Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde diyet fitokimyasallarının olası rolleri

The potential roles of dietary phytochemicals in the prevention and treatment of obesity

Büşra TURAN DEMİRCİ[1] (ID), Zehra BÜYÜKTUNCER[2] (ID)

ÖZET

Obezite, aşırı ve anormal yağ birikimi ile karakterize olan ve sağlığı olumsuz etkileyen kronik metabolik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda tüm dünyada artış gösteren obezite, tip 2 diyabet, kalp hastalıkları, hipertansiyon ve çeşitli kanser türleri gibi metabolik ve kronik hastalıklarla ilişkilendirildiğinden sağlık hizmetleri için büyük bir yük oluşturmaktadır. Diyet ve fiziksel aktivite başta olmak üzere yaşam tarzı ve davranış değişikliği müdahaleleri, obezitenin önlenmesi ve tedavisi için hala önemli köşe taşlarıdır. Bunların yanında, bitkisel ürünlerin obezite tedavisini destekleyici potansiyelleri de son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Fitokimyasallar, doğal olarak meyveler, sebzeler, tahıllar ve diğer bitkisel ürünlerde bulunan ve genellikle bitkilerin renk, tat ve koku gibi organoleptik özelliklerinden sorumlu olan biyoaktif bileşenlerdir. Diyetle alınan bu biyoaktif besin bileşenlerinin, antioksidan, hipolipidemik, hipotansif, antiaterojenik, antidiyabetik, hepatoprotektif, nöroprotektif, antikanser ve anti-inflamatuar özellikler göstererek sağlığı geliştirici etkilere sahip oldukları bilinmektedir. Obezite ve ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel faydaları en çok dikkat çeken ve sıklıkla çalışılan diyet fitokimyasalları

ABSTRACT

Obesity is defined as a chronic metabolic disorder in which excessive and abnormal fat accumulation that negatively affects health. Obesity is one of major burdens to health services due to its increasing worldwide prevalence in the recent years and associations with metabolic and chronic diseases such as type 2 diabetes, heart diseases, hypertension and various types of cancer. Lifestyle and behavior modification interventions, especially the modification of diet and physical activity level, are still important cornerstones for the prevention and treatment of obesity. In addition to lifestyle modifications, the potential of plant based products in obesity management has gained great attention in recent years. Phytochemicals are bioactive components naturally found in fruits, vegetables, cereals, and other plant based products, and generally responsible for the organoleptic properties of plants, such as color, taste and smell. It is known that dietary bioactive components have antioxidant, hypolipidemic, hypotensive, antiatherogenic, antidiabetic, hepatoprotective, neuroprotective, anticancer and anti-inflammatory properties that promote health. Dietary phytochemicals with potential benefits in the prevention and treatment of obesity and related

[1]Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

İletişim / Corresponding Author : Zehra BÜYÜKTUNCER
Hacettepe Üni. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Sıhhiye, Ankara - Türkiye
E-posta / E-mail : zbtuncer@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 29.09.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 23.03.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.39260

Turan Demirci B, Büyüktuncer Z. Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde diyet fitokimyasallarının olası rolleri.
Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(4): 555 - 566

arasında polifenoller, terpenoidler, organosülfürler ve fitosteroller yer almaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar antioksidan ve anti-inflamatuar aktivite gösteren biyoaktif bileşenlerin termogenez ve total enerji harcamasını arttırarak, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak ağırlık kaybını destekleyebildiğini göstermektedir. Buna ek olarak, fitokimyasalların, adipogenez üzerindeki rolleri dahil olmak üzere obezite ile ilgili fizyolojik ve moleküler yolakları düzenleyebildiği de bildirilmektedir. Bu derlemede in vitro, in vivo ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar çerçevesinde, diyet fitokimyasallarının adipoz doku gelişimi ve preadipozit farklılaşmasını baskılayabilme, mevcut adipozitlerin apoptozunu indükleyebilme, lipolizi uyarabilme ve böylece yağ dokusunu azaltabilme; iştahı baskılayarak ve enerji alımını azaltarak ağırlık yönetimini destekleyebilme potansiyelleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyet fitokimyasalları, obezite, adipogenez

complications include polyphenols, terpenoids, organosulfurs, and phytosterols. Recent studies show that bioactive components with antioxidant and anti-inflammatory activity can support weight loss by increasing thermogenesis and total energy expenditure and reducing oxidative stress and inflammation. In addition, it is reported that phytochemicals can regulate physiological and molecular pathways involved in obesity, including their role in adipogenesis. In this review, the potential roles of dietary phytochemicals in the suppression of adipose tissue development and preadipocyte differentiation, induction of apoptosis of present adipocytes and stimulation of lipolysis, thereby, reduction of body fat mass; and also in suppression of appetite and reduction of dietary energy intake, and hence management of body weight were discussed within the framework of the evidence obtained from in vitro, in vivo and epidemiological studies.

Key Words: Dietary phytochemicals, obesity, adipogenesis

GİRİŞ

Obezite, aşırı ve anormal yağ birikimi ile karakterize olan ve sağlığı olumsuz etkileyen kronik metabolik bir bozukluktur. Dünya çapında bir halk sağlığı krizi olarak görülen obezite, morbidite, mortalite ve ekonomi üzerindeki etkileri nedeniyle artan bir endişe alanıdır (1). Obezitenin temel nedeni diyetle enerji alımı ile metabolik ve fiziksel aktivite yoluyla harcanan enerji arasındaki dengesizliktir ve bu dengede genetik, fizyolojik, çevresel, psikolojik, sosyal ve ekonomik pek çok etmenin rol oynadığı kabul edilmektedir (1). Adipozitlerin hipertrofisi ve hiperplazisi ile artan yağ dokusu, metabolizmadaki aktif rolü nedeniyle anahtar bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Obezite, yağ dokusunun metabolik ve endokrin fonksiyonlarını değiştirerek çeşitli komplikasyonlara neden olan hormon, yağ asidi ve proinflamatuar moleküllerin salınımını arttırmakta ve bu yüzden kronik düşük dereceli inflamasyona neden olmaktadır. Adipoz dokudan salınan proinflamatuar mediyatörler endotelyal hasara ve serbest radikal oluşumuna neden olmakta ve oksidatif strese yol açmaktadır (2). Bu anlamda, antioksidan ve anti-inflamatuar biyoaktif diyet bileşenlerinin termogenezi ve enerji harcamasını arttırmanın yanı sıra inflamasyon ve oksidatif stresi azaltarak da ağırlık kaybını destekleyebilecekleri gösterilmiştir (3).

