



Diyabet ve Aterosklerozda İnflamasyon: Makro ve Mikro Besin Öğeleri ile NLRP3 İnflamazomu İlişkisi

Inflammation in Diabetes and Atherosclerosis: Relationship Between Macro/Micronutrients and the NLRP3 Inflammasome

Gülden Arman, Reyhan Nergiz Ünal

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

ABSTRACT

Chronic diseases, such as type II diabetes and cardiovascular diseases, have become an increasingly health problem in society. In recent years, mortality of chronic diseases has also been increased. Type II diabetes and cardiovascular diseases have been caused or resulted from many factors. In generally, inflammation is most common factor that links with these diseases. It is known that inflammation develops chronic diseases, and vice versa. In this case, NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) which is a sensor molecule involved in development of inflammation is thought to be associated with chronic diseases. Inflammasomes are induced or suppressed by pathogen-associated or damage-associated molecules such as nutrients. Since type II diabetes and atherosclerosis are associated with inflammation, it is also thought to be related to inflammasomes and dietary components. Therefore, nutrition is seen as an important factor that can modulate inflammation through NLRP3. Dietary content, micro and macronutrients affect the formation of inflammation or affect prognosis of the diseases. Dietary factors (hyperglycemia, high levels of fatty acids, cholesterol and ATP), changes in cell signaling, toxins, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, mitochondria and lysosome dysfunction can regulate NLRP3 inflammasome. Multiple studies have been shown that nutrients like fatty acids, cholesterol, fructose, sodium are stimuli in terms of inflammation and disease. This review presents a brief overview of the possible effects of macro and micronutrients on NLRP3 inflammasome and chronic diseases.

Key words: nutrients; chronic diseases; inflammation; inflammasomes; NLRP3

ÖZET

Tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar, toplumda giderek artan temel sağlık sorunları haline gelmiştir. Son yıllarda kronik hastalıklarla birlikte bunlara bağlı mortalitenin arttığı bildirilmiştir. Kronik hastalıkların nedenleri ve sonuçları araştırıldığında çeşitli etmenler ile birlikte genel olarak inflamasyonun bu hastalıklara eşlik ettiği ve kronik hastalıkların da hücrenel veya metabolik inflamasyon oluşturduğu bildirilmektedir. Ancak bunun tam tersinin, yani inflamasyonun da kronik hastalık oluşumuna ve ilerlemesine etki ettiği düşünülmektedir. Bu sebeple, inflammatuar yanıtta görevli hücre içi reseptörlerden biri olan NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3) ve oluşturduğu inflamazom kompleksin hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnflamatuar yanıt oluşumunda patojen ile ilişkili uyarılar veya patojen dışı uyarılar NLRP3 inflamazomunu indüklenmekte veya baskılanmaktadır. Patojen dışı hücrenel uyarılar olarak nitelendirilen, hücre sinyalizasyonundaki değişimler, toksinler, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, mitokondri fonksiyon bozukluğu, lizozom fonksiyon bozukluğu ve hiperglisemi, lipotoksinite, hücrenel ATP gibi diyetel etmenler NLRP3 inflamazomunu regüle eden ve beslenme ile ilişkilendirilen nedenlerden biri olarak gösterilmektedir. Bu sebeple tip II diyabet ve ateroskleroz gibi hastalıklarda NLRP3 aracılı inflamasyonun modüle edilmesinde beslenmenin rolü olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla diyetin içeriği, makro ve mikro besin ögesi gibi etmenlerin hücrenel inflammatuar etkilediği düşünülmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda yağ asitleri, kolesterol, fruktoz ve sodyum gibi besin öğelerinin, NLRP3 inflamazomu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bu derleme diyetin temel bileşimi olan makro ve mikro besin öğelerinin NLRP3 inflamazomuna etkisine ve kronik hastalıklarla olan ilişkisine genel bir bakış açısı sunmak amacıyla yazılmıştır.

Anahtar kelimeler: besin öğeleri; kronik hastalıklar; inflamasyon; inflamazom; NLRP3

İletişim/Contact: Reyhan Nergiz Ünal, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sıhbye Kampüsü, 06100, Ankara, Türkiye • **Tel:** 0312 305 10 94/194 • **E-mail:** rnergizunal@gmail.com • **Geliş/Received:** 20.04.2020 • **Kabul/Accepted:** 17.08.2020

ORCID: Gülden Arman, 0000-0003-2358-5307 • Reyhan Nergiz Ünal, 0000-0002-3143-7710

Giriş

Kronik diğer bir adıyla bulaşıcı olmayan hastalıklar, tüm dünyada başlıca ölüm nedenleri arasında yer alan sağlık sorunlarından¹. Dünya Sağlık Örgütü son verilerine göre her yıl 30–69 yaş arası 15 milyon kişi kronik hastalık sebebiyle hayatını kaybetmektedir^{2,3}. Dünya genelinde erken yaşlardan itibaren kronik hastalıklara bağlı ölümlerin artması, bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yapılan araştırmaların gündeme gelmesine neden olmuştur. Tip II diyabet (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi küresel ölüm oranı yüksek hastalıklar, beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleriyle önlenmektedir. Bu hastalıkların patogeneze etki eden mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da hastalıkların temelinde veya ilerlemesinde inflamasyonun yer aldığı bildirilmektedir^{2,3}.

Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon domain benzeri reseptör (NLR) ailesi alt sınıfında yer alan: NACHT, LRR ve PYD domain içeren protein 3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3) (NLRP3)'ün önemli bir inflamasyon mediyatörü olarak kronik hastalıklar ile ilişkili ve diyet bileşenlerinin bu molekül üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir⁴⁻¹⁰. Besin öğelerinin doğrudan veya dolaylı olarak; hücresel olaylarda, inflamazom aracılı inflamatuvar süreçte, kronik hastalıklar ve beslenme ile ilişkili olaylarda etkili olduğu bildirilmektedir⁴⁻¹⁰. Bu sebeple, bu derlemede tip II diyabet ve aterosklerozda makro ve mikro besin öğelerinin NLRP3 inflamazom aracılı inflamasyonla olan ilişkisi incelenmiştir.

İnflamasyon ve NLRP3 İnflamazomu

Geçmiş yıllarda inflamasyonun sadece doku yaralanmasına veya patojenlere bağlı olarak geliştiği düşünülürken son yıllarda bu kanı değişerek; herhangi bir yaralanmaya veya patojene bağlı olmaksızın klinik belirti göstermeden meydana geldiği gösterilmektedir¹¹⁻¹³. Sadece homeostatik dengenin bozulmasıyla dahi inflamasyonun oluşabileceği bildirilmiştir¹¹⁻¹³. Metabolik stres, glukoz yoksunluğu veya fazlalığı, intraluminal kalsiyum seviyelerinin değişimi, hücrede değişen redoks durumu, hipoksi, toksinler, sitokinler, virüsler, protein kaçığında artış, besin ögesi eksikliği veya fazlalığı gibi etkenler hücrede homeostatik stres oluşturmaktadır⁴. Fizyolojik ve metabolik stres, hücresel fonksiyonlarda ve homeoztazıda bozulmalara neden olduğu için inflamasyon oluşmakta ve normal dengenin tekrar sağlanması için bazı mediyatör molekülleri

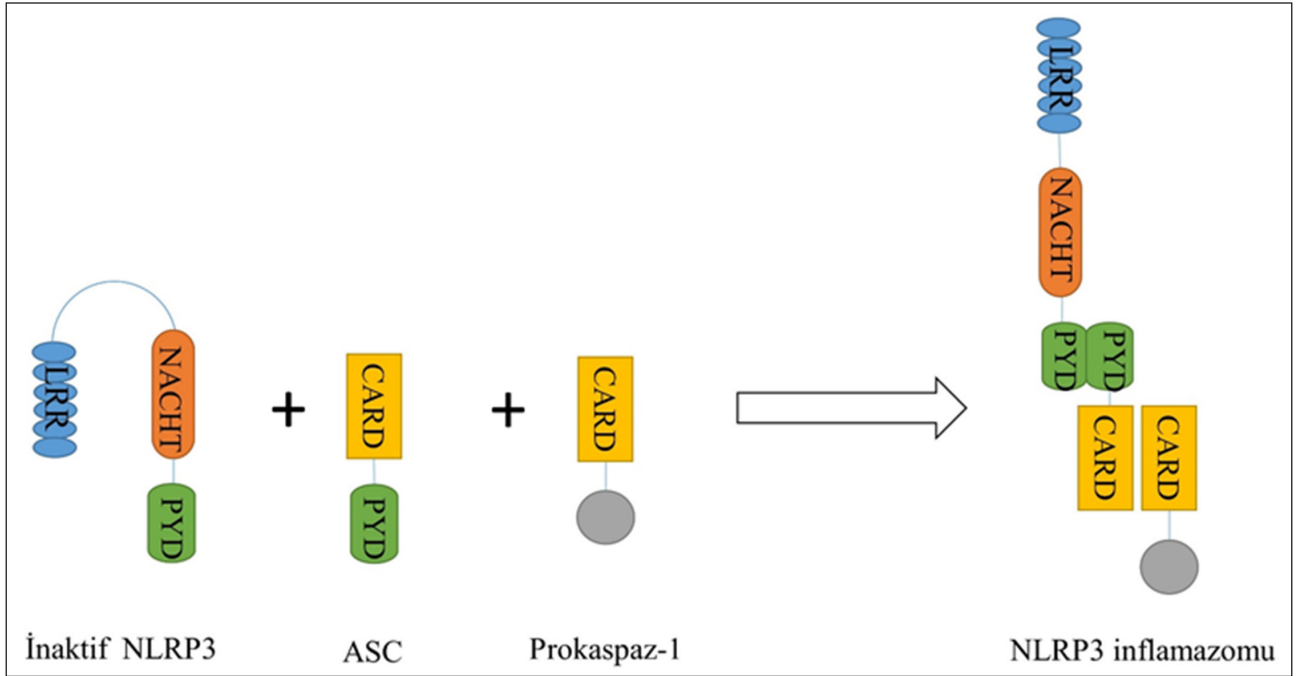
uyarmaktadır¹¹. Hücreleri uyaran ve sistemleri düzenleyen mediyatör moleküller (Toll-benzeri reseptörler (TLR) gibi), homeostazı bozan etkilere yanıt olarak; çeşitli genleri, proteinleri ve bunları uyaran nükleer faktör kappa B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive etmektedir¹¹. İnterlökin (IL)-1 β , IL-18, IL-6, tümör nekroz faktör (TNF- α), histamin, bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, trombositler, adezyon molekülleri ve inflamazomlar; inflamatuvar sürece katılan düzenleyici moleküllerdir^{11,14}.

