



DERLEME / REVIEW

Kronik hastalıklar ekseninde diyetle yüksek fruktoz ve doymuş yağ asitlerinin kronik düşük derece inflamasyon üzerine etkisi

The effects of dietary high fructose and saturated fatty acids on chronic low grade inflammation in the perspective of chronic diseases

Mahmut Bodur¹ , Reyhan Nergiz Ünal² 

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Turkey

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(2):685-694

Abstract

In recent years, the role of chronic low grade inflammation in the emergence of chronic diseases has been emphasized. Chronic low grade inflammation is a metabolic process characterized by systemic circulation and increased inflammatory mediators and some proinflammatory cytokines in various tissues. C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), toll like receptor-4 (TLR-4) are some proinflammatory molecules that play a role in the chronic low grade inflammation. Recent studies have shown that fructose and saturated fatty acids, which are consumed with increased consumption of processed foods in the current diet, might trigger chronic low grade inflammation. In this review, the effects of dietary high fructose and saturated fatty acids on development of chronic low grade inflammation through some proinflammatory mediators were examined.

Keywords: Saturated fatty acid, Fructose, Inflammation, Proinflammatory molecules

Öz

Son yıllarda kronik hastalıkların ortaya çıkmasında, kronik düşük derece inflamasyonun rolü üzerinde durulmaktadır. Kronik düşük derece inflamasyon, sistemik dolaşım ve çeşitli dokularda inflamatuvar medyatörlerin ve bazı proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile karakterize olan metabolik bir süreçtir. C reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-4 (IL-4), interlökin-6 (IL-6), toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) kronik düşük derece inflamasyonda rol oynayan bazı proinflamatuvar moleküllerdir. Güncel çalışmalarda, hazır ve işlenmiş besinlerin tüketimiyle artan fruktoz ve doymuş yağ asitleri alımının kronik düşük derece inflamasyon oluşumunda etkileri olduğu gösterilmektedir. Bu derlemede, diyetle yüksek fruktoz ve doymuş yağ asitleri alımının, proinflamatuvar medyatörler aracılığıyla kronik düşük derece inflamasyon oluşumuna etkisi incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Doymuş yağ asitleri, Fruktoz, İnflamasyon, Proinflamatuvar moleküller

GİRİŞ

Günümüzde kronik hastalıklar, ölümlerle sonuçlanabilen temel halk sağlığı sorunlarından biridir. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve obezite gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların prevalansının dünya genelinde giderek arttığı kayıtlara geçmektedir¹. Kronik dejeneratif hastalıkların başlangıç ve prognozunu altında yatan temel olası mekanizmanın uzun süreli düşük derecede inflamasyon ve bu süreci stimüle ettiği düşünülen

tüketime hazır yüksek yağlı ve karbonhidratlı besinler gibi faktörlerin varlığı bu alanda yapılan çalışmaları da arttırmaktadır^{2,3}.

Son yıllarda kronik hastalıkların ortaya çıkmasında kronik düşük derece inflamasyonun rolü üzerinde durulmaktadır^{4,5}. Kronik düşük derece inflamasyon, sistemik dolaşım ve çeşitli dokularda inflamatuvar medyatörlerin artışı ile karakterize olan metabolik bir süreç olarak tanımlanmaktadır⁶. C reaktif protein, TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, TLR-4 gibi moleküllerin karaciğer, adipoz doku, iskelet kası gibi çeşitli

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Reyhan Nergiz Ünal, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Turkey E-mail: rnergiz@hacettepe.edu.tr; rnergizunal@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 14.11.2018 Kabul tarihi/Accepted: 13.01.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.03.2019

dokularda artan inflamasyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır^{7,8}. Birçok diyet bileşeni, inflamatuvar medyatörlerin salınımına sebep olabilmektedir⁹. Yüksek fruktoz içeren diyetlerin insan metabolizması üzerinde etkilerini araştıran çalışmalarda, fazla miktarda fruktoz tüketiminin vücutta inflamatuvar sitokinleri artırdığı gösterilmiştir¹⁰. Fruktozun yanı sıra yüksek fruktozlu mısır şurubu ve sükröz bazlı tatlandırıcıların tüketimiyle de benzer etki gözlemlenebilmektedir¹⁰. Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetlerin TLR-4 aracılığıyla inflamatuvar yanıt oluşumunda ve adipoz doku inflamasyonunda rol oynayabildiği bildirilmiştir¹¹.

Modern diyetle hazır ve işlenmiş besinlerin tüketiminin artmasıyla birlikte fruktoz ve doymuş yağ asitleri alımı da her geçen gün artmaktadır¹². İşlenmiş besinlerle fazla miktarda alınan doymuş yağ asitleri veya fruktoz şurubu içeren diyetlerin kronik düşük derecede inflamasyona yol açarak uzun vadede kronik hastalıkların etiolojisinde yer aldığı düşünülmektedir^{9,10,13}. Bu nedenle bu derlemenin amacı, diyetle yüksek fruktoz ve doymuş yağ asitleri alımının, proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla kronik düşük derece inflamasyon oluşumuna etkisini incelemektir.

Kronik düşük derece inflamasyon

İnflamasyon, konakçıyı enfeksiyon ve çevresel hasarlardan koruyan doğal bir savunma mekanizmasıdır. Konakçıya zarar veren patojenleri inhibe etmesinin yanı sıra, doku onarımı sürecinde ve enfekte olan veya hasar görmüş dokularda homeostazın sağlanmasında etkin rol oynamaktadır^{14,15}.

