

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYETE EKLENEN DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİ VE  
FRUKTOZUN LİPOPROTEİN PROFİLİ VE KOLESTEROL  
METABOLİZMASI İLE İLİŞKİSİ**

**Dyt. Elif ULUĞ**

**Beslenme Bilimleri Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2018**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYETE EKLENEN DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİ VE  
FRUKTOZUN LİPOPROTEİN PROFİLİ VE KOLESTEROL  
METABOLİZMASI İLE İLİŞKİSİ**

**Dyt. Elif ULUĞ**

**Beslenme Bilimleri Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL**

**ANKARA  
2018**

**ONAY SAYFASI****Diyete Eklenen Doymuş Yağ Asitleri ve Fruktozun Lipoprotein Profili ve  
Kolesterol Metabolizması ile İlişkisi****Elif ULUĞ****Danışman: Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL**

Bu çalışma 27.06.2018 tarihinde, jürimiz tarafından “Beslenme Bilimleri Programı”nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:**

*Doç. Dr. Hilal YILDIRAN*  
(Gazi Üniversitesi)

**Tez Danışmanı:**

*Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL*  
(Hacettepe Üniversitesi)

**Üye:**

*Doç. Dr. Zeynep GÖKTAŞ*  
(Hacettepe Üniversitesi)



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafında uygun bulunmuştur.

28 Haziran 2018



*Prof. Dr. Diclehan ORHAN*

**Enstitü Müdürü**

## YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullanıldığını ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

x Tezimin/Raporumun Haziran 2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

o Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi


02/07/2018



Elif ULUĞ

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



Ar. Gör. Elif ULUĞ

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca verdiği katkıların yanında ihtiyaç duyduğum her anda desteğini, zamanını, akademik bilgi ve deneyimlerini esirgmeden benimle paylaşan sayın danışman hocam Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL'a,

Tezimin laboratuvar çalışmaları boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Dyt. Funda TAMER, Uzm. Dyt. Armağan Aytuğ YÜRÜK ve Uzm. Dyt. Betül KİŞİOĞLU'na,

Destek ve fikirlerini esirgemeyen ve her ihtiyaç duyduğum anda yanımda olan sevgili arkadaşlarım Uzm. Dyt. Kübra IŞGIN ATICI ve Uzm. Dyt. Gözde EDE'ye,

Bugünlere gelmemde büyük paya sahip olan ve tüm davranışlarımı sabır ve anlayışla karşılayarak manevi desteklerini her zaman hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Bu süreçte özveri ile yanımda olan, attığım her adımda bana destek ve yardımcı olan, yaptığım her çalışmada motivasyonumu sağlayan hayat arkadaşım Raşit ULUĞ'a

## TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Ar. Gör. Elif ULUĞ

Bu tez, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı (TÜBİTAK 1001- Proje No: 114S726) kapsamında desteklenmiştir.

## ÖZET

**Uluğ, E., Diyete Eklenen Doymuş Yağ Asitleri ve Fruktozun Lipoprotein Profili ve Kolesterol Metabolizması ile İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Bilimleri Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018.**

Günümüzde besin sanayisinin gelişimi ile birlikte artan işlenmiş besin tüketimi ve dolayısıyla yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktoz alımı, artan kronik hastalık prevalansı ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada farelerde yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktoz alımının karaciğerde kolesterol metabolizması ile kan lipit ve lipoprotein profili üzerine etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Dokuların elde edildiği bir önceki çalışmada C57BL/6 erkek fareler (n=40, 8 haftalık) standardizasyon amacıyla 2 hafta boyunca standart yem ile beslenmiştir. Fareler 4 gruba ayrılmış ve 15 hafta boyunca standart yem, yüksek tekli doymamış yağ asitleri, yüksek doymuş yağ asitleri yada yüksek fruktoz içeren diyetler ile *ad bilitum* olarak beslenmişlerdir. Diyet müdahalesi sonunda kan alınmış ve dokular izole edilerek deney sonlandırılmıştır. Çalışma sonunda en yüksek yem tüketiminin fruktoz grubunda olduğu saptanmıştır (p<0,05). Diyet müdahalesi grupların enerji alımlarının anlamlı yüksek olmasına (p<0,001) paralel olarak vücut ağırlıklarındaki değişim kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,05). Plazma ve karaciğer total kolesterol, plazma LDL-K, non-HDL-K (p<0,05) ve apo-B seviyeleri (p<0,001) ile total kolesterol/HDL-K, LDL-K/HDL-K (p<0,05) ve apo-B/apo-A1 oranları (p<0,001) yüksek doymuş yağ asidi veya fruktoz alan gruplarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek, plazma HDL-K (p<0,05) ve apo-A1 (p<0,001) düzeyleri ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Plazma VLDL-K ve Lp(a) düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir (p>0,05). Western-blot bulgularında ise yüksek doymuş yağ asitleri veya fruktoz alan gruplarda HMG-CoA redüktaz ve ACAT-1 enzim seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, kolesterol metabolizması ve lipoprotein profilini altında yatan mekanizmalar ile olumsuz etkilediği için bireysel farklılıklar ve diyetteki diğer faktörler değerlendirilerek doymuş yağ asitleri ve fruktoz alımı sınırlandırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Doymuş yağ asitleri, fruktoz, kolesterol, lipoproteinler



## ABSTRACT

**Uluğ, E., Relationship Between Saturated Fatty Acids or Fructose Added Diet and Lipoprotein Profile and Cholesterol Metabolism, Hacettepe University Institute of Health Sciences Department of Nutritional Sciences Master of Science Thesis, Ankara, 2018.** Currently, along with development of food industry, consumption of high saturated fatty acids and fructose via processed food are associated with increased chronic disease prevalence. Therefore, the aim of the study was to examine the effects of dietary high saturated fatty acids or fructose intake on cholesterol metabolism, blood lipid and lipoprotein profile in mice. The previous study had been performed with C57BL/6 type male mice (n=40, 8 weeks old). After the standardization period for 2 weeks, mice had been divided into 4 groups and fed with standart chow, high monounsaturated fatty acids, high saturated fatty acids or high fructose containing diets *ad libitum* for 15 weeks. At the end of the study, the animals had been sacrificed; then blood and tissues were isolated immediately. It was determined that feed intake in fructose group was higher than other groups ( $p<0.05$ ). In parallel energy intake of dietary manipulation groups were higher than control ( $p<0.001$ ), body weights in these groups were higher compared to the control ( $p<0.05$ ). Plasma and liver total cholesterol levels, plasma LDL-C, non-HDL-C ( $p<0.05$ ), apo-B levels ( $p<0.001$ ), total cholesterol/HDL-C, LDL-C/HDL-C ( $p<0.05$ ) and apo-B/apo-A1 ratios ( $p<0.001$ ) were higher and plasma HDL-C ( $p<0.05$ ) and apo-A1 levels ( $p<0.001$ ) were lower in high saturated fat and high fructose fed groups compared to other groups. It was determined that plasma VLDL-C and Lp(a) values were not different among all groups ( $p>0.05$ ). According to western-blot analysis, the contents of HMG-CoA reductase and ACAT-1 in high saturated fatty acids and high fructose groups were higher compared high monounsaturated fatty acids and control groups. In conclusion, these results showed that dietary high saturated fatty acids or fructose intake affected the cholesterol metabolism and lipoprotein profile with underlying mechanisms. Hence, saturated fatty acids and fructose intake should be limited in the diet in accordance to the individual differences and other dietary factors.

**Key words:** Saturated fatty acids, fructose, cholesterol, lipoproteins

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ONAY SAYFASI	iii
YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	2
1.3. Hipotezler	2
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörleri	3
2.2. Kolesterol ve Lipoprotein Metabolizması	5
2.3. Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması	9
2.3.1. Doymuş Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması	10
2.3.2. Tekli Doymamış Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması	11
2.3.3. Trans Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması	13
2.3.4. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması	14
2.4. Karbonhidratlar ve Kolesterol Metabolizması	15
2.4.1. Fruktoz ve Kolesterol Metabolizması	16
2.5. Proteinler ve Kolesterol Metabolizması	19
<b>3. GEREÇLER VE YÖNTEM</b>	<b>21</b>
3.1. Organ ve Dokuların Elde Edildiği Çalışmanın Özeti	21
3.1.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	21

3.1.2. Hayvanların Temini ve Bakımı	22
3.1.3. Uygulanan Diyet Müdahalesi	23
3.1.4. Anestezi, Kan Alma ve Dokuların Toplanması	23
3.2. Kan ve Karaciğerde Biyokimyasal Analizler	25
3.2.1. Total Kolesterol Analizi	25
3.2.2. Karaciğerde Protein Miktarı Tayini	26
3.2.3. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (VLDL-K) Analizi	26
3.2.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (LDL-K) Analizi	27
3.2.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (HDL-K) Analizi	27
3.2.6. Apolipoprotein-B (Apo-B) Analizi	28
3.2.7. Apolipoprotein A1 (Apo-A1) Analizi	28
3.2.8. Lipoprotein (a) Analizi	29
3.3. Kolesterol Metabolizması ile İlgili Enzimlerin Western-Blot Yöntemi ile Analizi	29
3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	31
<b>4. BULGULAR</b>	32
4.1. Yem Tüketimleri, Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları ile Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	32
4.2. Karaciğer ve Plazmada Biyokimyasal Analizler	35
4.2.1. Plazma ve Karaciğer Total Kolesterol Düzeyleri	35
4.2.2. Plazma Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (VLDL-K) Düzeyi	36
4.2.3. Plazma Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (LDL-K) Düzeyi	37
4.2.4. Plazma Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (HDL-K) ve non HDL-K Düzeyleri	38
4.2.5. Plazma Lipoprotein (a) Düzeyi	40
4.2.6. Plazma Lipoproteinlerinin Birbirine Oranlarının Durumu	41
4.2.7. Plazma Apolipoprotein-B (Apo-B) Düzeyi	44
4.2.8. Plazma Apolipoprotein-A1 (Apo-A1) Düzeyi	44
4.2.9. Plazma Apolipoprotein-B/Apolipoprotein-A1 Düzeylerinin Oranı	45
4.3. Kolesterol Metabolizması ile İlgili Bazı Enzimlerin Düzeyleri	48
<b>5. TARTIŞMA</b>	49

5.1. Yem Tüketimleri, Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları ile Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	49
5.2. Karaciğer ve Plazmada Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi	52
5.2.1. Kolesterol Sentez ve Esterifikasyonu ile İntili Bulguların Değerlendirilmesi	52
5.2.2. Kolesterol Transport Metabolizması ile İntili Bulguların Değerlendirilmesi	54
5.2.3. Ters Kolesterol Transport Metabolizması ile İntili Bulguların Değerlendirilmesi	57
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	60
6.1. Sonuçlar	60
6.2. Öneriler	63
<b>7. KAYNAKLAR</b>	64
<b>8. EKLER</b>	
Ek-1: Organ ve Dokuların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışma İçin Etik Kurul Onayı	
Ek-2: Bu Çalışma İçin Etik Kurul İzni	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACAT</b>	Asetil-koenzim A: kolesterol asetil transferaz
<b>AHA</b>	Amerikan Kalp Birliği
<b>Apo</b>	Apolipoprotein
<b>Asetil-CoA</b>	Asetil-Koenzim A
<b>BCA</b>	Bişinkoninik Asit
<b>CDA</b>	Kanada Diyabet Derneği
<b>CETP</b>	Kolesteril Ester Transfer Protein
<b>CYP7A1</b>	Kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilaz
<b>DHA</b>	Dokozahekzaenoik Asit
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>EFSA</b>	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
<b>ELISA</b>	Enzime Bağlı İmmünosorbent Test
<b>ESC</b>	Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>g</b>	Gram
<b>GLUT</b>	Glukoz Taşıyıcı Protein
<b>HDL-K</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>HMG-CoA</b>	3-hidroksi 3-metilglutaril-koenzim A
<b>HRP</b>	Horseradish peroksidaz
<b>IDL-K</b>	Orta Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>kg</b>	Kilogram
<b>kcal</b>	Kilokalori
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalıklar
<b>LCAT</b>	Lesitin: kolesterol asiltransferaz
<b>LDL-K</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>Lp(a)</b>	Lipoprotein(a)
<b>LPL</b>	Lipoprotein Lipaz
<b>mg</b>	Miligram
<b>MUFA</b>	Tekli Doymamış Yağ Asitleri (Monounsaturated fatty acids)
<b>NHANES</b>	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması
<b>NHLBI</b>	Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
<b>ÖYP</b>	Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı

<b>PUFA</b>	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (Polyunsaturated fatty acids)
<b>SCD-1</b>	Stearoil-Koenzim A Desatüraz-1
<b>SFA</b>	Doymuş Yağ Asitleri (Saturated fatty acids)
<b>SIRT-1</b>	Sitrulin-1
<b>SR-BI</b>	Çöpçü Reseptör Sınıf B, Tip I
<b>SREBP</b>	Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Proteinler
<b>TEKHARF</b>	Türkiye Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
<b>TLR-4</b>	Toll Benzeri Reseptör-4
<b>TÜBİTAK</b>	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
<b>TFA</b>	Trans Yağ Asitleri (Trans fatty acids)
<b>USDA</b>	Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı
<b>VLDL-K</b>	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>%</b>	Yüzde
<b>‰</b>	Binde

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Endojen kolesterol sentezi (32, 55-57).	6
2.2. Lipoprotein metabolizması (56, 57).	8
2.3. Fruktoz metabolizması (56, 57).	18
3.1. Araştırmanın genel akış planı ve aşamaları.	22
4.1. Ortalama plazma total kolesterol konsantrasyonları.	35
4.2. Ortalama karaciğer total kolesterol konsantrasyonları.	36
4.3. Ortalama plazma VLDL-K konsantrasyonları.	37
4.4. Ortalama plazma LDL-K konsantrasyonları.	38
4.5. Ortalama plazma HDL-K konsantrasyonları.	39
4.6. Ortalama plazma non HDL-K konsantrasyonları.	40
4.7. Ortalama plazma Lp(a) konsantrasyonları.	41
4.8. A) Plazma total kolesterol/HDL-K ve B) LDL-K/HDL-K oranları.	42
4.9. Ortalama plazma Apo-B konsantrasyonları.	44
4.10. Ortalama plazma Apo-A1 konsantrasyonları.	45
4.11. Plazma Apo-B/Apo-A1 oranı.	46
4.12. Karaciğer homojenatlarında HMG-CoA redüktaz ve ACAT-1 enzimleri ile kontrol olarak $\beta$ -aktin peptidlerine ait western-blot membran görüntüleri.	48

**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Diyetle toplam yağ ve yağ asitlerinin yüksek alımının dolaşımdaki lipoprotein ve apolipoproteinler üzerine olası etkileri (7, 9, 77).	9
<b>3.1.</b> Diyet müdahalesi sırasında farelere verilen yemlerin içerikleri.	24
<b>4.1.</b> Müdahale döneminde farelerin günlük ortalama yem tüketimleri, enerji ve makro besin öğeleri alımları ile ortalama vücut ağırlıkları.	34
<b>4.2.</b> Plazma ve karaciğerde total kolesterol ile plazma lipoprotein düzeyleri.	43
<b>4.3.</b> Plazma apolipoprotein düzeyleri.	47



## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) birçok uluslararası sağlık kuruluşu tarafından rapor edildiği gibi dünya çapında tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (1-3). Bu nedenle KVH'dan korunma ve bu hastalıkları tedavi etme küresel bir odak noktası haline gelmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde medikal tedaviye ek olarak beslenmenin de içerisinde yer aldığı yaşam tarzı değişikliği büyük önem arz etmektedir (4).

Günümüzde tüketime hazır işlenmiş besinlerle fark etmeden yüksek miktarlarda alınan fruktoz ve doymuş yağ asitleri (SFA), kronik hastalıkların ortaya çıkmasında yeni bir sağlık tehdidi olarak düşünülmektedir. Son yıllarda besin sanayisinin de artan kullanımı ile yüksek miktarda fruktoz ve SFA tüketiminin metabolik sendrom ve KVH gibi kronik hastalıklarla ilintili olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, diyet ile alınan farklı yağ ve karbonhidrat türlerinin hepatositlerde kolesterol metabolizması üzerine de etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda az da olsa birkaç hayvan çalışmasında diyetin fruktoz veya SFA içeriğinin karaciğerin lipit içeriği ile kan total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesini arttırdığı; yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesini ise azalttığı görülmüştür (5, 6).

Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu uluslararası otoritelerce benimsenmiş olan SFA alımının azaltılması; KVH'dan korunma ve tedavi açısından önemli etkilere sahip olabilmektedir (7-10)Diyetle yüksek miktarda SFA tüketiminin kanda aterosjenik etkiye sahip lipoproteinler ile total kolesterol konsantrasyonlarını arttırabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11, 12). Ancak insan çalışmalarından elde edilen sonuçlarda çelişkiler bulunmaktadır (13-16). Kolesterol metabolizması ile ilgili yapılan in-vitro ve hayvan çalışmalarında yüksek SFA tüketiminin kolesterol sentezi ve esterleştirilmesinde kilit rol oynayan 3-hidroksi 3-metilglutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA redüktaz) (17-20) ve asetil-koenzim A:kolesterol asetil transferaz (ACAT) (17, 18, 21) enzimlerinin seviyelerini ve/veya aktivitelerini değiştirebileceği gösterilmiştir. Ancak güncel ve mekanizma düzeyindeki yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kardiyovasküler sistem sağlığı için risk faktörü olabileceği düşünölen fruktoz, tatlılık derecesi yüksek olduğu için besin sanayisinde sıklıkla kullanılmakta ve bu yüzden diyetle alımı hazır besinlerin tüketimi ile paralel olarak gün geçtikçe artmaktadır (22-24). Artan fruktoz tüketimi, metabolik sendrom ve KVH gibi kronik hastalıklar açısından risk oluşturup oluşturmayacağı sorularını da beraberinde getirmektedir. Yüksek fruktoz tüketiminin kolesterol ve lipoprotein metabolizması ile kolesterol sentezi ve esterleştirilmesi ile ilgili regölatör enzimler üzerine etkisini araştıran çalışmalar literatürde sınırlıdır (25, 26).

## **1.2. Amaç ve Varsayımlar**

Diyetle tüketimi artan SFA ve fruktozun kolesterol metabolizması ve lipoprotein profili üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalara ek olarak aksini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Yüksek SFA ve fruktoz tüketiminin kolesterol metabolizması üzerine etkilerini altında yatan mekanizmalar ile birlikte sorgulayan daha kapsamlı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu nedenle, bu tez çalışmasının birinci amacı; diyetle fazla miktarda alınan doymuş yağ asitlerinin kan lipoprotein profili, kan ve karaciğerin kolesterol içerikleri ve bunların altında yatan mekanizmalar açısından HMG-CoA redöktaz ve ACAT-1 enzimleri üzerine etkilerini incelemektir. İkinci amacı ise; diyetle yüksek miktarda fruktoz alımının kan lipoprotein profili, kan ve karaciğerin kolesterol içerikleri ile altında yatan mekanizmalar açısından HMG-CoA redöktaz ve ACAT-1 enzimleri üzerine etkilerini incelemektir.

## **1.3. Hipotezler**

Tez çalışmasının birinci hipotezi; diyetle yüksek miktarda doymuş yağ asitleri alımı farelerde KVH'ın ve lipogenezin altında yatan mekanizmalardan kan lipoprotein profilini, karaciğerin kolesterol içeriğini, kolesterol sentezi ve metabolizması ile ilgili enzimleri (HMG-CoA redöktaz ve ACAT-1) etkilemektedir. İkinci hipotezi ise; diyetle fazla miktarda alınan fruktoz farelerde KVH'ın ve lipogenezin altında yatan mekanizmalardan kan lipoprotein profilini, karaciğerin kolesterol içeriğini, kolesterol sentezi ve metabolizması ile ilgili enzimleri (HMG-CoA redöktaz ve ACAT-1) etkilemektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler hastalıklar gerek dünya genelinde gerekse Türkiye’de tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (1-3, 27). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kalp Birliği (AHA) gibi uluslararası kuruluşlar her yıl ortalama 17,5 milyon kişinin KVH sebebiyle hayatını kaybettiğini rapor etmiştir (1-3). Türkiye’de ise KVH nedenli ölümler tüm ölüm nedenleri arasında % 48’lik bir paya sahiptir (28). Görüldüğü gibi hem dünyada hem de ülkemizde ciddi bir sağlık sorunu olan KVH’ı önlemek ve tedavi etmek küresel bir odak haline gelmiştir (2).

Kardiyovasküler sağlık için; kan lipit ve lipoprotein profili, kan glukoz düzeyleri, kan basıncı ve beden kütle indeksi gibi metabolik parametreler ile beslenme örüntüsü, fiziksel aktivite düzeyi, alkol ve sigara kullanımı gibi alışkanlıkların optimal düzeyde olması (29, 30) ve hekim tarafından tanısı konulmuş ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, konjenital kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı veya ritim bozukluğu gibi herhangi bir KVH’ın da olmaması gerektiği (31) rapor edilmiştir. Ülkemizde kardiyovasküler hastalıklar için hiperkolesterolemi, hipertansiyon, obezite varlığı, yüksek yaş ve sigara içme alışkanlığının risk etmeni olabileceği Türkiye Yetişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerinden elde edilen sonuçlarda görülmektedir (32).

### 2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörleri

Kardiyovasküler sistem sağlığı için AHA, ESC ve WHO beslenme açısından yüksek miktarda tuz, işlenmiş besinler ve alkol, düşük miktarda sert kabuklu yemişler, tam tahıl ürünleri ve meyve tüketimi, klinik bulgular açısından kan basıncı, açlık kan glukozu, beden kütle indeksinin yüksekliği veya vücut ağırlığının normalin altında olması ile yaşam tarzı açısından sedanter yaşam, sigara içme ve çevre kirliliği gibi risk faktörleri belirlemiştir (3, 29, 33).

Obezitenin ve dolaylı olarak kronik hastalıkların önlenmesi için Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI), Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ve WHO gibi uluslararası kuruluşlar; bireyin yaşına, cinsiyetine ve fizyolojik durumuna göre günlük enerji gereksiniminin dengeli bir beslenme programı ile

karşılanmasını önermektedir. Gereksinimden fazla alınan enerji başta obezite olmak üzere dolaylı olarak KVH ve diğer metabolik hastalıklar için risk oluşturabilmektedir (34, 35). Bu bağlamda düşük enerji yoğunluğuna sahip öğün tüketiminin kan total kolesterol ve LDL-K seviyelerini düşürebileceği ve böylece KVH'a karşı koruyucu olabileceği güncel randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (36).

Enerjinin temel bileşenleri olan karbonhidratlar, proteinler ve yağlar; enerji sağlamlarının yanı sıra vücutta fizyolojik işlevlere de sahiptirler (24, 37). Tüketilen karbonhidrat miktarı ve karbonhidratın türü kardiyovasküler sağlık için önem arz etmektedir. Fruktöz, sükroz gibi eklenmiş şeker içeren yiyecek/içecek tüketimi kardiyovasküler sağlığı olumsuz etkileyebilmektedir (24, 38). Bu bağlamda; şeker eklenmiş yiyecek/içecek tüketiminin ağırlık kazanımını arttırabileceği ve KVH riski oluşturabileceği bildirilmiştir (9). Ancak posa içeriği yüksek tam tahıl ürünleri ve kuru baklagiller kardiyovasküler sistem sağlığını olumlu etkileyebilmektedir (35, 38). Günlük 24 g'dan fazla posa alımının kardiyovasküler sağlığı geliştirebileceği EFSA tarafından rapor edilmiştir (38).

Kardiyovasküler sağlık açısından önem arz eden diğer bir makro besin ögesi olan yağlar; yağ asidi içeriklerine bağlı olarak KVH riskini arttırabilir veya azaltabilirler (24, 39). Diyetin toplam yağ ve kolesterol içeriğinin yüksek olmasının yanında SFA ve/veya trans yağ asitlerinin (TFA) yüksek miktarlarda olması kardiyovasküler sağlığı olumsuz etkileyebilmektedir. Buna zıt olarak tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ve/veya çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) tüketimi kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkilere sahip olabilmektedir (8, 10, 39, 40).

Makro besin öğelerinden bir diğeri proteinler; bitkisel veya hayvansal kaynaklı besinlerden alınmalarına, kendilerine özgü farklı aminoasit örüntülerine ve biyolojik aktivitelerine göre kardiyovasküler sağlık üzerine olumlu veya olumsuz etkilere sahip olabilmektedirler (41, 42). Proteinlerin kardiyovasküler sağlık üzerine etkileri net olmamakla birlikte farklı hayvansal ve bitkisel besinler ile alınan proteinlerin, bu proteinlerin içerdiği aminoasitlerin ve sindirim süreçlerinde oluşan biyoaktif peptidlerin kan lipit profili, kan basıncının regülasyonu, inflamasyon ve endotel disfonksiyon gibi KVH risk faktörleri üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir (43-45).

Mikro besin ögeleri vücuda enerji sağlamamaktadır, ancak önemli metabolik yollarda kofaktör olarak görev alıp farklı fizyolojik etkilere sahip olmaktadır. Mikro besin ögelerinden antioksidan, antiinflamatuvar ve/veya vazodilatör etkilere sahip vitaminler (A, E, C ve D vitaminleri vb.) ve mineraller (magnezyum, potasyum, selenyum, çinko, bakır vb.) kardiyovasküler sağlığı oksidan stresi azaltarak, inflamasyonu baskılayarak ve endotel fonksiyonu iyileştirerek geliştirebilmektedir (46, 47). Ancak minerallerden özellikle sodyumun yüksek miktarda alımı kan basıncını arttırabileceğinden kardiyovasküler sağlığı olumsuz etkileyebilmektedir (24). Dünya Sağlık Örgütü bu nedenden dolayı yetişkinler için günlük 2 g'ın altında (< 5 g/gün tuz) sodyum alımını önermektedir (48).

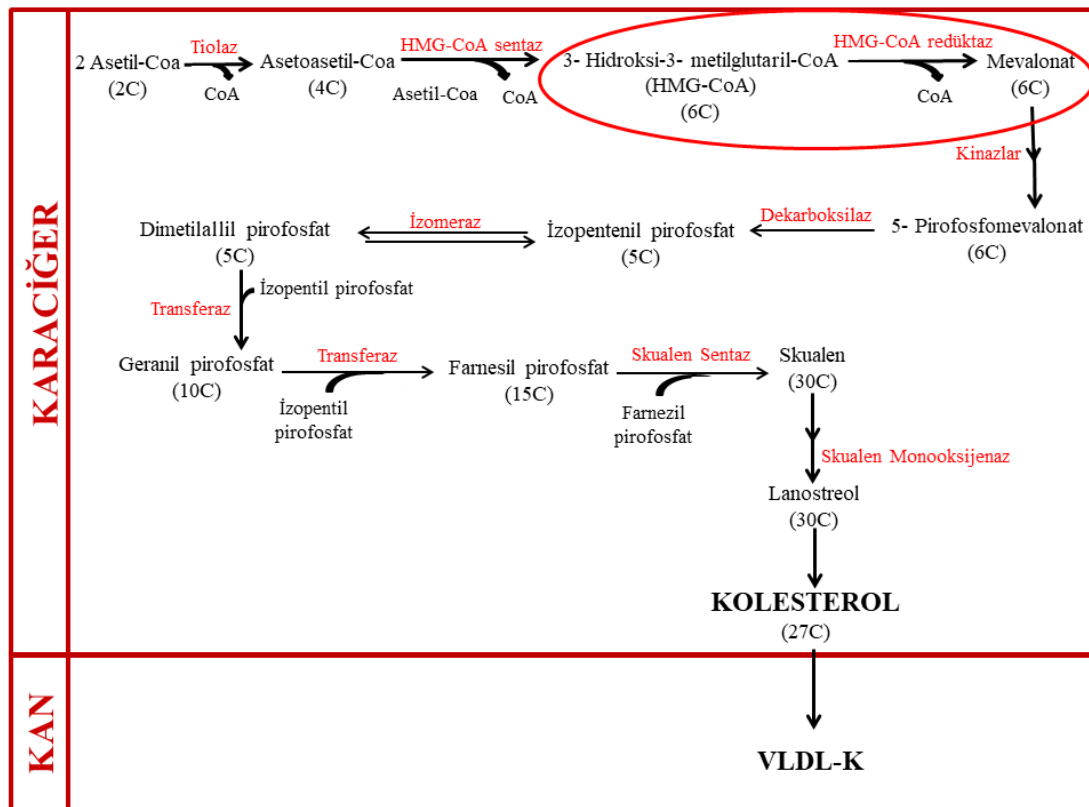
Özetle; MUFA, PUFA, kompleks karbonhidratlar, posa, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip vitamin-minerallerin alımını arttırmak; SFA, TFA, rafine şeker ve sodyum tüketimini azaltmak kan lipit profilini iyileştirerek kardiyovasküler sağlığı koruyabilmektedir (49, 50). Bu açıdan diyet örüntülerinde tam tahıllar, kuru baklagiller, sebze ve meyveler, bitkisel yağlar, sert kabuklu yemişler, balık gibi besinlerin miktarları arttırılırken; işlenmiş et ürünleri, yüksek sodyum içeren besinler, rafine besinler, şeker eklenmiş yiyecek ve içeceklerin tüketiminin azaltılması KVH için koruyucu olabilmektedir (51).

