

Diyetsel Etmenler, Tip 2 Diyabet ve İnflamasyon

Dietary Factors, Type 2 Diabetes and Inflammation

Tuba Yalçın, Neslişah Rakıcioğlu

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:
Tuba Yalçın

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokkan, 06100 Sımanpazarı, Ankara, Türkiye
T: +90 533 354 62 06 E-mail: neslisah@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 27.08.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 17.10.2018

Öz

Adipoz doku: İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktör- (TNF-), C-Reaktif Protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçler ve adiponektin gibi adipokinleri salgılayan en önemli endokrin organlardan biridir. Tüm bu inflamatuvar faktörler inflamasyon, inflamatuvar yanıt ve Tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Modern toplumlarda majör dejeneratif hastalıkların oluşumunda kronik inflamasyonun artan rolü, araştırmacıların beslenme ve diyet örüntüsünün inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini araştırmaya yönlendirmiştir. Bu derlemede inflamasyon gelişiminde iyi bilinen bir belirteç olan CRP, diyabetle güçlü şekilde ilintili olan inflamatuvar belirteçlerden TNF- ve IL-6, ve insülin duyarlılığı ile ilişkili olan adipoz doku sitokinlerinden adiponektin üzerinde durulmuş; diyetel etmenlerin, Tip 2 diyabet ve inflamasyon üzerindeki etkisi tartışılmıştır. (**Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):686-694**)

Anahtar
Kelimeler

Diyabet; adiponektin; inflamatuvar belirteçler; diyetel faktörler; glisemik yük

Abstract

Adipose tissue is one of the most important endocrine organ that release inflammatory markers such as Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor- (TNF-), C-Reactive Protein (CRP) and adipokines like adiponectin. All of these inflammatory factors are related to inflammation, inflammatory response and Type 2 Diabetes. The increased role of chronic inflammation in the formation of major degenerative diseases in modern societies led researchers to investigate the effects of nutrition and dietary patterns on inflammatory markers. This review focuses on C-reactive protein (CRP), a well-established marker of the development of inflammation, on TNF- and IL-6, inflammatory markers strongly associated with diabetes, and on adiponectin, a cytokine produced by adipose tissue and associated with insulin sensitivity; the effects of dietary factors on Type 2 diabetes and inflammation was discussed. (**Sakarya Med J, 2018, 8(4):686-694**).

Keywords Diabetes; adiponectin; inflammatory markers; dietary factors; glycemic load

Giriş

Tip 2 diyabet, dünya çapında yaygınlığı giderek artan ve kronik komplikasyonlarının sık gelişmesi nedeniyle tedavi maliyetlerinin de arttığı ciddi bir halk sağlığı sorunudur.¹ Tip 2 diyabette, bozulmuş insülin salınımı, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glikoz üretimi gibi patofizyolojik anormallikler görülmektedir.² İnsülin direncine yol açan en önemli nedenlerden biri ise aşırı adipozitedir.³ Artan diyabet riski ile ilişkilendirilen aşırı adipozite durumu, obezite olarak adlandırılmakta ve düşük dereceli sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir.⁴ Adipoz doku, enerji depo organı olmasının yanında IL-1, IL-6, CRP ve TNF- gibi inflamatuvar belirteçler ile adiponektin, leptin ve rezistin gibi bir dizi adipokini de salgılayan önemli bir endokrin organdır.² Söz konusu inflamatuvar belirteçler, oksidatif stresi uyarmakta ve inflamasyona neden olmakta, insülin direncinin ilerlemesinde ve Tip 2 diyabet gelişiminde anahtar rol oynamaktadır.⁵ Diyabetli bireylerde sık görülen, özellikle abdominal obezitedeki karın içi yağ dokusu, düşük seviyeli kronik inflamatuvar durumun önemli bir belirleyicisidir.⁴

İnflamasyonun, insülin direnci ile sıkı sıkıya ilişkili olduğu giderek daha net hale gelmiştir.⁶ Diyabette inflamatuvar mekanizmaların rolü ve komplikasyonlarının araştırılması, hastalığın başlangıcı ve ilerleyişinin altında yatan süreçler hakkında fikir sahibi olmamızı sağlaması açısından önemlidir. Tip 2 diyabetin inflamatuvar temelini daha iyi anlaşılması, şu anda kullanılan farmakolojik olan/olmayan müdahalelerin yanı sıra tıbbi beslenme tedavisine yeni yaklaşımlar getirmek açısından değerli olabilir.⁷ Bu şekilde, majör dejeneratif hastalıkların oluşumunda önemli rolü olan kronik inflamasyonun önlenmesi amaçlanmaktadır.

