

Metabolik Hastalıklarda Güncel Beslenme Yaklaşımları



Editör
GÖKHAN DEGE



BİDGE Yayınları

Metabolik Hastalıklarda Güncel Beslenme Yaklaşımları

Editör: GÖKHAN DEGE

ISBN: 978-625-8567-25-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



Metabolik hastalıklar; obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve ilişkili bozukluklar başta olmak üzere, günümüzde küresel ölçekte sağlık sistemlerini zorlayan en önemli kronik hastalık gruplarından biridir. Bu hastalıkların ortaya çıkışı ve ilerleyişi; genetik yatkınlık, çevresel faktörler, yaşam tarzı ve özellikle beslenme alışkanlıkları ile çok yönlü bir etkileşim içindedir. Bu nedenle metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde beslenmeye dayalı yaklaşımlar, giderek artan bir bilimsel ve klinik önem kazanmıştır.

Bu kitap, metabolik hastalıklarda güncel, kanıta dayalı ve yenilikçi beslenme yaklaşımlarını bütüncül bir çerçevede ele almayı amaçlamaktadır. İlk bölümlerde, metabolik sendrom tedavisinde diyet kaynaklı polifenollerin rolü ve aralıklı açlık uygulamalarının sağlık üzerindeki etkileri gibi, son yıllarda yoğun biçimde araştırılan beslenme stratejileri ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. Ardından, DASH diyetinin kardiyovasküler sistem fizyolojisi üzerindeki etkileri ve obezitede yeni tedavi yaklaşımları ile biyobelirteçler ele alınarak, beslenme fizyoloji klinik sonuçlar arasındaki ilişki derinleştirilmektedir. Doğal ürünler ve nanoformülasyonların metabolik hastalıklardaki rolü ise, klasik beslenme yaklaşımlarının ötesine geçerek geleceğe yönelik terapötik perspektifler sunmaktadır.

Kitabın son bölümünde yer alan yapay zekâ destekli kişiselleştirilmiş beslenme sistemleri, metabolik hastalıkların yönetiminde yeni bir paradigma değişimini temsil etmektedir. Bireysel verilerin analizine dayalı bu yaklaşımlar, beslenme tedavisinin daha hassas, etkili ve sürdürülebilir biçimde planlanmasına olanak tanımakta; beslenme biliminin dijital sağlık teknolojileriyle kesiştiği noktaya ışık tutmaktadır. Bu yönüyle kitap, yalnızca mevcut uygulamaları değil, aynı zamanda beslenme alanının gelecekte alacağı yönü de okuyucuya sunmayı hedeflemektedir.

Bu eser; beslenme ve diyetetik alanında çalışan akademisyenler, sağlık profesyonelleri, lisansüstü öğrenciler ve metabolik hastalıklar konusunda bilimsel derinlik kazanmak isteyen tüm okuyucular için kapsamlı bir başvuru kaynağı olmayı amaçlamaktadır. Bölümlerin hazırlanmasında emeği geçen tüm yazarlara katkılarından dolayı

teşekkür eder, kitabın bilimsel literatüre ve klinik uygulamalara değerli bir katkı sunmasını dileriz.

İÇİNDEKİLER

YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ BESLENME SİSTEMLERİ	1
<i>MUHAMMED YUSUF ÇAĞLAR</i>	
ARALIKLI AÇLIK UYGULAMALARI VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ	19
<i>MEHMETCAN KEMALOĞLU, EMİNE KEMALOĞLU</i>	
METABOLİK SENDROM TEDAVİSİNDE DİYET KAYNAKLI POLİFENOLLERİN ÖNEMİ	33
<i>ELİF GAMZE ŞEN, CEYDA OKUDU, ZEYNEP ERCAN KARAKAYA</i>	
DASH DİYETİNİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM FİZYOLOJİSİ	71
<i>DURSUN ALPER YILMAZ, GÖKHAN DEGE</i>	
DOĞAL ÜRÜNLER VE NANOFORMÜLASYONLARIN METABOLİK HASTALIKLARDAKİ ROLÜ	86
<i>KATİP KORKMAZ</i>	
OBEZİTEDE YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE BİYOBELİRTEÇLER	96
<i>KATİP KORKMAZ</i>	

BÖLÜM 1

YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ BESLENME SİSTEMLERİ

1. Yazar Adı-(Muhammed Yusuf ÇAĞLAR)¹

Giriş

Beslenme bilimi uzun yıllar boyunca ağırlıklı olarak toplum düzeyinde geliştirilen rehberler ve “genel geçer” öneriler üzerinden şekillenmiştir. Enerji gereksinimi, makro ve mikro besin ögesi ihtiyaçları, gıda güvenliği ilkeleri ve sağlıklı beslenme modelleri, çoğu zaman belirli yaş ve cinsiyet grupları için ortalama değerler üzerinden tanımlanmış; bu yaklaşımlar toplum sağlığını iyileştirme açısından önemli kazanımlar sağlamıştır. Ancak son yirmi yılda biriken bilimsel kanıtlar, bireyler arasında oldukça belirgin metabolik, genetik, mikrobiyal ve davranışsal farklılıklar bulunduğunu açık biçimde ortaya koymuştur (Roman ve ark., 2024; Brankovic & Hendrie, 2025). Aynı diyeti uygulayan iki bireyin glisemik yanıtları, lipid profilleri, tokluk hissi ve kilo değişimi birbirinden ciddi ölçüde farklı olabilmektedir.

Bu tablo, klasik “herkese uyan tek model” (one-size-fits-all) anlayışının yetersizliğini gündeme taşımış ve kişiselleştirilmiş

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid: 0000-0002-5270-6756

beslenme (personalized/precision nutrition) kavramının doğmasına zemin hazırlamıştır. Kişiselleştirilmiş beslenme, bireyin genetik yapısı, metabolik durumu, bağırsak mikrobiyotası, yaşam tarzı, psikososyal özellikleri ve tercihleri gibi çok sayıda bileşeni dikkate alarak bireye özgü beslenme stratejileri geliştirmeyi amaçlar (Roman ve ark., 2024; Arshad ve ark., 2025; Wu ve ark., 2025).

Genetik varyantlar, epigenetik işaretler, metabolik profiller, mikrobiyota kompozisyonu, zaman serisi hâlinde akan glukoz ve aktivite verileri, besin tüketim kayıtları ve psikososyal ölçek puanları gibi heterojen verilerin birlikte anlamlandırılması, klasik istatistiksel yöntemlerin sınırlarını zorlamaktadır. Bu noktada yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenmesi (MÖ) teknikleri, kişiselleştirilmiş beslenmenin pratikte uygulanabilir hâle gelmesinde kritik rol üstlenmektedir (Tsolakidis ve ark., 2024; Wang ve ark., 2025; Agrawal ve ark., 2025).

Dijital sağlık uygulamalarının yaygınlaşması, akıllı telefon penetrasyonunun artması ve giyilebilir teknolojilerin günlük yaşamın parçası hâline gelmesi, beslenme davranışının gerçek zamanlı izlenmesini mümkün kılmaktadır. YZ destekli algoritmalar, bu çok boyutlu veri akışını kullanarak bireyin güncel durumunu değerlendirebilmekte, risk profili çıkarabilmekte ve kişiselleştirilmiş beslenme önerileri üretebilmektedir (Nogueira-Rio ve ark., 2024; Domingues ve ark., 2025; Chew ve ark., 2024). Böylece beslenme ve diyetetik bilimi, salt rehber aktarımı yapan bir alan olmaktan çıkıp, veri odaklı ve dinamik bir yapıya doğru evrilmektedir.

Bu bölümde YZ destekli kişiselleştirilmiş beslenme sistemlerinin kavramsal çerçevesi, bilimsel temeli, kullanılan veri türleri ve YZ yöntemleri, klinik ve halk sağlığı uygulamaları, etik ve hukuki boyutları ile geleceğe dönük araştırma boşlukları ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

Kişiselleştirilmiş Beslenmenin Bilimsel Temelleri

Nutrigenetik

Nutrigenetik, bireylerin genetik varyasyonlarının besin ögelerine verdikleri yanıtı nasıl modüle ettiğini inceleyen bir disiplindir. Tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphisms, SNP'ler), enerji metabolizması, iştah kontrolü, yağ depolanması, homosistein metabolizması ve pek çok biyokimyasal yol üzerinde etki göstererek, aynı diyetin farklı bireylerde farklı sonuçlar doğurmasına neden olabilir (Singar ve ark., 2024; Singh ve ark., 2025).

Örneğin bazı FTO gen varyantları, yağ kütlesi ve obezite ile ilişkilendirilmiş; TCF7L2 varyantları tip 2 diyabet riskini ve glukoz metabolizmasına verilen yanıtı etkileyebilmekte; MTHFR genindeki belirli polimorfizmler ise folat ve B12 vitamini metabolizması üzerinden homosistein düzeylerini ve kardiyovasküler riskleri modüle etmektedir (Chaudhary ve ark., 2025; Roman ve ark., 2024). Bu çerçevede nutrigenetik, bireyin genetik profiline göre enerji, makro besin dağılımı ve belirli mikro besin gereksinimlerinin yeniden yorumlanmasını mümkün kılar.

Nutrigenomik

Nutrigenomik, besin ögelerinin ve gıda bileşenlerinin gen ekspresyonu ve metabolik yollar üzerindeki etkilerini araştırır. Polifenoller, omega-3 yağ asitleri, lif ve belirli aminoasitler gibi bileşenlerin epigenetik mekanizmalar ve hücre içi sinyal yolları üzerinden inflamasyon, oksidatif stres, lipogenez ve glukoz homeostazı gibi süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir (Chaudhary ve ark., 2025; Singh ve ark., 2025).

Bu perspektif, yalnızca enerji alımına değil, bu enerjiyi sağlayan gıdaların gen düzeyinde hangi yanıtları tetiklediğine odaklanır. Böylece aynı enerjiyi sağlayan iki diyetin uzun dönem metabolik etkilerinin neden birbirinden farklı olabileceği açıklanabilir.

Multi-Omik Entegrasyon

Günümüzde kişiselleştirilmiş beslenme, yalnızca genetik ya da yalnızca diyet verisine dayalı bir yaklaşım olmaktan çıkmış; genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve mikrobiyom verilerinin birlikte değerlendirildiği multi-omik entegrasyon yaklaşımı öne çıkmıştır (Nourazarain ve Vaziri, 2025; Liu Y. Y. ve ark., 2025; Haslam ve Hu, 2026).

Bu katmanların birlikte ele alınması, bireyin biyo-psiko-sosyal profilinin daha yüksek çözünürlükle ortaya konmasını sağlar; ancak bu kadar kompleks, yüksek boyutlu ve heterojen veri setlerinin analizi için yapay zekâ ve makine öğrenmesi temelli yöntemler kaçınılmaz hâle gelmiştir (Quan ve ark., 2026).

Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesi Temelleri

Kavramsal Çerçeve

Yapay zekâ, insan zekâsına özgü kabul edilen öğrenme, akıl yürütme, örüntü tanıma ve karar verme gibi süreçlerin bilgisayar sistemleri tarafından taklit edilmesini amaçlayan geniş bir kavramdır. Makine öğrenmesi ise yapay zekânın veriden otomatik olarak örüntü öğrenen alt alanıdır. Kişiselleştirilmiş beslenmede makine öğrenmesi, bireyin geçmiş beslenme alışkanlıkları, klinik sonuçları, genetik yapısı ve diğer çok boyutlu verileri kullanarak gelecekteki kilo değişimi, glisemik yanıtlar, diyet uyum ve hastalık risklerini tahmin etmede kullanılmaktadır (Tsolakidis ve ark., 2024; Brankovic & Hendrie, 2025).

Denetimli Öğrenme

Denetimli öğrenme (supervised learning), girdi ve çıktı değişkenlerinin bilindiği veri kümeleri üzerinde çalışan algoritmaları ifade eder. Lojistik regresyon, karar ağaçları, Random Forest, gradient boosting algoritmaları ve yapay sinir ağları, kişiselleştirilmiş beslenme bağlamında sık kullanılan yöntemlerdir

(Tsolakidis ve ark., 2024; Agrawal ve ark., 2025). Bu algoritmalar, diyet kompozisyonu, fiziksel aktivite düzeyi, yaş, cinsiyet, BKİ ve genetik risk profili gibi girdilerden yola çıkarak tip 2 diyabet gelişme olasılığını, diyetle yanıtı veya postprandiyal glisemik yanıtı tahmin etmek için kullanılabilir (Wang ve ark., 2025).

Denetimsiz Öğrenme

Denetimsiz öğrenme (unsupervised learning), etiketsiz veride gizli yapıları ve kümeleri ortaya çıkarmak için kullanılır. Beslenme alanında diyet örüntülerinin belirlenmesi, mikrobiyota kümelerinin tanımlanması ve yeme davranış profillerinin oluşturulması gibi amaçlarla kullanılabilir (Wu ve ark., 2025; Liu Y. Y. ve ark., 2025).

Derin Öğrenme

Derin öğrenme, çok katmanlı yapay sinir ağları kullanarak karmaşık örüntüleri öğrenebilen ve özellikle görüntü, metin ve zaman serisi verilerinde güçlü performans sergileyen bir yaklaşımdır. Yiyecek fotoğraflarından gıda türü ve porsiyon tahmini için evrişimsel sinir ağları (CNN), diyet günlüklerinin metin analizi için doğal dil işleme (NLP) ve multi-omik verilerin entegrasyonu için derin ağlar kullanılmaktadır (Liu Y. Y. ve ark., 2025; Panayotova ve ark., 2025).

Öneri Sistemleri

Öneri sistemleri, kullanıcının geçmiş tercihleri, benzer kullanıcıların davranışları ve ürün özelliklerini kullanarak kişiye özel öneriler üretir. Beslenme alanında içerik tabanlı, işbirlikçi filtreleme ve hibrit sistemler, kişiselleştirilmiş öğün önerileri geliştirmede kullanılmaktadır (Liu L. ve ark., 2024; Amadeh ve ark., 2025; Kalpakoglou, 2025).

YZ Destekli Sistemlerin Donanımı ve Yazılım Mimarisi

Veri Toplama Altyapıları

YZ destekli kişiselleştirilmiş beslenme sistemlerinde mobil uygulamalar, görüntü tabanlı sistemler, giyilebilir cihazlar ve barkod/NFC okuyucuları gibi araçlarla veri toplanmaktadır (Nogueira-Rio ve ark., 2024; Domingues ve ark., 2025). Bu altyapılar, kullanıcı yükünü en aza indirirken veri çeşitliliğini artırmayı hedefler.

Veri Ön İşleme

Ham veriler çoğu zaman eksik, hatalıdır. Veri ön işleme aşamasında eksik verilerin doldurulması, uç değerlerin değerlendirilmesi, zaman serisi verilerinin yeniden örneklenmesi ve genetik verilerde kalite kontrol gibi işlemler yürütülür (Ramos-Lopez ve ark., 2025; Nourazarain ve Vaziri, 2025).

Modelleme Katmanı

Modelleme katmanı, sistemin “beyni” olarak kabul edilir ve bireyin enerji ve makro besin gereksinimi, diyet yanıtı, glisemik yanıt ve klinik parametre değişimlerini tahmin etmeyi hedefler (Tsolakidis ve ark., 2024; Wang ve ark., 2025).

Öneri Motoru

Öneri motoru, model çıktıları ile klinik rehberleri, alerji ve intoleransları, kültürel kısıtları ve kullanıcının damak tadını bir araya getirerek spesifik öğün ve menü önerileri üretir (Zhou ve ark., 2025; Kalpakoglou, 2025; Amadeh ve ark., 2025).

Kullanıcı Arayüzü Tasarımı

Teknik olarak güçlü bir sistemin sahada başarılı olabilmesi için kullanıcı arayüzünün sade, motive edici ve davranış değişikliğini destekleyici olması gereklidir. Oyunlaştırma, görsel geri bildirimler, hatırlatıcılar ve diyetisyenle etkileşim modülleri bu

amaçla kullanılmaktadır (Domingues ve ark., 2025; Nogueira-Rio ve ark., 2024).

Kişiselleştirilmiş Beslenme Sistemlerinde Veri Kaynakları

Klinik Veriler

Açlık/tokluk glukozu, HbA1c, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile kan basıncı, kişiselleştirilmiş beslenme önerilerinin güvenli ve etkin olması için temel klinik veriler arasındadır. Bu göstergeler hem başlangıç risk profilinin hem de müdahaleye yanıtın izlenmesinde kullanılır (Wang ve ark., 2025; Chew ve ark., 2024).

Diyet Alım Verileri

Diyet alımının doğru ve güvenilir ölçümü için fotoğraf temelli kayıtlar, barkod tarama ve dijitalleştirilmiş besin tüketim anketleri kullanılmaktadır. Görüntü tanıma ile gıda türü ve porsiyon büyüklüğü tahmini, pratik, her ne kadar kabaca da olsa, enerji ve besin ögesi hesabı yapmayı mümkün kılar (Nogueira-Rio ve ark., 2024; Domingues ve ark., 2025).

Fiziksel Aktivite ve Davranış Verileri

Giyilebilir cihazlar aracılığıyla elde edilen adım sayısı, aktivite süresi, uyku süresi ve kalitesi gibi veriler, enerji dengesi ve metabolik sağlık açısından önemlidir. Bu veriler, YZ modellerinde enerji harcamasının tahmini ve yaşam tarzı önerilerinin kişiselleştirilmesi için kullanılmaktadır (Domingues ve ark., 2025).

Genetik ve Diğer Omik Veriler

Genetik testler, nutrigenetik profillerin tanımlanması açısından giderek yaygınlaşmaktadır (Singar ve ark., 2024; Singh ve ark., 2025). Metabolomik ve mikrobiyom verileri ise bireyin metabolik ve mikrobiyal durumunu daha doğrudan yansıtır ve multi-omik YZ modelleri için zengin bir girdi kaynağı oluşturur

(Nourazarain ve Vaziri, 2025; Liu Y. Y. ve ark., 2025; Haslam ve Hu, 2026).

Psikososyal ve Sosyoekonomik Veriler

Duygusal yeme, stres, uyku düzeni, yeme farkındalığı, gelir düzeyi, eğitim ve kültürel beslenme alışkanlıkları, beslenme davranışını güçlü biçimde şekillendirmektedir. Güncel çerçeveler, bu boyutların da kişiselleştirilmiş beslenme modellerine entegrasyonunun gerekliliğine vurgu yapmaktadır (Brankovic & Hendrie, 2025; Arshad ve ark., 2025).

Yapay Zekâ Yöntemleri ve Örnek Sistemler

Görüntü Tanıma Uygulamaları

Evrişimsel sinir ağları kullanılarak geliştirilen sistemler, gıda fotoğraflarından besin türü ve yaklaşık porsiyon büyüklüğü tahmini yapabilmektedir. Bu sayede uzun ve zahmetli diyet kayıt formlarına olan ihtiyaç azalmaktadır (Domingues ve ark., 2025; Nogueira-Rio ve ark., 2024).

Doğal Dil İşleme Tabanlı Sistemler

Serbest metin hâlinde yazılan diyet kayıtlarının analizi, besin adlarının, miktarlarının ve pişirme yöntemlerinin otomatik olarak ayıklanmasını mümkün kılar. Ayrıca YZ destekli beslenme chatbot'ları, kullanıcıyla etkileşimli iletişim kurarak motivasyon ve farkındalık kazandırmada rol oynar (Panayotova ve ark., 2025; Arshad ve ark., 2025).

Derin Üretici Modeller

GAN ve benzeri üretici modeller, hedef enerji ve makro-mikro dağılımına göre yeni öğün ve menü kombinasyonları üretebilir. Böylece sistem, yalnızca “uygun/uygun değil” demekle kalmayıp, kullanıcının damak tadına uygun yaratıcı alternatifler de sağlayabilir (Amadeh ve ark., 2025).

Federated Learning Yaklaşımları

Federated learning, veriyi merkezi bir sunucuya taşımadan, modeli kullanıcı cihazlarında eğiterek gizlilik riskini azaltan bir yaklaşımdır. Beslenme alanında, çok merkezli veri setleri üzerinde, gizliliği koruyarak ortak modeller geliştirmek için kullanılmaktadır (Zhou ve ark., 2025).

Multi-Omik YZ Modelleri

Genetik, mikrobiyota, metabolomik ve klinik verileri birlikte değerlendiren multi-omik YZ modelleri, bireyin spesifik bir diyetle vereceği yanıtı daha hassas şekilde tahmin edebilmekte; bu da yüksek çözünürlüklü kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarını mümkün kılmaktadır (Nourazarain ve Vaziri, 2025; Liu ve ark., 2025; Wu ve ark., 2025).

Klinik Uygulamalarda Yapay Zekâ

Diyabet Yönetiminde YZ

Tip 2 diyabet tedavisinde kişiselleştirilmiş beslenme, sürekli glukoz ölçüm sensörleriyle elde edilen verilerin YZ modelleriyle analiz edilmesi sayesinde ciddi ilerlemeler kaydetmiştir. AI tabanlı diyet önerilerinin glisemik kontrol ve metabolik parametreler üzerinde geleneksel yaklaşımlara kıyasla daha iyi sonuçlar sağlayabildiği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2025; Alqahtani, 2025).

Obezite Tedavisi ve Kilo Yönetimi

Obezite tedavisinde YZ destekli kişiselleştirilmiş beslenme sistemleri, genetik, mikrobiyota, davranışsal ve psikolojik faktörleri dikkate alarak diyet ve yaşam tarzı önerilerini bireye özgü hâle getirebilmektedir (Chew ve ark., 2024; Amadeh ve ark., 2025). Özellikle bariatrik cerrahi sonrası beslenme yönetiminde bu sistemlerin potansiyeli yüksek olmakla birlikte, literatür hâlen sınırlıdır ve önemli bir araştırma boşluğu mevcuttur.

Kardiyometabolik Hastalıklar

Hipertansiyon, dislipidemi ve karaciğer yağlanması gibi kardiyometabolik hastalıklarda sodyum, doymuş yağ ve rafine karbonhidrat alımının izlenmesi ve kişiselleştirilmiş olarak yönetilmesi, YZ tabanlı diyet sistemleri ile desteklenebilir (Agrawal ve ark., 2025; Panayotova ve ark., 2025).

Sporcu Beslenmesi

Yüksek performans sporcularında antrenman yoğunluğu, toparlanma süresi ve biyokimyasal göstergeleri dikkate alan YZ sistemleri, enerji ve besin ögesi gereksinimlerini bireyselleştirilmiş biçimde modelleyerek performans optimizasyonu ve yaralanma riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir (Domingues ve ark., 2025).

Halk Sağlığı Perspektifinde Yapay Zekâ

Popülasyon Bazlı Dijital Beslenme Rehberleri

Ulusal beslenme rehberleri, YZ destekli mobil uygulamalar aracılığıyla yaş, cinsiyet, BKİ, aktivite düzeyi ve sağlık durumuna göre dinamik ve kişiselleştirilmiş hâle getirilebilir (Arshad ve ark., 2025; Brankovic & Hendrie, 2025).

Toplum Sağlığı Müdahalelerinde AI

Okul, iş yeri ve diğer toplu beslenme ortamlarında menü planlaması, israfın azaltılması ve toplu beslenmenin sağlık göstergeleri üzerindeki etkisinin izlenmesi için YZ tabanlı çözümler geliştirilmeye başlanmıştır (Domingues ve ark., 2025; Agrawal ve ark., 2025).

Market ve Alışveriş Ekosistemlerinde YZ

Perakende zincirleri ve çevrim içi marketler, kullanıcıların sağlık profilleri ve beslenme hedeflerine göre ürünleri filtreleyebilen, riskli ürünleri işaretleyebilen ve daha sağlıklı

alternatifler önerebilen YZ tabanlı sistemler geliştirmektedir. Büyük teknoloji şirketlerinin tele-sağlık platformları üzerinden diyetisyen hizmeti sunarken kullanıcı-diyetisyen eşleştirmesinde YZ kullandığı da raporlanmaktadır (Domingues ve ark., 2025).

Etik, Hukuki ve Veri Gizliliği Boyutu

Hassas Verilerin Korunması

Kişiselleştirilmiş beslenme sistemleri, genetik, mikrobiyota ve klinik veriler gibi son derece hassas verilerle çalışır. Veri minimizasyonu, anonimleştirme, psödonomizasyon ve güçlü şifreleme yöntemleri, bu verilerin korunmasında temel yaklaşımlardır (Panayotova ve ark., 2025). Türkiye’de KVKK gibi düzenlemeler, sağlık verilerini özel nitelikli kişisel veri olarak tanımlamakta ve sıkı koruma şartları getirmektedir.

Algoritmik Önyargı ve Adalet

Eğitim verisinin sosyokültürel olarak dengesiz olması, YZ modellerinde algoritmik önyargıya yol açabilir. Bu durum, bazı grupların önerilerden daha az fayda görmesi veya hatalı yönlendirilmesi riskini doğurur (Brankovic & Hendrie, 2025).

Açıklanabilirlik (Explainable AI)

Klinik ortamlarda kullanılan YZ sistemlerinde modelin hangi veriye dayanarak karar verdiğinin açıklanabilir olması güven açısından kritiktir. Diyabet ve kardiyometabolik hastalıklar için geliştirilen YZ destekli karar destek sistemlerinde SHAP ve LIME gibi yöntemlerle model kararlarının görselleştirilmesi üzerine çalışmalar artmaktadır (Brankovic & Hendrie, 2025; Panayotova ve ark., 2025).

Gelecek Perspektifleri ve Araştırma Boşlukları

Uzun Dönemli Müdahale alışmaları

YZ tabanlı kişiselleştirilmiş beslenme müdahaleleri üzerine yürütülen çalışmaların önemli bir kısmı kısa süreli olup; 6–12 aylık rastgele kontrollü çalışmalar hâlen sınırlıdır (Wang ve ark., 2025; Chew ve ark., 2024; Aljasir ve ark., 2024). Uzun dönemli takip çalışmaları, bu sistemlerin gerçek klinik ve halk sağlığı etkilerini değerlendirmek için gereklidir.

Türkiye Popülasyonuna Özgü Modeller

Mevcut literatürün önemli bir kısmı Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarına dayanmaktadır. Türkiye'nin genetik yapısı, beslenme kültürü ve sosyoekonomik yapısı bu popülasyonlardan farklıdır; bu nedenle Türkiye'ye özgü büyük ölçekli veri tabanları ve YZ modellerinin geliştirilmesi önemli bir gereksinimdir (Roman ve ark., 2024; Arshad ve ark., 2025).

Bariatrik Cerrahi ve Özel Klinik Durumlar

Bariatrik cerrahi sonrası beslenme yönetimi gibi özel klinik durumlarda YZ destekli kişiselleştirilmiş beslenme sistemleri üzerine çalışmalar oldukça sınırlıdır. Oysa bu alan, multiparametrik izlem ve karar desteği açısından YZ için son derece elverişlidir (Chew ve ark., 2024; Amadeh ve ark., 2025).

Psikolojik ve Davranışsal Boyutların Entegrasyonu

Duygusal yeme, stres, uyku düzeni ve yeme farkındalığı gibi davranışsal/psikolojik süreçlerin YZ modellerine entegrasyonu, hem daha gerçekçi tahminler yapılmasını hem de davranış değişikliğine odaklanan müdahalelerin tasarlanmasını mümkün kılacaktır (Brankovic & Hendrie, 2025; Panayotova ve ark., 2025).

Dijital Uçurumun Azaltılması

YZ destekli kişiselleştirilmiş beslenme sistemleri daha çok dijital okuryazarlığı yüksek bireyler tarafından kullanılmaktadır. Oysa kronik hastalık yükü çoğu zaman sosyoekonomik açıdan

dezavantajlı gruplarda daha yüksektir. Bu nedenle, düşük gelirli ve dijital erişimi sınırlı gruplar için sadeleştirilmiş arayüzler ve birinci basamak sağlık hizmetlerine entegre çözümler geliştirilmesi kritik önemdedir (Domingues ve ark., 2025; Brankovic & Hendrie, 2025).

Sonuç

Yapay zekâ destekli kişiselleştirilmiş beslenme sistemleri, beslenme biliminin geleneksel paradigmasından önemli bir kopuşu temsil etmektedir. Bireylerin genetik yapısı, mikrobiyota profili, metabolik göstergeleri, yaşam tarzı, psikolojik durumu ve sosyoekonomik koşulları birlikte değerlendirilerek “ortalama birey” yaklaşımının ötesine geçmek mümkün hâle gelmektedir (Roman ve ark., 2024; Arshad ve ark., 2025; Brankovic & Hendrie, 2025).

YZ ve makine öğrenmesi, bu çok boyutlu veri setlerini işleyerek bireye özgü risk profilleri çıkarabilmekte, dinamik beslenme önerileri üretebilmekte ve zamanla bu önerileri kullanıcının yanıtına göre uyarlayabilmektedir (Tsolakidis ve ark., 2024; Wang ve ark., 2025; Agrawal ve ark., 2025). Klinik uygulamalarda glisemik kontrol, kilo yönetimi ve kardiyometabolik risk azaltımı; halk sağlığı düzeyinde ise obezite ve kronik hastalıklarla mücadele için güçlü araçlar sunma potansiyeli taşımaktadır.