## 2.2. Kolesterol ve Lipoprotein Metabolizması

Bir lipit olan kolesterolün vücutta biyolojik membranların oluşumu, safra asidi ve D vitamini sentezi gibi önemli işlevleri bulunmaktadır (52-55). Organizmada endojen olarak sentezlenebileceği gibi hayvansal kaynaklı besinlerin içeriğinde diyet ile birlikte de alınabilmektedir (53-55). Diyetle alınan trigliseritler ve kolesterol ince bağırsakta monomerlerine ayrılarak sindirildikten sonra kısa ve orta zincirli yağ asitleri albümine bağlanarak portal dolaşıma geçmektedir. Ancak uzun ve çok uzun zincirli yağ asitleri ile kolesterol enterositlere alınıp burada tekrar esterleştirilmekte ve majör olarak apolipoprotein-B48 (apo-B48) içeren şilomikronların içinde paketlenerek (53, 56) lenf dolaşımına, oradan da karaciğere gelip diğer lipoproteinler aracılığıyla genel dolaşıma verilmektedir (57, 58).

Kolesterol, vücuttaki çoğu dokuda sentezlenebilse de en büyük katkıya sahip organ karaciğerdir (53-55). Endojen kolesterol sentezi Şekil 2.1.'de şematize

edilmiştir. Buna göre sentezinin ilk aşamasında asetil-koenzim A'dan (asetil-CoA) asetoasetil-CoA ve sonrasında oluşan asetoasetil-CoA'dan HMG-CoA sentaz enzimi ile HMG-CoA sentezlenmektedir. Sentezlenen HMG-CoA; kolesterol sentezinde regülatör enzim olan HMG-CoA redüktaz ile 6 karbon içeren mevalonata dönüşmektedir (52, 53, 59). Mevalonat sentezlendikten sonra bir dizi sentez basamağı sonucunda kolesterol oluşmaktadır (53). Hem karaciğerde sentezlenen hem de lenfatik dolaşımdan şilomikronlarla karaciğere gelen toplam kolesterol; çoğunlukla karaciğerde üretilen büyük oranda apolipoprotein-B100 (apoB-100) içeren çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-K) içerisinde dolaşıma verilmektedir (57, 58, 60).



**Şekil 2.1.** Endojen kolesterol sentezi (29, 53-55).

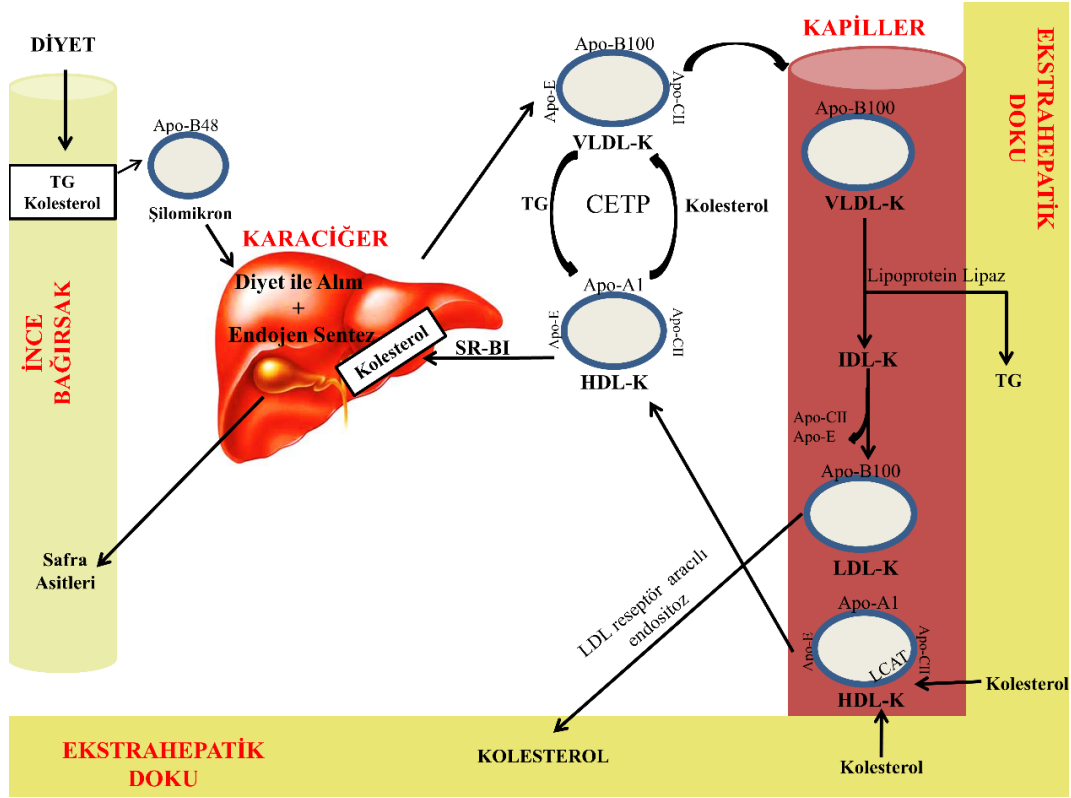
Kolesterol sentezinin bir diğer regülasyonu ise sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler (SREBPs) ile sağlanmaktadır. Bu proteinlerin karaciğerde kolesterol sentezinden ve karaciğere kolesterol alımından sorumlu olan formu SREBP-2; hücrenin kolesterol konsantrasyonu yükseldiğinde inaktif forma dönüştürülerek

kolesterol sentezi baskılanabilmektedir (14, 17, 61). Aynı zamanda SREBP-2, LDL reseptörünün ve HMG-CoA redüktazın transkripsiyonlarını da etkileyebilmektedir (17).

Dolaşıma verilen VLDL-K ve sonrasında oluşan diğer lipoproteinlerin metabolizması Şekil 2.2.'de gösterilmiştir. Dolaşımdaki VLDL-K'nin içinde bulunan trigliseritler hücrelerin membranlarında lokalize olan lipoprotein lipaz (LPL) enzimi aracılığıyla dokulara alınmaktadır (57, 60). Lipoprotein LPL tarafından tanınması için apolipoprotein-CII (apo-CII) içermesi gerekmektedir. (58). Ancak apo-CII'ye zıt olarak apoC-III'ün lipoproteinlere bağlanması LPL affinitesini baskılayarak hipertrigliseridemiye neden olabilmektedir (57, 58, 62). Trigliserit içeriği azalmış VLDL-K üzerine apolipoprotein-E (apo-E) aldığında kalıntı forma dönüşüp orta dansiteli lipoprotein-kolesterol (IDL-K) oluşturmaktadır. Apolipoprotein-E varlığı lipoproteinin hepatik LPL (57) ve LDL reseptörleri (63) için ligand olmasını sağlamaktadır. Orta dansiteli lipoprotein-kolesterolün yapısından apo-CII ve apo-E ayrıldığında; trigliserit konsantrasyonu düşük ve kolesterol esterlerinden zengin, majör apolipoproteini apo-B100 olan, LDL-K olarak adlandırılan lipoprotein oluşmaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün içerdiği kolesterol esterleri ise LDL reseptör aracılı endositoz ile dokulara alınmaktadır (Şekil 2.2.) (57).

Dolaşımdaki bir diğer lipoprotein olan lipoprotein (a); apo-B100'e disülfid bağları ile kovalent bağlı, LDL-K benzeri bir lipoprotein molekülüdür. Lipoprotein (a)'nın temel apolipoproteini apolipoprotein(a) olmakla beraber apo-B100'de içermektedir (64, 65). Lipoprotein (a) karaciğerde sentezlenirken gerekli olan apo(a); aort veya karotis arterlerde de sentezlenebilmektedir (66). Mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte KVH ve aort stenozu gibi durumlar için risk etmeni olabileceği düşünülmektedir (7, 67).

Dokulara LDL aracılı endositoz ile alınan kolesterol; ACAT enzimi ile kolesterol esterlerine çevrilerek paketlenmekte ve bu formda depolanmaktadır (17, 52, 58). Bu enzimin yüksek konsantrasyonları hücre içinde paketlenen kolesterol miktarını, düşük konsantrasyonu ise serbest kolesterol miktarını arttıracığı için lezyonlara ve bu eğer arterlerde olursa aterosklerozise neden olabilmektedir (17, 52).



Şekil 2.2. Lipoprotein metabolizması (54, 55).

Ters kolesterol metabolizması; hücrelerin ihtiyaç duymadığı ve damar duvarlarında biriken kolesterolün karaciğere atım için gelmesini sağlayan metabolik bir yoldur (52, 59, 68). Büyük oranda apolipoprotein-A1 (apo-A1) olmak üzere apo-CII ve apo-E içeren ve ters kolesterol transportunu sağlayan temel lipoproteindir HDL-K'dir (57-59, 68). Hücre içinde fazla olan serbest kolesterol lesitin: kolesterol asiltransferaz (LCAT) enzimi yardımıyla esterleştirildikten sonra kolesterol esterleri formunda HDL-K bünyesinde karaciğere taşınmaktadır (57, 68). Karaciğer hücrelerinde bulunan çöpçü reseptör sınıf B, tip I (SR-BI), HDL-K'nin içerdiği kolesterolü karaciğere almaktadır (57, 58, 60). Apolipoprotein-A1 ise yeni HDL-K moleküllerinin oluşması için tekrar dolaşıma salınmaktadır (57). Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol dolaşımında iken kolesterol ester transfer protein (CETP), HDL-K'deki kolesterol esterlerini VLDL-K'e transfer ederek ters kolesterol transferini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu bağlamda CETP proteininin aktivitesi kardiyovasküler sistem sağlığı için önemli olmaktadır (57, 58, 68, 69). Kan HDL-K ve apo-A1 seviyelerinin yüksek olması ters kolesterol metabolizmasının hızlanmasına



ve dolayısıyla kan kolesterol seviyelerinin düşmesine neden olduğundan kardiyovasküler sağlık için olumlu bir gösterge olarak kabul edilmektedir (Şekil 2.2.) (57, 59, 68).

Ters kolesterol transferi sonucunda karaciğere gelen kolesterolün bir kısmı safra sekresyonu ile atılmaktadır (11, 58). Kolesterolün safra asitlerinin sentezinde kullanılması, hepatositlerde bulunan ve bu reaksiyonun düzenleyici enzimi olan kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilaz'ın (CYP7A1) aktivitesine bağlıdır. Yağ emülsiyonunu sağlayarak sindirime yardımcı olmanın yanında bağırsaklardan geri emilmeyen safra asitleri endojen kolesterol için metabolik bir atım yolu olmaktadır (58).

### 2.3. Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması

Kardiyovasküler sağlık açısından önem arz eden makro besin öğelerinden biri olan yağ asitleri; doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış veya trans formunda olmalarına bağlı olarak kan total kolesterol, lipoprotein ve apolipoprotein seviyelerini etkileyerek KVH riskini arttırabilmekte veya azaltabilmektedir (11, 12, 15, 24, 39, 70, 71) (Tablo 2.1.). Buna ek olarak yağ asitlerinin gliserole bağlandıkları pozisyon da lipit metabolizmasını değiştirebilmektedir. Gliserole sn-2 pozisyonunda bağlanan yağ asitlerinin VLDL-K ve LDL-K metabolizmasını diğer pozisyonadaki yağ asitlerine göre daha olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (72-74).

**Tablo 2.1.** Diyetle toplam yağ ve yağ asitlerinin yüksek alımının dolaşımdaki lipoprotein ve apolipoproteinler üzerine olası etkileri (8, 39, 75).

	Total kolesterol	VLDL-K	LDL-K	HDL-K	Apo-B	Apo-A1
Toplam yağ	↑	O	↑	↓	↑	↓
SFA	↑	O	↑	↓	↑	↓
MUFA	↓	↓	↓	↑	↓	↑
TFA	↑	O	↑	↓	↑	↓
n-3 PUFA	↓	↓	↓	↑	↓	↑
n-6 PUFA	↓	O	↓	-	↓	-

VLDL-K: Çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; Apo-B: Apolipoprotein-B; Apo-A1: Apolipoprotein-A1; SFA: Doymuş yağ asitleri; MUFA: Tekli doymamış yağ asitleri; TFA: Trans yağ asitleri; PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri.

### 2.3.1. Doymuş Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması

Yapısında doymamış çift bağ bulundurmayan ve düz zincir yapısına sahip olan SFA vücuda genellikle hayvansal kaynaklı besinler ile alınsa da (14, 54, 55) hindistan cevizi veya palm yağı (özellikle palmitik asit) gibi bitkisel kaynaklı besinlerde de bulunmaktadır (76, 77). Doymuş yağ asitlerinden palmitik asit (16:0); organizmada ilk sentezlenen ve diyetle yüksek oranda alınan yağ asididir. Diğer yağ asitlerinin büyük bir kısmı da palmitik asitten elongasyon veya desatürasyon reaksiyonları ile sentezlenebilmektedir (54, 55).

Doymuş yağ asitlerinin yüksek miktarda tüketilmesi obezite, hiperglisemi, insülin direnci, dislipidemi, inflamasyon, oksidatif stres gibi kronik hastalıkların temelinde yatan patofizyolojik mekanizmaları etkileyebilmektedir (11, 78-81). Bu nedenle günlük diyetle SFA alımını sınırlandırmak uluslararası kuruluşlarca kabul edilmiş bir öneri haline gelmiştir (8, 9, 39, 51). Yetişkin sağlıklı bireylerde EFSA; LDL-K yüksekliğini önlemek için diyetle SFA alımının azaltılmasını (82), AHA ise diyetin toplam enerjisinin % 5-6'sının SFA'dan oluşmasını önermektedir (83). Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi'nde ise toplam enerji gereksiniminin % 10'undan azının SFA'dan karşılanması önerilmektedir (37, 84).

Doymuş yağ asitlerinin diyetle yüksek miktarda alımının lipidemiye etkileyebileceği insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (16, 74, 85, 86). Yapılan çalışmalarda yüksek SFA içeren öğün tüketiminin kan ve karaciğerin total kolesterol içeriğini (11, 16, 74), kan trigliserit (87), LDL-K seviyeleri (12, 14, 75, 88) ile LDL-K/HDL-K oranını yükseltirken (14); HDL-K konsantrasyonunu düşürebileceği (11, 85) bildirilmiştir. Ancak zıt olarak bazı çalışmalarda yüksek SFA tüketiminin HDL-K seviyesini yükseltebileceği (16, 75, 86) ve Lp(a) seviyesini düşürebileceği de (16) gösterilmektedir. Farklı SFA'nın etkilerini sorgulayan bir meta analizde laurik asit (12:0) alımının artmasının kan total kolesterol ve LDL-K seviyelerini arttırırken; stearik asit (18:0) alımının artmasının kan apo-A1 seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir (13). Doymuş yağ asitlerinden zengin olan palm yağının yüksek miktarda tüketiminin diğer bitkisel yağlar ile kıyaslandığında kan total kolesterol, LDL-K ve HDL-K seviyesini yükseltebileceği bir meta analizde gösterilmiştir (86). Doğal palm yağındaki palmitik asit sn-1 ve sn-3 pozisyonunda bulunmaktadır. Ancak palm yağına uygulanan

interesterifikasyon işlemi palmitik asidi sn-2 pozisyonuna geçirerek lipideyi olumsuz etkilemesine sebep olmaktadır (89, 90). Bunlara ek olarak yüksek SFA alımının CETP aktivitesini artırarak kolesterol esterlerinin VLDL-K'ye transferini hızlandırabileceği de bildirilmiştir (91).

Doymuş yağ asitlerinin kolesterol sentezinde regülatör olan HMG-CoA redüktaz enzimi üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Şöyle ki; yüksek SFA tüketen farelerin karaciğerlerinde HMG-CoA redüktaz enzimine ait mRNA seviyesi (17) ve enzim düzeyinin (92) yüksek olduğunu gösteren çalışma bulunurken, farklı dozlarda SFA alımının (günlük toplam yağın % 2,5, % 7,5, % 15, % 25'i) karaciğerde HMG-CoA redüktaz enzimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da (18, 20) literatürde yer almaktadır. Ayrıca güncel bir çalışmada hindistan cevizi yağı tüketiminin HMG-CoA redüktaz aktivitesini azalttığı da gösterilmiştir (19). Kolesterol sentezinin regülasyonu için var olan çelişkili durum kolesterolün esterleştirilerek depolanmasından sorumlu ACAT enzimi için de geçerlidir. Doymuş yağ asitlerinin tüketiminin artan miktarına bağlı (18), veya yüksek tüketiminin (21) ACAT enzimi seviyesini yükselttiği hipotezine zıt olarak yüksek SFA alımının karaciğerde ACAT enzimine ait mRNA düzeylerini düşürdüğü (17) veya ACAT aktivitesini inhibe ettiği de bildirilmiştir (14).

Diğer yandan yüksek SFA tüketiminin inflamasyonu tetikleyebildiği bildirilmiştir (11, 87, 93). Doymuş yağ asitleri Toll benzeri reseptör 4'ün (TLR4) ve/veya diğer inflamatuvar genlerin ekspresyonunu uyarak inflamasyona neden olan bazı sitokinlerin sentezini ve salınımını artırabilmektedir (80, 85, 87). Ancak hindistan cevizi yağı içeren öğün tüketiminin inflamatuvar sitokinlerin düzeylerini etkilemediği de bildirilmiştir (16, 94).

Özetle; doymuş yağ asitleri hiperlipidemi (87), hiperkolesterolemi (11), obezite, insülin direnci, hiperglisemi (95), vasküler disfonksiyon, inflamasyon, yüksek kan basıncı ve oksidasyon (87, 94) gibi farklı biyokimyasal mekanizmalar ile kardiyovasküler sağlığı ve kolesterol metabolizmasını olumsuz etkileyebilmektedir.

### **2.3.2. Tekli Doymamış Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması**

Yapısında bir tane doymamış çift bağ bulunduran cis formundaki MUFA'nın (55) diyetdeki başlıca kaynağı zeytinyağı olmakla birlikte avokado, ceviz, badem ve

findık gibi sert kabuklu yemişler de MUFA içermektedir (96-98). Kardiyovasküler sağlığı geliştirdiği düşünülen MUFA için Avrupa ülkelerinde yayınlanan rehberlerde yetişkin sağlıklı bireylerde enerjinin % 10-15'inin MUFA'dan karşılanması gerektiği bildirilmiştir (34, 99). Ayrıca, AHA ve Türkiye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi'nde diyetin SFA içeriğinin azaltılarak MUFA alımının artırılması gerektiği önerilmektedir (37, 100).

Tekli doymamış yağ asitlerinin metabolik hastalık tablosu ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu olabileceği çalışmalarda gösterilmektedir (16, 85, 101). Bu etkileri arasından kolesterol ve lipoprotein metabolizması üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sonuçlarına göre; MUFA alımının genel olarak kan ve karaciğer total kolesterol içeriği ile (11, 16, 102) kan LDL-K ve VLDL-K seviyelerini düşürdüğü (14, 75, 88, 98), HDL-K seviyesini (11, 102), LDL reseptör ekspresyonunu (14) ve VLDL-K katabolizmasını (63) arttırdığı, ancak Lp(a) üzerine anlamlı etkisinin olmadığı (96) bildirilmiştir. Apolipoproteinler açısından; apo-A1'in sentezini indükleyip katabolizmasını inhibe ederek konsantrasyonunu artırıcı (14, 102) ve apo-B konsantrasyonunu düşürücü etkilere sahip olabilmektedir (88, 96). Palmitik asit ile karşılaştırıldığında yüksek MUFA alımının; kan LDL-K, HDL-K seviyesini ve LDL-K/HDL-K oranını düşürebileceği (12, 14), PUFA ile karşılaştırıldığında ise postprandiyal dönemde LDL-K ve okside-LDL konsantrasyonları daha az yükseltebileceği (103) gösterilmiştir. Bunlara ek olarak yüksek MUFA alımının başta karaciğer olmak üzere vücuttaki inflamasyonu baskılayabileceği (11) ve böylece lipoprotein profilini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir (11, 104).

Tekli doymamış yağ asitlerinin HMG-CoA redüktaz enzimi üzerine etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada yüksek MUFA tüketiminin HMG-CoA redüktaz enziminin üzerine anlamlı bir etkisinin bulunmadığı gösterilirken (105), diğer çalışmada yüksek oleik asit alımının HMG-CoA redüktazın aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (106). Benzer durum ACAT enzimi için de geçerlidir. Yüksek oleik asit alımının ACAT enzimini uyarıp hücre içi kolesterol ester miktarını yükseltip sterol miktarını düşürdüğü ve böylece LDL reseptörünün ekspresyonunu indükleyebildiği gösterilmişken (61), oleik asidin ACAT-2 üzerine anlamlı bir etki göstermediği (21) de yayınlanmıştır.

Özetle; MUFA'nın kolesterol ve lipoprotein metabolizması üzerine genellikle olumlu etki gösterebileceği, aterosklerotik lipoproteinlerin konsantrasyonlarını düşürebileceği (96, 102) ve inflamasyonu baskılayarak ters kolesterol transferinin olumlu etkileyebileceği (11) görülmektedir. Ancak MUFA tüketiminin kolesterol sentezi ve esterleştirilerek depolanması ile ilgili HMG-CoA redüktaz ve ACAT enzimleri üzerine etkileri henüz net olarak bilinmemektedir. Tekli doymamış yağ asitlerinin kolesterol ve lipoprotein metabolizması üzerine etkilerini altında yatan mekanizmalarla birlikte inceleyen ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.3.3. Trans Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması**

Trans yağ asitleri yapısında en az bir tane doymamış bağ içeren trans formdaki yağ asitleridir. Doğal olarak hayvansal besinlerde düşük miktarlarda bulunabileceği gibi (et, süt, yumurta gibi) endüstriyel olarak sıvı yağların üretim aşamalarında da oluşabilmektedir (107, 108). Hayvansal kaynaklı besinlerden alınan (108, 109) ya da sıvı yağların hidrojenizasyonu aşamasında oluşan TFA'nın (88, 107, 108) kardiyovasküler sistem sağlığı üzerine etkileri çelişkili olmakla birlikte genel kanı kolesterol metabolizmasını olumsuz etkileyebileceği yönündedir. Bu nedenle EFSA yetişkin sağlıklı bireyler için trans yağ asidi alımının mümkün olduğunca azaltılmasını önermektedir (8). Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi ve AHA trans yağ asitleri için alınabilecek en yüksek miktarın enerjinin % 1'i olduğunu bildirmiştir (37, 83).

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; yüksek TFA alımı, kan total kolesterol (88, 108, 110), LDL-K, apo-B (88, 108, 111) ve Lp(a) (108) seviyelerini arttırarak, HDL-K ve apo-A1'in düzeylerinin düşürerek (88, 111) lipoprotein profilini olumsuz etkileyebilmektedir. Bir meta analizde hayvansal kaynaklı besinlerle alınan TFA'nın kan lipoprotein profili üzerine anlamlı etkisinin olmadığı da gösterilmiştir (112). Ancak tüketim miktarının da önemli olduğu günlük enerji gereksiniminin % 0,6'sı veya daha az TFA tüketiminin kolesterol metabolizması üzerine bir etkisinin olmadığı da yayınlanmıştır (113).

### 2.3.4. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri ve Kolesterol Metabolizması

Yapılarında bulunan doymamış çift bağın pozisyonuna göre adlandırılan n-3 ve ya n-6 PUFA'ların (55) çift bağların pozisyonundaki farklılıktan dolayı kardiyovasküler sağlık ve KVH risk belirteçleri üzerine etkileri farklı olabilmektedir (10, 39, 40). Yetişkin sağlıklı bireyler için EFSA günlük enerjinin % 5-10'nun PUFA'dan alınması ve n-3/n-6 PUFA oranının 1/5 olması (8), Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi ve AHA ise günlük enerjinin % 10'undan azının PUFA'dan karşılanması gerektiğini önermektedir (37, 39).

Kardiyovasküler sistem sağlığı üzerine n-3 PUFA'nın etkilerini irdeleyen çalışmalarda; kan LDL-K, VLDL-K, apo-B seviyelerini (88, 114, 115) ve apo-B'nin endojen sentez hızını düşürebileceği (88, 116), HDL-K konsantrasyonunu (88, 114), apo-A1 seviyesini (88, 117), apo-A1 ait mRNA düzeylerini (117), apo-B100'ün katabolizma hızını yükseltebileceği (88, 116) ve arteriyal duvarlarda lipoprotein lipaz aktivitesini arttırıp LDL-K birikimini önleyebileceği (118) bildirilmiştir. Bunlara zıt olarak n-3 PUFA suplementasyonunun kan total kolesterol ve lipoproteinleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı da bildirilmiştir (119, 120).

Diyetle n-6 PUFA alımının etkilerini sorgulayan çalışmalarda; n-6 PUFA tüketiminin artmasının kan LDL-K, VLDL-K (40, 88, 121), HDL-K, apo-A1 konsantrasyonlarını arttırabileceği (122) ve apo-B100'ün katabolizmasını hızlandırıp apo-B konsantrasyonunu düşürebileceği (40, 88) bildirilmiştir. Ayrıca diyetin n-6/n-3 PUFA oranının artmasının plazma okside LDL-K konsantrasyonunu yükseltebileceği hipotezine ek olarak (123), yüksek PUFA alımının yüksek SFA alımı ile karşılaştırıldığında okside LDL-K ve okside HDL-K oluşumunu azaltabileceği (124) de gösterilmiştir.

Endojen kolesterol sentezinin regülasyonu açısından; dokozahekzaenoik asit (DHA) alımının HMG-CoA redüktaz enzimine ait mRNA düzeyini azaltabileceğini bildirilmektedir (125). Ancak yüksek n-3 ve n-6 PUFA tüketiminin HMG-CoA redüktaz enziminin ekspresyonu üzerine anlamlı etkisinin olmadığını gösteren çalışma da mevcuttur (126). Öte yandan ACAT enzimi üzerine n-3 ve n-6 PUFA etkileri net değildir. Bu konuda az da olsa yapılan hayvan çalışmalarında yüksek n-3 PUFA'nın ACAT-2 enziminin ekspresyonunu azaltabileceği, n-6 PUFA alımının ise ACAT-2

ekspresyonunun arttırabileceği (126) veya PUFA alımının ACAT enzimi üzerine etkili olmadığı (127) hipotezleri literatürde yer almaktadır.

Özetle; yüksek n-3 ve n-6 PUFA tüketiminin hem lipoprotein profili hem de kolesterolün sentezi ve esterleştirilmesinin regülasyonu üzerine etkileri net değildir. Diyetle yüksek miktarda PUFA alımı total yağ alımını arttırabileceğinden tüketimlerinin kontrollü olması gerektiği uluslararası beslenme otoritelerince önerilmektedir (8, 10, 39).

#### **2.4. Karbonhidratlar ve Kolesterol Metabolizması**

Karbonhidratlar; obezite başta olmak üzere, endotel fonksiyon, kan basıncı, glukoz homeostazı, insülin direnci ve inflamasyon üzerine farklı etkiler gösterebilmekte ve bu nedenle kardiyovasküler sağlığı etkileyebilmektedir (128-130). Bu bağlamda karbonhidratların türü ve tüketim miktarı kardiyovasküler sağlık için büyük önem arz etmektedir (24, 38). Günlük tüketilmesi gereken karbonhidrat miktarı ile ilgili Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı (USDA) ve Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi yetişkin sağlıklı bireyler için enerjinin % 55-60'ının (37, 131); EFSA enerjinin % 45-60'ının (38) karbonhidratlardan karşılanması gerektiğini bildirmişlerdir.

Karbonhidratların tüketim miktarlarının kolesterol metabolizması ve lipoprotein profili üzerine etkileri henüz net değildir. Yapılan çalışmalar karbonhidratlardan gelen enerji miktarının azaltılmasının lipoprotein profilini olumlu etkilediğini gösterirken (132-134), düşük karbonhidratlı yüksek protein içeren diyetin kan total kolesterol, aterojenik lipoproteinlerin seviyelerini arttırabileceği de bildirilmiştir (94, 135).