İnflamazom; hücre içi patojenlerin tanınması ile birlikte proinflamatuvar bağışıklık yanıtını düzenleyen, organizmanın immün savunma mekanizmasının temelini oluşturan bileşendir¹⁵. Sadece hücrede patojen varlığı ile değil aynı zamanda hücresel stres ile de aktifleşerek doğuştan gelen bağışıklık savunmasında görevli IL-1b ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını sağlamaktadır⁵. Hücresel stres ile aktive olan inflamazomların temel amacı; homeostatik dengeyi yeniden kurmak ve homeostatik dengenin normale dönmesi için, artmış veya azalmış protein translyasyonlarının normal seviyelere dönmesi için uyarmaktır¹¹. Ancak inflamazomların regüle edilememesi, kalıtsal ya da sonradan kazanılmış birçok inflamatuvar hastalığın oluşumuna sebep olmaktadır⁵.

İnflamazom, ilk kez 2002 yılında tanımlanmış bir hücre bileşenidir^{15,16}. Yapısında genellikle; bir sensör proteini (PRR), bir adaptör protein (ASC) ve inflamatuvar bir proteazdan (örn.; kaspaz-1) oluşan multi protein kompleksidir¹⁷. Tanımlanan birçok inflamazom türü vardır ve bir kısmı; IL-1b ve IL-18'in gibi sitokinlerin aktivasyonuna ve/veya inflamasyona bağlı hücre ölümüne neden olmaktadır⁶.

İnflamazom komplekste hangi tür molekülün kullanılacağı ya da adaptör proteinin kullanılıp kullanılmayacağı; uyarının türüne (patojen kaynaklı veya patojen dışı uyarın) ve ortamın koşullarına göre değişmektedir^{18,19}.

Uyarı türleri açısından bakıldığında; hücreler için tehlike sinyalleri olarak adlandırılan iki tür uyarı vardır ve bunlar inflamazomları indükleyebilmektedir^{6,18,20}. Bunlardan biri enfekte yani patojen kaynaklı uyarı türü olan, patojen ile ilişkili moleküler paterndir (PAMP)^{18,19}. Diğerisi ise, hücre dışı matrikste hasar tanıyan hücrelerden türetilen ve patojen dışı uyarıcılar olarak nitelendirilen; hasarla ilişkili moleküler paterndir (DAMP)⁶. Patojen ile ilişkili moleküler patern, adından da anlaşılacağı üzere genellikle; bakteri, virüs gibi patojenler ve bunların oluşturduğu metabolitlerden meydana gelmektedir. Hasarla ilişkili moleküler patern ise, endojen



Şekil 1. NLRP3 ve inflamazom yapısı^{22,23,25} (ASC, CARD içeren apoptoza bağlı speck-benzeri protein; CARD, c-terminal kaspaz uyaran domain (bölge); LRR, löysin- den zengin tekrarlı c-terminal domain; NATCH, nükleotid bağlayıcı domain; NLRP3, NATCH ve LRR ve PYD domain içeren protein 3 [NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3]; PYD, n-terminal pirin domain).

ve ekzojen olmak üzere (genellikle hücre dışı) hücre hasarı ile ilişkili olan ve hücrel homeostazı bozan (adenozin trifosfat (ATP), kolesterol, inflamatuvar sitokinler vb.) uyarılardan meydana gelmektedir^{6,7}. Her iki tip uyarı da hücrede bulunan ve inflamazomun bir parçası olan PRR sensör reseptörlerini uyarmaktadır⁶.

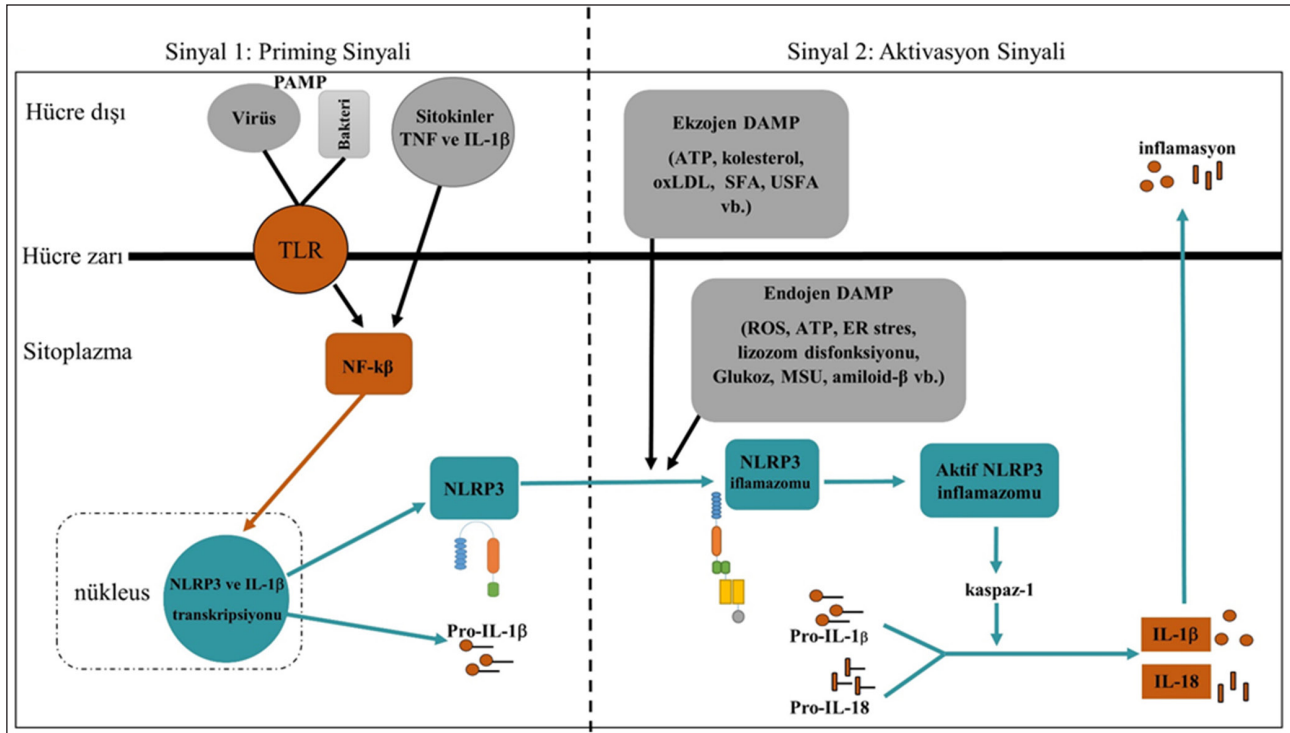
İnflamazom komplekste genellikle görev alan PRR, inflamazomun bulunduğu lokasyona göre değişmektedir. Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon domain (NOD) benzeri reseptörler (NLR); inflamasyon sürecinde hücre içinde görev alan reseptörlerdendir. İnsanlarda bu reseptörlerden sorumlu 22, farelerde ise 34 gen olduğu düşünülmektedir²¹.

Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon domain benzeri reseptörler (NLR) ailesinin alt sınıfında bulunan NLRP (diğer adıyla NALP), NLRP1'den NLRP14'e kadar reseptör barındırmaktadır⁵. Bu ailede en çok bilinen ve incelenen reseptör; kriyopirin, CIAS1 veya NALP3 gibi isimlerle adlandırılan; yapısında LRR, NATCH ve PYD bölgelerini içeren NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3)'tür^{22,23}. Hücre sitoplazmasında çeşitli inflamazomlar yer alsa da bunlardan sadece NLRP3'ün iki uyarı türüne de (PAMP ve DAMP) yanıt olarak

inflamazom oluşturduğu bilinmektedir^{5,18,24}. Reseptör NLRP3 ve oluşturduğu inflamazomun yapısı Şekil 1'de gösterilmektedir^{22,23,25}.

Pro-kaspaz-1 ve ASC moleküllerini içeren NLRP3 inflamazomu inflamatuvar bir komplekstir ve tek bir uyarı türüne bağlı kalmaksızın çeşitli enfeksiyonlara ve stres uyarılarına yanıt vermektedir²⁵. Bu nedenle NLRP3 inflamazomu hiperglisemi, seramit, yağ asitleri, protein agregatları (β -amiloid, islet amiloid polipeptid), kristaller (kolesterol, sodyum urat, asbest, silika, kalsiyum pirofosfat, alum), hücre dışı ATP, hiyalüronik asit, hemozoin, bakteriyel ve viral nükleik asitler, bakteriyel toksinler (nigerisin), lipopolisakkaritler ve lipooligosakkaritler gibi çok sayıda çeşitli PAMP ve DAMP tarafından aktive edilmektedir^{22,26}. Bu gibi uyarılara yani sitozolik strese bağlı yanıt oluşturan inflamatuvar reseptör, NLRP3'tür²². Bu sebeple, farklı uyarıcılara cevap oluşturduğundan IL-1b ve IL-18 inflamasyon yolağının kilit bileşeni olarak kabul edilmektedir¹⁹.

Sitoplazmada NLRP3 inflamazom aktivitesi, astarlanma (priming) ve aktivasyon basamağı olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır^{6,10,23,27-29}. Ancak aktivasyonun iki basamak şeklinde gerçekleşmediği durumlar da vardır ve bu durumlarda astarlanma aşaması atlanmaktadır.



Şekil 2. NLRP3 sinyalizasyonu^{6,10,23,27-29} (ATP, adenozintrifosfat; DAMP, hasarla ilişkili moleküler patern; ER, endoplazmikretikulum; IL-1 β , interlökin-1b; MSU, monosodyum ürat; NF- κ B, nükleer faktör- κ B; NLRP3, NACHT ve LRR ve PYD domain içeren protein 3; oxLDL, okside düşük yoğunluklu lipoprotein; PAMP, patojenle ilişkili moleküler patern; pro-IL-18, prointerlökin-18; pro-IL-1 β , prointerlökin-1 β ; ROS, reaktif oksijen türleri; SFA, doymuş yağ asitleri; TLR, toll-benzeri reseptör; TNF, tümör nekroz faktörü; USFA, doymamış yağ asitleri).