İnflamasyon, akut ve kronik inflamasyon olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1)⁶. Akut inflamasyon, vücudun inflamatuvar faktörlere karşı göstermiş olduğu ilk yanıtıdır. Enfeksiyon bölgesine plazma ve lökosit transferinin artmasıyla birlikte, kısa süre içerisinde sonuçlanmaktadır¹⁴. Kronik inflamasyon ise inflamasyonlu bölgede bulunan hücrelerin progresif olarak değişikliğe uğraması ile karakterize olup, düşük ve yüksek derece kronik inflamasyon olarak sınıflandırılmaktadır. Yüksek derece kronik inflamasyonda, hasar bölgesinde ya da sistemik dolaşımda aktif inflamatuvar hücrelerin ve inflamatuvar belirteçlerin anlamlı düzeyde artışı görülmektedir¹⁶. Düşük derece kronik inflamasyonda ise inflamatuvar belirteçler minimal ya da yok denecek kadar az düzeydedir^{6,14,15} ve artan pro-

inflamatuvar sitokinlerle birlikte insüline bağımlı dokularda makrofaj ve T hücreleri başta olmak üzere immün hücrelerin dokulara infiltrasyonunda bir artış görülmektedir¹⁷. Ancak artan pro-inflamatuvar molekül düzeyleri ve immün hücre infiltrasyonu, bu dokularda herhangi bir yapısal değişikliğe ya da fonksiyonel bir bozukluğa yol açmamaktadır¹⁷. Genel popülasyonda düşük derece inflamasyonun tanımlanması için kanda CRP, lökosit seviyeleri ve platelet sayımı ile granulosit/lenfosit oranı kullanılarak oluşturulan INFLA skorlaması bulunmaktadır¹⁸. Düşük derece uzun süreli (kronik) inflamasyon, bazı kronik hastalıkların etiolojisinde yer almaktadır. Son çalışmalarda kronik düşük derece inflamasyonun, obezite ve diğer kronik hastalıkların metabolik göstergesi olmak üzere başlıca adipoz doku, karaciğer gibi çeşitli organlarda artışı gösterilmiştir.

Kronik düşük derece inflamatuvar yanıt sürecinde farklı organlardan pro-inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6), kemokinler (CCL-3, CCL-5) ve büyüme faktörleri (TGF- β) gibi peptid yapılı kimyasal maddeler salınmaktadır¹⁷. Bu süreçte, adipoz doku ve karaciğer ile diğer organlar rol oynamaktadır¹⁹. Adipoz dokuda eksprese edilen ve sistemik dolaşıma katılan inflamasyon ilişkili hormon (leptin, adiponektin, visfatin), akut faz proteinleri (CRP, SAA), proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8), kemokinler (MIP-1 α , MIP-1 β) sonucu adipoz doku inflamatuvar bir kaynağa dönüşmektedir¹⁷. Buna paralel olarak karaciğer, böbrek, iskelet kasları ve diğer dokularda artan proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8) düzeyi, serumda akut faz proteinleri (CRP, fibrinojen) ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8) artışı ile sonuçlanmaktadır.

Doku hasarı (dejenerasyon), metabolik stres, diyetle doymuş yağ asitleri ve serbest şeker (glukoz ve fruktoz gibi monosakkaritler ile sükröz veya çay şekeri gibi disakkaritler) gibi bazı besin öğelerinin aşırı alımı birçok faktörü etkileyerek inflamatuvar yanıtın başlamasına veya uzun süre devam etmesine neden olabilmektedir^{6,14}.

İnflamatuvar yanıt sürecinde tetikleyici faktörden bağımsız olarak, bazı hücre yolakları aktive olmaktadır. Bu hücre yolakları TLR ya da birçok sitokin salınımı ile endoplazmik retikulum stresinden sorumlu bir inflamazom olan nükleer faktör kapp B (NF- κ B) örnek verilebilir. Oluşan inflamatuvar yanıt, TNF- α , IL-1, IL-6, CRP gibi pro-inflamatuvar medyatörler ve CCL-3, CCL-5 gibi kemokinler ile

ICAM-1, VCAM-1 gibi adhezyon molekülleri olmak üzere birçok kimyasal medyatörün salınımına neden olmaktadır²⁰. İnflamasyon kaynağı ve tetikleyici faktörler elimine edildiğinde, kontrol mekanizmaları inflamasyonu sonlandırmak için antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-10) salınımını artırır, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1- β , IL-6)

salınımını inhibe eder. Sağlığın ve homestazın korunması için inflamasyonun kontrol altında tutulması önemlidir. Kontrol altına alınamayan inflamatuvar yanıt hücre, doku ve organ hasarına ilerleyen patolojik sonuçlara ve dejeneratif kronik hastalıkların oluşumuna neden olabilmektedir^{6,14,15}.

Tablo 1. Akut, kronik ve kronik düşük derecede inflamasyonun sınıflandırılması.

	Akut İnflamasyon	Kronik İnflamasyon	Kronik Düşük Derece İnflamasyon
Tetikleyici Faktör	Patojen, doku hasarı	Akut inflamasyonun çözümlenememesi, persistant yabancı cisim varlığı, otoimmün reaksiyonlar	Metabolik bozukluklar, bazı kronik enfeksiyonlar ve olası diyet bileşenleri
Yanıta Dahil Olan Hücreler	Nötrofiller ve diğer granülositler, mononükleer hücreler (monositler ve makrofajlar), T Hücreleri	Mononükleer hücreler (monositler, makrofajlar, T hücreleri, B hücreleri), nötrofiller, fibroblastlar	Mononükleer hücreler (monositler, makrofajlar, T ve B hücreleri), nötrofiller, adipositler
Primer Medyatörler	Vazoaktif aminler, Eikozanoidler, kemokinler ve sitokinler	Sitokinler, Kemokinler, eikozanoidler, büyüme faktörleri, reaktif oksijen türleri, hidrolitik enzimler	Sitokinler, kemokinler, adipokinler, eikozanoidler, reaktif oksijen türleri, hidrolitik enzimler
Başlangıç	Hızlı	Gecikmiş	Gecikmiş
Sonuç	Rezölüsyon, apse oluşumu, kronik inflamasyon	Doku yıkımı, fibrozis, nekrozis	Herhangi bir doku harabiyeti görülmezsizin, doku hasarı, artmış insülin direnci, intraselüler lipit birikimi

⁶⁾den uyarlanmıştır.

