

Diyabetin Önlenmesinde ve Tedavisinde Akdeniz Diyetinin Rolü

Meral Ekim¹

Hasan Ekim²

Özet

Diabetes mellitus pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun azlığı veya etkisinin olmaması ya da hem algılanmasının hem de etkisinin birlikte bozulmasıyla oluşan ve glisemi seviyelerinin yüksekliğiyle seyreden metabolik bir hastalıktır.

Akdeniz'i çevreleyen ülkelerin geleneksel yiyecek ve içeceklerine dayalı bir beslenme modeli olan Akdeniz diyeti, son zamanlarda, dünya çapında en sağlıklı beslenme modellerinden biri olarak kabul edilmektedir. Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıkları ve diyabeti önleyici etkisi olabileceği ve diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Akdeniz diyetinde bulunan endojen antioksidanlar, serbest radikallerin içeriğinde önemli bir azalmaya yol açar ve bu nedenle kronik hipergliseminin zararlı etkilerini önler veya azaltır. Akdeniz diyeti metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus ve ateroskleroz gelişimine karşı bir bariyer görevi görerek periferik dokularda insülin duyarlılığını ve vasküler seviyede endotel fonksiyonunu iyileştirebilen bir anti-enflamatuar ortamın oluşmasını destekleyebilir. Nitekim çok sayıda kanıt, Akdeniz diyetinin diyabette önemli kardiyometabolik faydaları olduğunu göstermektedir.

Sağlık için yararlı biyolojik çeşitliliğe sahip birçok besin unsuru içeren Akdeniz diyetinin, Akdeniz tipi yaşamla birlikte uygulanmasının diyabet dahil birçok kardiyovasküler hastalıkta yararlı olacağını düşünüyoruz.

-
- 1 Doç. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>, Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, e-mail: meralekim@yahoo.com
 - 2 Prof. Dr. <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD e-mail: drhasanekim@yahoo.com

Giriş

Diabetes mellitus pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun azlığı veya etkisinin olmaması ya da hem algılanmasının hem de etkisinin birlikte bozulmasıyla oluşan ve glisemi seviyelerinin yüksekliğiyle seyreden bir grup kronik karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğunu kapsayan metabolik bir hastalıktır (1). Modern toplumda, yetersiz fiziksel aktivitenin eşlik ettiği kötü beslenme alışkanlıkları, obezite ve diabetes mellitus riski ile ilişkilidir. Sağlıklı yaşam tarzını ve diyeti teşvik etmek, yalnızca çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde faydalı olmakla kalmaz, aynı zamanda genel sağlığın korunmasında da önemlidir. Sağlıksız beslenmeden Akdeniz diyeti gibi sağlıklı beslenmeye geçiş, sağlıklı yaşam tarzının seçimi demektir (2). Akdeniz diyetinin tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişme riskini azalttığı ve glisemik kontrolde önemli bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir (3). Nitekim Akdeniz diyetine bağlı kalanlarda glikasyonlu hemogloblin (HbA1c) düzeyinde düşme, kardiyovasküler ve koroner kalp hastalığı riskinde azalma ve diyabetik dislipidemide olumlu etkiler gözlemlenmiştir (3).

Akdeniz diyetine bağlılık aynı zamanda kilo kaybına neden olur ve sağlıklı bir kilonun sürdürülmesi diyabet tedavisi ve önlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, farklı çalışmalardan toplanan kanıtlar, Akdeniz diyetinin, bağlılık düzeyine ve müdahale süresine bağlı olarak önemli kilo kaybıyla sonuçlandığını, T2DM gelişme riskini azalttığı ve glisemik kontrolde önemli bir iyileşme sağladığını göstermiştir (3). Son zamanlarda diyabet, kalp-damar hastalıkları ve metabolik sendrom gibi hastalıklara yakalanma riskini azalttığı tespit edilen Akdeniz diyetinin alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir (4). Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıklarda ve diyabette faydasının yanı sıra, depresyon, bilişsel gerileme, nefrolitiazis ve hatta doğurganlık dahil olmak üzere birçok rahatsızlıkta yararlı olduğu bildirilmiştir (5).

