


YAĞ ASİTLERİNİN TİP 2 DİYABET GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Caner ÖZYILDIRIM¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye

 <https://orcid.org/0000-0001-8227-9575>

ÖZ

Tip 2 diyabet, Dünya genelinde önemli bir nüfusu etkileyen, morbidite ve mortalite riskini artıran metabolik bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte beslenme alışkanlıkları da önemli bir rol oynamaktadır. Son yıllarda özellikle yağ asitlerinin tip 2 diyabet gelişimi üzerine etkileri çalışmalara konu olmuştur. Diyetle alınan toplam yağ miktarına ek olarak yağ asidi örüntüsünün de tip 2 diyabetin gelişme riskinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu derleme makalede, yağ asitlerinin insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimi üzerindeki rolünün güncel literatüre dayalı olarak tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: :Tip 2 diyabet, insülin direnci, yağ asitleri, doymuş yağlar, doymamış yağlar

THE EFFECTS OF FATTY ACIDS ON THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a metabolic disease that affects a significant population worldwide and increases the risk of morbidity and mortality. Nutritional habits play an important role in the development of type 2 diabetes along with genetic and environmental factors. In recent years, the effects of fatty acids on the development of type 2 diabetes have been the subject of studies. In addition to the total amount of dietary fat, the fatty acid pattern is thought to play an important role in the risk of developing type 2 diabetes. In this review article, it is aimed to discuss the role of fatty acids on the development of insulin resistance and type 2 diabetes based on the current literature.

Keywords: Type 2 diabetes, insulin resistance, fatty acids, saturated fats, unsaturated fats

İletişim/Correspondence

Caner Özyıldırım
Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye

E-posta: canerozyildirim@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 16.09.2021

Kabul tarihi/Accepted: 25.04.2022

DOI: 10.52881/gsbdergi.996024

GİRİŞ

Tip 2 diyabet (T2DM), dolaşımdaki glukoz düzeyinin yükselmesiyle karakterize olan morbidite ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır (1). Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2016 yılında dünya genelinde yaklaşık 425 milyon kişinin diyabetle yaşadığını, bu sayının 2045 yılına kadar 629 milyon kişiye ulaşacağını bildirmektedir (2). Türkiye’de ise erişkin nüfusta diyabet prevalansı %13,7 olarak saptanmıştır (3). Tip 2 diyabetin son derece hızlı yayılma oranına rağmen, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzıyla ilişkili uygun değişiklikler sağlandığında, T2DM’nin potansiyel olarak %90’a kadar önlenbilir olduğu unutulmamalıdır (4). Çünkü T2DM’li bireylerin büyük bir çoğunluğu fazla kilolu ya da obezdir ve bu bireylerde %5-10 ağırlık kaybı glisemik kontrolü iyileştirip uzun dönemdeki sağlık çıktılarını kontrol altına almak için önemlidir(5,6). Bu nedenle, ağırlık kaybı sağlayacak sağlıklı bir öğün planı T2DM gelişme riskinin azaltılmasında, T2DM’nin yönetiminde, T2DM ile ilişkili komplikasyonların önlenmesinde ve/veya geciktirilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir.

Beslenme tedavisi, öncelikle enerji ve makro besin öğeleri alımının düzenlenmesini gerektirmektedir. Böylece glisemik kontrol, kan basıncı ve kan lipitlerine yönelik uygun hedeflerin sağlanması amaçlanmaktadır. Diyetle alınan yağ asitlerinin, T2DM gelişiminde etkili olan birçok biyolojik fonksiyon üzerinde rolü vardır. Diyetle önemli bir enerji kaynağı olan yağlar, aynı zamanda hücre metabolizmasını etkileyen biyoaktif moleküller olarak da görev almaktadır (7). Bozulmuş glukoz toleransı ya da T2DM olan bireylerde dolaşımdaki serbest yağ

asidi miktarlarının arttığı bilinmektedir (8,9). Glukoz intoleransı olmayan ve beden kütle indeksi (BKİ) $>27 \text{ kg/m}^2$ olan bireyler 4 hafta boyunca yüksek (%55 yağ ve %25’i doymuş yağ asidi, %27 karbonhidrat, %18 protein) veya düşük (%20 yağ ve %8’i doymuş yağ asidi, %62 karbonhidrat,%18 protein) yağlı diyet tükettiklerinde, yüksek yağlı diyet vücut ağırlığı kazanımına yol açmamasına rağmen insülin duyarlılığının önemli ölçüde azalmasına neden olmuştur. Bununla beraber düşük yağlı diyet insülin duyarlılığında herhangi bir iyileşme sağlamamıştır(10). Derleme olarak hazırlanan bu makalede, yağ asitlerinin insülin direnci ve T2DM gelişimi üzerindeki rolünün tartışılması amaçlanmaktadır.