Tip 2 Diyabet Ve İnflamasyon

İnflamatuvar süreçler, glikotoksisite (kan glikoz düzeyinin aşırı yükselmesi), lipotoksisite (kas, karaciğer ve pankreas dokusunda aşırı yağ depolanması) ve oksidatif stres (vücutta serbest radikal düzeyinin artması) gibi patolojik mekanizmalar ile yakından ilişkilidir.⁸ Bunlar, diyet bileşenleri, fiziksel hareketsizlik, sigara, alkol tüketimi ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri gibi bir dizi faktörden etkilenebilmektedir.⁹ Bu uyarılar, çeşitli dokulardan pro-inflamatuvar faktörlerin salınımını artırarak insülin direnci, hücre disfonksiyonu ve nihayetinde Tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanan kronik düşük dereceli inflamasyona neden olmaktadır.¹⁰ Bu durum dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin 2-3 misli artışı olarak tanımlanmaktadır.² İnsülin direncinin de oksidatif stresin tetiklediği inflamatuvar mekanizmalar tarafından şiddetlenen bir süreç olduğu bilinmektedir.¹¹ Diyabetik komplikasyonların klinik bulguları ortaya çıkmadan önce oksidatif stres olduğu ve bu durumun hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı belirlenmiştir.¹³

İnflamatuvar Belirteçler

Literatürde, Tip 2 diyabetin altında yatan kronik inflamatuvar durum ile ilişkili biyolojik belirteçler ve birbirleri ile olan etkileşimlerine yönelik çalışmalar artmaktadır. Adipositler tarafından salgılanan TNF- , inflamatuvar yanıtı artıran ve düşük insülin duyarlılığı ile ilişkili olan pro-inflamatuvar bir sitokindir.¹³

Pro-inflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF- , bir diğer inflamatuvar belirteç olan CRP'nin hepatik üretimini uyarmaktadır.¹⁴ Buna karşılık, adiponektin, anti-inflamatuvar özellik gösteren ve insülin duyarlılığını artırıcı etkinliği olan bir hormondur.¹⁵⁻¹⁷ Tip 2 diyabet varlığında, bu inflamatuvar belirteçlerin serum düzeylerinde değişiklikler gözlemlenmektedir. Aşağıda literatürde en çok yer alan inflamatu-

var belirteçler ve sitokinlerin birbirleri ile olan etkileşimleri, Tip 2 diyabet gelişimi ve hastalığın seyri üzerindeki etkileri özetlenmiştir.

Tümör Nekroz Faktör- :

Pro-inflamatuvar bir sitokin olan TNF-, glikoz ve lipit metabolizmasını etkilemekte; insülinin etkisini ve pankreas hücre fonksiyonunu inhibe ederek Tip 2 diyabet ile ilişkili sistemik insülin direncinde, önemli rol oynamaktadır.^{18,19} Hotamışlıgil ve arkadaşları obez ve diyabetik ratlarda TNF-salınımının anlamlı şekilde yüksek olduğunu belirtmiş; bununla birlikte ortamdaki TNF-eseptör sayısının artırılmasıyla, TNF-düzeyinin düştüğü ve bu yolla insülin direncinde de azalma gözlendiğini rapor etmiştir.²⁰ Sonraki yıllarda yapılan araştırmaların verileri, insanlarda da TNF-'nın adipoz dokudan salındığını ve ağırlık kaybı ile TNF-salınımının azaldığını göstermektedir.^{21,22}

İnterlökin-6:

İnsülin direnci ile ilişkilendirilen pro-inflamatuvar sitokinlerden bir diğeri de IL-6'dır. İnterlökin-6, lökositler, endotelial hücreler ve adipositler de dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir.²³ İmmün yanıtı, akut faz yanıtı ve inflamasyonu düzenlemede görev almaktadır.²⁴ İnflamasyonun inhibisyonu, insülin sekresyonunun ve/veya duyarlılığının artırılmasında kritik öneme sahiptir.²⁵ İnterlökin-6'nın obezite ve insülin direnci üzerindeki etkisi, bu konuda yıllarca süren araştırmalara rağmen hala tartışmalıdır. Dolaşımdaki ana kaynağı adipoz dokudur ve düzeyi obezite varlığında artmaktadır. Obez bireylerde yağ kütlesinin azaltılması, IL-6 düzeyini de azaltmaktadır.²⁶ Adipositlerde aşırı IL-6 üretimi, insülin duyarlılığının azalması ile ilişkilidir ve bu etkiyi adiponektin sekresyonunu azaltarak sağladığı düşünülmektedir.²⁷ Bununla birlikte karaciğerde insülin sinyalizasyonunun bozulmasına neden olarak insülin direnci patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.²⁶