Epidemiyolojik çalışmalar, diyetteki doymuş yağ içeriğinin artan diabetes mellitus riski ile doğrudan ilişkili olduğunu bildirmiştir (2). Prospektif epidemiyolojik çalışmalar da nişastalı yiyeceklerin, şekerle tatlandırılmış içeceklerin ve kırmızı et ve işlenmiş et ürünlerinin alımının azaltılması ve yüksek miktarda kepekli tahıl, sebze, meyve ve balık alımı ile karakterize edilen Akdeniz diyeti gibi diyet modellerinin T2DM başlamasını geciktirdiğini göstermiştir (6). Bundan dolayı, Akdeniz'i çevreleyen ülkelerin geleneksel yiyecek ve içeceklerine dayalı bir beslenme modeli olan Akdeniz diyeti, son zamanlarda, dünya çapında en sağlıklı beslenme modellerinden biri

olarak kabul edilmektedir ve başta diyabet olmak üzere kronik hastalıklarla mücadele etmek ve sağlıklı bir yaşam sürdürmek için önerilmektedir (7).

Diyabetin patofizyolojisi, sayısız zararlı moleküler süreci içerir. Belki de diyabetik ortamda hasarın kritik efektör kolu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) hiperglisemi kaynaklı aşırı üretimidir. Diğer birçok etkinin yanı sıra, ROS üretimi, hücre içi ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) yukarı regüle edilmesiyle sonuçlanır (8). AGE'ler tipik olarak yaşam boyunca insan vücudunda, çoğunlukla da yavaş metabolizmaya sahip dokularda yavaşça birikir (9). Diyabet, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı hastalıklarda bu süreç hızlanır (9). Diyabetiklerde yükselen AGE değerlerinin en azından kısmen diyabet ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların nedeni olduğu gösterilmiştir (10,11). Gelişmiş glikasyon son ürünleri için reseptörler (RAGE'ler), enflamatuar hücrelerde (T-lenfositler ve makrofajlar), endotel hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunur. AGE'lerin RAGE'lere bağlanması, makrofajlardan proinflamatuar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasını, endotelden ROS oluşumunu, endotel ve makrofajların prokoagülan etkisini ve ayrıca hücre dışı matriks proteinlerinin birbirine bağlanmasını uyarır (9). Daha yüksek AGE değerlerine sahip hastalar aynı zamanda daha yüksek (HbA1c) değerlerine sahiptir (12). Kesitsel bir çalışma da farklı uzun süreli egzersiz rejimlerinin normal AGE birikim sürecini yavaşlatabileceğini göstermiştir (12,13).

T2DM olanlarda yaygın olabilen hiperglisemi, hücre içi oksidatif stresin artmasına ve ardından serbest radikallerin aşırı üretimine yol açar. Hiperglisemi ve insülin direnci, doku enflamasyonuna aracılık eden moleküllerin yanı sıra glikosilasyon son ürünleri ve proinflamatuar sitokinlerin sentezini artırır (14). Akdeniz diyetinde bulunan endojen antioksidanlar, serbest radikallerin içeriğinde önemli bir azalmaya yol açar ve bu nedenle kronik hipergliseminin zararlı etkilerini önler veya azaltır (15).

Beslenmenin yanında Akdeniz diyetinin en önemli belki de faydalarını katlayan özelliği Akdeniz havzasında yaşayanların oluşturduğu stresten uzak yaşam tarzıdır. Akdeniz yaşam tarzı, televizyon karşısında tek başına hazır gıdaları yemenin aksine, insanları birbirleriyle sosyalleşmeye, sağlıklı ve taze yiyeceklerin tadını çıkarmaya teşvik eder. Akdeniz bölgesinin sakinleri, yüzlerce yıldır bu diyet modelini ve yaşam tarzını sürdürmüşlerdir (3).

Akdeniz diyeti diyabet ilişkisi

Akdeniz diyetinin dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden birisi olan diyabeti önleyici ve tedavi edici etkileri olduğunu çok sayıda araştırma

desteklemektedir. Bu etkiler, Akdeniz gıdalarının özel biyoaktif bileşimine bağlanmıştır (16).

Akdeniz beslenme düzeninin T2DM gelişimi üzerindeki etkisini inceleyen bir meta-analiz, Akdeniz diyetine daha fazla bağlılığın, T2DM geliştirme riskinin %23'e kadar azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (17). Diğer bir meta-analiz de Akdeniz diyetinin sadece glisemik kontrolü ve kilo kaybını iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda T2DM olan kişilerde lipid profilini ve kan basıncını iyileştirmede önemli bir rol oynadığını göstermiştir (18).