Bununla birlikte veri kalitesi, etik ve hukuki sorumluluklar, algoritmik önyargı, açıklanabilirlik ve dijital uçurum gibi sorunlar çözülmeyen bu sistemlerin yaygın ve güvenli biçimde hayata geçirilmesi mümkün değildir (Brankovic & Hendrie, 2025; Nogueira-Rio ve ark., 2024). Bu nedenle beslenme ve diyetetik uzmanları, gıda mühendisleri, hekimler, veri bilimciler, hukukçular ve etik uzmanlarının bir araya geldiği multidisipliner iş birlikleri büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, yapay zekâ destekli kişiselleştirilmiş beslenme sistemleri yalnızca bir teknoloji trendi değil; beslenme

danışmanlığının, klinik beslenme uygulamalarının ve halk sağlığı politikalarının geleceğini şekillendirebilecek stratejik bir fırsat alanı olarak değerlendirilmelidir.

Kaynakça

Agrawal, K., Goktas, P., Kumar, N., & Leung, M.-F. (2025). Artificial intelligence in personalized nutrition and food manufacturing: A comprehensive review of methods, applications, and future directions. *Frontiers in Nutrition*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1636980>

Aljasir, S., Eid, N. M. S., Volpi, E. V., & Tewfik, I. (2024). Nutrigenomics-guided lifestyle intervention programmes: current evidence and future directions. *Clinical Nutrition ESPEN*, 64, 296–306. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.10.149>

Amadeh, T., Rafie, M., Radmanesh, S., Azizi, A., Ahangarian, A., Fathollahi, P., & Ahmadloo, H. (2025). Intelligent diet recommendation system powered by artificial intelligence for personalized nutritional solutions. *Clinical Nutrition ESPEN*, 70, 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.09.00>

Arshad, M. T., Ali, M. K. M., Maqsood, S., Ikram, A., Ahmed, F., Aljameel, A. I., Al-Farga, A., & Hossain, M. S. (2025). Personalized nutrition in the era of digital health: A new frontier for managing diabetes and obesity. *Food Science & Nutrition*, 13(10), e71006. <https://doi.org/10.1002/fsn3.71006>

Brankovic, A., & Hendrie, G. A. (2025). Perspectives, challenges and future of artificial intelligence in personalised nutrition research. *Proceedings of the Nutrition Society*, 84(e1), 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0029665125100657>

Chaudhary, D., Guleria, D., Aggarwal, H., Mishra, V., Chauhan, A., Dufossé, L., & Joshi, N. C. (2025). Nutrigenomics and personalized diets – tailoring nutrition for optimal health. *Applied Food Research*, 5, 100980. <https://doi.org/10.1016/j.afres.2025.100980>

Chew, H. S. J., Chew, N. W. S., Loong, S. S. E., Lim, S. L., Tam, W. S. W., Chin, Y. H., Chao, A. M., Dimitriadis, G. K., Gao, Y., So, J. B. Y., Shabbir, A., & Ngiam, K. Y. (2024). Effectiveness of an artificial intelligence–assisted mobile app (eTRIP) for weight management: Randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, 26, e46036. <https://doi.org/10.2196/46036>

Domingues, M. F., Dimitropoulos, K., Hart, K., & Balula Dias, S. (2025). Smart devices for personalized nutrition and healthier lifestyle behavior change. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1604314. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1604314>

Kalpakoglou, K. (2025). An AI-based nutrition recommendation system: Balanced, personalized Mediterranean meal plans.

Liu, L., Guan, Y., Wang, Z., Shen, R., Zheng, G., Fu, X., Yu, X., & Jiang, J. (2024). An interactive food recommendation system using reinforcement learning. *Expert Systems with Applications*, 254, 124313. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2024.124313>

Liu, Y.-Y. (2025). Deep learning for microbiome-informed precision nutrition. *National Science Review*, 12(6), nwaf148. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaf148>

Quan, W., Zhou, J., Wang, J., Huang, J., & Du, L. (2026). Machine learning-driven precision nutrition: A paradigm evolution in dietary assessment and intervention. *Nutrients*, 18(1), 45. <https://doi.org/10.3390/nu18010045>

Haslam, D. E., & Hu, F. B. (2026). Multiomics to Predict Individual Responses to Weight Loss Interventions: A Promising Strategy to Enable Precision Nutrition. *Diabetes Care*, 49(1), 63-65. <https://doi.org/10.2337/dci25-0075>

Nogueira-Rio, N., Varela Vazquez, L., Lopez-Santamarina, A., Mondragon-Portocarrero, A., Karav, S., & Miranda, J. M. (2024).

Mobile applications and artificial intelligence for nutrition education: a narrative review. *Dietetics*, 3(4), 483-503. <https://doi.org/10.3390/dietetics3040035>

Nourazarain, A., & Vaziri, Y. (2025). Nutrigenomics meets multi-omics: integrating genetic, metabolic, and microbiome data for personalized nutrition strategies. *Genes & Nutrition*. <https://doi.org/10.1186/s12263-025-00790-9>

Panayotova, G. G. (2025). Artificial intelligence in nutrition and dietetics: A comprehensive review of current research. *Healthcare*, 13(20), 2579. <https://doi.org/10.3390/healthcare13202579>

Ramos-Lopez, O., de Cuevillas, B., Portillo, M. P., & Martinez, J. A. (2025). Precision nutrition and nutriomics in the machine learning era. *Lifestyle Genomics*, 18 (Suppl. 1), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000546650>

Roman, S., Campos-Medina, L., & Leal-Mercado, L. (2024). Personalized nutrition: the end of the one-diet-fits-all era. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1370595. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1370595>

Singh, Y., Sinha, S., Likhita, J., Arya, M., & Verma, V. (2025). Nutrigenomics and its applications. In *Advances in Omics Technologies* (pp. 311–342). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-981-95-0285-1_14

Singar, S., Nagpal, R., Arjmandi, B. H., & Akhavan, N. S. (2024). Personalized nutrition: tailoring dietary recommendations through genetic insights. *Nutrients*, 16(16), 2673. <https://doi.org/10.3390/nu16162673>

Tsolakidis, D., Gymnopoulos, L. P., & Dimitropoulos, K. (2024). Artificial intelligence and machine learning technologies for

personalized nutrition: A review. *Informatics*, 11(3), 62. <https://doi.org/10.3390/informatics11030062>

Wang, X., Sun, Z., Xue, H., & An, R. (2025). Artificial intelligence applications to personalized dietary recommendations: A systematic review. *Healthcare*, 13(12), 1417. <https://doi.org/10.3390/healthcare13121417>

Wu, X., Oniani, D., Shao, Z., Arciero, P., Sivarajkumar, S., Hilsman, J., Mohr, A. E., Ibe, S., Moharir, M., Li-Jia Li, Jain, R., Chen, J., & Wang, Y. (2025). A scoping review of artificial intelligence for precision nutrition. *Advances in Nutrition*, 16(4), 100398. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2025.100398>

Wang, Z., Liu, H., Chen, Y., & Zhang, X. (2025). Personalized nutrition recommendation system based on federated learning. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 29(7), 4352–4361. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2025.3021984>

Aralıklı Açlık Uygulamaları ve Sağlık Üzerine Etkileri

BÖLÜM 2

Mehmetcan KEMALOĞLU¹

Emine KEMALOĞLU²

1.Giriş

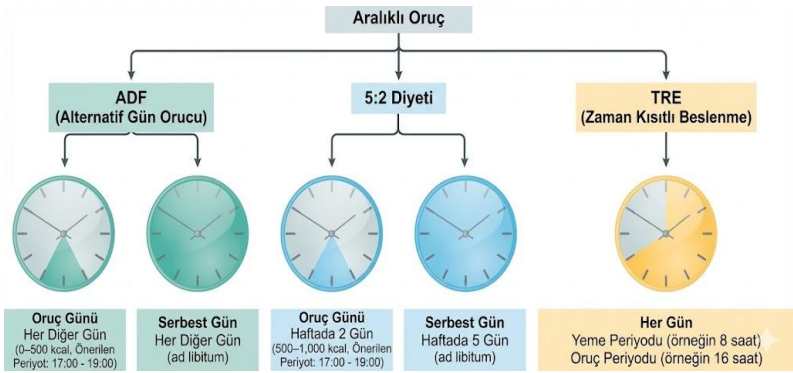
Günümüzde enerji alımındaki artış ve sedanter yaşam biçiminin yaygınlaşması, birçok kronik hastalığın temelinde yer alan obezitenin görülme sıklığını her geçen yıl artırmaktadır. Obezitenin giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu hâline gelmesi, etkili ve sürdürülebilir beslenme yaklaşımlarına olan ilgiyi de beraberinde getirmiştir (Cooper & ark., 2021: 460). Bu arayış kapsamında öne çıkan yöntemlerden biri, son yıllarda bilimsel literatürde ve klinik uygulamalarda dikkat çeken aralıklı açlık yaklaşımıdır. Aralıklı açlık, belirli zaman aralıklarında-genellikle 12 saat veya daha uzun süre boyunca enerji alımının tamamen kısıtlandığı ya da minimal düzeyde tutulduğu farklı beslenme modellerini ifade eden bir yaklaşımdır (Vasim, Majeed & DeBoer, 2022: 631). Aralıklı açlık uygulamaları, açlık ve beslenme dönemlerinin düzenlenme biçimine göre farklı modeller altında sınıflandırılmaktadır. Bu yaklaşımlardan biri olan tüm gün aralıklı açlık, genellikle “eat–stop–eat” olarak adlandırılan ve haftanın belirli günlerinde yaklaşık 24 saat süren açlık dönemlerini içeren bir modeli ifade eder. Bir diğer yöntem, alternatif gün aralıklı açlık (ADF) olup, bu

¹Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid: 0000-0002-0334-398

²Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid: 0000-0003-3011-0860

modelde bireyler bir gün normal beslenirken, takip eden gün enerji alımını ciddi ölçüde sınırlandırmakta ya da tamamen aç kalmaktadır. Bu yaklaşımın daha esnek bir versiyonu olarak bilinen 5:2 modeli ise haftanın beş günü normal beslenmeye izin verirken, iki gün boyunca enerji alımının önemli ölçüde kısıtlanmasını esas alır. Zaman kısıtlı aralıklı açlık, besin alımının günün belirli saatleriyle sınırlandırıldığı bir diğer yaygın uygulamadır. En sık kullanılan örneklerden biri olan 16:8 modelinde, bireyler 16 saatlik açlık süresinin ardından kalan 8 saatlik zaman diliminde beslenmektedir (TRE) (Lange & ark., 2024: 260). Aralıklı açlığın bir diğer biçimi ise dini oruçlar kapsamında ele alınmaktadır. Özellikle Ramazan orucu, gün doğumundan gün batımına kadar süren açlık ve beslenmenin belirli zamanlara özgülendiği yapısıyla, zaman kısıtlı beslenme modelleriyle benzerlik göstermektedir. Bu yaklaşımın etkilerini anlayabilmek için, açlık sırasında ortaya çıkan fizyolojik ve metabolik yanıtların kısaca ele alınması gerekmektedir (Alogaiel & ark., 2025: 1).

Şekil 1. Aralıklı Açlık/Oruç Modelleri (Varady & ark., 2022: 312)



2.Açlığın Fizyolojisi

Sağlıklı bireylerde açlık kan glukozu genellikle 70–100 mg/dL aralığında seyretmektedir. Karbonhidrattan zengin bir öğünün ardından, yaklaşık 30 dakika ile 1 saat içerisinde kan glukozu düzeyi 120–140 mg/dL seviyelerine yükselir. Bu dönemde insülin salgısı artarken, glukagon salınımı baskılanır. Postprandiyal süreç ilerledikçe kan glukozu düzeyi kademeli olarak düşer ve genellikle iki saat içinde yeniden açlık değerlerine geri döner (Fasano, 2025: 375).

Besin alımının kesildiği açlık durumlarında ise kan glukozundaki azalmaya paralel olarak insülin salınımı belirgin şekilde azalır. Buna karşılık, pankreasın alfa hücrelerinden salınan glukagon hormonunun düzeyi artar. Glukagonun etkisiyle azalan kan glukozunu dengelemek amacıyla karaciğer ve böbrekte glukoneogenez süreci aktive edilir (Amin & Mercer, 2016: 108).

İnsülin düzeylerindeki düşüş, periferik dokularda glukoz kullanımının azalmasına yol açarken, enerji gereksinimini büyük ölçüde glukozla bağımlı olarak karşılayan santral sinir sistemi (SSS) için mevcut glukozun korunmasını sağlar. Bu fizyolojik adaptasyon, açlık süresince enerji homeostazının sürdürülmesinde temel rol oynamaktadır (Amin & Mercer, 2016: 108).

Açlık sürecinde glukagon hormonu, karaciğerde hücre içi cAMP düzeylerini artırarak hepatik glikojenolizi aktive eder ve böylece glukoz üretimini destekler. Bu mekanizma, kısa süreli açlık dönemlerinde kan glukozunun korunmasında temel rol oynar. Açlığın daha uzun süre devam etmesiyle birlikte glikojen depoları tükenir ve organizmanın enerji gereksinimi farklı metabolik yollar aracılığıyla karşılanmaya başlar. Bu aşamada karaciğerde glukoneogenez süreci devreye girerek yeni glukoz sentezi sağlanırken, kas dokusunda

artan proteoliz yoluyla açığa çıkan amino asitler bu sürece substrat oluşturur. Uzamış açlıkta, enerji depolarının en önemli kaynağı olan yağ dokusu, glukagonun lipolitik etkisiyle mobilize edilerek uzun dönemli enerji ihtiyacının karşılanmasında ön plana çıkar. Yağ dokusunda trigliseridlerin parçalanması sonucu serbest yağ asitleri ve gliserol açığa çıkar. Gliserol, gliserol-3-fosfat aracılığıyla trioz fosfatlara dönüştürülerek glukoneogeneizde glukoz kaynağı olarak kullanılır. Bu süreçler sonucunda karaciğer, kalp, böbrek ve iskelet kası gibi dokular, gereksinim duydukları enerjinin yaklaşık %60'ını yağ asitlerinden karşılar hâle gelir (Ramnanan & ark., 2011: 120).

Uzun süreli açlıkta yağ asitlerinin β -oksidasyonunun artmasıyla ortaya çıkan asetil-CoA, karaciğerde ketogenez yoluyla asetoasetat ve β -hidroksibütirata dönüştürülerek dolaşıma verilir. Asetoasetatın bir kısmı asetona dönüşür. Oluşan keton cisimleri, özellikle beyin başta olmak üzere ekstrahepatik dokular tarafından alternatif bir enerji kaynağı olarak kullanılır. Uzamış açlık süresince gelişen metabolik adaptasyonlar ve periferik dokularda tiroksin (T4)'in triiyodotironin (T3)'e dönüşümünün azalması sonucunda bazal metabolizma hızında belirgin bir düşüş meydana gelir. Bu adaptif yanıt, organizmanın enerji tasarrufunu artırarak açlık koşullarına uyum sağlamasına katkıda bulunur (Ruppert & Kersten, 2024: 112). Bu fizyolojik adaptasyonlar, aralıklı açlık uygulamalarında gözlenen metabolik değişimlerin temelini oluşturmaktadır.

3. Aralıklı Açlığın Metabolik Etkileri

Aralıklı açlık uygulamalarının metabolik yanıtlar üzerindeki etkileri incelendiğinde, plazma glukoz düzeylerinde yaklaşık %30, insülin konsantrasyonlarında ise %50 oranında bir azalma bildirilmektedir. Bu hormonal ve metabolik değişimler, enerji metabolizmasında belirgin

bir yeniden düzenlenmeye işaret etmektedir (Patterson & Sears, 2017: 378).

Bu süreçte proteoliz ve protein oksidasyonunda orta düzeyde bir artış gözlenirken, lipoliz ve yağ asidi oksidasyonu belirgin şekilde artmaktadır. Özellikle yağ dokusundan sağlanan enerji kullanımının artması, aralıklı açlığın karakteristik metabolik yanıtlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Yağ oksidasyonundaki bu artış, glukoneogenez ve glikojenoliz için gerekli substratların sağlanmasına katkıda bulunmakta; buna paralel olarak karbonhidrat oksidasyonundaki azalma büyük ölçüde telafi edilmektedir. Sonuç olarak, organizmanın enerji kullanımında bir yakıt kayması meydana gelmekte ve keton cisimleri önemli bir alternatif enerji kaynağı hâline gelmektedir (Vasim, Majeed & DeBoer, 2022: 631).

Keton cisimleri, yalnızca oruç veya açlık dönemlerinde kullanılan alternatif enerji kaynakları olarak değerlendirilmemelidir. Güncel bulgular, bu moleküllerin aynı zamanda hücrel ve sistemik düzeyde önemli biyolojik etkilere sahip güçlü sinyal molekülleri olarak işlev gördüğünü ortaya koymaktadır. Keton cisimleri, çok sayıda protein molekülünün aktivitesini düzenleyerek metabolik süreçler, hücrel stres yanıtları ve yaşlanma ile ilişkili mekanizmalar üzerinde belirleyici rol oynar. Bunun yanı sıra, beyin kaynaklı nörotrofik faktörlerin gen ekspresyonunu uyararak nöronal plastisiteyi desteklediği gösterilmiştir. Bu çok yönlü etkiler doğrultusunda keton cisimlerinin, beyin sağlığının korunmasında ve çeşitli psikiyatrik ile nörodejeneratif bozuklukların patofizyolojisinde potansiyel olarak etkili olduğu düşünülmektedir (Ruppert & Kersten, 2024: 112).

Aralıklı açlık modellerinde besin alımının 24 saatlik zaman dilimi içerisinde döngüsel olarak sınırlandırılması, bu beslenme yaklaşımını doğrudan sirkadiyen ritimle ilişkili hâle getirmektedir. Bu nedenle

aralıklı açlıkta yalnızca tüketilen besinlerin içeriği değil, besin alımının günün hangi zaman diliminde gerçekleştiği de metabolik yanıtlar açısından belirleyici bir unsur olarak öne çıkmaktadır. Beslenme zamanlaması, enerji metabolizmasının moleküler düzenleyicileri üzerinde etkili olan sirkadiyen saat genlerinin (CLOCK, BMAL1, PER ve CRY) ekspresyonunu etkileyerek metabolik süreçlerin yeniden düzenlenmesine katkıda bulunabilmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar, besin alımının biyolojik saatle uyumlu şekilde sınırlandırılmasının glukoz homeostazı, insülin duyarlılığı ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Bu çerçevede, zaman kısıtlı beslenmenin vücut ağırlığı düzenlenmesinin ötesinde, metabolik esnekliği artıran bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca, sirkadiyen sistemin bozulmasının obezite, tip 2 diyabet ve kardiyometabolik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Gece geç saatlerde besin tüketiminin artması, endojen melatonin salınımı ile insülin sekresyonu arasındaki etkileşimi olumsuz yönde etkileyerek glukoz toleransının bozulmasına yol açabilmektedir. Buna karşılık, besin alımının gündüz ve özellikle sabah saatlerine kaydırılması, metabolik yanıtların daha elverişli olduğu bir zaman penceresinde gerçekleşmesini sağlamaktadır (Kim & ark., 2021: 750).

Metabolik ve hormonal ritimlerin sabah saatlerinde zirveye ulaşması ve akşam saatlerinde kademeli olarak azalması, günün erken saatlerini besin alımı açısından daha uygun bir zaman dilimi hâline getirmektedir. Nitekim erken zaman kısıtlı beslenme modellerinin, enerji alımı sabit tutulsa dahi, insülin duyarlılığı, kan basıncı ve oksidatif stres belirteçleri üzerinde olumlu etkiler sağlayabildiği bildirilmektedir. Bu bulgular, aralıklı açlığın metabolik etkilerinin yalnızca enerji kısıtlamasıyla açıklanamayacağını, beslenme zamanlamasının da bu süreçte bağımsız ve önemli bir rol oynadığını ortaya

koymaktadır (Hu & ark., 2020: 597). Bu metabolik değişimlerin en somut yansımaları, vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerde görülmektedir.

3.1. Aralıklı Açlık ve Vücut Kompozisyonu Üzerine Etkileri

Enerji kısıtlamasına dayalı diyetler sonucunda vücut ağırlığında bir azalma meydana geldiğinde, kaybedilen ağırlığın büyük kısmı yağ kütlesinden, daha küçük bir bölümü ise kas kütlesinden oluşmaktadır. Genel olarak bu dağılımın yaklaşık dörtte üçünün yağ dokusu, dörtte birinin ise kas dokusu olduğu kabul edilmektedir. Aralıklı açlık modellerini inceleyen mevcut bulgular da bu tabloyu büyük ölçüde desteklemektedir. Alternatif gün orucu, 5:2 diyeti ve zaman kısıtlı beslenme uygulamalarında, yağ ve kas kütlesi kaybının oranı, klasik enerji kısıtlamasına benzer şekilde seyretmektedir. Bu durum, aralıklı açlığın tek başına uygulandığında, obez bireylerde daha fazla yağ kaybı sağladığı ya da kas kütlesini belirgin biçimde koruduğu yönünde güçlü bir üstünlük sunmadığını düşündürmektedir (Tinsley & La Bounty, 2015: 668).

Aralıklı açlığın egzersizle birlikte uygulanması, vücut kompozisyonu üzerindeki etkiler açısından ayrıca ele alınmaktadır. Dayanıklılık antrenmanının alternatif gün orucu ile birleştirilmesi durumunda, kas kütlesindeki değişimlerin yalnızca aralıklı açlık uygulamasından anlamlı düzeyde farklı olmadığı görülmektedir. Buna karşılık, zaman kısıtlı beslenmenin direnç antrenmanı ile birlikte uygulandığı bazı çalışmalarda, özellikle düzenli egzersiz alışkanlığı olan bireylerde, kas kütlesinin korunduğu hatta artırılabilirdi; buna eşlik eden belirgin bir yağ kaybının ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ancak bu bulguların büyük ölçüde zayıf ve fiziksel olarak aktif bireylerden elde edildiğı, obez bireyler için aynı sonuçların

geçerli olup olmadığının henüz netleşmediği unutulmamalıdır (Khalafi & ark., 2025: e13855).

Aralıklı açlığın iç organ yağ dokusu üzerindeki etkileri de dikkat çekici bir başlık oluşturmaktadır. Klinik olarak anlamlı ağırlık kaybının sağlandığı alternatif gün orucu ve 5:2 diyeti uygulamalarında, iç organ yağ kütlesinde belirgin azalmalar gözlenmiştir. Buna karşın, zaman kısıtlı beslenme modellerinde iç organ yağ dokusundaki değişimlerin daha sınırlı olduğu bildirilmektedir. Bu durum, çoğu zaman bu uygulamaların kısa süreli olması ve sağlanan ağırlık kaybının görece düşük düzeylerde kalmasıyla ilişkilendirilmektedir (Correia & ark., 2021: 625240).

Genel olarak değerlendirildiğinde, ister günlük enerji kısıtlaması ister aralıklı açlık yaklaşımı tercih edilsin, benzer düzeyde ağırlık kaybı sağlandığında iç organ yağ kütlesindeki azalmaların da büyük ölçüde benzer olduğu görülmektedir. Bu bulgu, ağırlık kaybının miktarının, kullanılan diyet modelinden bağımsız olarak, vücut kompozisyonundaki değişimlerde belirleyici bir rol oynadığını düşündürmektedir.

3.2. Aralıklı Açlık ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Aralıklı açlık modellerinin kan basıncı üzerindeki etkileri, literatürde oldukça değişken sonuçlar göstermektedir. Alternatif gün orucu (ADF), 5:2 diyeti ve zaman kısıtlı beslenme (TRE) uygulamalarını inceleyen bazı çalışmalarda, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında anlamlı düşüşler bildirilirken, diğer bazı çalışmalarda belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Bu farklılığın önemli bir nedeni, çalışmalara dâhil edilen bireylerin başlangıçtaki kan basıncı düzeyleriyle ilişkili görünmektedir (Naous, Achkar & Mitri, 2023: 3661).

Kan basıncında iyileşme saptanan çalışmaların çoğunda, katılımcıların başlangıçta hipertansiyon ya da

sınırdaki yüksek kan basıncına sahip olduğu dikkat çekmektedir. Buna karşılık, normotansif bireylerde aralıklı açlığın kan basıncı üzerinde sınırlı ya da etkisiz olduğu görülmektedir. Bu durum, aralıklı oruç uygulamalarının özellikle başlangıçta kan basıncı yüksek olan bireylerde daha belirgin fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Mevcut bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, ADF, 5:2 diyeti ve TRE'nin kan basıncı üzerindeki etkileri arasında belirgin bir üstünlük farkı bulunmadığı, üç yaklaşımın da benzer düzeylerde değişimlere yol açtığı anlaşılmaktadır (Malinowski & ark., 2019: 673).

Dikkat çekici bir diğer nokta ise sağlanan ağırlık kaybı miktarının kan basıncındaki düşüşle her zaman paralel ilerlememesidir. Aralıklı açlığın üç biçiminde de daha fazla ağırlık kaybı elde edilmesinin, daha sınırlı ağırlık kaybına kıyasla kan basıncında ek bir düşüş sağlamadığı görülmektedir. Ayrıca, erken zaman kısıtlı beslenme uygulamalarında, vücut ağırlığında anlamlı bir azalma olmaksızın kan basıncında iyileşmeler bildirildiği de gözlemlenmiştir (Naous, Achkar & Mitri, 2023: 3661).

Bu bulgular, kan basıncındaki iyileşmelerin yalnızca ağırlık kaybına bağlı olmadığını, açlık süresinin kendisinin de bağımsız bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Uzun süreli besin alımından yoksun kalmanın, otonom sinir sistemi üzerinden sempatik aktiviteyi ve dolaşımdaki katekolamin düzeylerini etkilemesi bu mekanizmalardan biri olabilir. Bunun yanı sıra, özellikle erken saatlerde uygulanan beslenme durumunun, sirkadiyen ritimle uyumlu biçimde sodyum atılımını artırarak idrarla tuz atılımını desteklemesi de olası açıklamalar arasında yer almaktadır (Póvoa, 2023: e20230265).

Genel olarak değerlendirildiğinde, aralıklı açlık uygulamalarının kan basıncı üzerindeki etkilerinin kişisel özelliklere, başlangıç kan basıncı düzeylerine ve beslenme

zamanlamasına bağlı olarak değişkenlik gösterdiği; bu etkilerin yalnızca ağırlık kaybı ile açıklanamayacak kadar karmaşık fizyolojik süreçleri içerdęi anlaşılmaktadır. Aralıklı açlığın kardiyometabolik etkileri yalnızca kan basıncı ile sınırlı olmayıp, lipid profili üzerindeki değişimleri de kapsamaktadır.

3.3. Aralıklı Açlık ve Plazma Lipid Düzeyleri Üzerine Etkileri

Aralıklı açlık uygulamalarının kan lipidleri üzerindeki etkileri, bu alandaki çalışmalarda sıkça ele alınan başlıklardan biridir. Özellikle LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki değişimler incelendiğinde, bazı çalışmalarda bu parametrelerde belirgin düşüşler bildirilmiş olsa da, bulgular genel olarak tutarlı değildir. Birçok çalışmada LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmezken, trigliseritlerdeki azalmalar da çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir (Santos & Macedo, 2018: 18).

Aralıklı açlık ile klasik enerji kısıtlamasının doğrudan karşılaştırıldığı değerlendirmelerde ise, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde elde edilen değişimlerin büyük ölçüde benzer olduğu görölmektedir. Bu durum, aralıklı açlığın lipid profili üzerindeki etkilerinin, bu parametreler açısından, enerji kısıtlamasına belirgin bir üstünlük sağlamadığını düşündürmektedir. Mevcut veriler ışığında, lipid düzeylerindeki azalmanın bireyin beden kütle indeksi (BKİ), müdahalenin süresi, başlangıçtaki lipid profili ya da elde edilen ağırlık kaybının miktarıyla ne ölçüde ilişkili olduğunu net biçimde ortaya koymak henüz mümkün değildir. Benzer şekilde, aralıklı açlığın farklı biçimlerinden birinin diğerine kıyasla LDL kolesterol veya trigliseritler üzerinde daha güçlü bir etki oluşturup oluşturmadığı da belirsizliğini korumaktadır (Naous, Achkar & Mitri, 2023: 3661).

Buna karşın, HDL kolesterol düzeylerinin aralıklı açlık uygulamaları sırasında genellikle değişmeden kaldığı ya da hafif bir azalma gösterdiği bildirilmektedir. Bu durum, kısa süreli ağırlık kaybı dönemlerinde HDL kolesterolün geçici olarak düşme eğilimi göstermesiyle kısmen açıklanabilir. Normal koşullarda ağırlık kaybı sonrası ağırlık koruma sürecine girildiğinde HDL kolesterol düzeylerinin başlangıç değerlerine yaklaşması beklenirken, aralıklı açlığı inceleyen çalışmalarda bu modelin her zaman gözlenmemesi dikkat çekicidir. Bunun olası nedenlerinden biri, bu çalışmalarda sağlanan ağırlık kaybının görece sınırlı düzeylerde kalması olabilir (Yuan & ark., 2022: 6999907).