Öte yandan farklı karbonhidrat türleri kolesterol metabolizması üzerine farklı etkilere sahip olabilmektedir (24, 38). Bu bağlamda fruktoz, sükröz gibi eklenmiş basit şeker içeren yiyecek/içeceklerin yüksek miktarlarda tüketiminin kardiyovasküler sağlığı olumsuz etkileyebileceği uluslararası kuruluşlarca benimsenmiştir (24, 38). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (NHANES) verileri sükröz ve fruktoz/glikoz şurubu gibi eklenmiş şeker tüketimi ile kardiyovasküler hastalık riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (136). Bu konuda yapılan meta analizlerde yüksek glisemik indeks ve yüksek glisemik yüke sahip besin tüketiminin

koroner kalp hastalıkları riskini 1,36 kat (137) ve diyete eklenen her bir porsiyon şekerli içeceğin kardiyovasküler hastalık riskini 1,17 kat arttırdığı (138) bildirilmiştir.

Posa içeriği yüksek tam tahıl ürünleri ve kuru baklagillerin tüketimi ise başta gastrointestinal sistem sağlığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıkları da içeren kronik hastalıkları olumlu etkileyebilmektedir (35, 38). Günlük 24 g'dan fazla posa alımının kardiyovasküler sağlığı geliştirdiği EFSA tarafından rapor edilmiştir (38). Yapılan çalışmalarda posa içeriği yüksek diyet tüketiminin kan total kolesterol, LDL-K, HDL-K dışındaki lipoproteinler (139, 140) ve okside LDL-K seviyelerini düşürdüğü (141), HDL-K seviyesini ise etkilemediği (139-141) bildirilmektedir.

#### **2.4.1. Fruktoz ve Kolesterol Metabolizması**

Meyve şekeri olarak adlandırılan fruktoz; bal, meyve, sükroz (çay şekeri), yüksek fruktozlu mısır şurubu ve bunlarla tatlandırılmış yiyecek/içecekler ile birlikte vücuda alınmaktadır (54, 55). Tatlılık derecesi yüksek bir monasakkarit olduğu için modern diyetlerde besin sanayiindeki gelişmeler ile birlikte tatlandırıcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (22). Yüksek fruktoz içeren yiyecek ve içeceklerin tüketiminin obezite başta olmak üzere DM, insülin direnci, dislipidemi (142-144), sistolik ve diastolik kan basıncı (143) gibi metabolik sendrom belirteçlerini olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (25). Aynı zamanda fruktoz tüketiminin karaciğerin lipit içeriğini ve hepatik lipogenezi arttırabileceği bir meta analizde gösterilmiştir (145).

Günümüzde fruktoz tüketimine özel bir öneri bulunmamaktadır. Sistematik derleme ve meta analizler değerlendirildiğinde 100 g/gün üzerinde fruktoz alımının yüksek doz fruktoz alımı olarak tanımlandığı ve kan trigliserid, total kolesterol, apo-B (26, 142, 146) ve LDL-K (25) seviyelerini yükselttiği, HDL-K seviyesini düşürdüğü (147) görülmüştür. Ancak 100 g/gün altında fruktoz alımının lipidemiyi anlamlı derecede etkilemediği bildirilmiştir (25, 142).

Fruktozun metabolizma üzerine bahsedilen olumsuz etkilerinden dolayı AHA günlük eklenmiş basit şeker alımının kadınlarda 100 g/gün, erkeklerde ise 150 g/gün üzerine çıkmaması gerektiğini (23) ve ilave şeker içeren yiyecek ve içeceklerin tüketiminin mümkün olduğunca azaltılmasını önermektedir (83). Dünya Sağlık Örgütü fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimini de kapsayan ilave şeker tüketiminin günlük enerji gereksiniminin % 10'undan, özel durumlarda ise % 5'inden

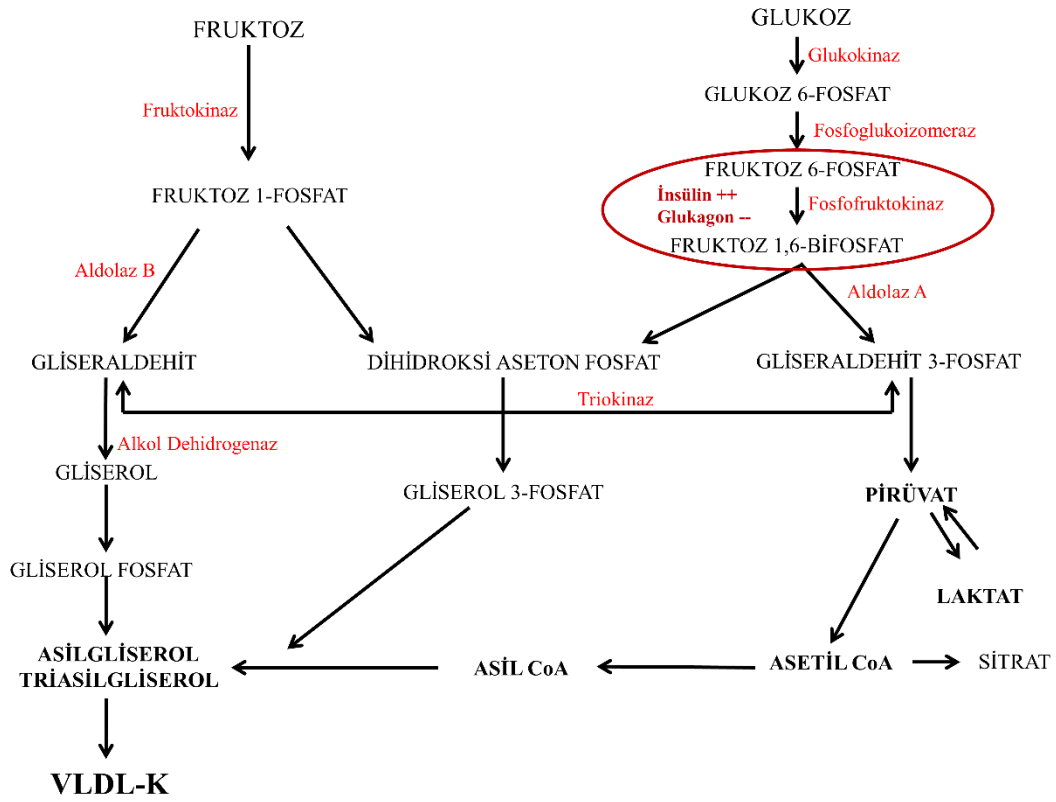


(3), EFSA, Kanada Diyabet Derneği (Canadian Diabetes Association, CDA) ve ESC % 10'undan (82, 84, 148), Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi ise % 5-10'undan az olması gerektiğini önermektedir (37).

Fruktozun emilim ve metabolizmasında hormonal (insülin) kontrolün sağlanamaması kardiyovasküler sağlık için risk faktörü olmaktadır (129). Diyetle alınan fruktozun emilimi intestinal mukoza hücrelerinin apikal membranından glukoz taşıyıcı protein 5 (GLUT5), bazolateral membranından ise GLUT2 aracılığıyla gerçekleşmektedir (149). Yüksek fruktoz tüketimi hem GLUT2 hem de GLUT5'in mRNA düzeylerini yükselterek emilimini arttırabilmektedir (150).

Fruktozun karaciğerde metabolizması Şekil 2.3.'de şematize edildiği gibi gerçekleşmektedir (54, 55). Fruktoz metabolizmaya fruktokinaz enzimi ile fosforlanarak girmektedir. Sonrasında aldolaz B enzimi tarafından molekül ikiye ayrılarak gliseraldehit ve dihidroksi aseton oluşturulmaktadır. Bu aşama glikoliz basamaklarında da yer almaktadır. Ancak fruktoz glikoliz reaksiyonuna insülin veya glukagon tarafından uyarılarak/baskılanarak regülasyonu sağlayan enzim olan fosfofruktokinaz ile indüklenen basamaktan sonra girdiği için metabolizma hızı kontrol edilememektedir. Dolayısıyla fazla miktarda fruktoz alımı, hepatositlerde aşırı metabolizması sonucunda asetil-CoA birikimine neden olmakta ve sonuçta yüksek konsantrasyonlara ulaşan asetil-CoA de-novo lipogenezi uyarmaktadır (54, 55, 151). Bu nedenle yüksek fruktoz alımı karaciğerde yağ asidi ve olası kolesterol sentezi artışı ve dolayısıyla kanda lipit profilinin bozulması ile ilişkilendirilmektedir (129, 152-155).

Yapılan çalışmalarda fruktoz ile beslenen hamsterlarda dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunun artmasına bağlı hepatositlerde protein kinaz C aktivasyonunun fazla olduğu (156) ve insülin reseptör, insülin reseptör substat-1 ve insülin reseptör substat-2'nin fosforilasyonunun daha az olduğu (157) için hepatositlerde insülin direnci ve dislipidemi görülebileceği bildirilmiştir. Hepatositlerde fruktoza bağlı insülin direnci protein-tirozin fosfataz-1B aktivitesini arttırmakta ve bu da apo-B'nin sentezini arttırıp katabolizmasının azaltmaktadır (157).



**Şekil 2.3.** Fruktoz metabolizması (54, 55).

Yapılan bir meta analizde insanlarda fruktoz alımının doza bağlı olarak kan total kolesterol ve LDL-K seviyelerini arttırdığı, ancak 100 g/gün altında tüketildiğinde kolesterol metabolizması üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (25). Bir diğer meta analizde ise karbonhidratların fruktoz ile izokalorik olarak yer değiştirmesinin insanlarda lipoprotein profili üzerine anlamlı bir etki göstermediği, hiperkalorik olarak fruktoz tüketiminin ise lipideyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (26). Diyetle fruktoz alımının artması; kan ve karaciğerin kolesterol seviyelerini (144, 158), de-novo kolesterol sentezini (129), kan LDL-K, HDL-K dışındaki lipoprotein kolesteroller, apo-B (144, 153, 154, 159), okside LDL-K seviyelerini ve apo-B/apo-A1 oranını artırıp, HDL-K konsantrasyonunu düşürebildiği (144, 153) yapılan çalışmalarda görülmüştür.

Fruktozun HMG-CoA redüktaz enzimi üzerine etkisini irdeleyen çalışmaların sonuçları net değildir. Farelerde yüksek fruktoz alımı sonucu HMG-CoA redüktaz enziminin mRNA miktarını (6), karaciğerdeki düzeylerini (92) ve NAD<sup>+</sup>'ya bağımlı deasetilaz olan sitrulin-1 (SIRT-1)'in aktivitesini indükleyerek HMG-CoA redüktaz

konsantrasyonunu (160, 161) arttırabileceği bildirilmektedir. Ancak sıçan hepatositlerinin in-vitro fruktoz ile muamelesi sonucunda HMG-CoA redüktaz aktivitesinin ilk etapta düştüğü, 20. dakikada ise maksimum seviyeye çıktığı gösterilmiştir (162). Yüksek fruktoz içeren diyet tüketen fare karaciğerlerinde ACAT-2 enzimine ait mRNA ekspresyonunda azalma olduğu bir çalışmada bildirilmiştir (144). Ancak literatürde fruktoz tüketiminin ACAT enziminin ekspresyonu ve miktarı üzerine etkilerini irdeleyen çalışmalar yetersizdir.

Özetle; yüksek fruktoz alımının gastrointestinal sistemden emilimini arttırabileceği (149, 150) ve metabolizmasında hormonal kontrolünün sağlanamadığından dolayı (129, 152-154) fruktoz alımının artması kronik hastalıklar için risk teşkil etmesi ile birlikte kolesterol ve lipoprotein profilini de olumsuz etkileyebilmektedir (129).

## **2.5. Proteinler ve Kolesterol Metabolizması**

Hayvansal ya da bitkisel kaynaklı besinlerden alınan diyet proteinleri (54, 55); kendilerine özgü aminoasit örüntüsüne ve kısmi sindirimleri sonucu oluşan farklı biyolojik aktif peptidlere bağlı olarak kardiyovasküler sağlığı etkileyebilmektedir (41, 43-45). Diyetle alınan protein miktarı artarken karbonhidrat ve yağ alımı azaldığında lipit profili olumlu etkilenebilmektedir, ancak bu bağlamda diyetin yağ içeriği de önemli bir etken olduğundan dolayı yağlı hayvansal kaynaklı besinlerle protein alımını arttırmak diyetle yağ alımını da arttırabilmektedir (41, 42). Bu konuda yapılan meta analizlerde protein alımının arttırılmasının kolesterol metabolizmasını olumlu (163) veya olumsuz (164) etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle EFSA yetişkin sağlıklı bireyler için günlük enerjinin %12-20'sinin (165), USDA günlük enerjinin % 10-18'inin (131), Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi günlük enerjinin % 10-15'inin (37) proteinlerden karşılanması gerektiğini önermektedir.

Hayvansal kaynaklı proteinler içinde özellikle sütte bulunan whey proteinleri karaciğerde HMG-CoA redüktaz enzimini baskılayarak endojen kolesterol sentezini azaltabilmektedir (166, 167). Bu konuda yapılan bir çalışmada whey proteini (65 g/gün) alımının insanlarda LDL-K seviyelerini düşürürken, HDL-K ve apo-A1 seviyelerini ise yükselttiği gösterilmiştir (168). Bitkisel kaynaklı proteinlerden ise soya fasulyesi proteinlerinin kolesterol metabolizması üzerine olumlu etkilerinin

olduğu EFSA tarafından rapor edilmiştir (169). Bir meta analizde soya proteini tüketiminin LDL-K ve trigliserit seviyelerini azaltırken HDL-K üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (170). Soya fasulyesi proteinlerinin bu etkiyi HMG-CoA redüktaz enziminin aktivitesini inhibe edip karaciğerde de-novo kolesterol sentezini baskılayarak ve LDL reseptör geninin ekspresyonunu arttırıp kan dolaşımında LDL-K seviyesini düşürerek ya da LDL reseptörlerinin üretimini indükleyen SREBP'nin ekspresyonunu arttırarak yapabilmektedir (171).

Proteinlerin hayvansal veya bitkisel kaynaklı olması kadar amino asit kompozisyonu da kolesterol metabolizması açısından önem arz etmektedir. Bu açıdan kükürtlü amino asitler ve tirozin başta olmak üzere birçok amino asit kardiyovasküler sistem üzerine olumlu ve ya olumsuz etkiler gösterebilmektedir (167). Kükürtlü amino asitlerden metiyonin, sistein, homosistein ve taurin; glutatyon ve protein sentezi, DNA, RNA ve proteinlerin metilasyonu, lipit metabolizması ve vücut kompozisyonunun düzenlenmesi gibi çeşitli metabolik yollarda birlikte bulunmaktadır (172). Lipit metabolizması açıdan kükürtlü aminoasitlerin stearoil-koenzim A desatüraz-1 (SCD-1) enziminin ekspresyonunu modüle ederek yağ asidi ve lipoprotein metabolizmasını etkilediği hipotezi literatürde yer almaktadır (172, 173). Ek olarak kükürtlü amino asitlerden taurinin oral alımının (300 mg/kg/gün) yüksek fruktoz tüketimine bağlı artan kan total kolesterol, trigliserit ve LDL-K seviyelerini düşürebildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (173, 174). Kardiyovasküler sistem üzerine etkili bir diğer aminoasit olan tirozin; tiroid hormonları sentezinde yer alarak kardiyovasküler sistemi tiroid hormonlarına bağlı olarak dolaylı yoldan etkileyebilmektedir (167). Tiroid hormonları LDL reseptör genini ve düzenleyici etmenlerden biri olan SREBP-2'yi stimüle ederek LDL-K'nın dokulara geçişini sağlayıp klirensini arttırmaktadır (175, 176). Hipertiroidizmde bu mekanizmalar fazla uyarılacağından LDL-K ve HDL-K seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (175).

### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Araştırma bütçesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı'ndan alınan TÜBİTAK 1001 projesinin bütçesinden karşılanmıştır (Proje No: 114S726). Çalışma süresince gerekli bazı sarf malzemeleri Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) kapsamındaki yüksek lisans tezi bütçesi kullanılarak tamamlanmıştır.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 52338578-21 sayılı onayına göre önceden beslenerek ötanazi edilmiş farelerin -80 °C'de saklanmış olan kan ve karaciğer dokularında ileri düzey analizler yapılmıştır.

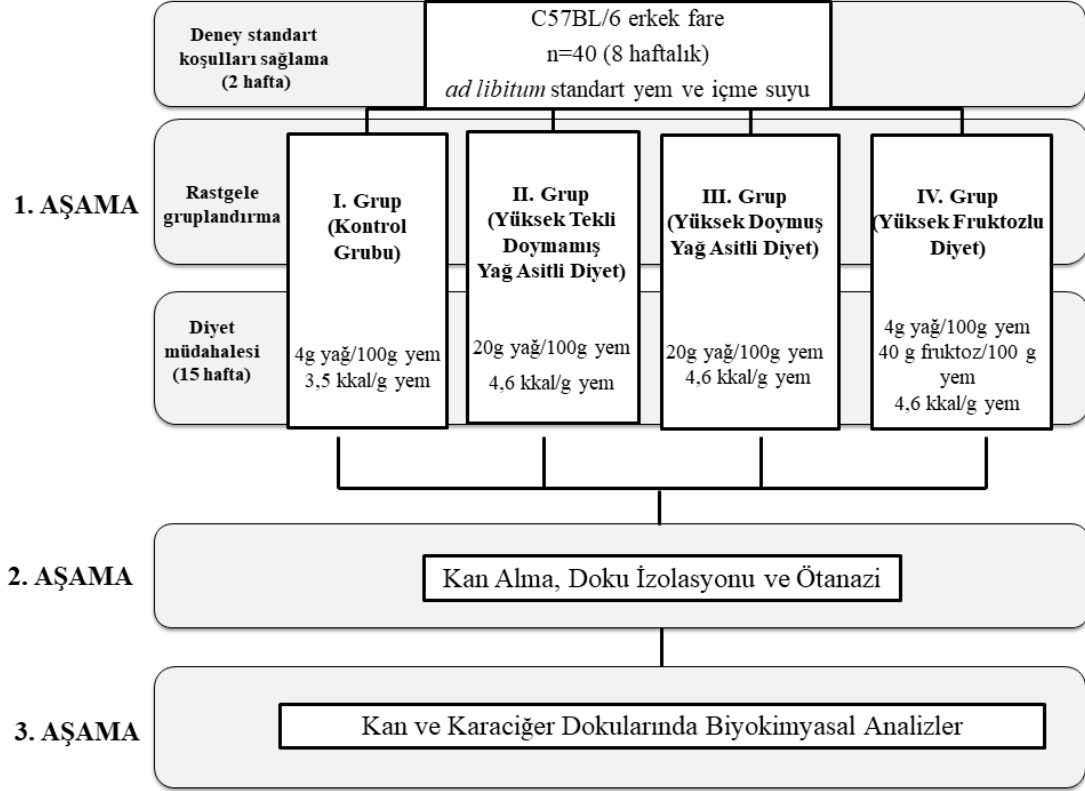
#### 3.1. Organ ve Dokuların Elde Edildiği Çalışmanın Özeti

##### 3.1.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma için kullanılan kan ve karaciğer dokuları proje dahilinde olan başka bir çalışmadan elde edilmiştir. Çalışma için kullanılacak deney hayvanı sayısını belirlemek amacıyla güç (power) analizi yapılmıştır (177, 178). Hesaplama daha önceden bilimsel yayınlardan elde edilmiş iki ortalama arasındaki fark kullanılmıştır (179). Güç analizinde yanılma düzeyi=  $\alpha$ = 0,05, anlama kapasitesi=  $\beta$ = % 80 ile n=10 bulunmuştur. Her grupta 10 adet olmak üzere standart yem, yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren diyet, yüksek doymuş yağ asitleri içeren diyet ve yüksek fruktoz içeren diyet ile beslenen 4 farklı diyet grubu için toplam 40 adet C57BL/6 erkek fare çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak çalışma esnasında hayvan kayıpları nedeniyle kontrol grubunda 8 fare, yüksek tekli doymamış yağ asitleri alan grupta 7 fare ve diğer iki grupta ise 10 fare ile çalışma tamamlanmıştır.

Organ ve dokuların elde edildiği önceki çalışma temelinde üç aşamadan oluşmuştur. Çalışmanın aşamaları Şekil 3.1.'da şematize edilmiştir. Birinci aşamasında Hacettepe Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nde farelerin bakımı ve diyet müdahaleleri, ikinci aşamasında çalışma sonunda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Ünitesi'nde anestezi altında kan alma, doku ve organ izolasyonları gibi cerrahi işlemler yer almaktadır. Üçüncü aşamada ise izole edilen organ ve dokuların saklanması ile ileri laboratuvar analizleri

yer almaktadır ve bu aşama Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda yürütülmüştür.



**Şekil 3.1.** Araştırmanın genel akış planı ve aşamaları.

### 3.1.2. Hayvanların Temini ve Bakımı

Organ ve dokuların elde edildiği çalışmada kullanılan aynı soydan gelen (inbred), 8 haftalık, 40 adet erkek C57BL/6 fare özel bir firmadan temin edilmiştir (Kobay Deney Hayvanları A.Ş., Türkiye). Çalışmanın başlangıcında fareler 0,1 g'a duyarlı hassas terazi (A&D EK-6000H Scale, A&D, Japonya) ile tartılmıştır. Çalışma boyunca farelerin yem tüketimleri ve fizyolojik durumları bireysel olarak değerlendirileceği için her bir fare ayrı polikarbon kafeslere yerleştirilmiştir. Farelerin hepsi aynı koşullarda ( $20 \pm 2$  °C, 12 saat dönüşümlü aydınlık/karanlık ortam, % 45 nem) bakılmıştır. Çalışma boyunca farelerin yem tüketimleri ve ağırlık kazanımları iki günde bir ölçülerek önceki çalışmanın araştırmacısı tarafından kaydedilmiştir.

### 3.1.3. Uygulanan Diyet Müdahalesi

Organ ve dokuların elde edildiği çalışmada diyet müdahalesi öncesinde yem tüketimi düzeyinde farklılık olan fare olup olmadığını belirlemek ve standart koşulları sağlayabilmek için farelerin hepsine çalışmanın ilk 2 haftasında sınırsız (*ad libitum*) olarak su ve standart laboratuvar yemi verilmiştir. Müdahale öncesi dönemde verilen standart yem ve farklı müdahale yemleri proje dahilindeki önceki çalışmanın araştırmacısı tarafından Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda yapılmıştır. Yemler; Amerikan Beslenme Enstitüsü'nün kemirgenler için önerdiği AIN-93M formülasyonu temel alınarak hazırlanmıştır (177, 180).

Yemin kompozisyonunda (AIN-93M) yer alan; nişasta, mısır yağı (Kimbiotek, Türkiye), maltodekstrin, AIN-93M mineral ve vitamin karışımları, kolin bitartarat, tetrahidrokinon (MP Biomedicals, ABD), selüloz, kazein ve L-sistein (Sigma Aldrich, Almanya) bileşenleri farelerin gereksinimleri hesaplanarak eklenmiştir. Diyet müdahalesi yapılan deney gruplarının yemlerine ayrıca hindistan cevizi yağı (MP Biomedicals, ABD), rafine zeytinyağı (Tariş, Türkiye) veya fruktoz (Sigma Aldrich, Almanya) eklenmiştir. Çalışma boyunca deney gruplarına verilen farklı makro besin ögesi içeriklerine sahip yemlerin kompozisyonu Tablo 3.1.'da verilmiştir. Kontrol grubu için hazırlanan standart yem (AIN-93M) 3,5 kkal/g yem enerji verirken, yüksek doymuş yağ asidi, yüksek tekli doymamış yağ asidi ve yüksek fruktoz içeren yemler 4,6 kkal/g yem enerji vermektedir.

### 3.1.4. Anestezi, Kan Alma ve Dokuların Toplanması

Organ ve dokuların elde edildiği çalışmada standardizasyon (wash out, 2 hafta) ve diyet müdahalesi (15 hafta) bitiminde 5 saat açlık sonrası 0,1 mg/kg ketamin (Richter Pharma, Avusturya) ve 0,02 mg/kg ksilazin (Alfasan International B.V., Hollanda) ile genel anestezi uygulanmıştır (177).

Sitrat (Merck Chemicals, Almanya) içine (12,9 mM) alınan kandan santrifüj (8739 g) ile ayrılan ve -80 °C bekletilen plazmalarda kolorimetrik/ELISA (enzime bağlı immünosorbent test) yöntemi ile yardımcı araştırmacı tarafından analizler yapılmıştır.

Ötanazi sonrası, farelerin karaciğerleri serum fizyolojik (% 0,9 NaCl, SF) ile perfüze edilmiş ve çevre dokulardan dikkatlice izole edilmiştir. Dokular sıvı nitrojende hızlı bir şekilde dondurularak karaciğerde total kolesterol ile HMG-CoA redüktaz ve ACAT enzimlerinin analizi için kullanılmak üzere analiz gününe kadar -80 °C'deki dondurucuda saklanmıştır (177).

**Tablo 3.1.** Diyet müdahalesi sırasında farelere verilen yemlerin içerikleri.

<b>Diyet Bileşenleri</b>	<b>Standart kontrol diyeti</b>	<b>Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet</b>	<b>Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet</b>	<b>Yüksek fruktoz içeren diyet</b>
Enerji (kcal/g)	3,5	4,6	4,6	4,6
Karbonhidrat (% enerji)	75,0	50,0	50,0	80,0
Protein (% enerji)	15,0	11,0	11,0	12,0
Yağ (% enerji)	10,0	39,0	39,0	8,0
<i>Doymuş yağ asitleri (% enerji)</i>	-	-	30,0	-
<i>Tekli doymamış yağ asitleri (% enerji)</i>	-	30,0	-	-
<i>Fruktoz (% enerji)</i>	-	-	-	35,0
<b>Karbonhidrat Kaynağı (g/kg)</b>				
Mısır nişastası	465,7	360,7	360,7	230,7
Maltodekstrin	255,0	200,0	200,0	100,0
Selüloz	50,0	50,0	50,0	40,0
Fruktoz	-	-	-	400,0
<b>Protein Kaynağı (g/kg)</b>				
Kazein	140,0	140,0	140,0	140,0
L-sistein	1,8	1,8	1,8	1,8
<b>Yağ Kaynağı (g/kg)</b>				
Mısır yağı	40,0	40,0	40,0	40,0
Hindistan cevizi yağı	-	-	160,0	-
Rafine zeytinyağı	-	160,0	-	-
<b>Diğer (g/kg)</b>				
Mineral karışımı	35,0	35,0	35,0	35,0
Vitamin karışımı	10,0	10,0	10,0	10,0
Kolin bitartarat	2,5	2,5	2,5	2,5
tert-bütilhidrokinon	0,01	0,01	0,01	0,01



### 3.2. Kan ve Karaciğerde Biyokimyasal Analizler

Farelerden izole edilen plazmalarda total kolesterol, VLDL-K, LDL-K, HDL-K, apo-A1, apo-B ve Lp(a) miktarları ile karaciğerde total kolesterol miktarı tayini kolorimetrik/ELISA yöntemi ile dublike olarak yapılmıştır. Karaciğerde total kolesterol miktarını ifade etmek için gerekli olan karaciğerin protein içeriği BCA (Bicinchoninic Acid Assay) yöntemi ile belirlenmiştir.

#### 3.2.1. Total Kolesterol Analizi

Analiz öncesinde karaciğer dokuları tüm loblarından eşit miktarda olacak şekilde alınıp % 0,9'luk serum fizyolojik eklenerek mikrohomojenizatör (T25 İka Labortechnik, Almanya) yardımıyla homojenize edilmiştir. Elde edilen homojenat 9400 g'de 10 dakika sanrifüj edilmiş (Nüve 048, Türkiye) ve tüplerin üzerindeki sıvı kısım (süpernatant) ayrılmıştır. Homojenize karaciğer dokularının süpernatantlarında ve plazmalarda total kolesterol analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir (Hangzhou Eastbiopharm Company, China).

Karaciğer ve kanda total kolesterol miktarının analizi için seçilen kit; çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle tayin yapmaktadır. Tayin, önceden fare total kolesterol monoklonal antikoruna ile kaplanmış olan mikropılaka hücrelerinde plazma ve karaciğer süpernatantları, biyotin ile işaretlenmiş total kolesterol antikoruna ve streptavidin-horseradish peroxidase (HRP)'in immün kompleks oluşturmaya dayalı bir protokolden oluşmaktadır. Analiz sonunda eklenen substratlar ve asidin etkisi ile sarı renk oluşumu sağlanmaktadır.

Plazma ve karaciğer süpernatant örneklerinin içerdiği total kolesterol konsantrasyonlarına göre farklılık gösteren renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan kolorimetrik mikropılaka okuyucu ile okunmuştur (ChroMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve total kolesterol konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan "total kolesterol standart eğrisi" yardımıyla her örneğin içerdiği total kolesterol miktarları hesaplanmıştır.