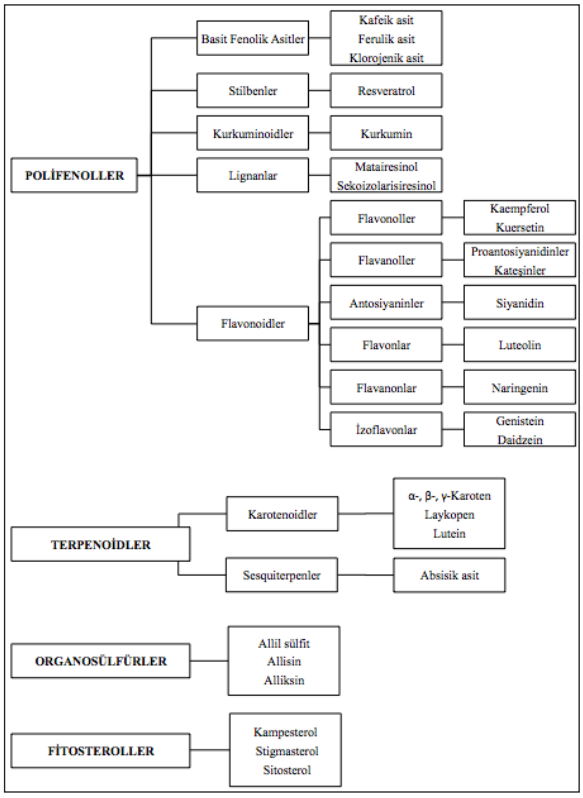
Son yıllarda ağırlık yönetimi stratejilerinde sağlanan ilerlemelerin yanında, güvenilir ve etkili alternatif doğal tedavi yöntemlerine olan ilgi artmıştır. Bu ilgi doğrultusunda, diyet fitokimyasallarının adipoz doku gelişimi ve preadipozit farklılaşmasını baskılayabilme, mevcut adipozitlerin apoptozunu indükleyebilme, lipolizi uyarabilme ve böylece yağ dokusunu azaltabilme; iştahı baskılayarak ve enerji alımını azaltarak ağırlık yönetimini destekleyebilme potansiyelleri araştırılmaktadır (4-11). Bu derlemenin amacı, in vitro, in vivo ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar çerçevesinde, diyetle alınan fitokimyasalların anti-obezite etkileri ve olası mekanizmalarını tartışmaktır.

Diyet Fitokimyasalları

Fitokimyasallar, doğal olarak meyveler, sebzeler, tahıllar ve diğer bitkisel ürünlerde bulunan ve genellikle bitkilerin renk, tat ve koku gibi organoleptik özelliklerinden sorumlu olan biyoaktif besin bileşenleridir. Diyet fitokimyasallarının kimyasal yapıları ve kaynaklarına bağlı olarak, antioksidan, anti-inflamatuar, östrojenik/anti-östrojenik, immünomodülatör ve anti-kanserojen gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterebildikleri bilinmektedir (12). Son dönemde, diyet fitokimyasallarının obezitenin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel etkileri olabileceği bildirilmekte ve bu etkiler lipit emilimi ve metabolizması, enerji alımı, termogenez ve adipogenezin düzenlenmesi gibi metabolik yolaklar üzerindeki etkinlikleriyle ilişkilendirilmektedir. Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel faydaları en çok dikkat çeken ve sıklıkla çalışılan diyet fitokimyasalları arasında polifenoller, terpenoidler, organosülfürler ve fitosteroller yer almaktadır (Şekil 1) (3).

Polifenoller

Polifenoller kimyasal olarak birden fazla fenol birimi ve çeşitli sayıda hidroksil grubu içeren bileşiklerdir ve çoğu hidroksil gruplarına bağlanmış en az bir şekere (glikozid) sahiptir. Yapılarındaki fenol halkalarının sayısına ve yapısal elementlere göre



Şekil 1. Diyette yaygın bulunan fitokimyasalların sınıflandırılması (3).

sınıflara ayrılan polifenoller bitkilerde farklı kimyasal formlarda bulunmaktadır (13). Bitkilerin, ultraviyole radyasyon ya da patojen saldırısı gibi etmenlere karşı savunmasında rol oynayan ikincil metabolitleridirler ve yenilebilir bitkilerde zengin olarak bulunduklarından insan diyetinin önemli bir parçasını oluşturmaktadırlar (14). Temel diyet kaynakları arasında meyve ve sebzeler gösterilmektedir (13). Polifenollerin, antioksidan, hipolipidemik, hipotansif, antiaterojenik antidiyabetik, hepatoprotektif, nöroprotektif, antikanser ve anti-inflamatuar özellikleri ile sağlık üzerine faydaları çalışmalarda gösterilmektedir (3, 15).

