

DİYET VE DİYABET**Diet and Diabetes***Nebihat KAPLAN SEFİL*, Fatih SEFİL*****Antakya Devlet Hastanesi****Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı***ÖZET**

Bir metabolik sendrom bileşeni olan Tip 2 Diyabetes Mellitus, insülin direncine bağlı gelişen ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir. Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir ve obezite insülin direncinin bir ölçüde sebebidir. Obezite diyet ile de yakından ilişkilidir. Diyet kaynaklı obezitede özellikle hazır gıdalar suçlanmaktadır. Yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyet obeziteye ve insülin direncine zemin hazırlayabilir. Sunulan derlemenin amacı diyabetes mellitus patogenezinde diyet alışkanlıklarının öneminin vurgulanmasıdır.

Anahtar kelimeler: Diyabet, diyet, insülin direnci

ABSTRACT

Being a metabolic syndrome component, Type 2 Diabetes Mellitus is characterized with progressive insuline secretion defect induced by insuline resistance. Type 2 diabetes patients are mostly obese and obesity is, to a certain extent, the reason of insuline resistance. Obesity is also closely associated with diet. In diet originated obesity, the blame is particularly put on ready-made food. High fat and high fructose diet can lead to obesity and insuline resistance. The purpose of the presented compilation is to emphasize the importance of the habits of diet in the patogenesis of diabetes mellitus.

Key Words: Diabetes, diet, insuline resistance

Geliş Tarihi / Received: 13.08.2013,
Kabul Tarihi / Accepted: 24.09.2013

GİRİŞ

Diyabet insülin salgılanması, insülin etkisi ya da her iki kusurun birlikteliğinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalık grubudur (1, 2). Diyabette görülen kronik hiperglisemi uzun dönemde özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarında hasar ve organ yetmezliğine neden olmaktadır (3). Uluslararası Diyabet federasyonu (IDF) 2012 verilerine göre dünyada 20–79 yaş arasındaki insanların diyabet prevalansı % 8,3 ve bu sayı son yıllarda gittikçe artmaktadır. IDF'nin Türkiye verilerine göre diyabet prevalansı ise % 7,91. 1998'de yapılan TURDEP-I'e (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması) göre, TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığının %90 arttığı ve diyabet başlangıç yaşının 5 yaş daha erken başladığı tespit edilmiştir (4, 5).

Diyabet hastalarının % 90-95'ini oluşturan Tip 2 Diyabet formunda hastaların büyük kısmı obezdir ya da obezitenin kendisi insülin direnci oluşumuna neden olmaktadır. Geleneksel ağırlık kriterlerine göre obez olmayan hastaların ise karın bölgesinde vücut yağ yüzdesi artmıştır (3). Diyet bileşenlerinin dâhil olduğu birçok etken, obezitenin dünya çapında salgın boyutlarına ulaşmasına neden olmaktadır. Son 2-3 dekatta ucuz, lezzetli ve yüksek yağlı gıdalar nedeniyle diyetle alınan yağ miktarı hızlı bir şekilde artmış ve artan yağlı gıda kalori alımını arttırmıştır. Obezitenin salgın haline gelmesinde, hazır gıdalarda yoğun olarak kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimindeki artışın da etkisi vardır. Fruktoz, yiyecek ve içecekleri tatlandırmak için kullanılan bir monosakkarittir.

Bunun çay şekerine (Sukroz) göre; daha tatlı, daha ucuz olması ve tokluk hissi oluşturmaması (ikinci acıkma hissini öne çekip, daha fazla tüketilme) gibi avantajlarından dolayı son yıllarda gıdalarda kullanımı giderek artmıştır (6, 7). Fruktoz, sadece obezitede rol oynayan basit bir enerji kaynağı değil, aynı zamanda fazla enerji alımından bağımsız olarak insülin rezistansı ve yağ depolanması gibi direkt metabolik etkileri olan bir gıda maddesidir. Ayrıca diyet kaynaklı ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması, obezite, dislipidemi ve diyabetes mellitus gibi çeşitli metabolik hastalıklara neden olmaktadır (6, 8, 9).

1. Glikoz metabolizması

İnsanda temel besin maddelerinden biri olan karbonhidratlar, günlük enerji gereksiniminin %50-60 kadarını sağlamaktadır. Karbonhidratlı besinler arasında başta nişasta olmak üzere glikojen, sükröz ve özellikle çocukluk döneminde laktoz yer alır (10, 11).