### 3.2.2. Karaciğerde Protein Miktarı Tayini

Karaciğer süpernatantlarının protein konsantrasyonları Smith ve ark. (181) tarafından önerilen bişinkoninik asit (BCA) yöntemine göre hazır BCA kiti yardımıyla belirlenmiştir (DC Protein Assay Kit II, Bio-Rad, USA). Analiz, alkali bakır tartarat çözeltisi ve folin reaktantının örnekte bulunan protein ile reaksiyona girmesi esasına dayanmaktadır. Alkali ortamda, protein ve bakır reaksiyona girerek folini indirgemektedir. Folin reaktantının indirgenmesi sonucu karakteristik mavi renk oluşmaktadır.

Analiz sonunda örneklerdeki protein konsantrasyonlarına bağlı olarak değişen renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarlarında kolorimetrik mikropilaka okuyucu ile tayin edilmiştir (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Protein konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans değerleri ile çizilen “protein standart eğrisi” yardımıyla dokunun protein konsantrasyonu saptanmıştır.

Karaciğerin total kolesterol içeriği, karaciğer süpernatant örneklerindeki protein miktarına oranlanarak hesaplanmış ve sonuçlar mg total kolesterol/g protein olarak ifade edilmiştir.

### 3.2.3. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (VLDL-K) Analizi

Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle plazmada yapılmıştır (Hangzhou Eastbiopharm Company, China). Analiz için seçilen kit çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle miktar tayini yapmaktadır. Analiz VLDL monoklonal antikoruna ile kaplanmış olan mikropilaka hücrelerinde; plazma, biyotin ile işaretlenmiş anti-VLDL antikoruna ve streptavidin-HRP'nin kompleks oluşturması esasına dayanmaktadır. Tayin sonunda eklenen substratlar ve asidin etkisi ile sarı renk oluşumu sağlanmaktadır.

Plazma örneklerinin içerdiği VLDL-K konsantrasyonlarına göre farklılık gösteren renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan kolorimetrik mikropilaka okuyucu ile okunmuştur (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve VLDL-K konsantrasyonları bilinen standart

solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “VLDL-K standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği VLDL-K miktarları hesaplanmıştır.

#### **3.2.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (LDL-K) Analizi**

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle plazmada yapılmıştır (Hangzhou Eastbiopharm Company, China). Seçilen kit çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle miktar tayini yapmaktadır. Analiz protokolü önceden fare LDL monoklonal antikoruna ile kaplanmış olan mikropalakada; plazma, biyotin ile işaretlenmiş LDL antikoruna ve streptavidin-HRP'nin kompleks oluşturmasına dayanmaktadır. Sonraki aşamalarda eklenen substratlar ve asidin etkisi ile sarı renk oluşumu sağlanmaktadır.

Plazma örneklerinin içerdiği LDL-K konsantrasyonlarına göre farklılık gösteren renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan kolorimetrik mikropalaka okuyucu ile okunmuştur (ChroMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve LDL-K konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “LDL-K standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği LDL-K miktarları hesaplanmıştır.

#### **3.2.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (HDL-K) Analizi**

Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle plazmada yapılmıştır (Hangzhou Eastbiopharm Company, China). Seçilen kit çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle miktar tayini yapmaktadır. Analiz için HDL monoklonal antikoruna ile kaplanmış mikropalakada; plazma, biyotin ile işaretlenmiş anti-HDL antikoruna ve streptavidin-HRP'nin kompleks oluşturması sağlanmaktadır. Tayin sonunda eklenen substratlar ve asidin etkisi ile sarı renk oluşumu sağlanmaktadır.

Plazma örneklerinin içerdiği HDL-K konsantrasyonlarına göre farklılık gösteren renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan kolorimetrik mikropalaka okuyucu ile okunmuştur (ChroMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve HDL-K konsantrasyonları bilinen standart

solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “HDL-K standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği HDL-K miktarları hesaplanmıştır.

### **3.2.6. Apolipoprotein-B (Apo-B) Analizi**

Apolipoprotein-B analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle plazmada yapılmıştır (Elabscience Biotechnology Company, Wuhan, China). Analiz için seçilen kit sandviç ELISA yöntemiyle miktar tayini yapmaktadır. Analiz protokolü önceden apo-B’ye spesifik antikor ile kaplanmış mikropalakaya plazmanın içerdiği apo-B, biotinlenmiş apo-B’ye spesifik antikor ve avidin-HRP’nin eklenmesi ve bunların kompleks oluşturması esasına dayanmaktadır. Sonrasında enzim-substrat reaksiyonu ve sülfürik asidin etkisi ile mavi renk oluşumu sağlanmaktadır.

Plazma örneklerinin içerdiği apo-B konsantrasyonlarına göre farklılık gösteren renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı’nda bulunan kolorimetrik mikropalaka okuyucu ile okunmuştur (ChroMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve apo-B konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “apo-B standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği apo-B miktarları hesaplanmıştır.

### **3.2.7. Apolipoprotein A1 (Apo-A1) Analizi**

Apolipoprotein-A1 analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle plazmada yapılmıştır (Elabscience Biotechnology Company, Wuhan, China). Seçilen kit sandviç ELISA yöntemiyle miktar tayini yapmaktadır. Analiz, apo-A1’e spesifik antikor ile kaplanmış mikropalakada; plazmanın içerdiği apo-A1, biotinlenmiş apo-A1’e spesifik antikor ve avidin-HRP’nin kompleks oluşturması esasına dayanmaktadır. Sonrasında enzim-substrat reaksiyonları ve sülfürik asidin etkisiyle mavi renk oluşumu sağlanmaktadır.

Plazma örneklerinin içerdiği apo-A1 konsantrasyonlarına göre farklılık gösteren renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı’nda bulunan kolorimetrik mikropalaka okuyucu ile okunmuştur (ChroMate 4300, Awareness Technology Inc,

ABD). Kit içeriğinde bulunan ve apo-A1 konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “apo-A1 standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği apo-A1 miktarları hesaplanmıştır.

### **3.2.8. Lipoprotein (a) Analizi**

Lipoprotein (a) analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle plazmada yapılmıştır (Hangzhou Eastbiopharm Company, China). Analiz için seçilen kit çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle miktar tayini yapmaktadır. Tayin Lp(a) monoklonal antikoruna ile kaplanmış olan mikropalakada; plazmanın içerdiği Lp(a), biyotin ile işaretlenmiş anti-Lp(a) antikoruna ve streptavidin-HRP'nin kompleks oluşturmasına dayanmaktadır. Analiz sonunda eklenen substratlar ve asidin etkisiyle sarı renk oluşumu sağlanmaktadır.

Plazma örneklerinin içerdiği Lp(a) konsantrasyonlarına göre farklılık gösteren renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan kolorimetrik mikropalaka okuyucu ile okunmuştur (ChroMate 4300, Awareness Technology Inc, ABD). Kit içeriğinde bulunan ve Lp (a) konsantrasyonları bilinen standart solüsyonlarının absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan “Lp (a) standart eğrisi” yardımıyla her örneğin içerdiği Lp (a) miktarları hesaplanmıştır.

### **3.3. Kolesterol Metabolizması ile İlgili Enzimlerin Western-Blot Yöntemi ile Analizi**

Dondurucuda (-80°C) bekletilen karaciğer dokularına RIPA (radioimmunoprecipitation assay buffer) çözeltisi (25 ml 1M Tris-HCl, 5 ml NP-40, 2,5 g Na-deoksikolat, 0,5 g SDS, 15 ml 5 M NaCl, 2 ml 0,5 M EDTA, 1,05 g NaF) ve proteaz-fosfataz enzim inhibitör kokteyli (Thermo-Fisher Scientific, ABD) eklenerek mikro tüp havaneli (İnterlab, Türkiye) yardımıyla homojenize edilmiştir. Homojenize edilen dokular 4°C'de 3 dakika 8765g'de santrifüj edilmiş (Eppendorf Centrifuge 5430R, Almanya) ve tüplerin üzerindeki sıvı kısım (süpernatant) ayrılmıştır.

Karaciğer süpernatantlarında protein tayini BCA metoduyla hazır kitler yardımıyla yapılmıştır (DC Protein Assay Kit II, Bio-Rad, ABD). Protein konsantrasyonlarına uygun miktarda laemmlili örnek çözeltisi (Bio-Rad, ABD) ve  $\beta$ -

merkaptotanol (Bio-Rad, ABD) karışımı eklenip kuru blok ısıtıcıda (Bio-Rad, ABD) yakılarak, sonrasında -20 °C'de saklanmıştır.

Saklanan örneklerin içerdiği proteinlerin poliakrilamid jel elektrofarezinde molekül ağırlıklarına göre göç etmesi sağlanmıştır. Bunun için yürütme (running) jeli (% 10) (MilliQ, 1,5 M Tris. HCl (pH=8,8) (Sigma-Aldrich, Almanya), % 10 (w/v) SDS çözeltisi, % 40 akrilamid-bisakrilamid çözeltisi, % 10 (w/v) amonyum persülfat çözeltisi ve tetrametiletildiamin (TEMED) (Bio-Rad, ABD)) ve yükleme (stacking) jeli (% 6) (MilliQ, 1,5 M Tris. HCl (pH=6,8) (Sigma-Aldrich, Almanya), % 10 (w/v) SDS çözeltisi, % 40'luk akrilamid-bisakrilamid çözeltisi, % 10 (w/v) amonyum persülfat çözeltisi ve TEMED (Bio-Rad, ABD)) hazırlanmıştır.

Polimerize olan jeller vertikal elektroforez sistemi'ne (Mini-PROTEAN Tetra Cell, Bio-Rad, ABD) yerleştirilip elektroforez gerçekleştirilmiştir. Yürütme işlemi tamamlandıktan sonra jel, PVDF membran (polivinilidin florür, Thermo-Fisher Scientific, ABD) üzerine yerleştirilmiş ve jel-membran transfer cihazı (Pierce G2 Fast Blotter, Thermo-Fisher Scientific, ABD) ile jeldeki proteinlerin PVDF membrana transfer olması sağlanmıştır.

Transfer gerçekleştirildikten sonra, PVDF membranlar tris-buffered saline (TBS) çözeltisi (pH=7,6) (Trizma bazı, sodyum klorür (NaCl) (Sigma Aldrich, Almanya)) ile yıkanmıştır. Membrana spesifik olmayan bağlanmaların önlenmesi amacıyla bloklama tampon çözeltisi (% 7,5 sığır serum albumini (BSA) (Sigma Aldrich, Almanya), % 0,1 Tween-20 (Thermo Fisher-Scientific, ABD) eklenmiş TBS çözeltisi) ile inkübe edilmiştir.

Bloklama işlemi tamamlanan membranlar birincil antikorlar HMG-CoA redüktaz, ACAT (Abcam, İngiltere) ve  $\beta$ -aktin (Cell Signaling Technology, ABD) ile 1:5000 oranında bir gece oda sıcaklığında roller karıştırıcı üzerinde inkübe edilmiştir. Sonrasında membranlar birincil antikorlara uygun ikincil antikor (IgG (H+L) Thermo-Fisher Scientific, ABD) ile 1:20000 oranında muamele edilmiştir.

Membrana bağlanan ikincil antikor, peroksidaz reaksiyonu gerçekleştiren kemilüminesans substratı (SuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrat, Thermo-Fisher Scientific, ABD) ile tespit edilmiştir. Kemilüminesans ile görünür hale getirilen protein-antikor kompleksinin fotoğraflama işlemi görüntüleme cihazında (ChemiDoc Touch Imaging System, BioRad, ABD) yapılmıştır.

### 3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Science) istatistik programı ile değerlendirilmiş, ortalama ( $\bar{X}$ ) ve standart hata ( $S_x$ ) ile ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılımları Shapiro-Wilk testi, varyasyon katsayısı, çarpıklık ve sivrilik değerleri ile incelenmiş ve normal dağılmadıkları saptanmıştır. Bu nedenle bağımsız dört grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında sayısal verilere uygun parametrik olmayan hipotez testi (Kruskal-Wallis testi) kullanılmıştır. İki grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan (Mann-Whitney U testi) hipotez testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmada yer alan farelere ait bulgular kontrol grubu (K), yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren diyet alan grup (YTD), yüksek doymuş yağ asitleri içeren diyet alan grup (YD) ve yüksek fruktoz içeren diyet alan grup (YF) için aşağıda ayrıntılı bir şekilde irdelenmiştir.

### 4.1. Yem Tüketimleri, Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları ile Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

Farelerin diyet müdahalesi döneminde ortalama yem tüketimleri incelendiğinde kontrol grubunun  $3,92 \pm 0,07$  g/gün, YTD grubunun  $4,04 \pm 0,04$  g/gün, YD grubunun  $4,01 \pm 0,08$  g/gün ve YF grubunun  $4,18 \pm 0,04$  g/gün yem tükettiği bulunmuştur ( $p=0,016$ ). Müdahale dönemindeki ortalama yem tüketimleri arasında anlamlı bir fark olduğu ve bu farkın YF grubunun yem tüketiminin daha yüksek olmasından kaynaklandığı ikili karşılaştırmalar sonucunda görülmüştür ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.).

Çalışmada farelerin aldığı enerji kaynağı ilk 2 haftada standart laboratuvar yemi (AIN-93M), sonrasında ise diyet müdahale grupları için hazırlanmış olan yüksek tekli doymamış yağ asidi (YTD), yüksek doymuş yağ asidi (YD) veya yüksek fruktoz (YF) içeren makro besin ögeleri kompozisyonunun farklı olduğu yemlerdir. Diyet müdahalesi döneminde kontrol grubunun  $13,71 \pm 0,24$  kkal/gün, YTD grubunun  $19,80 \pm 0,18$  kkal/gün, YD grubunun  $19,51 \pm 0,42$  kkal/gün ve YF grubunun  $19,65 \pm 0,20$  kkal/gün enerji aldıkları bulunmuştur ( $p<0,001$ ). İkili karşılaştırmalar yapıldığında gruplar arasındaki bu farklılığın kontrol grubundan kaynaklandığı, kontrol grubunun diğer gruplara kıyasla diyet müdahalesi döneminde anlamlı olarak daha düşük enerji aldığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.).

Diyet müdahalesi boyunca farelerin makro besin ögesi alımları değerlendirilmiştir. Farelerin karbonhidrat tüketimleri incelendiğinde; kontrol grubunun ortalama  $2,57 \pm 0,04$  g/gün, YTD grubunun  $2,48 \pm 0,02$  g/gün, YD grubunun  $2,46 \pm 0,05$  g/gün ve YF grubunun  $3,93 \pm 0,04$  g/gün karbonhidrat aldığı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Sonuçlar, müdahale döneminde YF grubunun diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha fazla karbonhidrat aldığını göstermiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.).



Farelerin diyet müdahalesi sırasında ortalama yağ alımları incelendiğinde kontrol grubunun  $0,14 \pm 0,01$  g/gün, YTD grubunun  $0,84 \pm 0,01$  g/gün, YD grubunun  $0,83 \pm 0,02$  g/gün ve YF grubunun  $0,17 \pm 0,01$  g/gün yağ aldıkları görülmüştür ( $p < 0,001$ ). İkili karşılaştırmalar yapıldığında YTD ve YD gruplarının diğer gruplara kıyasla daha fazla yağ tükettikleri saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.1.). Diyet müdahalesi boyunca ortalama protein alımları incelendiğinde ise kontrol grubunun  $0,51 \pm 0,01$  g/gün, YTD grubunun  $0,59 \pm 0,01$  g/gün, YD grubunun  $0,59 \pm 0,01$  g/gün ve YF grubunun  $0,59 \pm 0,01$  g/gün protein aldığı görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Gruplar arasındaki farkın kontrol grubunun diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az protein almasından kaynaklandığı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.1).

Diyet müdahalesi sonunda farelerin terminal vücut ağırlıkları incelendiğinde; kontrol grubunun ortalama  $23,40 \pm 0,40$  g, YTD grubunun  $26,17 \pm 0,56$  g, YD grubunun  $25,99 \pm 0,40$  g ve YF grubunun  $25,78 \pm 0,60$  g ağırlığında olduğu saptanmıştır ( $p = 0,002$ ). İkili karşılaştırmalar yapıldığında, gruplar arasındaki anlamlı farkın kontrol grubundan kaynaklandığı diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha düşük vücut ağırlığına sahip olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Müdahale döneminde farelerin günlük ortalama yem tüketimleri, enerji ve makro besin öğeleri alımları ile ortalama vücut ağırlıkları.

	<b>K</b>	<b>YTD</b>	<b>YD</b>	<b>YF</b>	<b>X<sup>2</sup> faktörü</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yem Tüketimi (g/gün)</b>	3,92±0,07 <sup>a</sup>	4,04±0,04 <sup>a</sup>	4,01±0,08 <sup>a</sup>	4,18±0,04 <sup>b</sup>	10,26	0,016
<b>Enerji Alımı (kkal/gün)</b>	13,71±0,24 <sup>a</sup>	19,80±0,18 <sup>b</sup>	19,51±0,42 <sup>b</sup>	19,65±0,20 <sup>b</sup>	18,89	<0,001
<b>Karbonhidrat Alımı (g/gün)</b>	2,57±0,04 <sup>a</sup>	2,48±0,02 <sup>a</sup>	2,46±0,05 <sup>a</sup>	3,93±0,04 <sup>b</sup>	23,42	<0,001
<b>Yağ Alımı (g/gün)</b>	0,14±0,01 <sup>a</sup>	0,84±0,01 <sup>b</sup>	0,83±0,02 <sup>b</sup>	0,17±0,01 <sup>a</sup>	29,32	<0,001
<b>Protein Alımı (g/gün)</b>	0,51±0,01 <sup>a</sup>	0,59±0,01 <sup>b</sup>	0,59±0,01 <sup>b</sup>	0,59±0,01 <sup>b</sup>	17,61	<0,001
<b>Terminal Vücut Ağırlığı (g)</b>	23,40±0,40 <sup>a</sup>	26,17±0,56 <sup>b</sup>	25,99±0,40 <sup>b</sup>	25,78±0,60 <sup>b</sup>	15,37	0,002

Veriler ortalama ± standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır).

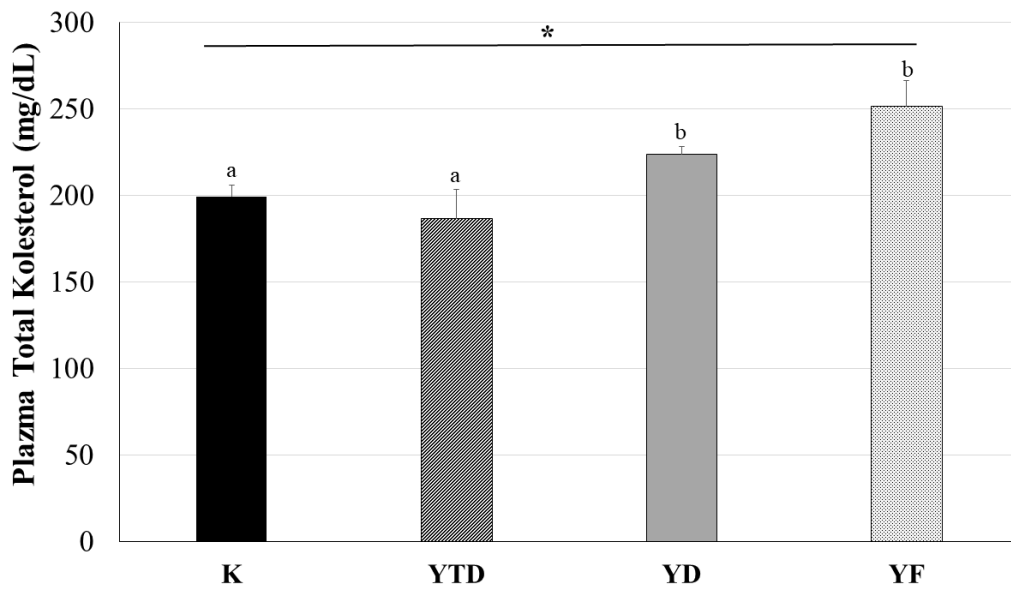
<sup>ab</sup> Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden istatistiksel olarak farklıdır (Mann Whitney U testi uygulanmıştır).

K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup.

## 4.2. Karaciğer ve Plazmada Biyokimyasal Analizler

### 4.2.1. Plazma ve Karaciğer Total Kolesterol Düzeyleri

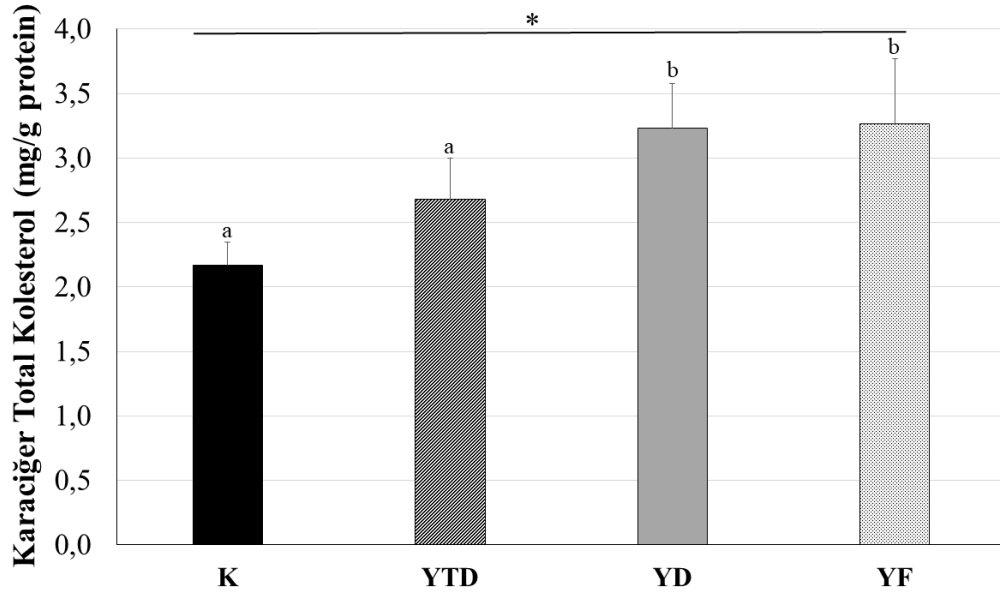
Farelerin plazma total kolesterol konsantrasyonu ortalamalarına bakıldığında; kontrol grubunun  $199,60 \pm 6,57$  mg/dL, YTD grubunun  $186,60 \pm 17,16$  mg/dL, YD grubunun  $224,04 \pm 4,23$  mg/dL ve YF grubunun  $251,38 \pm 15,02$  mg/dL olduğu saptanmıştır. Plazma total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p=0,004$ ) (Şekil 4.1.). İkili karşılaştırmalar yapıldığında gruplar arası istatistiksel farklılığın YD ve YF gruplarının daha yüksek plazma total kolesterol düzeyine sahip olmasından kaynaklandığı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.2.).



**Şekil 4.1.** Ortalama plazma total kolesterol konsantrasyonları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. \* $p<0,05$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır). <sup>ab</sup> Farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

Farelerin karaciğer total kolesterol içeriği karaciğerin protein miktarına oranlanmış ve mg total kolesterol/g protein olarak ifade edilmiştir. Farelerin karaciğer total kolesterol içeriklerine bakıldığında; kontrol grubunun  $2,17 \pm 0,17$  mg/g protein, YTD grubunun  $2,68 \pm 0,32$  mg/g protein, YD grubunun  $3,23 \pm 0,35$  mg/g protein ve YF

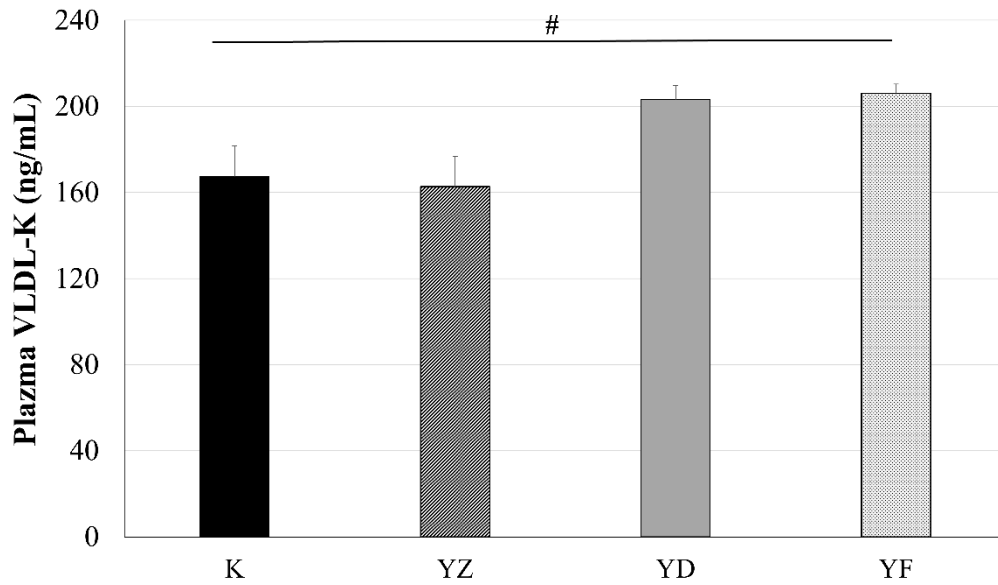
grubunun  $3,27 \pm 0,50$  mg/g protein olduğu bulunmuştur. Grupların karaciğer total kolesterol içerikleri arasında anlamlı farkın olduğu saptanmıştır ( $p=0,019$ ) (Şekil 4.2.). İkili karşılaştırmalar yapıldığında YD ve YF gruplarının diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek karaciğer total kolesterol içeriğine sahip olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.2.).



**Şekil 4.2.** Ortalama karaciğer total kolesterol konsantrasyonları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. \*  $p<0,05$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır). <sup>ab</sup> Farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

#### 4.2.2. Plazma Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (VLDL-K) Düzeyi

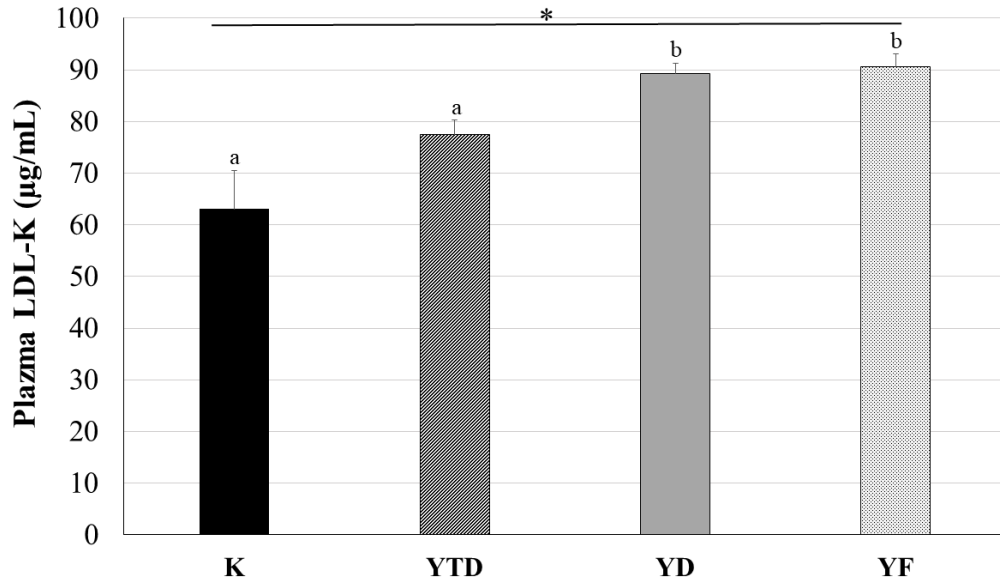
Farelerin plazma VLDL-K ortalamaları incelendiğinde; kontrol grubunun  $167,39 \pm 14,28$  ng/mL, YTD grubunun  $162,70 \pm 14,20$  ng/mL, YD grubunun  $203,09 \pm 6,46$  ng/mL ve YF grubunun  $206,05 \pm 4,24$  ng/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 4.3.). Kontrol ve YTD gruplarının ortalama plazma VLDL-K konsantrasyonlarının YD ve YF gruplarına göre daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,087$ ) (Tablo 4.2.).



**Şekil 4.3.** Ortalama plazma VLDL-K konsantrasyonları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. #  $p>0,05$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır).