Basit fenolik asitler, hidroksibenzoik asit ve hidroksisinnamik asit (p-kumarik, kafeik, ferulik ve klorojenik asit) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır ve hidroksisinnamik asitler besinlerde daha yaygın olarak bulunmaktadır (3). Kumarik asit, kafeik

asit ve ferulik asit gibi hidroksisinnamik asit türevlerinin, proinflamatuar adipokinleri azaltırken anti-inflamatuar adipokinleri arttırma, adipozit farklılaşmasını önleme ve lipit profilini düzenleme gibi mekanizmalarla obezite ve ilişkili komplikasyonları azaltabileceği bildirilmiştir (4). Ferulik asit, tahıl kepeği, tam tahıllı besinler, turunçgiller, kahve ve sebzelerde bulunan fenolik bir bileşiktir. Ferulik asidin obezite üzerine etkisini araştıran hayvan çalışmalarında 7-15 hafta arasında değişen sürelerde diyetin %0.5'i kadar ya da günlük 10-50 mg/kg aralığında verilen ferulik asidin lipit profilini (16) ve glisemik yanıtı (17) düzenlediği, viseral yağ birikimi ve ağırlık kazanımını azalttığı (18) gösterilmiştir. Ayrıca serum leptin düzeyini düşürdüğü ve grelin düzeyini arttırdığı (18), serum tümör nekroz faktör α (TNF-α) ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) düzeylerini düşürdüğü ve adiponektin düzeyini arttırdığı saptanmıştır (17). Bu etkilerin mekanizmasının, ferulik asidin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve yağ asidi sentaz gibi hepatik lipojenik enzimler ile fosfoenolpiruvat karboksilaz ve glukoz-6-fosfataz gibi hepatik glikoneojenik enzimlerin aktivitesini belirleyen genlerin ekspresyonunun düzenlemesindeki rolü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (17).

Stilbenler biyolojik aktiviteleri nedeniyle yoğun ilgi çeken bir polifenol sınıfıdır ve yapısal olarak monomerik ve oligomerik stilbenler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu sınıf içerisinde sıklıkla çalışılan biyoaktif bileşik olan resveratrol, üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı ve yaban mersininde bulunmaktadır (13). Resveratrolün antioksidan özelliğine, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu rolüne ve östrojenik aktivite göstermesine yönelik geniş bir literatür bilgisi mevcuttur (19). Obeziteye ilişkin olarak, adipozitlerde yapılan in vitro çalışmalarda 20-100 μM aralığındaki yoğunluklarda 2-8 gün süreyle resveratrol muamelesinin adipogenezi baskılayabileceği bildirilmiştir (19, 20). Bu etkiyi, preadipozitlerin farklılaşmasında etkili olan CCAAT güçlendirici bağlama proteini (C/EBPα), sterol düzenleyici elementi bağlayan protein 1c (SREBP-1c), yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) ve peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama (PPARγ) gen ekspresyonlarını azaltarak sağladığına yönelik ortak görüş bulunmaktadır (19, 20). Ayrıca, in vivo çalışmalarda resveratrolün yağ asidi sentaz (FAS) ve lipoprotein lipaz enzimlerinin gen ekspresyonunu ve aktivitesini baskılayarak de novo lipogenezi azalttığı, kahverengi yağ hücrelerinde eşleşme bozucu protein 1 (UCP1) ve sirtuin 1 (SIRT1) gen ekspresyonunu düzenleyerek termogenezi arttırdığı gösterilmiştir (19, 21). Hayvanlarda vücut yağ kütlesinde azalmayla sonuçlanan bu etkilerin geniş bir resveratrol doz aralığı (15-1000 mg/kg/gün) ve çalışma süresi (6-12 hafta) ile sağlandığı görülmektedir (21-23). Resveratrolün obezite yönetiminde takviye olarak kullanılabilirliğine yönelik klinik çalışmalarda, farklı doz (150-3000 mg/gün) ve sürelerde (4-12 hafta) resveratrol desteğinin olumlu etkisine yönelik elde edilen bulgular çelişkilidir (24, 25). Diğer taraftan, randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde, obez bireylerde üç aydan uzun süreli ve günlük 500 mg'dan daha düşük resveratrol müdahalelerinin vücut ağırlığı ve beden kütle indeksinde (BKİ) önemli bir azalma sağladığı bildirilmiştir (25).

Kurkuminoidler, Curcuma (zerdeçal) ve Zingiber (zencefil) türlerinde doğal olarak bulunan sarı renkli pigmentler olarak bilinir ve genellikle sağlık üzerine potansiyel faydaları gösterilen türevi kurkumindir (5). Obezitenin önlenmesinde kurkuminin etkinliğinin gösterildiği hücre kültürü çalışmalarında, 10-30 μM kurkuminin C/EBPα, PPARγ ve FAS gen ekspresyonlarını baskıladığı ve mitotik klonal genişleme sürecini inhibe ettiği bildirilmiştir (5, 26). Hayvan çalışmalarında, diyetle kurkumin alımının (40-80 mg/kg/gün, 12-28 hafta) sterol düzenleyici elementi bağlayan proteinlerin (SREBP) hedef gen ekspresyonlarında azalma sağlayarak lipit profilini iyileştirdiği, insülin duyarlılığını arttırdığı ve vücutta yağ birikimini azalttığı saptanmıştır (27, 28). İnsan çalışmalarında kurkumin takviyesinin (500 mg-1 g/gün, 4-8 hafta) serumda TNF-α, interlökin 6 (IL-6),

dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β) ve MCP-1 gibi proinflamatuar sitokin düzeylerini azaltarak obeziteyle ilişkili inflamasyon üzerinde iyileştirici etkisi olabileceği gösterilmiştir (5, 29).