Astarlama basamağında; transkripsiyon modüle edici PRR reseptörleri ve/veya proinflamatuvar sitokin reseptörleri, NF- κ B'ye bağımlı olarak hem pro-IL-1 β ekspresyonunu hem de NLRP3 ekspresyonunu indüklemektedir^{30,31}. Ayrıca bu basamak da NF- κ B'ye ihtiyaç duyulmaksızın pro-IL-18 uyarılmaktadır²³. Çekirdekte ekspresyonları başlatılan NLRP3 ve pro-IL-1 β ile aktivasyon basamağının ilk aşaması olan astarlama gerçekleşmektedir^{23,28}. Aktivasyon basamağında ise; NLRP3 inflamazom kompleks konformasyonel değişiklikler ile birden fazla inflamazom bloklarını oluşturarak kaspaz-1'i tetiklemektedir. Böylece pro-IL-1 β ve pro-IL-18'lerden, IL-1 β ve IL-18 sekresyonu gerçekleşmektedir^{17,30,31}. Ek olarak, hücre ihtiyaç duyarsa inflamasyona bağlı olarak programlanmış hücre ölümü de meydana gelmektedir⁶. Tüm bu NLRP3 aktivasyonu Şekil 2'de gösterilmektedir^{6,10,23,27-29}.

Kesin mekanizmalar net olarak bilinmese de yapılan çalışmalarda çoklu hücrel uyarıcıların NLRP3 inflamazom aktivasyonunda yer aldığını göstermektedir³². Bu sebeple, NLRP3 aktivasyonu ile ilgili çeşitli hipotezler sunulmuştur. Hücredeki potasyum (K⁺), klor

(Cl⁻) ve kalsiyum (Ca²⁺) akışı, mitokondrinin lokasyonu ve fonksiyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, lizozom fonksiyon bozukluğu, endojen ATP durumu, endoplazmik retikulum (ER) stresi ve metabolik değişiklikler gibi etmenlerin NLRP3 aktivasyonunu uyardığı düşünülmektedir^{20,28,32}. Ayrıca, hücre volümünün değişmesi, kalsiyum sinyalizasyonu ve lizozomal değişimler NLRP3 seviyesini arttırmak için gereken kritik sinyalizasyonları oluşturmaktadır³². Bu yüzden, yapılan inflamasyon çalışmalarında NLRP3'ün araştırılmasının en büyük nedeni; patojen dışı uyarılara (fiziksel, kimyasal, metabolik, genomik, besin ögesi, endoplazmik retikulum (ER) stresi vb.) yanıt olarak inflamazom oluşturması ve kronik hastalıklarla ilişkili olabileceği düşüncesidir^{19,33}.

Kronik Hastalıklar ve NLRP3 İlişkisi

Tip II Diabetes Mellitus ve NLRP3

Tip II diyabet, genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu kronik inflamasyonun eşlik ettiği yüksek kan glukozu ve insülin direnci ile karakterize olan kronik

bir hastalıktır^{34,35}. Tip II diyabette; TNF, interlökin ve adipoz dokudan salgılanan adipokinler gibi sitokinler dolaşımında yüksek oranda seyretmektedir³⁶. Yapılan çalışmalarda hem T2DM'nin hem de diyabetin indüklediği kardiyovasküler komplikasyonların vücutta metabolik inflamasyon oluşturduğu bilinmektedir^{34,37}. TipII diyabetin inflamasyon ile ilişkisi fare modelleri ile gösterilerek pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-1b, IL-6 vb.) ve TNF-a ekspresyonlarının adipoz dokuda arttığı ve bunun insülin direncini indüklediği gösterilmiştir^{38,39}.

Tip II diyabetin inflamasyona ya da inflamasyonun T2DM'ye sebep olduğunu gösteren çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir⁴⁰. Bu mekanizmalardan bazıları düşük derecede kronik inflamasyonun sitokin salınımını arttırması, sitokin artışına bağlı insülin sinyalizasyonunun bozulması ve ROS üretimi, artan ROS ile oksidatif stresin proinflamatuvar sitokin oluşumunu arttırması; lipotoksisite, glukotoksisite gibi durumların pankreas b-hücre harabiyetine sebep olması, inflamasyon şiddetinin artmasına bağlı olarak mitokondri fonksiyonlarının değişmesi, insülin direncinin oluşması ve hipergliseminin DNA metilasyonunu, histon asetilasyonunu etkileyerek proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu indüklemesidir^{34,40,41}. Bu mekanizmalar inflamasyon ile T2DM'nin birbirini tetiklediğini göstermektedir. Bu sebeple inflamasyonun önemli bir bileşeni olan NLRP3 inflamazomunun da bu mekanizmalar aracılığı ile T2DM'ye sebep olabileceği düşünülmektedir⁴².

NLRP3'ün hastalıkların patojenizindeki rolünü belirlemek için; NLRP3 ve ASC genlerisusturulmuş (*knock-out*) fare çalışmalarında, T2DM ve obez farelerin inflamasyondan korunduğu bildirilmiştir^{43,44}. Ayrıca NLRP3 inflamazomunun uyardığı kaspaz-1 aktivasyonunun adipoz doku farklılaşmasında ve adipozitleri etkileyen insülin salınımı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir^{43,45}. Bunlara ek olarak; genellikle T2DM'li hastaların pankreasında görülen islet amiloid polipeptidin (IAPP veya amilin), makrofajlarda veya dendritik hücrelerde NLRP3 lipopolisakkarit (LPS) astarlama (priming) yoluyla IL-1 β üretimini tetiklediği bulunmuştur⁴⁶. Ayrıca, sadece pankreas ve adipoz doku değil aynı zamanda kasta da NLRP3'e bağlı insülin mekanizmasının değiştiği rapor edilmiştir⁹. Tedavi amaçlı yaklaşımlar açısından metformin kullanan T2DM tanısı almış bireylerde NLRP3 inflamazomunun etkilendiği ve proinflamatuvar sitokin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir⁴⁷.

Sonuç olarak, çalışmalar incelendiğinde T2DM ve NLRP3 aracılı inflamasyon arasında ilişki olduğu görülmektedir.

Ateroskleroz ve NLRP3

Ateroskleroz, çeşitli lipit moleküllerinin birikimi sonucu oluşan aterosklerotik lezyonlar ile karakterize ve bağışıklık sistemi hücrelerinin süreçte rol aldığı inflamatuvar kardiyovasküler bir hastalıktır^{9,48}. Diyet değişiklikleri başta olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri ve lipit profillerinin iyileştirilmesi kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada en temel yöntemlerdendir⁴⁹. Bu nedenle aterosklerozda inflamasyon ve diyetin bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir.

Aterosklerotik lezyonlarda, bağışıklık hücrelerinin (lökositler, makrofajlar, lenfositler vb.) ve aracı moleküllerin (sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri vb.) yer alması, aterogenez oluşumunda inflamatuvar yanıtı bir mekanizma olduğunu göstermektedir⁵⁰. Ateroskleroz oluşumunun inflamatuvar sebeplerinden biri olan vasküler hücre duvarındaki lipoprotein oksidasyonu ve kolesterol birikimi, var olan inflamasyonu şiddetlendirmektedir⁵¹. Ancak ateroskleroz oluşumunda okside lipitlerin yanı sıra proinflamatuvar sitokinleri de rol aldığı bildirilmektedir^{9,52}. Vasküler duvar hücrelerinde sitokin ve inflamasyona ait aracı proteinlerin üretilmesi, ateroskleroz oluşumunda inflamazomun da bir faktör olabileceğini göstermektedir⁴⁸. Bu konuda yapılan bir çalışmada, inflamazom ve kaspaz-1 genleri susturulmuş (*knock-out*) farelerde aterogenezin azaldığı bulunmuştur⁵³. Ancak NLRP3 ile ateroskleroz gelişimi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır^{54,55}.

NLRP3 inflamazomu ve uyardığı sitokinler; endotel hücrelerde, düz kas hücrelerinde, dendritik hücrelerde, monositlerde, makrofajlarda ve T hücreleri gibi immün sistem hücrelerinde eksprese edilebilmektedir. Ancak ateroskleroz üzerine yapılan çalışmaların çoğu hastalığın patojenezinde etkili olan; monositler/makrofajlar hücreleri, kolesterol ve bunların inflamasyona olan etkileri üzerine yoğunlaşmaktadır⁵⁶. Bunlardan özellikle makrofaj hücreleri ve kolesterolün NLRP3 inflamazomunu ve IL-1 β salınımını aktive ettiği ve böylece aterosklerotik inflamasyon oluşturduğu bildirilmiştir⁹. Ayrıca, *in-vitro* olarak insan ve fare makrofajlarında yapılan bir çalışmada kolesterolün NLRP3'e bağlı kaspaz-1, IL-1 β ve IL-18'i aktive ettiği bildirilmiştir⁵⁷. Sonuç olarak literatüre bakıldığında, NLRP3 ve besin öğelerinin aterosklerozla ilişkili olduğu görülmektedir.

Besin Ögeleri ve NLRP3 İlişkisi

Makro Besin Ögeleri ve NLRP3

Karbonhidrat, lipit ve proteinler hücrede enerji substratı olarak kullanılmalarının yanı sıra; gen ekspresyonu, protein ekspresyonu ve bunlara bağlı inflamatuvar yanıt gibi süreçlerde yer almaktadırlar⁵⁸⁻⁶⁰. Bu sebeple besin öğelerinin inflamazomların indüklenmesi veya inhibisyonunda yer alan faktörlerin başında geldiği düşünülmektedir⁵⁹. Yapılan çalışmalarda makro besin öğelerinin enerji substratı olarak kullanımları sonucunda hücrel enerji homeostazını değiştirmeleri, tek olarak veya diğer besin öğeleri ile etkileşimleri sonucunda NLRP3 inflamazomu uyarıcısı olarak görev almaları, hücredeki metabolik yolların ve organellerin işleyişine etki ederek homeostazıyı değiştirmeleri gibi etkilerle NLRP3'ü regüle ettiği düşünülmektedir⁶¹⁻⁹⁴. Bu sebeple makro besin öğeleri ve NLRP3 ile ilgili yapılan birçok çalışma vardır ve bu çalışmalar Tablo 1 'de özet olarak verilmiştir.