#### 4.2.3. Plazma Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (LDL-K) Düzeyi

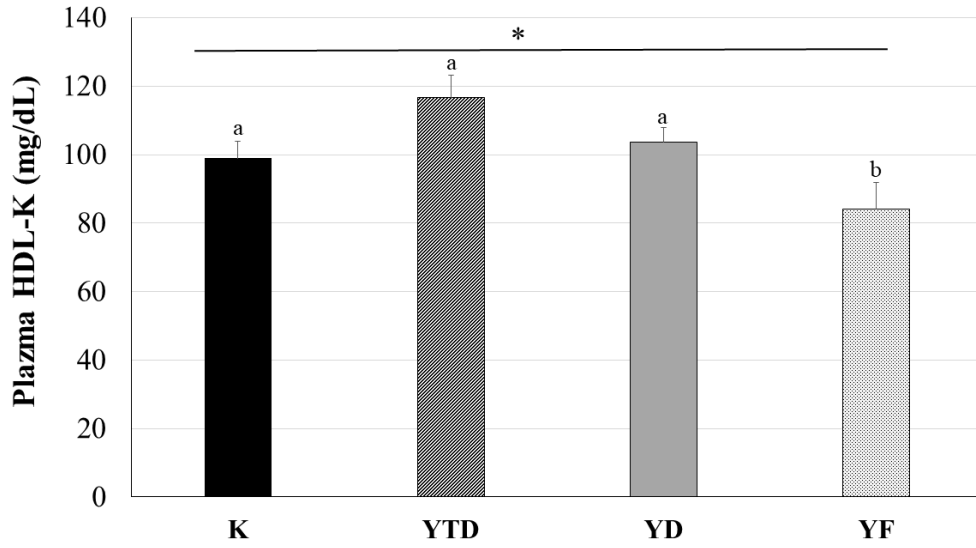
Farelerin gruplara göre ortalama plazma LDL-K değerlerine bakıldığında; kontrol grubunun  $63,10 \pm 7,43 \mu\text{g/mL}$ , YTD grubunun  $77,35 \pm 2,33 \mu\text{g/mL}$ , YD grubunun  $90,76 \pm 2,32 \mu\text{g/mL}$ , YF grubunun  $90,52 \pm 2,52 \mu\text{g/mL}$  olduğu saptanmıştır. Gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ) (Şekil 4.4.). Bu farklılığın kontrol ve YTD gruplarının YD ve YF gruplarına kıyasla daha düşük LDL-K seviyesine sahip olmalarından kaynaklı olduğu ikili karşılaştırmalar ile saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.2.).



**Şekil 4.4.** Ortalama plazma LDL-K konsantrasyonları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. \*  $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır). <sup>ab</sup> Farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

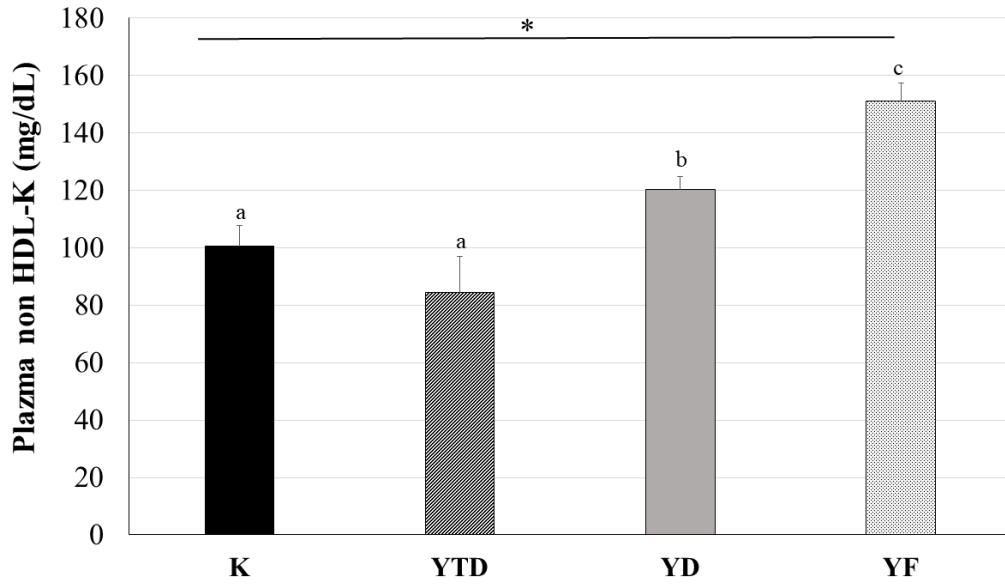
#### 4.2.4. Plazma Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (HDL-K) ve non HDL-K Düzeyleri

Farelerin gruplara göre plazma HDL-K seviyeleri ortalamalarına bakıldığında; kontrol grubunun  $98,97 \pm 4,95$  mg/dL, YTD grubunun  $116,56 \pm 6,52$  mg/dL, YD grubunun  $103,65 \pm 4,24$  mg/dL ve YF grubunun  $84,13 \pm 7,64$  mg/dL olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,006$ ) (Şekil 4.5.). İkili karşılaştırmalar yapıldığında bu istatistiksel farkın YF grubunun daha düşük HDL-K konsantrasyonuna sahip olmasından kaynaklandığı görülmüştür ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.2.).



**Şekil 4.5.** Ortalama plazma HDL-K konsantrasyonları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. \*  $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır). <sup>ab</sup> Farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

Farelerin plazma non HDL-K düzeyleri irdelendiğinde; kontrol grubunun  $100,63 \pm 7,11$  mg/dL, YTD grubunun  $84,59 \pm 12,32$  mg/dL, YD grubunun  $120,47 \pm 4,48$  mg/dL ve YF grubunun  $151,03 \pm 6,36$  mg/dL olduğu görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,001$ ) (Şekil 4.6.). Bu farkın ise YD ve YF gruplarının non HDL-K seviyelerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklandığı yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu görülmüştür ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.2.).

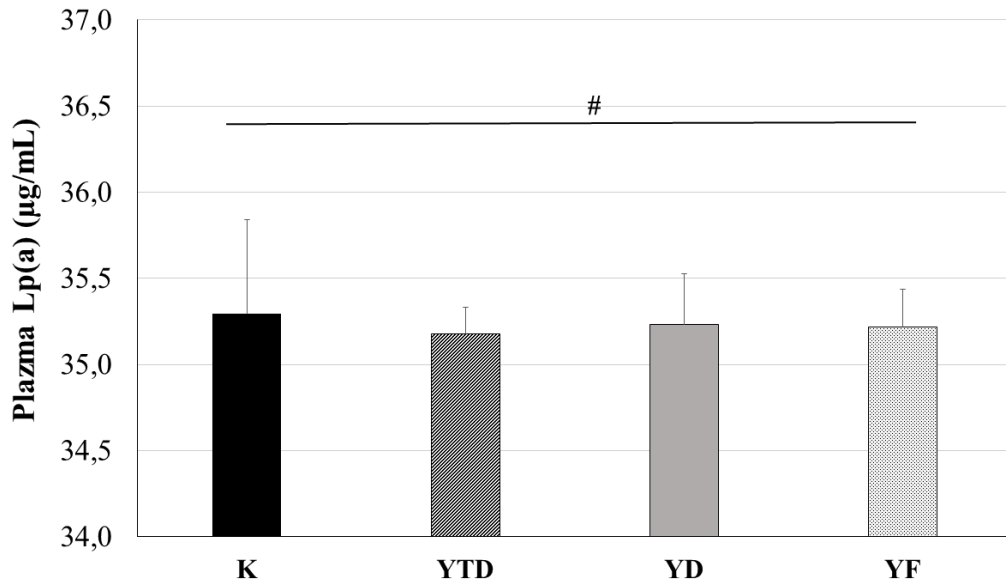


**Şekil 4.6.** Ortalama plazma non HDL-K konsantrasyonları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. \*  $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır). <sup>abc</sup> Farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

#### 4.2.5. Plazma Lipoprotein (a) Düzeyi

Farelerin plazma Lp(a) ortalamaları incelendiğinde; kontrol grubunun  $35,13 \pm 0,44$   $\mu\text{g/mL}$ , YTD grubunun  $35,44 \pm 0,69$   $\mu\text{g/mL}$ , YD grubunun  $35,30 \pm 0,53$   $\mu\text{g/mL}$  ve YF grubunun  $35,32 \pm 0,62$   $\mu\text{g/mL}$  olduğu saptanmıştır (Şekil 4.7.). Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,841$ ) (Tablo 4.2.).





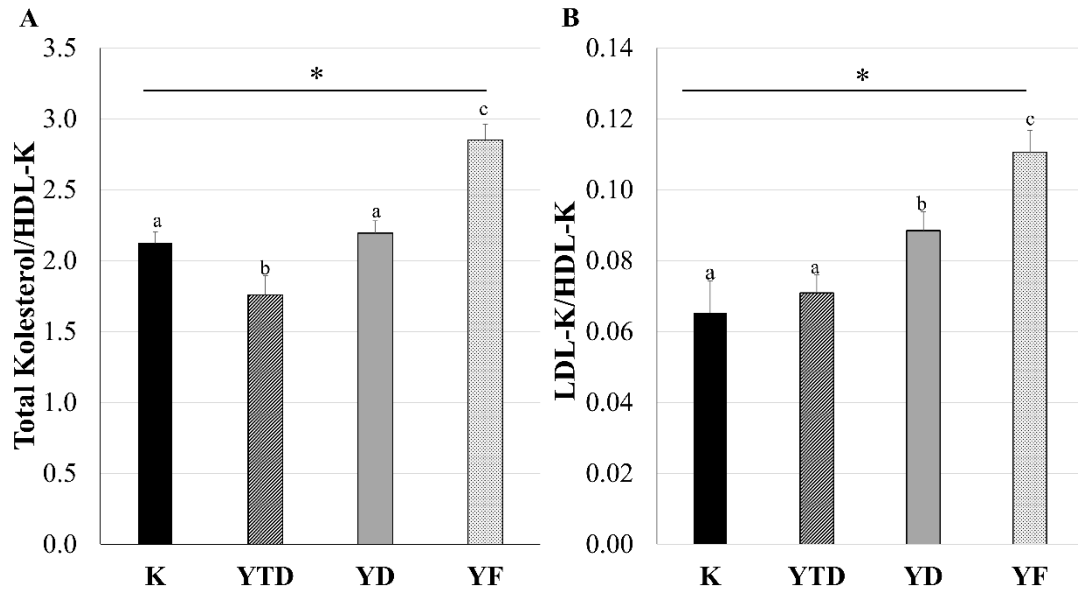
**Şekil 4.7.** Ortalama plazma Lp(a) konsantrasyonları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. #  $p > 0,05$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır).

#### 4.2.6. Plazma Lipoproteinlerinin Birbirine Oranlarının Durumu

Bu başlık altında plazma total kolesterolün plazma HDL-K'ye oranı ve plazma LDL-K'nin plazma HDL-K'ye oranı irdelenmiştir.

Farelerin plazma total kolesterol/HDL-K oranı incelendiğinde; kontrol grubunun  $2,12 \pm 0,08$ , YTD grubunun  $1,76 \pm 0,13$ , YD grubunun  $2,19 \pm 0,09$  ve YF grubunun  $2,76 \pm 0,14$  olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,037$ ) (Şekil 4.8.). İkili karşılaştırmalar yapıldığında bu farkın YTD grubunun en düşük ve YF grubunun en yüksek plazma total kolesterol/HDL-K oranına sahip olmasından kaynaklandığı görülmüştür ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.2.).

Farelerin plazma LDL-K/HDL-K oranı irdelendiğinde ise; kontrol grubunun LDL-K/HDL-K oranının  $0,07 \pm 0,01$ , YTD grubunun  $0,07 \pm 0,01$ , YD grubunun  $0,09 \pm 0,01$  ve YF grubunun  $0,11 \pm 0,01$  olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ( $p = 0,006$ ) (Şekil 4.8.). Bu farkın YD ve YF gruplarının daha yüksek LDL-K/HDL-K oranına sahip olmalarından kaynaklandığı yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda görülmüştür ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.2.).



**Şekil 4.8.** A) Plazma total kolesterol/HDL-K ve B) LDL-K/HDL-K oranları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. \*  $p < 0,05$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır). <sup>abc</sup> Farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

**Tablo 4.2.** Plazma ve karaciğerde total kolesterol ile plazma lipoprotein düzeyleri.

<b>Total Kolesterol ve Lipoproteinler</b>	<b>K</b>	<b>YTD</b>	<b>YD</b>	<b>YF</b>	<b>X<sup>2</sup> faktörü</b>	<b>p değeri</b>
<b><u>Plazma Bulguları</u></b>						
Total kolesterol (mg/dl)	199,60±6,57 <sup>a</sup>	186,60±17,16 <sup>a</sup>	224,04±4,23 <sup>b</sup>	251,38±15,02 <sup>b</sup>	13,51	0,004
VLDL-K (ng/ml)	167,39±14,28	162,69±14,20	203,09±6,46	206,05±4,24	6,57	0,087
LDL-K (µg/ml)	63,10±7,43 <sup>a</sup>	77,35±2,33 <sup>a</sup>	90,76±2,32 <sup>b</sup>	90,52±2,52 <sup>b</sup>	15,71	0,001
HDL-K (mg/dl)	98,97±4,95 <sup>a</sup>	116,56±6,52 <sup>a</sup>	103,65±4,24 <sup>a</sup>	84,13±7,64 <sup>b</sup>	12,39	0,006
non HDL-K (mg/dl)	100,63±7,11 <sup>a</sup>	84,59±12,32 <sup>a</sup>	120,47±4,48 <sup>b</sup>	151,03±6,36 <sup>c</sup>	16,05	0,001
Total kolesterol/HDL-K oranı	2,12±0,08 <sup>a</sup>	1,76±0,13 <sup>b</sup>	2,19±0,09 <sup>a</sup>	2,76±0,14 <sup>c</sup>	8,46	0,037
LDL-K/HDL-K oranı	0,07±0,01 <sup>a</sup>	0,07±0,01 <sup>a</sup>	0,09±0,01 <sup>b</sup>	0,11±0,01 <sup>c</sup>	12,62	0,006
Lp(a) (µg/ml)	35,13±0,44	35,44±0,69	35,30±0,53	35,32±0,62	0,84	0,841
<b><u>Karaciğer Bulguları</u></b>						
Total kolesterol (mg/g protein)	2,17±0,17 <sup>a</sup>	2,68±0,32 <sup>a</sup>	3,23±0,35 <sup>b</sup>	3,27±0,50 <sup>b</sup>	9,98	0,019

Veriler ortalama ± standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak ifade edilmiştir.

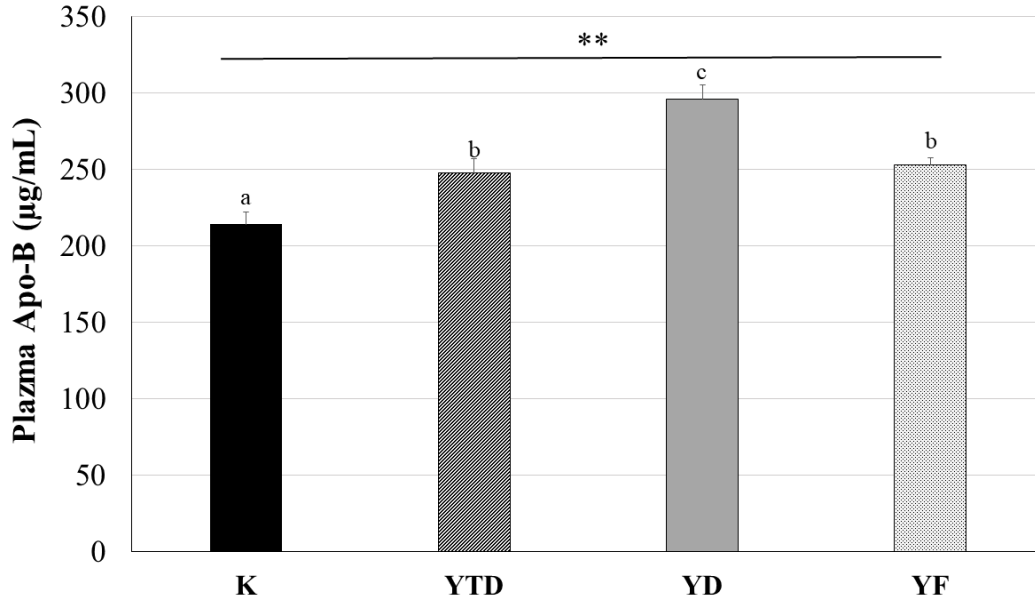
İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır).

<sup>abc</sup> Aynı satırda farklı harflerle belirtilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup.

#### 4.2.7. Plazma Apolipoprotein-B (Apo-B) Düzeyi

Farelerin ortalama plazma apo-B seviyeleri incelendiğinde; kontrol grubunun plazma apo-B seviyesinin  $214,26 \pm 8,27 \mu\text{g/mL}$ , YTD grubunun  $247,67 \pm 9,74 \mu\text{g/mL}$ , YD grubunun  $296,07 \pm 9,59 \mu\text{g/mL}$  ve YF grubunun  $253,19 \pm 4,50 \mu\text{g/mL}$  olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Şekil 4.9.). Bu farkın kontrol grubu ile diyet müdahale grupları arasında olduğu yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda görülmüştür ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.3.).

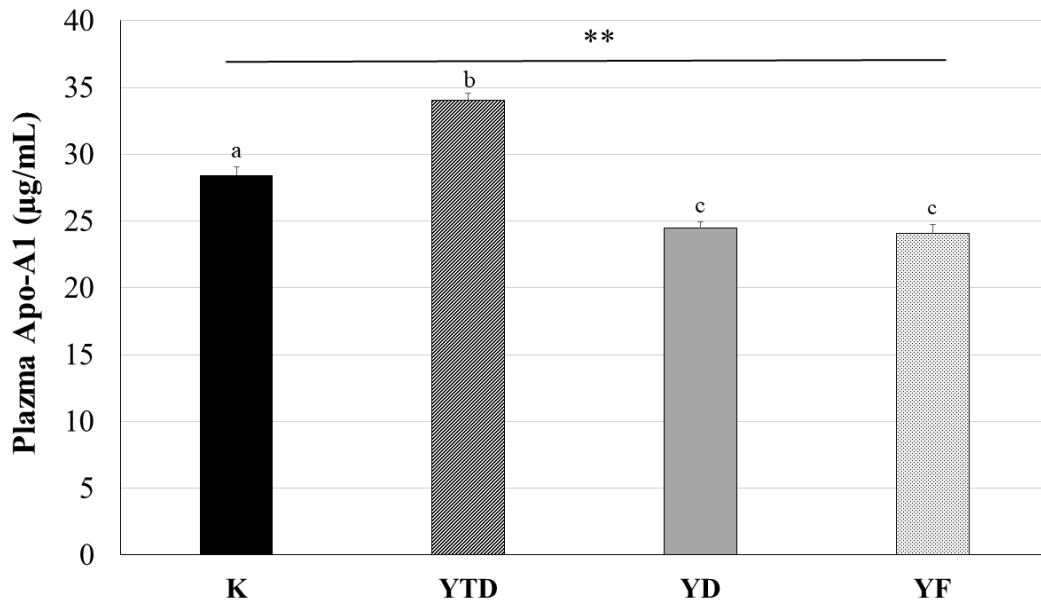


**Şekil 4.9.** Ortalama plazma Apo-B konsantrasyonları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. \*\*  $p < 0,001$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır). <sup>abc</sup> Farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

#### 4.2.8. Plazma Apolipoprotein-A1 (Apo-A1) Düzeyi

Farelerin plazma apo-A1 ortalamalarına bakıldığında kontrol grubunun plazma apo-A1 seviyesi  $28,46 \pm 0,62 \mu\text{g/mL}$ , YTD grubunun  $34,04 \pm 0,52 \mu\text{g/mL}$ , YD grubunun  $24,47 \pm 0,50 \mu\text{g/mL}$  ve YF grubunun  $24,07 \pm 0,70 \mu\text{g/mL}$  olduğu

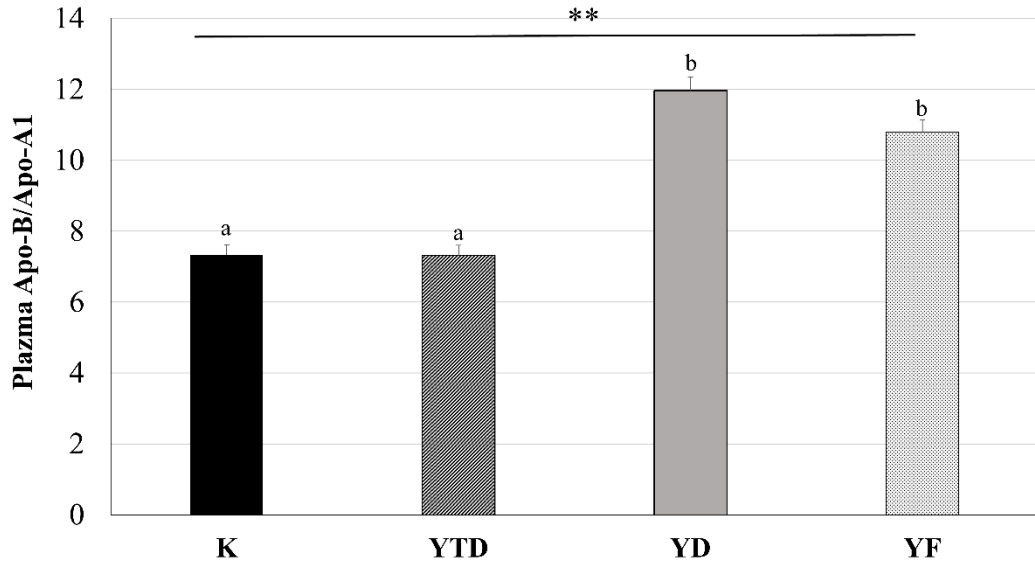
saptanmıştır. Gruplar arasında ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.10.). Tekli doymamış yağ asidinden zengin diyet alan grupta en yüksek apo-A1 seviyesi gözlenmiştir. Gruplar arasındaki farklılığın ise kontrol grubu ile diğer gruplar arasında olduğu, YD ve YF grubunun ise en düşük apo-A1 seviyesine sahip olduğu ikili istatistiksel karşılaştırmaların sonucunda görülmüştür ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.3.).



**Şekil 4.10.** Ortalama plazma Apo-A1 konsantrasyonları. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. \*\*  $p<0,001$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır). <sup>abc</sup> Farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

#### 4.2.9. Plazma Apolipoprotein-B/Apolipoprotein-A1 Düzeylerinin Oranı

Gruplara göre farelerin apo-B/apo-A1 oranları incelendiğinde kontrol grubunun apo-B/apo-A1 oranının  $7,32\pm 0,29$ , YTD grubunun  $7,32\pm 0,28$ , YD grubunun  $11,96\pm 0,38$  ve YF grubunun  $10,79\pm 0,35$  olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede fark olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.11.). İkili karşılaştırmalar yapıldığında YD ve YF grubunda apo-B/apo-A1 oranının diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.3.).



**Şekil 4.11.** Plazma Apo-B/Apo-A1 oranı. K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup. \*\*  $p < 0,001$  (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır). <sup>ab</sup> Farklı harflerle gösterilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

**Tablo 4.3.** Plazma apolipoprotein düzeyleri.

<b>Apolipoprotein</b>	<b>K</b>	<b>YTD</b>	<b>YD</b>	<b>YF</b>	<b>X<sup>2</sup> faktörü</b>	<b>p değeri</b>
Apolipoprotein-B (µg/ml)	214,26±8,27 <sup>a</sup>	247,67±9,74 <sup>b</sup>	296,07±9,59 <sup>c</sup>	253,19±4,50 <sup>b</sup>	20,62	<0,001
Apolipoprotein-A1 (µg/ml)	28,46±0,62 <sup>a</sup>	34,04±0,52 <sup>b</sup>	24,47±0,50 <sup>c</sup>	24,07±0,70 <sup>c</sup>	24,63	<0,001
Apo-B/Apo-A1 oranı	7,32±0,29 <sup>a</sup>	7,32±0,28 <sup>a</sup>	11,96±0,38 <sup>b</sup>	10,79±0,35 <sup>b</sup>	18,24	<0,001

Veriler ortalama ± standart hata ( $\bar{X} \pm S_x$ ) olarak ifade edilmiştir.

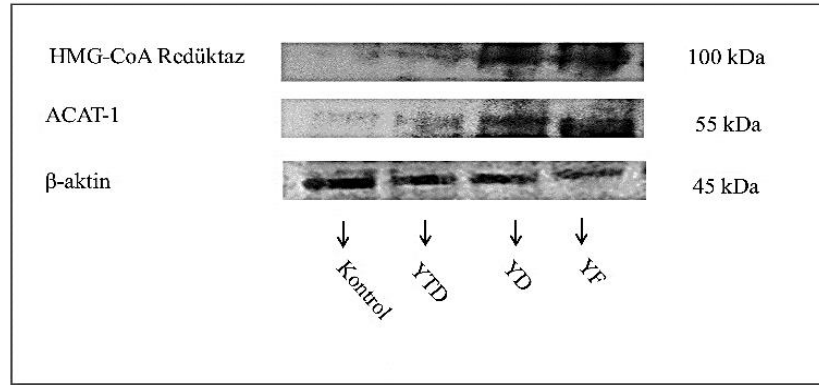
İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir (Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır).

<sup>abc</sup> Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler birbirinden farklıdır (Mann-Whitney U testi uygulanmıştır).

K: Standart diyet alan kontrol grubu; YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup.

### 4.3. Kolesterol Metabolizması ile İlgili Bazı Enzimlerin Düzeyleri

Farelerin karaciğer homojenatlarından elde edilen kolesterolün de novo sentezi ve esterleştirilerek depolanması ile ilgili HMG-CoA redüktaz ve ACAT-1 enzimlerinin western-blot analizi sonucunda elde edilen bantlar Şekil 4.12.'de gösterilmiştir. Analiz sonucuna göre YD ve YF gruplarında HMG-CoA redüktaz enziminin seviyesinin daha fazla, kontrol ve YTD gruplarında ise çok daha az olduğu saptanmıştır. Farelerin karaciğerlerindeki ACAT-1 enziminin düzeyleri incelendiğinde en yüksek YD ve YF gruplarında yüksek olduğu, kontrol ve YTD gruplarında ise daha düşük olduğu bulunmuştur.



**Şekil 4.12.** Karaciğer homojenatlarında HMG-CoA redüktaz ve ACAT-1 enzimleri ile kontrol olarak β-aktin peptidlerine ait western-blot membran görüntüleri. YTD: Yüksek tekli doymamış yağ asidi içeren diyet alan grup; YD: Yüksek doymuş yağ asidi içeren diyet alan grup; YF: Yüksek fruktoz içeren diyet alan grup; HMG-CoA redüktaz: 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz; ACAT-1: Asetil-koenzim A: kolesterol asetiltransferaz.



## 5. TARTIŞMA

Başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diğer kronik hastalıkların beslenme biçimi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebileceği ve/veya tedavi edilebileceği son yıllarda yapılan çalışmalar ve yayınlanan uluslararası rehberlerde bildirilmektedir (1, 2, 29, 30). Bu bağlamda diyetin makro besin ögesi içeriği; vücut ağırlığının, kan basıncının, kan glukozunun, insülin direncinin, lipit profilinin, inflamasyon ve oksidan stresin kontrolü açısından büyük öneme sahiptir (24, 33, 38, 46).

Günümüzde özellikle besin sanayisinin gelişimi ile birlikte tüketime hazır işlenmiş besinlerin üretimi ve paralelinde tüketimi artmaktadır. Tüketime hazır işlenmiş besinler SFA, TFA, rafine şeker, sodyum gibi besin ögelerini yüksek miktarlarda içerebildiğinden vücudun metabolik kontrolünü bozabilmektedir (182, 183).

Diyetle yüksek miktarda SFA ve fruktoz alımının KVH risk faktörlerinden kolesterol ve lipoprotein metabolizması üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen altında yatan mekanizmaları irdeleyen çalışmaların sayıları sınırlıdır. Bu nedenle bu çalışmada; diyetle yüksek miktarda alınan SFA ve fruktozun kan ve karaciğerin kolesterol içeriği, kan lipoprotein ve apolipoprotein profili ve kolesterolün endojen sentezi ile esterleştirilerek depolanması aşamalarında düzenleyici rol oynayan enzimlerin üzerine etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgular; her grup için ayrı ayrı değerlendirilmiş ve yem tüketimi, enerji ve makro besin ögelerinin alımı ve vücut ağırlığı ile dokularda biyokimyasal analizler olmak üzere farklı başlıklar altında değerlendirilmiştir.

### **5.1. Yem Tüketimleri, Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları ile Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi**

Çalışmada; farelerin ortalama yem tüketimlerinin müdahale öncesi dönemde farklı olmadığı görülmüş ve bu çalışmanın başlangıçta standartlaştırılmıştır. Müdahale dönemi değerlendirildiğinde ortalama yem tüketimlerinin istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 4.1.). Kontrol grubu ile kıyaslandığında YTD ve YD

grubu daha fazla yem tüketmelerine rağmen sadece YF grubunun yem tüketimi kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulunmuştur (Bkz.Tablo 4.1.).