C-Reaktif Protein:

CRP, enfeksiyon, inflamasyon ve doku hasarına karşı gelişen akut faz yanıtın önemli bir bileşeni ve sistemik inflamasyonun işaretidir. Kronik inflamatuvar hastalık veya enfeksiyon durumunda serum CRP düzeyi yükselmektedir.²⁸ CRP, çoğunlukla karaciğerde sentezlenmektedir. Hepatositlerden salınımında özellikle IL-6 oldukça önemlidir; bununla birlikte TNF-da CRP salınımını etkilemektedir.²⁹⁻³¹ Obez bireylerde, dolaşımdaki CRP düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiş; bu ilişkinin kadınlarda erkeklerden daha güçlü olduğu rapor edilmiştir.^{29,32} Tip 2 diyabetli bireylerde ve insülin direnci olanlarda da serum CRP düzeyinin arttığı bildirilmektedir.^{29,31} Wang ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz sonucunda, artmış IL-6 ve CRP düzeyinin ve dolayısıyla kronik inflamasyon durumunun, Tip 2 diyabet riskini önemli derecede artırdığını ortaya koymaktadır.²³ Benzer şekilde Dehghan ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka meta analizde de CRP ile diyabet riski arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir.³³

Adiponektin:

Hücrelere glikoz alımı, glikoneogenez ve yağ asidi oksidasyonu gibi bir dizi metabolik süreci düzenleyen protein yapıda bir hormondur.² Diğer birçok adiposit türevi hormondan farklı olarak dolaşımdaki adiponektin düzeyi, obezlerde azalmaktadır.³⁴ Vücut ağırlık kaybı ise serum adiponektin seviyesinde artışa yol açmaktadır.³⁵ Enerji kısıtlamasının adiponektin düzeyi üzerindeki etkisine yönelik yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Rapor edilen bulguların farklılığı kısmen çalışmalarda enerji sınırlamasının süresi, ağırlık kaybı oranları, kaybedilen adipoz doku türü (viseral veya subkutan yağ doku), uygulanan diyet tedavisinin türü veya çalışma popülasyonunun obezite durumu ile

açıklanabilir.^{36,37}

Serum adiponektin düzeyinin düşüklüğü, Tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.³⁸ Yapılan prospektif çalışmalarda, adiponektin düzeyi yüksek olan bireylerde Tip 2 diyabet riskinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir.³⁹⁻⁴¹ Adiponektin, insülin direnci ve Tip 2 diyabete neden olabilecek metabolik bozuklukların baskılanmasında önemli rol oynamaktadır.² Özellikle kas ve karaciğer dokuları olmak üzere farklı dokularda insülin duyarlılığında iyileşme sağlayabilmekte ve insülin direncini tersine çevirebilmektedir.^{27,42,43} İn vitro koşullarda ve hayvan modellerinde, adiponektinin insülin duyarlılığını artırıcı özellikte olduğu ve hücre fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir.^{44,45} İnsan çalışmalarında ise hipoadiponektineminin, insülin direnci ile ilişkili olduğu ve uzun vadede Tip 2 diyabet riskini artırdığı rapor edilmiştir.^{39,46,47}

Adiponektinin anti-inflamatuvar etkisi de olduğu belirtilmektedir. İn vitro koşullarda adiponektinin endotelial hücrelerin inflamatuvar yanıtını azalttığı, makrofaj fonksiyonlarını inhibe ettiği ve adipositlerden sitokin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir.⁴⁸⁻⁵⁰ Serum adiponektin düzeyi ile inflamasyonda azalma, glisemik kontrolün iyileşmesi ve kan lipit profilinin düzelmesi (özellikle HDL (high density lipoprotein) kolesterolün artması ve TG (trigliserit) düzeyinin düşmesi) arasında pozitif bir ilişki varken; CRP ile arasında negatif ilişki olduğu belirlenmiştir.^{51,52}