HDL kolesterolde belirgin artış bildirilen nadir durumlarda ise, aralıklı açlığın dayanıklılık egzersizi ile birlikte uygulandığı g r lmektedir. Dayanıklılık antrenmanının HDL kolesterol düzeylerini artırıcı etkisi göz önüne alındığında, bu iyileşmenin aralıklı açlıktan ziyade egzersiz bileşenine bağlı olması daha olasıdır (Yuan & ark., 2022: 6999907).

Genel olarak değerlendirildiğinde, aralıklı açlığın lipid profili üzerindeki etkilerinin heterojen olduğu, bu etkilerin büyük ölçüde bireysel özelliklere, uygulama süresine ve eşlik eden yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak şekillendiği söylenebilir. Bu nedenle, farklı aralıklı açlık modellerinin metabolik risk faktörleri üzerindeki göreli etkilerini netleştirebilmek için daha uzun süreli ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4. Sonuç ve  neriler

Aralıklı açlık, obezite ve metabolik sağlık alanında giderek daha fazla ilgi gören bir beslenme yaklaşımıdır. Mevcut bulgular, aralıklı açlığın vücut ağırlığı kontrolü ve bazı metabolik göstergeler üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak bu etkilerin

büyüklüğü, uygulanan model, beslenme zamanlaması ve bireysel özelliklere bağlı olarak değişmektedir. Aralıklı açlığın etkileri yalnızca enerji kısıtlaması ile sınırlı değildir. Sirkadiyen ritimle uyumlu beslenme zamanlaması da metabolik yanıtları şekillendiren önemli bir faktördür. Bununla birlikte, benzer düzeyde ağırlık kaybı sağlandığında aralıklı açlığın, geleneksel enerji kısıtlamasına belirgin bir üstünlük sunduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Bu nedenle aralıklı açlık, herkese uygun tek bir yaklaşım olarak değil, bireysel gereksinimler ve yaşam tarzı dikkate alınarak planlanması gereken bir beslenme stratejisi olarak ele alınmalıdır. Uzun vadeli etkilerin ve sürdürülebilirliğin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Kaynakça

Cooper, A. J., Gupta, S. R., Moustafa, A. F., & Chao, A. M. (2021). Sex/gender differences in obesity prevalence, comorbidities, and treatment. *Current obesity reports*, 10(4), 458-466.

Vasim, I., Majeed, C. N., & DeBoer, M. D. (2022). Intermittent fasting and metabolic health. *Nutrients*, 14(3), 631. <https://doi.org/10.3390/nu14030631>

Lange, M. G., Coffey, A. A., Coleman, P. C., Barber, T. M., Van Rens, T., Oyebo, O., ... & Hanson, P. (2024). Metabolic changes with intermittent fasting. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 37(1), 256-269.

Alogaiel, D. M., Alsuwaylihi, A., Alotaibi, M. S., Macdonald, I. A., & Lobo, D. N. (2025). Effects of Ramadan intermittent fasting on hormones regulating appetite in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. Advance online publication.

Varady, K. A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., & Gabel, K. (2022). Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(5), 309-321.

Fasano, A. (2025). The physiology of hunger. *New England Journal of Medicine*, 392(4), 372-381.

Amin, T., & Mercer, J. G. (2016). Hunger and satiety mechanisms and their potential exploitation in the regulation of food intake. *Current obesity reports*, 5(1), 106-112.

Ramnanan, C. J., Edgerton, D. S., Kraft, G., & Cherrington, A. D. (2011). Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13, 118-125.

Ruppert, P. M., & Kersten, S. (2024). Mechanisms of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis during fasting. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 35(2), 107-124.

Patterson, R. E., & Sears, D. D. (2017). Metabolic effects of intermittent fasting. *Annual review of nutrition*, 37(1), 371-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>

Kim, B. H., Joo, Y., Kim, M. S., Choe, H. K., Tong, Q., & Kwon, O. (2021). Effects of intermittent fasting on the circulating levels and circadian rhythms of hormones. *Endocrinology and Metabolism*, 36(4), 745-756.

Hu, D., Xie, Z., Ye, Y., Bahijri, S., & Chen, M. (2020). The beneficial effects of intermittent fasting: an update on mechanism, and the role of circadian rhythm and gut microbiota. *Hepatobiliary surgery and nutrition*, 9(5), 597.

Tinsley, G. M., & La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition reviews*, 73(10), 661-674.

Khalafi, M., Maleki, A. H., Ehsanifar, M., Symonds, M. E., & Rosenkranz, S. K. (2025). Longer-term effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 26(2), e13855.

Correia, J. M., Santos, I., Pizarat-Correia, P., Silva, A. M., & Mendonca, G. V. (2021). Effects of Ramadan and non-Ramadan intermittent fasting on body composition: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in nutrition*, 7, 625240.

Naous, E., Achkar, A., & Mitri, J. (2023). Intermittent fasting and its effects on weight, glycemia, lipids, and blood pressure: A narrative review. *Nutrients*, 15(16), 3661. <https://doi.org/10.3390/nu15163661>

Malinowski, B., Zalewska, K., Węsierska, A., Sokołowska, M. M., Socha, M., Liczner, G., ... Wiciński, M. (2019). Intermittent fasting in

cardiovascular disorders—An overview. *Nutrients*, 11(3), 673.
<https://doi.org/10.3390/nu11030673>

Póvoa, R. (2023). Intermittent fasting and blood pressure reduction: related mechanisms. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 120, e20230265.

Santos, H. O., & Macedo, R. C. (2018). Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clinical nutrition ESPEN*, 24, 14-21.

Yuan, X., Wang, J., Yang, S., Gao, M., Cao, L., Li, X., ... & Sun, C. (2022). Effect of intermittent fasting diet on glucose and lipid metabolism and insulin resistance in patients with impaired glucose and lipid metabolism: a systematic review and meta-analysis. *International journal of endocrinology*, 2022(1), 6999907.

BÖLÜM 3

METABOLİK SENDROM TEDAVİSİNDE DİYET KAYNAKLI POLİFENOLLERİN ÖNEMİ

1. ELİF GAMZE ŞEN¹

2. CEYDA OKUDU²

3. ZEYNEP ERCAN KARAKAYA³

Giriş

Aşırı kilo ve obezitenin küresel artışı, sıklıkla insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile birlikte seyreden en önemli halk sağlığı tehditlerinden biridir. Bu metabolik risk faktörlerinin eş zamanlı olarak ortaya çıkması “Metabolik Sendrom” (MetS) olarak adlandırılmaktadır. Sendromu tanımlamak için çeşitli kriterler önerilmiş olsa da, spesifik belirteçler ve ilgili eşik değerler konusunda henüz genel bir fikir birliğine varılamamıştır (Pigeot & Ahrens, 2025). Son on yıllarda obezite ve metabolik sendromda küresel çapta çarpıcı bir artış olduğu, IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) tanımı uygulandığında yaygınlığın %28,2 seviyelerine

¹ Uzman Diyetisyen, Haliç Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Orcid:0000-0003-1569-8950

² Dr.Öğr.Üyesi, Atlas Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, Orcid:0000-0002-4478-7234

³ Dr. Diyetisyen, Orcid:0000-0002-9958-5728

ulaştığı ve ülkeler arasında önemli farklılıklar gösterdiği vurgulanmaktadır (Pigeot & Ahrens, 2025).

Hastalığın patogenezinde ve yaygınlaşmasında, genetik ve epigenetik faktörlere ek olarak, yüksek kalorili, düşük lifli “Batı tarzı” beslenme alışkanlıkları ile fiziksel aktivitedeki azalma gibi bazı yaşam tarzı ve çevresel faktörler MetS’in gelişiminde temel faktörler olarak öne çıkmaktadır (Dizaji, 2018; Matsuzawa ve ark., 2011; Angelico ve ark., 2023). Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle beslenme alışkanlıkları, metabolik sendromun tedavisi ve yönetimi için temel tedavi stratejisidir (Castro-Barquero, 2020a). Sağlıklı beslenme alışkanlıkları MetS yükünü azaltabilir ve bu popülasyonun sağlık yararlarını sağlayabilir (Angelico ve ark., 2023). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, diyet kaynaklı polifenol alımı ile MetS oranları arasında negatif bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir (Chiva-Blanch & Badimon, 2017). Bitki bazlı gıdalarda yüzlerce farklı polifenol bulunmaktadır. Taze sebzeler (örneğin brokoli, soğan, lahana, sarımsak, kuşkonmaz, havuç), meyveler (üzüm, armut, elma, kiraz ve çeşitli meyveler), baklagiller (soya fasulyesi) ve tahıllar; ayrıca çikolata, kahve, çay, kırmızı şarap ve sızma zeytinyağı gibi besinler polifenolce zengin kaynaklardır (Da Porto ve ark., 2021). Polifenoller, antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser ve kardiyovasküler koruyucu etkiler de dahil olmak üzere bir dizi biyolojik aktivite gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar, polifenol açısından zengin diyet tüketen bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin %46 oranında azaldığını göstermiştir (Wan ve ark., 2024). Çalışmalar polifenollerin, endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi, anormal trombosit agregasyonunun önlenmesi, inflamasyonun azaltılması ve plazma lipid profillerinin iyileştirilmesi üzerinde etkili olduğu ve bu sayede, kan basıncını düşürebileceğini, lipid metabolizmasını iyileştirebileceğini, kan şekerini düşürebileceğini ve vücut ağırlığını azaltabileceğini, böylece MetS’i önleyebileceğini ve iyileştirebileceğini ortaya koymaktadır (Wan ve ark., 2024; Wang

ve ark., 2022). Bu bilgilerden hareket ile, diyet kaynaklı polifenollerin metabolik sendrom bileşenleri üzerine etkileri mevcut literatür eşliğinde özetlemek amaçlanmaktadır.

Metabolik Sendrom Tanım ve Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom (MetS), bozulmuş glukoz metabolizması, yüksek kan basıncı, abdominal obezite ve dislipidemi (yüksek trigliserit ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein [HDL] kolesterol seviyeleri) ile karakterize edilen bir metabolik bozukluklar kümesi olarak tanımlanmaktadır (Castro-Barquero ve ark., 2020a). Klinik tablonun temelinde genellikle insülin direnci ve visseral yağlanma yatmaktadır. MetS, sadece bu parametrelerin birlikteliği değil, aynı zamanda proinflamatuvar ve protrombotik bir durum olarak da kabul edilmektedir. MetS varlığı özellikle Tip 2 diyabet (T2D) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gelişim riskini önemli ölçüde artırmaktadır (Lee ve ark., 2020; Dragsbæk ve ark., 2016; Rocha, 2019).

Metabolik sendrom kavramının temeli, 1988 yılında Reaven tarafından atılmıştır. Reaven; dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi risk faktörlerinin sıklıkla bir arada görüldüğü bu klinik tabloyu 'Sendrom X' olarak adlandırmış ve KVH açısından çoklu bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Reaven ve takip eden araştırmacılar, tanımlanan bu tablonun patofizyolojisinde insülin direncinin yattığını öne sürmüştür; bu nedenle sendrom literatürde uzun bir süre 'İnsülin Direnci Sendromu' olarak anılmıştır. Zamanla terminolojide 'Metabolik Sendrom (MetS)' kavramı yerleşmiştir (Neeland ve ark., 2024; Zimmet ve ark., 2005; Grundy ve ark., 2004).

Yüksek yaygınlık nedeniyle, MetS günümüzde ciddi bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. Hem tıp hem de bilim toplulukları, bu ortaya çıkan ciddi sağlık sorununu durdurmak için stratejilerin tanımlanması gerekliliği konusunda hemfikirdir

(Ambroselli ve ark., 2023). Ancak, MetS'in evrensel olarak kabul edilmiş tek bir tanımı bulunmamaktadır. Farklı sağlık kuruluşları tarafından önerilen çeşitli tanı kriterleri, hastaların tanımlanması konusunda bazı belirsizliklere ve tartışmalara neden olmaktadır (Saklayan, 2018).

Metabolik sendromun (MetS) klinik tanısı amacıyla, çeşitli otoriteler tarafından farklı tanı kriterleri geliştirilmiş ve sunulmuştur. Bu kriterler arasında, NCEP-ATP III tanımı klinik pratikte en yaygın kullanılanlardan biri olmuştur (Grundy ve ark., 2004). 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), abdominal obeziteyi sendromun zorunlu bir bileşeni olarak vurgulayan ve etnik kökene özgü bel çevresi kesim noktalarını esas alan yeni ve küresel bir tanım getirmiştir (Alberti ve ark., 2005).

Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (AACE) ile Amerikan Kalp Derneği ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) de kendi tanımlarını önermişlerdir (Bloomgarden, 2003; Grundy ve ark., 2005). Tanı kriterlerindeki bu çeşitliliği gidermek amacıyla 2009 yılında; IDF, AHA/NHLBI, Dünya Kalp Federasyonu (WHF), Uluslararası Ateroskleroz Derneği (IAS) ve Uluslararası Obezite Araştırmaları Derneği (IASO) ortak bir bildiri yayınlarak MetS için 'Uyumlu Kriterler' üzerinde mutabık kalmışlardır (Alberti ve ark., 2009). Güncel tanı kriterlerinin detaylı karşılaştırması Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III 2001 (NCEP-ATP III), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS ve IASO'nun Ortak Bilimsel Bildirisi (2009) 'ne göre Metabolik Sendrom tanı kriterleri

Kriterler	WHO (1999)	NCEP ATP III (2004)	IDF (2005)	IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS ve IASO'nun Ortak Bilimsel Bildirisi (2009)
Tanı İçin Ön Şart	Zorunlu: İnsülin Direnci + diğer 2 kriter	Zorunlu Şart Yok: Aşağıdaki 5 kriterden herhangi 3'ü	Zorunlu: Santral Obezite + diğer 2 kriter	Zorunlu Şart Yok: 5 kriterden herhangi 3'ü
Obezite Göstergeleri	BKİ>30 kg/m ² veya Bel/Kalça oranı: Erkek: >0.90 Kadın>0.85	Bel çevresi: Erkek>102 cm Kadın>88 cm	Bel çevresi (ırka göre): Avrupa için: Erkek ≥ 94 cm Kadın ≥ 80 cm	Nüfus ve ülkeye özgü tanımlar*
Trigliserid (TG)	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL (veya tedavi alıyor)	≥ 150 mg/dL (veya tedavi alıyor)	≥ 150 mg/dL (veya tedavi alıyor)
HDL Kolesterol	E < 35 mg/dL K < 39 mg/dL	E < 40 mg/dL K < 50 mg/dL (veya tedavi alıyor)	E < 40 mg/dL K < 50 mg/dL (veya tedavi alıyor)	E < 40 mg/dL K < 50 mg/dL (veya tedavi alıyor)
Kan Basıncı	≥ 140/90 mmHg (veya tedavi alıyor)	≥ 130/85 mmHg (veya tedavi alıyor)	≥ 130/85 mmHg (veya tedavi alıyor)	≥ 130/85 mmHg (veya tedavi alıyor)
Kan Glukozu	IGT, IFG veya İnsülin Direnci kanıtı	Açlık Kan Şekeri: ≥ 100 mg/dL (veya diyabet ilacı kullanımı)	Açlık Kan Şekeri: ≥ 100 mg/dL (veya Tip 2 Diyabet tanısı)	Açlık plazma glukozu >100 mg/dl veya antihiperglisemik tedavi görenler
Diğer	Mikroalbuminüri (İdrarda protein kaçağı)	-	-	-

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, IFG:Bozulmuş Açlık Glukozu, BKİ: Beden Kütle İndeksi, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, AHA: Amerikan Kalp Derneği, NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Yetişkin Tedavi Paneli III, NHLBI: Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü; IASO: Uluslararası Obezite Araştırmaları Derneği, IAS: Uluslararası Ateroskleroz Derneği, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, E: Erkek, K:Kadın

*Daha fazla veri elde edilene kadar, Avrupa kökenli olmayan kişiler için IDF kesme noktalarının, Avrupa kökenli kişiler için ise IDF veya AHA/NHLBI kesme noktalarının kullanılması önerilmektedir.

Kaynaklar: World Health Organization, 1999; Grundy ve ark., 2004; Alberti ve ark., 2005; Alberti ve ark., 2009.

Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve hareketsiz yaşam tarzı, dünya genelinde aşırı kilo ve obezite prevalansında kayda değer bir artışa yol açmaktadır. Dengesiz beslenme alışkanlıkları ve kilo alımı ile ilişkili kronik hastalıklar da buna paralel olarak artmakta ve hem gelişmiş hem de az gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni haline gelmektedir (Mozaffarian, 2016). Kronik hastalıklardan biri olan metabolik sendromun (MetS) görülme sıklığı, özellikle Batı diyetinin yaygın olarak görüldüğü bölgelerde, küresel olarak artmaktadır (Ross ve ark., 2024).

Küresel epidemiyolojik çalışmalara göre MetS'nin küresel yaygınlığı, ele alınan tanıma göre %12,5 ile %31,4 arasında değişmektedir ve 2035 yılına kadar bu sayının yaklaşık %53'e yükselmesi beklenmektedir (Noubiap ve ark., 2022; Engin, 2017). Kuzey Amerika'da, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), 2011-2018 yılları arasında yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi (NHANES), MetS yaygınlığında endişe verici bir artış olduğunu ortaya koymuştur. ABD'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) tanımına göre MetS'nin toplam yaygınlığı 2011-2012'de %37,6'dan 2017-2018'de %41,8'e yükselmiştir (Liang ve ark., 2023). Bu artış, kısmen T2DM salgınının yaygınlaştığını gösteren, nüfus düzeyinde yüksek kan şekeri seviyelerindeki artışa atfedilmektedir. Bu eğilim, eğitim düzeyi düşük katılımcılar arasında daha belirgindir ve sosyoekonomik durumun MetS prevalansı üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. NHANES verileri, özellikle sosyoekonomik açıdan dezavantajlı gruplarda MetS'yi etkili bir şekilde yönetmek için yaşam tarzı değişiklikleri ve hedefe yönelik müdahalelerin gerekliliğini vurgulamaktadır (Neeland ve ark., 2024).

Metabolik Sendrom ve Arter Araştırmaları Konsorsiyumu (MARE) Konsorsiyumu'nun 10 Avrupa ülkesi ve ABD verilerini kapsayan geniş ölçekli analizi, metabolik sendromun genel

prevalansının %24,3 olduğunu saptamakla birlikte, hastalığın tek tip olmaktan ziyade coğrafi olarak değişen farklı bileşen kümelerinden oluştuğunu göstermiştir. Çalışmada Güney Avrupa ülkelerinde "Glukoz, Tansiyon ve Bel Çevresi" kombinasyonu baskınken, İngiltere ve Almanya gibi kuzey bölgelerinde "Trigliserit, Tansiyon ve Bel Çevresi" kümelenmesinin çok daha yaygın olduğu görülmüş; bu durum risk profilinin ülkeden ülkeye dramatik farklılık gösterdiğini belirlemiştir. Bu bulgular, metabolik sendromun evrensel tek bir hastalık olarak değil, bölgesel özelliklere göre şekillenen ve her biri farklı kardiyovasküler tehditler içeren fenotipik olarak heterojen bir durum olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır (Scuteri ve ark., 2015).

Ülkemizde gerçekleştirilen Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) çalışması verilerine göre, NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak teşhis edilen MetS prevalansı %33,9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada görülme sıklığının erkeklerde %28, kadınlarda %39,6 olduğu ve cinsiyetler arasında önemli bir farklılık bulunduğu belirlenmiştir (Kozan ve ark., 2007). Bu bulguları destekler nitelikte, ulusal verileri kapsayan kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında; genel prevalans %32,9, kadınlarda %38,3 ve erkeklerde %26,8 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de MetS prevalansının özellikle kadınlarda dramatik düzeyde yüksek olduğu; yaklaşık her dört erkekten birinin ve her üç kadından birinin tanı kriterlerini karşıladığı görülmektedir (Abacı ve ark., 2018).

Tanı kriterlerinin prevalans üzerindeki etkisini gösteren 2013 tarihli bir başka çalışmada ise; MetS sıklığı ATP III kriterlerine göre %36,6 iken, daha kapsayıcı olan IDF kriterlerine göre %44,0'a yükselmiştir. Tüm çalışmalarda tutarlı olarak kadınlarda risk, erkeklere göre belirgin şekilde (bu çalışmada 1,62 kat) yüksek bulunmuştur. Ayrıca yaş ve obezite ile riskin katlanarak arttığı; fazla kilolu bireylerde riskin 2,75 kat, obez bireylerde ise 7,80 kat

yükseldiği ve prevalansın 61-65 yaş grubunda zirve yaptığı rapor edilmiştir (Gundogan ve ark., 2013).

Metabolik Sendrom Patofizyolojisi

MetS patofizyolojisi; insülin direnci ve dislipidemi ile başlayan, yağ dokunun endokrin işlev bozukluğuyla şekillenen ve kronik düşük dereceli inflamasyonla derinleşen, çok faktörlü karmaşık bir biyolojik süreçten oluşmaktadır. Metabolik sendromun temelinde, yağ dokudan fazla miktarda salınan serbest yağ asitleri (SYA) insülin direncine neden olmaktadır. Özellikle visseral yağ dokudan karaciğere artan SYA akışı ve kas dokusunda insülin sinyal iletiminin bozulması, telafi edici bir mekanizma olarak hiperinsülinemi gelişimine yol açmaktadır. Bu mekanizma zamanla lipotoksiteyi arttırarak pankreas β -hücrelerinin işlev kaybına neden olmaktadır. Ayrıca karaciğer kaynaklı VLDL (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) üretiminin artması, HDL kolesterol katabolizmasının hızlanması, küçük, yoğun LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) oluşumundaki yükselme, MetS'in tipik aterojenik dislipidemi bileşenini oluşturmaktadır. Tüm bu faktörler, endotel disfonksiyon ve hipertansiyonla birlikte kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Adipoz doku leptin, adiponektin ve kemerin gibi adipokinleri salgılayan aktif bir endokrin organdır (Trayhurn & Wood, 2004; Fahed ve ark., 2022). Obeziteye bağlı olarak gelişen leptin direnci, adiponektin azalması, renin-anjiyotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve oksidatif stres artışı endokrin disfonksiyona neden olmaktadır (Fahed ve ark., 2022). Adipoz dokudaki endokrin ve inflamatuvar düzensizlikler sonucunda Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar belirteçlerin artması kronik inflamasyonun ilerlemesine yol açmaktadır (Hotamisligil, 2006; Fahed ve ark., 2022). TNF- α 'nın insülin reseptör sinyalizasyonunu bozarak insülin direncini şiddetlendirmesi ve IL-6'nın aterotrombotik süreçleri tetiklemesi MetS'in kardiyovasküler

mortalite ile olan güçlü ilişkisini açıklayan temel mekanizmalardandır (Zhang ve ark., 2002; Fahed ve ark., 2022).

Metabolik Sendrom Tıbbi Beslenme Tedavisi

Enerji kısıtlaması ve kilo yönetimi, MetS için kritik öneme sahiptir (Castro-Barquero ve ark., 2020a). Kilo yönetimi stratejilerinde birincil hedef, ilk altı aylık dönemde vücut ağırlığında %5-10 oranında azalma sağlamaktır. Kanıta dayalı kaynaklar, günlük 500–750 kkal enerji açığının 0,5–1 kg/hafta düzeyinde klinik olarak güvenli ağırlık kaybı sağladığını göstermektedir (Jensen ve ark., 2014; Raynor & Champagne, 2016). Makro besin dağılımının %45–60’ının karbonhidrat, %10–20’sinin protein ve %25–35’inin yağ olarak belirlenmesi uygun görülmektedir (Grundy ve ark., 2005). Bunun yanı sıra diyetin kalitesi de beslenme tedavisinde oldukça önemlidir. İnsülin duyarlılığını artırmak amacıyla düşük glisemik indeksli ve düşük glisemik yüklü kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir. Basit şekerler ve fruktoz içeren işlenmiş gıdalardan kaçınılmalıdır (Augustin ve ark., 2015; Riccardi ve ark., 2022). Diyet posasının 20-30 g/gün alınması, glukoz homeostazı ve dislipidemi yönetimine katkı sağlamaktadır (Reynolds ve ark., 2019; Güldemir, 2022). Diyetin tekli doymamış (MUFA) ve çoklu doymamış (PUFA) yağ asitlerinden zengin olması; doymuş yağ ve trans yağların ise tüketilmemesi veya azaltılması önerilmektedir (Sacks ve ark., 2017). Bunun yanı sıra diyet kalitesinin arttırılması için sodyum alımının sınırlandırılması önerilmektedir (Whelton ve ark., 2018). Diyetle beraber fiziksel aktivitenin artırılması da metabolik bozuklukların düzeltilmesinde önemlidir (Jensen ve ark., 2014).

Bazı beslenme modelleri, metabolik sendromun diyet tedavisinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Akdeniz Diyeti’nde yer alan zeytinyağı, kuruyemiş, meyve, sebze ve şarabın antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri, bu besinlerin yüksek polifenol

içerikleriyle ilişkilendirilmiştir (Medina-Remón ve ark., 2018). DASH Diyeti ise sebze, meyve, tam tahıllar, az yağlı veya yağsız süt ürünleri, baklagiller ve kuruyemiş açısından zengin bir beslenmeyi desteklerken, sodyum, kırmızı et ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimini kısıtlamayı amaçlamaktadır (Castro-Barquero ve ark., 2020a). DASH diyetinin yüksek tansiyon üzerindeki birincil etkisi sodyum kısıtlaması ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra içeriğinde bulunan yüksek miktarda polifenoller, metabolik sendrom bileşenlerine karşı koruyucu etkiler göstermektedir (Akhlaghi, 2020). Her iki diyet modelinin polifenol bakımından zengin olması, MetS'in temel bileşenlerini (insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite) destekleyerek kronik hastalık riskinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Finicelli ve ark., 2019; Akhlaghi, 2020). Akdeniz Diyeti ve DASH diyetine ait bileşenler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Benzer şekilde, Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları (DASH) diyeti de metabolik sendrom için umut verici bir stratejidir (Mahdavi ve ark., 2022). DASH diyeti; sebze, meyve, tam tahıllar, az yağlı veya yağsız süt ürünleri, baklagiller ve kuruyemişlerin tüketimini teşvik ederken, sodyum, kırmızı et ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimini kısıtlanmaktadır (Castro-Barquero ve ark., 2020a). DASH diyetinin yüksek tansiyon üzerindeki birincil etkisi sodyum kısıtlaması ile ilişkilendirilse de, içeriğinde bulunan yüksek miktarda polifenoller, metabolik sendrom bileşenlerine karşı koruyucu etkiler göstermektedir. Meyve ve sebze kaynaklı bu biyoaktif bileşenler, oksidatif stresi azaltarak inflamasyonu hafifletebilir ve insülin direncini iyileştirebilir. Ayrıca, kan basıncının kontrolüne katkı sağlayarak hipertansiyonu kontrol altına alabilir. Dolayısıyla, polifenolden zengin bu diyet modellerinin, metabolik sendromun gelişimini engellemede sinerjik bir etki yarattığı bildirilmektedir (Akhlaghi, 2020).

Tablo 2. Akdeniz Diyeti ve DASH diyetine ait bileşenler

Diyet Modeli	Diyete ait temel bileşenler
Akdeniz Diyeti	Meyveler, sebzeler, (mevsiminde taze ve bölgesel yetiştirilmiş besinler) Tam tahıl ekmeği ve diğer tahıl çeşitleri, Kuru baklagiller, sert kabuklu yemişler ve tohumlar vb. Balık (haftada en az iki porsiyon) Kırmızı et az miktarda ve nadir, yumurta 4 adet/hafta Yağ kaynağı olarak zeytinyağı; Süt ve süt ürünleri (peynir ve yoğurt) ılımlı miktarlarda; Nadir olarak meyveli tatlı, konsantre tatlı ve bal; ve kırmızı şarap az miktarda ve seyrek olarak tercihen öğünlerde.
DASH Diyeti	Tam tahıllar (7-8 porsiyon/gün). Sebze ve meyvelerin artırılması (5-10 porsiyon/gün). Düşük yağlı süt ürünleri (2-3 porsiyon/gün). Fındık, fıstık, ceviz ve badem vb. sert kabuklu yemişler, (4-5 kez/hafta) (30-40 g/1 kez). Sodyum azaltılmalıdır (≤ 2400 mg/gün). Kırmızı et yerine balık/tavuk tercih edilmelidir. Doymuş yağ (enerjinin $\leq 7\%$), kırmızı et, çok az miktarlarda tüketilmelidir. Tatlı ve şekerli meşrubatlar çok az miktarlarda.