Yapılan benzer çalışmalara bakıldığında diyet müdahalesi döneminde yüksek fruktoz alımının yem tüketimi üzerine etkilerinin farklı olduğu görülmektedir. Kemirgenlerde yüksek fruktoz alımının yem tüketimini değiştirmedeğini gösteren çalışmalara (184-187) zıt olarak yem tüketimini azalttığı (188) veya attırdığı (189, 190) sonucuna varan çalışmalarda literatürde yer almaktadır. Bu çalışmaya benzer sonuçlar bulan güncel bir çalışmaya göre yüksek fruktoz (enerjinin % 30'u) içeren diyetin yüksek yağlı (enerjinin % 45'i) diyetle kıyasla daha fazla yem tüketimine neden olduğu bildirilmiştir (191). Yüksek fruktoz tüketiminin beraberinde besin tüketimini arttırmasının nedenlerinin beyindeki iştah ile ilgili merkezlerin üzerine etki ederek iştah kontrolünü bozması (192-194) veya iştahı stimüle eden peptid YY, nöropeptid Y, leptin veya proopiomelanokortin gibi peptidlerin salınımını etkilemesi (195, 196) olabileceği literatürde yer almaktadır. Ayrıca uzun dönemde besin alımının kontrolünde metabolik olarak kilit rol oynayan insülinin, fruktoz tarafından stimüle edilemiyor olması da yüksek fruktoz alımının besin alımını arttırmasının nedenlerinden olduğu bildirilmiştir (197).

Diyet müdahalesi boyunca eşit enerjiye sahip YTD, YD ve YF gruplarının ortalama yem tüketimlerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu ancak YD ve YTD grubunda bunun anlamlı olmadığı görülmüştür (Bkz.Tablo 4.1.). Yüksek SFA veya MUFA alımının hiperfajiye neden olabileceğini gösteren çalışmalara (11, 79, 198) zıt olarak besin alımı üzerine anlamlı etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da (199-201) literatürde yer almaktadır. Yüksek yağ ile hazırlanan yemlerin yoğunlukları daha az ve standart yeme göre daha yumuşak olmaları sebebiyle tüketim kolaylığının fazla besin alımına neden olabileceği düşünülmektedir (79).

Farelerin yem tüketimlerine ek olarak enerji ve makro besin öğelerinin alımları incelendiğinde; kontrol grubuna göre YD, YTD ve YF gruplarının yemlerinin sağladıkları enerji daha yüksek olduğundan (Bkz. Tablo 3.1.) bu gruplardaki enerji alımlarının da daha yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 4.1.). Çalışmadan elde edilen sonuçlara benzer olarak literatürde yüksek doymuş yağ asidi (92, 202, 203), yüksek tekli doymamış yağ asidi (204) veya yüksek fruktoz (92, 189, 195) alımının enerji alımını arttırabileceği ile ilgili sonuçlar yer almaktadır. Öte yandan çalışmada

kullanılan yüksek SFA ve MUFA içeren diyetlerde SFA veya MUFA enerjinin % 30'unu karşılarken yüksek fruktoz içeren diyetle enerjinin % 80'i karbohidratlardan karşılanırken bunun içinde fruktoz % 35'lik bir paya sahiptir (Bkz. Tablo 3.1.). Bu nedenle YTD ve YD gruplarında yağ alımları, YF grubunda karbohidrat alımı yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1.). Bunun nedenlerinin farelerin diyet müdahalesi döneminde deney gruplarında yem tüketimlerinin ve yemlerin enerji ve makro besin ögesi içeriklerinin standart yeme göre farklı olması olduğu düşünülmüştür.

Yem tüketimi ve enerji alımları fazla olan YTD, YD ve YF gruplarının paralel olarak vücut ağırlıklarının da kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. (Bkz. Tablo 4.1.). Yüksek yağ içeren yemlerle (enerjinin % 45-60) beslenen kemirgenlerin vücut ağırlığı, beden kütle indeksi ve adipoz doku kütlelerinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (203, 205-208). Yüksek yağlı beslenmenin (enerjinin % 60'ı, 24 hafta süresince) vücut ağırlığı ve adipoz doku miktarındaki artışını serum leptin düzeyleri ile ilişkilendiren güncel bir çalışma literatürde yer almaktadır (209). Yüksek SFA alımının (enerjinin % 25-30'u) ağırlık kazanımını arttırabileceği gösterilirken (198, 204, 210, 211), ratlarda enerjinin % 10'unun SFA'dan karşılandığı bir diyetin ağırlık kazanımını değiştirmeyeceği de gösterilmiştir (212, 213). Benzer çelişkili durum yüksek MUFA alımı içinde geçerli olmaktadır. Şöyle ki yüksek MUFA (enerjinin % 40'ı) alımının ağırlık kazanımını arttırabileceğini gösteren çalışmalara (204, 211) zıt olarak vücut ağırlığı üzerine anlamlı etkisi olmadığını da gösteren güncel bir çalışma (214) literatürde yer almaktadır.

Yüksek fruktoz alımının ağırlık değişimi üzerine etkisine bakıldığında bu çalışmaya benzer şekilde gerek içme suyunun içerisinde gerekse yem ile birlikte yüksek miktarda fruktoz alımının (enerjinin % 20-25'i) ağırlık kazanımını hızlandırabileceği bildirilmiştir (215, 216). Öte yandan % 15 fruktoz içeren içme suyu ile yüksek fruktoz alımının vücut ağırlığını değiştirmedeği sonucuna varan çalışmalarda bulunmaktadır (184, 188, 217).

Deney gruplarındaki farelerin müdahale dönemi boyunca yem tüketimleri ve enerji alımlarının artmasına paralel olarak YTD ve YD gruplarında yağ asitlerinin ve YF grubunda fruktoz alımının daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak YD ve YF grubundaki vücut ağırlıklarının YTD grubuna göre daha yüksek olmasının nedeninin

fruktoz ve doymuş yağ asitlerinin karaciğer ve adipoz dokuda lipogenezi daha fazla uyarması ve vücut adipozitesini daha fazla arttırması olduğu düşünülmektedir.

## **5.2. Karaciğer ve Plazmada Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi**

Diyetin yağ asidi örüntüsü ve basit karbonhidrat içeriği karaciğerde endojen trigliserid ve kolesterol sentezini etkilemektedir (11, 78, 129, 218, 219). Özellikle diyetle doymuş yağ asitleri ve fruktozun yüksek alımının karaciğerde kolesterol sentezi için gerekli substratların konsantrasyonlarını ve dolayısıyla endojen kolesterol sentezini arttırabilmektedir (11, 86, 153, 154). Karaciğerde yüksek miktarlarda sentezlenen kolesterol lipoproteinler aracılığıyla kanda hedef dokulara taşınmaktadır. Bu da kan kolesterol ve lipoprotein profilinin bozulmasına yol açabilmektedir (11, 14, 25, 57, 144).

### **5.2.1. Kolesterol Sentez ve Esterifikasyonu ile İlişkili Bulguların Değerlendirilmesi**

Bu çalışmanın sonuçlarında yüksek doymuş yağ asidi ve yüksek fruktoz içeren yemleri tüketen deney gruplarında plazma total kolesterol (Bkz. Şekil 4.1.) ve karaciğer total kolesterol (Bkz. Şekil 4.2.) konsantrasyonları ile karaciğerde HMG-CoA redüktaz ve ACAT-1 enzimlerinin seviyelerinin (Bkz. Şekil 4.12.) kontrol ve yüksek tekli doymamış yağ asidi alan grupla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Yapılan hayvan çalışmalarında günlük tüketilen yemin yağının % 45-60'ının doymuş yağ asitlerinden oluşmasının (11, 12, 92) ya da günlük enerji gereksiniminin % 50'si domuz yağından gelecek şekilde yem tüketiminin (202) farelerin kan total kolesterol düzeylerini yükselttiği bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise enerjinin yaklaşık % 21'inin yağlardan geldiği ve bununda % 62,5'unun doymuş yağ asitlerinden oluştuğu bir diyetle beslenen farelerin kan ve karaciğer total kolesterol seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (124). Kemirgenlerde yüksek doymuş yağ asidi içeren yem tüketiminin kolesterolün endojen sentezinde regülatör olan HMG-CoA redüktaz enziminin seviyesini, ekspresyonunu ve aktivitesini arttırabileceği rapor edilmiştir (17, 92, 220). Doymuş yağ asitlerinin tüketiminin artan miktarına bağlı (18), veya yüksek tüketiminin (21) ACAT enzimi seviyesini yükselttiğini bildirilmiştir. Zıt

olarak yüksek SFA alımının karaciğerde ACAT-2 enzimine ait mRNA düzeylerini düşürdüğü (17) veya ACAT aktivitesini inhibe ettiği de literatürde yer almaktadır (14). İnsanlarda yapılan güncel randomize kontrollü (221) ve meta analiz (222) çalışmalarında ise diyetle yüksek SFA alımının kan total kolesterol düzeyini arttırabileceği bildirilmiştir.

Diyetle yüksek MUFA alımının yüksek SFA tüketiminden kaynaklı hiperkolesterolemiyi iyileştirerek kan total kolesterol seviyesini düşürebileceği gösterilmiştir (12). Ancak, yüksek oleik asit alımına bağlı yüksek yağ alımının kan ve karaciğerin kolesterol seviyelerini arttırabileceği bildirilmektedir (11, 204). İnsanlarda ise yüksek tekli doymamış yağ asidi alımının kan ve karaciğer kolesterolünü düşürebileceği (98, 200) veya yükseltebileceği (223) literatürde yer almaktadır. Ayrıca izokalorik olarak yüksek SFA içeren diyet ile karşılaştırıldığında yüksek MUFA içeren diyetin serum total kolesterol seviyesini azaltabileceği gösterilmiştir (224, 225). Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada yüksek SFA içeren diyetle karşılaştırıldığında yüksek MUFA içeren diyet tüketiminin karaciğerde HMG-CoA redüktaz enziminin ekspresyon seviyesini azalttığı ancak karaciğerde ACAT-1 enziminin ekspresyonu üzerine anlamlı etki göstermediği bulunmuştur (17, 226). Büyük bir örneklem ile yapılan PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) çalışmasında zeytinyağından zengin beslenmenin kan total kolesterol seviyesinin de içinde bulunduğu KVH risk faktörlerini azaltabileceği bildirilmiştir (227).

Diyetle yüksek fruktoz alımının hayvan çalışmalarında kan ve karaciğer kolesterol konsantrasyonlarına etkisi net değildir. Yapılan çalışmalarda diyetine fruktoz (enerjinin % 10-15'i) eklenen farelerin kan ve karaciğerlerindeki total kolesterol seviyesi kontrol grubuna kıyasla farklı bulunmamıştır (184, 188), ancak eklenen fruktozun konsantrasyonu arttığında (enerjinin % 45-60'ı) kan ve karaciğer total kolesterol konsantrasyonunun anlamlı derecede yükseldiği saptanmıştır (92, 186, 228). Benzer şekilde insan çalışmalarında da fruktozun artan dozuna bağlı kan kolesterolünü yükseltip lipoprotein profilini bozabileceği saptanmıştır (25, 26, 159). Fruktozun karaciğerde kontrolsüz metabolizması sonucu fazlaca biriken asetil-CoA endojen kolesterol sentezini indükleyebilmektedir (153, 154). Aynı zamanda yüksek fruktoz tüketiminin endojen kolesterol sentezi için regülatör enzim olan HMG-CoA redüktazın karaciğerde seviyesini arttırarak (92) ve SREBP sinyalizasyonunu bozarak

(92, 229) karaciğerde kolesterol sentezini uyarabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak yüksek fruktoz alan kemirgen karaciğerlerinde HMG-CoA redüktaz (230) ve ACAT-1 (230, 231) enziminin ekspresyon seviyelerinin anlamlı olarak etkilenmediğini gösteren çalışmalarda literatürde yer almaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları incelendiğinde; yüksek doymuş yağ asidi veya yüksek fruktoz tüketiminin karaciğerde kolesterol sentezini için regülatör olan HMG-CoA redüktaz enziminin seviyesini ve aktivitesini arttırarak, SREBP sinyalizasyonunu bozarak, ACAT-1 enziminin seviyesini ve aktivitesini yükseltip sentezlenen veya diyetle alınan kolesterolün karaciğerde esterleştirilerek depolanmasını sağlayarak ve endojen kolesterol sentezi için gerekli olan substratların (Asetil-CoA gibi) konsantrasyonlarını yükselterek karaciğerin total kolesterol içeriğini arttırabileceği görülmüştür. Karaciğerde artan kolesterol lipoproteinler aracılığıyla kana verildiğinden kan total kolesterol seviyesi de diyetle yüksek doymuş yağ asidi veya yüksek fruktoz alımının etkisiyle yükselmektedir.

### **5.2.2. Kolesterol Transport Metabolizması ile İlintili Bulguların Değerlendirilmesi**

Diyetle yüksek miktarda doymuş yağ asitleri veya fruktoz alımının karaciğerin kolesterol içeriğini yükseltebileceği ve bu kolesterol dolaşıma verildiğinde lipoprotein profilinin bozulabileceği bildirilmiştir (11, 142). Bu nedenle bu çalışmada kolesterolün kandaki transportu ile ilintili lipoproteinlerin ve apolipoproteinlerin düzeyleri analiz edilmiştir. Plazmada yapılan VLDL-K analizinin sonucunda YD ve YF grubunda daha yüksek VLDL-K seviyeleri gözlenmesine rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır (Bkz. Şekil 4.3.). Plazma LDL-K seviyesi YD ve YF gruplarında anlamlı yükseklik gösterirken, YTD grubundaki yükseklik anlamlı bulunmamıştır (Bkz. Şekil 4.4.). Ancak plazma apo-B konsantrasyonu YTD, YD ve YF gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur ve en yüksek apo-B seviyesi YD grubunda gözlenmiştir (Bkz. Şekil 4.9.).

Diyetle yüksek SFA alımının (enerjinin % 30-40'ı) kemirgenlerde plazma VLDL-K ve LDL-K seviyelerini yükseltebileceğini bildirilmiştir (12, 232). Yüksek doymuş yağ asidi alımının etkisini irdeleyen insan çalışmalarında (14, 16, 74, 85, 88)

diyetle yüksek doymuş yağ asidi alımının VLDL-K ve LDL-K seviyelerini yükseltebileceği sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda yapılan meta analizlerde diyetle yüksek palm yağı (86) veya yüksek doymuş yağ asidi tüketiminin (13) karaciğer ve kan total kolesterol ile kan LDL-K seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir. Ancak güncel bir randomize kontrollü çalışmada diyetle yüksek SFA alımının VLDL-K ve LDL-K seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemediği ancak VLDL-K'ün içerdiği trigliserid konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (233). Ayrıca benzer şekilde diyetle yüksek miktarda SFA alımının apo-B'nin sentezini artırıp katabolizma hızını düşürerek kan apo-B seviyesinin yükseltebileceği hipotezine zıt olarak (11, 88, 116) kan apo-B seviyesinin yüksek SFA alımında etkilenmediği de (17) rapor edilmiştir.

Bu çalışmaya benzer şekilde yapılan hayvan çalışmalarında yüksek tekli doymamış yağ asidi alımının kan VLDL-K ve LDL-K seviyesini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilemediği gösterilmiştir (11, 92, 234). İnsan çalışmalarında ise yüksek tekli doymamış yağ asidi alımının kan VLDL-K ve LDL-K seviyelerini düşürdüğü (14, 98, 102, 235) ve VLDL-K'nin katabolizma hızını arttırdığı (63, 75) bildirilmiştir. Ayrıca yüksek MUFA alımının izokalorik olarak yüksek SFA alımı ile karşılaştırıldığında LDL-K seviyesini düşürebileceği bir meta analizde (225) ve randomize kontrollü çalışmada (224) rapor edilmiştir. Bunların aksine yüksek yağlı beslenme programında yüksek MUFA alımının LDL-K seviyesinin yükselttiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (12, 227, 236). İnsan çalışmalarında diyetin SFA içeriğinin MUFA ile değiştirildiğinde çoğunlukla aterosjenik etkili lipoproteinlerin yapısında bulunan apo-B'nin seviyesini anlamlı derecede düşürebileceği gösterilmiştir (224, 225).

Çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde yüksek fruktoz (enerjinin % 30-60'ı) alımının kemirgenlerde kan VLDL-K, LDL-K ve apo-B seviyelerini yükseltebileceği (228, 237, 238) ve bu yükselmenin de tüketilen fruktoz miktarı ile pozitif yönde korelasyona sahip olduğu (228, 237-239) gösterilmiştir. Ancak laboratuvar yeminin içerdiği mısır nişastasının % 83 oranında fruktoz ile değiştirilmesinin (enerjinin % 35'i) kan VLDL-K ve LDL-K seviyeleri üzerine anlamlı bir etki göstermediği bildirilmiştir (186). Yapılan bir meta analizde fruktozun doza bağlı olarak kan total kolesterol, VLDL-K ve LDL-K seviyelerini arttırdığı, ancak 100 g/gün altında tüketildiğinde olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (25). Bir diğer meta analizde

ise karbonhidratların fruktoz ile izokalorik olarak yer değiştirmesinin kan total kolesterol, LDL-K, non HDL-K ve apo-B seviyeleri üzerine anlamlı bir etki göstermediği, hiperkalorik olarak fruktoz tüketiminin ise lipide miyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (26). İnsanlarda yapılan çalışmalarda yüksek fruktoz alımının (enerjinin % 10-25'i) kan apo-B seviyesini yükselttiği ve fruktozun artan tüketiminin kan apo-B seviyesini daha fazla etkilediği (129, 159, 240) ve apo-B/apo-A1 oranını arttırdığı (144, 153) rapor edilmiştir.

Kan VLDL-K ve LDL-K analizlerinin sonuçlarını desteklemek amacıyla yapılan non HDL-K (Bkz. Şekil 4.6.), total kolesterol/HDL-K, LDL-K/HDL-K (Bkz. Şekil 4.8.) ve apo-B/apo-A1 (Bkz. Şekil 4.11.) değerlerinin YD ve YF gruplarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Diyetle yüksek doymuş yağ asidi (14), ve yüksek fruktoz (129, 144, 153, 154, 159, 240) alımının total kolesterol/HDL-K, LDL-K/HDL-K ve apo-B/apo-A1 oranlarını yükselttiği, tekli doymamış yağ asidi alımının ise bu oranları düşürdüğu (12, 14, 235) rapor edilmiştir. Diğer yandan izokalarik SFA alımın ile karşılaştırıldığında MUFA alımın total kolesterol/HDL ve apo-B/apo-A1 oranlarını anlamlı derecede düşürdüğu gösterilmiştir (224, 225). Ayrıca PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) alışmasının sonucunda göre yüksek MUFA alımı total kolesterol/HDL-K oranını düşürdüğu bildirilmiştir.

Çalışmada değerlendirilen diğer bir parametre olan kan Lp(a) analizinin sonucunda gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.7.). Lipoprotein(a), LDL-K benzeri bir lipoprotein olarak kabul edilir ve KVH ve aort stenozu gibi durumlar için risk faktörüdür (7, 67). Okside fosfolipidleri taşıyan majör lipoproteindir ve inflamasyonu tetikleyebilmektedir. Ancak laboratuvar hayvanlarında ekspresyonu sınırlıdır (67). Kemirgenlerde plazma Lp(a) seviyelerinin çok düşük olması nedeniyle yeterli çalışma bulunmamaktadır (67, 241, 242). Hayvan alışmaları yeterli olmadığı için insan çalışmalarında (16, 88, 96) elde edilen kan total kolesterol, VLDL-K, LDL-K ve HDL-K değerleri yine insan çalışmalarından elde edilen Lp(a) değerleri ile oranlanmıştır. Sonrasında bu çalışmadan elde edilen farelere ait kan total kolesterol, VLDL-K, LDL-K ve HDL-K değerleri ile Lp(a) değeri oranlanmıştır. Sonuçta insan çalışmalarından (16, 88, 96) elde edilen oranlar ile bu çalışmadan elde edilen oranlar karşılaştırılmış ve insan çalışmalarından elde edilen oranların yaklaşık 2000-4000 kat daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuç ile literatüre paralel olarak



(67, 241, 242) C57BL/6 farelerin kanlarında Lp(a)'nın oldukça düşük konsantrasyonlarda ve ekspresyonunun sınırlı olabileceği görülmüştür.

Bu çalışmanın sonuçları ve bu konu ile ilgili literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; diyetle yüksek doymuş yağ asidi veya fruktoz alımının karaciğerde de-novo kolesterol sentezini indüklediğinden dolayı olarak lipoprotein profilini etkileyebileceği görülmüştür. Ayrıca yüksek SFA veya fruktoz alımı hepatositlerde protein-tirozin fosfataz-1B aktivitesini arttırmakta ve bu da VLDL-K ve LDL-K'ün majör apolipoproteini olan apo-B'nin sentez hızını arttırıp katabolizma hızını azaltarak ve CETP aktivitesi uyarıp HDL-K'deki kolesterolü VLDL-K'e transferini arttırarak kan VLDL-K ve LDL-K seviyelerini yükseltebilmektedir. Diyetle yüksek MUFA alımı ise LDL reseptörlerinin ekspresyonlarını ve seviyelerini arttırarak dolaşımdaki LDL-K seviyesini düşürebilmektedir. Bu sonuçlar dolaylı olarak yüksek doymuş yağ asidi veya yüksek fruktoz alımının kan non HDL-K seviyesi ile total kolesterol/HDL-K, LDL-K/HDL-K ve apo-B/apo-A1 oranlarının yükselmesini beraberinde getirmiştir. Bu nedenlerden dolayı yüksek doymuş yağ asidi ve ya yüksek fruktoz alımı kan lipit profilini bozarak kardiyovasküler hastalıklar için risk etmeni olabilmektedir.

### **5.2.3. Ters Kolesterol Transport Metabolizması ile İntili Bulguların Değerlendirilmesi**

Ters kolesterol metabolizmasının temel lipoproteini olan, doku ve kandaki kolesterolü karaciğere geri taşıyarak kan lipit ve lipoprotein profilinin iyileşmesine yardımcı olan HDL-K ve apo-A1 analizlerinin sonuçlarının birbirini destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Yüksek doymuş yağ asidi veya fruktoz alımı kan HDL-K seviyesini düşürmesine rağmen sadece YF grubundaki düşüş anlamlı bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.5.). Benzer şekilde kan apo-A1 seviyesinin YD ve YF gruplarında düşük, YTD grubunda ise yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Şekil 4.10.).

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Şöyle ki; % 45 palm yağı içeren beslenme örüntüsünün HDL-K seviyesini yükseltebileceği (11), enerjinin % 60 oranında doymuş yağ asidi alımının HDL-K seviyesini düşürebileceği (12) veya yüksek doymuş yağ asidi alımının kan HDL-K seviyesini değiştirmedini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (92, 124, 233). Diyetle yüksek doymuş yağ asidi alımının kemirgenlerde HDL-K partiküllerinin boyutlarını arttırabileceği de güncel bir

çalışmada rapor edilmiştir (11). Bu çalışmaya benzer şekilde yüksek doymuş yağ asidi alımının kan apo-A1 seviyesini düşürebileceğini gösteren çalışmalara (12) ek olarak apo-A1 ekspresyonunu ve konsantrasyonunu etkilemediğini gösteren çalışmalar (11, 17) da bulunmaktadır. Ek olarak yüksek doymuş yağ asidi alımının apo-A1 katabolizma hızını arttırarak kandaki seviyesinin düşmesine neden olabileceği de birçok çalışmada gösterilmiştir (13, 14, 94, 102).

Yüksek tekli doymamış yağ asidi (enerjinin % 25-45'i) içeren bir diyetin farelerde kan HDL-K düzeyi üzerine anlamlı etki oluşturmadığı bildirilmiştir (11, 12, 235). Ancak toplam yağ asitleri içerisinde tekli doymamış yağ asitlerini % 60 oranında içeren bir diyetin kan HDL-K seviyesini yükseltebileceği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17, 227). Yapılan bir meta analiz (225) ve randomize kontrollü çalışmada (224) diyetin doymuş yağ asidi içeriğinin izokalorik olarak tekli doymamış yağ asidi ile değiştirilmesinin kan HDL-K seviyesini anlamlı derecede yükselttiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde yüksek tekli doymamış yağ asidi alımının kan apo-A1 seviyesini yükseltebileceği hipotezinin (12) aksine apo-A1'in ekspresyon hızını ve konsantrasyonunu etkilemediği (11) de rapor edilmiştir.

Diyetle yüksek fruktoz alımının (enerjinin % 30-60'ı) kemirgenlerde kan HDL-K seviyesini düşürebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (237, 238, 243). Ancak fruktoz alımı azaldığında (laboratuvar yemine ek olarak % 20 oranında fruktoz içeren içme suyu) kan HDL-K seviyesinin yükselbileceği de bildirilmiştir (239). Aynı zamanda standart laboratuvar yeminin içerdiği mısır nişastasının % 83'ünün fruktozla yer değiştirilmesi (enerjinin % 35'i) sonucu bu diyeti alan sıçanlarda kan HDL-K düzeyinin değişmediği de saptanmıştır (186). İnsanlarda yapılan bir çalışmada enerjinin % 25'ini oluşturacak şekilde fruktoz alımının 2 haftada kan HDL-K seviyesini anlamlı derecede düşürebileceği gösterilmiştir (240). Bu çalışmaya benzer şekilde yüksek fruktoz alımının (enerjinin % 30-60'ı) apo-A1 seviyesini düşürebileceğini bildiren çalışmaların yanı sıra (237, 238), fruktozun daha düşük konsantrasyonda (enerjinin % 20'si) tüketildiğinde apo-A1 düzeyini değiştirmeyeceği de (239) bildirilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları ile literatür verileri karşılaştırıldığında yüksek doymuş yağ asidi veya yüksek fruktoz alımının kanda CETP aktivitesini arttırabileceği ve böylece HLD-K'nin içerdiği kolesterolün VLDL-K'ye transferini hızlandırıp VLDL-

K seviyesinin yükseltip HDL-K seviyesinin düşürebileceği şeklinde yorumlanmıştır. Buna ek olarak yüksek doymuş yağ asidi ve yüksek fruktoz içeren beslenme şekli apo-A1'in katabolizmasını ve apo-B'nin sentezini arttırarak da kan VLDL-K ve LDL-K seviyelerini yükseltip HDL-K seviyesini düşürebilmektedir. Ayrıca yüksek tekli doymamış yağ asidi alımı da apo-A1 sentezini arttırıp katabolizmasını yavaşlattığından HDL-K üzerine olumlu etkiler gösterebilmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Yüksek doymuş yağ asitleri ve yüksek fruktoz alımının laboratuvar farelerinde karaciğerin total kolesterol içeriği ile kan lipit ve lipoprotein profilini nasıl etkilediği ve altında yatan mekanizmalar açısından regülatör enzimlerin incelendiği bu çalışma; Hacettepe Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

Çalışmada yer alan farelere ait bulgular standart yem tüketen grup için kontrol grubu (K), yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren yem tüketen grup (YTD), yüksek doymuş yağ asitleri içeren yem tüketen grup (YD) ve yüksek fruktoz içeren yem tüketen grup (YF) olmak üzere farklı beslenme örüntülerinden dolayı gruplandırılarak sunulmuştur.

1. Farelerin diyet müdahalesi sırasında ortalama yem tüketimleri irdelendiğinde; kontrol grubunun  $3,92 \pm 0,07$  g/gün, YTD grubunun  $4,04 \pm 0,04$  g/gün, YD grubunun  $4,01 \pm 0,08$  g/gün ve YF grubunun  $4,18 \pm 0,04$  g/gün yem tükettiği bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

2. Farelerin diyet müdahalesi sırasında ortalama enerji alımları incelendiğinde; kontrol grubunun  $13,71 \pm 0,24$  kkal/gün, YTD grubunun  $19,80 \pm 0,18$  kkal/gün, YD grubunun  $19,51 \pm 0,42$  kkal/gün ve YF grubunun  $19,65 \pm 0,20$  kkal/gün enerji aldıkları bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

3. Farelerin diyet müdahalesi sırasında ortalama karbonhidrat alımlarına bakıldığında; kontrol grubunun  $2,57 \pm 0,04$  g/gün, YTD grubunun  $2,48 \pm 0,02$  g/gün, YD grubunun  $2,46 \pm 0,05$  g/gün ve YF grubunun  $3,93 \pm 0,04$  g/gün karbonhidrat aldığı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

4. Farelerin diyet müdahalesi sırasında ortalama yağ alımları incelendiğinde; kontrol grubunun  $0,14 \pm 0,01$  g/gün, YTD grubunun  $0,84 \pm 0,01$  g/gün, YD grubunun  $0,83 \pm 0,02$  g/gün ve YF grubunun  $0,17 \pm 0,01$  g/gün yağ aldıkları görülmüştür ( $p < 0,001$ ).