Makro besin öğelerinin enerji substratı olarak kullanılması sonucunda hücrede ATP miktarının veya enerji alımının artması, mitokondri fonksiyonunu ve hücrel enerji düzenlenmesinde rol alan adenosin monofosfat aktive edici protein kinaz (AMPK) fonksiyonunu etkileyebilmektedir^{59,92,95,96}. Hücrel enerji metabolizmasındaki değişimle birlikte meydana gelen mitokondri fonksiyonundaki değişim ROS oluşumuna veya AMPK ekspresyonunda azalmalara neden olarak NLRP3 inflamazomunu indükleyebilmektedir^{59,95,97}. Bu yüzden, diyabet ve obezitede görüldüğü gibi gereksinimin üzerindeki enerji ile hücrel ATP düzeyindeki değişimlerin mitokondri bütünlüğünü bozduğu böylece NLRP3 uyardığı bildirilmektedir⁹⁶. Hangi besin öğesinin hangi dokuda NLRP3 ile ilişkili olduğu kesin olarak bilinmese de hücrel ATP artışının, makrofaj hücrelerinde NLRP3 inflamazomunu aktive ettiği gösterilmektedir^{59,92}. Artan hücrel enerjiye zıt olarak, bir çalışmada aralıklı açlık (24 saat) ve açlığı takiben alınan kısıtlı enerjinin (500 kkal/öğün) mitokondri aracılığı ile NLRP3'ü baskıladığı bildirilmiştir⁶¹. Bu bağlamda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, NLRP3'ün hücrel enerji metabolizmasındaki homeostazi sağlamada görevli olduğu ve mitokondri, ER gibi organellerin işlevlerinden etkilendiği görülmektedir.

Karbonhidratların NLRP3 üzerine olan etkisi incelendiğinde çoğunlukla fruktoz alımı ile ilgili çalışmaların literatürde yer aldığı görülmektedir^{62-68,94}. Fruktozun

NLRP3 ile olan ilişkisindeki mekanizma, fazla fruktoz (enerjinin %60'ı) alımının sonucunda karaciğerde oluşan trigliseritlerin birikimiyle hücrelerde meydana gelen ER stres veya β -oksidasyonun NLRP3'ü indüklemesi olarak bildirilmektedir^{67,98}. Bu sebeple fruktoz alımının NLRP3 üzerine olan etkisinin büyük oranda hepatik hücrelerde var olduğu belirtilmektedir^{62,67}. Ayrıca fruktoz ile ilgili literatürde yer alan çalışmaların bir kısmında; yüksek fruktoza (enerjinin %20-60'ı) ek olarak doymuş yağ asitleri veya yüksek yağ (enerjinin %35-59'u) alımının eşlik ettiği ve bunların adipoz doku, karaciğer, kalp ve böbrek gibi dokularda NLRP3 aracılı inflamatuvar oluşturduğu bildirilmiştir^{64-68,99}.

Fruktoz dışında diğer karbonhidratlar değerlendirildiğinde, glukozu tek başına inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Glukozun doğrudan inflamazoma olan etkisini değerlendiren bir çalışmada, glukozun glikoliz yolağındaki metabolizması sonucunda NLRP3 ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir¹⁰. Buna göre, glukoz oksidasyonu sırasında oluşan NADPH'ların indüklediği ROS'lar ve makrofajlar NLRP3'ü aktive edebilmektedir^{10,100}. Sonuç olarak karbonhidratların oluşturduğu hiperglisemik ortam veya oksidasyon sürecinde ortaya çıkan ROS gibi etkenler, NLRP3'ü indükleyen faktörler arasında düşünülmektedir.

Makro besin öğeleri ile NLRP3 ilişkisine genel olarak bakıldığında; diyetin lipit profilinin (toplam yağ, yağ asitleri türü/miktarı/oranı) etkisini inceleyen çalışmaların, sayıca çok olduğu dikkat çekmektedir⁶⁴⁻⁹⁰. Çalışmalarda; lipitlerin oluşturduğu lipotoksik ortam, lipit stresi, lipit oksidasyonu ile oluşan lizozom fonksiyon bozukluğu gibi hipotezler NLRP3'ü indükleyen mekanizmalar olarak bildirilmiştir^{49,64-90,101}. Çalışmalara göre alınan diyetdeki toplam yağın artmasıyla oluşan lipotoksik ortam veya lizozom fonksiyonundaki bozulma NLRP3 inflamazomunu ve inflamazom komponentlerini (NLRP3, ASC ve prokaspaz-1) etkileyerek inflamasyon oluşturmaktadır^{92,102}. Buna göre, kemirgenlerde yüksek yağlı diyetle (enerjinin %35-59'u) indüklenen obezite modelinde NLRP3 inflamazomu, kaspaz-1 ve adaptör ASC protein ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir¹⁰². Başka bir fare çalışmasında NLRP3ve adaptör ASC genleri susturulduğunda (*knock-out*) glukoz toleransının arttığı ve pankreas β -hücrelerinin inflamasyondan korunduğu bildirilmiştir¹⁰³. Bu çalışmalara göre diyetle alınan lipitlerin miktarı veya lipitlerin oksidasyonu, hücrede ve organellerdeki homeostazi değiştirerek NLRP3 ile inflamasyon oluşturmaktadır.

Tablo 1. Makro besin ögeleri ile NLRP3 ilişkisinin incelendiği çalışmaların özeti

Diyet Bileşeni	Süre	Örneklem	NLRP3 üzerine etkisi	Kaynak
Toplam enerji (aralıklı açlık, açlığı takiben 500 kkal tek öğün)	Açlık: 24 saat	Sağlıklı bireyler (n=19)	Monositte Açlık: ↓ Öğün sonrası: ↑	61
Fruktoz (%20 en)	9 hafta	Wistar sıçan (n=9/grup)	Karaciğerde ↔	62
Fruktoz (%10 en) ve dehidrasyon (6 ml/gün su)	5 hafta	C57BL/6J fare (n=7/grup)	Renal hücrede Fruktoz ve rehidrasyon: ↑	63
Fruktoz (%32 en) ve toplam yağ (%45 en)	15 hafta	C57BL/6J, NLRP3 ^{-/-} fare (n=6-8/grup)	Kardiyak hücrede ↑	64
Fruktoz (%35 en) ve toplam yağ (%45 en)	12 hafta	C57BL/6, NLRP3 ^{-/-} fare (n=4-6/grup)	Karaciğer ve böbrekte ↑	65
Fruktoz (%25 en) ve toplam yağ (%45 en)	12 hafta	C57BL/6J fare (n=12/grup)	Kardiyak hücrede ↑	66
Fruktoz (%60 en) ve toplam yağ (%45 en SFA)	12 hafta	C57BL/6 fare (n=10/grup)	Karaciğerde ↑	67
Toplam yağ (%52,5 en), yağ asitleri (360 mg EPA ve 180 mg DHA) ve fruktoz (%25en)	9 hafta	Sprague Dawley sıçan (n=8/grup)	Hepatik hücrede Yağ ve fruktoz diyetle : ↑ EPA+DHA diyetle: ↓	68
Toplam yağ (%45 en)	10 hafta	Wistar sıçan (n=7/grup)	Serabral kortekste ↑	69
Toplam yağ (%35 en) ve akdeniz diyeti (<%30 en yağ)	3 yıl (156 hafta)	Korener olay geçirmiş bireyler (n=1002)	İki diyetle de: ↔	70
Toplam yağ (%40 en) ve Yağ asitleri (palmitat 500 µM, oleat 500 µM)	Fare: 12 hafta Hücre: 24 saat	C57BL/6, NLRP3 ^{-/-} , Pycard ^{-/-} fare (n=5/grup) Hücre kültürü: palmitat, oleat	Makrofajda ↑	71
Toplam yağ (%45 en) ve yağ asitleri (Palmitik, linoleik asit)	16 hafta	C57BL/6 fare (n=8) Hücre kültürü: palmitik ve linoleik asit	Kemik iliği dendritik hücrede ↑	72
Yağ asitleri (Palmitik, stearik, oleik etil emülsiyon)	24 saat	C57BL/6J, NLRP3 ^{-/-} , IL-1β ^{-/-} fare makrofaj hücreleri (n=7-9/grup)	Makrofajda ↑	73
Toplam yağ (%21,2 en) ve yağ asitleri (%12,8 en SFA)	4 hafta	C57BL/6J, Ldlr ^{-/-} , NLRP3 ^{-/-} fare (n=3-5/grup) İnsan monosit (n=122)	Monositlerde Fare ve insan: ↑	74
Yağ asitleri (%45 en palmitik, oleik asit)	24 hafta	C57BL/6J fare (n=7-8/grup)	Adipoz dokuda Palmitik: ↑ Oleik: ↔	75
Yağ asitleri (2,5 mM stearik, palmitik, oleik, linoleik asit)	8 saat	İnsan makrofajları	Stearik, palmitik: ↑ Oleik, linoleik: ↓	76
Yağ asitleri (%4,3 en linoleik, %17 en linoleik, %4 en okside linoleik asit metaboliti)	8 hafta	C57BL/6J fare (n=8/grup)	Karaciğerde Okside linoleik asit: ↑ Linoleik asit: ↓	77
Yağ asitleri (500mg/kg asetat, propionat, bütirat solüsyon)	4 hafta	C57BL/6J, ASC ^{-/-} fare (n=5/grup)	Arteriyer endotel hücre Bütirat: ↓ Asetat, propionat: ↑	78
Toplam yağ (%34 en) ve yağ asitleri (%3- 8 en n-3 PUFA)	4-12 hafta	C57BL/6 fare (n=6-8/grup)	Makrofaj ve adipozitte Yağ: ↑ PUFA: ↓	79
Toplam yağ (%59 en) ve yağ asitleri (%45 en PUFA)	14 hafta	C57BL/6 fare (n=5/grup)	SFA: hepatik hücrede ↑ PUFA: hepatik hücrede ↓	80
Yağ asitleri (250 µM palmitat, stearik, arasıdonik ve DHA)	90 dk	İnsan makrofaj hücreleri	SFA: ↑ PUFA: ↓	81
Yağ asitleri (%70 en SFA, %72 en n-6 PUFA)	1 gün-1 öğün	Obez ve non-obez astımlı birey (n=12/grup)	Obez beyaz kan hücreleri SFA: ↑	82
Yağ asitleri (%7 en soya, %6,4 en balık yağı)	6 hafta	Sprague-Dawley sıçan (n=5/grup) İnsan beyin hücreleri	Beyin hücrelerinde Sıçan: n-3 PUFA: ↓ İnsan: ↑	83
Yağ asitleri (%10 en palmye, %0,2 en kolesterol, %10 en balık, %10 en echium, %10 en hodan yağı)	8-16 hafta	C57BL/6, Ldlr ^{-/-} LysMore ve Atg5 flox/flox fare (n=4 /grup)	Makrofajda PUFA: ↓	84
Yağ asitleri (DHA, EPA, DHA ve EPA metaboliti)	40 dk	C57BL/6 fare kalp hücreleri	Kardiyak hücrede DHA metaboliti: ↓	85
Yağ Asitleri (60 mg/kg DHA, EPA, EPA-fosfatidilkolin, EPA-etil ester, DHA-etil ester)	3 hafta	Sprague Dawley sıçan (n=7/grup)	Beyinde EPA-PC: ↓	86
Toplam yağ (%58 en) ve yağ asitleri (n-3 100 mg/kg, 2kez/hafta)	10 hafta	C57BL/6, NLRP3 ^{-/-} fare (n=6-9/grup)	Makrofajda ↓	87
Kolesterol (%0,2 en)	Fare: 12 saat Balık: 6 saat-10gün	Balb/c fare (n=12/grup) Transgenik zebra balık (n=15/grup)	İntestinal hücrede Fare ve Balık: ↔	88
Kolesterol (%3 en)	16 hafta	C57BL/6, NLRP3 ^{-/-} fare (n=10/grup)	Makrofajda ↑	89
Kolesterol ve toplam yağ (%46 en yağ +kolesterol)	18 hafta	C57BL/6J, ApoE ^{-/-} fare (n=12)	Arterde ↑	90
Protein (soya proteini %6-12 en)	1 hafta	CF-1 fare (n=10/grup)	Kolon hücrede Soya proteini: ↓	91
Aminoasit (glutamin eksikliği) ve yağ asitleri (250 µM palmitik asit)	16 saat	C57BL/6J fare	Makrofajda glutamin eksikliği ve SFA: ↔	92
Aminoasit türevi (62,5;125;250 mg/kg/gün betain) ve fruktoz (%10 en)	4 hafta	Sprague Dawley sıçan (n=8/grup)	Hepatik hücrede Betain: ↓ Fruktoz: ↑	94