Sindirim sisteminde emilen glikozun % 15 – 30'u portal venle karaciğere gider. GLUT-2 (glikoz taşıyıcı-2) ile hepatosit (karaciğer parankim hücresi) içerisine girer (12). İnsülinin hepatosit içerisine glikoz alımında doğrudan etkisi yoktur (13, 14). Glikoz, hepatosit içerisine absorbe edildikten sonra derhal ya hücelere enerji sağlamak için kullanılır ya da glikojen olarak depo edilir (13). Hepatosit içerisine giren glikoz yıkılarak en son piruvata çevrilir. Piruvat ATP sentezi için trikarboksilik asit siklusuna girer. Enerji ihtiyacından fazla olan ATP ve sitrat fosfofruktokinazı negatif – feedback ile inhibe eder (12, 13).

Besinle alınan glikozun % 70'i ise sistemik dolaşıma geçer. Bu da başta iskelet kası olmak üzere diğer organlar tarafından alınır. Glikoz iskelet kasına insülin bağımlı olarak girer. Ayrıca kas dokuda glikozun glikojen olarak depolanmasında major enzim olan glikojen sentaz enziminin aktiflenmesi için insüline ihtiyaç vardır (15).

İnsülin salgılanmasının temel düzenleyicisi, artan plazma glikozudur. 4,5 mM'nin üzerine çıkan plazma glikozu pankreasın β hücrelerinden insülin salgılanmasını uyarır. İnsülin salgısının miktarı plazma glikoz konsantrasyonuna bağlıdır ve salgılanmanın başlamasıyla birlikte hormonun sentezi de başlamaktadır (16). İnsülin, anahtar glikolitik enzimleri ve glikokinazı aktive ederek hepatositlerde glikoz katabolizmasını enerji durumuna göre ayarlamış olur. Hepatositlerde olduğu gibi diğer hücrelerde de enerji ihtiyacına göre glikozun yıkılması sağlanmış olur (12).

2.. Fruktoz metabolizması

İnce barsak epitelyum hücreleri tarafından emilen fruktozun % 50 -70'i karaciğerde metabolize edilir. Geriye kalan fruktoz ise böbrek ve yağ dokuya gider. Fruktoz hücre içerisine GLUT-5 ve GLUT-2 taşıyıcılarıyla girer ve fruktokinaz ile metabolize edilir. Fruktokinaz; karaciğer, intestinal sistem epitelyumu, böbrek proksimal tübülleri, yağ hücreleri ve damar endotelinde bulunur (17).

Karaciğerde fruktoz fruktokinaz ile fruktoz 1- fosfata ve sonra da aldolaz B ile trioz fosfata çevrilir. Fruktokinaz ve aldolaz B fruktoz metabolizmasına özgü enzimlerdir (12). Her iki enzimde ne insulitle aktive olur ne de ATP veya sitratla inhibe olur. Karaciğere alınan fruktozun büyük bir kısmı (> % 70) asetilcoA'ya çevrilir ve sonuç olarak karaciğerde yüksek miktarda asetilcoA oluşur. Karaciğer tarafından yüksek miktarda alınan fruktozun birinci etkisi karaciğerde ATP'nin azalması, AMP ve ürik asitin artmasıdır. İkinci etkisi asetil coA oksidatif kapasiteyi aştığında glikoneogenez, laktat üretimi, glikojen sentezi ve karaciğerde yağ depolanmasına neden olmasıdır (18).

3. Diyabetes Mellitus ve Yüksek Fruktozlu Diyet

Son yıllarda salgın haline gelen obezite ve metabolik bozuklukların (hipertansiyon, insülin rezistansı ve dislipidemi) temelinde hareket azlığı ve batı tarzı beslenme yer alır. Bu beslenme tarzı yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu yiyecekleri içerir (19).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ); alkolsüz içecekler, reçeller, konserveler ve hazır gıdalarda kullanılan en önemli kalorili tatlandırıcıdır. 1970 yılında, YFMŞ ABD'de tüketime sunulan tüm kalorili tatlandırıcıların % 1'ini temsil ederken bu oran 2000'li yıllarda YFMŞ kalorili tatlandırıcıların % 42'ini temsil etmeye başlamıştır (8). YFMŞ, % 55-90 fruktoz içermektedir. Böylece fruktoz diyetle önemli bir kaynağı teşkil etmektedir. YFMŞ tüketiminin artışı ile birlikte, ABD'de son 30 yılda obezite artışı da salgın boyutlara ulaşmıştır (20). Birçok araştırmacı fruktoz tüketiminin sıçan ve insanlarda kilo, lipid profili ve glikoz metabolizması üzerine etkilerini araştırmış ve bu araştırmacıların çoğu fruktozdan zengin diyetin obezite, metabolik sendrom ve diyabetes mellitus riskine katkıda bulunduğunu kabul etmiştir (21). Örneğin sıçanlarda uzun dönem sükröz (glikoz+fruktoz) tüketiminin; kilo alımı, hiperglisemi, glikoz intoleransı ve insülin rezistansına neden olduğu gösterilmiştir (22).