1. Doymuş Yağ Asitleri

Doymuş yağ asitlerinin önemli diyet kaynaklarını tam yağlı sütler ve peynirler, et, tereyağı, dondurma, krema, palm ve hindistan cevizi yağları oluşturmaktadır. Diyetdeki temel doymuş yağ asitlerini ise 16 karbonlu palmitik ve 18 karbonlu stearik asit oluşturmaktadır (11). Fazla miktarda doymuş yağ asidi alımı, hem dolaşımdaki glukoz ve yağ asidi düzeylerini hem de adipoz doku ve organlardaki yağ depolanmasını artırıcı etkiler göstererek insülin yanıtını bozmaktadır. Aşırı doymuş yağ asidi alımı (%63 doymuş yağ asidi-%42’si palmitik asit) kısa süre içerisinde (24 saat) dolaşımdaki glukoz, trigliserit, serbest yağ asidi seviyelerini artırabilmektedir (12). Sağlıklı ve normal vücut ağırlığındaki bireyler 7 hafta boyunca palmitik asitten zengin muffin tükettiğinde (%55 yağ içeren palm yağı ile hazırlanmış muffin), ayçiçek yağı ile hazırlanmış muffine (palm yağı ile hazırlanmış muffin ile benzer yağ,

karbonhidrat ve enerji içeren muffin) tüketimine kıyasla karaciğerde ve viseral yağ dokudaki yağ birikimini arttırmıştır. Ayrıca çalışmanın sonunda kan glukoz düzeyleri değişmezken istatistiksel olarak anlamlı olmasa da her iki grupta insülin düzeyinde ve insülin direncinde benzer artış görülmüştür (13). Yazarlar, açlık insülin seviyelerinin değişmemesini çalışmaya sağlıklı, genç ve genel olarak zayıf bireylerin dahil olmasıyla açıklamaktadır. Katılımcıların müdahale öncesi çok düşük karaciğer ve viseral yağ miktarına sahip olması SFA'nın önemli metabolik farklar oluşturmamasına sebep olmuştur. Palmitik asidin diğer bir olumsuz etkisi seramid ve diaçilgliserol gibi zararlı yağ metabolitlerinin birikimine neden olmasıdır. Seramidler proinflamatuvar yanıtı uyarmakta (14) ve Akt (Protein kinaz B) fosforilasyonunda azalmaya yol açarak (15) insülin duyarlılığını olumsuz yönde etkilemektedir. Seramid sentezinin engellenmesi, ratlarda diyabet gelişimini önlemekte ve insülin fonksiyonunda iyileşme sağlamaktadır (15,16). Benzer şekilde diaçilgliseroller de insülin reseptör tirozin kinaz ve insülin aracılı glikojen sentaz aktivitelerini bozmakta ve insülin sinyallerini olumsuz yönde etkilemektedir (17). Doymuş yağ asitleri, endoplazmik retikulum stresine, bu da nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolağının uyarılarak insülin direncinin gelişmesine neden olmaktadır (18,19). Doymuş yağ asitlerinin etkisiyle meydana gelen oksidatif stres mitokondriyal disfonksiyona da neden olmaktadır (20). Doymuş yağ asitlerinin olumsuz etki mekanizmalarından birisi de çeşitli reseptör ve yolakların aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Örneğin doymuş yağların G protein reseptör (GPR) 120 ve GPR40 ekspresyonunu azaltması beta hücrelerinden insülin üretimini

azaltmakta, beta hücre apoptozisini arttırmakta ve insülin direncine neden olmaktadır (21). Ayrıca doymuş yağ asitleri, yağ asidi translokaz (CD36) üzerinden tüm hücre çekirdeklerindeki peroksizom proliferator-aktive reseptör (PPAR)-alfa ve PPAR-gama ekspresyonunun azalmasına ve toksik metabolitlerin (seramid ve diaçilgliserol) birikimine neden olmaktadır (21). Doymuş yağ asitlerinin toll benzeri reseptör (TLR)-4 aktivasyonunu uyarıcı etkisi, hepatositlerde, adipositlerde, beta hücrelerinde ve beyinde inflamasyon görülmesinde önemli bir mekanizmadır (22). Tüm bu etkilerin sonucunda lipid depolanması, apoptozis, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve inflamasyon artmakta, devamında insülin direnci gelişmektedir.

2. Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Vücutta en çok bulunan tekli doymamış yağ asidi (TDYA) olan oleik asidin insülin direncini önleyici etkileri bulunmaktadır (23). Oleik asidin en önemli kaynaklarından biri olan zeytinyağı tüketiminin T2DM gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir (24). Oleik asit, doymuş yağların oluşturduğu zararlı etkileri tersine çevirmektedir. Zeytinyağının karaciğerde yağ birikimini azalttığı, inflamasyonu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (25). Ayrıca doymuş yağ asitlerinin aksine TDYA'ların fazlasının seramid ve diaçilgliserol gibi zararlı metabolitlere çevrilmeyip trigliserit olarak depolanması ve palmitik asidin de trigliseritlere çevrilmesini desteklemesi TDYA'ların bir diğer koruyucu etkisidir (26,27). Tekli doymamış yağ asitleri, seramidin indüklediği Akt inhibisyonunu da önlemektedir (28). Oleik asit, mitokondride yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır, mitokondriyal

disfonksiyonu, endoplazmik retikulum stresini azaltır ve Nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) aktivasyonunu önler. Günlük tüketilmesi gereken TDYA miktarı enerji alımının %10-15'i olarak önerilmektedir (29). Bununla beraber Çinli yetişkinlerde yürütülen bir çalışmada, ortalama 14 yıl takip sonucunda, enerjinin TDYA'dan gelen yüzdesi %16,3'ü aştığında TDYA'nın T2DM gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir (30).

Adipoz dokuda oleik asitten sonra en çok bulunan TDYA olan palmitoleik asit, karaciğerde yağ birikimini ve glukoz üretimini azaltmakta, adipositlerde Glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) ve PPAR-alfa aktivasyonunu artırmakta ve pankreasta lipotoksisteyi azaltmaktadır (31). Artmış palmitoleat seviyelerinin insülin duyarlılığını artırdığı ve 3 yıl takip boyunca insülin duyarlılığındaki en az azalmanın en yüksek palmitoleat düzeyine sahip bireylerde görüldüğü bildirilmiştir (32). Bu bulgular, dolaşımdaki artmış palmitoleat düzeylerinin T2DM'ye karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir.

3. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), alfa linolenik asit (ALA), eikosepentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi önemli omega-3 (n-3) ve araşidonik asit ve linoleik asit gibi önemli omega-6 yağ asitlerini içermektedir. Bu yağ asidi öncüllerinden lipoksijenaz (LOX), siklooksijenaz (COX) ve sitokrom P450 oksidaz (CYP) enzimleri aracılığıyla eikosanoid denilen metabolitler sentezlenmektedir. EPA, COX yolu ile 3-serisi prostaglandinlere ve tromboksanlara, LOX yolu ile hidroksieikosapentaenoik asitlere (HEPE'ler), E-serisi resolvinlere (RvE), 5-serisi lökotrienlere, sitokrom yolu

ile epoksieikosatetraenoik asitlere (EEQ'ler) ve dihidroksieikosatetraenoik asitlere (diHETE'ler) metabolize olmaktadır. DHA, LOX yolu ve epoksidosapentaenoik asitler (EDP'ler) tarafından hidroksidokosaheksaenoik asitlere (HDoHE'ler), D serisi resolvinlere (RvD), maresinlere (MaR), protektinlere (PD) ve CYP yolu ile dihidroksidosapentaenoik asitlere (DiHDPA'lar) metabolize edilmektedir. AA ise COX yoluyla 2 serisi tromboksan ve prostoglandinlere, LOX yoluyla 5-hidroperoksieikosotetraenoik asite (HpETE), 4 serisi lökotrienlere, CYP yoluyla da epoksieikosatrienoik asite (EET) metabolize olmaktadır. Bu metabolitlerden n-3 üzerinden sentezlenen daha çok anti inflamatuvar, n-6 üzerinden sentezlenenler ise proinflamatuvar özellikler göstermektedir (33,34). Günlük tüketilmesi gereken n-3 ve n-6 yağ asidi miktarı günlük enerji alımının %5-10'u kadardır(29). Çoklu doymamış yağ asitleri alımı öncelikle kardiyovasküler riski azaltmak için önerilse de özellikle n-3 yağ asitleri, bu etkisinin yanında hepatik trigliserit ve adipoz doku birikimini, adipoz doku inflamasyonunu azaltmakta, mitokondri fonksiyonunu olumlu yönde etkilemekte, n-3 yağ asitlerinden sentezlenen eikosanoidlerin sentezini arttırmakta ve sonuç olarak insülin direncinin azalmasını sağlamaktadır (35–37). Linoleik asit alımının da T2DM gelişme riskini azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (38,39). En az 24 ay süren randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta analizde, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin diyabet tanısı riskini önlemeye katkısının çok düşük olduğu bildirilmiş olsa da elde edilen kanıt düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak uzun zincirli n-3 yağ asidi

dozu 4.4 g/gün üzerine çıktığında glukoz metabolizmasının bozulduğu ve alfa linolenik asitteki artışın açlık insülini düzeyini arttırabileceği saptanmıştır (39). Ayrıca, n-3 yağ asitlerinin T2DM'ye karşı koruyucu etkilerinin Batı popülasyonunda görülmediğine, hatta bu popülasyonda T2DM gelişme riskini arttırabileceğine dair veriler bulunmaktadır (40,41).