DHA, dokozahexaenoik asit; EPA, eikozapentaenoik asit; MUFA, monounsaturated fatty acids (tekli doymamış yağ asitleri); PC, fosfatidilkolin; PUFA, polyunsaturated fatty acids (çoklu doymamış yağ asitleri); SFA, saturated fatty acids (doymuş yağ asitleri); ↑, artışı; ↓, azalış; ↔, değişiklik yok.

Diyetle toplam yağ alımını inceleyen çalışmaların büyük bir kısmında, yağlar ile fruktoz bir arada incelenmiştir⁶⁴⁻⁶⁸. Yüksek yağ (enerjinin %35-59'u) ve yüksek fruktozun (enerjinin %20-60'ı) bir arada incelendiği çalışmalarda; insülin direncinin, pro-inflamatuar sitokinlerin, hücrel ROS'un ve düşük seviye inflamasyonun indüklendiği bildirilmiştir^{34,66}. Genellikle insülin direnci, diyabet, kalp yetmezliği, renal bozukluk ve hepatik steatoz çalışmalarında yüksek yağ ve yüksek fruktozlu diyet pro-inflamatuar sitokinleri (IL-1 β , IL-18) aşırı indükleyerek; insülini, insülin reseptörlerini ve anti-ROS molekülleri inhibe etmekte ve böylece NLRP3'e bağlı inflamatuar yanıt oluşturmaktadır⁶⁵⁻⁶⁷. Bunu destekler nitelikte yapılan NLRP3 *knock-out* fare modelinde, fruktoz ve yağ içeriği yüksek diyetin NLRP3'e bağlı insülin direnci oluşturmadığı bildirilmiştir⁶⁵. Dolayısıyla, toplam yağ açısından bakıldığında yüksek yağ ve yüksek fruktoz içeren diyetlerin diyabet ve diğer kronik hastalıklardaki inflamasyon oluşumunda NLRP3 ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Yağ asitleri açısından bakıldığında; yağ asitlerinin türüne göre hücrenin fazla lipotoksik çevreye maruz kalması, lipit stresi, lizozom fonksiyonunda bozulma, insülin sinyalizasyonunda bozulma, yağ asitlerinin TLR ve NLR reseptörleri için ligand görevi görerek hücredeki ER ve oksidatif stresi oluşturması gibi faktörler NLRP3 uyarıcı etmenler olarak görülmektedir^{10,37,44,92,104}. Ayrıca yapılan çalışmalarda yağ asitlerinin türü, zincir uzunluğu ve doymuşluk durumu gibi etkilerin de NLRP3 aktivitesini değiştirdiği gözlenmiştir^{78,81,84}. Bu kapsamda yapılan bir çalışmaya göre serbest yağ asitlerinin artması hücrede lipotoksik bir çevre oluşturmakta böylece insülin direnci, hücrel ROS meydana gelerek NLRP3 ve kaspaz-1 ekspresyonunu uyarılmaktadır⁷¹. Bu faktörlerden lizozomda meydana gelen değişikliğin temel mekanizması bilinmemekle birlikte yüksek miktarda doymuş yağ asitlerinin (SFA) (enerjinin %15-45'i) bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir^{92,105}. Özellikle de doymuş yağ asitlerinden palmitik ve stearik asidin lizozom fonksiyonundaki bozulmalara neden olduğu ve NLRP3 inflamazomunu indüklediği bildirilmiştir^{105,106}. Genel olarak yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde SFA'nın (enerjinin %15-45'i) NLRP3'ü indükleyen bir uyarıcı türü oluşturduğu düşünülmektedir^{7,75,76,80,81}.

Doymuş yağ asitlerinin aksine, çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) genellikle inflamazomu inhibe ettiği yönünde sonuçlar bildirilmiştir^{68,79-81,83-87}. PUFA'nın hücrel ATP'nin oluşturduğu veya palmitik asidin

indüklediği inflamatuar uyarıları engellediği; böylece mitokondri fonksiyon bozukluğunu ve sitokin oluşumunu azaltarak NLRP3 üzerine olumlu etki meydana getirdiği gösterilmiştir^{10,76}. Yapılan çalışmalarda n-3 PUFA takviyesinin (60-180 mg/kg) patojenik uyarıların azalttığı bildirilmiştir^{10,68,86,87}. Buna ek olarak diyetle indüklenen T2DM ve obezite fare modellerinde, n-3 PUFA yağ asitlerinden DHA takviyesinin (100 mg/kg, iki kez/hafta) insülin duyarlılığını geliştirdiği ve NLRP3 kaynaklı inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir^{10,44,107}. Birçok deneysel çalışmanın bulduğu benzer sonuçlara göre özellikle n-3 PUFA'ların NLRP3 aracılı inflamasyonun baskılanmasında etkili olduğu söylenebilmektedir.

Yağ asidi transport reseptörleri açısından NLRP3'e bakıldığında, CD36 reseptörünün NLRP3 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^{7,10}. NLRP3 inflamazomu tarafından indüklenen aterosklerozda oxLDL ve kolesterol oluşumunun CD36 tarafından regüle edildiği düşünülmektedir^{7,10}. Ancak buna zıt olarak, CD36 *knock-out* farelerde yapılan çalışmada başka uyarılara yanıt olarak da IL-1 β üretildiği gösterilmiştir^{10,108}. Bu sebeple yağ asidi transport reseptörü CD36 ile NLRP3 arasındaki ilişki net olarak değerlendirilemediği için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Yağlarla ilişkili moleküllerden biri olan keton cisimciklerinin de inflamatuar süreçle ilişkili olabileceği hipotezi literatürde yer almaktadır¹⁰⁹. Keton cisimcikleri ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen bir fare çalışmasında, keton cisimciklerinden β -hidroksibutiratın (BHB) *in-vitro* olarak NLRP3 inflamazomunu bloke ettiği, IL-1 β sekresyonunu azalttığı ve *in-vivo* olarak inflamatuar yanıtı azalttığı bulunmuştur¹⁰. Bu bağlamda, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsa da BHB'nin NLRP3 ilişkili inflamasyonda olumlu etkisi olabileceğini gösteren bir yayın literatürde yer almaktadır.

Yağlar kadar olmasa da diyet proteinleri ve NLRP3 inflamazomunu inceleyen araştırmalar literatürde mevcuttur. Bu çalışmalarda soya proteini, glutamin amino asiti ve betain gibi amino asit türevlerinin NLRP3 inflamazomu üzerine olan etkisi incelenmiştir^{91,92,94}. Soya proteinlerinin bazı hücre kültürü çalışmalarında anti inflamatuar aktivite göstermesi bu proteinlerin NLRP3 açısından incelenmesine neden olmuştur^{110,111}. Yapılan bir fare çalışmasında, soya proteinlerine maruz (enerjinin %6-12'si) bırakılan kolon hücrelerinde, NLRP3 inflamazomu ve kaspaz-1 enzimi aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre, soya

proteinleri ile NLRP3 inflamazomu arasında zıt bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür⁹¹.

Amino asitlerden glutamin incelendiğinde; immün yanıtla birlikte aktif makrofaj hücrelerinde glutamin kullanımının artmış olduğu gözlenmiş, böylece glutaminin inflamasyon ve NLRP3 süreçleri ile ilişkili olabileceği fikri ortaya çıkmıştır¹¹². Bu gözlemden yola çıkılarak yapılan bir fare çalışmasında, *in-vitro* olarak hücrelerde oluşturulan inflamasyon ve glutamin eksikliğinin; mitokondri aktivasyonunu, lizozom fonksiyon bozukluğunu ve IL-1baktivasyonunu azalttığı gözlenmiş böylece glutamin ile NLRP3 arasında bir etkileşim olabileceği bildirilmiştir⁹². Amino asit türevi moleküllerden biri olan ve metilasyonda önemli bir bileşen olarak yer alan betain, sıçanlarda yapılan bir çalışmada takviye (62,5; 125; 250 mg/kg/gün) edilmiş böylece hepatik NLRP3 seviyelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir⁹⁴. Buların yola çıkarak, çalışma sayılarının sınırlı olması nedeniyle, glutamin ve betainin NLRP3 üzerindeki etkisine dair bir yargıya varmak henüz mümkün görünmemektedir.

Tüm makro besin öğeleri ile NLRP3 ilişkisi incelendiğinde, inflamazom kompleksinin oluşumu ve inflamasyon ile kronik hastalıkların besinlerle ilişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Buna göre makro besin öğeleri; toplam enerji alımı, besin öğelerinin diyetdeki diğer öğelerle etkileşimleri ve besin ögesi bazında oluşturdukları uyarılar gibi etkiler ile NLRP3 yolunu aktive etme potansiyeline sahiptir.

Mikro Besin Öğeleri ve NLRP3

Mikro besin öğeleri, NLRP3 ve kronik hastalıklar ilişkisi az sayıda çalışma tarafından ele alınmıştır¹¹³⁻¹²¹. NLRP3'ün mikro besin öğeleri ile olan bağlantısı genellikle; hücrel homeostatik dengenin bozulması, hipoksi, hiperozmotik stres, reaktif oksijen türleri gibi hücrel stres oluşumu ile ilişkilendirilmektedir¹¹⁶. Buna göre, hücrel stres ile kronik inflamasyon meydana gelerek, T2DM ve ateroskleroz gibi çeşitli kronik hastalıklarda inflamasyon oluştuğu düşünülmektedir¹¹⁶. Bu sebeple, NLRP3 inflamazom ve mikro besin öğeleri ile ilgili araştırmaların sayısı son yıllarda artış göstermektedir. Bu kapsamda yapılan bazı çalışmalar Tablo 2 'de özet olarak verilmiştir.