Besin Öğelerinin İnflamasyon Üzerine Etkisi

Modern toplumlarda majör dejeneratif hastalıkların oluşumunda kronik inflamasyonun artan rolü, araştırmacıları beslenme ve diyet örüntüsünün inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini araştırmaya yönlendirmiştir.⁵³ Diyet örüntüsü, anti-ve/veya pro-inflamatuvar sitokinler ve adipokinler arasındaki dengeyi etkileyebileceğinden, kronik düşük dereceli inflamasyon, bireyin beslenme alışkanlıklarından etkilenmektedir.⁵⁴

Karbonhidratlar ve Glisemik İndeks, Glisemik Yük: Son yıllarda farklı karbonhidrat türlerinin, postprandial glikoz, insülin yanıtı ve inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Yapılan hem deneysel hem de gözlemsel çalışmalar, tam tahıllı ve/veya diyet lifi yüksek besin alımının IL-6, TNF- , CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin serum düzeyini düşürmede etkili olduğunu göstermektedir.^{55,56} Bununla birlikte karbonhidrat ve posanın farklı türleri, postprandial glikoz ve insülin yanıtı üzerinde farklı etkiler oluşturmaktadır. Bu bağlamda Jenkins, farklı besinlerdeki karbonhidratların oluşturduğu glisemik yanıtı belirlemek amacıyla glisemik indeks (Gİ) kavramını ortaya atmıştır.⁵⁷ Glisemik yük (GY) ise, besinin içerdiği karbonhidrat türünün yanı sıra miktarının da dikkate alındığı bir kavramdır.⁵⁸ Kuramsal olarak, Gİ/GY'si yüksek besinlerin sıklıkla tüketilmesi sonucu tekrarlanan postprandial hiperglisemi ve hiperinsülinemi, birçok mekanizmayla insülin direnci, hücre disfonksiyonu ve inflamasyona neden olabilmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda diyetin Gİ ve GY'sinin obezite, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen; inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi net olarak ortaya konulmamıştır.⁵⁸⁻⁶⁰ Kelly ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmanın sonucunda Gİ'si yüksek diyetle beslenenlerde serum TNF- ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmişken; Vrolix ve Mensink diyetin Gİ ve GY'sinin inflamatuvar belirteçlerden TNF- ve IL-6 üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını rapor etmiştir.^{61,62}

Posa: Posanın, ağırlık kaybının ve kilo kontrolünün sağlanmasındaki etkinliği, yapılan çalışmalarda

rapor edilmiştir.^{63,64} Diyabetik bireylerde gelişen inflamasyon durumuna obezitenin ciddi katkısı olduğu düşünüldüğünde, diyet posasının inflamatuvar yanıtı iyileştirmedeki etkinliği oldukça önemlidir.⁶⁵ Diyet posası, lipit oksidasyonunu azaltmakta ve bu yolla vücutta inflamasyonu önleyici etki göstermektedir. Düşük posalı diyet ise hiperglisemiye neden olmakta ve IL-6, IL-18 ve TNF- gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırmaktadır. İnterlökin-6, CRP üretiminde birinci derecede rol oynamaktadır; bu nedenle IL-6 düzeyinin artması, serum CRP düzeyinin de artışına neden olmaktadır.⁶⁶ Yapılan iki epidemiyolojik çalışmanın verileri, artmış diyet posası tüketiminin, düşük CRP düzeyi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir.^{67,68} Diyet posasının vücuttaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyini düşürücü etkisinin yanında insülin duyarlılığını artırdığı, postprandiyal hiperglisemiye azalttığı, kan lipitlerini iyileştirdiği ve kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir.⁶⁵ Bu metabolik bozuklukların düzeltilmesi inflamatuvar yanıtı iyileştirmede yardımcı olacaktır.