Kronik hastalıkların (obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus vb.) ortaya çıkışı, prognozu ve kronik hastalığa bağlı oluşan akut ve kronik komplikasyonların seyri, organizmanın inflamasyon durumundan etkilenmektedir (Tablo 2). Literatür incelendiğinde özellikle hazır ve işlenmiş besinlerin fazla tüketiminden kaynaklanan yüksek fruktoz ve doymuş yağ asitleri alımının, akut faz proteinleri, proinflamatuvar sitokinler, endotelial disfonksiyon ve oksidatif stres mekanizmalarının aktivasyonu sonucu kronik hastalıkların etiolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Kronik düşük derece inflamasyon belirteçleri olarak lökosit konsantrasyonu, serum ve plazma akut faz proteinleri ve proinflamatuvar sitokinleri ile adhezyon molekülleri konsantrasyonunun farklı yaş gruplarındaki obez bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir²¹. Bu bireylerde ağırlık kaybı sonucunda bu moleküllerin seviyelerinin azaldığı da saptanmıştır¹⁴.

Benzer şekilde inflamasyonun aterosklerozun erken patofizyolojisinde de etkin olduğu görüşü uzun süredir kabul görmektedir²². Hasar görmüş arterlerde artmış total lökosit konsantrasyonu ve buna bağlı oluşan inflamatuvar medyatörlerin salınımının, aterosklerozun ilerlemesine yol açtığı gösterilmiştir. İnflamasyon medyatörü olarak artan kemokin ve sitokin düzeylerinin köpük hücre oluşumunu uyardığı, ilerlemiş aterosklerotik plağa yol açtığı ve sonuç olarak plak yırtılmasına (rüptür) neden olduğu yayımlanmıştır²². İnflamasyonun arter duvarları üzerindeki bu rolünün yanısıra çoklu organlı kardiyometabolik disfonksiyon üzerinde de etkileri bulunmaktadır. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) lokal ve sistemik artışı sonucu adipoz doku, karaciğer ve iskelet kasında insülin sinyalizasyonundaki bozulmaların insülin direnci ile sonuçlandığı gösterilmiştir. İnsülin direnci kronik hastalıkların temelinde bulunmakta ve dokularda glukoz ve lipit metabolizmalarında bozulmalara yol açmaktadır²³.

Tablo 2. Obezite, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklarda kronik düşük derece inflamasyonla ilişkili belirteçler.

	Obezite	Tip 2 DM	Kardiyovasküler Hastalıklar
İnflamatuvar yanıtın temel moleküler düzenleyicileri	Metabolik stres durumuna yanıt olarak makrofajların adipoz dokuya infiltrasyonu, gut mikrobiyota	Metabolik stres durumuna yanıt olarak makrofajların adipoz dokuya infiltrasyonu	Damar çeperlerinde makrofajların okside-LDL seviyelerinin artışı, endotel hasar
Doku belirteçleri	Adipoz doku: inflamatuvar hücre infiltrasyonu (başlıca makrofajlarda), inflamatuvar gen ekspresyonu ve sitokin ekspresyonu	Adipoz doku: inflamatuvar hücre infiltrasyonu (başlıca makrofajlarda), inflamatuvar gen ekspresyonu ve sitokin ekspresyonu	Damar çeperi ve plaklar: makrofaj ve T hücre infiltrasyonu
Kan selüler belirteçleri	Total lökosit, total nötrofil, granülositler, monositler, T hücreleri	Total lökosit	Total lökosit
Çözünür inflamatuvar belirteçler	CRP, SAA, fibrinojen, sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, TNFR, leptin), kemokinler (MCP-1, MIP-1 α), vWF, adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, P-selektin), PAI-1, adiponektin	CRP, SAA, fibrinojen, sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, TNFR, leptin), kemokinler (CCL2, CCL3, CCL5), vWF, adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, P-selektin), PAI-1, adiponektin	CRP, SAA, fibrinojen, sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, TNFR, leptin), kemokinler (CCL2, CCL3, CCL5), vWF, adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, P-selektin), PAI-1, adiponektin

⁽⁶⁾den uyarlanmıştır. **CRP:** C reaktif protein, **SAA:** Serum Amiloid A, **TNF- α :** Tümör nekrozis faktör- α , **IL-1:** İnterlökin-1, **IL-1ra:** İnterlökin-1 reseptör antagonisti, **IL-6:** İnterlökin-6, **IL-8:** İnterlökin-8, **IL-17:** İnterlökin-17, **IL-18:** İnterlökin-18, **TNFR:** Tümör nekrozis faktör reseptör, **MCP-1:** Monosit kemotaktik proteini-1, **MIP-1 α :** Makrofaj inflamatuvar proteini-1 α , **vWf:** Von willebrand faktör, **VCAM-1:** Vasküler hücre adhezyon molekülü-1, **ICAM-1:** Hücre içi adhezyon molekülü-1, **E-selektin:** Endotelial lökosit adhezyon molekülü, **PAI-1:** Plazminojen aktivatör inhibitör-1

Fruktoz ve kronik düşük derece inflamasyon

Fruktoz vücuda birkaç farklı formda alınan ketoz yapılı bir glukoz izomeridir²⁴. Yüksek fruktozlu mısır şurubu (sentetik fruktoz) ve sükröz ilave şeker kaynakları iken; bal, taze sebze ve meyveler ise diyetdeki doğal fruktoz kaynaklarını oluşturmaktadır²⁵. Özellikle son 40 yılda fruktozun, yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) ya da sükröz içeren içecekler içerisinde tatlandırıcı olarak kullanımı artış göstermektedir²⁶. Diğer tatlandırıcılara kıyasla tatlılık derecesi yüksek, maliyeti düşük olan yüksek fruktozlu mısır şurubu besin endüstrisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Amerika'da YFMŞ'nin tüm tatlandırıcılar içerisindeki kullanım oranı 1970'lerden 2004'lü yıllara gelindiğinde %0,5'ten %42'lere çıktığı belirlenmiştir. Benzer şekilde aynı sürede bireylerin fruktoz tüketimine bakıldığında günlük 45,7 gramdan 53,7 grama; YFMŞ tüketiminin de günlük 0,5 gramdan 52,4 grama kadar çıktığı rapor edilmiştir²⁷.