Vitaminler ile NLRP3 incelendiğinde; C ve E vitaminlerinin antioksidan etkiye sahip olması NLRP3 ilişkisini gündeme getirmektedir. Bir NLRP3 uyarıcı olan ROS oluşumları C vitamini tarafından bloke edildiğinden, vitamin C'nin inflamasyonu da inhibe ettiği düşünülmektedir¹¹³. Yapılan bir çalışmaya göre; *in-vitro* olarak inflamasyon oluşturulan insan makrofaj hücrelerinde C vitamini takviyesinin (300µM) NLRP3 ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir¹¹³. Antioksidan etkiye sahip bir başka vitamin olan E vitamininin, makrofaj ve pankreas hücrelerinde anti inflamatuvar etki göstermesi NLRP3 ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir¹¹⁴. Bir fare çalışmasında; E vitamini izomerlerinden gama-tokotrienolün (0,1 g gama-tokotrienol/100 g) T2DM

Tablo 2. Mikro besin öğeleri ile NLRP3 ilişkisinin incelendiği çalışmaların özeti

Diyet Bileşeni	Süre	Örneklem	NLRP3 üzerine etkisi	Kaynak
C vitamini (300µM Askorbik asit) ve quersetin (20µM) ve 5 mM fruktoz	12-24 saat	İnsan makrofaj U937 ve THP-1 hücreleri	Makrofajda ↓	113
E vitamini (%0,1 w/w gama-tokotrienol)	8 hafta	db/db fare (n=6/grup)	Makrofajda ↓	114
E vitamini ve toplam yağ (%60 en)	12 hafta	C57 BL/6 fare (n=9/grup)	Adipoz dokuda Yağ içeren diyet: ↑ Tokoferol içeren diyet: ↓	115
Sodyum (%4 NaCl)	4 hafta	C57BL/6, IL-1R-/-, NLRP3-/-, ASC-/-, casp1-/- fare (n=4/grup)	Makrofajda ↑	116
Sodyum (50,100 mM NaCl)	2-24 saat	İnsan kornea hücreleri	Retina epitel hücrede ↑	117
Sodyum (%8 NaCl)	4 -12 hafta	Sprague Dawley Sıçan (n=6-8/grup)	Hipotalamik paraventriküler nükleus ↑	118
Sodyum (3g/gün, 18g/gün NaCl) ve potasyum (4,5 g/gün KCl)	1 hafta	Sağlıklı bireyler (n=50/grup) makrofaj THP-1 hücre hattı	Makrofajda Yüksek Na içeren diyet: ↑ Yüksek Na ve K içeren diyet: ↓	119
Demir (%2 Karbonil Fe)	8 hafta	db/db fare (n=5-8/grup)	Hepatik doku Fe birikimi: ↑	120
Çinko (10µM ZnSO ₄ veya 1 µM Zn şelatör (TPEN))	24 saat	İnsan peritonel mezotelyal hücre hattı	ZnSO ₄ : ↓ Zn şelatör: ↑	121

↑, artış; ↓, azalış; ↔, değişiklik yok.

gelişimini yavaşlattığı ve NLRP3 aracılı inflamasyon oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir¹¹⁴. Bu sonucu destekler nitelikteki bir başka fare çalışmasında da yüksek yağlı diyetler (enerjinin %60'ı) ile birlikte tokoferol (0,01 mL/g/gün rosa mosqueta yağı) verilmesinin adipoz dokudaki NLRP3 inflamazom ekspresyonunu baskılandığı bildirilmiştir¹¹⁵. Dolayısıyla C ve E vitamini gibi antioksidan vitaminlerin NLRP3 inflamazomunu baskılamada görev alabileceği düşünülmektedir.

Mikro besin öğelerinden mineraller ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, diyetle tuz alımına bağlı olarak yüksek miktarda sodyum alımı (50–100 mM in-vitro; 18 g/gün in-vivo), ozmotik dengenin bozulması ve hücrel stresin oluşumuna bağlı olarak NLRP3'ü indüklemektedir^{116–119}. Farelerde yapılmış bir çalışmada, diyet sodyumunun hiperozmotik etki yaptığı ve inflamazomu etkilediği gösterilmiştir¹¹⁶. İnsan ve sıçanlarda tuz ile *in-vitro* yapılan çalışmalarda ise; dokularda NLRP3 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir^{117,118}. Diyetteki yüksek ve düşük tuz tüketimlerinin araştırıldığı bir insan çalışmasında ise; sodyumun makrofaj hücrelerinde NLRP3 aktivasyonunu arttırdığı, potasyumun ise azalttığı bulunmuştur¹¹⁹. Dolayısıyla çalışmalarda, hücrel ozmotik dengeye olan etkileri sebebiyle sodyumun NLRP3 inflamazomu indükleyici, potasyumun ise baskılayıcı olabileceği düşünülmektedir.

İnflamazom oluşumuna etki edeceği düşünülen bir başka mineral ise demirdir. Demir metabolizmasındaki bozulmalar oksidatif strese katkı sağladığından NLRP3 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir¹²⁰. Bu bağlamda diyabetik farelerle yapılan bir çalışmada, demir takviyesinin (%2 karbonil Fe) hepatik dokularda oksidatif stresi artırarak inflamatuvar sitokinleri ve NLRP3 ekspresyonunun indüklendiği bildirilmiştir¹²⁰.

Önemli bir mineral olan çinko; vücutta apoptozis, hücrel farklılaşma, sinyal iletimi, transkripsiyon ve çoğalma gibi sayısız işlevde rol aldığı için NLRP3 açısından da ele alınmıştır. Çinkonun diyet bileşeni olarak incelendiği çalışmalar sayıca fazla olmasa da NLRP3 açısından yapılan *in-vitro* insan çalışmasında, çinko takviyesinin (10µM ZnSO₄) peritonel mezoteloma hücrelerinde IL-1β, IL-18 ve NLRP3 seviyelerini azalttığı bildirilmiştir¹²¹. Sonuç olarak vitamin ve minerallerle ilgili yapılan çalışmalar henüz hücre kültürü ve hayvan modelleri düzeyinde ve sayıca yetersiz olmasına rağmen NLRP3 ile mikro besin öğeleri arasında bir ilişki olabileceği görülmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Tip II diyabet ve ateroskleroz gibi kronik hastalıklarda, diyetle yer alan besin öğeleri çeşitli uyarlar sonucunda inflamatuvar yanıt oluşturabilmektedir. Oluşan bu yanıtta NLRP3'ün önemli bir aracı molekül olduğu düşünülmektedir. Hiperglisemi, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, hücrel yağ asitlerinin seviyesi/oranı, hücrede ATP durumu, lizozom fonksiyon bozukluğu, hücre içi potasyum değişimleri, kalsiyum sinyalizasyonu, toksinler, patojenler gibi birçok uyarın NLRP3 inflamazomunu indüklemekte bu sebeple diyet bileşenlerinin de doğrudan veya dolaylı olarak uyarıcı olabileceği bildirilmektedir.

Diyet örüntüsünün veya enerjisinin metabolik stresi uyarak inflamatuvar yanıt oluşturabildiği veya inhibe edebildiği yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Çalışmalarda makro besin öğelerinden yağların NLRP3 üzerine olan etkisi diğer besin öğelerine göre daha çok araştırılmıştır. Özellikle SFA'nın NLRP3 inflamazomunu indüklediği, PUFA'nın ise inhibe ettiği bildirilmiştir. Karbonhidratlardan früktoz NLRP3'ü indükleme açısından ön plana çıkmıştır. Glutamin gibi amino asitler, diyet proteinleri ve mikro besin öğeleri ile yapılan çalışmalar ise NLRP3 açısından bir sonuca ulaşmak için ciddi anlamda sayıca yetersizdir. Bu çalışmalarda; soya proteinleri ve betainin NLRP3'ü inhibe ettiği, glutaminin ise indüklediği belirtilmiştir. Mikro besin öğelerine bakıldığında, sodyum diğer mikro besin öğelerine kıyasla daha çok incelenmiş ve genellikle tuz alımı ve potasyum açısından bakılarak NLRP3'ü indüklediği bildirilmiştir. Sodyumun indükleme, potasyumun ise inhibe etme özelliği olabileceği bildirilmiştir. Diğer minerallerden demirin NLRP3'ü indüklediği, çinkonun ise inhibe ettiği bildirilmiştir. Vitaminlerden C ve E, antioksidan yapıları sebebiyle, NLRP3 kompleks yapısının oluşumunu inhibe edebileceği belirtilmiştir. Tüm bunlarla birlikte, besinlerden gelen enerjinin, açlık gibi hücrel ATP'yi değiştiren faktörlerin NLRP3'ü etkileyebileceği gözlenmiştir.

Tüm bunlarla birlikte, besin öğeleri ile ilgili yapılan çalışmaların büyük bir kısmının hayvan ve hücre kültürü çalışması olması dikkat çekmektedir. Bu sebeple besin öğeleri ve NLRP3 ilişkisini gösteren mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Dolayısıyla, NLRP3 aracılı inflamasyona bağlı bir beslenme modeli geliştirmek henüz mümkün görünmemektedir. Ancak, inflamasyondan ve kronik hastalıklardan korunmada etkili olduğu bilinen yeterli ve dengeli

beslenme veya kronik hastalık gelişimine sebep olan yüksek enerji alımı, SFA ve basit karbonhidrat tüketiminin azaltılması gibi öneriler NLRP3'e dayalı inflamasyonun azaltılmasında uygulanabilecek beslenme önerileri olarak düşünülebilir.