Lignanlar iki fenilpropan biriminden oluşan, bitkilerde glikozit formda bulunan fitokimyasal grubudur. Sekoizolarisiresinol ve matairesinol iyi bilinen lignan türevleridir ve en zengin besin kaynakları keten tohumudur. Bu bileşikler tüketildiklerinde bağırsak mikrobiyotası tarafından enterolakton ve enterodiole dönüştürülerek biyoaktif özellikler göstermektedir. Özellikle östrojen benzeri özellikleriyle hormon ilişkili obezite riskini azaltabilecekleri düşünülmektedir (13). Kang ve ark. (30, 31) in vitro ve in vivo çalışmalarda sekoizolarisiresinol diglikozidin adipojenik gen ekspresyonlarını baskılayarak lipit birikimini azalttığını, UCP1 ve PPARγ gibi termojenik faktörleri arttırarak beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini sağladığını bildirmişlerdir. Bu etkilerin altında yatan mekanizma olarak AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK-α) etkinliğini arttırması düşünülmektedir (31). Lignanların anti-obezite etkilerinin gösterildiği insan çalışmaları sınırlıdır. Diyetle lignan alımının genç erkek bireylerde obezite prevalansıyla negatif korelasyon gösterdiğini (32) ve tip 2 diyabetli bireylerde üç ay süresince 600 mg/gün sekoizolarisiresinol diglikozit takviyesinin abdominal yağlanmayı azalttığını (33) bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Flavonoidler temel olarak iki fenol ve bir heterosiklik halka içeren 15 karbon iskeletinden oluşan ortak kimyasal yapıya sahip 10000'den fazla fitokimyasalı içeren geniş bir ailedir. Meyveler ve sebzeler başta olmak üzere çok çeşitli bitkisel ürünlerde bulunmaktadırlar. Flavanoidler, flavonoller, flavanoller, antosiyaninler, flavonlar, flavanonlar ve izoflavonlar olmak üzere altı farklı grupta ele alınmaktadır (Şekil 1) (3).

Flavonoller genellikle glikozit formda bulunan ve biyosentezleri güneş ışığına bağlı olarak değiştiğinden bitkilerdeki yoğunlukları çeşitlilik gösteren biyoaktif bileşiklerdir. Zengin kaynakları arasında soğan, kıvırcık yapraklı lahana, pırasa, brokoli ve yaban mersini bulunmaktadır (13). Kersetin, obezite üzerine etkileri sıklıkla çalışılan bir flavonoldür ve in vitro koşullarda 25-50 μM aralığındaki konsantrasyonlarının lipolizi arttırdığı, adipozitlerin kahverengileşmesini sağladığı, lipogenez ve adipogenezi baskıladığı gösterilmiştir (5, 34). Hayvan çalışmalarında kersetinin farklı dozlarının (10-100 mg/kg/gün), vücut ağırlığını ve yağ kütlesini azalttığı, kan glukoz düzeyini düzenlediği bildirilmiştir (35, 36). Etki mekanizmaları arasında C/EBPβ, C/EBPα, PPARγ ve FABP4 gibi adipojenik faktörleri baskılaması, IL-1β ve IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerin salınımını azaltması ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını arttırması gösterilmiştir (5, 36). Klinik çalışmalarda, 8-12 hafta boyunca 100-150 mg/gün kersetin alımının obez bireylerde vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi ölçümleri ile kan glukoz ve leptin düzeylerinde azalma sağladığı rapor edilmiştir (37, 38).

Flavanoller, monomer formda (kateşinler) ve polimer formda (proantosiyanidinler) olmak üzere çeşitli çaylar, meyveler, kakao ve çikolatada bulunmaktadır. Kateşinler yeşil çaydaki temel polifenollerdir ve özellikle epigallokateşin gallattın (EGCG) adipozit farklılaşması ve çoğalmasını, lipogenezi ve lipit emilimini azaltma, plazma lipit, glukoz, insülin ve leptin düzeylerini düşürme ve termogenezi arttırma gibi mekanizmalarla anti-obezite özellik gösterdiği düşünülmektedir (6). Hayvan çalışmalarında 4-16 hafta süreyle diyete 3.2 g/kg (yaklaşık 10 kupa yeşil çay/2000 kkal diyet) ya da %0.5-1 EGCG ilavesinin vücut ağırlığında ve inflamatuar sitokin düzeylerinde azalma sağladığı bildirilmiştir (39, 40). Yeşil çay kateşinlerinin obezite ve ilişkili komplikasyonlara etkisine yönelik klinik müdahale çalışmalarının sayısı oldukça fazla olmakla birlikte örneklem türü, kullanılan miktar ve uygulama süresi açısından yöntemsel farklılıklar bulunmaktadır (41). Genel olarak, 8-12 hafta süreyle 300-690 mg/gün kateşin tüketiminin vücut yağ kütlesi ve BKİ üzerinde olumlu etkiler sağlayabildiği bildirilmiştir (41, 42).

Antosiyaninler çiçek ve meyvelerin epidermal hücrelerinde çözünen, pembe, kırmızı, mavi veya

mor renkten sorumlu bileşiklerdir. Çilek, kiraz, alıç, şeftali, üzüm, elma ve erik gibi meyveler ile kırmızı soğan, kırmızı turp, siyah fasulye, patlıcan ve kırmızı lahana gibi sebzelerde baskın olarak bulunmaktadırlar. Siyanidin besinlerde en fazla bulunan antosiyanin türevidir (13). Hücre kültürü çalışmalarında, siyanidin-3-O-ß-glikozit (10-100 µM) muamelesinin PPARγ, C/EBPα gibi adipozite özgü faktörlerin gen ekspresyonlarını azaltarak, adiponektin salınımı ve AMPK aktivitesini arttırarak daha küçük ve insüline duyarlı adipozitlerin oluşumunu sağladığı bildirilmiştir (7, 43). Hayvan çalışmalarında ise, 12 hafta süresince diyetle 1 g/kg siyanidin-3-O-ß-glikozit alımının ağırlık kazanımı, viseral yağ dokusu ve plazma trigliserit düzeylerinde azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (7, 44). Bu etkiler plazma ve iskelet kasında lipoprotein lipaz aktivitesinde artış sağlama ve UCP1 ekspresyonunu arttırarak enerji harcaması ve termojenik kapasiteyi geliştirme gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (7, 44).