Çoklu doymamış yağ asitleri metabolizmasında görev alan enzimler ve bu yağ asitlerinden sentezlenen metabolitler de insülin direnci ve T2DM gelişimi üzerinde etkili olabilir. Örneğin linoleik ve alfa linoleik asit metabolizmasında görevli olan delta-5 desaturaz (FADS1) enzim aktivitesinin artmasının T2DM gelişimine karşı koruyucu olduğu, delta-6 desaturaz (FADS2) enzim aktivitesinin artışının ise tam tersi etki gösterdiği bildirilmiştir (42). Adipositlerde artmış sikloojenaz-2 (COX-2) aktivitesinin de sistemik inflamasyonu tetikleyerek insülin direnci ve T2DM gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (43). Dokosaheksaenoik asitten sentezlenen maresin 1; adiponektin ve GLUT-4 ekspresyonunu arttırmakta, TNF-alfa ekspresyonunu azaltmakta ve insülin sinyallerini olumlu yönde etkilemektedir. Benzer şekilde resolvin D1, resolvin D2 metabolitlerinin de adipoz doku inflamasyonunda azalma, glukoz toleransının iyileşmesi, insülin seviyelerinin azalması ve adiponektin seviyelerinin artması gibi olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (44). Bununla beraber araşidonik asitten sentezlenen proinflamatuvar eikasonidlerin insülin direncine neden olabileceği düşünülmektedir. Bu proinflamatuvar eikosanoidlerden biri olan lökotrien B4 ile tedavinin de novo yağ sentezini artırdığı,

inflamasyonu indüklediği ve insülin sinyalini bozduğu bildirilmiştir (45). n-6/n-3 oranı bu noktada önemli bir faktördür. Bu oranın artması, n-3 yağ asitlerinin metabolizmasını baskılayabilir ve n-6 yağ asitlerinin proinflamatuvar etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir (46). Yapılan bir rat çalışmasında n-6/n-3 yağ asidi oranının 1:1 olduğu grupta daha az vücut ağırlığı ve viseral yağ artışı görülmüş, kan lipit düzeylerinde, glukoz toleransında ve insülin duyarlılığında iyileşme saptanmıştır. Bu oranın 4:1 olduğu grupta ise bu etkiler gözlenmemiştir (46). Omega-3 yağ asitlerinin birçok faydalı etkisi gösterilmiş olsa da yağ asidinin çeşidi, dozu, kullanım süresi, diyet örüntüsü, takip süresi, etnik köken gibi birçok faktör sonuçlar üzerinde etkili olabilmektedir. Bu nedenlerle elde edilen veriler de çelişkilidir ve bir uzlaşa sağlamak zor olmaktadır.

4. Kısa Zincirli Yağ Asitlerinin Glukoz Regülasyonu Üzerine Etkisi

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), başlıca asetat, propiyonat ve bütiratı içeren, bağırsak bakterileri tarafından sindirilmeyen karbonhidratların fermentasyonu sonucunda oluşan yağ asitleridir. Bu yağ asitleri, GPR43 tarafından tanınmaktadır. GPR43, KZYA tarafından aktive edilen bir hücre yüzeyi reseptörüdür (47). Bu aktivasyon, adipoz dokuda lipid depolanmasını önleyici ve çeşitli dokularda lipid ve glukoz metabolizmasını destekleyici, insülin duyarlılığını artırıcı ve inflamasyonu azaltıcı etkiler göstermektedir (48,49). Özellikle bütirat faydalı etkileriyle önce çıkmış olsa da (50)⁵⁰ asetatın(51) ve propiyonatın(52) insülin sinyalini bozucu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Asetat parasempatik sinir sistemi aktivasyonuyla

glukoz bağımlı insülin sekresyonunda artışa sebep olmaktadır (51). Propiyonat ise insülin karşıtı düzenleyici sinyallerde katekolamin aracılı bir artışı aktive ederek insülin direncine ve hiperinsülinemiye yol açmakta ve bu da zamanla adipoziteyi ve metabolik anormallikleri teşvik edebilmektedir (52). Bununla beraber KZYAnın tip 2 diyabete karşı koruyucu olabileceğine dair pek çok kanıt bulunmaktadır (53–55). Buna karşın sağlıklı yetişkinlere uygulanan propiyonat takviyesi (52) ve ratlara uygulanan kronik asetat infüzyonunun (51) glukoz ve insülin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak farklı KZYAnın farklı dozlarda etkileri de farklı olabilir ve etki mekanizmalarının netleştirilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gerek duyulmaktadır.