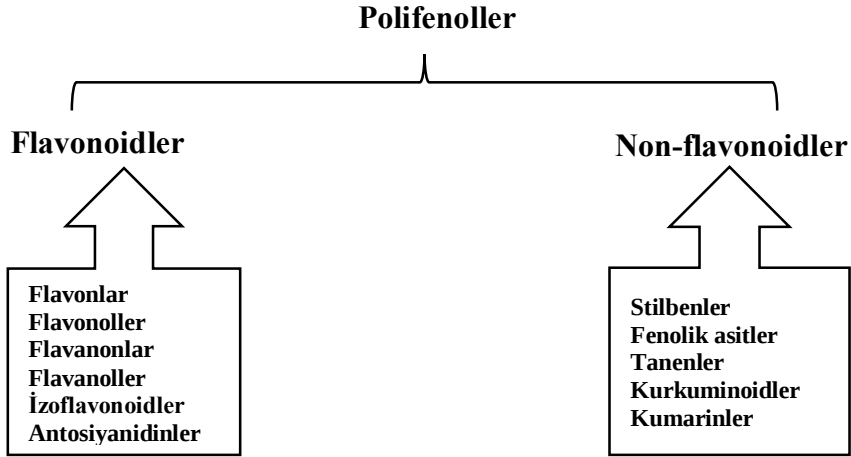
Kaynak: Bach-Faig ve ark., 2011; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), 2006

Polifenoller

Polifenoller, patojen varlığında veya olumsuz iklim koşullarında bitkiler tarafından ikincil metabolitler olarak sentezlenen fenilpropanoid türevleridir (Di Lorenzo ve ark., 2021). İki veya daha fazla hidroksil grubu ve fenolik halkalar içeren büyük bir fitokimyasal gruptur (Gasmi ve ark., 2022). Polifenoller, flavonoidler ve non-flavonoidler olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır (Gasmi ve ark., 2022, Zhang ve ark., 2021). Bu iki grubu birbirinden ayıran heterosiklik C halkasındaki oksidasyon derecesidir. Flavonoidlerde bu halka yapısı mevcuttur. Ancak non-flavonoidlerde heterosiklik C halkası bulunmamaktadır (Gasmi ve

ark., 2022). Bitkisel kaynaklarda bulunan polifenollerin yaklaşık %60'ı flavonoidlerden, %30'u ise fenolik asitlerden oluşmaktadır (Chiva-Blanch & Badimon, 2017, Alkan & Rakıcıoğlu, 2020). Diyet polifenollerini sebzeler, meyveler, bakliyatlar, zeytinyağ, susam yağı, baharatlar, fındık, kahve, çay, kakao, soya, aromatik bitkiler, şarap, birada bulunmaktadır (Chiva-Blanch & Badimon, 2017). Bu polifenoller, midede asidik koşullara ve ince bağırsakta enzimatik hidrolize uğradıktan sonra yaklaşık %5–10 oranında emilerek portal dolaşım ile karaciğere taşınmaktadır. Karaciğerde konjugasyon reaksiyonlarıyla çeşitli metabolitlere dönüştürülerek dolaşıma aktarılmaktadır. Suda çözünen metabolitler böbrekler tarafından atılmaktadır. Emilmeden kalan polifenoller ise kalın bağırsakta mikrobiyal metabolizmaya uğrayarak gastrointestinal sistemden uzaklaştırılmaktadır (Ahmad ve ark., 2022).

Şekil 1. Polifenollerin sınıflandırılması



Kaynak: (Gasmi ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2021)

Polifenoller, MetS ile ilişkili hücresel süreçleri IR/IRS-1–PI3K/AKT ve AMPK aracılı sinyal yollarını düzenlemektedir. AMPK aktivasyonu, NRF2 üzerinden antioksidan yanıtı arttırmaktadır. PPARα/PGC-1α yoluyla lipoliz desteklenmektedir ve SREBP-1C'nin baskılanması ile lipogenezis azalmaktadır. Bunun

yanı sıra polifenoller, TLR4 aracılı NF- κ B ve MAPK aktivitesini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düşürmektedir. Böylece inflamasyonun hafiflemesine katkı sağlamaktadır (Tian ve ark., 2020; Amiot ve ark., 2016).

Flavonoidler ve Non-flavonoidler

Flavonoidler, iki benzen halkasının (A ve B halkaları) merkezi üç karbonlu zincir aracılığıyla birbirine bağlanması sonucunda oluşan C6-C3-C6 iskelet yapısı ile karakterize bileşik grubu olarak tanımlanmaktadır. Non-flavonoidler ise bir veya daha fazla fenol grubu içeren ve C6-C3-C6 iskelet yapısı olmayan bileşik sınıfını ifade etmektedir (Zhang ve ark., 2021). Renk, koku ve lezzet özelliklerinden sorumlu ikincil metabolitlerdir (Dias ve ark., 2021). Bu polifenoller bitkilerde, hücre büyümesini düzenleyerek polinatör böcekleri çekmek, biyotik ve abiyotik streslere karşı koruma sağlamak gibi birçok işlevi yerine getirmektedir. İnsanlarda ise antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser, antidiyabetik, antibakteriyel, antiparaziter, antiviral, kardiyoprotektif, nöroprotektif, immünmodülatör ve yaşlanmaya karşı koruyucu gibi biyoaktif özelliklerinden kaynaklanan çok çeşitli sağlık yararları ile ilişkilendirilmektedir (Dias ve ark., 2021). Flavonoidler ve non-flavonoidler şekil 1'deki gibi alt sınıflara ayrılmaktadır (Zhang ve ark., 2021). Bu polifenollerin başlıca diyet kaynakları Tablo 3'te sunulmuştur (Heghes ve ark., 2022; Silvestro ve ark., 2021).

Tablo 3. Flavonoidlerin ve non-flavonoidlerin başlıca diyet kaynakları

Alt sınıf	Başlıca diyet kaynakları
Flavonoidler	
Flavonlar	Kereviz, enginar, pancar, havuç, zeytin, acı biberler, maydanoz, kekik, biberiye, mercanköşk, papatya
Flavonoller	Üzüm, kuş üzümü, dut, kiraz, erik, nar, elma, kayısı, yaban mersini, ginkgo biloba, kızılçık, böğürtlen çilek, brokoli, kereviz, brüksel lahanası, karalahana, yeşil fasulye, ıspanak, marul, pırasa, kapari, zeytin, frenk soğanı, soğan, kırmızı soğan, bezelye, tatlı patates yaprağı, Hartwort yaprağı, şalgam (yeşil), hindiba, domates, kuzukulağı yaprağı, dereotu, rezene, Fasulye, karabuğday, kırmızı şarap, çay (yeşil ve siyah), kakao tozu
Flavanonlar	Limon, misket limon, portakal, greyfurt, mandalina, nane, kaju fıstığı
Flavanoller	Elma, kayısı, üzüm, şeftali, nektari, erik, böğürtlen, ahududu, kiraz, yaban mersini, kuru üzüm, kakao, kahve, kızılçık, bitter ve sütlü çikolata, yeşil ve siyah çay, armut, ıspanak, kırmızı ve beyaz şarap
İzoflavonoidler	Üzüm çekirdeği ve kabuğu, soya ürünleri ve kurubaklagiller
Antosiyanidinler	Elma, böğürtlen, yaban mersini, ahududu, mürver, çilek, kiraz, kuş üzümü, kızılçık, nar suyu, üzüm, şeftali, erik, patlıcan, turp, kırmızı lahana, soğan, kırmızı şarap
Non-flavonoidler	
Stilbenler	Üzüm, dutgiller, ravent, kırmızı şarap, fıstık
Fenolik asitler	Yaban mersini, tahıl taneleri, kiraz, nar, kızılçık, ahududu, üzüm, çilek, tarçın, kahve, zencefil, zeytin, portakal, limon, greyfurt, şeftali, armut, ananas, erik, patates, ıspanak, marul, ayçiçeği tohumu, zerdeçal ve diğer baharatlar (kekik, biberiye, adaçayı vb.), çikolata, şarap, yeşil çay, ceviz
Tanenler	Çavdar, buğday, yulaf, arpa, soya fasulyesi, kayısı, çilek, brokoli, lahana, kuruyemişler, tohumlar
Kurkuminoidler	Zerdeçal, zencefil
Kumarinler	Kasya tarçını, maydanoz, kereviz, turuncgiller, bazı baklagiller, bitki çayları, kahve, zeytinyağı, kuruyemişler, şarap ve çay

Kaynak: (Amiot ve ark., 2016; Alkan & Rakıcıoğlu, 2020; Heghes ve ark., 2022; Silvestro ve ark., 2021).

Metabolik Sendrom Yönetiminde Polifenollerin Rolü

Toplam Diyet Polifenolleri

Toplam diyet polifenol alımı, çoklu biyolojik hedefler üzerindeki etkileri nedeniyle metabolik sendromun kardiyometabolik bileşenlerinin modülasyonunda giderek artan bir ilgi odağı hâline gelmiştir. Özellikle oksidatif stres, endotel fonksiyonu, kan basıncı regülasyonu ve lipid-glukoz metabolizması üzerindeki bütüncül etkileri, polifenollerin klinik sonuçlarla ilişkisini inceleyen çalışmaları ön plana çıkarmaktadır.

PREDIMED (PREvencion con DIeta MEDiterranea) bağlamında yürütülen çalışmada idrar ile atılan toplam polifenol miktarı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında ters orantı gözlenmiştir (Medina-Remon ve ark., 2011). Castro-Barquero ve arkadaşları (2020b) tarafından, MetS'li 6.633 yetişkini içeren PREDIMED-Plus çalışması verileri analiz edilmiştir. Diyetle alınan toplam polifenollerin ve alt gruplarının metabolik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgular, toplam polifenol alımının özellikle HDL kolesterol seviyelerini artırmada etkili olduğunu, stilben ve lignan gibi spesifik alt grupların ise kan basıncı ve açlık glukoz seviyelerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Kiyimba ve ark. (2023) tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında, polifenol tüketiminin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını klinik olarak önemli düzeyde düşürdüğü tespit edilmiştir. Bu hipotansif etkinin, polifenollerin nitrik oksit biyoyararlanımını artırarak güçlü vazodilatasyonu desteklemesi ve flavonoidlerin (özellikle flavonollerin) anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesini inhibe etmesi ile açıklanmaktadır. Obezite yönetiminde diyet polifenolleri etkinliğini değerlendiren klinik deneylerin meta-analizinde, polifenol alımı ile vücut ağırlığının, beden kütle indeksinin ve bel çevresinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (Zhang ve ark., 2023). Benzer başka bir çalışmada, yüksek düzeyde diyet polifenol

tüketimi; BKİ, bel çevresi ve kan glukozu olmak üzere çeşitli sağlık göstergelerini iyileştirerek MetS riskini anlamlı ölçüde azaltmaktadır (Grosso ve ark., 2017). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, toplam diyet polifenol alımının kan basıncı, lipit profili, glukoz metabolizması ve vücut kompozisyonu üzerindeki olumlu etkileri aracılığıyla metabolik sendromun önlenmesi ve yönetiminde önemli bir beslenme stratejisi sunduğu anlaşılmaktadır.

Antosiyanin

Flavonoid ailesinin bir üyesi olan antosiyaninler, çeşitli meyve ve sebzelerde kırmızı, turuncu, mavi, mor ve siyah renklenmeyi sağlayan suda çözünebilen vakuoler pigmentlerdir (Song ve ark., 2023). Antosiyaninler, antosiyanidinlerin glikozitlenmiş formudur. Her bitki türü, genetik olarak kendine özgü bir antosiyanidin profiline sahiptir. Buna bağlı olarak antosiyaninlerin kimyasal yapıları türler arasında farklılık gösterdiğinden, bu gruba özgü tek bir kimyasal formül tanımlamak mümkün değildir (Oteiza ve ark., 2023). Antosiyaninlerin antioksidan, antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik etkilere sahip olduğu ve obeziteyle ilişkili kronik hastalık riskini azaltabileceği ifade edilmektedir (Song ve ark., 2023).

Yang ve arkadaşları (2017) tarafından 138 katılımcı ile yürütülen randomize kontrollü çalışmada, prediyabetli veya henüz tedavi görmemiş yeni tanı diyabetik yetişkinlere 12 hafta boyunca 320 mg/gün saflaştırılmış antosiyanin verilmiştir. Bu uygulama ile antosiyanin grubunda HbA1c, LDL kolesterol, Apo A-I ve ApoB düzeylerinde anlamlı bir azalma sağlanmıştır. Randomize, plasebo kontrollü başka bir çalışmada, yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında standart tedavi ile birlikte antosiyanin takviyesinin (24 hafta, 320 mg/gün) trigliserit, LDL kolesterol, açlık plazma glukozu ve oksidatif stres belirteçlerini önemli ölçüde düşürdüğü saptanmıştır.

(Li ve ark., 2015). Diyet polifenolleri ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen 20 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde; flavonoid alt sınıfları değerlendirildiğinde, diyetle yüksek düzeyde antosiyanin alımının, düşük alıma kıyasla hipertansiyon riskini %8 oranında azalttığı bildirilmiştir (Godos ve ark., 2019). Yaban mersini kaynaklı antosiyanin takviyesinin etkinliğinin değerlendirildiği bir fare model çalışmasında; söz konusu bileşiğin, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu modüle ederek insülin duyarlılığını önemli ölçüde artırdığı rapor edilmiştir (Morissette ve ark., 2020).

Resveratrol

Resveratrol (3,4',5-trihidroksistilben) soya, şarap, dut, yaban mersini, kıvılcık (cranberry), frenk üzümü, taze üzüm, yer fıstığı, antep fıstığı gibi bitkilerde doğal olarak üretilen stilben yapısına sahip polifenoldür (Breuss ve ark., 2019; Ohishi ve ark., 2021). Cis ve trans olmak üzere iki izomerik formda bulunur. Baskın olan ve terapötik etkisi yüksek olan trans formu, kırmızı üzüm suyunda bulunan ana formdur (Ohishi ve ark., 2021; Shaito ve ark., 2020). Resveratrolün antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, gastroprotektif, kardiyoprotektif ve yaşlanmaya karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır (Breuss ve ark., 2019).

Batista-Jorge ve ark. (2020), obez yetişkinlerde ($BKİ \geq 30$ kg/m²) standart diyet ve egzersiz programına ek olarak günde 250 mg resveratrol kullanımını incelemiştir. Üç ay süren çalışma sonunda, resveratrol takviyesinin lipit profilini (total kolesterol, HDL ve VLDL) anlamlı düzeyde iyileştirdiği saptanmıştır.

Metabolik sendromlu 24 hastada yapılan plasebo kontrollü çalışmada, yemeklerden önce alınan 500 mg trans-resveratrolün (günde 3 kez); hem antropometrik ölçümleri (ağırlık, BKİ, bel çevresi) hem de insülin profilini (AUC ve sekresyon) iyileştirdiği rapor edilmiştir (Méndez-del Villar ve ark., 2014). Metabolik sendromda resveratrol kullanımını inceleyen Asgary ve

arkadaşlarının (2019) gerçekleştirdikleri meta-analiz sonucunda; takviyenin glikoz ve bel çevresi ölçümlerinde anlamlı bir fark yarattığını ortaya koymuştur.

Kuersetin

Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon), çoğunlukla glikozit formunda bulunan tipik bir flavonol bileşenidir. Günlük kuersetin alımının 10-100 mg düzeyinde olduğu belirtilmektedir. Kuersetin soğan, yeşil çay, elma, deniz ığdesi, alıç, karabuğday ve kırmızı şarap gibi birçok bitki ve besinde yaygın olarak bulunmaktadır (Zhang ve ark., 2021). Antioksidan, antiinflatuar, antiviral, antidepresan ve antiobezitik özelliklere sahip olan kuersetinin kanser, diyabet, astım, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda terapötik etkileri olduğu bilinmektedir (Sato ve ark., 2020; Shi ve ark., 2020).

Hayvanlar üzerinde yapılan birçok deneyde kuersetinin hipoglisemik özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir. Kuersetinin 14-70 gün boyunca 15-100 mg/kg/gün düzeyinde uygulanmasının, pankreas adacıklarının yenilenmesini destekleyerek insülin direnci ve glukoz metabolizmasında iyileşme sağladığı saptanmıştır (Shi ve ark., 2020; Naz ve ark., 2023). Yapılan bir çalışmada, 10 hafta boyunca db/db farelerine farklı dozlarda kuersetin uygulanmıştır. Kuersetin vücut ağırlığının azalmasına, açlık kan şekeri, HOMA-IR ve serum insülin düzeylerinin düşmesine katkı sağlamıştır. Bunun yanı sıra kuersetinin bağırsak bariyerini onarabileceği ve bağırsak mikrobiotasını düzenleyebileceği ifade edilmiştir (Yuan ve ark., 2024). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada BKİ'si 23-30 kg/m² arasında olan sağlıklı katılımcılar 12 hafta boyunca kuersetinden zengin soğan tozunu (9g/gün) tüketmiştir. Bunun sonucunda HDL kolesterolü düşük olan katılımcıların visseral yağ alanı önemli düzeyde azalmıştır. Ayrıca plasebo grubuna kıyasla soğan tozu tüketen grubun alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi

daha düşük bulunmuştur (Nishimura ve ark., 2019). Brüll ve arkadaşları (2015) tarafından yürütülen bir araştırmada, prehipertansiyon ve evre 1 hipertansiyonu olan aşırı kilolu-obez katılımcılara 6 hafta boyunca 162 mg/gün kuersetin kapsül verilmiştir. Kuersetin kapsülün, hipertansiyonlu hastalarda ayaktan ölçülen kan basıncı değerini düşürerek kardiyoprotektif bir etki gösterebileceği ifade edilmiştir. Yapılan başka bir araştırmada, aşırı kilolu ve obez katılımcılara 12 hafta boyunca 100 mg/gün kuersetin kapsül kullanımı sonrasında vücut ağırlığı ve yağ yüzdesi azalmıştır. Bunun yanı sıra kan şekeri, leptin düzeyleri azalmıştır ve dinlenme halindeki enerji harcaması, solunum katsayısı artmıştır (Lee ve ark., 2016). Zahedi ve ark. (2013), tip 2 diyabetli kadınlarda 10 hafta süresince alınan günlük 500 mg kuersetinin; sistolik kan basıncını ve inflamatuvar belirteçleri (TNF- α , IL-6) anlamlı ölçüde düşürdüğünü bildirmiştir.

Kurkumin

Kurkumin (1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksi fenol)-1,6-heptadien-3,5-dion), turuncu-sarı renkli, silindirik, dallı, aromatik rizom oluşturan bir bitkiden elde edilen kurkuminoid grubu bir bileşiktir. Bu bitki, zerdeçal (*Curcuma longa L.*) ve zencefili (*Zingiber officinale Rosc.*) içeren Zingiberaceae familyasına aittir (Badagliacca ve ark. 2025). Bu biyoaktif bileşen antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antiviral ve antiobezite etkilerine sahiptir (Lu ve ark., 2020).

Kurkuminin temel alındığı klinik çalışmalarda lipit ve glisemik profilleri iyileştirdiği (Rahmani ve ark., 2016), serum trigliserit konsantrasyonlarını azalttığı (Mohammadi ve ark., 2013), leptin ve adiponektin seviyelerini düzenlediği (Mirhafez ve ark., 2019) ve interlökin-13 (IL-13) konsantrasyonunu artırdığı (Campbell ve ark., 2017) gösterilmiştir. Di Pierro ve arkadaşlarının (2015) randomize kontrollü çalışması, kurkuminin metabolik

sendromlu hastalarda ağırlık kaybını desteklediği ve omental yağ dokusunu azalttığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde, kurkumin takviyesinin fazla kilolu ve obez tanısı almış adolesan kızlarda antropometrik ölçümler (BKİ, bel ve kalça çevresi) ve lipit profili (HDL, Trigliserit/HDL oranı) üzerinde olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (Saraf-Bank ve ark., 2019). Başka bir randomize çalışmada ise 30 günlük kurkumin uygulamasının (500 mg/gün) obez bireylerin serum inflamatuvar sitokinleri IL-1 β ve IL-4 düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (Ganjali ve ark., 2014).

Tangeretin

Tangeretin (5,6,7,8,4'-pentametoksiflavon), polimetoksiflavon olarak sınıflandırılan bir flavonoiddir. En zengin diyet kaynakları mandalina, portakal ve greylift gibi turuncgillerdir (Yuenyong ve ark., 2025; Toledo ve ark., 2024). Antioksidan, antiinflamatuvar, antitümör, hepatoprotektif ve nöroprotektif etkiler gibi çeşitli faydalı biyolojik aktivitelere sahiptir (Ashrafizadeh ve ark., 2020).

Yüksek yağlı diyet ile indüklenen MetS'li sıçanlara 4 hafta boyunca uygulanan tangeretin (25 mg/kg) vücut ağırlığını, karaciğer ağırlığını ve yağ doku ağırlığını azalttığı gözlenmiştir. Bunun yanı sıra toplam trigliserid, toplam kolesterol, serbest yağ asitlerinde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca adiponektin ve HDL kolesterol düzeyi artmıştır (Yuenyong ve ark., 2025). Yapılan başka bir çalışmada, diyabetik farelere 30 gün boyunca uygulanan tangeretin (25/50 mg/kg) insülin duyarlılığını ve glukoz homeostazını iyileştirdiği tespit edilmiştir (Guo ve ark., 2020). Başka bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetle beslenen farelere tangeretin (100 mg/kg) uygulanmasının *Bacteroides* ve *Lactobacillus* suşlarını arttırarak bağırsak disbiyozunu azalttığı, insülin direnci ve glukoz intoleransını düzelttiği, vücut ağırlığı ve

karaciğer yağlanmasını azalttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak obezite fenotipinde belirgin bir iyileşme saptanmıştır (Chen ve ark., 2022).

Naringenin

Naringenin (4',5,7-trihidroksiflavon) turunçgil türleri, domatesler ve smyrna türü *Ficus carica*'ya ait incirler gibi bazı yenilebilir meyvelerde baskın olarak bulunan dihidroflavanon bileşenidir (Salehi ve ark., 2019; Cai ve ark., 2023). Mevcut araştırmalar naringenin antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, nöroprotektif, hepatoprotektif özelliklere sahip olduğunu kanıtlamıştır (Motallebi ve ark., 2022).

Obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, 8-12 hafta boyunca günde üç kez 49 mg naringenin içeren yarım greyfurt tüketmenin; vücut ağırlığını, bel çevresini, toplam kolesterolü ve LDL'yi önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Dow ve ark., 2012). Bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre, metabolik sendromlu fare modellerinde naringenin müdahalesinin kan glukozunu, toplam kolesterolü ve trigliseriti önemli ölçüde azalttığı ve vücut ağırlığını iyileştirdiği bildirilmiştir (Sha ve ark., 2025).

Epigallokateşin gallat

Epigallokateşin gallat (EGCG) yeşil, kırmızı, beyaz, siyah ve oolong çayları olmak üzere keçiboynuzu unu, böğürtlen, elma, ahududu, kuru erik, antep fıstığı, şeftali ve avokado gibi besinlerde bulunan flavanol bileşenidir (Hidalgo-Lozada ve ark., 2024; Vrânceanu ve ark., 2023). EGCG'nin bu besinlerden özellikle yeşil çaydaki miktarı daha fazladır ve toplam kateşin miktarının %50'sini oluşturmaktadır (Vrânceanu ve ark., 2023; Almatroodi ve ark., 2020). Bilimsel literatürde EGCG'nin farmasötik özellikleri arasında antimikrobiyal, antikanser, antiinflamatuvar ve antiobezitik etkileri vurgulanmaktadır (Mehmood ve ark., 2022).

Li ve ark. (2018), yüksek yağlı diyetle beslenen farelere 20 hafta boyunca 50 ve 100 mg/kg düzeyinde EGCG uygulamıştır. Bu uygulamanın lipit profilini iyileştirdiği, yağ asidi sentez genlerini baskılayarak beyaz yağ dokusundaki lipoliz ve oksidasyon genlerini artırdığı saptanmıştır. Obez bireylerin dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada, 8 hafta boyunca uygulanan 150 mg/gün epigallokateşin gallat (EGCG) takviyesinin başlangıç değerlerine kıyasla açlık plazma trigliserit konsantrasyonlarında, sistolik ve diyastolik kan basıncında azalma sağladığı gösterilmiştir (Chatree ve ark., 2021).

Sonuç

Mevcut literatür verileri değerlendirildiğinde, diyet kaynaklı polifenollerin metabolik sendromun önlenmesi ve yönetiminde umut verici bir potansiyele sahip olduğu görülmektedir. Polifenoller, oksidatif stresi azaltma, kronik inflamasyonu baskılama, lipit ve glukoz metabolizmasını düzenleyerek; obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenleri üzerinde iyileştirici etkiler sergilemektedir. Ancak, bu bileşenlerin biyoyararlanımlarının farklılık göstermesi ve bireysel metabolik yanıtların değişkenliği, günümüzde standart bir tüketim önerisi oluşturulmasını engellemektedir. Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, polifenollerin beslenme rehberlerinde daha kesin doz ve kullanım önerileriyle yer alabilmesi için; biyoyararlanım dinamiklerinin, farklı diyet örüntüleri içindeki etkinliklerinin ve uzun vadeli sonuçların incelendiği kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynakça

Abacı, A., Kılıçkap, M., Göksülük, H., Karaaslan, D., Barçın, C., Kayıkçıoğlu, M., ... & Tokgözoğlu, L. (2018). Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 46(7), 591–601.

Ahmad, N., Qamar, M., Yuan, Y., Nazir, Y., Wilairatana, P., & Mubarak, M. S. (2022). Dietary polyphenols: Extraction, identification, bioavailability, and role for prevention and treatment of colorectal and prostate cancers. *Molecules*, 27(9), 2831.

Akhlaghi, M. (2020). Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH): Potential mechanisms of action against risk factors of the metabolic syndrome. *Nutrition Research Reviews*, 33(1), 1–18.

Alberti, K. G. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059–1062.

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... & Smith Jr, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640–1645.

Alkan, Ş. B., & Rakıcıoğlu, N. (2020). Demans ve polifenoller. *Sağlık ve Toplum*, 30(3), 11–20.

Almatroodi, S. A., Almatroudi, A., Khan, A. A., Alhumaydhi, F. A., Alsahli, M. A., & Rahmani, A. H. (2020). Potential therapeutic targets of Epigallocatechin Gallate (EGCG), the most abundant

catechin in green tea, and its role in the therapy of various types of cancer. *Molecules*, 25(14), 3146.

Ambroselli, D., Masciulli, F., Romano, E., Catanzaro, G., Besharat, Z. M., Massari, M. C., ... & Mannina, L. (2023). New advances in metabolic syndrome, from prevention to treatment: The role of diet and food. *Nutrients*, 15(3), 640.

Amiot, M. J., Riva, C., & Vinet, A. (2016). Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: A systematic review. *Obesity Reviews*, 17(7), 573–586.

Angelico, F., Baratta, F., Coronati, M., Ferro, D., & Del Ben, M. (2023). Diet and metabolic syndrome: A narrative review. *Internal and Emergency Medicine*, 18(4), 1007–1017.

Asgary, S., Karimi, R., Momtaz, S., Naseri, R., & Farzaei, M. H. (2019). Effect of resveratrol on metabolic syndrome components: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 20(2), 173–186.

Ashrafizadeh, M., Ahmadi, Z., Mohammadinejad, R., & Ghasemipour Afshar, E. (2020). Tangeretin: A mechanistic review of its pharmacological and therapeutic effects. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 31(4), 20190191.

Augustin, L. S., Kendall, C. W., Jenkins, D. J., Willett, W. C., Astrup, A., Barclay, A. W., ... & Poli, A. (2015). Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(9), 795–815.

Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., ... & Serra-Majem, L. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*, 14(12A), 2274–2284.

Badagliacca, R., Fazio, M., Stagno, F., Mirabile, G., Gerace, D., & Allegra, A. (2025). Curcumin and acute myeloid leukemia: Synergistic effects with targeted therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(19), 9700.

Batista-Jorge, G. C., Barcala-Jorge, A. S., Silveira, M. F., Lelis, D. F., Andrade, J. M. O., de Paula, A. M. B., ... & Santos, S. H. S. (2020). Oral resveratrol supplementation improves metabolic syndrome features in obese patients submitted to a lifestyle-changing program. *Life Sciences*, 256, 117962.

Bloomgarden, Z. T. (2003). American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care*, 26(4), 1297–1303.

Breuss, J. M., Atanasov, A. G., & Uhrin, P. (2019). Resveratrol and its effects on the vascular system. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1523.

Brüll, V., Burak, C., Stoffel-Wagner, B., Wolfram, S., Nickenig, G., Müller, C., ... & Egert, S. (2015). Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: A randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *British Journal of Nutrition*, 114(8), 1263–1277.

Cai, J., Wen, H., Zhou, H., Zhang, D., Lan, D., Liu, S., ... & Zhang, J. (2023). Naringenin: A flavanone with anti-inflammatory and anti-infective properties. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164, 114990.