Yetişkinlerin %20-30'unu etkileyen nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH), obezitenin en yaygın hepatik tezahürüdür. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, fruktoz tüketimi sonrası karaciğerde histolojik olarak periportal alanda fokal inflamasyon, periportal alanda makroveziküler yağlanma ve makro-mikro yağlanmalar gösterilmiştir. Çeşitli geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda, fruktoz tüketimi ile NAYKH arasında pozitif ilişki olduğu öne sürülmüştür (23).

Diyete eklenen fruktoz ve glikoz, kilo alımına ve yağ kütlelerinde önemli derecede artışa neden olmaktadır. Ancak diyete fruktoz eklenenlerde visseral yağ dokuda artış görülürken, glikoz eklenenlerde cilt altı yağ birikiminde artış gözlenmektedir. Visseral yağ doku artışı, cilt altı yağ birikimi ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalıklar ve T2DM gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olduğunu ileri süren önemli veriler bulunmaktadır (24).

Hepatositlerde yağ asidi girişi veya sentezi, yağ asidi çıkışı veya yıkımını geçtiği zaman hücre içerisinde birikir. Fruktoz tüketimi ile ortaya çıkan hepatik lipogenezin artması, yağ asidi beta oksidasyonunun inhibe edilmesi, trigliserit klirensinin bozulması ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) atılımının azalması hepatik yağ asidi giriş artışı ile ilişkilendirilebilir (25).

Fruktoz, intestinal lümeninden fruktoz için spesifik olan glukoz taşıyıcı 5 (GLUT 5) ile pasif olarak kana geçer. Portal ven yolu ile büyük bir kısmı karaciğere geçer (GLUT 5 ve GLUT 2 ile) fruktoz glikozun aksine karaciğerde kontrolsüz bir şekilde gliserol 3 fosfat ve asetilcoA'ya dönüşür (kontrol basamakları yok). Oluşan bu maddelerde lipogenezi tetikler. Bu süreç insülin rezistansı ve/veya obezite ile sinerji geliştirir (25).

Fruktoz alımından sonra ana lipojenik madde olan gliserol 3 fosfat; hepatosit sitoplazmalarında karbondioksit ve suya okside edilir. Hepatosit mitokondrisinde fazla asetilcoAmetabolize edilemediğinde sitrat olarak sitozole çıkmakta ve lipogeneze yol açmaktadır (25).

Yüksek miktarda glikoz alındığında; glikoz alımı ve glikoliz inhibe olur, piruvat üretimi sınırlanır ve lipojenik etkisi ise fruktozun etkisi kadar yoğun değildir. Ayrıca fruktoz tüketimi PPAR α sistemini ve yağ asidi oksidasyonunu zayıflatır ve yağ asitlerinin TG olarak depolanmasına yardım etmektedir. Ancak bu etkiler glukoz alımında görülmemektedir. Fruktozun PPAR α sistemi üzerindeki etkisi, karaciğerde leptin direnç indüksiyonudur (26).

4. Diyabetes Mellitus ve Yüksek Yağlı Beslenme

Uzun süreli harcanandan fazla enerji alınmasının dengelenememesi ve beyaz adipositlerde büyük ve çok sayıda trigliserit depolanması obezite ile ilişkilidir. Son yıllarda, adipoz dokunun sitokinler, serbest yağ asidi (SYA) benzeri yağ kaynaklı metabolitler ve endokrin sistem aracılığıyla farklı adipokinlerin salgılanması gibi önemli metabolik görevleri olduğu ortaya çıkmıştır. Bunlar sırasıyla otokrin/parakrin etkiyle yerel hareket edebilir veya merkezi sinir sistemi, iskelet sistemi, karaciğer ve pankreas β hücrelerinin metabolizmalarının düzenlenmesi, enerji harcanması ve glikoz dengesinin ayarlanmasına etki etmektedir. Adipoz dokunun bu endokrin fonksiyonu, obezitenin zararlı sonuçları olan insülin rezistansı ve T2DM patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Ancak tüm obez bireylerde insülin rezistansı ve diyabet görülmez tersine patolojik olarak azalmış yağ kütlesi insülin rezistansı ile ilişkilidir (27, 28).