Diyetle alınan fruktoz ince barsaklardan emilerek karaciğere taşınmakta ve başlıca karaciğerde metabolize edilmektedir²⁸. Fruktoz özetele

fruktozun, fosforilasyon sonucu *de novo* lipogenez ile yağ asitlerine dönüştürülmesi sürecidir. Fruktoz, glikolizin hız kontrol evrelerinden olan fosfofruktokinaz aşamasını atlayarak metabolik yollara bir sonraki basamaktan katılmaktadır. Bu nedenle fruktoz metabolizması sonucu plazma ve dokularda *de novo* lipogenez ile yüksek miktarda serbest yağ asitleri (SYA) ve trigliserit (TG) oluşumu gözlenmektedir²⁹.

Yüksek fruktoz tüketimi sonucunda bu durum ayrıca ATP'nin tüketilmesi, AMP yıkımının artması ve karaciğerde ürik asit seviyelerinin artmasıyla metabolik stres durumunu meydana getirmektedir. Sonuç olarak yüksek fruktoz metabolizması sonucu artan serbest yağ asitleri, trigliserit, keramid, ürik asit gibi metabolitlerin üretimi artmakta ve buna bağlı olarak serum ve dokularda düzeyleri yükselmektedir^{28,30}. Yüksek fruktoz tüketimi sonucu artan bu metabolitlerin doku ve organlar üzerinde doğrudan ya da dolaylı olarak etkisi sonucu doku ve organların fonksiyonlarının bozulması oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı meydana getirebilmektedir.

Diyetle yüksek fruktoz, glukoz/fruktoz şurubu ve sükröz bazlı tatlandırıcıların tüketiminin kronik düşük derece inflamasyon üzerindeki etkisi özellikle son yıllarda üzerinde çalışılan güncel bir konudur^{31,32}. Yüksek fruktoz tüketimine bağlı olarak plazma ve karaciğerde artmış trigliserit düzeylerinin yağ asitlerinin β -oksidasyonunu artırarak reaktif oksijen türleri üretimini artırdığı gösterilmiştir²⁹. Yüksek fruktoz içeren diyetlerin uzun süreli alımı sonucu reaktif oksijen türleri artışı ile bunların serum, doku ve organlardan detoksifikasyonu arasında oluşan dengesizlik oksidatif strese yol açabilmektedir.

Oksidatif stres doku ve organlarda inflamatuvar yanıt oluşturarak TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP gibi proinflamatuvar moleküllerin salınımına yol açmaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında 3 hafta boyunca farelere verilen yüksek fruktoz (%35 enerji) içeren diyetin hepatik indüklenbilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) ve okside glutatyon/glutatyon (GSSG/GSH) seviyelerini artırarak oksidatif strese yol açtığı ve yüksek fruktozla beslenen farelerin özellikle adipoz dokularında makrofajların infiltrasyonu sonucu TNF- α düzeylerini artırdığı bulunmuştur³³. Diğer bir çalışmada yüksek fruktozun, periferik mononükleer kan hücrelerinde apoptozu uyarmakla birlikte, ileri oksidasyon protein ürünleri ve reaktif oksijen türleri üretimi ile serum IL-6 ve IL-12 seviyelerini artırdığı yayınlanmıştır³⁴. Benzer şekilde, 16 hafta boyunca alınan enerjinin %30'unun fruktozdan karşılandığı ratların karaciğer dokularında MCP-1 ve TNF- α düzeylerinde artış gözlenmiştir³⁵. Ancak yapılan bir başka hayvan çalışmasında ise 2 hafta süre ile enerjinin %10'unun fruktozdan karşılandığı durumda farelerde oksidatif stres ve inflamasyona yol açmadığı gösterilmektedir³⁶.

Benzer şekilde yapılan bir insan çalışmasında da 8 gün süreyle tüketilen fruktoz ve YFMŞ ilaveli tatlandırıcıların (%25 enerji) IL-6, CRP düzeylerini artırmadığı gösterilmiştir¹⁰. Yine yapılan bir başka insan çalışmasında hafif şişman/obez bireylere 10 hafta süreyle enerjinin %25'inin fruktozdan sağlandığında MCP-1, TNF- α , IL-6, CRP, ICAM-1 seviyelerinde bir değişiklik olmadığı saptanmıştır³⁷. Hiperkalorik koşullarda hafif şişman ve obez bireylere 2 hafta süreyle tüketirilen fruktoz ilaveli içeceklerin CRP, IL-6, TNF- α seviyelerini etkilemediği bildirilmiştir³⁸. Ancak öte yandan sağlıklı bireylerde 3 hafta boyunca 40/80 g/gün fruktoz ilaveli içecek tüketiminin bireylerin CRP ve adiponektin düzeylerini artırdığı yayınlanmıştır³⁹.

Sonuç olarak, incelenen güncel çalışmalara bakıldığında yüksek fruktozlu diyetin tüketim miktarı, tüketim süresi ve fruktozun başlıca tüketilen kaynağına bağlı olarak moleküler seviyede inflamatuvar süreçleri aktive ettiği gözlenmektedir. Ancak, insan çalışmalarında fruktozun lipogenez, insülin direnci gibi kronik hastalıklar için risk taşıyan etmenleri uyarmasına rağmen kanda CRP dışında diğer inflamatuvar belirteçlere doğrudan bir etkisinin olduğunu söylemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (Tablo 3).