Flavonlar meyve ve sebzelerde çoğunlukla glikozit formda bulunan bir fitokimyasal sınıfıdır ve sıklıkla çalışılan türevleri luteolin ve apigeninin besin kaynakları arasında havuç, biber, kereviz, maydanoz ve ıspanak bulunmaktadır (13). Apigenin ve luteolinin 10-50 µM konsantrasyonlarının in vitro koşullarda AMPK aktivitesini arttırdığı, adipojenik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu ve lipit birikimini azalttığı bildirilmiştir (45). Hayvan çalışmalarında ise, 12 hafta süresince diyete eklenen 5-50 mg/kg/gün apigenin ve luteolinin ağırlık artışı, vücut ve deri altı yağ depolanması ve adipozit hipertrofisini baskıladığı, glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını geliştirdiği gösterilmiştir (46, 47). Bu bileşiklerin yağ dokusu anjiyogenezi ve hücre apoptozunu düzenleme ve TNF-α, IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerinin üretimini azaltma gibi mekanizmalarla etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (45).

Flavanonlar greyfurt, portakal ve limon gibi turunçgillerde aglikon formda bulunan flavonoidlerdir. Naringenin, hesperidin ve eriodiktiol en iyi bilinen örnekleridir (13). Naringeninin glukoz ve lipit homeostazını düzenleyerek anti-obezite etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (48). Naringeninin, in vitro (6-50 g/mL) ve in vivo (%0.003-3.0 ya da 10 mg/kg, 4-6 hafta) çalışmalarda adipogenezi inhibe ettiği, yağ asidi oksidasyonu ve lipogenez ilişkili gen ekspresyonlarını düzenleyerek plazma ve karaciğerde total trigliserit ve kolesterol düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (48-50).

İzoflavonlar östrojenlere yapısal benzerlik gösteren, steroid olmamalarına karşın östrodiol molekülüne benzer şekilde 7' ve 4' pozisyonlarında hidroksil grubuna sahip olan ve östrojen reseptörlerine bağlanabilme affinitesi gösteren flavonoidlerdir. İzoflavonların insan beslenmesindeki ana kaynakları soya, soya ürünleri ve baklagillerdir. Genistein, daidzein ve glisitein en iyi bilinen izoflavonlardır (13). Hücre kültürü çalışmalarında 0-200 µM aralığında değişen genistein uygulamasının PPARγ, C/EBPα, SREBP-1c ve FAS ekspresyonlarını baskıladığı bildirilmiştir (8). Hayvan çalışmalarında, 2-26 hafta süresince yapılan 150-1500 mg/kg/gün izoflavon takviyesinin vücut ağırlığı, visseral yağ dokusu, plazma lipit düzeyleri, serum leptin düzeyi ve adipozit boyutunda azalma sağladığı rapor edilmiştir (8, 51). Klinik çalışmalarda izoflavonların (10-160 mg/gün, 8 hafta-1 yıl) abdominal yağlanma ve inflamatuar sitokinleri azalttığı, glukoz, insülin ve lipit düzeylerini iyileştirdiği gösterilmiştir (8, 52).

Terpenoidler (izoprenoidler)

Terpenoidler (izoprenoidler) yapısında izopren birimi bulunan ve karbon atomu sayılarına göre farklı gruplara ayrılan geniş bir fitokimyasal sınıfıdır. Karotenoidler tetraterpen yapıda, genellikle bitki ve bazı fotosentetik mikroorganizmalar tarafından üretilen kırmızı, turuncu, sarı ve yeşil renkten sorumlu yağda çözünen pigmentlerdir. Temel diyet kaynakları meyve ve sebzelerdir; az miktarda da ekmek, yumurta ve yağlarda bulunmaktadırlar. Güçlü antioksidan özellik gösteren karotenoidler, hidrokarbonlar (karotenler) ve oksijenli türevleri (ksantofiller) olmak üzere ikiye ayrılır ve sıklıkla çalışılan örnekleri ß-karoten, α-karoten, ß-kriptoksantin, laykopen,

lutein ve zeaksantindir (9). Bu bileşiklerin obezite ile ilişkili potansiyel faydaları, adipozit farklılaşmasının kontrolü, adipozit metabolizmasının, oksidatif stresin, adipoz doku kaynaklı düzenleyici sinyallerin ve inflamatuar faktörlerin üretiminin düzenlenmesi gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (9). İn vitro çalışmalarda 2-20 µM ß-karotenin adiponektin, glukoz taşıyıcı 4 ve PPARγ protein ekspresyonlarını düzenleyerek adipozit farklılaşmasını inhibe edebileceği gösterilmiştir (9, 53). Hayvan çalışmalarında, 4-24 hafta diyete 2-15 mg/kg aralığında laykopen ilavesinin serum lipit düzeylerini azalttığı, yağ dokusu mobilizasyonu ve insülin direncini düzelttiği, leptin, resistin, IL-6 ve MCP-1 gen ekspresyonlarında azalma sağlayarak inflamasyonu düşürdüğü rapor edilmiştir (9, 54). Obezite ve ilgili sağlık parametreleri ile karotenoidlerin ilişkisine yönelik kanıtlar temel olarak epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Diyetle ß-karoten ve laykopen başta olmak üzere toplam karotenoid alımındaki artış daha düşük bel çevresi, visseral ve deri altı yağ kütlesi, BKİ ve metabolik sendrom prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (55). Ayrıca, obez bireylerde karotenoidlerin serum ve adipoz dokudaki düzeylerinin normal bireylere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (9).

Organosülfürler

Organosülfürler sarımsak, soğan, pırasa gibi Allium bitkilerde baskın olarak bulunan biyoaktif bileşiklerdir. Sıklıkla çalışılan türevleri allisin, alliksin ve allil sülfitlerdir. Sarımsak ve soğan organosülfürleri, kolesterol biyosentez yolunda kritik bir enzim olan HMG-CoA redüktaz inhibisyonuyla hepatositlerin kolesterol sentezini azaltan, kan basıncını düşüren, spesifik olmayan bağışıklığı uyaran, güçlü anti-trombik, hipoglisemik ve lipit düşürücü ajanlar olarak bilinmektedir (10). Obeziteyle ilgili potansiyel faydaları incelendiğinde sarımsakta bulunan diallil trisülfitin (0-75 µM) in vitro olarak C/EBP, PPARγ ve FAS ekspresyonlarını baskılayarak lipit birikiminde azalma sağladığı saptanmıştır (56). Hayvan çalışmalarında, 5-8 hafta sürelerle farklı formlarda (sarımsak ekstraktı, sarımsak yağı vb.) sarımsak tüketiminin vücut ağırlığı, epididimal yağ birikimi, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemiyi azalttığı, adipogenez ile ilişkili gen ekspresyonlarını baskıladığı gösterilmiştir (10, 57). Klinik çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir ve genel olarak 4-12 hafta süreyle sarımsak takviyesinin BKİ'nde değişiklik sağlamadığı, bel çevresi ve kan basıncını azalttığı, lipit profilini ve inflamatuar parametreleri iyileştirdiği bildirilmiştir (10).