5. Trans Yağ Asitleri

Trans yağ asitleri, yapısında trans konfigürasyonunda en az 1 çift bağ içeren doymamış yağ asitleridir. Endüstriyel veya pişirme süreçlerinde oluşan trans yağların zararlı etkiler gösterdiğiyle ilgili kanıtlar mevcuttur. Bu yağ asitlerinin alımı özellikle kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilse (56) de tip 2 diyabet gelişimi riskini de artırabilmektedir. Diyet alımlarının periyodik olarak olarak güncellendiği ve 84,941 hemşirenin 16 yıl boyunca takibinin yapıldığı bir çalışmada trans yağ asidi alımının tip 2 diyabetle ilişkili olduğu bildirilmiştir (57). Diğer risk faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra da trans yağ tüketimi, diyabet insidansı ile pozitif ilişkili olarak saptanmış ve en çok trans yağ tüketen beşte birlik dilimde en az tüketen gruba kıyasla %39 daha fazla risk olduğu bildirilmiştir (58). NHANES 1999-2000 ve 2009-2010 verilerinden 3801 katılımcının dahil olduğu çalışmada,

dolaşımdaki toplam trans yağ asidi miktarı arttıkça T2DM sıklığının da arttığı saptanmıştır. Özellikle elaidik asit artışıyla T2DM gelişimi arasında anlamlı bir ilişki görülürken, vaksenik asit, palmitelaidik asit ve linolelaidik asit arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, diyabeti olmayan bireylerin dolaşımlarındaki trans yağlar incelendiğinde, toplam trans yağ asitlerinin ve elaidik asidin artışının açlık insülin düzeyi, glukoz dengesi ve HbA1c'deki bozulmalarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (59). Bir diğer önemli trans yağ asidi olan konjuge linoleik asit (CLA) obezite ve tip 2 diyabet karşıtı faydalı özellikleriyle öne çıksa da (60) CLA'nın insülin direncini tetikleyebildiği (61) ve karaciğer hücrelerinde insülin sinyalini bozucu etkiler oluşturduğu (62) gözlenmiştir.

6.Hidroksi Yağ Asitlerinin Dalı Yağ Asidi Esterleri

Yore ve ark. (63), glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4)'ü aşırı eksprese eden farelerde palmitik asit hidroksi stearik asit (PAHSA) olarak adlandırılan yeni bir yağ sınıfını tanımlamıştır. Bu yağ asitleri hem karaciğer ve beyaz adipoz dokuda sentezlenebilmekte hem de farklı izomerleri elma, , biftek, tavukve yumurt gibi besinlerden sağlanabilmektedir. Aynı çalışmada, PAHSA takviyesinin ratlarda glukogon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve insülin sekresyonunu uyararak glisemik toleransı iyileştirdiği bildirilmiştir. Devamında PAHSA'ların insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu, adipoz dokuda inflamasyonu azalttığı, GPR120 aktivasyonunu uyardığı, insülin direnci olan bireylerde ise serum ve adipoz dokudaki PAHSA seviyelerini azalttığı saptanmıştır (63).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tip 2 diyabet, yetersiz ve dengesiz beslenme alışkanlıkları ve obeziteyle yakından ilişkili olup Türkiye'yi de kapsayacak şekilde Dünya'da sıklığı gittikçe artan önemli bir endokrinopatidir. Diyetle uygun yağ örüntüsünü sağlamak, insülin direnci ve T2DM gelişme riskini azaltabilmekle birlikte bu etkiler yağ asitlerinin türüne göre değişiklik göstermektedir. Diyetle fazla miktarda doymuş yağ asidi alımının lipid depolanmasını arttırdığı, insülin sinyallerini bozan metabolitlerin açığa çıkmasına neden olduğu, organellere zarar verdiği ve inflamasyonu tetiklediği için alımın sınırlandırılması T2DM gelişme riskinin azaltılmasında önemlidir. Benzer şekilde endüstriyel trans yağ asitlerinin de glukoz ve insülin dengesini olumsuz yönde etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur. Tekli doymamış yağ asitlerinden oleik asit ve çoklu doymamış yağ asitlerinden n-3 yağ asitleri ise yağ birikimini ve inflamasyonu önleyici, glukoz tolerasyonunu iyileştirici ve insülin seviyelerini azaltıcı olumlu etkiler göstermektedir. Bu etkiler mitokondri ve endoplazmik retikulum hasarını önlemek, anti-inflamatuvar yanıt sağlamak, yağ birikimini azaltmak ve yağ oksidasyonunu artırıcı etkiler göstermek şeklinde özetlenebilir. Ayrıca sağlıklı bir bağırsak florası, özellikle bütirat üzerinden inflamasyonu azaltan ve glukoz metabolizmasını desteklen etkiler göstermektedir. Genel olarak diyetle doymuş yağ asidi tüketimini sınırlamak (günlük enerji alımının yaklaşık %7-10'u), tekli doymamış yağ asidi tüketimini arttırmak (günlük enerji alımının yaklaşık %10-15'i), düşük n-6/n-3 oranına (yaklaşık 5:1) sahip bir çoklu doymamış yağ asidi örüntüsü sağlamak T2DM gelişme riskinin

azalmasına katkıda bulunmaktadır. Bu faydalı etkiler, sağlıklı bir bağırsak florasının varlığıyla desteklenebilir.