Campbell, M. S., Berrones, A. J., Krishnakumar, I. M., Charnigo, R. J., Westgate, P. M., & Fleenor, B. S. (2017). Responsiveness to curcumin intervention is associated with reduced aortic stiffness in young, obese men with higher initial stiffness. *Journal of Functional Foods*, 29, 154–160.

Castro-Barquero, S., Ruiz-León, A. M., Sierra-Pérez, M., Estruch, R., & Casas, R. (2020a). Dietary strategies for metabolic syndrome: A comprehensive review. *Nutrients*, 12(10), 2983.

Castro-Barquero, S., Tresserra-Rimbau, A., Vitelli-Storelli, F., Doménech, M., Salas-Salvadó, J., Martín-Sánchez, V., ... & Estruch, R. (2020b). Dietary polyphenol intake is associated with HDL-cholesterol and a better profile of other components of the metabolic syndrome: A PREDIMED-plus sub-study. *Nutrients*, 12(3), 689.

Chatree, S., Sitticharoon, C., Maikaew, P., Pongwattanapakin, K., Keadkraichaiwat, I., Churintaraphan, M., ... & Tapechum, S. (2021). Epigallocatechin gallate decreases plasma triglyceride, blood pressure, and serum kisspeptin in obese human subjects. *Experimental Biology and Medicine*, 246(2), 163–176.

Chen, Q., Wang, D., Gu, Y., Jiang, Z., & Zhou, Z. (2022). Tangeretin prevents obesity by modulating systemic inflammation, fat browning, and gut microbiota in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 101, 108943.

Chiva-Blanch, G., & Badimon, L. (2017). Effects of polyphenol intake on metabolic syndrome: Current evidences from human trials. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 5812401.

Da Porto, A., Cavarape, A., Colussi, G., Casarsa, V., Catena, C., & Sechi, L. A. (2021). Polyphenols rich diets and risk of type 2 diabetes. *Nutrients*, 13(5), 1445.

Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., & Restani, P. (2021). Polyphenols and human health: The role of bioavailability. *Nutrients*, 13(1), 273.

Di Pierro, F., Bressan, A., Ranaldi, D., Rapacioli, G., Giacomelli, L., & Bertuccioli, A. (2015). Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: Preliminary data of

a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(21), 4195–4202.

Dias, M. C., Pinto, D. C., & Silva, A. M. (2021). Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 26(17), 5377.

Dizaji, B. F. (2018). The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(5), 783–789.

Dow, C. A., Going, S. B., Chow, H. H., Patil, B. S., & Thomson, C. A. (2012). The effects of daily consumption of grapefruit on body weight, lipids, and blood pressure in healthy, overweight adults. *Metabolism*, 61(7), 1026–1035.

Dragsbæk, K., Neergaard, J. S., Laursen, J. M., Hansen, H. B., Christiansen, C., Beck-Nielsen, H., ... & Henriksen, K. (2016). Metabolic syndrome and subsequent risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in elderly women: Challenging the current definition. *Medicine*, 95(36), e4806.

Engin, A. (2017). The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 960, 1–17.

Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 786.

Finicelli, M., Squillaro, T., Di Cristo, F., Di Salle, A., Melone, M. A. B., Galderisi, U., & Peluso, G. (2019). Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5807–5826.

Ganjali, S., Sahebkar, A., Mahdipour, E., Jamialahmadi, K., Torabi, S., Akhlaghi, S., ... & Ghayour-Mobarhan, M. (2014). Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: A randomized controlled trial. *The Scientific World Journal*, 2014, 898361.

Gasmi, A., Mujawdiya, P. K., Noor, S., Lysiuk, R., Darmohray, R., Piscopo, S., ... & Bjørklund, G. (2022). Polyphenols in metabolic diseases. *Molecules*, 27(19), 6280.

Godos, J., Vitale, M., Micek, A., Ray, S., Martini, D., Del Rio, D., ... & Grosso, G. (2019). Dietary polyphenol intake, blood pressure, and hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Antioxidants*, 8(6), 152.

Grosso, G., Stepaniak, U., Micek, A., Stefler, D., Bobak, M., & Pająk, A. (2017). Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study. *European Journal of Nutrition*, 56(4), 1409–1420.

Grundy, S. M., Brewer Jr, H. B., Cleeman, J. I., Smith Jr, S. C., & Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3), 433–438.

Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., ... & Costa, F. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735–2752.

Güldemir, H. H. (2022). Metabolik sendromda tıbbi beslenme tedavisi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 12(2), 366–371.

Gundogan, K., Bayram, F., Gedik, V., Kaya, A., Karaman, A., Demir, Ö., ... & Coskun, R. (2013). Metabolic syndrome prevalence

according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Archives of Medical Science*, 9(2), 243–253.

Guo, J., Chen, J., Ren, W., Zhu, Y., Zhao, Q., Zhang, K., ... & Li, K. (2020). Citrus flavone tangeretin is a potential insulin sensitizer targeting hepatocytes through suppressing MEK-ERK1/2 pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 529(2), 277–282.

Heghes, S. C., Vostinaru, O., Mogosan, C., Miere, D., Iuga, C. A., & Filip, L. (2022). Safety profile of nutraceuticals rich in coumarins: An update. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 803338.

Hidalgo-Lozada, G. M., Villarruel-López, A., Nuño, K., García-García, A., Sánchez-Nuño, Y. A., & Ramos-García, C. O. (2024). Clinically effective molecules of natural origin for obesity prevention or treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2671.

Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867.

Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., ... & Yanovski, S. Z. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), 2985–3023.

Kiyimba, T., Yiga, P., Bamuwamye, M., Ogwok, P., Van der Schueren, B., & Matthys, C. (2023). Efficacy of dietary polyphenols from whole foods and purified food polyphenol extracts in optimizing cardiometabolic health: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition*, 14(2), 270–282.

Kozan, O., Oguz, A., Abaci, A., Erol, C., Ongen, Z., Temizhan, A., ... & Celik, A. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(4), 548–553.

Lee, J. S., Cha, Y. J., Lee, K. H., & Yim, J. E. (2016). Onion peel extract reduces the percentage of body fat in overweight and obese subjects: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Research and Practice*, 10(2), 175–181.

Lee, M. K., Han, K., Kim, M. K., Koh, E. S., Kim, E. S., Nam, G. E., & Kwon, H. S. (2020). Changes in metabolic syndrome and its components and the risk of type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Scientific Reports*, 10(1), 2313.

Li, D., Zhang, Y., Liu, Y., Sun, R., & Xia, M. (2015). Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *The Journal of Nutrition*, 145(4), 742–748.

Li, F., Gao, C., Yan, P., Zhang, M., Wang, Y., Hu, Y., ... & Sheng, J. (2018). EGCG reduces obesity and white adipose tissue gain partly through AMPK activation in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 389872.

Liang, X., Or, B., Tsoi, M. F., Cheung, C. L., & Cheung, B. M. Y. (2023). Prevalence of metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2011-18. *Postgraduate Medical Journal*, 99(1175), 985–992.

Lu, M., Chen, C., Lan, Y., Xiao, J., Li, R., Huang, J., ... & Ho, C. T. (2020). Capsaicin-the major bioactive ingredient of chili peppers: Bio-efficacy and delivery systems. *Food & Function*, 11(4), 2848–2860.

Mahdavi, A., Mohammadi, H., Bagherniya, M., Foshati, S., Clark, C. C., Moafi, A., ... & Rouhani, M. H. (2022). The effect of the

Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on body composition, complete blood count, prothrombin time, inflammation and liver function in haemophilic adolescents. *British Journal of Nutrition*, 128(9), 1771–1779.

Matsuzawa, Y., Funahashi, T., & Nakamura, T. (2011). The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18(8), 629–639.

Medina-Remón, A., Kirwan, R., Lamuela-Raventós, R. M., & Estruch, R. (2018). Dietary patterns and the risk of obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease, asthma, and neurodegenerative diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(2), 262–296.

Medina-Remón, A., Zamora-Ros, R., Rotchés-Ribalta, M., Andres-Lacueva, C., Martínez-González, M. A., Covas, M. I., ... & Lamuela-Raventós, R. M. (2011). Total polyphenol excretion and blood pressure in subjects at high cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(5), 323–331.

Mehmood, S., Maqsood, M., Mahtab, N., Khan, M. I., Sahar, A., Zaib, S., & Gul, S. (2022). Epigallocatechin gallate: Phytochemistry, bioavailability, utilization challenges, and strategies. *Journal of Food Biochemistry*, 46(8), e14189.

Méndez-del Villar, M., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Pérez-Rubio, K. G., & Lizárraga-Valdez, R. (2014). Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12(10), 497–501.

Mirhafez, S. R., Farimani, A. R., Dehhabe, M., Bidkhor, M., Hariri, M., Ghouchani, B. F. N. M., & Abdollahi, F. (2019). Effect of phytosomal curcumin on circulating levels of adiponectin and leptin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized,

double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*, 28(2), 183–189.

Mohammadi, A., Sahebkar, A., Iranshahi, M., Amini, M., Khojasteh, R., Ghayour-Mobarhan, M., & Ferns, G. A. (2013). Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: A randomized crossover trial. *Phytotherapy Research*, 27(3), 374–379.

Morissette, A., Kropp, C., Songpadith, J. P., Junges Moreira, R., Costa, J., Mariné-Casadó, R., ... & Marette, A. (2020). Blueberry proanthocyanidins and anthocyanins improve metabolic health through a gut microbiota-dependent mechanism in diet-induced obese mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 318(6), E965–E980.

Motallebi, M., Bhia, M., Rajani, H. F., Bhia, I., Tabarraei, H., Mohammadkhani, N., ... & Shakibaei, M. (2022). Naringenin: A potential flavonoid phytochemical for cancer therapy. *Life Sciences*, 305, 120752.

Mozaffarian, D. (2016). Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review. *Circulation*, 133(2), 187–225.

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). (2006). *Your guide to lowering your blood pressure with DASH* (NIH Publication No. 06-4082). U.S. Department of Health and Human Services.

Naz, R., Saqib, F., Awadallah, S., Wahid, M., Latif, M. F., Iqbal, I., & Mubarak, M. S. (2023). Food polyphenols and Type II diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Molecules*, 28(10), 3996.

Neeland, I. J., Lim, S., Tchernof, A., Gastaldelli, A., Rangaswami, J., Ndumele, C. E., ... & Després, J. P. (2024). Metabolic syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 10(1), 77.

Nishimura, M., Muro, T., Kobori, M., & Nishihira, J. (2019). Effect of daily ingestion of quercetin-rich onion powder for 12 weeks on visceral fat: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Nutrients*, 12(1), 91.

Noubiap, J. J., Nansseu, J. R., Lontchi-Yimagou, E., Nkeck, J. R., Nyaga, U. F., Ngouo, A. T., ... & Bigna, J. J. (2022). Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 188, 109924.

Ohishi, T., Fukutomi, R., Shoji, Y., Goto, S., & Isemura, M. (2021). The beneficial effects of principal polyphenols from green tea, coffee, wine, and curry on obesity. *Molecules*, 26(2), 453.

Oteiza, P. I., Cremonini, E., & Fraga, C. G. (2023). Anthocyanin actions at the gastrointestinal tract: Relevance to their health benefits. *Molecular Aspects of Medicine*, 89, 101156.

Pigeot, I., & Ahrens, W. (2025). Epidemiology of metabolic syndrome. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 477(5), 669–680.

Rahmani, S., Asgary, S., Askari, G., Keshvari, M., Hatamipour, M., Feizi, A., & Sahebkar, A. (2016). Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 30(9), 1540–1548.

Raynor, H. A., & Champagne, C. M. (2016). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(1), 129–147.

Reynolds, A., Mann, J., Cummings, J., Winter, N., Mete, E., & Te Morenga, L. (2019). Carbohydrate quality and human health: A

series of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet*, 393(10170), 434–445.

Riccardi, G., Giosuè, A., Calabrese, I., & Vaccaro, O. (2022). Dietary recommendations for prevention and management of metabolic syndrome: Drivers and challenges. *Nutrients*, 14(1), 8.

Rocha, E. (2019). Metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(5), 333–335.

Ross, F. C., Patangia, D., Grimaud, G., Lavelle, A., Dempsey, E. M., Ross, R. P., & Stanton, C. (2024). The interplay between diet and the gut microbiome: Implications for health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 22(11), 671–686.

Sacks, F. M., Lichtenstein, A. H., Wu, J. H., Appel, L. J., Creager, M. A., Kris-Etherton, P. M., ... & Van Horn, L. V. (2017). Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 136(3), e1–e23.

Saklayen, M. G. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*, 20(2), 1–8.

Salehi, B., Fokou, P. V. T., Sharifi-Rad, M., Zucca, P., Pezzani, R., Martins, N., & Sharifi-Rad, J. (2019). The therapeutic potential of naringenin: A review of clinical trials. *Pharmaceuticals*, 12(1), 11.

Saraf-Bank, S., Ahmadi, A., Paknahad, Z., Maracy, M., & Nourian, M. (2019). Effects of curcumin on cardiovascular risk factors in obese and overweight adolescent girls: A randomized clinical trial. *Sao Paulo Medical Journal*, 137(5), 414–422.

Sato, S., & Mukai, Y. (2020). Modulation of chronic inflammation by quercetin: The beneficial effects on obesity. *Journal of Inflammation Research*, 13, 421–431.

Scuteri, A., Laurent, S., Cucca, F., Cockcroft, J., Cunha, P. G., Mañas, L. R., ... & Nilsson, P. M. (2015). Metabolic syndrome across Europe: Different clusters of risk factors. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(4), 486–491.

Sha, Z., Suhui, W., Yueyao, L., Keyuan, L., Xioawen, G., Guangning, K., & Ullah, A. (2025). Unlocking the potential of naringenin: A systematic review and meta-analysis of its impact on obesity-related disorders in mice models. *Journal of Future Foods*, 1, 1–10.

Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., ... & Pintus, G. (2020). Potential adverse effects of resveratrol: A literature review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2084.

Shi, T., Bian, X., Yao, Z., Wang, Y., Gao, W., & Guo, C. (2020). Quercetin improves gut dysbiosis in antibiotic-treated mice. *Food & Function*, 11(9), 8003–8013.

Silvestro, S., Sindona, C., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2021). A state of the art of antioxidant properties of curcuminoids in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3168.

Song, W., Yuan, Q., Wang, Y., Mai, M., Luo, M., & Guo, H. (2023). Anthocyanin supplementation improves obesity-related inflammatory characteristics: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Research*, 116, 1–11.

Tian, C., Hao, L., Yi, W., Ding, S., & Xu, F. (2020). Polyphenols, oxidative stress, and metabolic syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 7398453.

Toledo, R., Tomás-Navarro, M., Yuste, J. E., Crupi, P., & Vallejo, F. (2024). An update on citrus polymethoxyflavones: Chemistry,

metabolic fate, and relevant bioactivities. *European Food Research and Technology*, 250(8), 2179–2192.

Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 92(3), 347–355.

Vrânceanu, M., Hegheș, S. C., Cozma-Petruț, A., Banc, R., Stroia, C. M., Raischi, V., ... & Filip, L. (2023). Plant-derived nutraceuticals involved in body weight control by modulating gene expression. *Plants*, 12(12), 2273.

Wan, S., Luo, J., Zhu, Y., An, P., Luo, Y., & Xing, Q. (2024). The effect of antioxidant polyphenol supplementation on cardiometabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 16(23), 4206.

Wang, S., Du, Q., Meng, X., & Zhang, Y. (2022). Natural polyphenols: A potential prevention and treatment strategy for metabolic syndrome. *Food & Function*, 13(19), 9734–9753.

Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., ... & Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/P CNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), e127–e248.

World Health Organization. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization.

Yang, L., Ling, W., Yang, Y., Chen, Y., Tian, Z., Du, Z., ... & Yang, L. (2017). Role of purified anthocyanins in improving

cardiometabolic risk factors in Chinese men and women with prediabetes or early untreated diabetes—A randomized controlled trial. *Nutrients*, 9(10), 1104.

Yuan, M., Sun, T., Zhang, Y., Guo, C., Wang, F., Yao, Z., & Yu, L. (2024). Quercetin alleviates insulin resistance and repairs intestinal barrier in db/db mice by modulating gut microbiota. *Nutrients*, 16(12), 1870.

Yuenyong, I., Potue, P., Maneesai, P., Khamsekaew, J., Manimmanakorn, A., Iampanichakul, M., & Pakdeechote, P. (2025). Tangeretin unravels metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in rats by enhancing the IRS/Akt pathway. *Life*, 15(3), 491.

Zahedi, M., Ghiasvand, R., Feizi, A., Asgari, G., & Darvish, L. (2013). Does quercetin improve cardiovascular risk factors and inflammatory biomarkers in women with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled clinical trial. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(7), 777–785.

Zhang, H. H., Halbleib, M., Ahmad, F., Manganiello, V. C., & Greenberg, A. S. (2002). Tumor necrosis factor- α stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*, 51(10), 2929–2935.

Zhang, S., Xu, M., Zhang, W., Liu, C., & Chen, S. (2021). Natural polyphenols in metabolic syndrome: Protective mechanisms and clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 6110.

Zhang, Y., Balasooriya, H., Sirisena, S., & Ng, K. (2023). The effectiveness of dietary polyphenols in obesity management: A systematic review and meta-analysis of human clinical trials. *Food Chemistry*, 404, 134668.

Zimmet, P., Alberti, K. G. M., & Ríos, M. S. (2005). A new International Diabetes Federation (IDF) worldwide definition of the metabolic syndrome: The rationale and the results. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 58(12), 1371–137.

DASH Diyetinin Kan Basıncı ve Vasküler Sistem Fizyolojisi

Dursun Alper YILMAZ¹,

Gökhan DEGE²

1. Giriş

Kan basıncı, organizmanın hemodinamik bütünlüğünü sürdürebilmesi için kritik bir fizyolojik parametredir. Arteriyel basınç, temel olarak kalp debisi (CO) ile sistemik vasküler direncin (SVR) çarpımı şeklinde ifade edilir (DeMers & Wachs, 2023). Bu basıncın belirli sınırlar içinde tutulması, nöral, hormonal, renal ve vasküler sistemlerin birbirine bağlı karmaşık geri bildirim mekanizmalarıyla sağlanır (Shahoud, 2023; Fountain et al., 2023).

Arteriyel basınç sabit bir değer olmaktan uzaktır; gün içinde ve kısa zaman aralıklarında fizyolojik dalgalanmalar meydana gelir. Buna rağmen ortalama arter basıncı (MAP), özellikle beyin, kalp ve böbrek gibi hayati organlara yeterli perfüzyon sağlamak için dar aralıklarda korunur (Magder, 2018). Bu oto-regülasyon üç düzeyde işler: Kısa dönemde baroreseptör yanıtları ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla saniyeler içinde düzenleme gerçekleşir (Shahoud, 2023; Vasquez et al., 1997). Orta dönemde renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS) ve sıvı hacmi kontrolü devreye girerek saatler–günler içinde ayarlama yapılır (Fountain et al., 2023; Triebel & Castrop, 2024). Uzun dönemde ise böbreklerin sodyum-su dengesi, damar duvarında yeniden yapılanma ve hormonal adaptasyon süreçleri kan basıncının sürdürülebilir şekilde kontrolünü sağlar (Delong & Sharma, 2023; Joyce, 2021).

Hipertansiyon, bu düzenleyici ağların bir veya daha fazlasındaki geri bildirim döngülerinin bozulması sonucunda ortaya çıkan multifaktöriyel bir patolojik durumdur. Temel olarak beş biyolojik eksen hipertansiyon gelişimini şekillendirir: sempatik sinir sistemi aktivitesi, renin–anjiyotensin–

1 Res.Asst., Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, alper96@outlook.com, ORCID: 0000-0001-8096-5504

2 Assist.Prof. Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, gdege@agri.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9237-770X

aldosteron sistemi (RAAS), endotel disfonksiyonu, renal sodyum retansiyonu ve oksidatif stres ile inflamasyon.

Sempatik sinir sistemi, kan basıncını en hızlı artırabilen mekanizmalardan biridir. Hipotalamik uyarıların artmasıyla noradrenalin salınımı yükselir; bu süreç kalp atım hızını artırır (pozitif kronotropik etki), miyokardın kasılma gücünü yükseltir (pozitif inotropik etki) ve damar düz kasındaki α_1 -reseptör aktivasyonu aracılığıyla vazokonstriksiyon oluşturur. Kronik stres, obezite veya yüksek sodyum alımı gibi faktörler sempatik çıkışı sürekli yüksek düzeyde tutarak damar tonusunun artmasına, arteriyol duvarında hipertrofi gelişmesine ve kalıcı direnç yükselmesine yol açar (Atay & Çiftçi, 2025; DeLalio et al., 2020; Seravalle & Grassi, 2022). Hipertansiyon modellerinde böbrek, kalp ve iskelet kası vasküler alanlarına artmış sempatik sinyallerin hem renin salınımını uyardığı hem de sodyum tutulmasına aracılık ettiği gösterilmiştir (Sata et al., 2018; Kishi, 2013). Uzun süreli sempatik aktivasyonun arteriyollerde yapısal değişikliklere neden olarak toplam periferik direnci yükselttiği de literatürde güçlü biçimde desteklenmektedir (Parati et al., 2012).

2.1. Renin–Anjiyotensin–Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS), hipertansiyonun biyokimyasal temelini oluşturan en önemli hormonal eksenlerden biridir. Böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden salınan renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür; ardından anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla anjiyotensin II'ye (Ang II) çevrilir (Fountain, Kaur & Lappin, 2023). Angiotensin II kardiyovasküler sistem üzerinde üç temel etkiden sorumludur. Birincisi, AT₁ reseptörlerinin uyarılmasıyla damar düz kasında güçlü bir vazokonstriksiyon oluşturarak sistemik vasküler direnci artırır (Fountain et al., 2023; Pawlonka et al., 2024). İkincisi, adrenal korteksten aldosteron salınımını tetikleyerek böbreklerde sodyum ve su tutulumu sağlar ve böylece plazma volümünü genişletir (Fountain et al., 2023). Üçüncüsü ise merkezi sinir sisteminde noradrenerjik aktiviteyi artırarak sempatik çıkışı yükseltir (Takahashi, 2011). RAAS'ın aşırı aktivasyonu endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, damar duvarında kalınlaşma ve uzun dönemde böbrek hasarı gibi patolojik süreçlerle ilişkilidir (Pawlonka et al., 2024).

2.2. Endotel Disfonksiyonu

Endotel dokusu yalnızca damarların iç yüzeyini kaplayan basit bir bariyer değil; damar tonusunu düzenleyen aktif bir endokrin organ niteliğindedir. Endotel hücreleri nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI₂) ve endotelin-1 gibi biyolojik olarak etkili maddeler sentezler. NO ve PGI₂ belirgin vazodilatör özellik gösterirken endotelin-1 güçlü bir vazokonstriktördür. Hipertansiyonda bu denge bozulur; NO üretimi azalırken endotelin-1 düzeyleri yükselir. Bu durum arteriyel sertlikte artışa, damar yeniden yapılanmasına ve kardiyak yükte yükselmeye neden olur (Oudegeest et al., 2022; Valentini, 2025). Endotel disfonksiyonu çoğu zaman yüksek sodyum alımı, oksidatif stres (özellikle NADPH oksidaz aktivasyonundaki artış), doymuş yağdan zengin diyet ve kronik inflamatuvar durumlarla ilişkilendirilir (Oudegeest et al., 2022).

Bu noktada, bitkisel biyoaktiflerin damar yatağında vazorelaksasyon oluşturabildiğini gösteren deneysel çalışmalar, NO–cGMP yolu ve damar düz kası iyon kanallarının diyet kaynaklı bileşenler tarafından modüle edilebileceğini ortaya koymaktadır (Demirel, 2022a; Demirel, 2022b; Demirel, 2024; Demirel & Yılmaz, 2024).

2.3. Renal Sodyum Retansiyonu

Kan basıncının uzun dönem kontrolünde böbrek merkezi bir role sahiptir. Distal tübüllerde gerçekleşen sodyum geri emilimi; aldosteron, atrial natriüretik peptid (ANP), antidiüretik hormon (ADH) ve basınç diürezi mekanizmaları tarafından düzenlenir (Kim, 2024). Yüksek sodyum alımı bu hassas sistemin eşik değerlerini bozarak böbreğin fazla sodyumu eliminasyon kapasitesini sınırlandırabilir. Bu durumda “tuz duyarlılığı” olarak tanımlanan ve bireyin sodyum alımına karşı aşırı kan basıncı yanıtı geliştirmesiyle karakterize bir fizyolojik fenotip ortaya çıkar (Nishimoto et al., 2024; Shin & Lee, 2021). DASH diyeti gibi düşük sodyumlu beslenme modellerinin bu patolojik döngüyü kırabilmesi, tuz duyarlılığının klinik önemini daha da belirgin kılar.

2.4. Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Hipertansiyon, kronik bir redoks dengesizliğinin eşlik ettiği metabolik bir inflamasyon durumudur. NADPH oksidaz, ksantin oksidaz ve mitokondriyal kaynaklı serbest radikal üretimi, özellikle süperoksit anyonunun artışı, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltarak vasküler gevşeme kapasitesini düşürür (Schulz et al., 2011; Touyz, 2020). Azalan NO düzeyi damar sertliğini

arttırırken eşzamanlı olarak inflamatuvar yanıtı tetikler. Damar duvarında NF- κ B, IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar mediatörlerin yükselmesi, hipertansiyonun yalnızca mekanik bir basınç artışı değil, aynı zamanda belirgin bir inflamatuvar ve metabolik bozukluk olduğunu göstermektedir (Silva et al., 2012; Daiber & Chlopicki, 2020).

3. Beslenmenin Bu Sistemler Üzerindeki Etkisi

Beslenme, yukarıda sayılan sistemlerin hepsini doğrudan etkiler. Fizyolojik olarak, makro ve mikro besinler şu akslar üzerinden kan basıncı regülasyonuna katılır:

Besin Grubu	Etki Mekanizması	Sonuç
Sodyum	Plazma volümünü artırır, RAAS aktivasyonunu değiştirir	Basınç artışı
Potasyum	Na ⁺ atılımını artırır, RAAS baskılanır, damar gevşetir	Basınç azalması
Magnezyum	Kalsiyum antagonisti, damar gevşetici etkiler	Basınç azalması
Kalsiyum	Renin baskılar, vasküler tonusu dengeler	Basınç azalması
Omega-3 yağ asitleri	Prostaglandin sentezinde değişim, antiinflamatuvar etki → damar esnekliği artar	Basınç azalması
Antioksidanlar	NO biyoyararlanımını artırır, endotel fonksiyonunu iyileştirir	Basınç azalması

3.1. DASH Diyetinin Fizyolojik Temeli ve Elektrolit Mekanizmaları

3.1.1. DASH Diyetinin Temel Fizyolojik Yaklaşımı

DASH diyeti, tek bir biyolojik mekanizmayla açıklanamayacak kadar çok yönlü bir beslenme modelidir ve kardiyovasküler sistemde multisistemik bir dengeleme stratejisi sunar (Filippou et al., 2020). Diyetin fizyolojik temeli dört ana eksenle şekillenir: renal elektrolit homeostazi, endotel fonksiyonu ve nitrik oksit (NO) sentezi, nörohormonal düzenleme (özellikle sempatik sistem

ve RAAS aktivitesi) ve metabolik süreçler (oksidatif stres, glukoz–insülin dengesi ve inflamasyon). Bu eksenlerin eş zamanlı etkilenmesi hem sistolik hem diyastolik kan basıncının normalize edilmesini sağlar (AlShanableh & Ray, 2024). Sodyumun azaltılması ve potasyum, magnezyum ile kalsiyumun artırılması RAAS aktivitesini, endotel fonksiyonunu ve renal sodyum–su dengesini doğrudan etkileyerek DASH diyetinin kan basıncı üzerindeki temel fizyolojik etkilerini oluşturur (Houston & Harper, 2008).

3.1.2. Elektrolit Mekanizmaları

DASH diyetinin elektrolit düzenlemeleri kan basıncı kontrolünde merkezi bir role sahiptir. Potasyum alımının artırılması hem renal sodyum atılımını uyarak RAAS'ı baskılar hem de damar düz kasında hiperpolarizasyon yaratarak gevşemeye katkı sağlar (Filippou et al., 2020). Magnezyumun, damar düz kasına kalsiyum girişini azaltarak gevşemeyi kolaylaştırdığı ve vasküler tonusu düşürdüğü bilinmektedir (AlShanableh & Ray, 2024). Kalsiyum ise renin salınımının baskılanması ve damar tonusunun dengelenmesi yoluyla kan basıncını düzenler (Houston & Harper, 2008). Sodyumun azaltılması plazma hacmini düşürerek basıncı azaltırken, meyve ve sebzelerden gelen antioksidanlar endotel fonksiyonunu iyileştirir ve inflamasyonu azaltır (Dong et al., 2018).