Kaynaklar

- Allen L. Are we facing a noncommunicable disease pandemic? *J Epidemiol Glob Health*, 7(1):5–9, 2017.
- Stylianou E. Epigenetics of chronic inflammatory diseases. *J Inflamm Res*, 12:1–14, 2019.
- WHO. Noncommunicable diseases 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>; Accessed: 04.02.2019.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121):860–7, 2006.
- Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*, 140(6):821–32, 2010.
- Amin J, Boche D, Rakic S. What do we know about the inflammasome in humans? *Brain Pathol*, 27(2):192–204, 2017.
- Karasawa T, Takahashi M. Saturated fatty acid-crystals activate NLRP3 inflammasome. *Aging (Albany NY)*, 11(6):1613–4, 2019.
- Bullon P, Cano-Garcia FJ, Alcocer-Gomez E, Varela-Lopez A, Roman-Malo L, Ruiz-Salmeron RJ, et al. Could NLRP3-Inflammasome Be a Cardiovascular Risk Biomarker in Acute Myocardial Infarction Patients? *Antioxid Redox Signal*, 27(5):269–75, 2017.
- Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases--did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol*, 13(4):352–7, 2012.
- Camell C, Goldberg E, Dixit VD. Regulation of Nlrp3 inflammasome by dietary metabolites. *Semin Immunol*, 27(5):334–42, 2015.
- Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine inflammation. *The FASEB Journal*, 31(5):1787–91, 2017.
- Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell*, 54(2):281–8, 2014.
- Scott A. What is "inflammation"? Are we ready to move beyond Celsus? *British Journal of Sports Medicine*, 38(3):248–9, 2004.
- Ahmed A. An overview of inflammation: Mechanism and consequences 2011.
- Kumar V. Inflammasomes: Pandora's box for sepsis. *J Inflamm Res*, 11:477–502, 2018.
- Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 10(2):417–26, 2002.
- Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J. The inflammasome: an integrated view. *Immunol Rev*, 243(1):136–51, 2011.
- Palazon-Riquelme P, Lopez-Castejon G. The inflammasomes, immune guardians at defence barriers. *Immunology*, 155(3):320–30, 2018.
- Rock KL, Latz E, Ontiveros F, Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol*, 28:321–42, 2010.
- Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 157(5):1013–22, 2014.
- Jin C, Flavell RA. Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *J Clin Immunol*, 30(5):628–31, 2010.
- Gros Lambert M, Py BF. Spotlight on the NLRP3 inflammasome pathway. *J Inflamm Res*, 11:359–74, 2018.
- Sandall CF, MacDonald JA. Effects of phosphorylation on the NLRP3 inflammasome. *Arch Biochem Biophys*, 670:43–57, 2019.
- de Alba E. Structure, interactions and self-assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Arch Biochem Biophys*, 670:15–31, 2019.
- Place DE, Kanneganti TD. Recent advances in inflammasome biology. *Curr Opin Immunol*, 50:32–8, 2018.
- Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, Friguet B, Simmet T, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biol*, 4:296–307, 2015.
- McDonald B, Kubes P. Innate Immune Cell Trafficking and Function During Sterile Inflammation of the Liver. *Gastroenterology*, 151(6):1087–95, 2016.
- Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 19(8):477–89, 2019.
- Kelley N, Jeltama D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*, 20(13):3328, 2019.
- Liu Q, Zhang D, Hu D, Zhou X, Zhou Y. The role of mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Mol Immunol*, 103:115–24, 2018.
- Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. *J Inflamm Res*, 8:15–27, 2015.
- Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol*, 213(6):617–29, 2016.
- Rubartelli A, Lotze MT, Latz E, Manfredi A. Mechanisms of sterile inflammation. *Front Immunol*, 4:398, 2013.
- Prattichizzo F, De Nigris V, Spiga R, Mancuso E, La Sala L, Antonicelli R, et al. Inflammageing and metaflammation: The yin and yang of type 2 diabetes. *Ageing Res Rev*, 41:1–17, 2018.
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 1:15019, 2015.
- Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*, 21(7):677–87, 2015.
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2):98, 2011.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091):87–91, 1993.

39. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 271(5249):665–8, 1996.
40. Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*, 327(5963):296–300, 2010.
41. Coletta DK, Mandarino LJ. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance from the outside in: extracellular matrix, the cytoskeleton, and mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 301(5): E749–55, 2011.
42. Sepehri Z, Kiani Z, Afshari M, Kohan F, Dalvand A, Ghavami S. Inflammasomes and type 2 diabetes: An updated systematic review. *Immunol Lett*, 192:97–103, 2017.
43. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*, 74:1–9, 2017.
44. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 17(2):179–88, 2011.
45. Stienstra R, Joosten LA, Koenen T, van Tits B, van Diepen JA, van den Berg SA, et al. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metab*, 12(6):593–605, 2010.
46. Ahechu P, Zozaya G, Marti P, Hernandez-Lizoain JL, Baixauli J, Unamuno X, et al. NLRP3 Inflammasome: A Possible Link Between Obesity-Associated Low-Grade Chronic Inflammation and Colorectal Cancer Development. *Front Immunol*, 9:2918, 2018.
47. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, Shong M, Ku BJ, Jo EK. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 62(1):194–204, 2013.
48. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(9):2045–51, 2012.
49. Bruins MJ, Van Dael P, Eggersdorfer M. The Role of Nutrients in Reducing the Risk for Noncommunicable Diseases during Aging. *Nutrients*, 11(1), 2019.
50. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, Pothineni NV, Watts TE, Romeo F, et al. Inflammation and atherosclerosis--revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 19(2):170–8, 2014.
51. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352(16):1685–95, 2005.
52. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y, et al. Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(4):656–60, 2003.
53. Gage J, Hasu M, Thabet M, Whitman SC. Caspase-1 deficiency decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Can J Cardiol*, 28(2):222–9, 2012.
54. Menu P, Pellegrin M, Aubert JF, Bouzourene K, Tardivel A, Mazzolai L, et al. Atherosclerosis in ApoE-deficient mice progresses independently of the NLRP3 inflammasome. *Cell Death Dis*, 2(3): e137, 2011.
55. Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, Sahebkar A, Masoudifar A, Mirzaei H. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis. *J Cell Physiol*, 233(3):2116–32, 2018.
56. Baldrighi M, Mallat Z, Li X. NLRP3 inflammasome pathways in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 267:127–38, 2017.
57. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 464(7293):1357–61, 2010.
58. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*, 18(3):363–74, 2012.
59. Kirwan AM, Lenighan YM, O'Reilly ME, McGillicuddy FC, Roche HM. Nutritional modulation of metabolic inflammation. *Biochem Soc Trans*, 45(4):979–85, 2017.
60. Roche HM. Dietary modulation of energy homeostasis and metabolic-inflammation. *Proc Nutr Soc*:1–6, 2019.
61. Traba J, Kwarteng-Siaw M, Okoli TC, Li J, Huffstutler RD, Bray A, et al. Fasting and refeeding differentially regulate NLRP3 inflammasome activation in human subjects. *J Clin Invest*, 125(12):4592–600, 2015.
62. Velickovic N, Teofilovic A, Ilic D, Djordjevic A, Vojnovic Milutinovic D, Petrovic S, et al. Modulation of hepatic inflammation and energy-sensing pathways in the rat liver by high-fructose diet and chronic stress. *Eur J Nutr*, 58(5):1829–45, 2019.
63. Milagres T, Garcia-Arroyo FE, Lanaspá MA, Garcia G, Ishimoto T, Andres-Hernando A, et al. Rehydration with fructose worsens dehydration-induced renal damage. *BMC Nephrol*, 19(1):180, 2018.
64. Pavillard LE, Canadas-Lozano D, Alcocer-Gomez E, Marin-Aguilar F, Pereira S, Robertson AAB, et al. NLRP3-inflammasome inhibition prevents high fat and high sugar diets-induced heart damage through autophagy induction. *Oncotarget*, 8(59):99740–56, 2017.
65. Chiazza F, Couturier-Maillard A, Benetti E, Mastrocola R, Nigro D, Cutrin JC, et al. Targeting the NLRP3 Inflammasome to Reduce Diet-Induced Metabolic Abnormalities in Mice. *Mol Med*, 21(1):1025–37, 2016.
66. Mastrocola R, Collino M, Penna C, Nigro D, Chiazza F, Fracasso V, et al. Maladaptive Modulations of NLRP3 Inflammasome and Cardioprotective Pathways Are Involved in Diet-Induced Exacerbation of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2016:3480637, 2016.
67. Nigro D, Menotti F, Cento AS, Serpe L, Chiazza F, Dal Bello F, et al. Chronic administration of saturated fats and fructose differently affect SREBP activity resulting in different modulation of Nrf2 and Nlrp3 inflammasome pathways in mice liver. *J Nutr Biochem*, 42:160–71, 2017.
68. Garay-Lugo N, Dominguez-Lopez A, Miliar Garcia A, Aguilar Barrera E, Gomez Lopez M, Gomez Alcalá A, et al. n-3 Fatty acids modulate the mRNA expression of the Nlrp3 inflammasome and Mtor in the liver of rats fed with high-fat or high-fat/fructose diets. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 38(5):353–63, 2016.