Sınırlılıklar: Diyet yağı ifadesi; zincir uzunluğu, doymuşluk derecesi ve besin kaynağı bakımından farklı birçok yağ asidi çeşidini içeren oldukça geniş bir kavramdır. Her ne kadar her bir yağ asidinin kendi metabolik etkilerinden bahsedilmiş olsa da tek bir besin ögesinin etkisinden çok diyet tarzıyla ilişkili araştırmalar yürütülmesi daha faydalı olabilir. Ayrıca yağ asidinin kaynağı, dozu, tüketim sıklığı ve kişinin ırkı yağ asidinin etkilerini farklılaştırabilir. Bu faktörlerin kontrol edildiği çalışmaların bir araya getirilmesi daha etkili olabilir.

Araştırma Katkı Oranı Beyanı: CÖ: Literatür taraması, yorumlanması ve makale yazımı.

Maddi Destek/Teşekkür: Herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmam olmadığını beyan ederim.

KAYNAKLAR

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jun;128:40–50.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr;138:271–81
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169–80.
4. Ley SH, Ardisson Korat AV, Sun Q, Tobias DK, Zhang C, Qi L, et al. Contribution of the Nurses' Health Studies to Uncovering Risk Factors for Type 2 Diabetes: Diet, Lifestyle,

- Biomarkers, and Genetics. *Am J Public Health*. 2016 Sep;106(9):1624–30.
5. Leech RM, Worsley A, Timperio A, McNaughton SA. Understanding meal patterns: definitions, methodology and impact on nutrient intake and diet quality. *Nutr Res Rev*. 2015 Jun;28(1):1–21.
 6. Burch E, Williams LT, Makepeace H, Alston-Knox C, Ball L. How Does Diet Change with A Diagnosis of Diabetes? Protocol of the 3D Longitudinal Study. *Nutrients*. 2019 Jan;11(1):158.
 7. Acosta-Montaño P, García-González V. Effects of Dietary Fatty Acids in Pancreatic Beta Cell Metabolism, Implications in Homeostasis. *Nutrients*. 2018 Mar 22;10(4):393.
 8. Mahendran Y, Cederberg H, Vangipurapu J, Kangas AJ, Soininen P, Kuusisto J, et al. Glycerol and Fatty Acids in Serum Predict the Development of Hyperglycemia and Type 2 Diabetes in Finnish Men. *Diabetes Care*. 2013 Nov 1;36(11):3732–8.
 9. Spiller S, Blüher M, Hoffmann R. Plasma levels of free fatty acids correlate with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Nov;20(11):2661–9.
 10. von Frankenberg AD, Marina A, Song X, Callahan HS, Kratz M, Utzschneider KM. A high-fat, high-saturated fat diet decreases insulin sensitivity without changing intra-abdominal fat in weight-stable overweight and obese adults. *Eur J Nutr*. 2017 Feb;56(1):431–43.
 11. Astrup A, Magkos F, Bier DM, Brenna JT, de Oliveira Otto MC, Hill JO, et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug;76(7):844–57.
 12. Koska J, Ozias MK, Deer J, Kurtz J, Salbe AD, Harman SM, et al. A human model of dietary saturated fatty acid induced insulin resistance. *Metabolism*. 2016 Nov;65(11):1621–8.
 13. Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding Polyunsaturated and Saturated Fat Causes Distinct Effects on Liver and Visceral Fat Accumulation in Humans. *Diabetes*. 2014 Jul 1;63(7):2356–68.
 14. Boon J, Hoy AJ, Stark R, Brown RD, Meex RC, Henstridge DC, et al. Ceramides Contained in LDL Are Elevated in Type 2 Diabetes and Promote Inflammation and Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Diabetes*. 2013 Feb 1;62(2):401–10.
 15. Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, et al. Inhibition of Ceramide Synthesis Ameliorates Glucocorticoid-, Saturated-Fat-, and Obesity-Induced Insulin Resistance. *Cell Metab*. 2007 Mar;5(3):167–79.
 16. Xia JY, Holland WL, Kusminski CM, Sun K, Sharma AX, Pearson MJ, et al. Targeted Induction of Ceramide Degradation Leads to Improved Systemic Metabolism and Reduced Hepatic Steatosis. *Cell Metab*. 2015 Aug;22(2):266–78.
 17. Petersen MC, Shulman GI. Roles of Diacylglycerols and Ceramides in Hepatic Insulin Resistance. *Trends Pharmacol Sci*. 2017 Jul;38(7):649–65.
 18. Frakes AE, Dillin A. The UPR ER : Sensor and Coordinator of Organismal Homeostasis. *Mol Cell*. 2017 Jun;66(6):761–71.
 19. Hotamisligil GS, Davis RJ. Cell Signaling and Stress Responses. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016 Oct;8(10):a006072.
 20. Yuzefovych LV, Musiyenko SI, Wilson GL, Rachek LI. Mitochondrial DNA Damage and Dysfunction, and Oxidative Stress Are Associated with Endoplasmic Reticulum Stress, Protein Degradation and Apoptosis in High Fat Diet-Induced Insulin Resistance Mice. Santos J, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jan 16;8(1):e54059.
 21. I. S. Sobczak A, A. Blindauer C, J. Stewart A. Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes. *Nutrients*. 2019 Aug 28;11(9):2022.
 22. Li B, Leung JCK, Chan LYY, Yiu WH, Tang SCW. A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and Toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance. *Prog Lipid Res*. 2020 Jan;77:101020.
 23. López-Gómez C, Santiago-Fernández C, García-Serrano S, García-Escobar E, Gutiérrez-Repiso C, Rodríguez-Díaz C, et al. Oleic Acid Protects Against Insulin Resistance by Regulating the Genes Related to the PI3K Signaling Pathway. *J Clin Med*. 2020 Aug 12;9(8):E2615.
 24. Schwingshackl L, Lampousi AM, Portillo MP, Romaguera D, Hoffmann G, Boeing H. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and

- meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutr Diabetes*. 2017 Apr;7(4):e262–e262.
25. Chen X, Li L, Liu X, Luo R, Liao G, Li L, et al. Oleic acid protects saturated fatty acid mediated lipotoxicity in hepatocytes and rat of non-alcoholic steatohepatitis. *Life Sci*. 2018 Jun;203:291–304.
 26. Peng G, Li L, Liu Y, Pu J, Zhang S, Yu J, et al. Oleate Blocks Palmitate-Induced Abnormal Lipid Distribution, Endoplasmic Reticulum Expansion and Stress, and Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Endocrinology*. 2011 Jun 1;152(6):2206–18.
 27. 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 Endocrinol Metab*. 2018 Mar;29(3):178–90.
 28. Nardi F, Lipina C, Magill D, Hage Hassan R, Hajdich E, Gray A, et al. Enhanced Insulin Sensitivity Associated with Provision of Mono and Polyunsaturated Fatty Acids in Skeletal Muscle Cells Involves Counter Modulation of PP2A. Eckel J, editor. *PLoS ONE*. 2014 Mar 14;9(3):e92255.
 29. Schwingshackl L, Zähringer J, Beyerbach J, Werner SS, Nagavci B, Hesecker H, et al. A Scoping Review of Current Guidelines on Dietary Fat and Fat Quality. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(2):65–82.
 30. Zhuang P, Zhang Y, Mao L, Wang L, Wu F, Cheng L, et al. The association between consumption of monounsaturated fats from animal- v . plant-based foods and the risk of type 2 diabetes: a prospective nationwide cohort study. *Br J Nutr*. 2020 Jul 14;124(1):102–11.
 31. Nunes EA, Rafacho A. Implications of Palmitoleic Acid (Palmitoleate) On Glucose Homeostasis, Insulin Resistance and Diabetes. *Curr Drug Targets*. 2017;18(6):619–28.
 32. for the EGIR-RISC Study Group, Tricò D, Mengozzi A, Nesti L, Hatunic M, Gabriel Sanchez R, et al. Circulating palmitoleic acid is an independent determinant of insulin sensitivity, beta cell function and glucose tolerance in non-diabetic individuals: a longitudinal analysis. *Diabetologia*. 2020 Jan;63(1):206–18.
 33. Duan J, Song Y, Zhang X, Wang C. Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids-Derived Bioactive Lipids on Metabolic Disorders. *Front Physiol*. 2021 May 25;12:646491.
 34. Sonnweber T, Pizzini A, Nairz M, Weiss G, Tancevski I. Arachidonic Acid Metabolites in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 23;19(11):3285.
 35. Liu R, Chen L, Wang Z, Zheng X, Hou Z, Zhao D, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent obesity by improving tricarboxylic acid cycle homeostasis. *J Nutr Biochem*. 2021 Feb;88:108503.
 36. Martins AR, Crisma AR, Masi LN, Amaral CL, Marzuca-Nassr GN, Bomfim LHM, et al. Attenuation of obesity and insulin resistance by fish oil supplementation is associated with improved skeletal muscle mitochondrial function in mice fed a high-fat diet. *J Nutr Biochem*. 2018 May;55:76–88.
 37. Fan R, Kim J, You M, Giraud D, Toney AM, Shin SH, et al. α -Linolenic acid-enriched butter attenuated high fat diet-induced insulin resistance and inflammation by promoting bioconversion of n-3 PUFA and subsequent oxylipin formation. *J Nutr Biochem*. 2020 Feb;76:108285.
 38. Wu JHY, Marklund M, Imamura F, Tintle N, Ardisson Korat AV, de Goede J, et al. Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Dec;5(12):965–74.
 39. Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, Hooper L. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019 Aug 21;14697.
 40. Chen C, Yang Y, Yu X, Hu S, Shao S. Association between omega-3 fatty acids consumption and the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Investig*. 2017 Jul;8(4):480–8.
 41. Wallin A, Di Giuseppe D, Orsini N, Patel PS, Forouhi NG, Wolk A. Fish Consumption, Dietary Long-Chain n-3 Fatty Acids, and Risk of Type 2 Diabetes: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2012 Apr 1;35(4):918–29.
 42. Kröger J, Schulze MB. Recent insights into the relation of Δ 5 desaturase and Δ 6 desaturase