Fitosteroller ve fitostanoller

Fitosteroller bitkisel besinlerin yapısında doğal olarak bulunan ve yapısal olarak kolesterole benzeyen besin bileşenleri iken, fitostanoller ise fitosterollerin hidrojenizasyonu ile oluşan doymuş yapılardır. Besin kaynakları arasında, bitkisel yağlar, yağlı tohumlar ve baklagiller bulunmaktadır. Obezite üzerine potansiyel etkileri bildirilen fitosteroller, kampesterol, brasikasterol, stigmasterol ve sitosteroldür. Bu bileşiklerin mekanik olarak bağırsak lümeninde misel oluşumu için kolesterol ile rekabet ettiği ve böylece lipit emilimini azaltarak serum total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü bilinmektedir (11). Hayvan modellerinde, 6-8 hafta süresince %0.25-2 oranında yapılan fitosterol takviyesinin, doza bağımlı olarak vücut ağırlığını, deri altı ve iç organ yağlanmasını azalttığı (58), serum ve karaciğer trigliserit düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (59). Ayrıca, fitosterollerin fekal palmitat ve stereat atımını arttırdığı saptanarak, bu bileşiklerin lipit profilindeki olumlu etkileri yağ asidi emiliminde azalma sağlayarak gösterebilecekleri bildirilmiştir (59). Klinik çalışmalarda, fitosterollerin obez ve hiperlipidemili bireylerde vücut ağırlığı ve lipit profilini iyileştirici etkilerinin daha fazla olduğu görülmektedir (11, 60). Hiperkolesterolemili bireylerde 4 hafta süresince 1,9 g/gün bitkisel stanol esteri kullanımının antropometrik ölçümlerde değişiklik sağlamadığı ancak serum total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü rapor edilmiştir (60). Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde fitosterol takviyesinin vücut ağırlığı, yağ yüzdesi ve bel çevresini etkilemediği ancak BKİ'ni düşürdüğü bildirilmiştir (11). Yalnızca hiperlipidemili

ve BKİ ≥25 kg/m^2 olan bireylerde alt grup analizi yapılarak, 16 hafta ve daha uzun sürelerde 1-2 g/gün fitosterol takviyesinin vücut ağırlığı ve BKİ'ni azaltabileceği önerilmiştir (11).

SONUÇ

Son dönemde yapılan in vitro, in vivo, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar belirli fitokimyasalların diyetle alımının veya bu biyoaktif bileşenleri içeren besinlerin tüketilmesinin enerji ve lipit metabolizmasını, insülin direncini ve inflamatuar yanıtı düzenleyerek ağırlık kaybını kolaylaştırabileceği ve ağırlık kazanımını önleyebileceğini göstermektedir. Mevcut bilgiler, bu fitokimyasalların potansiyel anti-obezite etkilerinin bağırsaktan lipit emiliminin ve anabolik yolakların baskılanması, karaciğer ve diğer dokulardaki adipozitlerin katabolik yolaklarının uyarılması, adipoz doku anjiyogenezinin inhibisyonu, olgun adipozitlerin apoptozunun desteklenmesi ve adipoz doku kaynaklı inflamatuar sitokinlerin salınımı azaltılırken anti-inflamatuar sitokinlerin salınımının arttırılması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla oluşabileceğini bildirmektedir. Ancak, çalışmalardaki örneklem profili, kullanılan fitokimyasal bileşiğin formu ve dozu, müdahale süresi gibi yöntemsel farklılıklar sonuçların genellenmesini güçleştirmektedir. Buna ek olarak, fitokimyasalların obezite üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalarda kullanılan dozların oldukça yüksek olduğu, diyetle bu miktarlara ulaşmanın güç olduğu ve diyet takviyeleri ile ulaşılan dozların ise çeşitli etkileşimler çerçevesinde güvenilirliğinin sorgulanması gerektiği kaydedilmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin biyoyararlılıklarının bireye özgü olarak değiştiği ve aynı miktarda alımın her bireyde aynı etkileri göstermeyebileceği de unutulmamalıdır. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde, diyetle fitokimyasal alımının obezite ve ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde umut verici etkilerinin olduğu göz ardı edilmemekle beraber bu bileşiklerin uzun süreli ve güvenilir kullanımını tavsiye etmek için yeterli kanıt yoktur. İyi dizayn edilmiş, uzun süreli ve doz yanıt ilişkisinin gözlemlenebileceği yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sonuçlar doğrultusunda, diyetin bir parçası olarak fitokimyasallardan zengin çeşitli meyve ve sebzelerin günlük olarak tüketiminin sağlıklı bireylerde vücut ağırlığının korunmasına, obez bireylerde ise vücut ağırlığını azaltmaya ve metabolik profili iyileştirmeye yardımcı olabileceği önerilmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Rush EC, Yan MR. Evolution not revolution: nutrition and obesity. Nutrients, 2017;9(5):519.
2. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. Dig Dis Sci, 2009;54(9):1847-56.
3. González-Castejón M, Rodriguez-Casado A. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. Pharmacol Res, 2011;64(5):438-55.
4. Alam MA, Subhan N, Hossain H, Hossain M, Reza HM, Rahman MM, et al. Hydroxycinnamic acid derivatives: a potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity. Nutr Metab (Lond), 2016;13(1):27.
5. Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T, et al. The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity. Oxid Med Cell Longev, 2017;2017:1459497.
6. Kim HS, Moon JH, Kim YM, Huh JY. Epigallocatechin Exerts Anti-Obesity Effect in Brown Adipose Tissue. Chem Biodivers, 2019;16(10):e1900347.
7. Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaiyasut C. The Influence of Supplementation of Anthocyanins on Obesity-Associated Comorbidities: A Concise Review. Foods, 2020;9(6):687.
8. Wang S, Wang Y, Pan M-H, Ho C-T. Anti-obesity molecular mechanism of soy isoflavones: weaving the way to new therapeutic routes. Food Funct, 2017;8(11):3831-46.
9. Bonet ML, Ribot J, Galmés S, Serra F, Palou A. Carotenoids and carotenoid conversion products in adipose tissue biology and obesity: Pre-clinical and human studies. BBA-Mol Cell Biol L, 2020:158676.
10. Quesada I, de Paola M, Torres-Palazzolo C, Camargo A, Ferder L, Manucha W, et al. Effect of Garlic's Active Constituents in Inflammation, Obesity and Cardiovascular Disease. Curr Hypertens Rep, 2020;22(1):6.
11. Ghaedi E, Varkaneh HK, Rahmani J, Mousavi SM, Mohammadi H, Fatahi S, et al. Possible anti-obesity effects of phytosterols and phytostanols supplementation in humans: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Phytother Res, 2019;33(5):1246-57.
12. Howes MJ, Simmonds MS. The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2014;17(6):558-66.
13. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr, 2004;79(5):727-47.
14. Büyük İ, Soydam-Aydın S, Aras S. Bitkilerin stres koşullarına verdiği moleküler cevaplar. Turk Hij Den Biyol Derg, 2012;69(2).
15. Lewandowska H, Kalinowska M, Lewandowski W, Stępkowski TM, Brzoska K. The role of natural polyphenols in cell signaling and cytoprotection against cancer development. J Nutr Biochem, 2016;32:1-19.
16. Wang W, Pan Y, Wang L, Zhou H, Song G, Wang Y, et al. Optimal Dietary Ferulic Acid for Suppressing the Obesity-Related Disorders in Leptin-Deficient Obese C57BL/6J -ob/ob Mice. J Agric Food Chem, 2019;67(15):4250-8.
17. Naowaboot J, Piyabhan P, Munkong N, Parklak W, Pannangpetch P. Ferulic acid improves lipid and glucose homeostasis in high-fat diet-induced obese mice. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016;43(2):242-50.
18. De Melo T, Lima P, Carvalho K, Fontenele T, Solon F, Tomé A, et al. Ferulic acid lowers body weight and visceral fat accumulation via modulation of enzymatic, hormonal and inflammatory changes in a mouse model of high-fat diet-induced obesity. Braz J Med Biol Res, 2017;50(1).
19. Aguirre L, Fernández-Quintela A, Arias N, Portillo MP. Resveratrol: anti-obesity mechanisms of action. Molecules, 2014;19(11):18632-55.