69. Keshk WA, Ibrahim MA, Shalaby SM, Zalat ZA, Elseady WS. Redox status, inflammation, necroptosis and inflammasome as indispensable contributors to high fat diet (HFD)-induced neurodegeneration; Effect of N-acetylcysteine (NAC). *Arch Biochem Biophys*, 680:108227, 2019.
70. Roncero-Ramos I, Rangel-Zuniga OA, Lopez-Moreno J, Alcalá-Díaz JF, Perez-Martínez P, Jiménez-Lucena R, et al. Mediterranean Diet, Glucose Homeostasis, and Inflammasome Genetic Variants: The CORDIOPREV Study. *Mol Nutr Food Res*, 62(9): e1700960, 2018.
71. Wen H, Gris D, Lei Y, Jha S, Zhang L, Huang MT, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol*, 12(5):408–15, 2011.
72. Reynolds CM, McGillicuddy FC, Harford KA, Finucane OM, Mills KH, Roche HM. Dietary saturated fatty acids prime the NLRP3 inflammasome via TLR4 in dendritic cells-implications for diet-induced insulin resistance. *Mol Nutr Food Res*, 56(8):1212–22, 2012.
73. Karasawa T, Kawashima A, Usui-Kawanishi F, Watanabe S, Kimura H, Kamata R, et al. Saturated Fatty Acids Undergo Intracellular Crystallization and Activate the NLRP3 Inflammasome in Macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 38(4):744–56, 2018.
74. Christ A, Gunther P, Lauterbach MAR, Duewelling P, Biswas D, Pelka K, et al. Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. *Cell*, 172(1–2):162–75 e14, 2018.
75. Finucane OM, Lyons CL, Murphy AM, Reynolds CM, Klinger R, Healy NP, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched high-fat diets impede adipose NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 β secretion and insulin resistance despite obesity. *Diabetes*, 64(6):2116–28, 2015.
76. L'Homme L, Esser N, Riva L, Scheen A, Paquot N, Piette J, et al. Unsaturated fatty acids prevent activation of NLRP3 inflammasome in human monocytes/macrophages. *J Lipid Res*, 54(11):2998–3008, 2013.
77. Schuster S, Johnson CD, Hennebelle M, Holtmann T, Taha AY, Kirpich IA, et al. Oxidized linoleic acid metabolites induce liver mitochondrial dysfunction, apoptosis, and NLRP3 activation in mice. *J Lipid Res*, 59(9):1597–609, 2018.
78. Yuan X, Wang L, Bhat OM, Lohner H, Li PL. Differential effects of short chain fatty acids on endothelial Nlrp3 inflammasome activation and neointima formation: Antioxidant action of butyrate. *Redox Biol*, 16:21–31, 2018.
79. De Boer AA, Monk JM, Liddle DM, Hutchinson AL, Power KA, Ma DW, et al. Fish-oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids reduce NLRP3 inflammasome activity and obesity-related inflammatory cross-talk between adipocytes and CD11b(+) macrophages. *J Nutr Biochem*, 34:61–72, 2016.
80. Sui YH, Luo WJ, Xu QY, Hua J. Dietary saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid oppositely affect hepatic NOD-like receptor protein 3 inflammasome through regulating nuclear factor-kappa B activation. *World J Gastroenterol*, 22(8):2533–44, 2016.
81. Martínez-Micela N, González-Abuín N, Pinent M, Ardevol A, Blay M. Dietary fatty acid composition is sensed by the NLRP3 inflammasome: omega-3 fatty acid (DHA) prevents NLRP3 activation in human macrophages. *Food Funct*, 7(8):3480–7, 2016.
82. Wood LG, Li Q, Scott HA, Rutting S, Berthon BS, Gibson PG, et al. Saturated fatty acids, obesity, and the nucleotide oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*, 143(1):305–15, 2019.
83. Lin C, Chao H, Li Z, Xu X, Liu Y, Bao Z, et al. Omega-3 fatty acids regulate NLRP3 inflammasome activation and prevent behavior deficits after traumatic brain injury. *Exp Neurol*, 290:115–22, 2017.
84. Shen L, Yang Y, Ou T, Key CC, Tong SH, Sequeira RC, et al. Dietary PUFAs attenuate NLRP3 inflammasome activation via enhancing macrophage autophagy. *J Lipid Res*, 58(9):1808–21, 2017.
85. Darwesh AM, Jamieson KL, Wang C, Samokhvalov V, Seubert JM. Cardioprotective effects of CYP-derived epoxy metabolites of docosahexaenoic acid involve limiting NLRP3 inflammasome activation(1). *Can J Physiol Pharmacol*, 97(6):544–56, 2019.
86. Wen M, Ding L, Zhang L, Zhang T, Teruyoshi Y, Wang Y, et al. Eicosapentaenoic Acid-Enriched Phosphatidylcholine Mitigated A β 1–42-Induced Neurotoxicity via Autophagy-Inflammasome Pathway. *J Agric Food Chem*, 67(49):13767–74, 2019.
87. Yan Y, Jiang W, Spinetti T, Tardivel A, Castillo R, Bourquin C, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*, 38(6):1154–63, 2013.
88. Progačzky F, Sangha NJ, Yoshida N, McBrien M, Cheung J, Shia A, et al. Dietary cholesterol directly induces acute inflammasome-dependent intestinal inflammation. *Nat Commun*, 5:5864, 2014.
89. Du Q, Wang Q, Fan H, Wang J, Liu X, Wang H, et al. Dietary cholesterol promotes AOM-induced colorectal cancer through activating the NLRP3 inflammasome. *Biochem Pharmacol*, 105:42–54, 2016.
90. Zhang R, Han S, Zhang Z, Zhang W, Yang J, Wan Z, et al. Cereal Fiber Ameliorates High-Fat/Cholesterol-Diet-Induced Atherosclerosis by Modulating the NLRP3 Inflammasome Pathway in ApoE(-/-) Mice. *J Agric Food Chem*, 66(19):4827–34, 2018.
91. Bitzer ZT, Wopperer AL, Chrisfield BJ, Tao L, Cooper TK, Vanamala J, et al. Soy protein concentrate mitigates markers of colonic inflammation and loss of gut barrier function in vitro and in vivo. *J Nutr Biochem*, 40:201–8, 2017.
92. He L, Weber KJ, Schilling JD. Glutamine Modulates Macrophage Lipotoxicity. *Nutrients*, 8(4):215, 2016.
93. Solon-Biet SM, Cogger VC, Pulpitel T, Wahl D, Clark X, Bagley E, et al. Branched chain amino acids impact health and lifespan indirectly via amino acid balance and appetite control. *Nat Metab*, 1(5):532–45, 2019.

94. Ge CX, Yu R, Xu MX, Li PQ, Fan CY, Li JM, et al. Betaine prevented fructose-induced NAFLD by regulating LXRA/PPAR α pathway and alleviating ER stress in rats. *Eur J Pharmacol*, 770:154–64, 2016.
95. Lyons CL, Roche HM. Nutritional Modulation of AMPK-Impact upon Metabolic-Inflammation. *Int J Mol Sci*, 19(10), 2018.
96. Traba J, Sack MN. The role of caloric load and mitochondrial homeostasis in the regulation of the NLRP3 inflammasome. *Cell Mol Life Sci*, 74(10):1777–91, 2017.
97. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev*, 25(18):1895–908, 2011.
98. Clayton ZE, Vickers MH, Bernal A, Yap C, Sloboda DM. Early Life Exposure to Fructose Alters Maternal, Fetal and Neonatal Hepatic Gene Expression and Leads to Sex-Dependent Changes in Lipid Metabolism in Rat Offspring. *PLoS One*, 10(11): e0141962, 2015.
99. Aragno M, Mastrocola R. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients*, 9(4), 2017.
100. Tan Z, Xie N, Cui H, Moellering DR, Abraham E, Thannickal VJ, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 1 participates in macrophage polarization via regulating glucose metabolism. *The Journal of immunology*:1402469, 2015.
101. Billingsley HE, Carbone S, Lavie CJ. Dietary Fats and Chronic Noncommunicable Diseases. *Nutrients*, 10(10), 2018.
102. Pavillard LE, Marin-Aguilar F, Bullon P, Cordero MD. Cardiovascular diseases, NLRP3 inflammasome, and western dietary patterns. *Pharmacol Res*, 131:44–50, 2018.
103. Youm YH, Adijiang A, Vandannagsar B, Burk D, Ravussin A, Dixit VD. Elimination of the NLRP3-ASC inflammasome protects against chronic obesity-induced pancreatic damage. *Endocrinology*, 152(11):4039–45, 2011.
104. Moon J-S, Nakahira K, Choi AMK. Fatty acid synthesis and NLRP3-inflammasome. *Oncotarget*, 6(26):21765–6, 2015.
105. Schilling JD, Machkovech HM, He L, Diwan A, Schaffer JE. TLR4 activation under lipotoxic conditions leads to synergistic macrophage cell death through a TRIF-dependent pathway. *J Immunol*, 190(3):1285–96, 2013.
106. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(11):3015–25, 2006.
107. Yan Y, Jiang W, Spinetti T, Tardivel A, Castillo R, Bourquin C, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*, 38(6):1154–63, 2013.
108. Podrez EA, Poliakov E, Shen ZZ, Zhang RL, Deng YJ, Sun MJ, et al. A novel family of atherogenic oxidized phospholipids promotes macrophage foam cell formation via the scavenger receptor CD36 and is enriched in atherosclerotic lesions. *Journal of Biological Chemistry*, 277(41):38517–23, 2002.
109. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*, 21(3):263–9, 2015.
110. Elias RJ, Kellerby SS, Decker EA. Antioxidant activity of proteins and peptides. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 48(5):430–41, 2008.
111. Song EK, Hyuck Hwa K, Ji Yeon K, Young Im K, Hee Jong W, Hyong Joo L. Anticancer activity of hydrophobic peptides from soy proteins. *BioFactors*, 12:151–5, 2000.
112. Newsholme P, Curi R, Pithon Curi TC, Murphy CJ, Garcia C, Pires de Melo M. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease. This review is written to mark the retirement of Prof. Eric A. Newsholme, University of Oxford, United Kingdom, and to acknowledge his contribution to the field of immune cell metabolism. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 10(6):316–24, 1999.
113. Choe JY, Kim SK. Quercetin and Ascorbic Acid Suppress Fructose-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Blocking Intracellular Shuttling of TXNIP in Human Macrophage Cell Lines. *Inflammation*, 40(3):980–94, 2017.
114. Kim Y, Wang W, Okla M, Kang I, Moreau R, Chung S. Suppression of NLRP3 inflammasome by gamma-tocotrienol ameliorates type 2 diabetes. *J Lipid Res*, 57(1):66–76, 2016.
115. Tapia G, Silva D, Romero N, Pettinelli P, Dossi CG, de Miguel M, et al. Role of dietary alpha- and gamma-tocopherol from Rosa mosqueta oil in the prevention of alterations induced by high-fat diet in a murine model. *Nutrition*, 53:1–8, 2018.
116. Ip WK, Medzhitov R. Macrophages monitor tissue osmolarity and induce inflammatory response through NLRP3 and NLRC4 inflammasome activation. *Nat Commun*, 6:6931, 2015.
117. Prager P, Hollborn M, Steffen A, Wiedemann P, Kohlen L, Bringmann A. P2Y1 Receptor Signaling Contributes to High Salt-Induced Priming of the NLRP3 Inflammasome in Retinal Pigment Epithelial Cells. *PLoS One*, 11(10): e0165653, 2016.
118. Wang ML, Kang YM, Li XG, Su Q, Li HB, Liu KL, et al. Central blockade of NLRP3 reduces blood pressure via regulating inflammation micro-environment and neurohormonal excitation in salt-induced prehypertensive rats. *J Neuroinflammation*, 15(1):95, 2018.
119. Wan Z, Wen W, Ren K, Zhou D, Liu J, Wu Y, et al. Involvement of NLRP3 inflammasome in the impacts of sodium and potassium on insulin resistance in normotensive Asians. *Br J Nutr*, 119(2):228–37, 2018.
120. Handa P, Morgan-Stevenson V, Maliken BD, Nelson JE, Washington S, Westerman M, et al. Iron overload results in hepatic oxidative stress, immune cell activation, and hepatocellular ballooning injury, leading to nonalcoholic steatohepatitis in genetically obese mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 310(2): G117-G27, 2016.
121. Fan Y, Zhang X, Yang L, Wang J, Hu Y, Bian A, et al. Zinc inhibits high glucose-induced NLRP3 inflammasome activation in human peritoneal mesothelial cells. *Mol Med Rep*, 16(4):5195–202, 2017.