Diyabetik hastalarda Akdeniz diyetine uyum çok düşük olmasına rağmen, Akdeniz diyetine uyumu sürdürenlerde kardiyovasküler riskin daha düşük ve glisemi seviyesinin daha iyi kontrol edildiği gözlenmiştir (19). Dünya çapında en sağlıklı beslenme modellerinden biri olan Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıkları ve diyabeti önleyici etkisi olabileceği ve diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Nitekim son yıllarda, Amerikan Diyabet Derneği (ADA), glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki yararlı etkileri nedeniyle Akdeniz diyetini diğer diyetlere göre güçlü bir şekilde savunmaktadır (1,20). Amerika Birleşik Devletleri'nde, meyve, sebze, kabuklu yemişler ve tohumların az; işlenmiş etlerin, trans yağların ve sodyumun yüksek olduğu diyetlerin obezite ve T2DM salgınından sorumlu olduğu düşünülmektedir (21). İyi yürütülen kohort çalışmalarından veya meta-analizden veya iyi yürütülen bir vaka kontrol çalışmasından elde edilen destekleyici kanıtlar sonucu Akdeniz diyetinin glisemik kontrolü ve kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirebileceği, kanıt B düzeyinde belirtilmektedir (22).

Akdeniz diyetinin T2DM olgularında sağladığı kardiyometabolik faydaların mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Ancak, Akdeniz diyeti kapsamındaki besinlerin (lif, vitaminler, mineraller, antioksidanlar ve polifenoller) antioksidan ve antiinflatuar özelliklerinin rollerinin katkısı muhtemeldir (23). Akdeniz diyeti, akımın aracılık ettiği dilatasyonun artması ve intersellüler adezyon moleküllü-1 konsantrasyonlarının azalması sonucu dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerini azaltabilir ve endotel fonksiyonunu iyileştirebilir (22).

Az yağlı bir diyetle kıyasla Akdeniz diyetinin, insülin direnci ve glukoz metabolizmasının iyileştirilmesiyle ilişkili inflamatuar belirteçleri düzeltmede (düşük CRP seviyeleri, daha yüksek adiponektin seviyeleri nedeniyle) sürekli bir etkisi olduğu bildirilmiştir (24).

Akdeniz diyetinin içeriği

Akdeniz diyeti Akdeniz havzasındaki ülkeler ve bölgelere göre değişim gösterdiğinden, bir dizi farklı tanımı vardır. Ancak genel olarak içeriğinde sebzeler, meyveler, baklagiller (fasulye gibi), kabuklu yemişler, tahıllar, balık ve doymamış yağları (zeytinyağı gibi) ihtiva eden gıdalar fazladır (25). Tam tahılları, meyveleri ve sebzeleri, baklagilleri ve zeytinyağından hazırlanan gıdaları kapsayan ağırlıklı olarak bitkisel orijinli gıdalar ile birlikte orta derecede balık ve kümes hayvanları tüketimi ve sınırlı et ve et ürünleri tüketimiyle karakterize olan, Akdeniz diyeti sağlığın iyileştirilmesiyle bağlantılı olan çeşitli gıdaların kombinasyonudur (26,27).

Akdeniz diyetinin kapsamındaki kuruyemişlerin, zeytinyağının, sebze ve meyvelerin sağlığımız için önemi büyüktür. Akdeniz diyetinin bir parçası olan kuruyemişler (fındık, ceviz, badem, yerfıstığı gibi) yağ oranı yüksek ve enerji açısından yoğun gıdalardır. Bununla birlikte, tokluğu artırmada temel faktörler olan yüksek protein ve lif içerirler (2). Bu ürünlerin tüketimi oksidatif stresi, inflamasyonu, LDL kolesterolü ve insülin direncini azaltır. Yüksek enerji yoğunluğu içeriğine rağmen bu kuruyemişlerin uzun vadede düzenli olarak tüketilmesi obezite ve diabetes mellitusun önlenmesinde faydalı olduğu bildirilmiştir (2).