3.1.2.1. Elektrolit Homeostazi: Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} Dengesi

Na^+ Alımı ve Kan Basıncı İlişkisi: Sodyum, ekstrasellüler sıvı hacminin temel belirleyicisidir. Aşırı Na^+ alımı plazma osmolalitesini artırır, antidiüretik hormon (ADH) salınımını uyarır ve distal nefronlarda Na^+ geri emilimini artırarak volüm yüklenmesine yol açar. Bu süreçte renin baskılanmış olsa bile anjiyotensin II sentezi devam eder ve sonuç olarak hipervolemi ile damar sertliği birlikte ilerler (Grillo et al., 2019).

DASH diyeti günlük sodyum alımını yaklaşık 1500–2300 mg ile sınırlar. Bu azaltma iki temel mekanizmayı tetikler: Basınç natriürezisi ile böbrekler daha fazla Na^+ atar ve plazma hacmi azalır. Aynı zamanda düşük sodyum ortamı aort ve karotis baroreseptörlerinin duyarlılığını artırarak sempatik aktivitenin baskılanmasına katkı sağlar. Böylece düşük sodyum + yüksek potasyum kombinasyonu, daha etkili bir natriüretik yanıt üretir (Grillo et al., 2019).

Potasyum, damar düz kası ve böbrek fonksiyonları üzerinden kan basıncını düzenlemede sodyumdan daha güçlü bir rol oynar (Houston & Harper, 2008).

Yüksek K^+ alımı Na^+/K^+ ATPaz aktivitesini artırarak damar düz kas hücrelerini hiperpolarize eder; bu da kalsiyum kanallarının kapanmasını ve vazodilatasyonu beraberinde getirir (Dunn et al., 2005). Ayrıca distal nefronlarda Na^+ geri Emilimi azalır ve natriürezis artar. Potasyumun renin salınımını baskılaması, RAAS aktivitesinin düşmesine katkı sağlar (Houston & Harper, 2008).

K^+ , aldosteron sekresyonunun fizyolojik düzenleyicilerinden biridir. Yüksek K^+ alımı başlangıçta aldosteronu artırarak Na^+ atılımını yükseltir; ancak plazma hacmindeki düzenleme ile aldosteron seviyeleri yeniden dengeye gelir (Houston & Harper, 2008).

Magnezyum damar düz kas hücrelerinde doğal bir kalsiyum antagonisti gibi davranır ve kalsiyum girişini sınırlayarak vazodilatasyona yardımcı olur (AlShanableh & Ray, 2024).

Mg^{2+} , L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe eder, endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini artırır ve eksikliği durumunda sempatik çıkış ile RAAS aktivasyonu yükselir (AlShanableh & Ray, 2024). DASH diyetinin tam tahıl, baklagil ve yeşil yapraklı sebze içeriği, Mg^{2+} alımını artırarak hem damar tonusunu düşürür hem de vasküler düz kas hiperaktivitesini önler.

Kalsiyum damar düz kas kontraktilesi ve renin sekresyonu açısından kritik rol oynar (Houston & Harper, 2008). Yeterli Ca^{2+} alımı, jukstaglomerüler hücrelerde renin salınımını baskılar. Kalsiyum eksikliğinde yükselen paratiroid hormon (PTH) renin sekresyonunu artırarak hipertansiyon riskini yükseltebilir. Az yağlı süt ürünlerinden alınan Ca^{2+} , renin aktivitesini dengeleyebilir (Houston & Harper, 2008). Ca^{2+} , myozin hafif zincir kinaz (MLCK) aktivitesini düzenleyerek kasılma–gevşeme dengesinin sağlanmasına katkı verir. Eksikliğinde MLCK sürekli aktif kalır ve arteriyel sertlik artar (Houston & Harper, 2008).

4. DASH Diyeti ve RAAS

DASH diyeti, renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS) üzerinde üç temel mekanizma yoluyla etkili olur: renin salınımının baskılanması, anjiyotensin II üretiminin azaltılması ve aldosteron döngüsünün

normalleşmesi. Bu çok yönlü etki, diyetin düşük sodyum içeriği ile yüksek potasyum ve kalsiyum alımını birlikte sağlaması sayesinde gerçekleşir.

DASH diyeti uygulandığında, yüksek potasyum ve kalsiyum alımı ile düşük sodyum tüketimi kombinasyonu böbreğin jukstaglomerüler hücrelerinden renin salınımını azaltabilir. Çalışmalarda, DASH diyetini uygulayan bireylerde plazma renin aktivitesinin (PRA) kontrol gruplarına göre farklı bir yanıt gösterdiği bildirilmiştir (Maris et al., 2019). Ayrıca potasyumun renin salınımını inhibe ettiği ve bunun RAAS aktivitesinin genel olarak düşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Wang et al., 2022). Bu mekanizmalar, renin düzeyinin baskılanması yoluyla kan basıncının daha stabil hâle gelmesine yardımcı olur.

DASH diyetinin sodyum azalımı ve antioksidan zenginliği, ACE (anjyotensin dönüştürücü enzim) ekspresyonunun dolaylı olarak baskılanmasına katkı sağlar. Düşük sodyum alımının RAAS aktivitesini azalttığı ve anjyotensin II düzeylerinde gerilemeye yol açtığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Rhee et al., 2016). Ayrıca DASH diyetinin sağladığı natriüretik etki, bazı yönleriyle ACE inhibitörlerine benzer bir fizyolojik yanıt oluşturur ve damar düz kasının anjyotensin II'ye duyarlılığını azaltır (Maris et al., 2019). Bu mekanizma sayesinde anjyotensin II kaynaklı vazokonstriksiyon ve sistemik vasküler direnç azalır.

Diyetle sodyumun azaltılması ve potasyumun artırılması kısa dönemde aldosteron üretimini geçici olarak yükseltebilir. Ancak plazma hacmindeki azalma ve negatif geri bildirim mekanizmaları sebebiyle aldosteron düzeyi normal fizyolojik seviyelere geri döner (Bielopolski et al., 2022). DASH diyetine geçildiğinde aldosteron/renin oranının değiştiği ve bunun RAAS'ın modülasyonuna işaret ettiği bildirilmiştir (Perrin et al., 2022). Bu süreçlerin tümü, aldosteron aracılı sodyum tutulumu ve potasyum atılımının dengelenmesine katkı sağlar ve hipertansiyon riskini azaltır.

DASH diyeti, etkisini tek bir mekanizmayla açıklanamayacak kadar kapsamlı bir fizyolojik model üzerine kurar. Bu yaklaşım dört temel biyolojik eksen hedef alır: renal elektrolit homeostazı, endotel fonksiyonu ve nitrik oksit sentezi, nörohormonal düzenleme (özellikle RAAS ve sempatik sistem), ve metabolik süreçler (oksidatif stres, glukoz-insülin dengesi ve inflamasyon) (Svetkey et al., 2011). Bu eksenlerin eşzamanlı etkilenmesi, sistolik ve

diyastolik kan basıncının birlikte normalize edilmesine olanak tanır (Appel et al., 2016).

Sodyum, ekstrasellüler sıvı hacminin temel belirleyicisidir (Grillo et al., 2019). Aşırı sodyum alımı plazma osmolalitesini artırır, ADH salınımını uyarır ve distal tübüllerde sodyum geri emilimini yükseltir. Renin baskılsa bile anjiyotensin II üretimi devam edebilir (Egan et al., 2014), bu durum hipervolemi ve damar sertliğiyle sonuçlanabilir.

DASH diyeti sodyumu 1500–2300 mg/gün düzeyine indirir (National Heart, Lung & Blood Institute, 2022). Bu azalma, basınç natriürezisini artırarak plazma hacmini düşürür (Svetkey et al., 2011). Aynı zamanda düşük sodyum ortamı baroreseptör duyarlılığını artırarak sempatik çıkışı azaltabilir (Appel et al., 2016). Bu nedenle düşük sodyum + yüksek potasyum kombinasyonu güçlü bir natriüretik yanıt oluşturur. Potasyum, kan basıncının düzenlenmesinde sodyumdan daha etkili bir rol oynar (Houston & Harper, 2008).

Potasyum, Na^+/K^+ ATPaz aktivasyonunu artırarak damar düz kas hücrelerini hiperpolarize eder; bu durum kalsiyum kanallarının kapanmasına ve vazodilatasyona yol açar (Dong et al., 2018). Ayrıca distal nefronlarda sodyum geri emilimi azalır ve natriürezis artar. Renin salınımını inhibe etmesi, RAAS aktivitesinin düşmesine katkıda bulunur (Appel et al., 2016).

Potasyum alımı aldosteron sekresyonunu geçici artırır; ancak plazma hacmi azaldıkça aldosteron düzeyleri yeniden normalleşir (Houston & Harper, 2008).

Magnezyum doğal bir kalsiyum antagonisti gibi davranır ve damar düz kasında gevşemeyi destekler (Al-Solaiman et al., 2007). Eksikliğinde sempatik tonus ve RAAS aktivitesi artar (Dong et al., 2018). DASH diyeti magnezyum açısından zengin olduğu için bu mekanizmaları olumlu yönde modüle eder.

Kalsiyum hem renin salınımı hem de damar düz kas kontraktilitesi açısından kritik bir mineraldir (Houston & Harper, 2008). Eksikliğinde artan PTH düzeyi renin sekresyonunu artırabilir. Yeterli Ca^{2+} alımı renin salınımını baskılar ve MLCK aktivitesini düzenleyerek arteriyel sertliği azaltır.

Bitkisel bileşenlerin NO–cGMP yolunu aktive edebilmesi ve KV, KATP, BKCa kanalları üzerinden vazodilatasyon oluşturabilmesi, DASH diyetinin

“beslenme-farmakoloji” benzeri etkisini destekleyen bir fizyolojik zemin sunar (Demirel, 2022a; Demirel, 2022c).

5. Bağırsak Mikrobiyotası: Yeni Bir Kardiyovasküler Organ

5.1. Mikrobiyotanın Damar Sağlığıyla İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotası, sistemik inflamasyon ve kan basıncının düzenlenmesi arasında güçlü bir biyolojik köprü oluşturur. Mikrobiyota dengesinin bozulması (disbiyoz), lipopolisakkarit (LPS) üretimini artırarak proinflamatuvar bir yanıt başlatır. LPS’nin dolaşıma geçmesiyle endotelde Toll-like reseptör 4 (TLR4) aktifleşir ve inflamatuvar süreç tetiklenir (Ge et al., 2024; Adamczak & Surma, 2025). Bu inflamatuvar aktivasyon damar sertliği, endotel disfonksiyonu ve nörohormonal dengesizliklerle birleşerek kan basıncının yükselişine katkıda bulunur.

5.2. DASH Diyeti ve Mikrobiyota Kompozisyonu

DASH diyeti mikrobiyota ekolojisini olumlu yönde düzenleyen bir beslenme modelidir. Diyetin lif ve bitkisel besinlerden zengin yapısı, bağırsak mikrobiyotasında *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi yararlı türlerin artışına katkı sağlar; aynı zamanda *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının dengelenmesine yardımcı olur. Ayrıca bazı hipertansiyon fenotiplerinde baskın görülen *Prevotella* fazlalığının azaltılabileceği bildirilmiştir (Ge et al., 2024). Diyetin yüksek lif içeriği kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) üretimini destekleyerek damar sağlığı üzerinde ek bir koruyucu etki yaratır (Xu et al., 2022).

6. Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA) ve Kan Basıncı

Kısa zincirli yağ asitleri—özellikle bütirat, asetat ve propiyonat—bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler sistemle iletişimde kritik rol oynayan “sessiz sinyal molekülleri” olarak tanımlanır (Yang et al., 2020). Bu metabolitler hem damar düz kası hem de sempatik sinir sistemi üzerinde düzenleyici etkilere sahiptir.

6.1. Mekanizmalar

- GPR41/43 reseptör aktivasyonu: KZYA’lar, damar endotelinde ve sempatik ganglionlarda bulunan GPR41 ve GPR43 reseptörlerini aktive ederek sempatik çıkışı azaltabilir. Bu etki, kan basıncının nörohormonal düzeyde düşürülmesine katkı sağlar (Xu et al.,

2022). Ayrıca bazı bitkisel uçucu yağların antimikrobiyal aktivite gösterebilmesi, diyetin mikrobiyal denge üzerindeki dolaylı etkilerine tamamlayıcı bir çerçeve sunar (Demirel, 2022d).

- Histon deasetilaz (HDAC) inhibisyonu: Bütiratın epigenetik bir düzenleyici olarak görev yaptığı bilinmektedir. HDAC enzimlerinin baskılanması yoluyla antiinflamatuvar genlerin (IL-10, HO-1 gibi) ekspresyonunu artırır (Yang et al., 2020). Bu epigenetik etki damar yapısında inflamasyonun baskılanmasına yardımcı olur.
- Endotelial nitrik oksit (NO) üretimi: Bütirat, AMPK aktivasyonu üzerinden eNOS'u fosforile eder; bunun sonucunda nitrik oksit üretimi artar, damar düz kası gevşer ve kan basıncı düşebilir (Ge et al., 2024).

7. Mikrobiyota–Beyin–Damar Eksen

Güncel kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca periferik damar yapısını değil, aynı zamanda merkezi sinir sistemi üzerinden kan basıncı kontrolünü de etkilediğini göstermektedir. KZYA'lar ve diğer mikrobiyal metabolitler, vagus siniri aracılığıyla hipotalamik baroreseptör merkezine sinyal ileterek sempatik çıkışı ve RAAS aktivitesini modüle edebilir (Ge et al., 2024). Bu eksenin sağlıklı çalışması için:

- yeterli lif alımı,
- prebiyotik kaynaklar (inülin, fruktooligosakkarit),
- fermente gıdalar (yoğurt, kefir)

kritik öneme sahiptir. DASH diyeti bu bileşenlerin tamamını doğal biçimde barındırdığı için mikrobiyota–beyin–damar ekseninin işlevselliğini destekleyen bir model sunar.

8. Sonuç

DASH diyeti, hipertansiyon yönetiminde yalnızca semptomatik bir yaklaşım sunmakla kalmaz; organizmanın temel fizyolojik denge mekanizmalarını yeniden yapılandıran sistemsel bir müdahaleyi temsil eder. Sodyumun azaltılması ile potasyum, magnezyum ve kalsiyum alımının artırılması; damar, böbrek, endokrin ve sinir sistemleri arasında güçlü bir

yeniden senkronizasyon sağlar. Diyetin antioksidan ve lif zenginliği endotel fonksiyonunu iyileştirir, nitrik oksit biyoyararlanımını artırır, RAAS'ı dengeler ve oksidatif stresle inflamasyonu baskılar.

Bu fizyolojik bütünleşme, klinik olarak sistolik kan basıncında ortalama 8–12 mmHg, diyastolik basınçta 3–6 mmHg düşüşle karşılık bulur; bu da kardiyovasküler olaylarda yaklaşık %20'ye varan azalma anlamına gelir. Bunun ötesinde, DASH diyetinin DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA düzenlemeleri üzerinden epigenetik etki göstererek damar koruyucu genlerin aktivasyonunu artırdığı bildirilmektedir. Bu durum, uzun vadeli kardiyovasküler sağlığın biyolojik bir yeniden programlanması anlamına gelir.

Tüm bu çok katmanlı etkileri sayesinde DASH diyeti günümüzde “beslenme farmakolojisinin prototipi” olarak değerlendirilmektedir. Farmakolojik baskılama yerine fizyolojik restorasyonu hedefleyen bu model, hipertansiyonun yalnızca kan basıncı yönünü değil, organizmanın homeostatik dengesini de yeniden kurar. Böylece DASH, hipertansiyonu yalnızca tedavi eden değil, insan fizyolojisini kendi doğal normuna döndüren bütüncül bir yaklaşıma dönüşür.

Kaynaklar

AlShanableh, Z., & Ray, E. C. (2024). Magnesium in hypertension: Mechanisms and clinical implications. *Frontiers in Physiology*, 15, 1363975. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1363975>

Atay, M. E., & Çiftçi, B. (2025). Insomnia in Heart Failure Patients in a Hospital Setting: Causes, Consequences, and Interventions. *Current Cardiology Reports*, 27(1), 108. <https://doi.org/10.1007/s11886-025-02256-1>

Appel, L. J., et al. (2016). Effects of reduced sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on DNA methylation among individuals with elevated blood pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*, 18(11), 1159-1166. <https://doi.org/10.1111/jch.12825>

Bielopolski, D., et al. (2022). Serum aldosterone and urine electrolytes dynamics in response to DASH diet intervention: an inpatient mechanistic

study. *Journal of Clinical and Translational Science*, 6(1), e259. <https://doi.org/10.1017/cts.2022.18>

Daiber, A., & Chlopicki, S. (2020). Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. *Free radical biology & medicine*, 157, 15–37. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026>, ...

Delong, C., & Sharma, S. (2023). Physiology, Peripheral Vascular Resistance. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

DeMers, D., & Wachs, D. (2023). Physiology, Mean Arterial Pressure. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Demirel, S. (2022a). Rosa damascena Miller essential oil relaxes rat thoracic aorta through the NO-cGMP-dependent pathway. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 162, 106661. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106661>

Demirel, S. (2022b). Geraniol and β -citronellol participate in the vasorelaxant effects of Rosa damascena Miller essential oil on the rat thoracic aorta. *Fitoterapia*, 161, 105243. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2022.105243>

Demirel, S. (2022c). Rosa damascena Miller essential oil relaxes rat trachea via KV channels, KATP channels, and BKCa channels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 163, 106673. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106673>

Demirel, S. (2022d). Medical evaluation of the antimicrobial activity of rose oil on some standard bacteria strains and clinical isolates. *Altern Ther Health Med.*, 28(6), 52–56. PMID: 34653022

Demirel, S. (2024). Vasorelaxant effects of biochemical constituents of various medicinal plants and their benefits in diabetes. *World J Diabetes*, 15(6), 1122–1141. <https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i6.1122>

Demirel, S., & Yilmaz, D. A. (2024). Effects of flavonoids on vascular activity. *GTM*, 3(2), 2458. <https://doi.org/10.36922/gtm.2458>

Dong, A., et al. (2018). Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH): Potential mechanisms of action against risk factors of the metabolic syndrome. *Nutrition Research Reviews*, 31(2), 356–365. <https://doi.org/10.1017/S0954422418000111>

Fountain, J. H., Kaur, J., & Lappin, S. L. (2023). Physiology, Renin Angiotensin System. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Grillo, A., Salvi, L., Coruzzi, P., Salvi, P., & Parati, G. (2019). Sodium intake and hypertension. *Nutrients*, 11(9), 1970. <https://doi.org/10.3390/nu11091970>

Houston, M. C., & Harper, K. J. (2008). Potassium, magnesium, and calcium: Their role in both the cause and treatment of hypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 10(7 Suppl 2), 2-11. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.08575.x>

Joyce, W. (2021). How cardiac output is regulated: August Krogh's prototype model. *Advances in Physiology Education*, 45(1), 124–129. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1095643320302142>

Kim, G.H. (2024). Primary role of the kidney in pathogenesis of hypertension. *Life*, 14(1), 119. <https://doi.org/10.3390/life140100119>

Lin, P. H., et al. (2012). Blood pressure-lowering mechanisms of the DASH dietary pattern. *Journal of Nutrition & Metabolism*, 2012, 472396. <https://doi.org/10.1155/2012/472396>

Magder, S. (2018). The meaning of blood pressure. *Critical Care*, 22, 257. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2171-1>

Maris, S. A., Williams, J. S., Sun, B., Brown, S., Mitchell, G. F., & Conlin, P. R. (2019). Interactions of the DASH Diet with the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Current developments in nutrition*, 3(9), nzz091. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz091>

National Heart, Lung, and Blood Institute. (2022). *The DASH Eating Plan*. U.S. Department of Health & Human Services. Retrieved from <https://www.nhlbi.nih.gov/education/dash-eating-plan>

Nishimoto, M., Griffin, K. A., Wynne, B. M., & Fujita, T. (2024). Salt-Sensitive Hypertension and the Kidney. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 81(6), 1206–1217. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21369>

Oudegeest, S. et al. (2022). Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Future Directions. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 836489. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.836489>

Pawlonka, J., Buchalska, B., Buczma, K., Borzuta, H., Kamińska, K., & Cudnoch-Jędrzejewska, A. (2024). Targeting the Renin-angiotensin-aldosterone System (RAAS) for Cardiovascular Protection and Enhanced Oncological Outcomes: Review. *Current treatment options in oncology*, 25(11), 1406–1427. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01270-9>

Perrin, E. C., et al. (2022). Correlation between kidney sodium and potassium handling and components of the renin-angiotensin-aldosterone system in youth with hypertension. *Pediatric Nephrology*, 37, 3495–3502. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05400-9>

Rhee, O. J., et al. (2016). Effect of sodium intake on renin level: Analysis of general population. *Clinical Nutrition*, 35(6), 1384–1389. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.017>

Filippou, C. D., Tsioufis, C. P., Thomopoulos, C. G., Mihos, C. C., Dimitriadis, K. S., Sotiropoulou, L. I., Chrysochoou, C. A., Nihoyannopoulos, P. I., & Tousoulis, D. M. (2020). Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(5), 1150–1160. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa041>

Schulz, E., Gori, T., & Münzel, T. (2011). Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 34(6), 665–673. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.39>

Shahoud, J. S., Sanvictores, T., & Aeddula, N. R. (2023). Physiology, Arterial Pressure Regulation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Shin, J., & Lee, C. H. (2021). The roles of sodium and volume overload on hypertension in chronic kidney disease. *Kidney research and clinical practice*, 40(4), 542–554. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.21.800>

Silva, B. R., Pernomian, L., & Bendhack, L. M. (2012). Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Frontiers in physiology*, 3, 441. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00441>

Svetkey, L. P., et al. (2011). Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a control diet on blood pressure.

Annals of Internal Medicine, 154(1), 1-9.
<https://doi.org/10.1059/0003-4819-154-1-201101040-00134>

Takahashi, H. (2011). The central mechanism underlying hypertension. *Hypertension Research*, 34(9), 963-970. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.105>

Triebel, H., & Castrop, H. (2024). The renin angiotensin aldosterone system. *Pflügers Archiv*, 476, 705–713.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-024-02908-1>

Valentini, A., Heilmann, R. M., Kühne, A., Biagini, L., De Bellis, D., & Rossi, G. (2025). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS): Beyond Cardiovascular Regulation. *Veterinary sciences*, 12(8), 777.
<https://doi.org/10.3390/vetsci12080777>

Vasquez, E. C., et al. (1997). Neural reflex regulation of arterial pressure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30(6), 633–641.
<https://www.scielo.br/j/bjmbr/a/8kmMznqJvkfGfs9QpyLTjRD>

Wang, Q., et al. (2022). The role of dietary potassium and sodium in hypertension and cardiovascular protection: A review. *Hypertension Research*, 45(6), 856–865. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00825-y>

BÖLÜM 5

Doğal Ürünler ve Nanoformülasyonların Metabolik Hastalıklardaki Rolü

Katip KORKMAZ¹

1. Giriş

Metabolik hastalıklar; tip 2 diyabet (T2D), obezite, dislipitemi ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi klinik tabloları kapsayan ve küresel ölçekte giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (Cao vd., 2024). Bu hastalıkların patogenezinde insülin direnci, kronik düşük dereceli inflamasyon (meta-inflamasyon) ve artmış oksidatif stres temel mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır (Hotamisligil, 2017). Söz konusu süreçler, karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası gibi metabolik açıdan kritik organların işlevlerini bozarak uzun vadede ciddi klinik sorunlara yol açmaktadır. Güncel tedavi yaklaşımlarında metformin, statinler ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları gibi farmasötik ajanlar yaygın olarak kullanılmakla birlikte, bu tedaviler çoğu zaman semptom kontrolü ile sınırlı kalmakta ve hastaların önemli bir bölümünde kalıcı metabolik iyileşme sağlanamamaktadır. Ayrıca uzun süreli ilaç kullanımına bağlı yan etkiler ve monoterapi yetersizlikleri, metabolik hastalıkların çok faktörlü doğası karşısında tamamlayıcı ve yenilikçi yaklaşımlara olan ihtiyacı artırmaktadır. Bu bağlamda, geleneksel tıpta uzun süredir kullanılan ve çeşitli biyoaktif bileşenler içeren doğal ürünler, metabolik hastalıkların yönetiminde umut verici adjuvan adaylar olarak dikkat çekmektedir (Nauck vd., 2021). Doğal ürünlerin içerdiği fitokimyasallar özellikle polifenoller, terpenoidler ve alkaloidler, AMP-aktif protein kinaz (AMPK) aktivasyonu, nükleer faktör kappa-B (NF-κB) yolunun baskılanması ve serbest radikal temizleme gibi mekanizmalar üzerinden metabolik süreçleri çok yönlü biçimde modüle edebilmektedir. Bununla birlikte, doğal ürünlerin klinik etkinliği düşük biyoyararlanım, hızlı metabolizma ve hedef dokuya özgül yönlendirilememeleri gibi farmakokinetik sınırlılıklar nedeniyle kısıtlı kalmaktadır. Bu noktada nanoformülasyon teknolojileri; biyoaktif bileşiklerin çözünürlüğünü ve stabilitesini artırmanın yanı sıra, hedefe yönlendirilmiş kontrollü salım sağlayarak doğal ürünlerin biyolojik etkinliğini güçlendiren yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Burada, doğal ürünlerin metabolik hastalıklardaki potansiyelini nanoformülasyon temelli yaklaşımlar çerçevesinde ele alarak, etki mekanizmaları, prelinik bulgular ve klinik çeviri sürecindeki güncel zorlukları bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirmek amaçlanmaktadır.

2. Doğal Ürünlerin Metabolik Etki Potansiyeli ve Mekanizmaları

Doğal ürünler, sentetik ilaçların çoğunlukla tek bir moleküler hedefi düzenlemesine karşılık, metabolik dengeyi yeniden sağlamada rol oynayan birden fazla biyokimyasal yolu eş zamanlı olarak etkileyebilmektedir. Bu pleiotropik etki profili, metabolik hastalıkların karmaşık ve çok faktörlü patofizyolojisi karşısında doğal ürünlere önemli bir avantaj kazandırmaktadır. Aşağıda, doğal ürünlerin metabolik hastalıkların temel patofizyolojik süreçleri üzerindeki başlıca etki mekanizmaları özetlenmiştir.

2.1. Tip 2 Diyabette Glukoz Homeostazının Modülasyonu

Tip 2 diyabet, temel olarak insülin direnci ve pankreatik β -hücre disfonksiyonu ile karakterizedir. Çeşitli doğal ürünlerin, glukoz homeostazını farklı moleküler mekanizmalar üzerinden iyileştirdiği gösterilmiştir. Berberin, *Coptis chinensis* gibi geleneksel Çin tıbbi bitkilerinden elde edilen bir alkaloid olup, T2D’de en yaygın çalışılan doğal bileşiklerden biridir. Berberin, hücresel enerji sensörü olan AMPK yolunu aktive ederek karaciğerde glikoneogenezi baskılamakta ve böylece aşırı endojen glukoz üretimini azaltmaktadır. Buna ek olarak, iskelet kası hücrelerinde glukoz taşıyıcısı GLUT4’ün hücre zarına translokasyonunu

¹Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
ORCID: 0000-0002-3326-9255

artırarak periferik glukoz alımını iyileştirmekte ve insülin benzeri bir etki göstermektedir (Yin vd., 2008). Zerdeçalın temel biyoaktif bileşeni olan kurkumin, peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör gama (PPAR γ) aktivasyonu yoluyla adiposit ve kas hücrelerinde insülin duyarlılığını artırabilmektedir. Ayrıca, kurkuminin protein tirozin fosfataz -1B enzimini inhibe ederek insülin reseptörü sinyal iletimini güçlendirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Maheshwari vd., 2006). Tarçın ve içerdiği sennamaldehit ile polifenoller, ince bağırsakta α -glukozidaz enzimini inhibe ederek kompleks karbohidratların sindirimini yavaşlatmakta ve böylece postprandiyal kan glukoz düzeylerindeki ani yükselmeleri sınırlamaktadır. Buna ek olarak bazı flavonoidlerin (örneğin kuersetin), pankreatik β -hücreleri oksidatif strese karşı koruyarak insülin salgılama kapasitesinin korunmasına katkı sağladığı bildirilmektedir (Mohamed vd., 1998).

2.2. Obezite ve Lipit Metabolizmasının Düzenlenmesi

Doğal ürünler enerji harcamasının artırılması, yağ depolanmasının sınırlandırılması ve lipit profilinin iyileştirilmesi yoluyla obezite ve dislipitemi üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Yeşil çaydan elde edilen epigallokateşin gallat (EGCG), obezite tedavisinde en yoğun araştırılan doğal bileşiklerden biridir. EGCG, katekol O-metil transferaz enzimini inhibe ederek norepinefrin yıkımını yavaşlatmakta, böylece kahverengi yağ dokusunda termogenezi ve beyaz yağ dokusunda lipolizi artırmaktadır (Bose vd., 2008). Üzümde bulunan bir stilbenoid olan resveratrol ise adipogenezin erken evrelerini baskılamakta ve adipositlerde apoptozu uyararak yağ hücresi oluşumunu sınırlandırmaktadır (Rayalam vd., 2008). Kolesterol metabolizması açısından bakıldığında, kırmızı maya pirinci içeriğindeki doğal statin olan lovastatin aracılığıyla 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA redüktaz enzimini inhibe etmekte ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerini düşürmektedir (Cicero vd., 2023).