20. Kang NE, Ha AW, Kim JY, Kim WK. Resveratrol inhibits the protein expression of transcription factors related adipocyte differentiation and the activity of matrix metalloproteinase in mouse fibroblast 3T3-L1 preadipocytes. Nutr Res Pract, 2012;6(6):499-504.

21. Qiao Y, Sun J, Xia S, Tang X, Shi Y, Le G. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity. Food Funct, 2014;5(6):1241-9.

22. Gómez-Zorita S, Fernández-Quintela A, Lasa A, Hijona E, Bujanda L, Portillo MP. Effects of resveratrol on obesity-related inflammation markers in adipose tissue of genetically obese rats. Nutrition, 2013;29(11-12):1374-80.

23. Andrade JMO, Frade ACM, Guimarães JB, Freitas KM, Lopes MTP, Guimarães ALS, et al. Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. Eur J Nutr, 2014;53(7):1503-10.

24. Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, Radko Y, Christensen LP, Stødkilde-Jørgensen H, et al. High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. Diabetes, 2013;62(4):1186-95.

25. Mousavi S, Milajerdi A, Sheikhi A, Kord-Varkaneh H, Feinle-Bisset C, Larijani B, et al. Resveratrol supplementation significantly influences obesity measures: a systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev, 2019;20(3):487-98.

26. Kim CY, Le TT, Chen C, Cheng J-X, Kim K-H. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. J Nutr Biochem, 2011;22(10):910-20.

27. Ding L, Li J, Song B, Xiao X, Zhang B, Qi M, et al. Curcumin rescues high fat diet-induced obesity and insulin sensitivity in mice through regulating SREBP pathway. Toxicol Appl Pharmacol, 2016;304:99-109.

28. Shao W, Yu Z, Chiang Y, Yang Y, Chai T, Foltz W, et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. PloS One, 2012;7(1):e28784

29. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendia LE, Majeed M, et al. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. Biomed Pharmacother, 2016;82:578-82.

30. Kang J, Park J, Kim H-L, Jung Y, Youn D-H, Lim S, et al. Secoisolariciresinol diglucoside inhibits adipogenesis through the AMPK pathway. Eur J Pharmacol, 2018;820:235-44.

31. Kang J, Park J, Park WY, Jiao W, Lee S, Jung Y, et al. A phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside induces browning of white adipose tissue and activates non-shivering thermogenesis through AMPK pathway. Pharmacol Res, 2020:104852.

32. Penalvo J, Moreno-Franco B, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Determinants of dietary lignan intake in a representative sample of young Spaniards: association with lower obesity prevalence among boys but not girls. Eur J Clin Nutr, 2012;66(7):795-8.

33. Barre D, Mizier-Barre K, Stelmach E, Hobson J, Griscti O, Rudiuk A, et al. Flaxseed lignan complex administration in older human type 2 diabetics manages central obesity and prothrombosis—an invitation to further investigation into polypharmacy reduction. J Nutr Metab, 2012;2012.