Proteinler: Diyetin protein içeriğinin, alınan proteinin kaynağına (hayvansal veya bitkisel) bağlı olarak sağlık üzerinde farklı etkilere neden olabileceği bildirilmiştir.⁶⁹ Diyetteki protein türünün Tip 2 diyabet üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırmasında (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-EPIC) bitkisel kaynaklı olmayan proteinlerin, yüksek diyabet riski ile ilişkili olduğu bildirilmişken; yapılan bir meta analizin sonuçları ise hayvansal proteinlerin diyabet ile ilişkili bulunmadığını göstermiştir.^{70,71} Diyetle alınan proteinin türü ve miktarının inflamasyon üzerindeki etkilerine yönelik literatürdeki çalışmalar da tartışmalı sonuçlar ortaya koymaktadır.^{72,73} DIOGenes (Diet, Obesity and Genes) çalışmasının sonuçları diyetin protein içeriğinin değiştirilmesinin, inflamatuvar belirteçlerin düzeyini, özellikle de hs-CRP konsantrasyonunu etkilediğini göstermektedir.⁷⁴ Rotterdam çalışmasında ise sadece işlenmiş et tüketimi ile yüksek CRP düzeyi ilişkili bulunmuş; toplam kırmızı et tüketimi ile CRP arasında anlamlı bir ilişki rapor edilmemiştir.⁷⁵ Yapılan bir başka çalışmada diyete yumurta eklenmesinin, yumurta tüketmeyen grup ile kıyaslandığında CRP düzeyinde anlamlı düşüşe neden olduğu belirtilmiş; bu etki yumurtanın içeriğindeki luteinin, inflamatuvar yanıtı azaltıcı etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Yine aynı çalışmada yumurta tüketen grupta serum adiponektin düzeyinin ise belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Adiponektin düzeyindeki artış, yumurtanın içeriğindeki antioksidan öğelerin (lutein ve zeaksantin), adiponektin ekspresyonunu inhibe etme kabiliyetine sahip inflamatuvar sitokinlerin etkisini azalttığı şeklinde açıklanmıştır.⁷⁶

Yağlar: Diyetin w-3 yağ asidi içeriği ile inflamatuvar belirteçler arasında ters ilişki olduğu belirtilmektedir. MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) çalışmasının sonuçları, w-3 yağ asidi alımının serum IL-6 düzeyi ile ters ilişkili olduğunu göstermektedir.⁷⁷ Sağlıklı bireyler ile yapılan bir çalışmada, w-3 yağ asitlerinden eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) alımının TNF- belirteçlerinin serum düzeyi ile ters ilişkili olduğu; bununla birlikte hem w-3 hem de w-6 yağ asitlerinin yüksek miktarda tüketiminin vücutta inflamasyon düzeyinin düşürülmesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.⁷⁸ W-6 yağ asidi serisinden olan Linoleik asit (LA) içeriği zengin diyetin insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir.⁷⁹ Ancak yüksek LA tüketiminin pro-inflamatuvar ve trombojenik etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir.⁸⁰

LA, araşidonik asite (AA) dönüşebilmekte ve bu durum vücutta inflamasyona neden olan pro-inflamatuvar sitokin sentezini artırabilmektedir.⁸¹ Tekli doymamış yağ asidi (TDYA) veya oleik asit içeriği zengin diyetle beslenmenin inflamasyonu azaltabileceği belirtilmektedir.⁸² Oleik asit tüketimi düşük popülasyonla kıyaslandığında, TDYA yönünden zengin beslenen toplumlarda, inflamatuvar belirteçlerin düzeyinin belirgin şekilde düşük olduğu gözlenmiştir.⁸³ Tekli ve çoklu doymamış yağ

asitlerinin aksine, doymuş yağ asitleri inflamasyon ile pozitif ilişkili bulunmuştur.⁶⁷ Kesitsel bir çalışma olan Hemşireler Sağlık Çalışması'nda trans yağ asidi alımının sadece yüksek beden kütle indeksine sahip kadınlarda, IL-6 ve CRP ile pozitif ilişkili olduğu rapor edilmiştir.¹⁰ Tannock ve arkadaşlarının yaptığı girişimsel çalışmada ise kolesterol alımının sağlıklı bireylerde CRP düzeyini artırdığı belirlenmiş; fakat CRP düzeyi başlangıçta zaten yüksek olan, insülin direncine sahip obez bireylerde bu etki gözlenmemiştir.⁸⁴

