadır.⁵⁹ Hipokalorik, düşük yağ içerikli, yağdan fakir yerine yağlı balık etinin erişkinlerde iskelet kası fosfolipidi olan ARA ve DHA'yı ve insülin duyarlılığını arttırması, fazla enerji ve yağın bozuk ÇDYA metabolizmasına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.⁶⁰ *Trans* yağ alımının %3'ün üzerine çıkışı anne sütüyle beslenen bazı bebeklerde ve küçük çocuklarda görülmektedir^{20,26,31} ve erişkinlerde oksidatif stresi, inflamatuvar mediyatörleri ve KVH riskini arttıran düzeylerin üzerindedir.^{46,49,61} Bununla birlikte, yüksek linoleik asit veya *trans* yağ asitlerinin çocuklardaki olumsuz etkilerine dair klinik kanıt yoktur.

SONUÇ

Obezite ve ilişkili birçok yandaş hastalıklar ve birçok immün ve inflamatuvar bozukluklar çocuklarda küçük yaşlardan itibaren artmaktadır. Akla yakın biyolojik mekanizmalar diyetel yağ içeriğinin yüksek bir inflamatuvar duruma katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. *Cis*-tekli doymuş yağ asitlerinin esas yağ asidi olduğu, doymuş yağ asitlerinin az ve bitkisel sıvı yağlardan gelen *trans* yağ asitlerinin uzaklaştırıldığı, orta derecede linoleik asit içeren, ARA, EPA ve DHA arasındaki dengenin korunduğu yaşa uygun enerji alımının idame ettirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

• özel ilgi uyandıran

•• önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

1 Burke V. Obesity in childhood and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33:831-837.

• Çocuklardaki obezite ve metabolik sendromun tahmin göstergeleri ve eğilimlere dair yakın zamanlı bir derleme.

2 Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, et al. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment beyond body weight. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:435-468.

3 Kaufan FR. Obesity and type 2 diabetes in children and youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2006; 13:332-337.

• Çocuklardaki tip 2 diyabet, risk faktörleri, tanı ve tedaviye dair yakın tarihli bir derleme.

4 de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghiz E. Comparison of the WHO Child Growth Standards and the CDC 2000 Growth Charts. *J Nutr* 2007; 137:144-148.

- Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve DSÖ büyüme eğrilerini kullanarak yapılan çuklardaki bu büyüme kıyaslaması, bebeklerde büyüme hızındaki değişikliğin belirlenmesinde büyüme eğrisi standartlarının altını çizmektedir.
- 5 Schwarzenberg SJ, Sinaiko AR. Obesity and inflammation in children. *Paediatr Resp Rev* 2006; 7:239-246.
- Çocuklarda obezite ilişkili inflamasyona dair yakın tarihli etraflı bir derleme.
- 6 Frayn KN, Fielding BA, Karpe F. Adipose tissue fatty acid metabolism and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 409-415.
- 7 Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-2556.
- 8 Singhal A. Nutritional interventions in infancy and childhood for prevention of atherosclerosis and the metabolic syndrome. In: Lucas A, Sampson HA (Eds.), *Primary prevention in by nutrition intervention in infancy and childhood*. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2006; 57:15-30.
- Aterosklerozun çocuklukta kökeni, çocuklukta metabolik sendrom ve erişkindeki hastalıkların yaşamın erken dönemindeki kökenlerine dair yakın tarihli bir derleme.
- 9 Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D, et al. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. *Pediatrics* 2006; 117: 220-223.
- Bu makale obez çocukların yağ dokusunda erken adiposit dejenerasyonu, makrofaj toplanması ve inflamasyona dair histolojik kanıtlar sunmaktadır.
- 10 Atabek ME, Piron O, Kivrak AS. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. *Pediatr Res* 2007;61: 345-349.
- Bu yakın tarihli çalışma 50 obez çocukta karotid intima mediya kalınlığı ile insülin duyarlılığı arasında ilişki olduğunu, buna karşılık geleneksel lipid risk faktörleri veya homosisteinle ilişki bulunmadığını göstermektedir.
- 11 Canete R, Gil-Campos M, Aguilera CM, Gil A. Development of insulinresistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr* 2007; In press.
- 12 Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, et al. A pro-inflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2541-2546.
- 13 Sharma AM, Staels B. Review: peroxisome proliferator-activated receptor α and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Endocrinol Metab* 2007; 92:386-395.
- Yağ dokusundaki PPAR γ ve PPAR γ aktivasyonunun adipositlerden adipokin ve EOYA, ve makrofajlardan inflamatuvar mediyatörlerin salınımının düzenlenmesinde potansiyel faydasına dair etraflı ve yetkin bir derleme.
- 14 Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obesity Rev* 2007; 8:41-44.
- 15 Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity primarily due to nonfat cells. *Vitamin Horm* 2006; 74: 44-47.
- 16 Lopez-Soriano J, Chiellini C, Maffei M, et al. Roles of skeletal muscle and peroxisome proliferator-activated receptors in the development and treatment of obesity. *Endocrine Rev* 2006; 27:318-329.
- PPAR'lar üzerine özellikle iskelet kasının lipid metabolizmasındaki rolüne odaklanan yakın tarihli bir derleme.
- 17 Yim JE, Heshka S, Albu J, et al. Intermuscular adipose tissue rivals visceral adipose tissue in independent associations with cardiovascular risk. *Int J Obes (Lond)* 24 April 2007; Epub ahead of print. doi:10.1038/sj.ijo.0803621.
- Bu yakın tarihli çalışma, intramüsküler yağ dokusunun, diğer bölgelerdeki yağ dokusu için yapılan kontrolden sonra, açlık glukozu ile bağımsız olarak ters ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur.
- 18 Wu CH, Heshka S, Wang J, et al. Truncal fat in relation to total body fat: influences of age, sex, ethnicity and fatness. *Int J Obes (Lond)* 24 April 2007; Epub ahead of print. doi:10.1038/sj.ijo.0803624.
- Gövdesele yağ birikiminde etnisitenin etkisini gösteren yakın tarihli bir çalışma.
- 19 Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 2003; 143 (Suppl 4):S1-S8.
- 20 Innis SM. Human milk: maternal dietary lipids and infant development. *Proc Br Nutr Soc* 2007; 66:397-404.
- Maternal diyetdeki yağ asitlerinin doğumdan önce ve sonra esansiyel yağ asitlerinin bebeğe transferi üzerindeki etkilerine dair yakın tarihli bir derleme.
- 21 Burdge GC. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. *Prostaglandin Leukotriene Essent Fatty Acids* 2006; 75:161-168.
- 22 Goyens PL, Spiker ME, Zock PL, et al. Compartmental modeling to quantify alpha-linolenic acid and conversion after longer term intake of multiple tracer boluses. *J Lipid Res* 2005; 46:1474-1483.
- 23 Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, et al. Long-chain conversion of [1-¹⁴C] linoleic acid and alpha linolenic acid in response to marked changes in other dietary intake in men. *J Lipid Res* 2005; 46:42-50.
- 24 Liou A, King DJ, Zibrik D, Innis SM. Decreasing linoleic acid with constant alpha linoleic acid in dietary fats increases (n-3) polyunsaturated fatty acids in plasma phospholipids in healthy men. *J Nutr* 2007; 137:1-8.
- Bu randomize diyet girişimi linoleik asit alımını azaltmanın dolaşımdaki araşidonik asiti etkilemediğini, ama EPA'yı arttırdığını göstermiştir.
- 25 Calder PC. N-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1505S-1519S.
- 26 Innis SM. Trans fatty intakes during pregnancy, infancy and early childhood. *Atheroscler Suppl* 2006; 7:17-20.
- 27 Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005; 26 (Suppl A):S70-S75.
- 28 Elias SL, Innis SM. Newborn infant plasma transconjugated linoleic, n-6 and n-3 fatty acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation and birth weight and length. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 804-814.
- 29 Yuhas R, Pramuk K, Lien EL. Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA. *Lipids* 2006; 41:851-858.
- 30 Friesen RW, Innis SM. Trans fatty acids in human milk in Canada: a decline with the introduction of trans fat food labelling. *J Nutr* 2006; 136:1-4.