Vücuttaki farklı yağ dağılımının, metabolik hastalıklara yatkınlıkla ilişkisi ilk zamanlar belirsizdi. Santral obez bireylerde (android tip veya elma şekilli obezite) intra-abdominal ve üst torakal bölgelerde yağ birikimi görülmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmalar santral obezite ile insülin rezistansı ve bir grup metabolik hastalığın ilişkili olduğunu göstermiştir. Tersine periferi kobeze bireylerde (jinekoid veya armut biçimli obezite) ağırlıklı olarak femoral –gluteal bölge cilt altı yağ birikimi vardır. Bu tip yağ dağılımı olan bireylerin, insülin rezistansı ve dislipidemiden korundukları veya bu bireylerde metabolik komplikasyonların azaldığı görülmektedir. Diğer taraftan, 'ektopik yağ hipotezine' göre periferik cilt altı yağ depolama kapasitesi azalmış bireylerde karaciğer, iskelet kası ve kalpte yağ birikimi artar ve böylece insülin rezistansı ve tip 2 diyabet gelişir (27).

Yüksek yağlı diyetle bozulmuş insülin arasındaki ilişki birçok *invivo* ve *invitro* çalışmada gösterilmiştir. Ancak yüksek yağlı diyetle insülin duyarlılığındaki azalmadan sorumlu hücresel mekanizmalar tam olarak tanımlanamamıştır. Hayvan ve insan çalışmalarında yüksek yağlı diyetin;

insulinin etkisini önemli ölçüde bozduğu, iskelet kası glikoz metabolizmasını azalttığı ve insulinin hepatik glikoz üretimini baskılama yeteneğini azalttığını göstermektedir. Spesifik olarak hücre içi glikoz taşınması, glikozun lipogenez için kullanılması ve insulin reseptör kinaz aktivitesinin azalması yüksek yağlı diyet ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (27).

Diyetle alınan yağın insulin aktivitesi üzerine etkisi büyük ölçüde yağ asidi türü ile alakalıdır. Tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri daha az zararlı iken, yüksek miktarda doymuş yağ asidi alımı sürekli olarak insulin rezistansı ile ilişkilidir. Diyetle alınan çoklu doymamış yağ asidi /doymuş yağ asidi oranı arttırıldığında, doz bağımlı olarak adiposit membranında insulin bağlanması, insulin reseptör sinyali ve glikoz taşınmasında artış meydana gelmektedir (29). Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetle yapılan bir çalışmada yağ oksidasyonu ve yağdan enerji sağlanmasının azaldığı tespit edilmiştir(30) Rat adiposit hücreleri üzerinde yapılan. bir çalışmada ise akut dönemde doymuş yağ asitlerinin hücre içerisine glukoz girişini stimüle ettiği ancak kronik dönemde insulin rezistansına neden olduğu ifade edilmiştir (31)

Endoplazmik retikulum (ER); salgı ve membran proteinlerinin katlandığı, üç boyutlu hücresel bir organeldir. ER, protein katlamaya ek olarak lipit ve kolesterol biyosentezinde merkezi rol oynamaktadır. ER'un kapasitesinin üzerinde katlanma talebinin olması veya katlanma kapasitesine müdahale eden koşullar ER stres olarak bilinen unfolded protein response (UPR)'e neden olmaktadır. Son yıllarda, obezitede glikoz intoleransı ve insulin rezistansı gelişmesinde ER stres artışının anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. ER stres ve UPR sinyal yolunun aktive olması hipotalamusta leptin direnci oluşturur ve obezite gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Obez farelerde; UPR aktive olmakta, aşırı metabolik yük ER'in düzgün yanıt vermesini engellemekte ve katlama kapasitesi belirgin azalmaktadır (32).

Sonuç olarak yüksek yağlı ve fruktozlu diyetler kan şekerinde yükselmeye neden olmaktadır. Son yıllarda gittikçe tüketimi artan hazır gıdalar sayesinde yüksek yağlı ve fruktozlu diyet alımının arttığı göz önüne alınırsa hazır gıdalar sinsi bir şekilde diyabete zemin hazırlıyor olabilirler. Yani hazır gıda tüketimine sınırlandırma getirilmesi ya da en azından içeriklerinin ticaret değil insan odaklı olarak yeniden gözden geçirilmesi, artan metabolik hastalıkların önlenmesinde önemli bir strateji olabilir. Ayrıca diyet uygulamalarında diyet içeriğinin kaloriden daha önemli sonuçlar doğurabileceği de unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of international medical research. 2014;42(2):581-8. Epub 2014/02/26.
2. Gokce C, Aycan-Kaya O, Yula E, Ustun I, Yengil E, Sefil F, et al. The effect of blood glucose regulation on the presence of opportunistic Demodex folliculorum mites in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of international medical research. 2013;41(5):1752-8. Epub 2013/08/13.

3. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74. Epub 2013/01/04.
4. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6. Epub 2002/08/28.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80. Epub 2013/02/15.
6. Tanoue S, Uto H, Kumamoto R, Arima S, Hashimoto S, Nasu Y, et al. Liver regeneration after partial hepatectomy in rat is more impaired in a steatotic liver induced by dietary fructose compared to dietary fat. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;407(1):163-8. Epub 2011/03/05.
7. Huang BW, Chiang MT, Yao HT, Chiang W. The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2004;6(2):120-6. Epub 2004/01/30.
8. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(4):537-43. Epub 2004/03/31.
9. Roncal-Jimenez CA, Lanaspa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Jalal D, et al. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011;60(9):1259-70. Epub 2011/04/15.
10. Miller WC, Lindeman AK, Wallace J, Niederpruem M. Diet composition, energy intake, and exercise in relation to body fat in men and women. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(3):426-30. Epub 1990/09/01.
11. Hackett AF, Court S, McCowen C, Parkin JM. Dietary survey of diabetics. *Archives of disease in childhood*. 1986;61(1):67-71. Epub 1986/01/01.
12. Tappy L. Q&A: 'toxic' effects of sugar: should we be afraid of fructose? *BMC biology*. 2012;10:42. Epub 2012/05/23.
13. Radziuk J, Pye S. Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2001;17(4):250-72. Epub 2001/09/07.
14. Cherrington AD. Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes*. 1999;48(5):1198-214. Epub 1999/05/20.
15. Triplitt CL. Examining the mechanisms of glucose regulation. *The American journal of managed care*. 2012;18(1 Suppl):S4-10. Epub 2012/05/18.
16. Jiang GQ, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol-Endoc M*. 2003;284(4):E671-E8.

17. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes? *Endocrine reviews*. 2009;30(1):96-116.
18. Tappy L, Le KA. Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012;36(6):554-60.
19. Yang ZH, Miyahara H, Takeo J, Katayama M. Diet high in fat and sucrose induces rapid onset of obesity-related metabolic syndrome partly through rapid response of genes involved in lipogenesis, insulin signalling and inflammation in mice. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2012;4(1):32. Epub 2012/07/06.
20. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(8):927-34. Epub 2004/08/26.
21. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(5):251-64. Epub 2010/04/07.
22. Kawasaki T, Kashiwabara A, Sakai T, Igarashi K, Ogata N, Watanabe H, et al. Long-term sucrose-drinking causes increased body weight and glucose intolerance in normal male rats. *The British journal of nutrition*. 2005;93(5):613-8. Epub 2005/06/25.
23. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *The Journal of nutrition*. 2009;139(6):1236S-41S. Epub 2009/05/01.
24. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1190:15-24. Epub 2010/04/15.
25. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2012;23(3):203-8. Epub 2011/12/02.
26. Alegret M, Laguna JC. Opposite fates of fructose in the development of metabolic syndrome. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(33):4478-80. Epub 2012/09/13.
27. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13 Suppl 2:30-9. Epub 2012/11/01.
28. Lam YY, Mitchell AJ, Holmes AJ, Denyer GS, Gummesson A, Caterson ID, et al. Role of the gut in visceral fat inflammation and metabolic disorders. *Obesity*. 2011;19(11):2113-20. Epub 2011/09/02.
29. Manco M, Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Gniuli D, De Gaetano A, et al. Insulin resistance directly correlates with increased saturated fatty acids in skeletal muscle triglycerides. *Metabolism: clinical and experimental*. 2000;49(2):220-4. Epub 2000/02/26.

30. Kien CL, Bunn JY, Ugrasbul F. Increasing dietary palmitic acid decreases fat oxidation and daily energy expenditure. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(2):320-6. Epub 2005/08/10.
31. Hunnicutt JW, Hardy RW, Williford J, McDonald JM. Saturated fatty acid-induced insulin resistance in rat adipocytes. *Diabetes*. 1994;43(4):540-5. Epub 1994/04/01.
32. Park SW, Zhou Y, Lee J, Ozcan U. Sarco(endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2b is a major regulator of endoplasmic reticulum stress and glucose homeostasis in obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(45):19320-5. Epub 2010/10/27.