Akdeniz diyetinin ayrılmaz bir parçası olan kuruyemiş ve kuru üzüm gibi kuru meyvelerin tüketimi, polifenollerin antioksidan ve antiinflamatuvar moleküller olarak merkezi bir rol oynadığı besin maddeleri ve biyoaktif fitokimyasallar açısından zengin bileşimleri sayesinde kardiyometabolik sağlığı destekler (28). Akdeniz diyetinde günlük atıştırılabilirler olarak önerilen kabuklu yemişler ve tohumlar, oksidatif stresi azaltır ve endotel fonksiyonunu iyileştirir, dolayısıyla lipit profilini iyileştirir ve insülin direncini azaltır (3). Randomize çalışmalar, kuruyemiş tüketiminin inflamasyonun ve oksidatif stres yükünün azaltılması, endotelial fonksiyon ve lipit durumunun yanı sıra insülin direncinde iyileşme ile ilişkili olduğunu kanıtlamıştır (29,30).

Akdeniz diyetinde bulunan hem kuruyemişler hem kuru meyveler, kolayca depolanabilen ve konsantre edilebilen besin kaynaklarıdır. Özellikle, belirli bir siyah üzüm türünden elde edilen Korint kuş üzümü, düşük ila orta derecede glisemik indekse sahiptir (31). Ayrıca mineraller, vitaminler, lif, flavonoidler ve fenolikler açısından da zenginlik ile karakterizedir (32).

Zeytinyağı doğal olarak polifenoller açısından zengindir ve araştırmalar, bu polifenollerin karbonhidratların sindirimini ve dolayısıyla emilimini engelleyerek, ardından karaciğerden kan şekeri iletimini azaltarak veya periferik kan şekeri alımını uyararak glikoz metabolizmasını benzersiz bir şekilde etkileyebileceğini düşündürmektedir (33). Antioksidatif özellikleri

nedeniyle, polifenoller AGE üretimini tüketebilir ve insülin duyarlılığında paralel bir iyileşme ile hiperinsülinemiye kademeli olarak normal seviyelere düşürerek glisemik yükte azalmalara yol açabilir (34).

Polifenoller, yalnızca bitkiler tarafından sentezlenen ve en az iki fenil halkası ve bir veya daha fazla hidroksil sübstitüenti ile karakterize edilen doğal bileşiklerdir. Polifenoller, bir veya daha fazla aromatik halka ile tipik bir moleküler yapıya sahiptir ve molekülde bir veya daha fazla çift bağ bulunur. Bu yapı, serbest radikalın kendisinde delokalizasyon olduğu için tüm sınıflar için bir antioksidan etkiyi garanti eder ve bunun sonucunda antioksidan aktivite ortaya çıkar (25). Bununla birlikte, polifenollerin genomik ve epigenomik bir etkisi de vardır. Polifenoller mikroRNA'ların ekspresyonunu modüle etmede epigenetik aktivite gösterirler ve bu açıdan mikroRNA'lar, insandaki polifenollerin etkisini incelemek için yararlı bir değerlendirme aracı olabilir (25). Polifenoller, özellikle flavonoidler ve metabolitleri, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik özelliklerinden dolayı özellikle kardiyovasküler ve metabolik bozukluklarda pleiotropik sağlığı geliştirici etkiler gösterirler (35). Polifenoller genellikle onları içeren bitkilerin renkleriyle bağlantılıdır. Hemen hemen tüm bitki türlerinde ve bitkinin çeşitli kısımlarında, özellikle yapraklarda, meyvelerde ve köklerde bulunurlar. Naringenin, apigenin, kaempferol, hesperidin, ellagik Asit ve Oleuropein Akdeniz diyetinde bulunan başlıca polifenollerdir.

Oleuropein terimi, zeytin ağacının botanik adı olan *Olea europaea*'dan türetilmiştir. Oleuropein, bitkilerin sekonder metabolizması tarafından üretilen ve tüm zeytin dokularında bulunan glikosile edilmiş bir sekoiridoiddir. Oleuropein, bir glikoz birimine bir β -glikosidik bağ ile bağlanan 3,4-dihidroksifeniletanol (hidroksitirozol) ile bir elenolik asit esteridir. Oleuropein, zeytinin acı tadından sorumlu olan moleküldür ve olgunlaşmamış zeytinlerin yaprak, tohum, posa ve kabuklarında en yaygın bulunan fenolik bileşendir. Bol olmasına rağmen, bu bileşik meyve olgunlaşması sırasında hidrolize uğrayarak hidroksitirozol ve ester türevleri gibi diğer önemli bileşiklerin üretimine yol açar (25).