- 31 Innis SM, Vaghri Z, King DJ. N-6 docosapentaenoic acid is not a predictor of low docosahexaenoic acid status in Canadian preschool children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 768-773.
- 32 Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, Letts LE. Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology and therapeutic frontiers. *Curr Opin Med Chem* 2007; 7:311-340.
- 33 Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. *Annu Rev Nutr* 2006; 26:45-73.
- 34 Medhora M, Dhanasekaran A, Gruenloh SK, et al. Emerging mechanisms for growth and protection of the vasculature by cytochrome P450-derived products of arachidonic acid and other eicosanoids. *Prostaglandin Other Lipid Mediat* 2007; 82:19-29.
- 35 Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005; 6:1191-1197.
- 36 Ailhand G, Massiera F, Weill P, et al. Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res* 2006; 45:203-236.
- 37 Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. N-3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1520S-1525S.
- 38 Feige JN, Gelman L, Michalik L, et al. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activator receptors are nuclear receptors at the cross roads of cellular functions. *Prog Lipid Res* 2006; 45:120-159.
- 39 Lombardo YB, Chicco AG. Effect of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem* 2006; 17:1-13.
- Balık yağındaki n-3 yağ asitlerinin yağ dokusu ve iskelet kasındaki yağ ve sukrozla uyarılan değişiklikler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalara dair, dislipidemi, glukoz homeostazisi ve insülin direncine odaklı yakın tarihli bir derleme.
- 40 McAuley KA, Mann JI. Nutritional determinants of insulin resistance. *J Lipid Res* 2006; 47:1668-1676.
- 41 Chapkin RS, Davidson LA, Ly L, et al. Immunomodulatory effects of (n-3) fatty acids: putative link to inflammation and colon cancer. *J Nutr* 2007; 137:200S-204S.
- 42 Armoni M, Bar-Yoseph F, Milo S, Karmelli E. Free fatty acids repress GLUT4 gene expression in cardiac muscle via novel response elements. *J Biol Chem* 2005; 280: 34786-34795.
- 43 Jové M, Planavila A, Sanchez RM, et al. Palmitate induces tumor necrosis factor expression in c2c12 skeletal muscle cells by a mechanism involving protein kinase c and nuclear factor-kb activation. *Endocrinology* 2006; 147:552-561.
- 44 Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001; 276:16683-16689.
- 45 Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, et al. Role of the Toll-like receptor 4, NF-kappa b pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:84-91.
- Bu çalışmalar Çan-benzeri reseptör 4 ligandı olarak adipositler-den salgılanan doymuş yağ asitlerini NF- κ B aktivasyonundan ve adipositlerde ve makrofajlardaki inflammatuar değişikliklerden sorumlu tutmaktadır.
- 46 Kuhnt K, Wagner A, Kraft J, et al. Dietary supplementation with 11trans- and 12trans-18:1 and oxidative stress in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:981-988.
- Normal ağırlıklı bireylerde enerjinin %30'unun 6 g/gün verilen trans yağ asitlerinden elde edildiği 6 hafta süreli yağ içerikli diyetle yapılan randomize girişim idrardaki oksidatif stres göstergelerini arttırmış, ancak dolaşımdaki inflammatuar mediyatörlerde etkisi olmamıştır.
- 47 Ghosh S, Kewalramani G, Yuen G, et al. Induction of mitochondrial nitrate damage and cardiac dysfunction by chronic provision of dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Free Radic Biol Med* 2006; 41: 1413-1424.
- 48 Viswanathan S, Mammock BD, Newman JW, et al. Involvement of C4P 2C9 in mediating the proinflammatory effects of linoleic acid in vascular endothelial cells. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:502-510.
- 49 Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005; 138:562-566.
- 50 Denburg JA, Hatfield HM, Cyr MM, et al. Fish oil supplementation modifies neonatal progenitors at birth in infants at risk of atopy. *Pediatr Res* 2005; 67:276-281.
- 51 Dunstan JA, Mori TA, Borden A, et al. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:442-448.
- 52 Gold DR, Willwerth BM, Tantisira KG, et al. Associations of cord blood fatty acids with lymphocyte proliferation, IL-13 and IFN- γ . *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:931-938.
- 53 Klein-Platat C, Drai J, Oujaa M, et al. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1178-1184.
- 54 Karlsson M, Mårild S, Brandberg J, et al. Serum phospholipid fatty acids, adipose tissue, and metabolic markers in obese adolescents. *Obesity* 2006; 14:1931-1939.
- 55 Okada T, Furuhashi N, Kuromori Y, et al. Plasma palmitoleic acid content and obesity in children. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:747-750.
- 56 Aldamiz-Echevarria L, Prieto JA, Andrade F, et al. Arachidonic acid content in adipose tissue is associated with insulin resistance in healthy children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:77-83.
- 57 Chen AK, Roberts CK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children. *Metabolism* 2006; 55:871-878.
- Fazla kilolu çocuklarda yapılan bu kısa süreli diyet girişimi vücut yağındaki orta dereceli bir düzelmeye birlikte metabolik sendromda iyileşme olduğunu göstermiştir.
- 58 Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis* 2007; 191:98-106.
- Bu yakın tarihli çalışma fazla kilolu çocuklarda düşük yağ içerikli diyetle kısa süreli diyet modifikasyonunun çeşitli inflammatuar sitokinleri azalttığını bildirmiştir.

- 59 Kaitosaari T, Rohnemaa T, Vikari J, et al. Low-saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children. The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) Study. *Diabetes Care* 2006; 29:781-785.
- Bu önemli longitüdinel çalışma bebeklikten itibaren düşük doymuş yağ alımının sürdürülmesi için yapılan diyet tavsiyesinin çocukluğun sonraki dönemlerinde insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.
- 60 Haugaard SB, Madsbad S, Hoy CE, Vaag A. Dietary intervention increases long chain n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in skeletal muscle phospholipids of obese subjects. Implications for insulin sensitivity. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 169-178.
- Bu 6 aylık hipokalorik düşük yağ içerikli diyet girişimi kas fosfolipidinde araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asidin arttığını, ve insülin duyarlılığında düzelmeye olduğunu göstermiştir.
- 61 Mozaffarian D, Katan MG, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1601-1613.