Doymuş yağ asitleri ve kronik düşük derece inflamasyon

Tüketime hazır işlenmiş besinlerin içerisinde bulunan palm yağı, hayvansal kaynaklı besinler (süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri vb.) diyetle alınan doymuş yağ asitlerinin temel kaynaklarını oluşturmaktadır⁴⁰. Ülkemizde Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA,2010) verilerine göre yetişkin bireylerin yaklaşık 50-65 g/gün yağ tükettiği ve günlük alınan enerjinin %30-35'sini yağlardan geldiği saptanmıştır. Diyetle alınan yağın büyük çoğunluğu triasilgliserol (95%) formunda olup, serbest yağ asitleri ve fosfolipidler de bulunmaktadır²⁴. Batı tarzı diyetle işlenmiş besin tüketimlerinin artmasıyla birlikte tüketilen doymuş yağ asitleri miktarı da giderek artmaktadır. Ulusal ve uluslararası rehberlerde çoğunlukla tüketilmesi gereken yağ miktarları üzerinde durulmakla birlikte, diyetin yağ asitleri örüntüsünün de önemli olduğu vurgulanmaktadır^{41,42}. Tüketilen yağ asidi türü vücutta kronik hastalıklar ile ilişkili inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri ile vasküler endotelial adhezyon molekülleri üzerinde etkili olabilmektedir^{9,11}.

Diyetle alınan toplam yağ miktarı vücutta inflamasyonu başlatma potansiyeline sahiptir⁴³. Yüksek yağ tüketiminin yanı sıra yüksek doymuş yağ asitleri tüketimi de organ ve dokularda inflamatuvar yanıt oluşumuna neden olmaktadır⁴⁴. Diyetimizde yer alan yalnızca toplam yağ miktarı değil, yağ asitlerinin doymuşluk oranı arttıkça inflamasyonun arttığı bildirilmiştir⁴⁵. Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında diyetle yüksek SFA alımının organ ve dokularda metabolik strese yol açarak pro-inflamatuvar belirteçlerin üretimini ve salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir⁴⁶⁻⁴⁹. Yapılan bir in vitro hücre kültürü çalışmasında primer hepatositlere uygulanan SFA'nın (0,5 mmol/L) NF- κ B'yi aktive ederek benzeri reseptör-3 (NLRP3) inflamazomunu uyardığı ve IL-1 β salınımını artırdığı

yayınlanmıştır⁴⁹. Benzer şekilde adipozite ve monosit/makrofaj hücre kültürü çalışmalarında da doymuş yağ asitlerinin NF- κ B aktivasyonu ile TLR-4 yolağını aktive ederek, inflamatuvar belirteçlerden TNF- α salınımını artırdığı saptanmıştır⁴⁸. Yapılan bir hayvan çalışmasında 16 hafta süreyle diyetdeki toplam yağ miktarı (%40 enerji) sabit tutularak, diyetin doymuş yağ asidi içeriği (%6, %12, %24 enerji) artırıldığında, farelerin kalp, karaciğer, iskelet kasları ve adipoz dokuda oksidatif stres ve endoplazmik

retikulum stresine neden olduğu, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve NF- κ B yolağını aktive ederek inflamatuvar belirteçleri olan TNF- α , IL-6, MCP-1, TLR-2, TLR-4 gibi proinflamatuvar sitokinleri artırdığı saptanmıştır^{46,47}. Yine benzer bir çalışmada 8 hafta boyunca yüksek doymuş yağ asitleri (%5 g/yem) içeren diyetle beslenen farelerin hipokampusünde TLR-2 ve TLR-4 ile endoplazmik retikulum stresini uyardığı ve bunun sonucunda proinflamatuvar belirteçlerin salınımını uyardığı gösterilmiştir⁵⁰.

Tablo 3. İnsanlarda diyetle fruktoz tüketiminin kanda inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi

Fruktoz Tüketim Düzeyi/Süre	Örneklem	Belirteçler	Sonuçların Özeti	Referans
40-80 g/fruktozlu İçecek	29 sağlıklı birey	CRP, adiponektin	CRP seviyesinde artış, Adiponektin seviyesinde artış	(39)
YFMŞ ve fruktoz ilaveli düşük yağlı süt (E%18-9) / 10 hafta	267 sağlıklı birey	CRP	CRP seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır	(55)
Fruktoz ilaveli içecek (E%25) / 10 hafta	31 hafif şişman/obez birey	MCP-1, CRP, ICAM-1, IL-6, TNF- α	MCP-1, CRP, IL-6, TNF- α , ICAM-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır	(37)
Fruktoz ilaveli içecek (99 g/gün) / 4 hafta	24 hafif şişman adölesan	CRP	CRP seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır	(56)
85 g/gün fruktoz vs 17 g/gün fruktoz tüketimi / 8 hafta	51 morbid obez PCOS'lu kadın birey	CRP	CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır	(57)
E%25 fruktoz / 2 hafta (izokalorik/hiperkalorik)	32 hafif şişman erkek birey	CRP, IL-6, TNF- α	CRP, IL-6, TNF- α seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır	(38)
E%8, E%18, E%30 YFMŞ ilavesi / 10 hafta	355 hafif şişman/obez birey	CRP	CRP seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır	(58)
50 g/gün YFMŞ / 2 hafta	55 sağlıklı ve bozulmuş glukoz toleransı olan bireyler	CRP, IL-6	CRP, IL-6 seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır	(59)
150 g /gün fruktoz / 4 hafta	20 sağlıklı birey	CRP, MCP-1, E-selektin	CRP, MCP-1, E-selektin seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır	(60)
70 g/gün fruktoz / 4 hafta	55 hafif şişman/obez birey	CRP	CRP seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır	(61)