Özellikle tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri, Akdeniz diyetinde yüksek oranda bulunur ve zeytinyağında, kabuklu yemişlerde ve tohumlarda çeşitli şekillerde bulunabilir. Ayrıca, glikoz metabolizmasının rafine edilmesinde, insülin duyarlılığının ve lipid profilinin iyileştirilmesinde ve buna paralel olarak kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasında merkezi bir rol oynarlar (3).

Akdeniz diyeti, içeriğinde büyük miktarda hem çözünür hem de çözünmez lifler de bulunmaktadır (2). Sebze ve meyveler, kilo alma riskini azaltarak ve insülin

duyarlılığını artırarak T2DM önlenmesine katkısı olan lifler ve antioksidanlar açısından zengindir. Akdeniz diyeti, diyet ve kardiyovasküler sağlık arasındaki pozitif ilişkinin ilk örneklerinden birini temsil eder; hatta tohum ve zeytinyağının yanı sıra muhtemelen mevsiminde sıkça meyve ve sebze tüketimini içeren bir diyetin sağlık açısından önemli faydalar sağladığı gösterilmiş ve bu da sadece kalp damar hastalıklarını değil diyabeti de önlemektedir (25).

Akdeniz diyetinin bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkisi

İnsan mikrobiyomu, insan vücudunda ve çevresinde yaşayan bakteri, bakteriyofaj, mantar, protozoa ve virüslerden oluşan mikrobiyal genomların bir koleksiyonudur (36). Gastrointestinal sistemdeki bakteri türleri insan sağlığı için özel bir işleve sahiptir. Sindirimi, metabolizmayı, bağışıklık sistemini, bağırsak epitelinin bariyer fonksiyonlarını ve antibakteriyel kimyasal sentezi etkilerler. Beslenmede, mikrobiyom gıdanın enerji dengesini ve bölünmesini, lif sindirimini, vitamin ve mineral sentezini ve safra asidi metabolizmasını etkiler (36). Barsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemi ile birlikte gelişir ve yaşamın ilk birkaç yılında olgunlaşır. Bu bakteriyel etki, doğal bağışıklık (spesifik olmayan bir bağışıklık şekli) ve adaptif bağışıklık (istilacı bir patojene spesifik bir yanıt) için gereklidir (37).

Diabetes mellitusu, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığını ve ateroskleroza da kapsayan kardiyometabolik hastalıklar ortak özelliklere ve nedenlere sahiptir. İnsülin direnci, kardiyometabolik hastalıkların bir risk faktörü ve özelliğidir ve bağırsak mikrobiyotasından türetilen plazma metabolitleri tarafından modüle edildiği öne sürülmüştür (38). Diyet, bağırsak mikrobiyotasının en önemli modülatörleri arasında yer almaktadır. Diyeti ayarlamakla bağırsak mikrobiyotası bileşiminin, kan basıncının ve dolaşımdaki trigliseritlerin modüle edilebileceği bildirilmiştir (38).

Pandemi döneminde Akdeniz diyetinin önemi

COVID-19 pandemisi, çeşitli klinik, zihinsel ve psikolojik komplikasyonlara yol açmış ve ulusal ve uluslararası düzeyde sağlık ve sosyal sistemleri sıkıntıya sokmuştur (39).

Kuru üzüm ve zeytin ürünleri gibi çeşitli Akdeniz gıdalarının potansiyel antimikrobiyal özellikleri üzerine devam eden araştırmalar, flavonoidlerin ve diğer polifenollerin koronavirüs enfeksiyonuna karşı koruyucu etkilerini aydınlatmaya yönelik mevcut araştırma çabaları bağlamında değerlendirilmiştir (40,41). Akdeniz diyetindeki flavonoidlerin antidiyabetik potansiyeli, insülin sekresyonunun ve/veya duyarlılığının düzenlenmesi, glikoz metabolizmasının düzenlenmesi ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi olmak üzere üç muhtemel mekanizma ile ilişkilidir. (16).