2.3. Anti-inflamatuar ve Antioksidan Etkiler

Kronik düşük dereceli inflamasyon, metabolik hastalıkların temel patofizyolojik özelliklerinden biri olup insülin direncinin gelişimini hızlandırmakta ve doku hasarını derinleştirmektedir (Oguntibeju, 2019). Bu bağlamda doğal ürünlerin anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri merkezi öneme sahiptir. Kurkumin, resveratrol ve kuersetin gibi polifenoller, pro-inflamatuar gen ekspresyonunun ana düzenleyicilerinden biri olan NF- κ B sinyal yolunu baskılayarak tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin üretimini azaltmaktadır. Bunun yanı sıra doğal bileşikler, reaktif oksijen türlerini (ROS) doğrudan nötralize edebilme kapasitelerine sahiptir. Daha da önemlisi, birçok doğal ürün nükleer faktör eritroid 2 ilgili faktör 2 (Nrf2) sinyal yolunu aktive ederek süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon redüktaz gibi endojen antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırmaktadır. Bu dolaylı etki mekanizması, uzun vadeli hücresel koruma açısından doğrudan antioksidan etkiden daha sürdürülebilir bir savunma sağlamaktadır (Kensler vd., 2007). Sonuç olarak, doğal ürünlerin çoklu moleküler hedefleri eş zamanlı olarak modüle edebilme yeteneği, onları metabolik hastalıkların yönetiminde bütüncül bir tedavi yaklaşımı için güçlü adaylar hâline getirmektedir. Ancak bu biyolojik potansiyelin klinik faydaya dönüşebilmesi, düşük biyoyararlanım ve hedefleme yetersizliği gibi temel sınırlılıkların aşılmasına bağlıdır.

3. Geleneksel Doğal Ürün Formülasyonlarının Sınırlılıkları

Doğal biyoaktif bileşikler, metabolik hastalıkların yönetiminde geniş spektrumlu biyolojik etkileri ve düşük toksisite potansiyelleri nedeniyle dikkat çekici adaylar olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu bileşikler, geleneksel formülasyon yöntemleriyle hazırlandıklarında, klinik potansiyellerini tam anlamıyla ortaya koymakta çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Bu durum, doğal ürünlerin yapısal özelliklerinden ve farmakokinetik

davranışlarından kaynaklanan temel sınırlılıklara işaret etmekte ve nanoformülasyon teknolojilerine olan bilimsel ve klinik gereksinimi açık biçimde ortaya koymaktadır. Bu sınırlılıklar başlıca üç ana başlık altında ele alınabilir (Taghipour vd., 2019).

3.1. Düşük Biyoyararlanım

Biyoyararlanım, bir bileşiğin uygulama sonrası sistemik dolaşıma değişmeden ulaşabilen ve biyolojik olarak etkili olan fraksiyonunu ifade etmektedir. Doğal ürünlerin önemli bir kısmı, özellikle polifenolik bileşikler, suda ve/veya lipitte düşük çözünürlüğe sahiptir. Bu özellik, oral uygulama sonrasında gastrointestinal sıvı ortamda yeterli çözünmenin gerçekleşmesini engellemekte ve bileşiğin bağırsak epitelinden emilimini ciddi biçimde sınırlandırmaktadır. Çözünürlüğü düşük bileşikler, absorpsiyon bariyerini aşmadan hızla elimine edilmekte ve sistemik dolaşıma yeterli miktarda katılamamaktadır. Bu duruma en çarpıcı örneklerden biri kurkumin'dir. Güçlü anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklerine rağmen, kurkuminin oral biyoyararlanımının %1'in altında olduğu bildirilmiştir (Anand vd., 2007). Bu son derece düşük emilim oranı, terapötik etkinliğin sağlanabilmesi için yüksek doz kullanımını zorunlu kılmakta ve bu durum uygulama açısından pratik olmayan ve maliyetli bir yaklaşım ortaya çıkarmaktadır.

3.2. Hızlı Metabolizma ve Eliminasyon

Doğal biyoaktif bileşiklerin bir kısmı sistemik dolaşıma ulaşabilse dahi, hızlı metabolizma ve eliminasyon süreçleri nedeniyle istenen terapötik etki süresi sınırlı kalmaktadır. Bu metabolik dönüşümler büyük ölçüde karaciğerde ve kısmen bağırsak epitel hücrelerinde gerçekleşmektedir. Faz I reaksiyonlarında oksidasyon, redüksiyon veya hidroliz yoluyla bileşiğin kimyasal yapısı değiştirilirken, Faz II reaksiyonlarında bileşikler glukuronik asit veya sülfat gibi polar moleküllerle konjuge edilerek suda çözünür hale getirilmekte ve böbrekler yoluyla hızla atılmaktadır. Bu süreçler, özellikle ilk geçiş metabolizması olarak bilinen mekanizma aracılığıyla, aktif bileşiğin hedef dokulara ulaşmadan inaktive edilmesine neden olmaktadır (Casey, 2012). Örneğin resveratrol, bağırsak ve karaciğerde hızla sülfat ve glukuronid konjugatlarına dönüştürülmekte ve bu metabolitler genellikle orijinal bileşiğin biyolojik aktivitesini taşıyamamaktadır. Sonuç olarak resveratrol, sistemik dolaşımda kısa süre kalmakta ve hedef dokularda yeterli ve sürdürülebilir terapötik konsantrasyonlara ulaşamamaktadır (Walle, 2011).

3.3. Düşük Stabilité

Doğal bileşiklerin klinik kullanımını sınırlayan bir diğer önemli faktör, çevresel stres koşullarına karşı gösterdikleri düşük stablitedir. Birçok doğal ürün, depolama ve uygulama sürecinde fiziksel ve kimyasal bozunmaya yatkındır. Özellikle ısı ve ışık, polifenoller gibi hassas bileşiklerin kimyasal yapısını bozarak biyolojik etkinliklerini kaybetmelerine yol açabilmektedir. Epigallocateşin gallat (EGCG) ve kurkumin bu açıdan en sık verilen örnekler arasındadır. Ayrıca oral uygulama sonrasında doğal bileşikler, mide asidinin düşük pH değerlerinden bağırsak ortamının daha nötr pH koşullarına kadar değişen bir çevreye maruz kalmaktadır. Bu pH değişimleri, bazı bileşiklerin yapısal bütünlüğünü bozarak etkinliklerini önemli ölçüde azaltabilmektedir. Örneğin antosiyaninler asidik ortamda görece stabil iken, nötr pH koşullarında hızla renklerini ve kimyasal yapılarını kaybetmektedir. Bu stabilite sorunları, doğal ürün formülasyonlarının raf ömrünü kısaltmakta ve biyolojik sistem içindeki etki süresini ciddi biçimde sınırlamaktadır (Rezagholizade-Shirvan vd., 2024).

4. Nanoformülasyon Kavramı ve Teknolojik Yaklaşımlar

Geleneksel doğal ürün formülasyonlarının karşılaştığı çözünürlük, stabilite ve biyoyararlanım sorunlarının aşılmasında en etkili yaklaşımlardan biri nanoformülasyon teknolojileridir. Nanoformülasyon, biyoaktif moleküllerin genellikle 1–1000 nm boyut aralığında olan taşıyıcı sistemler içerisine kapsüllenmesi veya yüzeylerine adsorbe edilmesi esasına dayanmaktadır

(Yang vd., 2020). Bu yaklaşım, doğal ürünlerin farmakokinetik profillerini iyileştirmenin yanı sıra, hedef dokuya yönlendirilmiş kontrollü teslimat sağlanması açısından da kritik öneme sahiptir. Nano-taşıyıcı sistemler, küçük parçacık boyutuna bağlı olarak çözünürlüğü ve biyoyararlanımı artırmakta, biyoaktif bileşikler pH değişimleri, sindirim enzimleri ve oksidatif koşullara karşı korumakta ve yüzey fonksiyonelleştirme yoluyla hedefe yönelik taşınmayı mümkün kılmaktadır. Bu özellikler, terapötik etkinliği artırırken sistemik yan etkilerin sınırlandırılmasına katkı sağlamaktadır (Liu vd., 2024).

4.1. Yeni Nesil Nano-Taşıyıcı Sistemler

Metabolik hastalıklarda doğal ürünlerin etkinliğini artırmak amacıyla geliştirilen başlıca nano-taşıyıcı sistemler aşağıda özetlenmiştir.

4.1.1. Lipozomlar

Lipozomlar, çift katmanlı lipit veziküllerden oluşan ve hücre zarına yapısal benzerlik gösteren nano-taşıyıcı sistemlerdir. Bu özellikleri sayesinde yüksek biyouyumluluk sergilerler. Lipozomlar, hidrofilik bileşikler sulu çekirdeklerinde, lipofilik bileşikler ise lipit tabaka içerisinde kapsülleyebilmekte ve farklı kimyasal karaktere sahip doğal ürünlerin formülasyonunda esneklik sağlamaktadır. Ayrıca yüzey modifikasyonları ile dolaşımda kalma süreleri uzatılabilmekte ve hedef dokuya ulaşmaları kolaylaştırılabilmektedir (Bozzuto & Molinari, 2015).

4.1.2. Katı Lipit Nanopartiküller ve Nanoyapılı Lipit Taşıyıcılar

Katı lipit nanopartiküller (SLN) ve nanoyapılı lipit taşıyıcılar (NLC), biyolojik olarak uyumlu lipitlerden oluşan ve yüksek fiziksel stabilite sunan sistemlerdir. SLN'ler kontrollü salım sağlarken, lipit matriksin kristalleşmesine bağlı yüklenme kayıpları görülebilmektedir. Bu sınırlılığı gidermek üzere geliştirilen NLC sistemleri, daha düzensiz bir matriks yapısı sayesinde daha yüksek kapsülleme verimliliği ve daha kontrollü salım profili sunmaktadır (Müller vd., 2002).

4.1.3. Polimerik Nanopartiküller

Polimerik nanopartiküller, biyolojik olarak parçalanabilir sentetik veya doğal polimerlerden üretilen ve kontrollü salım açısından yüksek esneklik sağlayan taşıyıcı sistemlerdir. Bu nanopartiküller, yüzeylerinin özgül ligandlarla fonksiyonelleştirilebilmesi sayesinde doğal ürünlerin insülin dirençli kas hücreleri, yağ dokusu veya hepatositler gibi hedef metabolik dokulara seçici olarak yönlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu hedefleme stratejisi, terapötik etkinliği artırırken sistemik toksisite riskini azaltmaktadır (Beach vd., 2024).

5. Nano-Doğal Ürünlerin Metabolik Hastalık Modellerinde Etkileri

Nanoformülasyon teknolojileri, doğal ürünlerin zayıf farmakokinetik özelliklerini aşarak biyolojik etkinliklerini ve terapötik indekslerini belirgin biçimde artırmaktadır. *In vitro* ve *in vivo* metabolik hastalık modellerinden elde edilen prelinik veriler, nano-doğal ürünlerin glukoz homeostazı, inflamasyon ve lipit metabolizması üzerinde geleneksel formlara kıyasla daha güçlü etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır (Taghipour vd., 2019).

5.1. Nano-Kurkuminin Diyabet ve Metabolik Sendrom Üzerindeki Etkileri

Kurkumin, güçlü anti-diyabetik ve anti-inflamatuar özelliklerine rağmen, düşük oral biyoyararlanımı nedeniyle klinik etkinliği sınırlı kalan doğal bileşiklerden biridir. Bu sınırlılığı aşmak amacıyla lipozomal, polimerik nanopartikül ve misel bazlı nano-kurkumin formülasyonları geliştirilmiştir. Prelinik çalışmalarda, nano-kurkumin uygulamasının diyabetik ve obez hayvan modellerinde plazma glukoz düzeylerini geleneksel kurkumine kıyasla daha etkili biçimde düşürdüğü ve insülin duyarlılığını belirgin ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Bu üstün etkinlik, nanoformülasyonun bağırsak emilimini artırarak sistemik dolaşıma ve hedef dokulara daha yüksek miktarda aktif kurkumin ulaştırmasına

bağlanmaktadır. Artan doku biyoyararlanımı, özellikle karaciğerde AMPK yolunun daha etkin baskılanmasına ve hepatik glukoz üretiminin azalmasına olanak tanımaktadır. Buna ek olarak nano-kurkumin, makrofajlar ve adipositlerde NF- κ B aktivasyonunu daha güçlü biçimde inhibe ederek TNF- α ve IL-1 β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını azaltmaktadır. Meta-inflamasyonun bu şekilde baskılanması, insülin direncinin hafifletilmesi açısından kritik bir katkı sunmaktadır (Quispe vd., 2022).

5.2. Nano-Resveratrolün Kardiyometabolik Faydaları

Resveratrol, kardiyoprotektif ve anti-obezite etkileriyle bilinen bir polifenol olmakla birlikte, hızlı metabolizması ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle sınırlı biyoyararlanıma sahiptir. Nano-taşıyıcı sistemler, resveratrolün farmakokinetik profilini iyileştirmede etkili bir çözüm sunmaktadır. Resveratrolün siklodekstrin kompleksleri veya katı SLN içerisine yüklenmesi, dolaşımdaki yarılanma ömrünü uzatarak daha kararlı bir terapötik etki penceresi sağlamaktadır. Yüksek yağlı diyetle oluşturulan hayvan modellerinde nano-resveratrol uygulamasının, serum trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmenin yanı sıra karaciğerde yağ birikimini (NAFLD) azaltmada geleneksel resveratrol'den daha etkili olduğu bildirilmiştir (Gligorić vd., 2021). Bu etkinin, karaciğer dokusunda oksidatif stresin ve fibrotik süreçlerin daha güçlü baskılanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

5.3. Hedefe Yönelik Nano-Taşıyıcı Yaklaşımlar

Nanoformülasyonların en önemli avantajlarından biri, doğal ürünlerin spesifik metabolik dokulara hedefe yönelik olarak taşınabilmesidir. Bu yaklaşım, terapötik etkinliği artırırken sağlıklı dokular üzerindeki potansiyel yan etkileri en aza indirmektedir. Karaciğer merkezli metabolik bozukluklar, özellikle NAFLD açısından hedefe yönelik nano-taşıyıcılar büyük önem taşımaktadır. Galaktoz ile fonksiyonelleştirilmiş doğal ürün yüklü lipozomların, hepatositlerde bulunan asialoglikoprotein reseptörleri tarafından seçici olarak tanındığı ve böylece aktif bileşiğin karaciğer hücrelerine özgül olarak taşındığı gösterilmiştir (Islam vd., 2025). Bu seçici birikim, anti-steatotik ve anti-fibrotik etkilerin güçlenmesini sağlamaktadır. Benzer şekilde, kronik inflamasyonun başlıca kaynağı olan makrofajlar ve hipertrofik adipositler, yüzeyi peptitler veya aptamerlerle fonksiyonelleştirilmiş nano-taşıyıcılar aracılığıyla hedeflenebilmektedir. Bu strateji sayesinde anti-inflamatuar doğal ürünler, doğrudan inflamasyon odağına ulaştırılarak meta-inflamasyon döngüsünün kırılmasına katkı sunmaktadır (Prabhu vd., 2021).

6. Antioksidan Aktivite: *In Vitro* Testlerden Biyolojik Anlamlılığa

Oksidatif stres, metabolik hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol oynamakta olup, ROS ile hücrel antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Doğal ürünlerin metabolik hastalıklardaki faydaları sıklıkla serbest radikal süpürücü özelliklerine atfedilse de, bu etkinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan *in vitro* antioksidan testler (DPPH, FRAP, TEAC) biyolojik sistemlerdeki gerçek etkiyi tam olarak yansıtmamaktadır. Bu testler, kimyasal redoks kapasitesini ölçmekte ancak hücrel adaptif yanıtları dikkate almamaktadır (Jomova vd., 2023).

6.1. Biyolojik Oksidatif Stres ve Endojen Savunma Mekanizmaları

Hücrel düzeyde antioksidan etkinlik, yalnızca doğrudan serbest radikal temizlenmesiyle sınırlı olmayıp, antioksidan gen ekspresyonunun ve endojen savunma enzimlerinin düzenlenmesiyle yakından ilişkilidir. Bu bağlamda, doğal bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda dahi hücrel savunma sistemlerini aktive edebilmesi, biyolojik açıdan daha anlamlı bir etki profili sunmaktadır (Chaudhary vd., 2023). Bu sürecin merkezinde, oksidatif stres yanıtının ana düzenleyicilerinden biri olan Nrf2 sinyal yolu yer almaktadır. Normal koşullarda Nrf2, sitoplazmada Keap1 tarafından baskılanmış hâlde tutulurken, oksidatif

stres veya bazı doğal bileşiklerle (örneğin sulforafan ve kurkumin) karşılaşıldığında serbestleşerek çekirdeğe transloke olmakta ve antioksidan yanıt elemanı bölgelerine bağlanmaktadır (Kensler vd., 2007). Bu aktivasyon sonucunda glutatyon S-transferaz (GST), hem oksijenaz-1 ve NAD(P)H: kinon oksidoredüktaz-1 gibi güçlü antioksidan ve detoksifikasyon enzimlerinin ekspresyonu artmaktadır. Nanoformülasyonlar, biyoaktif moleküllerin hızlı metabolik yıkımdan korunmasını ve hücre içine daha etkin girişini sağlayarak, Nrf2 yolunun aktivasyonunu geleneksel formlara kıyasla daha güçlü ve sürdürülebilir hâle getirebilmektedir (Ngo vd., 2022).

6.2. Nanoformülasyonların Antioksidan Etkinliğe Katkısı

Geleneksel doğal ürünlerin kısa yarılanma ömrü ve hedef dokularda düşük konsantrasyonlara ulaşması, *in vivo* antioksidan etkinliklerini sınırlandırmaktadır. Nanoformülasyon teknolojileri ise bu sınırlılıkları aşarak daha kararlı ve biyolojik açıdan anlamlı bir antioksidan etki sağlamaktadır. Nanoformüle edilmiş doğal ürünler, artmış biyoyararlanım ve kontrollü salım özellikleri sayesinde dolaşımda ve hedef dokularda daha uzun süre etkin konsantrasyonlarda kalabilmektedir. Bu durum, oksidatif hasara karşı daha sürekli bir koruma sağlamaktadır. Nitekim nano-kapsüllenmiş flavonoidlerin, geleneksel formlarına kıyasla hayvan modellerinde lipit peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan malondialdehit düzeylerini daha belirgin biçimde azalttığı bildirilmiştir (Yang vd., 2020). Bunun yanı sıra bazı nanoformülasyonların, aktif bileşenleri doğrudan mitokondriye yönlendirebilmesi, metabolik hastalıklarda ROS üretiminin temel kaynağı olan mitokondriyal disfonksiyonun baskılanmasına olanak tanımaktadır. Bu hedefe yönelik yaklaşım, hücresel enerji metabolizmasının korunması ve oksidatif stresin kaynağında azaltılması açısından önemli bir avantaj sunmaktadır (Han vd., 2022).

7. Güvenlik, Toksisite ve Regülasyon Boyutu

Nanoformülasyonlar, doğal ürünlerin metabolik etkinliğini artırmada önemli bir potansiyel sunmakla birlikte, bu sistemlerin klinik uygulamaya aktarımı ve ticarileşmesi güvenlik, toksisite ve düzenleyici çerçevenin dikkatle değerlendirilmesini gerektirmektedir. Nano-ölçekli sistemlerin biyolojik davranışı, geleneksel doğal ürünler ve sentetik ilaçlardan farklı dinamikler sergilemekte olup, uzun vadeli güvenlik profillerinin öngörülebilirliği kritik bir konu olarak öne çıkmaktadır (Xuan vd., 2023).

7.1. Nanotoksisiteye İlişkin Temel Kaygılar

Nanomateriyallerin boyutu, şekli ve yüzey kimyası, biyolojik sistemlerle özgün etkileşimlere yol açabilmektedir. Nanotoksisite kavramı, nano-taşıyıcıların yüksek yüzey alanı/hacim oranına bağlı olarak ortaya çıkabilecek potansiyel zararlı hücresel ve doku düzeyindeki etkileri tanımlamaktadır. Bu bağlamda başlıca üç temel risk alanı bulunmaktadır. Nanopartiküller, dolaşımda uzun süre kaldıklarında özellikle retiküloendotelyal sistem (RES) organlarında, başta karaciğer ve dalak olmak üzere, biyobirikim gösterebilmektedir. Uzun süreli maruziyet durumunda bu birikim, kronik inflamasyon ve organ fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. Nanopartikül boyutu ve yüzey modifikasyonları, doku dağılımı ve birikim düzeylerini doğrudan etkilemektedir (Akçan vd., 2020). Bunun yanı sıra, nanopartiküllerin hücre zarları ve hücre içi organellerle, özellikle mitokondri ile doğrudan etkileşimi hücresel stres, membran bütünlüğünün bozulması ve hücre ölümü süreçlerini tetikleyebilmektedir. Endositoz yoluyla hücre içine alınan nanopartiküllerin lizozomal stabiliteyi bozması da hücresel toksisite riskini artıran bir diğer faktördür. Uzun süreli maruziyetin immünolojik sonuçları ise henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Nanopartiküllerin dolaşımda proteinlerle kaplanarak oluşturduğu “protein korona”, bağışıklık sistemi tarafından yabancı bir yapı olarak algılanabilmekte ve istenmeyen inflamatuvar veya aşırı duyarlılık yanıtlarını tetikleyebilmektedir. Bu nedenle kullanılan lipit veya polimerlerin biyouyumlu ve

biyolojik olarak parçalanabilir olması, güvenli nanoformülasyon tasarımının temel unsurlarından biridir (Xuan vd., 2023).

7.2. Düzenleyici Zorluklar ve Klinik Çeviri

Nano-doğal ürünler, düzenleyici açıdan çoğu zaman geleneksel ilaçlar ile diyet takviyeleri arasında yer alan bir gri alan içerisinde değerlendirilmektedir. Ürünün pazarlanma biçimi ve fonksiyon iddiası, FDA gibi düzenleyici kurumlar tarafından hangi mevzuata tabi tutulacağını belirleyen temel faktördür. Genel sağlığı destekleme iddiasıyla sunulan ürünler çoğunlukla diyet takviyesi kategorisinde değerlendirilirken, belirli bir hastalığın önlenmesi veya tedavisine yönelik iddialar taşıyan nanoformülasyonlar ilaç olarak sınıflandırılabilen ve bu durumda kapsamlı klinik değerlendirme süreçlerine tabi tutulmaktadır (Wagner vd., 2006). İlaç statüsünde değerlendirilme, Faz I–III klinik çalışmaların yürütülmesini, uzun dönem güvenlik verilerinin sunulmasını ve iyi üretim uygulamaları kapsamında üretimin kanıtlanmasını zorunlu kılmaktadır. Nanoformülasyon teknolojilerinin hızlı gelişimine karşın, nano-spesifik güvenlik değerlendirme kılavuzlarının henüz tam olarak standardize edilememiş olması, klinik çeviri ve endüstriyel yatırım süreçlerinde belirsizlik yaratmaktadır. Bu durum, doğal ürün temelli nanoformülasyonların ticarileşmesinin önündeki en önemli engellerden biri olarak değerlendirilmektedir (Csóka vd., 2021).

8. Sonuç ve Gelecek Yönelimleri

Doğal ürünlerin metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetimindeki doğuştan gelen biyolojik potansiyeli, nanoformülasyon teknolojileri sayesinde önemli ölçüde güçlendirilmiştir. Geleneksel doğal bileşiklerin düşük biyoyararlanım, hızlı metabolizma ve yetersiz hedefleme gibi temel sınırlılıkları; lipozomlar, SLN ve polimerik nanopartiküller gibi nano-taşıyıcı sistemler aracılığıyla büyük ölçüde aşılabilmektedir. Nanoformülasyonlar, biyoaktif bileşiklerin çözünürlüğünü ve stabilitesini artırarak hedef dokulara daha etkin taşınmasını sağlamakta ve böylece daha düşük dozlarda dahi yüksek terapötik etkinlik elde edilmesine olanak tanımaktadır. Bu bulgular, nano-doğal ürünlerin metabolik hastalıkların çok boyutlu patofizyolojisine karşı bütüncül ve güçlü bir tedavi yaklaşımı sunabileceğini göstermektedir. Gelecekteki araştırmaların, nano-doğal ürünlerin klinik uygulamaya entegrasyonunu hızlandıracak belirli alanlara odaklanması gerekmektedir. Bunlardan ilki, biyolojik ortamdaki özgül uyaranlara yanıt verebilen akıllı nano-sistemlerin geliştirilmesidir. İkinci olarak, preklinik başarıların klinik faydaya dönüştürülebilmesi için nanoformülasyonların uzun dönem güvenlik profillerini destekleyen kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu süreçte, biyolojik olarak tamamen parçalanabilir ve düşük immünojenik özelliklere sahip yeni taşıyıcı materyallerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Son olarak, nano-doğal ürünler; genetik yapı, mikrobiyota profili ve metabolik fenotip gibi bireysel farklılıkları dikkate alan kişiselleştirilmiş metabolik tıp yaklaşımlarının geliştirilmesinde güçlü bir araç olarak değerlendirilmektedir. Hedefe yönelik nano-taşıyıcı sistemlerin bireysel metabolik ihtiyaçlara göre tasarlanması, tedavi etkinliğini maksimize etme potansiyeline sahiptir. Sonuç olarak nanoformülasyon teknolojisi, doğal ürünlerin yüzyıllardır bilinen biyolojik faydalarını modern farmasötik hassasiyetle birleştirerek, metabolik hastalıklarla mücadelede yeni ve umut vadeci bir dönemin temelini oluşturmaktadır.

9. Kaynakça

- Akçan, R., Aydoğan, H. C., Yildirim, M. Ş., Taştekin, B., & Sağlam, N. (2020). Nanotoxicity: a challenge for future medicine. *Turkish journal of medical sciences*, 50(4), 1180-1196.
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818.
- Beach, M. A., Nayanathara, U., Gao, Y., Zhang, C., Xiong, Y., Wang, Y., & Such, G. K. (2024). Polymeric nanoparticles for drug delivery. *Chemical Reviews*, 124(9), 5505-5616.
- Bose, M., Lambert, J. D., Ju, J., Reuhl, K. R., Shapses, S. A., & Yang, C. S. (2008). The major green tea polyphenol,(-)-epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat-fed mice. *The Journal of nutrition*, 138(9), 1677-1683.
- Bozzuto, G., & Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. *International journal of nanomedicine*, 975-999.
- Cao, L., An, Y., Liu, H., Jiang, J., Liu, W., Zhou, Y., ... & Xia, Y. (2024). Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 22(1), 101.
- Casey, G. (2012). Metabolism and excretion: eliminating drugs from the body. *Kai Tiaki: Nursing New Zealand*, 18(7), 20.
- Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Abdull Razis, A. F., Modu, B., ... & Sharifi-Rad, J. (2023). Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in chemistry*, 11, 1158198.
- Cicero, A. F., Fogacci, F., Stoian, A. P., & Toth, P. P. (2023). Red yeast rice for the improvement of lipid profiles in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a narrative review. *Nutrients*, 15(10), 2288.
- Csóka, I., Ismail, R., Jójárt-Laczovich, O., & Pallagi, E. (2021). Regulatory Considerations, Challenges and Risk-based Approach in Nanomedicine Development. *Current medicinal chemistry*, 28(36), 7461–7476. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210406115529>
- Gligorijević, N., Stanić-Vučinić, D., Radomirović, M., Stojadinović, M., Khulal, U., Nedić, O., & Ćirković Veličković, T. (2021). Role of resveratrol in prevention and control of cardiovascular disorders and cardiovascular complications related to COVID-19 disease: Mode of action and approaches explored to increase its bioavailability. *Molecules*, 26(10), 2834.
- Han, H. S., Koo, S. Y., & Choi, K. Y. (2022). Emerging nanoformulation strategies for phytochemicals and applications from drug delivery to phototherapy to imaging. *Bioactive Materials*, 14, 182-205.
- Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177–185.
- Islam, S., Ahmed, M. M. S., Islam, M. A., Hossain, N., & Chowdhury, M. A. (2025). Advances in Nanoparticles in Targeted Drug Delivery-A Review. *Results in Surfaces and Interfaces*, 100529.
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of toxicology*, 97(10), 2499-2574.