YFMŞ: Yüksek fruktozlu mısır şurubu, **E:** Enerji, **CRP:** C reaktif protein, **PCOS:** polikistik over sendromu, **MCP-1:** monosit kemotaktik protein-1, **TNF- α :** Tümör nekrozis faktör- α , **IL-6:** interlökin-6, **ICAM-1:** Hücre içi adhezyon molekülü-1

İnsan çalışmaları değerlendirildiğinde günlük diyetle SFA tüketiminin artışı ile plazma akut faz proteinleri (CRP, e-selektin, fibrinojen) ve pro-inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ile endotel hasar belirteçleri (ICAM-1, VCAM-1) düzeylerini artırdığı epidemiyolojik veriler kullanılarak gösterilmiştir (Tablo 4). Erkek bireylerde 5 hafta süreyle günlük alınan toplam enerjinin %8-12'sinin doymuş yağ asitlerinden tüketilmesinin plazma CRP ve IL-6

seviyelerini artırdığını, ancak e-selektin ve fibrinojen düzeylerini etkilemediği saptanmıştır⁵¹. Yapılan bir başka insan çalışmasında ise 4 haftalık süreyle yüksek doymuş yağ asitleri (%25 enerji) içeren bir diyetle beslenme sonucu 7 hafif şişman/obez bireylerde plazma pro-inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinin etkilemediği yayınlanmıştır⁵². Benzer şekilde 54 obez birey üzerinde yapılan bir çalışmada, verilen izokalorik doymuş yağ asitlerinden zengin

diyetin proinflatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-1 β düzeylerini artırmadığını göstermiştir⁵³. Bunun yanı sıra hafif şişman/obez bireylere (n=11) verilen yüksek doymuş yağ asitleri içeren test öğünü sonrasında verilen diyetin akut olarak ICAM-1 seviyelerini artırdığı, ancak inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini etkilemediği yayınlanmıştır⁵⁴ (Tablo 4).

Sonuç olarak yüksek doymuş yağ asitleri içeren diyetle beslenmenin moleküler seviyede inflamatuvar süreçleri aktive ettiği hücre kültürü ve laboratuvar hayvanları üzerinde gösterilmiştir. Günlük diyetle yüksek SFA alımı alışkanlığının (habituel) inflamasyon üzerine etkisini gösteren gözlemsel çalışmalar literatürde oldukça kısıtlı olup; birbirinden farklı sonuçlar yayınlanmıştır.

Tablo 4. İnsanlarda diyetle doymuş yağ asidi tüketiminin inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi

SFA tüketim düzeyi/Süre	Örneklem	Belirteçler	Sonuçlar	Referanslar
Doymuş yağ asitleri-Plazma	374 birey/Kesitsel	IL-6, TNF- α , CRP,	Plazma IL-6 seviyelerinde artış (0.02 \pm 0.0008), Plazma TNF- α seviyelerinde artış (0.17 \pm 0.10), Plazma CRP seviyelerinde artış (0.11 \pm 0.04)	(62)
Doymuş yağ asitleri / 24 saatlik geriye dönük diyet hikayesi	4900 birey/kesitsel	CRP	Diyetle doymuş yağ asidi tüketimi ılımlı olarak CRP düzeylerini yükseltmektedir. (3. çeyreklik OR 1.58; 4. çeyreklik OR 1.44)	(51)
Doymuş yağ asitleri/ diyet hikayesi (1 ay)	443 kadın birey/kesitsel	CRP	SFA tüketimi ile CRP düzeyleri arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir (OR: 1.22)	(63)
Doymuş yağ asitleri/ semikantitatif besin tüketim sıklığı	335 metabolik sendromlu birey	CRP	1 yılsonunda CRP düzeylerini anlamlı ölçüde artırmaktadır.	(64)
Serum kolesterol esterleri, serum yağ asitleri kompozisyonu	264 yaşlı birey/kesitsel	CRP, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , VCAM-1, ICAM-1, MCP-1	Yüksek serum SFA düzeyleri CRP düzeylerini artırmaktadır.	(65)
Enerjinin %8'i 12-16 karbon içeren doymuş yağ asitleri	50 erkek birey/randomize çapraz (5 hafta)	CRP, IL-6, e-selektin, fibrinojen	Plazma CRP ve IL-6 düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.	(66)
Total SFA ve alt grup tüketimleri/semikantitatif besin tüketim sıklığı/Plazma	395 sağlıklı birey/kesitsel	CRP, adiponektin	Erkek bireylerde CRP düzeyleri ile laurik asit ve miristik asit istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur.	(67)

OR: odds ratio, **IL-6:** interlökin 6, **TNF- α :** Tümör nekrozis faktör- α , **CRP:** C reaktif protein, **GM-CSF:** Granülosit-makrofaq koloni stimulator faktör, **IL-2:** İnterlökin-2, **IL-8:** İnterlökin-8, **MCP-1:** monosit kemotaktik protein-1, **VCAM-1:** Vasküler hücre adhezyon molekülü-1, **ICAM-1:** Hücre içi adhezyon molekülü-1, **E-selektin:** Endotelial lökosit adhezyon molekülü

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik hastalıklardan korunmada sağlıklı ve dengeli beslenmenin önemi uzun süredir bilinmektedir. Sağlıklı ve dengeli bir beslenme örüntüsünde ulusal ve uluslararası rehberlere göre doymuş yağ asitlerinden sağlanan enerjinin toplam enerjiye katkısının $\leq 10\%$

olması; ilave şekerin ise $\leq 10\%$ olması gerektiği önerilmektedir. Ancak SFA için bu değer $\leq 7\%$ olmasının kardiyovasküler hastalıklar açısından; ilave şekerin ise $\leq 5\%$ olmasının diyabet başta olmak üzere birçok kronik hastalıklar açısından yararlı etkiler gösterebileceği bilinmektedir. Güncel çalışmalar değerlendirildiğinde, işlenmiş ürünlerin tüketiminin