- activity to the development of type 2 diabetes: *Curr Opin Lipidol.* 2012 Feb;23(1):4–10.
43. Chan PC, Liao MT, Hsieh PS. The Dualistic Effect of COX-2-Mediated Signaling in Obesity and Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 26;20(13):3115.
 44. Kwon Y. Immuno-Resolving Ability of Resolvins, Protectins, and Maresins Derived from Omega-3 Fatty Acids in Metabolic Syndrome. *Mol Nutr Food Res.* 2020 Feb;64(4):1900824.
 45. Li P, Oh DY, Bandyopadhyay G, Lagakos WS, Talukdar S, Osborn O, et al. LTB4 promotes insulin resistance in obese mice by acting on macrophages, hepatocytes and myocytes. *Nat Med.* 2015 Mar;21(3):239–47.
 46. Liu HQ, Qiu Y, Mu Y, Zhang XJ, Liu L, Hou XH, et al. A high ratio of dietary n-3/n-6 polyunsaturated fatty acids improves obesity-linked inflammation and insulin resistance through suppressing activation of TLR4 in SD rats. *Nutr Res.* 2013 Oct;33(10):849–58.
 47. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2020 Jan 1;100(1):171–210.
 48. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Oct;11(10):577–91.
 49. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun.* 2013 Oct;4(1):1829.
 50. McNabney S, Henagan T. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2017 Dec 12;9(12):1348.
 51. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome–brain– β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016 Jun 9;534(7606):213–7.
 52. Tirosch A, Calay ES, Tuncman G, Claiborn KC, Inouye KE, Eguchi K, et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2019 Apr 24;11(489):eaav0120.
 53. Pingitore A, Chambers ES, Hill T, Maldonado IR, Liu B, Bewick G, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro: PINGITORE ET AL. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Feb;19(2):257–65.
 54. Liu JL, Segovia I, Yuan XL, Gao Z hua. Controversial Roles of Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) on Pancreatic β -Cell Growth and Insulin Secretion. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 30;21(3):910.
 55. González Hernández MA, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients.* 2019 Aug 18;11(8):1943.
 56. Hadj Ahmed S, Kharroubi W, Kaoubaa N, Zarrouk A, Batbout F, Gamra H, et al. Correlation of trans fatty acids with the severity of coronary artery disease lesions. *Lipids Health Dis.* 2018 Mar 15;17(1):52.
 57. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001 Sep 13;345(11):790–7.
 58. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol.* 2005 Apr 1;161(7):672–9.
 59. Liu B, Sun Y, Sneltselaar LG, Sun Q, Yang Q, Zhang Z, et al. Association between plasma trans-fatty acid concentrations and diabetes in a nationally representative sample of US adults: *J Diabetes.* 2018 Aug;10(8):653–64.
 60. Koba K, Yanagita T. Health benefits of conjugated linoleic acid (CLA). *Obes Res Clin Pract.* 2014 Dec;8(6):e525-532.
 61. Hartigh D, J L. Conjugated Linoleic Acid Effects on Cancer, Obesity, and Atherosclerosis: A Review of Pre-Clinical and Human Trials with Current Perspectives. *Nutrients.* 2019 Feb;11(2):370.
 62. Roura-Guiberna A, Hernandez-Aranda J, Ramirez-Flores CJ, Mondragon-Flores R, Garibay-Nieto N, Queipo-Garcia G, et al. Isomers of conjugated linoleic acid induce insulin resistance through a mechanism involving activation of protein kinase C ϵ in liver cells. *Cell Signal.* 2019 Jan;53:281–93.
 63. Yore MM, Syed I, Moraes-Vieira PM, Zhang T, Herman MA, Homan EA, et al. Discovery of a Class of Endogenous Mammalian Lipids with

Anti-Diabetic and Anti-inflammatory Effects.
Cell. 2014 Oct;159(2):318–32.