Vitamin ve Mineraller: Çalışmalar, mikro besin ögesi yetersizliklerinin vücutta yağ birikimine ve kronik inflamasyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir.^{85,86} Reaktif oksijen türleri ve lipit peroksidasyonu, pro-inflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır.⁸⁷ Antioksidan özellik gösteren mikro besin ögeleri ise bu inflamatuvar yanıtı azaltmada kritik rol oynamaktadır.⁸⁸ A vitamini, vücutta pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltıcı etki göstermekte ve anti-inflamatuvar ajan olarak rol oynamaktadır.²⁵ Yapılan çalışmalarda serum karotenoid konsantrasyonunun, CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler ile ters ilişkili; adiponektin konsantrasyonu ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸⁸⁻⁹⁰ Yapılan birkaç çalışmada C vitamini alımı ile CRP ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri arasında ters ilişki olduğu rapor edilmiştir.^{87,91} Bazı kesitsel çalışmalar, D vitamini eksikliğinin IL-6, TNF- ve CRP gibi inflamatuvar sitokinlerin serum düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^{92,93} E vitamini, lipit metabolizmasında görev almakta; lipitlerin oksidasyona karşı korunması ve oksidatif hasar oluşumunun önlenmesinde etkilidir.⁹⁴ Hayvan modellerinde, E vitamininin vücutta glikoz metabolizmasına katıldığı ve Tip 2 diyabete karşı da koruyucu olabileceği gösterilmiştir.⁹⁵ Magnezyum, çinko ve krom gibi bazı minerallerin eksikliğinde bireyin glikoz intoleransına yatkınlığının arttığı ve bu durumun diyabetik komplikasyonların gelişim riskini artırdığı belirlenmiştir.⁹⁶ Diyabet varlığında demir ve manganez gibi diğer mikro besin öğelerinin metabolizmalarında da değişimlerin olduğu raporlanmaktadır.⁹⁷

Sonuç ve Öneriler

İnflamasyon, sadece diyabetin oluşumunda değil, diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar açısından da önemli bir patojenik yol olarak karşımıza çıkmaktadır. Anti-inflamatuvar süreç, hem diyabetin oluşumunu hem de diyabet ile ilişkili komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemek ya da geciktirmek açısından önemlidir. Sistemik inflamasyonu etkileyen beslenme ve yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin tanımlanması, diyabetik hastalardaki morbidite ve mortaliteyi azaltmada yardımcı olacaktır. Yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte sağlıklı bir diyetin, oksidatif stres, inflamasyon ve insülin direnci gibi metabolik hastalıkların altında yatan mekanizmaları iyileştirebileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte; bu konunun önemine ilişkin bilimsel kanıtlar henüz yeterli değildir. Bu amaçla daha fazla birey ile yürütülecek randomize, kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlarla ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence in adults for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. *Diab Res Clin Pract* 2013; 103:137-49.
- Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Genetics and Genomics* 2008; 35(6):321-6.
- Garg A. Regional Adiposity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(9):4206-10.
- Das U. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17(11):953-66.
- Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PIH, Newsholme P. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and -cell dysfunction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015; (1):15.
- Espósito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2004; 14(5):228-32.
- King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of Periodontology* 2008; 79(8):1527-34.
- Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature Medicine* 2012;18(3):363-74.
- Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2010;53(1):10-20.
- Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Josphipura K, Willett WC, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *The AJCN* 2004; 79(4):606-12.
- Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011;51(5):993-9.
- Hill MF. Emerging role for antioxidant therapy in protection against diabetic cardiac complications: Experimental and clinical evidence for utilization of classic and new antioxidants. *Current cardiologic reviews* 2008;4(4):259-68.
- Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- . *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2003; 14(5):447-55.
- Silva D, Pais de Lacerda A. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* 2012; 31(11):733-45.
- Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004; 145(1):367-83.
- Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Critical Care* 2011;15(2):221.
- Attar MJH, Mohammadi S, Karimi M, Hosseini-zhad A, Hosseini SH, Eshraghian MR, et al. Association of adiponectin with dietary factors and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2013;7(1):3-7.
- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *The J Clin Invest* 1994; 94(4):1543.
- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3):813-23.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- alpha: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science* 1993; 259(5091):87-91.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsols RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *The J Clin Invest* 1995; 95(5):2111.
- Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor- in sera of obese patients: fall with weight loss. *Int J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8):2907-10.
- Wang X, Bao W, Liu J, OuYang Y-Y, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes. *Am Diabetes Assoc* 2013.
- Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2002; 13(4):357-68.
- Zunino SJ, Storms DH, Stephensen CB. Diets rich in polyphenols and vitamin A inhibit the development of type 1 autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *The Journal of Nutrition* 2007; 137(5):1216-21.
- Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T, et al. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2014; 11(4):3586-98.
- Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and Insulin Resistance. *Int J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2):447-52.
- van Zanten JV. C - reactive protein (CRP). In: Gellman MD, Turner JR, editors. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 519-20.
- Prasad K. C Reactive Protein (CRP) Lowering Agents. *Cardiovascular Therapeutics* 2006; 24(1):33-50.
- Bozzetto L, De Natale C, Di Capua L, Della Corte G, Patti L, Maione S, et al. The association of hs-CRP with fasting and postprandial plasma lipids in patients with type 2 diabetes is disrupted by dietary monounsaturated fatty acids. *Acta Diabetologica* 2013; 50(2):273-6.
- Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016; 86:100-9.
- Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2013; 14(3):232-44.
- Dehghan A, Kardia I, de Maat MP, Uitterlinden AG, Sijbrands EJ, Bootsma AH, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes* 2007; 56(3):872-8.
- Jin Han S, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE, and Leonetti DL. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(12):4626-33.
- Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, et al. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *Journal of Internal Medicine* 2013; 274(2):163-75.
- Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol* 2004; 61(3):332-8.
- De Luis D, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Bellio D, Conde R. Effects of a low-fat versus a low-carbohydrate diet on adipocytokines in obese adults. *Hormone Research in Paediatrics* 2007; 67(6):296-300.
- Kashiwagi R, Yamada Y, Ito Y, Mitsui Y, Sakaue T, Iwamoto R, et al. Increase in adiponectin level prevents the development of type 2 diabetes in Japanese men with low adiponectin levels. *Journal of the Endocrine Society* 2018; 2(7):753-64.
- Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *The Lancet* 2003; 361(9353):226-8.
- Choi K, Lee J, Lee K, Seo J, Oh J, Kim S, et al. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol* 2004; 61(1):75-80.
- Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302(2):179-88.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Ya, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2002; 8(11):1288-95.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine* 2001; 7(8):947-53.
- Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(2):84-9.
- Turer A, Scherer P. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012; 55(9):2319-26.
- Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52(2):239-43.
- Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G, et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006; 26(12):2758-62.

48. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102(11):1296-301.
49. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96(5):1723-32.
50. Dietze-Schroeder D, Sell H, Uhlig M, Koenen M, Eckel J. Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. *Diabetes* 2005;54(7):2003-11.
51. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 28(1):119-30.
52. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 121(2):326-30.
53. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract* 2010; 25:634-40.
54. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *BJN* 2011; 106(S3):S1-S78.
55. Chuang S-C, Vermeulen R, Sharabiani MT, Sacerdote C, Saberi Hosnijeh F, Berrino F, et al. The intake of grain fibers modulates cytokine levels in blood. *Biomarkers* 2011;16(6):504-10.
56. Jaacks LM, Crandell J, Liese AD, Lamichhane AP, Bell RA, Dabelea D, et al. No association of dietary fiber intake with inflammation or arterial stiffness in youth with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2014;28(3):305-10.
57. Jenkins D, Wolever T, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *The AJCN* 1981;34(3):362-6.
58. Liu S, Chou EL. Dietary glycemic load and type 2 diabetes: modeling the glucose-raising potential of carbohydrates for prevention. *The AJCN* 2010; 92(4):675-7.
59. Sluijs I, van der Schouw YT, Spijkerman AM, Hu FB, Grobbee DE, Beulens JW. Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study. *The AJCN* 2010; 92(4):905-11.
60. Griffith JA, Ma Y, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Chiriboga DE, Stanek EJ, et al. Association between dietary glycemic index, glycemic load, and high-sensitivity C-reactive protein. *Nutrition* 2008; 24(5):401-6.
61. Kelly KR, Haus JM, Solomon TP, Patrick-Melin AJ, Cook M, Rocco M, et al. A low-glycemic index diet and exercise intervention reduces TNF in isolated mononuclear cells of older, obese adults. *The Journal of Nutrition* 2011; 141(6):1089-94.
62. Vrolix R, Mensink RP. Effects of glycemic load on metabolic risk markers in subjects at increased risk of developing metabolic syndrome. *The AJCN* 2010; 92(2):366-74.
63. Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutrition Reviews* 2001; 59(5):129-39.
64. Slavin JL. Dietary fiber and body weight. *Nutrition* 2005; 21(3):411-8.
65. Anderson JW, Baird P, Davis RH, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutrition Reviews* 2009; 67(4):188-205.
66. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *The AJCN* 2006; 83(4):760-6.
67. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92(11):1335-9.
68. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data. *The Journal of Nutrition* 2004; 134(5):1181-5.
69. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Dietary soya intake alters plasma antioxidant status and lipid peroxidation in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *BJN* 2007; 98(4):807-13.
70. Sluijs I, Beulens JW, Spijkerman AM, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care* 2010; 33(1):43-8.
71. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Coll Nutr* 2012; 31(4):243-58.
72. Hermsdorff HHM, Zulet MÁ, Abete I, Martínez JA. A legume-based hypocaloric diet reduces proinflammatory status and improves metabolic features in overweight/obese subjects. *EJCN* 2011; 50(1):61-9.
73. Santesso N, Akl E, Bianchi M, Mente A, Mustafa R, Heels-Ansell D, et al. Effects of higher-versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *EJCN* 2012; 66(7):780-8.
74. Gögebakan Ö, Kohl A, Osterhoff MA, van Baak MA, Jebb SA, Papadaki A, et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors. *Circulation* 2011;124(25):2829-38.
75. Van Woudenberg GJ, Kuijsten A, Tigchelaar B, Sijbrands EJ, Van Rooij FJ, Hofman A, et al. Meat Consumption and Its Association with C-reactive protein and Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(7):1499-505.