artmasıyla birlikte diyetle fruktoz ve doymuş yağ asitleri önerilerin üzerinde alınmaktadır. Bu durumun artan adipozite ile paralel olarak kronik düşük derece inflamasyona yol açarak uzun vadede kronik hastalıklara sebep olabileceği ve biyokimyasal mekanizmalar açısından tedavi süreçlerini etkileyebileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak, yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktoz tüketiminin moleküler seviyede inflamatuvar süreçleri aktive edebildiği birçok hücre kültürü ve hayvan çalışmaları ile desteklenmektedir. Ancak her iki besin ögesinin yer aldığı ve hiperplazik adipozitenin etkilerinin insanlar üzerinde değerlendirildiği çalışmalar yeterli değildir. Ayrıca rehberler dışında diyet ile ilintili herhangi bir güncel öneri geliştirebilmek için düşük derecede inflamasyonu gösteren kronik hastalığa özgü metabolik ve genomik biyobelirteçlerin belirlenmesi ve kullanılmasına yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: MB, RNÜ; Veri toplama: -; Veri analizi ve yorumlama: MB, RNÜ; Yazı taslağı: MB; İçeriğin eleştirel incelenmesi: RNÜ; Son onay ve sorumluluk: MB, RNÜ; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: MB, RNÜ; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: -

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : MB, RNÜ; Data acquisition: -; Data analysis and interpretation: MBÜ, RNÜ; Drafting manuscript: MB; Critical revision of manuscript: RNÜ; Final approval and accountability: MB, RNÜ; Technical or material support: -; Supervision: MB, RNÜ; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: n/a

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, WHO, 2010.
- Velickovic N, Teofilovic A, Ilic D, Djordjevic A, Vojnovic Milutinovic D, Petrovic S et al. Modulation of hepatic inflammation and energy-sensing pathways in the rat liver by high-fructose diet and chronic stress. *Eur J Nutr.* 2018.
- Zaki SM, Abdel Fattah S, Hassan DS. The differential effects of high-fat and high fructose diets on the liver of male albino rat and the proposed underlying mechanisms. *Folia Morphol (Warsz).* 2018.
- Zitvogel L, Pietrocola F, Kroemer G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat Immunol.* 2017;18:843-50.
- Silveira BKS, Oliveira TMS, Andrade PA, Hermsdorff HHM, Rosa COB, Franceschini S. Dietary pattern and macronutrients profile on the variation of inflammatory biomarkers: scientific update. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:4762575.
- Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013;109:1:31-34.
- Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Notlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2013;71(8):511-27.
- Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High dietary fructose: direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions. *Nutrients.* 2017;9(4).
- Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017;113(4):389-98.
- Kuzma JN, Cromer G, Hagman DK, Breyer KL, Roth CL, Foster-Schubert KE, et al. No differential effect of beverages sweetened with fructose, high-fructose corn syrup, or glucose on systemic or adipose tissue inflammation in normal-weight to obese adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):306-14.
- Ruiz-Nunez B, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem.* 2016;36:1-20.
- DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH. The evidence for saturated fat and for sugar related to coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58:464-72.
- Ekici M, Kisa U, Arıkan Durmaz S, Ugur E, Nergiz-Unal R. Fatty acid transport receptor soluble CD36 and dietary fatty acid pattern in type 2 diabetic patients: a comparative study. *Br J Nutr.* 2018;119(2):153-62.
- 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. *Br J Nutr.* 2011;106 Suppl 3:S5-78.
- 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.
- Calder PC, Albers R, Antoine JM, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr.* 2009;101:1-45.
- Leon-Pedroza JI, Gonzalez-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodriguez D, Escobedo G, Gonzalez-Chavez A. [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cir Cir.* 2015;83:543-51.
- Shivappa N, Bonaccio M, Hebert JR, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Ruggiero E, et al. Association of proinflammatory diet with low-grade inflammation: results from the Molisani study. *Nutrition.*

- 2018;54:182-8.
19. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105:141-50.
 20. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:261-86.
 21. Barbarroja N, Lopez-Pedraza R, Mayas MD, Garcia-Fuentes E, Garrido-Sanchez L, Macias-Gonzalez M et al. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem J.* 2010;430:141-9.
 22. van Diepen JA, Berbee JF, Havekes LM, Rensen PC. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;228:306-15.
 23. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med.* 2013;71:174-87.
 24. Baysal A. Beslenme. Ankara, Hatiboğlu Yayıncılık, 2012.
 25. Makarem N, Bandera EV, Nicholson JM, Parekh N. Consumption of sugars, sugary foods, and sugary beverages in relation to cancer risk: a systematic review of longitudinal studies. *Annu Rev Nutr.* 2018.
 26. Malik VS, Hu FB. Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1615-24.
 27. Duffey KJ, Popkin BM. High-fructose corn syrup: is this what's for dinner? *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1722-32.
 28. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299:E685-94.
 29. Harvey RAPD. Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry: Fifth edition. Philadelphia : Wolters Kluwer Health, 2011.
 30. Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: epidemiologic evidence. *Physiol Behav.* 2010;100:47-54.
 31. Kisioglu B, Nergiz-Unal R. Potential effect of maternal dietary sucrose or fructose syrup on CD36, leptin, and ghrelin-mediated fetal programming of obesity. *Nutr Neurosci.* 2018;1-11.
 32. Yuruk AA, Nergiz-Unal R. Maternal dietary free or bound fructose diversely influence developmental programming of lipogenesis. *Lipids Health Dis.* 2017;16:226.
 33. Choi Y, Abdelmegeed MA, Song BJ. Diet high in fructose promotes liver steatosis and hepatocyte apoptosis in C57BL/6J female mice: Role of disturbed lipid homeostasis and increased oxidative stress. *Food Chem Toxicol.* 2017;103:111-21.
 34. Porto ML, Lirio LM, Dias AT, Batista AT, Campagnaro BP, Mill JG et al. Increased oxidative stress and apoptosis in peripheral blood mononuclear cells of fructose-fed rats. *Toxicol In Vitro.* 2015;29:1977-81.
 35. Sanchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, Sautin YY, Abdelmalek M, Reungjui S et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr.* 2010;49:1-9.
 36. Baena M, Sanguesa G, Hutter N, Sanchez RM, Roglans N, Laguna JC et al. Fructose supplementation impairs rat liver autophagy through mTORC activation without inducing endoplasmic reticulum stress. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851:107-16.
 37. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC et al. Circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, plasminogen activator inhibitor-1, and soluble leukocyte adhesion molecule-1 in overweight/obese men and women consuming fructose- or glucose-sweetened beverages for 10 weeks. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E2034-8.
 38. Johnston RD, Stephenson MC, Crossland H, Cordon SM, Palcidi E, Cox EF et al. No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology.* 2013;145:1016-25 e2.
 39. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:479-85.
 40. Lee JH. Polyunsaturated Fatty acids in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16:153-61.
 41. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Temmuz 2015.
 42. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Fats and fatty acids in human nutrition Report of an expert consultation. 2010.
 43. Fritsche KL. The science of fatty acids and inflammation. *Adv Nutr.* 2015;6:293-301.
 44. Teeman CS, Kurti SP, Cull BJ, Emerson SR, Haub MD, Rosenkranz SK. Postprandial lipemic and inflammatory responses to high-fat meals: a review of the roles of acute and chronic exercise. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:80.
 45. Nergiz-Unal R. Diyet yağı ve yağ asitleriyle immün sistem etkileşimi. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet.* 2016;2:32-5.
 46. Enos RT, Davis JM, Velazquez KT, McClellan JL, Day SD, Carnevale KA, et al. Influence of dietary saturated fat content on adiposity, macrophage behavior, inflammation, and metabolism:

- composition matters. *J Lipid Res.* 2013;54:152-63.
47. Enos RT, Velazquez KT, Murphy EA. Insight into the impact of dietary saturated fat on tissue-specific cellular processes underlying obesity-related diseases. *J Nutr Biochem.* 2014;25:600-12.
 48. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:84-91.
 49. Sui YH, Luo WJ, Xu QY, Hua J. Dietary saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid oppositely affect hepatic NOD-like receptor protein 3 inflammasome through regulating nuclear factor-kappa B activation. *World J Gastroenterol.* 2016;22:2533-44.
 50. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci.* 2009;29:359-70.
 51. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *The American Journal of Cardiology.* 2003;92:1335-9.
 52. Marina A, von Frankenberg AD, Suvag S, Callahan HS, Kratz M, Richards TL et al. Effects of dietary fat and saturated fat content on liver fat and markers of oxidative stress in overweight/obese men and women under weight-stable conditions. *Nutrients.* 2014;6:4678-90.
 53. Teng KT, Chang LF, Vethakkan SR, Nesaretnam K, Sanders TAB. Effects of exchanging carbohydrate or monounsaturated fat with saturated fat on inflammatory and thrombogenic responses in subjects with abdominal obesity: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36:1250-8.
 54. Peairs AD, Rankin JW, Lee YW. Effects of acute ingestion of different fats on oxidative stress and inflammation in overweight and obese adults. *Nutr J.* 2011;10:122.
 55. Angelopoulos TJ, Lowndes J, Sinnott S, Rippe JM. Fructose containing sugars at normal levels of consumption do not effect adversely components of the metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease. *Nutrients.* 2016;8:179.
 56. Jin R, Welsh JA, Le NA, Holzberg J, Sharma P, Martin DR, et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients.* 2014;6:3187-201.
 57. Johnson LK, Holven KB, Nordstrand N, Mellembakken JR, Tanbo T, Hjelmessaeth J. Fructose content of low calorie diets: effect on cardiometabolic risk factors in obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *Endocr Connect.* 2015;4:144-54.
 58. Lowndes J, Sinnott S, Yu Z, Rippe J. The effects of fructose-containing sugars on weight, body composition and cardiometabolic risk factors when consumed at up to the 90th percentile population consumption level for fructose. *Nutrients.* 2014;6:3153-68.
 59. Raatz SK, Johnson LK, Picklo MJ. Consumption of honey, sucrose, and high-fructose corn syrup produces similar metabolic effects in glucose-tolerant and -intolerant individuals. *J Nutr.* 2015;145:2265-72.
 60. Silbernagel G, Machann J, Haring HU, Fritsche A, Peter A. Plasminogen activator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1, e-selectin and C-reactive protein levels in response to 4-week very-high-fructose or -glucose diets. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:97-100.
 61. Yaghoobi N, Al-Waili N, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh SM, Abasalti Z, Yaghoobi Z et al. Natural honey and cardiovascular risk factors; effects on blood glucose, cholesterol, triacylglycerole, CRP, and body weight compared with sucrose. *ScientificWorldJournal.* 2008;8:463-9.
 62. Kalogeropoulos N, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Rousinou G, Toutouza M et al. Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. *Clin Chim Acta.* 2010;411:584-91.
 63. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H et al. Total n-3 polyunsaturated fatty acid intake is inversely associated with serum C-reactive protein in young Japanese women. *Nutr Res.* 2008;28:309-14.
 64. Bo S, Ciccone G, Guidi S, Gambino R, Durazzo M, Gentile L et al. Diet or exercise: what is more effective in preventing or reducing metabolic alterations? *Eur J Endocrinol.* 2008;159:685-91.
 65. Petersson H, Lind L, Hulthe J, Elmgren A, Cederholm T, Riserus U. Relationships between serum fatty acid composition and multiple markers of inflammation and endothelial function in an elderly population. *Atherosclerosis.* 2009;203:298-303.
 66. Baer DJ, Judd JT, Cleveland BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:969-73.
 67. Santos S, Oliveira A, Casal S, Lopes C. Saturated fatty acids intake in relation to C-reactive protein, adiponectin, and leptin: a population-based study. *Nutrition.* 2013;29:892-7