5. Farelerin diyet müdahalesi sırasında ortalama protein alımlarına bakıldığında; kontrol grubunun  $0,51 \pm 0,01$  g/gün, YTD grubunun  $0,59 \pm 0,01$  g/gün, YD grubunun  $0,59 \pm 0,01$  g/gün ve YF grubunun  $0,59 \pm 0,01$  g/gün protein aldığı görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

6. Farelerin diyet müdahalesi sırasında ortalama vücut ağırlıkları irdelendiğinde; kontrol grubunun  $23,40 \pm 0,40$  g, YTD grubunun  $26,17 \pm 0,56$  g, YD grubunun  $25,99 \pm 0,40$  g ve YF grubunun  $25,78 \pm 0,60$  g ağırlığında olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

7. Farelerin plazma total kolesterol ortalamalarına bakıldığında; kontrol grubunun  $199,60 \pm 6,57$  mg/dl, YTD grubunun  $186,60 \pm 17,16$  mg/dl, YD grubunun  $224,04 \pm 4,23$  mg/dl ve YF grubunun  $251,38 \pm 15,02$  mg/dl olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

8. Farelerin karaciğer total kolesterol içeriklerine bakıldığında; kontrol grubunun  $2,17 \pm 0,49$  mg/g protein, YTD grubunun  $2,68 \pm 0,32$  mg/g protein, YD grubunun  $3,23 \pm 0,35$  mg/g protein ve YF grubunun  $3,27 \pm 0,50$  mg/g protein olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

9. Farelerin plazma VLDL-K ortalamaları incelendiğinde; kontrol grubunun  $167,39 \pm 14,28$  ng/ml, YTD grubunun  $162,69 \pm 14,20$  ng/ml, YD grubunun  $203,09 \pm 6,46$  ng/ml ve YF grubunun  $206,05 \pm 4,24$  ng/ml olduğu saptanmıştır ( $p > 0,05$ ).

10. Farelerin gruplara göre ortalama plazma LDL-K değerlerine bakıldığında; kontrol grubunun  $63,10 \pm 7,43$  µg/ml, YTD grubunun  $77,35 \pm 2,33$  µg/ml, YD grubunun  $90,76 \pm 2,32$  µg/ml, YF grubunun  $90,52 \pm 2,52$  µg/ml olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

11. Farelerin gruplara göre plazma HDL-K ortalamalarına bakıldığında; kontrol grubunun  $98,97 \pm 4,95$  mg/dl, YTD grubunun  $116,56 \pm 6,52$  mg/dl, YD grubunun  $103,65 \pm 4,24$  mg/dl ve YF grubunun  $84,13 \pm 7,64$  mg/dl olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

12. Farelerin gruplara göre plazma non HDL-K düzeyleri irdelendiğinde; kontrol grubunun  $100,63 \pm 7,11$  mg/dl, YTD grubunun  $84,59 \pm 12,32$  mg/dl, YD grubunun  $120,47 \pm 4,48$  mg/dl ve YF grubunun  $151,03 \pm 6,36$  mg/dl olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

13. Farelerin plazma Lp(a) konsantrasyonu ortalamaları incelendiğinde; kontrol grubunun  $35,13 \pm 0,44$   $\mu\text{g/ml}$ , YTD grubunun  $35,44 \pm 0,69$   $\mu\text{g/ml}$ , YD grubunun  $35,30 \pm 0,53$   $\mu\text{g/ml}$  ve YF grubunun  $35,32 \pm 0,62$   $\mu\text{g/ml}$  olduğu saptanmıştır ( $p > 0,05$ ).

14. Farelerin plazma total kolesterol/HDL-K oranı incelendiğinde; kontrol grubunun  $2,12 \pm 0,08$ , YTD grubunun  $1,76 \pm 0,13$ , YD grubunun  $2,19 \pm 0,09$  ve YF grubunun  $2,76 \pm 0,14$  olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

15. Farelerin plazma LDL-K/HDL-K oranı irdelendiğinde kontrol grubunun LDL-K/HDL-K oranının  $0,07 \pm 0,01$ , YTD grubunun  $0,07 \pm 0,01$ , YD grubunun  $0,09 \pm 0,01$  ve YF grubunun  $0,11 \pm 0,01$  olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

16. Farelerin ortalama plazma apo-B seviyeleri incelendiğinde kontrol grubunun plazma apo-B seviyesinin  $214,26 \pm 8,27$   $\mu\text{g/ml}$ , YTD grubunun  $247,67 \pm 9,74$   $\mu\text{g/ml}$ , YD grubunun  $296,07 \pm 9,59$   $\mu\text{g/ml}$  ve YF grubunun  $253,19 \pm 4,50$   $\mu\text{g/ml}$  olduğu saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).

17. Farelerin plazma apo-A1 ortalamalarına bakıldığında kontrol grubunun plazma apo-A1 seviyesi  $28,46 \pm 0,62$   $\mu\text{g/ml}$ , YTD grubunun  $34,04 \pm 0,52$   $\mu\text{g/ml}$ , YD grubunun  $24,47 \pm 0,50$   $\mu\text{g/ml}$  ve YF grubunun  $24,07 \pm 0,70$   $\mu\text{g/ml}$  olduğu saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).

18. Farelerin apo-B/apo-A1 oranları incelendiğinde kontrol grubunun apo-B/apo-A1 oranının  $7,32 \pm 0,29$ , YTD grubunun  $7,32 \pm 0,28$ , YD grubunun  $11,96 \pm 0,38$  ve YF grubunun  $10,79 \pm 0,35$  olduğu saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).

19. Farelerde karaciğer dokusunda yapılan western-blot analizi sonuçlarına göre; HMG-CoA redüktaz enzimi ekspresyon düzeyinin YD ve YF gruplarında, kontrol ve YTD gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

20. Farelerde karaciğer dokusunda yapılan western-blot analizi sonuçlarına göre; ACAT-1 enzimi ekspresyon düzeyinin YD ve YF gruplarında, kontrol ve YTD gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

## 6.2. Öneriler

Günümüzde besin sanayisinin de gelişimi ile birlikte tüketime hazır işlenmiş besinlerin tüketimleri de artmaktadır. Tüketime hazır işlenmiş besinler ile yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktoz alımının obezite başta olmak üzere tip II DM ve KVH riskini artabileceği uluslararası otoritelerce kabul edilmiştir.

Diyetle yüksek doymuş yağ asitleri ve fruktoz alımının, kardiyovasküler hastalıklar açısından risk etmeni olan kolesterol ve lipoprotein metabolizması, aterojenik ve non-aterojenik lipoproteinler ile apolipoproteinlerin seviyeleri etkileyerek kolesterolün endojen sentezi ile kan lipit ve lipoprotein profilini olumsuz etkileyebileceği bu çalışmada saptanmıştır.

Bu çalışmada yapılan biyokimyasal analizlerin sonuçları ile fareler ve insanlar arasındaki fizyolojik farklılıklar göz önünde bulundurularak insan beslenmesi açısından doymuş yağ asitleri ve fruktoz için özel bir öneri geliştirmek mümkün değildir. Ancak bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak uluslararası beslenme rehberlerine göre diyetin doymuş yağ asitleri ve fruktoz içeriğinin azaltılması önerilebilir. Buna ek olarak diyetin sadece makro besin öğelerinin değil mikro besin ögesi, posa ve fitokimyasal içeriğinin önemli olduğu hatırlanarak öneriler geliştirilmelidir. Bu çalışma, ileride yapılacak olan diğer hayvan ve insan çalışmaları için temel oluşturma açısından veriler sunmaktadır.

Bu veriler göz önüne alınarak örneklem sayısı fazla, yem ve makro besin ögesi tüketimlerinin metabolik kafeslerde daha etkin bir şekilde değerlendirildiği, biyokimyasal parametrelerin çalışma boyunca belirli aralıklarla incelendiği ve kolesterol metabolizması ile ilgili diğer regülatör enzim ve faktörlerin ekspresyon düzeylerinin kapsamlı olarak bakıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, ve ark. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-1701.
2. Shay CM, Gooding HS, Murillo R, Foraker R. Understanding and improving cardiovascular health: an update on the American Heart Association's Concept of Cardiovascular Health. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):41-49.
3. World Health Organization. Health in 2015 from millennium development goals to sustainable development goals [Internet]. 2015 [Erişim Tarihi 29 Mart 2018]. Erişim adresi: <http://www.who.int/gho/publications/mdgs-sdgs/en/>
4. Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chim Acta*. 2011;412(17-18):1493-1514.
5. de Castro UGM, dos Santos RAS, Silva M, de Lima W, Campagnole-Santos M, Alzamora A. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats. *Lipids in Health and Disease*. 2013;12(1):136.
6. Hutter N, Baena M, Sangüesa G, Dávalos A, Latasa MJ, Escolà-Gil JC, ve ark. Liquid fructose supplementation in LDL-R<sup>-/-</sup> mice fed a western-type diet enhances lipid burden and atherosclerosis despite identical calorie consumption. *IJC Metab Endocr*. 2015;9:12-21.
7. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, ve ark. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):684-688.
8. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal*. 2010;8(3):1461.
9. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-256.
10. Mozaffarian D, Ludwig DS. The 2015 Dietary Guidelines: Lifting the ban on total dietary fat. *JAMA*. 2015;313(24):2421-2422.
11. O'Reilly M, Dillon E, Guo W, Finucane O, McMorrow A, Murphy A, ve ark. High-density lipoprotein proteomic composition, and not efflux capacity, reflects differential modulation of reverse cholesterol transport by saturated and monounsaturated fat diets. *Circulation*. 2016;133(19):1838-1850.
12. Arapostathi C, Tzanetakou IP, Kokkinos AD, Tentolouris NK, Vlachos IS, Donta IA, ve ark. A diet rich in monounsaturated fatty acids improves the lipid profile of mice previously on a diet rich in saturated fatty acids. *Angiology*. 2011;62(8):636-640.



13. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1146-1155.
14. Kien CL, Bunn JY, Stevens R, Bain J, Ikayeva O, Crain K, ve ark. Dietary intake of palmitate and oleate has broad impact on systemic and tissue lipid profiles in humans. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):436-445.
15. de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR, Jr., ve ark. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):397-404.
16. Voon PT, Ng TK, Lee VK, Nesaretnam K. Diets high in palmitic acid (16:0), lauric and myristic acids (12:0 + 14:0), or oleic acid (18:1) do not alter postprandial or fasting plasma homocysteine and inflammatory markers in healthy Malaysian adults. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1451-1457.
17. Lecker JL, Matthan NR, Billheimer JT, Rader DJ, Lichtenstein AH. Impact of dietary fat type within the context of altered cholesterol homeostasis on cholesterol and lipoprotein metabolism in the F1B hamster. *Metabolism.* 2010;59(10):1491-1501.
18. Fernandez ML, Sun DM, Montano C, McNamara DJ. Carbohydrate-fat exchange and regulation of hepatic cholesterol and plasma lipoprotein metabolism in the guinea pig. *Metabolism.* 1995;44(7):855-864.
19. Lekshmi Sheela D, Nazeem PA, Narayanankutty A, Manalil JJ, Raghavamenon AC. In silico and wet lab studies reveal the cholesterol lowering efficacy of lauric acid, a medium chain fat of coconut oil. *Plant Foods Hum Nutr.* 2016;71(4):410-415.
20. Castillo M, Hortal JH, Gil-Villarino A, Luque P, Iglesias J, Garcia-Peregrin E. Differential effects of dietary fat on chick plasma and liver composition and HMG-CoA reductase activity. *J Nutr Biochem.* 1999;10(4):198-204.
21. Zhu-qin Z, Hou-zao C, Rui-feng Y, Ran Z, Yu-yan J, Yang X, ve ark. Regulation of acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 2 expression by saturated fatty acids. *Chin Med Sci J.* 2010;25(4):222-227.
22. Glycemic Index Foundation. Carbohydrate Sweeteners. [İnternet]. 2014 [Erişim Tarihi 18.08.2017] Erişim adresi: <https://www.gisymbol.com/>
23. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, ve ark. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;120(11):1011-1020.
24. U.S. Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans. [İnternet]. 2015 [Erişim Tarihi 28.02.2018] Erişim adresi: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>
25. Zhang YH, An T, Zhang RC, Zhou Q, Huang Y, Zhang J. Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta-analysis of controlled feeding trials. *J Nutr.* 2013;143(9):1391-1398.

26. Chiavaroli L, de Souza RJ, Ha V, Cozma AI, Mirrahimi A, Wang DD, ve ark. Effect of fructose on established lipid targets: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(9):e001700.
27. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Projesi Hastalık Yükü Final Rapor, Ankara: Başkent Üniversitesi; 2004.
28. Onat A, Karakoyun S, Akbas T, Karadeniz FO, Karadeniz Y, Cakir H, ve ark. Turkish adult risk factor survey 2014: Overall mortality and coronary disease incidence in Turkey's geographic regions. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43(4):326-332.
29. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, ve ark. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
30. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. [İnternet]. 2011 [Erişim Tarihi 14.02.2017] Erişim adresi: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/)
31. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. [İnternet]. 2014 [Erişim Tarihi: 14.02.2017] Erişim adresi: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
32. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2004;32:533-541.
33. Cohen J. A controversial close-up of humanity's health. *Science.* 2012;338:1414-1416.
34. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for energy. *EFSA Journal.* 2013;11(1):3005.
35. U.S. Department of Agriculture. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee, USA: U.S. Department of Agriculture; 2015.
36. Karimi G, Azadbakht L, Haghighatdoost F, Esmailzadeh A. Low energy density diet, weight loss maintenance, and risk of cardiovascular disease following a recent weight reduction program: A randomized control trial. *J Res Med Sci.* 2016;21:32.
37. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü; 2015.
38. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal.* 2010;8(3):1462.
39. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, ve ark. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2960-2984.

40. Ooi EM, Watts GF, Ng TW, Barrett PH. Effect of dietary fatty acids on human lipoprotein metabolism: a comprehensive update. *Nutrients*. 2015;7(6):4416-4425.
41. Richter CK, Skulas-Ray AC, Champagne CM, Kris-Etherton PM. Plant protein and animal proteins: do they differentially affect cardiovascular disease risk? *Adv Nutr*. 2015;6(6):712-728.
42. El Khoury D, Anderson GH. Recent advances in dietary proteins and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(3):207-213.
43. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Primo D, Urdiales S, Romero E. Effects of a high-protein/low-carbohydrate diet versus a standard hypocaloric diet on weight and cardiovascular risk factors: role of a genetic variation in the rs9939609 FTO gene variant. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2015;8(3):128-136.
44. Pal S, Radavelli-Bagatini S. The effects of whey protein on cardiometabolic risk factors. *Obes Rev*. 2013;14(4):324-343.
45. Baggott J, Tamura T. Homocysteine, Iron and cardiovascular disease: a hypothesis. *Nutrients*. 2015;7(2):1108-1118.
46. Scientific Advisory Committee on Nutrition. The influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic disease in later life, London; 2011.
47. Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World J Exp Med*. 2015;5(4):218-224.
48. World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2012.
49. Bihuniak JD, Ramos A, Huedo-Medina T, Hutchins-Wiese H, Kerstetter JE, Kenny AM. Adherence to a Mediterranean-Style Diet and Its Influence on Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(11):1767-1775.
50. Ooi EM, Ng TW, Watts GF, Barrett PH. Dietary fatty acids and lipoprotein metabolism: new insights and updates. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(3):192-197.
51. Siri-Tarino PW, Krauss RM. Diet, lipids, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):323-328.
52. Zhang H, Temel RE, Martel C. Recent highlights of ATVB -cholesterol and lipoprotein metabolism, early career committee contribution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):1791-1794.
53. Kapourchali FR, Surendiran G, Goulet A, Moghadasian MH. The role of dietary cholesterol in lipoprotein metabolism and related metabolic abnormalities: a mini-review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56(14):2408-2415.
54. Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's illustrated reviews: biochemistry. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, ABD: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
55. Stipanuk M, Caudill, M. Biochemical, physiological and molecular aspects of human nutrition. 3<sup>th</sup> ed. New York, ABD: Elsevier; 2013.
56. Miranda-Lopez J, Marin C. Dietary, Physiological, and Genetic Impacts on Postprandial Lipid Metabolism. Editors Montmayeur JP, Coutre JI. *Fat Detection:*

- Taste, Texture and Post Ingestive Effects. Boca Raton: Taylor and Francis Group; 2010.
57. Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2013;33(4):380-388.
  58. Cohen DE. Lipoprotein metabolism and cholesterol balance. Editor Arias IM. *The Liver: New Jersey, ABD: John Wiley and Sons;* 2009.
  59. Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM.* 2005;98(12):845-856.
  60. Young SG, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev.* 2013;27(5):459-484.
  61. Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell.* 2006;124(1):35-46.
  62. Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, et al. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation.* 2012;125(20):2469-2478.
  63. Zheng C, Khoo C, Furtado J, Ikewaki K, Sacks FM. Dietary monounsaturated fat activates metabolic pathways for triglyceride-rich lipoproteins that involve apolipoproteins E and C-III. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):272-281.
  64. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Marcovina SM. Lipoprotein(a) metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):189-193.
  65. Konerman M, Kulkarni K, Toth PP, Jones SR. Evidence of dependence of lipoprotein(a) on triglyceride and high-density lipoprotein metabolism. *J Clin Lipidol.* 2012;6(1):27-32.
  66. Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism.* 2013;62(4):479-491.
  67. Yeang C, Cotter B, Tsimikas S. Experimental animal models evaluating the causal role of Lipoprotein(a) in atherosclerosis and aortic stenosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(1):75-85.
  68. Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(12):2813-2820.
  69. Charles MA, Kane JP. New molecular insights into CETP structure and function: a review. *J Lipid Res.* 2012;53(8):1451-1458.
  70. Flock MR, Green MH, Kris-Etherton PM. Effects of adiposity on plasma lipid response to reductions in dietary saturated fatty acids and cholesterol. *Adv Nutr.* 2011;2(3):261-274.
  71. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated fats versus polyunsaturated fats versus carbohydrates for cardiovascular disease prevention and treatment. *Annu Rev Nutr.* 2015;35(1):517-543.

72. Filippou A, Teng KT, Berry SE, Sanders TA. Palmitic acid in the sn-2 position of dietary triacylglycerols does not affect insulin secretion or glucose homeostasis in healthy men and women. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(9):1036-1041.
73. Sanders TA, Filippou A, Berry SE, Baumgartner S, Mensink RP. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1433-1441.
74. Tholstrup T, Hjerpsted J, Raff M. Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1426-1432.
75. Lamarche B, Couture P. Dietary fatty acids, dietary patterns, and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(1):42-47.
76. Boateng L, Ansong R, Owusu WB, Steiner-Asiedu M. Coconut oil and palm oil's role in nutrition, health and national development: A review. *Ghana Med J.* 2016;50(3):189-196.
77. Kamisah Y, Periyah V, Lee KT, Noor-Izwan N, Nurul-Hamizah A, Nurul-Iman BS, ve ark. Cardioprotective effect of virgin coconut oil in heated palm oil diet-induced hypertensive rats. *Pharm Biol.* 2015;53(9):1243-1249.
78. 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(6):600-612.
79. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, ve ark. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(5):G589-599.
80. Chait A, Kim F. Saturated fatty acids and inflammation: who pays the toll? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(4):692-693.
81. Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, Imamura F, Kröger J, Schulze MB, ve ark. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):810-818.
82. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “low fat and low trans spreadable fat rich in unsaturated and omega-3 fatty acids” and reduction of LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2011;9(5):2168.
83. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, ve ark. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. *Circulation.* 2014;129(25 suppl 2):S76-S99.
84. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, ve ark. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Atherosclerosis.* 2012;223(1):1-68.
85. Jimenez-Gomez Y, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, Marin C, Perez-Martinez P, Ruano J, ve ark. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial

- inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e70-76.
86. Sun Y, Neelakantan N, Wu Y, Lote-Oke R, Pan A, van Dam RM. Palm oil consumption increases LDL cholesterol compared with vegetable oils low in saturated fat in a meta-analysis of clinical trials. *J Nutr*. 2015;145(7):1549-1558.
87. Raz O, Steinvil A, Berliner S, Rosenzweig T, Justo D, Shapira I. The effect of two iso-caloric meals containing equal amounts of fats with a different fat composition on the inflammatory and metabolic markers in apparently healthy volunteers. *J Inflamm*. 2013;10(1):3.
88. Lamantia V, Sniderman A, Faraj M. Nutritional management of hyperapoB. *Nutr Res Rev*. 2016:1-32.
89. Marangoni F, Galli C, Ghiselli A, Lercker G, La Vecchia C, Maffeis C, ve ark. Palm oil and human health. Meeting report of NFI: Nutrition Foundation of Italy Symposium. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(6):643-655.
90. Mu H, Porsgaard T. The metabolism of structured triacylglycerols. *Prog Lipid Res*. 2005;44(6):430-448.
91. De Vries R, Beusekamp BJ, Kerstens MN, Groen AK, Van Tol A, Dullaart RP. A low-saturated-fat, low-cholesterol diet decreases plasma CETP activity and pre beta-HDL formation but does not affect cellular cholesterol efflux to plasma from type 1 diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(8):729-737.
92. Nigro D, Menotti F, Cento AS, Serpe L, Chiazza F, Dal Bello F, ve ark. Chronic administration of saturated fats and fructose differently affect SREBP activity resulting in different modulation of Nrf2 and Nlrp3 inflammasome pathways in mice liver. *J Nutr Biochem*. 2017;42:160-171.
93. Harvey KA, Walker CL, Xu Z, Whitley P, Pavlina TM, Hise M, ve ark. Oleic acid inhibits stearic acid-induced inhibition of cell growth and pro-inflammatory responses in human aortic endothelial cells. *J Lipid Res*. 2010;51(12):3470-3480.
94. Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA, Frost GS, Moore CS, Chatfield MD, ve ark. Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, and Kings) trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):748-758.
95. Hogde AM, English DR, O'dea K, Sinclair AJ, Makrides M, Gibson RA, ve ark. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:189-197.
96. Wang L, Bordi PL, Fleming JA, Hill AM, Kris-Etherton PM. Effect of a moderate fat diet with and without avocados on lipoprotein particle number, size and subclasses in overweight and obese adults: a randomized, controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001355.
97. Dreher ML, Davenport AJ. Hass avocado composition and potential health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(7):738-750.
98. Peou S, Milliard-Hasting B, Shah SA. Impact of avocado-enriched diets on plasma lipoproteins: A meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1):161-171.

99. Becker W, Lyhne N, Pedersen AN, Aro A, Fogelholm M, Phorsdottir I, ve ark. Nordic nutrition recommendations 2004 - integrating nutrition and physical activity. *Scand J Food Nutr.* 2016;48(4):178-187.
100. American Heart Association. Correction to: dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(10):e195.
101. Livingstone KM, Lovegrove JA, Givens DI. The impact of substituting SFA in dairy products with MUFA or PUFA on CVD risk: evidence from human intervention studies. *Nutr Res Rev.* 2012;25(2):193-206.
102. Labonte ME, Jenkins DJ, Lewis GF, Chiavaroli L, Wong JM, Kendall CW, ve ark. Adding MUFA to a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods reduces apoAI fractional catabolic rate in subjects with dyslipidaemia. *Br J Nutr.* 2013;110(3):426-436.
103. Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Angelico F, Bartimoccia S, Nocella C, ve ark. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutr Diabetes.* 2015;5:e172.
104. Ronsein GE, Vaisar T. Inflammation, remodeling, and other factors affecting HDL cholesterol efflux. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(1):52-59.
105. Agarwal-Mawal A, Murray CM, Belkhole S, Cheema SK. Differential regulation of cholesterol homeostasis in transgenic mice expressing human cholesterol ester transfer protein. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007;85(3-4):430-438.
106. Natali F, Siculella L, Salvati S, Gnoni GV. Oleic acid is a potent inhibitor of fatty acid and cholesterol synthesis in C6 glioma cells. *J Lipid Res.* 2007;48(9):1966-1975.
107. Mori K, Ishida T, Yasuda T, Hasokawa M, Monguchi T, Sasaki M, ve ark. Serum trans-fatty acid concentration is elevated in young patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J.* 2015;79(9):2017-2025.
108. Gebauer SK, Destaillets F, Dionisi F, Krauss RM, Baer DJ. Vaccenic acid and trans fatty acid isomers from partially hydrogenated oil both adversely affect LDL cholesterol: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1339-1346.
109. Laake I, Pedersen JI, Selmer R, Kirkhus B, Lindman AS, Tverdal A, ve ark. A prospective study of intake of trans-fatty acids from ruminant fat, partially hydrogenated vegetable oils, and marine oils and mortality from CVD. *Br J Nutr.* 2012;108(4):743-754.
110. Neuschwander-Tetri BA, Ford DA, Acharya S, Gilkey G, Basaranoglu M, Tetri LH, ve ark. Dietary trans-fatty acid induced NASH is normalized following loss of trans-fatty acids from hepatic lipid pools. *Lipids.* 2012;47(10):941-950.
111. Bendsen NT, Chabanova E, Thomsen HS, Larsen TM, Newman JW, Stender S, ve ark. Effect of trans fatty acid intake on abdominal and liver fat deposition and blood lipids: a randomized trial in overweight postmenopausal women. *Nutr Diabetes.* 2011;1:e4.

112. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B, ve ark. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr.* 2014;112(12):1914-1922.
113. Takeuchi H, Yamaki M, Hirose K, Hienae C, Tabuchi E, Sugano M. Effect of a 0.6% energy trans fatty acid intake on serum cholesterol concentrations in healthy young Japanese subjects. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(11):2243-2245.
114. Vidakovic AJ, Jaddoe VW, Voortman T, Demmelmair H, Koletzko B, Gaillard R. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid levels during pregnancy and childhood lipid and insulin levels. *N Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(1):78-85.
115. Jacobs DM, Mihaleva VV, van Schalkwijk DB, de Graaf AA, Vervoort J, van Dorsten FA, ve ark. The effect of plant sterols and different low doses of omega-3 fatty acids from fish oil on lipoprotein subclasses. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(9):1745-1757.
116. Ooi EM, Lichtenstein AH, Millar JS, Diffenderfer MR, Lamon-Fava S, Rasmussen H, ve ark. Effects of therapeutic lifestyle change diets high and low in dietary fish-derived FAs on lipoprotein metabolism in middle-aged and elderly subjects. *J Lipid Res.* 2012;53(9):1958-1967.
117. Xie X, Zhang T, Zhao S, Li W, Ma L, Ding M, ve ark. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids high fat diet intervention on the synthesis of hepatic high-density lipoprotein cholesterol in obesity-insulin resistance rats. *Lipids Health Dis.* 2016;15:81.
118. Chang CL, Seo T, Du CB, Accili D, Deckelbaum RJ. n-3 Fatty acids decrease arterial low-density lipoprotein cholesterol delivery and lipoprotein lipase levels in insulin-resistant mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(12):2510-2517.
119. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, ve ark. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):309-318.
120. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;363(21):2015-2026.
121. Choo J, Ueshima H, Curb JD, Shin C, Evans RW, El-Saed A, ve ark. Serum n-6 fatty acids and lipoprotein subclasses in middle-aged men: the population-based cross-sectional ERA-JUMP study. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1195-1203.
122. Zhang L, Geng Y, Xiao N, Yin M, Mao L, Ren G, ve ark. High dietary n-6/n-3 PUFA ratio promotes HDL cholesterol level, but does not suppress atherogenesis in apolipoprotein E-null mice 1. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(4):463-471.
123. Yang LG, Song ZX, Yin H, Wang YY, Shu GF, Lu HX, ve ark. Low n-6/n-3 PUFA Ratio Improves Lipid Metabolism, Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Function in Rats Using Plant Oils as n-3 Fatty Acid Source. *Lipids.* 2016;51(1):49-59.