76. Ratliff JC, Mutungi G, Puglisi MJ, Volek JS, Fernandez ML. Eggs modulate the inflammatory response to carbohydrate restricted diets in overweight men. *Nutrition & Metabolism* 2008; 5(1):6.
77. He K, Liu K, Daviglius ML, Jenny NS, Mayer-Davis E, Jiang R, et al. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *The American Journal of Cardiology* 2009; 103(9):1238-43.
78. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003; 108(2):155-60.
79. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *The AJCN* 2012; 95(5):1003-12.
80. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:8707.
81. Gomes Lira L, Mattos Dourado Esteves Just R, Augusto Ferreira Carioa A, Moreira Lima Verde SM, Rodrigues Sampaio G, Ferraz da Silva Torres EA, Raquel Teixeira Damasceno N. Plasma and erythrocyte w-3 and w-6 fatty acids are associated with multiple inflammatory and oxidative stress biomarkers in breast cancer. *Nutrition* 2018; in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.115>
82. Palomer X, Pizarro-Delgado J, Barroso E, Vázquez-Carrera M. Palmitic and oleic acid: The yin and yang of fatty acids in type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2018; 29(3):178-90.
83. Panagiotakos DB, Dimakopoulou K, Katsouyanni K, Bellander T, Grau M, Koenig W, et al. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors. *Int J Epidemiol* 2009; 38(3):856-66.
84. Tannock LR, O'Brien KD, Knopp RH, Retzlaff B, Fish B, Wener MH, et al. Cholesterol feeding increases C-reactive protein and serum amyloid A levels in lean insulin-sensitive subjects. *Circulation* 2005; 111(23):3058-62.
85. García OP, Ronquillo D, del Carmen Caamaño M, Camacho M, Long KZ, Rosado JL. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *Nutrition & Metabolism* 2012; 9(1):59.
86. Zavala G, Long KZ, García OP, del Carmen Caamaño M, Aguilar T, Salgado LM, et al. Specific micronutrient concentrations are associated with inflammatory cytokines in a rural population of Mexican women with a high prevalence of obesity. *BJN* 2013; 109(4):686-94.
87. Ford E, Liu S, Mannino D, Giles W, Smith S. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *EJCN* 2003;57(9):1157-63.
88. Walston J, Xue Q, Semba R, Ferrucci L, Cappola A, Ricks M, et al. Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. *Am J Epidemiol* 2005; 163(1):18-26.
89. Suzuki K, Inoue T, Hashimoto S, Ochiai J, Kusuhara Y, Ito Y, et al. Association of serum carotenoids with high molecular weight adiponectin and inflammation markers among Japanese subjects. *Clinica Chimica Acta* 2010; 411(17):1330-4.
90. Hozawa A, Jacobs Jr DR, Steffes MW, Gross MD, Steffen LM, Lee D-H. Associations of serum carotenoid concentrations with the development of diabetes and with insulin concentration: interaction with smoking: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol* 2006; 163(10):929-37.

91. Woodward M, Rumley A, Lowe G, Tunstall Pedoe H. C reactive protein: associations with haematological variables, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *British Journal of Haematology* 2003; 122(1):135-41.
92. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011; 57(1):63-9.
93. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, Lombardo M, Tesaro M, Donadel G, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Internal and Emergency Medicine* 2013; 8(1):33-40.
94. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29(3):650-6.
95. Van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in US black women. *Diabetes Care* 2006; 29(10):2238-43.
96. Chen M-D, Lin P-Y, Tsou C-T, Wang J-J, Lin W-H. Selected metals status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research* 1995; 50(2):119-24.
97. Bond J, Failla ML, Unger D. Elevated manganese concentration and arginase activity in livers of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Biological Chemistry* 1983; 258(13):8004-9.