- Kensler, T. W., Wakabayashi, N., & Biswal, S. (2007). Cell survival responses to chemical stress and disease prevention: The Nrf2–ARE signaling pathway. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 89–106.
- Liu, Y., Liang, Y., Yuhong, J., Xin, P., Han, J. L., Du, Y., ... & Ma, Y. (2024). Advances in nanotechnology for enhancing the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. *Drug design, development and therapy*, 1469-1495.
- Maheshwari, R. K., Singh, A. K., Gaddipati, J., & Srimal, R. C. (2006). Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sciences*, 78(18), 2081–2087.
- Mohamed Sham Shihabudeen, H., Hansi Priscilla, D., & Thirumurugan, K. (2011). Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutrition & metabolism*, 8(1), 46.
- Müller, R. H., Mäder, K., & Gohla, S. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery: A review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 161–177.
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. *Molecular metabolism*, 46, 101102.
- Ngo, V., & Duennwald, M. L. (2022). Nrf2 and oxidative stress: a general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants*, 11(12), 2345.
- Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(3), 45.
- Prabhu, S., Deng, H., Cross, T. W. L., Shahoei, S. H., Konopka, C. J., Medina, N. G., ... & Swanson, K. S. (2021). Nanocarriers targeting adipose macrophages increase glucocorticoid anti-inflammatory potency to ameliorate metabolic dysfunction. *Biomaterials science*, 9(2), 506-518.
- Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Javed, Z., Khan, K., Raza, S., Gulsunoglu-Konuskan, Z., ... & Calina, D. (2022). Therapeutic applications of curcumin in diabetes: a review and perspective. *BioMed Research International*, 2022(1), 1375892.
- Rayalam, S., Yang, J. Y., Han, B. S., West, T. K., Bennett, D. B., & Moustaid-Moussa, N. (2008). Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295(5), E1085–E1091.
- Rezagholizade-Shirvan, A., Soltani, M., Shokri, S., Radfar, R., Arab, M., & Shamloo, E. (2024). Bioactive compound encapsulation: Characteristics, applications in food systems, and implications for human health. *Food chemistry: X*, 24, 101953.
- Smijs, T. G., & Pavel, S. (2011). Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Focus on their safety and effectiveness. *Nanomaterials*, 1(2), 163–181.
- Taghipour, Y. D., Hajialyani, M., Naseri, R., Hesari, M., Mohammadi, P., Stefanucci, A., ... & Abdollahi, M. (2019). Nanoformulations of natural products for management of metabolic syndrome. *International journal of nanomedicine*, 5303-5321.
- Wagner, V., Dullaart, D., Bock, A. K., & Rojas, H. M. (2006). The emerging nanomedicine landscape. *Nature Biotechnology*, 24(10), 1211–1217.
- Walle, T. (2011). Bioavailability of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 9–15.

Xuan, L., Ju, Z., Skonieczna, M., Zhou, P. K., & Huang, R. (2023). Nanoparticles-induced potential toxicity on human health: applications, toxicity mechanisms, and evaluation models. *MedComm*, 4(4), e327.

Yang, B., Dong, Y., Wang, F., & Zhang, Y. (2020). Nanoformulations to enhance the bioavailability and physiological functions of polyphenols. *Molecules*, 25(20), 4613.

Yin, J., Xing, H., & Ye, J. (2008). Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 57(5), 712–717.

BÖLÜM 6

Obezitede Yeni Tedavi Yaklaşımları ve Biyobelirteçler

Katip KORKMAZ¹

1. Giriş

Obezite, günümüzde küresel ölçekte halk sağlığını tehdit eden kronik, multifaktöriyel ve progresif bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verileri, obezite prevalansının son kırk yılda üç kattan fazla arttığını, 2022 yılı itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 890 milyon yetişkin ve 160 milyon çocuğun obezite sınırına ulaştığını göstermektedir (World Health Organization, 2024). Enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki kronik dengesizlik obezitenin temel fizyopatolojik belirleyicisi olmakla birlikte, güncel çalışmalar hastalığın yalnızca basit bir enerji fazlalığı sonucu gelişmediğini; aksine çok katmanlı metabolik, hormonal, immünolojik ve nöroendokrin mekanizmaların etkileşimi ile şekillenen kompleks bir biyolojik süreç olduğunu ortaya koymaktadır (Blüher, 2019; Heymsfield & Wadden, 2017). Obezitenin çok boyutlu patogenezi, klasik tedavi yaklaşımlarının (diyet, yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi, bariatrik cerrahi) her bireyde eşit düzeyde etkili olamamasına yol açmaktadır. Bu durum, hastalığın heterojen doğasını açıklayabilen yeni biyobelirteçlerin ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin önemini artırmıştır. Günümüzde obezite; adiposit biyolojisindeki değişiklikler, mitokondriyal disfonksiyon, adipokin dengesizlikleri, kronik düşük dereceli inflamasyon ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir ilişkiler ağı sonucunda ortaya çıkmaktadır (Gregor & Hotamisligil, 2011; Rosen & Spiegelman, 2014; Saltiel & Olefsky, 2017). Bu nedenle, obezitedeki güncel patofizyolojik mekanizmalar özetlendikten sonra, yeni tedavi yaklaşımları (ör. ikili ve üçlü inkretin agonistleri, FGF21 analogları, nanoteknolojik ilaç sistemleri, doku mühendisliği tabanlı yaklaşımlar) ele alınacak ve obezitede tanısal, prognostik ve tedavi yanıtını izlemeye yönelik yeni biyobelirteçler ayrıntılı şekilde incelenecektir. Böylece hem klinisyenler hem de araştırmacılar için obezite biyolojisine ilişkin güncel bilimsel zemin oluşturulacaktır.

2. Obezitenin Patofizyolojisi

Obezitenin patofizyolojisi, enerji alımı ve harcamasını düzenleyen homeostatik sistemlerin bozulması ile karakterize, çok katmanlı bir süreçtir. Bu süreç, merkezi sinir sistemindeki nöroendokrin sinyal hatalarından başlayarak, periferik dokularda (adipoz doku, karaciğer ve kas) gelişen hücresel strese kadar uzanan karmaşık bir metabolik ağın çöküşünü ifade etmektedir.

2.1. Enerji Homeostazının Nöroendokrin Düzenlenmesi

Enerji dengesinin merkezi regülasyonu, esas olarak hipotalamusun arkuat nükleusunda bulunan ve birbirine zıt etki gösteren iki temel nöronal popülasyon aracılığıyla yürütülmektedir. İştahı baskılayan (anoreksijenik) proopiomelanokortin nöronları ve iştahı artıran (oreksijenik) nöropeptid Y/agouti-related peptide nöronları örnek verilebilir. İnsülin, leptin ve gastrointestinal hormonlar (GLP-1, GIP, PYY, ghrelin) bu nöronları düzenleyerek enerji homeostazı üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Timper & Brüning, 2017). Obezite gelişimindeki en kritik mekanizmalardan biri, leptin düzeylerinin yağ kütlesiyle orantılı olarak yüksek olmasına rağmen, hipotalamik leptin sinyalizasyonunun bozulması sonucu gelişen 'leptin direnci' durumudur.

¹Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
ORCID: 0000-0002-3326-9255

Bu direnç, tokluk sinyallerinin algılanmasını engelleyerek paradoksal bir şekilde iştah artışına ve enerji harcamasında azalmaya neden olmaktadır (Myers vd., 2021). Benzer şekilde, güçlü bir oreksijenik hormon olan ghrelin'in sirkadiyen ritminin bozulması ve reseptör duyarlılığındaki değişiklikler, obezitede hiperfajik davranışı tetikleyen önemli faktörler arasındadır (Timper & Brüning, 2017).

2.2. Adipoz Doku Biyolojisi ve Adipokin Dengesizliği

Adipoz doku, enerji depolama fonksiyonunun ötesinde, sistemik metabolizmayı yöneten aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Fizyolojik koşullarda beyaz yağ dokusu (WAT), enerji fazlasını yeni adiposit oluşumu (hiperplazi) yoluyla depolarken; obezitede bu süreç mevcut adipositlerin aşırı büyümesi (hipertrofi) yönüne kaymaktadır. Hipertrofik adipositler, hipoksik bir mikroçevre oluşturarak hücrel stres yanıtlarını aktive eder ve adipokin salgılayıcı profiline bozar (Rosen & Spiegelman, 2014; Ghaben & Scherer, 2019). Bu süreçte, insülin duyarlılığını artıran ve anti-inflamatuvar özellik gösteren adiponektin düzeyleri azalırken; leptin, resistin, TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar medyatörlerin salınımı artmaktadır. Özellikle adiponektin seviyesindeki düşüş sistemik insülin direnci ve endotelial disfonksiyon ile güçlü bir korelasyon göstermektedir (Frühbeck vd.,2019).

2.3. Adipoz Doku İnflamasyonu ve İmmünometabolizma

Obezite, adipoz dokudan kaynaklanan ve tüm vücuda yayılan 'kronik düşük dereceli inflamasyon' ile karakterizedir. Adiposit hipertrofisi ve hipoksi, dokuya makrofaj infiltrasyonunu tetiklemektedir. Bu süreçte, doku onarımını sağlayan M2 fenotipindeki anti-inflamatuvar makrofajların, pro-inflamatuvar sitokinler salgılayan M1 fenotipindeki makrofajlara dönüşümü (polarizasyon), metabolik inflamasyonun temel mekanizmasıdır (Lumeng vd.,2007; Gregor & Hotamisligil, 2011). Buna ek olarak, obezite patogenezinde kilit role sahip moleküler mekanizmalardan biri NOD-benzeri reseptör ailesi, pirin domaini içeren 3 (NLRP3) inflamazom aktivasyonudur. Doymuş yağ asitleri ve artan mitokondriyal reaktif oksijen türleri (ROS), NLRP3 kompleksini aktive ederek kaspaz-1 aracılığıyla güçlü pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve IL-18 üretimini artırmaktadır. Bu sitokinler, insülin sinyal yollarını bloke ederek metabolik bozulmayı derinleştirmektedir (Vandanmagsar vd.,2011; Saltiel & Olefsky, 2017).

2.4. Mitokondriyal Disfonksiyon, Lipotoksisite ve Fibrozis

Adipoz dokunun depolama kapasitesinin aşılması veya doku içi fibrozis nedeniyle genişleyememesi, lipidlerin adipoz doku dışına taşmasına yol açmaktadır. Bu durum, karaciğer, iskelet kası ve pankreas gibi insüline duyarlı dokularda ektopik yağ birikimi ile sonuçlanan 'lipotoksisite' durumunu oluşturur (Summers, 2006). Lipotoksisite sürecinde biriken seramidler ve diaçilgliserol (DAG) gibi toksik lipid ara ürünleri, mitokondriyal fonksiyonları bozarak beta-oksidasyon kapasitesini düşürür ve oksidatif stresi artırır. Mitokondriyal disfonksiyon, hücrel enerji üretimini sekteye uğratarak insülin direncini ve hücrel apoptozu tetikler (Engin, 2024; Summers, 2006). Ayrıca, adipoz dokuda gelişen fibrozis (aşırı kollajen birikimi), adipositlerin sağlıklı genişlemesini fiziksel olarak kısıtlayarak metabolik disfonksiyonu kalıcı hale getiren mekanik bir bariyer oluşturmaktadır (Sun vd.,2013).

2.5. Obeziteyi Tanımlayan Yeni Paradigma

Tüm bu veriler ışığında obezite; yalnızca adipoz doku kitlesindeki artışla sınırlı olmayan, nöroendokrin sinyal kaybı, immünometabolik düzensizlik, mitokondriyal stres ve sistemik

lipotoksisite ile şekillenen, çok sistemli bir patoloji olarak yeniden tanımlanmaktadır (Blüher, 2019).

3. Obezitede Yeni Tedavi Yaklaşımları

Obezitenin patofizyolojisindeki nöroendokrin ve metabolik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, tedavi stratejilerinde köklü bir değişimi beraberinde getirmiştir. Geleneksel yaklaşımların aksine, yeni nesil tedaviler doğrudan merkezi sinir sistemindeki iştah merkezlerini, gastrointestinal motiliteyi ve adipoz doku metabolizmasını hedeflemektedir.

3.1. İncretin Bazlı Tedaviler: GLP-1 Reseptör Agonistleri

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), besin alımına yanıt olarak bağırsak L hücrelerinden salgılanan ve glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artıran bir incretin hormonudur. GLP-1 reseptör agonistleri, hipotalamik tokluk merkezlerini uyararak iştahı baskılamakta ve mide boşalmasını geciktirerek tokluk hissini uzatmaktadır. Bu sınıftaki moleküllerden biri olan semaglutide, haftalık subkutan uygulama ile plaseboya kıyasla %15-17 oranında ağırlık kaybı sağlayarak obezite tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır (Wilding vd., 2021).

3.2. Çoklu Reseptör Agonistleri: İkili ve Üçlü Etki Mekanizmaları

Tekli hormon hedeflemenin ötesine geçen yeni stratejiler, metabolik sinyal yollarının sinerjik etkisinden faydalanmayı amaçlamaktadır. Hem GLP-1 hem de glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) reseptörlerini aktive eden ‘twincetin’ molekülü tirzepatide, bu yaklaşımın en güçlü örneğidir. Tirzepatide, GIP’in insülin duyarlılığını artırıcı etkisi ile GLP-1’in iştah baskılayıcı etkisini birleştirerek, obez bireylerde %20’nin üzerinde ağırlık kaybı sağlamak ve cerrahi yöntemlere yakın sonuçlar sunmaktadır (Jastreboff vd., 2022). Benzer şekilde, GLP-1 ile birlikte amilin analogu olan cagrilintide’nin kombine kullanımı hem gastrik boşalmayı yavaşlatmakta hem de merkezi tokluk sinyallerini güçlendirerek ağırlık kaybı etkinliğini artırmaktadır (Khoo & Tan, 2025).

3.3. FGF21 Analogları ve Metabolik Regülasyon

Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), açlık durumunda karaciğerden salgılanan ve glukoz-lipit metabolizmasını düzenleyen kritik bir hormondur. FGF21 analogları, enerji harcamasını artırarak ve insülin duyarlılığını iyileştirerek metabolik sendrom parametreleri üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bu ajanlar, doğrudan ağırlık kaybından ziyade, obeziteye eşlik eden hepatik steatoz ve dislipidemi gibi komorbiditelerin yönetiminde umut verici bir terapötik potansiyel taşımaktadır (Itoh, 2014).

3.4. Adipoz Doku ‘Browning’ (Kahverengileşme) Stratejileri

Enerji depolayan WAT’ın, enerji harcayan bej veya kahverengi yağ dokusu (BAT) benzeri bir fenotipe dönüştürülmesi (browning), obezite tedavisinde termojenez temelli yeni bir yaklaşımdır. İrisin gibi miyokinler ve 12,13-diHOME gibi lipokinler, UCP1 (uncoupling protein 1) ekspresyonunu artırarak mitokondriyal solunumu ısı üretimine yönlendirmektedir. Bu moleküler anahtarların aktivasyonu, bazal metabolizma hızını artırarak negatif enerji dengesi oluşturmayı hedeflemektedir (Boström vd., 2012; Stanford vd., 2018).

3.5. Nanoteknolojik İlaç Taşıyıcı Sistemler

Sistemik ilaç uygulamalarının kalp ve iskelet kası üzerindeki olası yan etkilerini minimize etmek amacıyla, adipoz dokuya özgü hedefleme yapan nanoteknolojik taşıyıcılar geliştirilmektedir. Nanopartikül tabanlı sistemler, terapötik ajanların doğrudan visceral yağ

dokusuna taşınmasını sağlayarak, damarlanmayı (anjyogenez) hedef almakta ve adipoz doku kitlesinin küçülmesini indüklemektedir. Bu yöntem, ilacın biyoyararlanımını artırırken sistemik toksisite riskini düşüren yenilikçi bir translasyonel yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (Sibuyi vd., 2019).

3.6. Dijital Sağlık ve Yapay Zeka Tabanlı Müdahaleler

Modern teknolojiler, obezite tedavisinin kişiselleştirilmesini ve takibini kolaylaştıran güçlü araçlar sunmaktadır. Özellikle sürekli glikoz takip sistemleri ve giyilebilir biyosensörler, bireyin besinlere verdiği metabolik yanıtı gerçek zamanlı olarak izlemeyi mümkün kılmaktadır. Yapay zeka (AI) destekli algoritmalar ise bu verileri işleyerek, kişiye özgü glisemik yanıtları tahmin edebilmekte ve standart diyet listeleri yerine veriye dayalı hassas beslenme planlarının oluşturulmasına olanak tanımaktadır (Zeevi vd., 2015).

3.7. Tedavi Ajanlarının Karşılaştırmalı Özeti

Aşağıdaki tablo, obezite tedavisinde güncel olarak kullanılan veya geliştirilme aşamasında olan farmakolojik ve translasyonel yaklaşımların temel özelliklerini özetlemektedir.

Tablo 1. Obezitede Yeni Nesil Farmakolojik ve Translasyonel Tedavilerin Karşılaştırılması

Tedavi Ajansı / Yaklaşım	Hedef Mekanizma	Beklenen Etki / Klinik Durum
Semaglutide (GLP-1 RA)	İştah baskılama, mide boşalmasının yavaşlaması	%15-17 Ağırlık Kaybı (Onaylı)
Tirzepatide (GLP-1/GIP)	İkili inkretin etkisi, güçlü glisemik kontrol	%20-22 Ağırlık Kaybı (Onaylı)
CagriSema (Cagrilintide)	Amilin ve GLP-1 sinerjisi, tokluk artışı	Faz 3 Çalışmaları (Yüksek Potansiyel)
FGF21 Analogları	Termojenez artışı, lipid metabolizması düzenleme	NASH ve metabolik düzelme odaklı
Browning Ajanları	Beyaz yağın kahverengileşmesi (UCP1 artışı)	Enerji harcamasında artış (DeneySEL)
Nanoteknolojik Taşıyıcılar	Adipoz dokuya özgü ilaç teslimi	Sistemik yan etkilerin azaltılması (Ar-Ge)

4. Obezitede Yeni Nesil Biyobelirteçler

Klinik pratikte obezite tanısı ve takibi, büyük ölçüde Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve bel çevresi gibi antropometrik ölçümlere dayanmaktadır. Ancak bu parametreler, bireyin metabolik sağlığını, adipoz doku disfonksiyonunun derecesini veya geliştirilen tedavilere vereceği yanıtı öngörmeye yetersiz kalmaktadır. Bu kısıtlılıklar, hastalığın heterojen doğasını yansıtabilen, adipoz doku stresini ve sistemik lipotoksisiteyi erken dönemde saptayabilen "sıvı biyopsi" temelli yeni nesil biyobelirteçlere olan ihtiyacı artırmıştır (Blüher, 2019; Heymsfield & Wadden, 2017).

4.1. Adipoz Doku Disfonksiyonu Göstergeleri: Adiponektin/Leptin Oranı

Tek başına leptin veya adiponektin düzeylerinin ölçülmesi, obezite yönetiminde sınırlı bir klinik değere sahiptir. Bunun yerine, güncel literatürde Adiponektin/Leptin oranı, adipoz doku

disfonksiyonunu ve sistemik insülin direncini gösteren en güçlü fonksiyonel biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Bu oranın düşüklüğü, ektopik yağlanma riskinin arttığını ve metabolik sendrom gelişimini, klasik inflamasyon belirteçlerinden (hs-CRP) daha hassas bir şekilde öngörmektedir (Frühbeck vd., 2019).

4.2. Lipotoksisite ve İnsülin Direnci Belirteçleri: Seramidler

Lipotoksitenin moleküler imzası olarak tanımlanan dolaşımdaki seramid düzeyleri (C16:0 ve C18:0 seramid türleri), obezitede gelişen metabolik bozulmanın en erken habercilerinden biridir. Seramidler, henüz kan glukoz düzeyleri bozulmadan önce mitokondriyal stresi ve beta-hücre disfonksiyonunu yansıtabilmektedir. Bu nedenle plazma seramid profili, ‘metabolik olarak sağlıklı obez’ fenotipini ayırt etmede ve kardiyometabolik riskin tabakalandırılmasında kritik bir prognostik belirteç olarak öne çıkmaktadır (Summers, 2006).

4.3. Termojenik Aktivite ve Kahverengi Yağ Belirteçleri: 12,13-diHOME

Kahverengi yağ dokusu aktivitesinin invaziv olmayan yöntemlerle takibi, yeni tedavi stratejilerinin etkinliğini ölçmek için elzemdir. Egzersiz ve soğuk maruziyeti ile artan bir lipokin olan 12,13-diHOME kahverengi yağ dokusunun aktifleştiğini ve kas dokusunda yağ asidi oksidasyonunun arttığını gösteren özgün bir biyobelirteçtir. Bu molekülün dolaşımdaki seviyeleri, metabolik esnekliğin ve negatif enerji dengesinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Stanford vd., 2018).

4.4. Hepatokinler ve Miyokinler: FGF21 ve İrisin

Obezite, sadece adipoz dokuyu değil, karaciğer ve kas dokusunu da içeren çoklu organ etkileşimini bozar. Bir hepatokin olan FGF21’in dolaşımdaki paradoksal yüksekliği (FGF21 direnci), karaciğer yağlanması ve metabolik stresin şiddeti ile doğrudan ilişkilidir (Itoh, 2014). Öte yandan, kas kökenli bir miyokin olan irisin, beyaz yağ dokusunun kahverengileşme potansiyelini yansıtır. Düşük irisin seviyeleri, termojenik kapasitenin azaldığına ve obezite tedavisine direnç gelişebileceğine işaret etmektedir (Boström vd., 2012).

4.5. Hücresiz Tedavilere Yönelik Biyobelirteçler: Ekstrasellüler Vezikül Profilleri

Son yıllarda adipoz doku ve mezenkimal kök hücrelerden salınan ekstrasellüler veziküller (eksozomlar), hücreler arası metabolik iletişimin kritik taşıyıcıları olarak tanımlanmıştır. Bu veziküller, içerdikleri biyoaktif proteinler, lipidler ve sinyal molekülleri aracılığıyla hedef dokuların metabolizmasını düzenleyebilmektedir. Obezite ve metabolik sendrom durumunda, dolaşımdaki veziküllerin içeriği pro-inflamatuvar bir profile kaymaktadır. Bu patolojik vezikül profillerinin analizi, hem hastalığın sistemik yükünü saptamada hem de geliştirilen eksozom tabanlı rejeneratif tedavilerin etkinliğini izlemeye, invaziv olmayan yenilikçi bir ‘sıvı biyopsi’ aracı olarak değerlendirilmektedir (Zhang vd., 2020).

4.6. Yeni Biyobelirteçlerin Karşılaştırmalı Özeti

Aşağıdaki tablo, klinik pratikte veya translasyonel araştırmalarda kullanılan yeni nesil biyobelirteçlerin kullanım alanlarını ve klinik önemlerini özetlemektedir.

Tablo 2. Obezitede Tanı ve Takip İçin Yeni Nesil Biyobelirteçler

Biyobelirteç Sınıfı	Örnek Moleküller	Klinik Anlam ve Kullanım Alanı
Fonksiyonel Adipokinler	Adiponektin/Leptin Oranı, Omentin	Adipoz doku disfonksiyonu ve insülin direnci takibi

Biyobelirteç Sınıfı	Örnek Moleküller	Klinik Anlam ve Kullanım Alanı
Lipotoksisite Belirteçleri	Seramidler (C16:0, C18:0)	Ektopik yağlanma riski ve metabolik sendrom tanısı
Termojenik Belirteçler	12,13-diHOME, İrisin	Kahverengi yağ aktivitesi ve egzersiz yanıtı izleme
Hepatokinler	FGF21	Karaciğer yağlanması ve metabolik stres göstergesi
İnflamasyon Belirteçleri	IL-1 β , NLRP3 aktivasyonu	Kronik düşük dereceli inflamasyon (Meta-inflamasyon)

5. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Obezite, epidemiyolojik verilerin ötesine geçen; patofizyolojisi nöroendokrin sinyal hataları, adipoz doku disfonksiyonu ve sistemik lipotoksisite üzerine kurulu, çok katmanlı ve karmaşık bir klinik tablodur. Bu incelenen mekanizmalarda, hastalığın yönetiminde standart ‘kalori kısıtlaması’ yaklaşımının tek başına yetersiz kaldığını; bunun yerine altta yatan moleküler kusurları ve doku düzeyindeki stresi hedefleyen stratejilerin gerekliliğini ortaya koymuştur (Blüher, 2019). Son yıllarda klinik kullanıma giren ve inkretin sistemini çoklu yollar üzerinden hedefleyen agonistler (ör. tirzepatide, semaglutide), obezite tedavisinin etkinliğinde tarihi bir eşiğin aşılmasını sağlamıştır. Cerrahi yöntemlere yaklaşan ağırlık kayıpları sunan bu ajanlar, obezitenin geri döndürülebilir bir nöroendokrin hastalık olduğunu kanıtlar niteliktedir (Jastreboff vd., 2022; Wilding vd., 2021). Buna paralel olarak, termojenezi tetikleyen ‘browning’ ajanları ve yan etkileri minimize eden nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemler, geleceğin dokuya özgü tedavi modellerini şekillendirmektedir (Sibuyi vd., 2019).

Ancak bu güçlü terapötik araçların başarısı, doğru hastanın doğru tedaviyle eşleştirilmesine bağlıdır. Bu bağlamda, klinik pratikteki takibin sadece VKİ ile sınırlandırılmaması gerekmektedir. Adipoz doku sağlığını yansıtan adiponektin/leptin oranı, lipotoksisteyi gösteren seramid düzeyleri ve metabolik esnekliği işaret eden 12,13-diHOME gibi fonksiyonel biyobelirteçlerin rutin kullanıma entegrasyonu, tedavi yanıtını öngörmede hayati önem taşıyacaktır (Summers, 2006; Frühbeck vd., 2019). Sonuç olarak obezite tedavisinin geleceği; hastalığı metabolik, hormonal ve enflamatuvar alt tiplere ayırabilen moleküler tanı yöntemleri ile bu alt tiplere özgü geliştirilmiş kombine tedavilerin sentezinde yatmaktadır. Bu paradigmanın yerleşmesi, obeziteye bağlı kronik hastalık yükünün ve kardiyometabolik morbiditenin azaltılmasında en etkili strateji olacaktır.

6. Kaynakça:

Blüher, M. (2019). Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>

Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>

Engin, A.B. (2024). Mechanism of Obesity-Related Lipotoxicity and Clinical Perspective. In: Engin, A.B., Engin, A. (eds), Obesity and Lipotoxicity. Advances in Experimental Medicine and Biology, (vol 1460. pp. 131–166). Springer Nature Switzerland AG

Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., Ramírez, B., Becerril, S., Salvador, J., ... & Gómez-Ambrosi, J. (2019). Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation. *Nutrients*, 11(2), 454.

- Ghaben, A. L., & Scherer, P. E. (2019). Adipogenesis and metabolic health. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(4), 242–258. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>
- Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, 29, 415–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
- Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 254–266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
- Itoh, N. (2014). FGF21 as a hepatokine, adipokine, and myokine in metabolism and diseases. *Frontiers in endocrinology*, 5, 107.
- Jastreboff, A. M., Kotz, C. M., Kahan, S., Kelly, A. S., Heymsfield, S. B., & DeMaria, E. J. (2022). Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*, 387(3), 205–216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
- Khoo, B., & Tan, T. M. (2025). GLP-1 and amylin receptor multiagonism with amycretin for obesity management. *Lancet* (London, England), 406(10499), 104–106. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01250-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01250-4)
- Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
- Myers, M. G., Leibel, R. L., Seeley, R. J., & Schwartz, M. W. (2021). Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect. *Science*, 372(6542), 654–655. <https://doi.org/10.1126/science.abi9599>
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 156(1-2), 20–44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Sibuyi, N. R. S., Moabelo, K. L., Meyer, M., Onani, M. O., Dube, A., & Madiehe, A. M. (2019). Nanotechnology advances towards development of targeted-treatment for obesity. *Journal of nanobiotechnology*, 17(1), 122.
- Stanford, K. I., Lynes, M. D., Takahashi, H., Baer, L. A., Arts, P. J., May, F. J., ... & Goodyear, L. J. (2018). 12,13-diHOME as a brown fat activator. *Cell Metabolism*, 27(6), 1369–1385. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.020>
- Summers, S. A. (2006). Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Progress in lipid research*, 45(1), 42–72.
- Sun, K., Tordjman, J., Clément, K., & Scherer, P. E. (2013). Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metabolism*, 18(4), 470–477. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.06.016>
- Timper, K., & Brüning, J. C. (2017). Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: Pathways to obesity. *Disease Models & Mechanisms*, 10(6), 679–689. <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>
- Vandanmagsar, B., Youm, Y. H., Ravussin, A., Galgani, J. E., Stadler, K., Mynatt, R. L., ... & Dixit, V. D. (2011). The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature Medicine*, 17(2), 179–188. <https://doi.org/10.1038/nm.2279>

Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., ... & Kushner, R. F. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, 384(11), 989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>

World Health Organization. (2024). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N., Israeli, D., Rothschild, D., Weinberger, A., ... & Segal, E. (2015). Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*, 163(5), 1079–1094. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>

Zhang, Y., Yu, M., & Tian, W. (2020). Physiological and pathological impact of exosomes of adipose tissue. *International Journal of Obesity*, 44(8), 1523–1532. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0570-8>

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*