124. Cedo L, Metso J, Santos D, Sanchez-Quesada JL, Julve J, Garcia-Leon A, ve ark. Consumption of polyunsaturated fat improves the saturated fatty acid-mediated impairment of HDL antioxidant potential. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(10):1987-1996.
125. Chen J, Jiang Y, Liang Y, Tian X, Peng C, Ma KY, ve ark. DPA n-3, DPA n-6 and DHA improve lipoprotein profiles and aortic function in hamsters fed a high cholesterol diet. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):397-404.
126. Lecker JL, Matthan NR, Billheimer JT, Rader DJ, Lichtenstein AH. Changes in cholesterol homeostasis modify the response of F1B hamsters to dietary very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Lipids Health Dis*. 2011;10:186.
127. Cha JH, Kim SR, Kang HJ, Kim MH, Ha AW, Kim WK. Corn silk extract improves cholesterol metabolism in C57BL/6J mouse fed high-fat diets. *Nutr Res Pract*. 2016;10(5):501-506.
128. Sacks FM, Carey VJ, Anderson CA, Miller ER, Copeland T, Charleston J, ve ark. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: the OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(23):2531-2541.
129. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, ve ark. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1322-1334.
130. Min HS, Kang JY, Sung J, Kim MK. Blood triglycerides levels and dietary carbohydrate indices in healthy Koreans. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(3):153-164.
131. Reedy J, Krebs-Smith SM. A comparison of food-based recommendations and nutrient values of three food guides: USDA's MyPyramid, NHLBI's Dietary Approaches to Stop Hypertension Eating Plan, and Harvard's Healthy Eating Pyramid. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(3):522-528.
132. Finelli C, Crispino P, Gioia S, La Sala N, D'Amico L, La Grotta M, ve ark. The improvement of large High-Density Lipoprotein (HDL) particle levels, and presumably HDL metabolism, depend on effects of low-carbohydrate diet and weight loss. *EXCLI Journal*. 2016;15:166-176.
133. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):65-79.
134. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Miura K, Kita Y, Miyagawa N, ve ark. Relationship of three different types of low-carbohydrate diet to cardiometabolic risk factors in a Japanese population: the INTERMAP/INTERLIPID Study. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1515-1524.

135. Kostogrys RB, Johann C, Czyzyska I, Franczyk-Zarow M, Drahun A, Maslak E, ve ark. Characterisation of atherogenic effects of low carbohydrate, high protein diet (LCHP) in ApoE/LDLR-/- mice. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(7):710-718.
136. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):516-524.
137. Dong JY, Zhang YH, Wang P, Qin LQ. Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2012;109(11):1608-1613.
138. Xi B, Huang Y, Reilly KH, Li S, Zheng R, Barrio-Lopez MT, ve ark. Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113(5):709-717.
139. Narayan S, Lakshmipriya N, Vaidya R, Bai MR, Sudha V, Krishnaswamy K, ve ark. Association of dietary fiber intake with serum total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels in Urban Asian-Indian adults with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(5):624-630.
140. Maki KC, Beiseigel JM, Jonnalagadda SS, Gugger CK, Reeves MS, Farmer MV, ve ark. Whole-grain ready-to-eat oat cereal, as part of a dietary program for weight loss, reduces low-density lipoprotein cholesterol in adults with overweight and obesity more than a dietary program including low-fiber control foods. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(2):205-214.
141. Bays HE, Evans JL, Maki KC, Evans M, Maquet V, Cooper R, ve ark. Chitin-glucan fiber effects on oxidized low-density lipoprotein: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):2-7.
142. Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1419-1437.
143. Toop CR, Gentili S. Fructose beverage consumption induces a metabolic syndrome phenotype in the rat: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016;8(9):577.
144. Briand F, Thieblemont Q, Muzotte E, Sulpice T. High-fat and fructose intake induces insulin resistance, dyslipidemia, and liver steatosis and alters in vivo macrophage-to-feces reverse cholesterol transport in hamsters. *J Nutr*. 2012;142(4):704-709.
145. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):833-849.
146. Xiang X, Zhao J, Zhu J, Zhang P, Wang Z, Yang Y. Effects of fructose on triglycerides in individuals with diabetes: a Meta-analysis of experimental trials. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2015;44(3):470-478.

147. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2014;30(5):503-510.
148. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical Practice Guidelines. *Can J Diabetes*. 2013;37:A1-A2.
149. Cheeseman CI. GLUT2 is the transporter for fructose across the rat intestinal basolateral membrane. *Gastroenterology*. 1993;105(4):1050-1056.
150. Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(2):G202-206.
151. Gibney MJ, Lanham-New SA, Cassidy A, Vorster HH. *Introduction to Human Nutrition*. 2<sup>nd</sup> ed. New Jersey, USA: Blackwell Publishing; 2009.
152. Hofmann SM, Tschöp MH. Dietary sugars: a fat difference. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1089-1092.
153. Gugliucci A, Lustig RH, Caccavello R, Erkin-Cakmak A, Noworolski SM, Tai VW, ve ark. Short-term isocaloric fructose restriction lowers apoC-III levels and yields less atherogenic lipoprotein profiles in children with obesity and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2016;253:171-177.
154. Lustig RH, Mulligan K, Noworolski SM, Tai VW, Wen MJ, Erkin-Cakmak A, ve ark. Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity*. 2016;24(2):453-460.
155. Sun SZ, Empie MW. Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us. *Nutr Metab*. 2012;9(1):89.
156. Ragheb R, Medhat AM, Shanab GM, Seoudi DM, Fantus IG. Links between enhanced fatty acid flux, protein kinase C and NFκB activation, and apoB-lipoprotein production in the fructose-fed hamster model of insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;370(1):134-139.
157. Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, Le-Tien H, Fantus IG, Lewis GF, ve ark. Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem*. 2002;277(1):793-803.
158. Silbernagel G, Lutjohann D, Machann J, Meichsner S, Kantartzis K, Schick F, ve ark. Cholesterol synthesis is associated with hepatic lipid content and dependent on fructose/glucose intake in healthy humans. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:361863.
159. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, ve ark. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1144-1154.
160. Caton PW, Nayuni NK, Khan NQ, Wood EG, Corder R. Fructose induces gluconeogenesis and lipogenesis through a SIRT1-dependent mechanism. *J Endocrinol*. 2011;208(3):273-283.

161. Feingold KR, Moser AH. Effect of glucose or fructose feeding on cholesterol synthesis in diabetic animals. *Am J Physiol.* 1985;249(5 Pt 1):G634-641.
162. Gillespie JG, Hardie DG. Phosphorylation and inactivation of HMG-CoA reductase at the AMP-activated protein kinase site in response to fructose treatment of isolated rat hepatocytes. *FEBS Letters.* 1992;306(1):59-62.
163. Clifton PM, Bastiaans K, Keogh JB. High protein diets decrease total and abdominal fat and improve CVD risk profile in overweight and obese men and women with elevated triacylglycerol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(8):548-554.
164. Schwingshackl L, Hoffmann, G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2013;12(48).
165. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for protein. *EFSA Journal.* 2012;10(2):2557.
166. Rice BH, Cifelli CJ, Pikosky MA, Miller GD. Dairy components and risk factors for cardiometabolic syndrome: recent evidence and opportunities for future research. *Adv Nutr.* 2011;2(5):396-407.
167. Uğur E, Nergiz-Ünal R. Metabolic Effects of dietary proteins, amino acids and the other amine consisting compounds on cardiovascular system. *TURJAF.* 2017;5(1):71-83.
168. Tahavorgar A, Vafa M, Shidfar F, Gohari M, Heydari I. Beneficial effects of whey protein preloads on some cardiovascular diseases risk factors of overweight and obese men are stronger than soy protein preloads – A randomized clinical trial. *J Nutr Intermed Metab.* 2015;2(3-4):69-75.
169. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to soy protein and reduction of blood cholesterol concentrations. *EFSA Journal.* 2010;8(7):1688.
170. Saita, Kondo K, Momiyama Y. Anti-inflammatory diet for atherosclerosis and coronary artery disease: antioxidant foods. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(S3):61-65.
171. Lule VK, Garg S, Pophaly SD, Hitesh, Tomar SK. “Potential health benefits of lunasin: a multifaceted soy-derived bioactive peptide”. *J Food Sci.* 2015;80(3):R485-R494.
172. Poloni S, Blom H, Schwartz I. Stearoyl-CoA Desaturase-1: Is it the link between sulfur amino acids and lipid metabolism? *Biology.* 2015;4(2):383-396.
173. Vinknes KJ, Dekker JM, Drevon CA, Refsum H, Nurk E, Nijpels G, et al. Plasma sulfur amino acids and stearoyl-CoA desaturase activity in two caucasian populations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;89(5):297-303.
174. Zulli A. Taurine in cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(1):57-60.
175. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):269-281.

176. van Tienhoven-Wind L, Dullaart R. Low-Normal thyroid function and novel cardiometabolic biomarkers. *Nutrients*. 2015;7(2):1352-1377.
177. Nergiz-Unal R, Kuijpers MJ, de Witt SM, Heeneman S, Feijge MA, Garcia Caraballo SC, ve ark. Atheroprotective effect of dietary walnut intake in ApoE-deficient mice: involvement of lipids and coagulation factors. *Thromb Res*. 2013;131(5):411-417.
178. van der Meijden PE, Feijge MA, Swieringa F, Gilio K, Nergiz-Unal R, Hamulyak K, ve ark. Key role of integrin alpha(IIb)beta (3) signaling to Syk kinase in tissue factor-induced thrombin generation. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(20):3481-3492.
179. Yang XR, Wat E, Wang YP, Ko CH, Koon CM, Siu WS, ve ark. Effect of dietary cocoa tea (*camellia ptilophylla*) supplementation on high-fat diet-induced obesity, hepatic steatosis, and hyperlipidemia in mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:1-11.
180. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC, Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr*. 1993;123(11):1939-1951.
181. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, ve ark. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem*. 1985;150(1):76-85.
182. Mendonca RD, Lopes AC, Pimenta AM, Gea A, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Ultra-processed food consumption and the incidence of hypertension in a mediterranean cohort: the seguimiento universidad de navarra project. *Am J Hypertens*. 2017;30(4):358-366.
183. Mendonca RD, Pimenta AM, Gea A, de la Fuente-Arrillaga C, Martinez-Gonzalez MA, Lopes AC, ve ark. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1433-1440.
184. Baena M, Sanguesa G, Hutter N, Beltran JM, Sanchez RM, Roglans N, ve ark. Liquid fructose in Western-diet-fed mice impairs liver insulin signaling and causes cholesterol and triglyceride loading without changing calorie intake and body weight. *J Nutr Biochem*. 2017;40:105-115.
185. Schultz A, Barbosa-da-Silva S, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Differences and similarities in hepatic lipogenesis, gluconeogenesis and oxidative imbalance in mice fed diets rich in fructose or sucrose. *Food Funct*. 2015;6(5):1684-1691.
186. Olatunji LA, Soladoye AO. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology*. 2007;14(1):11-15.
187. Jegatheesan P, Beutheu S, Ventura G, Sarfati G, Nubret E, Kapel N, ve ark. Effect of specific amino acids on hepatic lipid metabolism in fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2016;35(1):175-182.

188. Liu L, Wang S, Yao L, Li J-x, Ma P, Jiang L-r, ve ark. Long-term fructose consumption prolongs hepatic stearyl-CoA desaturase 1 activity independent of upstream regulation in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;479(4):643-648.
189. Sellmann C, Priebes J, Landmann M, Degen C, Engstler AJ, Jin CJ, ve ark. Diets rich in fructose, fat or fructose and fat alter intestinal barrier function and lead to the development of nonalcoholic fatty liver disease over time. *J Nutr Biochem.* 2015;26(11):1183-1192.
190. Crescenzo R, Bianco F, Coppola P, Mazzoli A, Valiante S, Liverini G, ve ark. Adipose tissue remodeling in rats exhibiting fructose-induced obesity. *Eur J Nutr.* 2014;53(2):413-419.
191. Yoo S, Ahn H, Park Y. High dietary fructose intake on cardiovascular disease related parameters in growing rats. *Nutrients.* 2017;9(1):11.
192. Rorabaugh JM, Stratford JM, Zahniser NR. A relationship between reduced nucleus accumbens shell and enhanced lateral hypothalamic orexin neuronal activation in long-term fructose bingeing behavior. *PLoS One.* 2014;9(4):e95019.
193. Malkusz DC, Yenke I, Rotella FM, Banakos T, Olsson K, Dindyal T, ve ark. Dopamine receptor signaling in the medial orbital frontal cortex and the acquisition and expression of fructose-conditioned flavor preferences in rats. *Brain Res.* 2015;1596:116-125.
194. Lowette K, Roosen L, Tack J, Vanden Berghe P. Effects of high-fructose diets on central appetite signaling and cognitive function. *Front Nutr.* 2015;2:5.
195. Lindqvist A, Baelemans A, Erlanson-Albertsson C. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regul Pept.* 2008;150(1-3):26-32.
196. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-Deaguiar R, Dzuira J, Roehmholdt B, ve ark. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA.* 2013;309(1):63-70.
197. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, ve ark. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2963-2972.
198. Enos RT, Davis JM, Velazquez KT, McClellan JL, Day SD, Carnevale KA, ve ark. Influence of dietary saturated fat content on adiposity, macrophage behavior, inflammation, and metabolism: composition matters. *J Lipid Res.* 2013;54(1):152-163.
199. Anders LC, Yeo H, Kaelin BR, Lang AL, Bushau AM, Douglas AN, ve ark. Role of dietary fatty acids in liver injury caused by vinyl chloride metabolites in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;311:34-41.
200. Ferramosca A, Savy V, Zara V. Olive oil increases the hepatic triacylglycerol content in mice by a distinct influence on the synthesis and oxidation of fatty acids. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008;72(1):62-69.

201. Pierce AA, Duwaerts CC, Soon RK, Siao K, Grenert JP, Fitch M, ve ark. Isocaloric manipulation of macronutrients within a high-carbohydrate/moderate-fat diet induces unique effects on hepatic lipogenesis, steatosis and liver injury. *J Nutr Biochem.* 2016;29:12-20.
202. Wooten JS, Nick TN, Seija A, Poole KE, Stout KB. High-fructose intake impairs the hepatic hypolipidemic effects of a high-fat fish-oil diet in C57BL/6 mice. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(4):265-274.
203. Cho J, Lee I, Kim D, Koh Y, Kong J, Lee S, ve ark. Effect of aerobic exercise training on non-alcoholic fatty liver disease induced by a high fat diet in C57BL/6 mice. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2014;18(4):339-346.
204. Picklo MJ, Sr., Idso J, Seeger DR, Aukema HM, Murphy EJ. Comparative effects of high oleic acid vs high mixed saturated fatty acid obesogenic diets upon PUFA metabolism in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017;119:25-37.
205. Sinitskaya N, Gourmelen S, Schuster-Klein C, Guardiola-Lemaitre B, Pevet P, Challet E. Increasing the fat-to-carbohydrate ratio in a high-fat diet prevents the development of obesity but not a prediabetic state in rats. *Clin Sci.* 2007;113(10):417-425.
206. Posey KA, Clegg DJ, Printz RL, Byun J, Morton GJ, Vivekanandan-Giri A, ve ark. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(5):E1003-1012.
207. Bruder-Nascimento T, Ekeledo OJ, Anderson R, Le HB, Belin de Chantemele EJ. Long term high fat diet treatment: an appropriate approach to study the sex-specificity of the autonomic and cardiovascular responses to obesity in mice. *Front Physiol.* 2017;8:32.
208. de Wilde J, Smit E, Mohren R, Boekschoten MV, de Groot P, van den Berg SA, ve ark. An 8-week high-fat diet induces obesity and insulin resistance with small changes in the muscle transcriptome of C57BL/6J mice. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2009;2(6):280-291.
209. Chakraborty TR, Donthireddy L, Adhikary D, Chakraborty S. Long-term high fat diet has a profound effect on body weight, hormone levels, and estrous cycle in mice. *Med Sci Monit.* 2016;22:1601-1608.
210. Carbone S, Mauro AG, Mezzaroma E, Kraskauskas D, Marchetti C, Buzzetti R, ve ark. A high-sugar and high-fat diet impairs cardiac systolic and diastolic function in mice. *Int J Cardiol.* 2015;198:66-69.
211. Alsahli A, Kiefhaber K, Gold T, Muluke M, Jiang H, Cremers S, ve ark. Palmitic acid reduces circulating bone formation markers in obese animals and impairs osteoblast activity via c16-ceramide accumulation. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(5):511-519.
212. Hargrave KM, Azain MJ, Miner JL. Dietary coconut oil increases conjugated linoleic acid-induced body fat loss in mice independent of essential fatty acid deficiency. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1737(1):52-60.

213. Oliveros LB, Videla AM, Gimenez MS. Effect of dietary fat saturation on lipid metabolism, arachidonic acid turnover and peritoneal macrophage oxidative stress in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(3):311-320.
214. Baraldi FG, Vicentini TM, Teodoro BG, Dalalio FM, Dechandt CRP, Prado IMR, ve ark. The combination of conjugated linoleic acid (CLA) and extra virgin olive oil increases mitochondrial and body metabolism and prevents CLA-associated insulin resistance and liver hypertrophy in C57Bl/6 mice. *J Nutr Biochem.* 2016;28:147-154.
215. Jurgens H, Haass W, Castaneda TR, Schurmann A, Koebnick C, Dombrowski F, ve ark. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res.* 2005;13(7):1146-1156.
216. Li M, Reynolds CM, Sloboda DM, Gray C, Vickers MH. Maternal taurine supplementation attenuates maternal fructose-induced metabolic and inflammatory dysregulation and partially reverses adverse metabolic programming in offspring. *J Nutr Biochem.* 2015;26(3):267-276.
217. Messier C, Whately K, Liang J, Du L, Puissant D. The effects of a high-fat, high-fructose, and combination diet on learning, weight, and glucose regulation in C57BL/6 mice. *Behav Brain Res.* 2007;178(1):139-145.
218. Koo HY, Wallig MA, Chung BH, Nara TY, Cho BH, Nakamura MT. Dietary fructose induces a wide range of genes with distinct shift in carbohydrate and lipid metabolism in fed and fasted rat liver. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782(5):341-348.
219. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.* 2005;63(5):133-157.
220. Wu N, Sarna LK, Hwang SY, Zhu Q, Wang P, Siow YL, ve ark. Activation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase during high fat diet feeding. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(10):1560-1568.
221. Khaw KT, Sharp SJ, Finikarides L, Afzal I, Lentjes M, Luben R, ve ark. Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. *BMJ Open.* 2018;8(3):e020167.
222. Te Morenga L, Montez JM. Health effects of saturated and trans-fatty acid intake in children and adolescents: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0186672.
223. Mazidi M, Kengne AP, Mikhailidis DP, Toth PP, Ray KK, Banach M. Dietary food patterns and glucose/insulin homeostasis: a cross-sectional study involving 24,182 adult Americans. *Lipids Health Dis.* 2017;16:192.
224. Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA, Frost GS, Moore CS, Chatfield MD, ve ark. Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, and Kings) trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):748-758.




225. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63 Suppl 2:S22-33.
226. Chang N-W, Wu C-T, Chen F-N, Huang P-C. Effect of dietary ratios of fatty acids on cholesterol metabolism in rats and on low-density lipoprotein uptake in hepatocytes. *Nutr Res.* 2005;25(8):781-790.
227. Domenech M, Roman P, Lapetra J, Garcia de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension.* 2014;64(1):69-76.
228. Sud N, Zhang H, Pan K, Cheng X, Cui J, Su Q. Aberrant expression of microRNA induced by high-fructose diet: implications in the pathogenesis of hyperlipidemia and hepatic insulin resistance. *J Nutr Biochem.* 2017;43:125-131.
229. Mastrocola R, Nigro D, Chiazza F, Medana C, Dal Bello F, Boccuzzi G, et al. Fructose-derived advanced glycation end-products drive lipogenesis and skeletal muscle reprogramming via SREBP-1c dysregulation in mice. *Free Radic Biol Med.* 2016;91:224-235.
230. Downing LE, Heidker RM, Caiozzi GC, Wong BS, Rodriguez K, Del Rey F, et al. A grape seed procyanidin extract ameliorates fructose-induced hypertriglyceridemia in rats via enhanced fecal bile acid and cholesterol excretion and inhibition of hepatic lipogenesis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140267.
231. Liu X, Ogawa H, Kishida T, Ebihara K. The effect of high-amylose cornstarch on lipid metabolism in OVX rats is affected by fructose feeding. *J Nutr Biochem.* 2010;21(2):89-97.
232. Merkel M, Velez-Carrasco W, Hudgins LC, Breslow JL. Compared with saturated fatty acids, dietary monounsaturated fatty acids and carbohydrates increase atherosclerosis and VLDL cholesterol levels in LDL receptor-deficient, but not apolipoprotein E-deficient, mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(23):13294-13299.
233. Dias CB, Amigo N, Wood LG, Correig X, Garg ML. Effect of diets rich in either saturated fat or n-6 polyunsaturated fatty acids and supplemented with long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma lipoprotein profiles. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(11):1297-1302.
234. Lucero D, Olano C, Bursztyn M, Morales C, Stranges A, Friedman S, et al. Supplementation with n-3, n-6, n-9 fatty acids in an insulin-resistance animal model: does it improve VLDL quality? *Food Funct.* 2017;8(5):2053-2061.
235. Bos MB, de Vries JH, Feskens EJ, van Dijk SJ, Hoelen DW, Siebelink E, et al. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(8):591-598.

236. Hernaez A, Castaner O, Goday A, Ros E, Pinto X, Estruch R, ve ark. The mediterranean diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(9).
237. Han X, Li W, Huang D, Yang X. Polyphenols from hawthorn peels and fleshs differently mitigate dyslipidemia, inflammation and oxidative stress in association with modulation of liver injury in high fructose diet-fed mice. *Chem Biol Interact*. 2016;257:132-140.
238. Thirunavukkarasu V, Nandhini ATA, Anuradha CV. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on lipid profile in rats fed a high-fructose diet. *Exp Diabetes Res*. 2004;5(3):195-200.
239. Pang J, Xi C, Huang X, Cui J, Gong H, Zhang T. Effects of excess energy intake on glucose and lipid metabolism in C57BL/6 mice. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146675.
240. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, Nakajima K, Ito Y, Nakano T, ve ark. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):E1596-1605.
241. Pedersen TX, McCormick SP, Tsimikas S, Bro S, Nielsen LB. Lipoprotein(a) accelerates atherosclerosis in uremic mice. *J Lipid Res*. 2010;51(10):2967-2975.
242. Schneider M, Witztum JL, Young SG, Ludwig EH, Miller ER, Tsimikas S, ve ark. High-level lipoprotein (a) expression in transgenic mice: evidence for oxidized phospholipids in lipoprotein (a) but not in low density lipoproteins. *J Lipid Res*. 2005;46(4):769-778.
243. Barbosa CR, Albuquerque EM, Faria EC, Oliveira HC, Castilho LN. Opposite lipemic response of Wistar rats and C57BL/6 mice to dietary glucose or fructose supplementation. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(3):323-331.

## 8. EKLER

### Ek-1: Organ ve Dokuların Elde Edildiği Bir Önceki Çalışma İçin Etik Kurul Onayı

 **HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

06100 Sıhhiye-Ankara  
Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 - Faks: 0 (312) 310 0580  
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index\_hdk.php

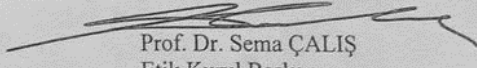
Sayı: 52338575 - 2A

**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI**

TOPLANTI TARİHİ	: 18.02.2014 (SALI)
TOPLANTI SAYISI	: 2014/01
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2014/01
KARAR NUMARASI	: 2014/01-12
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Yrd. Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL
HAYVAN DENEYLERİNDE SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Yrd. Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL, Araş. Gör. Funda TAMER ve Araş. Gör. Armağan YÜRÜK
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: -
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 40 adet C57BI/6 fare

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2014/01 kayıt numaralı "*Farelerde Diyet Karbonhidrat ve Yağın Karaciğerde İnflamasyon ve Lipogenez Üzerine Olası Etkileri*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür.

  
Prof. Dr. Sema ÇALIŞ  
Etik Kurul Başkanı

## Ek-2: Bu Çalışma İçin Etik Kurul İznil



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575 - 58

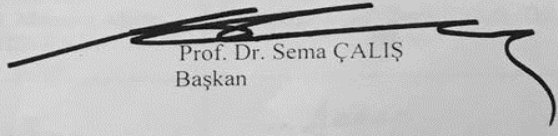
29.05.2018

Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL  
Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
Öğretim Üyesi

Sayın Doç. Dr. ÜNAL,

16.05.2018 tarihli dilekçeniz Kurulumuzun 29.05.2018 tarihli toplantısında değerlendirilmiş olup, dilekçenizde sunmuş olduğunuz bilgilerden yürütücüsü olduğunuz ve 18.02.2014 tarihinde Etik Kurul onayı almış olduğunuz 2014/01 kayıt numaralı "*Farelerde Diyet Karbonhidrat ve Yağının Karaciğerde İnflamasyon ve Lipogenez Üzerine Olası Etkileri*" başlıklı çalışmanızda kullanılan farelerin ötenazi sonrası bazı doku ve organ numunelerinin danışmanı olduğunuz Elif ULUĞ'un yüksek lisans tez çalışması olan "*Diyyete Eklenen Doymuş Yağ Asitleri ve Fruktozun Lipoprotein Profili ve Kolesterol Metabolizması İle İlişkisi*" başlıklı araştırmanızda kullanmayı planladığınız anlaşılmaktadır. Hücre Kültürü Deneyleri, eğer canlı omurgalı hayvan kullanımını içermiyorsa, Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik kapsamı dışında kalmakta ve Etik Kurul onayı gerektirmemektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

  
Prof. Dr. Sema ÇALIŞ  
Başkan

EK :  
Toplantı Katılım Tutanağı

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Elif ULUĞ

Doğum Yeri ve Tarihi: Erfelerk-16.05.1992

Uyruğu: TC

İletişim Adresi ve Telefonu: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samanpazarı, Altındağ,  
Ankara, 06100  
Tel No: 0312 305 1094/189  
0546 864 7306

### II. Eğitimi

Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve  
Diyetetik Anabilim Dalı Beslenme Bilimleri Programı, Ankara,  
2015-2018

Lisans: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Edirne, 2010-2014

### III. Mesleki Deneyimi

Araştırma Görevlisi: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve  
Diyetetik Bölümü Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara,  
2015-Halen

Araştırma Görevlisi: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve  
Diyetetik Bölümü, Erzurum, 2014-2015.

### IV. Bilimsel Faaliyetler

#### Uluslararası Makaleler

1. Uğur E, Nergiz-Unal R. Diyetle Proteinler, Aminoasitler ve Bazı Diğer Aminli Bileşiklerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Metabolik Etkileri, Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology 5(1):71-83, 2017.

2. Ekici M, Kisa U, Arıkan-Durmaz S, **Ugur E**, Nergiz-Unal R. Fatty Acid Transport Receptor sCD36 and Dietary Fatty Acid Pattern in Type 2 Diabetic Patients: A Comparative Study, Br J Nutr 119 (2):153-162, 2018.

### **Uluslararası Bildiriler**

1. **Ugur E**, Nergiz-Unal R. Chewing Rate is Linked to Appetite and Hunger, Experimental Biology, Chicago, USA, 2017 (Poster Sunum) The FASEB Journal, 31(1):799.1, Nisan 2017.

2. **Ugur E**, Nergiz-Unal R. Saturated Versus Monounsaturated Fatty Acids Elevate Accumulation of Cholesterol in the Liver: Preliminary Data, 39<sup>th</sup> ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) Congress, The Hague, Hollanda, 2017 (Poster Sunum), Clin Nutr, 36(1):S54, Eylül 2017.

3. **Ugur E**, Nergiz-Unal R. Is Reverse Cholesterol Transport Affected From High Fructose Intake?, 39<sup>th</sup> ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) Congress, The Hague, Hollanda, 2017 (Poster Sunum), Clin Nutr, 36(1):S53, Eylül 2017.

4. Tamer F, **Ugur E**, Bodur M, Nergiz-Unal R. The Effects of Dietary Saturated Fatty Acids and Fructose on ACC-1 and Proinflammatory Mediators in Mice Liver, 1. Uluslararası 28. Ulusal Biyokimya Kongresi, Erzurum, Türkiye, 2017 (Poster Sunum), Turk Biyokim Derg 42(S1), Eylül 2017.

5. Yalcimin H, Bodur M, **Ugur E**, Tamer F, Nergiz-Unal R. Dietary Saturated Fatty Acids Do Not Influence Plasma Proinflammatory Cytokines Data of Mice: Preliminary Data, Uluslararası Sağlıklı Beslenme Kongresi, İzmir, Türkiye, 2017 (Sözlü Sunum), Bildiri Kitabı, Sayfa 19, Ekim 2017.

6. **Ugur E**, Tamer F, Nergiz-Unal R. Dietary Saturated Versus Monounsaturated Fatty Acids Elevate Atherogenic Index of Mice Plasma, 17<sup>th</sup> International Nutrition and Diagnostics Conference, Prag, Çekya 2017 (Sözlü Sunum), Book of Proceedings, Sayfa 53, Ekim 2017.

7. **Ugur E**, Tamer F, Nergiz-Unal R. Plasma LDL-Cholesterol, Lipoprotein(a) and Fructose Consumption: Are They Related?, 17<sup>th</sup> International Nutrition and Diagnostics Conference, Prag, Çekya 2017 (Poster Sunum), Book of Proceedings, Sayfa 117, Ekim 2017.