34. Leiherer A, Stoemmer K, Muendlein A, Saely CH, Kinz E, Brandtner EM, et al. Quercetin impacts expression of metabolism-and obesity-associated genes in SGBS adipocytes. Nutrients, 2016;8(5):282.

35. Jung CH, Cho I, Ahn J, Jeon TI, Ha TY. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. Phytother Res, 2013;27(1):139-43.

36. Seo M-J, Lee Y-J, Hwang J-H, Kim K-J, Lee B-Y. The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling. J Nutr Biochem, 2015;26(11):1308-16.

37. Lee J-S, Cha Y-J, Lee K-H, Yim J-E. Onion peel extract reduces the percentage of body fat in overweight and obese subjects: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutr Res Pract, 2016;10(2):175-81.

38. Pfeuffer M, Auinger A, Bley U, Kraus-Stojanowic I, Laue C, Winkler P, et al. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013;23(5):403-9.

39. Chen YK, Cheung C, Reuhl KR, Liu AB, Lee MJ, Lu YP, et al. Effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/Western-style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice. J Agric Food Chem, 2011;59(21):11862-71.

40. Klaus S, Pültz S, Thöne-Reineke C, Wolfram S. Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. Int J Obes, 2005;29(6):615-23.

41. Suzuki T, Pervin M, Goto S, Isemura M, Nakamura Y. Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. Molecules, 2016;21(10):1305.

42. Basu A, Sanchez K, Leyva MJ, Wu M, Betts NM, Aston CE, et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. J Am Coll Nutr, 2010;29(1):31-40.

43. Matsukawa T, Inaguma T, Han J, Villareal MO, Isoda H. Cyanidin-3-glucoside derived from black soybeans ameliorate type 2 diabetes through the induction of differentiation of preadipocytes into smaller and insulin-sensitive adipocytes. J Nutr Biochem, 2015;26(8):860-7.

44. Wei X, Wang D, Yang Y, Xia M, Li D, Li G, et al. Cyanidin-3-O-beta-glucoside improves obesity and triglyceride metabolism in KK-Ay mice by regulating lipoprotein lipase activity. J Sci Food Agric, 2011;91(6):1006-13.

45. Sudhakaran M, Doseff AI. The Targeted Impact of Flavones on Obesity-Induced Inflammation and the Potential Synergistic Role in Cancer and the Gut Microbiota. Molecules, 2020;25(11):2477.

46. Zhang L, Han YJ, Zhang X, Wang X, Bao B, Qu W, et al. Luteolin reduces obesity-associated insulin resistance in mice by activating AMPKalpha1 signalling in adipose tissue macrophages. Diabetologia, 2016;59(10):2219-28.

47. Xu N, Zhang L, Dong J, Zhang X, Chen YG, Bao B, et al. Low-dose diet supplement of a natural flavonoid, luteolin, ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. Mol Nutr Food Res, 2014;58(6):1258-68.

48. Karim N, Jia Z, Zheng X, Cui S, Chen W. A recent review of citrus flavanone naringenin on metabolic diseases and its potential sources for high yield-production. Trends Food Sci Technol, 2018;79:35-54.

49. Cho KW, Kim YO, Andrade JE, Burgess JR, Kim Y-C. Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor α protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats. Eur J Nutr, 2010;50(2):81-8.

50. Assini JM, Mulvihill EE, Burke AC, Sutherland BG, Telford DE, Chhoker SS, et al. Naringenin prevents obesity, hepatic steatosis, and glucose intolerance in male mice independent of fibroblast growth factor 21. Endocrinology, 2015;156(6):2087-102.

51. Kurrat A, Blei T, Kluxen FM, Mueller DR, Piechotta M, Soukup ST, et al. Lifelong exposure to dietary isoflavones reduces risk of obesity in ovariectomized Wistar rats. Mol Nutr Food Res, 2015;59(12):2407-18.

52. Llaneza P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J, Alonso A, Diaz F, Arnott I, et al. Soy isoflavones, diet and physical exercise modify serum cytokines in healthy obese postmenopausal women. Phytomedicine, 2011;18(4):245-50.

53. Kameji H, Mochizuki K, Miyoshi N, Goda T. beta-Carotene accumulation in 3T3-L1 adipocytes inhibits the elevation of reactive oxygen species and the suppression of genes related to insulin sensitivity induced by tumor necrosis factor-alpha. Nutrition, 2010;26(11-12):1151-6.

54. Luvizotto RdAM, Nascimento AF, Imaizumi E, Pierine DT, Conde SJ, Correa CR, et al. Lycopene supplementation modulates plasma concentrations and epididymal adipose tissue mRNA of leptin, resistin and IL-6 in diet-induced obese rats. Br J Nutr, 2013;110(10):1803-9.

55. Sluijs I, Beulens JW, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary carotenoid intake is associated with lower prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and elderly men. J Nutr, 2009;139(5):987-92.

56. Lii CK, Huang CY, Chen HW, Chow MY, Lin YR, Huang CS, et al. Diallyl trisulfide suppresses the adipogenesis of 3T3-L1 preadipocytes through ERK activation. Food Chem Toxicol, 2012;50(3-4):478-84.

57. Kim MJ, Kim HK. Effect of garlic on high fat induced obesity. Acta Biol Hung, 2011;62(3):244-54.

58. Suzuki K, Konno R, Shimizu T, Nagashima T, Kimura A. A fermentation product of phytosterol including campestenone reduces body fat storage and body weight gain in mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2007;53(1):63-7.

59. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ. Consumption of plant sterols reduces plasma and hepatic triglycerides and modulates the expression of lipid regulatory genes and de novo lipogenesis in C57BL/6J mice. Mol Nutr Food Res, 2010;54(S1):S7-S13.

60. Buyuktuncer Z, Fisunoğlu M, Guven GS, Unal S, Besler HT. The cholesterol lowering efficacy of plant stanol ester yoghurt in a Turkish population: a double-blind, placebo-controlled trial. Lipids Health Dis, 2013;12(1):91.