COVID-19 salgını, beslenme alışkanlıklarında ve beslenme davranışlarında hem bireysel hem de küresel olarak köklü bir değişikliğe yol açtı. Büyük bir İtalyan nüfus araştırması, COVID-19 karantinası sırasında incelenen deneklerin %35,8'inin daha az sağlıklı gıdalar tükettiğini ve %48,6'sının kilo aldığını bildirdi. Pandeminin merkez üssü olan Orta ve Kuzey İtalya'da Akdeniz diyetine daha fazla bağlılık gözlemlendi ve bu bölgelerde beden kitle indeksi de daha düşüktü (39). Yaşlı katılımcılar, 18-30 yaşları arasındakilere kıyasla Akdeniz diyetine daha az bağlılık bildirdiler. Ayrıca, İspanya'da yapılan bir araştırmaya göre, kadın cinsiyet, orta yaş ve daha yüksek eğitim düzeyi, evden çıkma yasağı uygulanırken Akdeniz diyetine daha fazla bağlılıkla ilişkilendirildi (42).

Akdeniz diyetine bağlılığın, kardiyovasküler hastalıklar ve COVID-19 enfeksiyonuna ve ilgili sonuçlara yatkınlık oluşturan diyabet gibi diğer kardiyometabolik bozukluklar üzerinde olumlu bir etkisi vardır (39). Yüksek antioksidan, antiinflamatuvar ve potansiyel antimikrobiyal ve immünomodülatör özelliklere sahip Akdeniz diyeti, COVID-19 enfeksiyonların şiddetini azaltmak için umut vericidir. Bu nedenle, Akdeniz diyetinin ve/veya fındık, kuru meyveler ve zeytinyağı gibi bazı temel bileşenlerinin potansiyel olarak yararlı etkilerini araştırmak için daha fazla in vivo çalışmaya ve iyi tasarlanmış klinik deneylere ihtiyaç vardır (39).

Sonuç

Çok sayıda kanıt, Akdeniz diyetinin diyabette önemli kardiyometabolik faydaları olduğunu göstermektedir. Akdeniz diyetinin yüksek kaliteli içeriğinin, yani tam tahıllar, sağlıklı lipitler, doğal antioksidanlar ve lif bakımından zengin gıdalarının tüketiminin artması, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (43). Bundan dolayı, Akdeniz diyeti metabolik sendrom, T2DM ve ateroskleroz gelişimine karşı bir bariyer görevi görerek periferik dokularda insülin duyarlılığını ve vasküler seviyede endotel fonksiyonunu iyileştirebilen bir anti-enflamatuvar ortamın oluşmasını destekleyebilir (22).

Akdeniz diyeti ayrıca bağırsak bağırsıklık fonksiyonunu iyileştirir ve bağırsak sızıntısını ve endotoksemiye azaltır (44,45). Akdeniz diyeti, mikrobiyom çeşitliliğini olumlu yönde etkiler ve oksidatif stresi, LDL seviyelerini ve enflamasyonu düşürürken insülin duyarlılığını ve bağırsıklık fonksiyonunu iyileştirir (44). Sonuç olarak, sağlık için yararlı biyolojik çeşitliliğe sahip birçok besin unsuru içeren Akdeniz diyetinin, Akdeniz tipi yaşamla birlikte uygulanmasının diyabet dahil birçok kardiyovasküler hastalıkta yararlı olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1: S67-S74 [PMID: 23264425 DOI: 10.2337/dc13-S067]
2. Khemayanto H, Shi B. Role of Mediterranean diet in prevention and management of type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(20):3651-6. PMID: 25316244.
3. Milenkovic T, Bozhinovska N, Macut D, Bjekic-Macut J, Rahelic D, Velija Asimi Z, Burekovic A. Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World. A Review. *Nutrients*. 2021;13(4):1307. doi: 10.3390/nu13041307. PMID: 33920947; PMCID: PMC8071242.
4. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013; 59(1):138-143.
5. Carlos, S.; La Fuente-Arrillaga, D.; Bes-Rastrollo, M.; Razquin, C.; Rico-Campà, A.; Martínez-González, M.A.; Ruiz-Canela, M. Mediterranean diet and health outcomes in the SUN cohort. *Nutrients* 2018, 10, 439.
6. AlAufi NS, Chan YM, Waly MI, Chin YS, Mohd Yusof BN, Ahmad N. Application of Mediterranean Diet in Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus: Motivations and Challenges. *Nutrients*. 2022;14(13):2777. doi: 10.3390/nu14132777. PMID: 35807957; PMCID: PMC9268986.
7. Dinu, M.; Pagliai, G.; Casini, A.; Sofi, F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2018, 72, 30–43.
8. Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. *Diabetes* 2010; 59: 249-255 [PMID: 19833897 DOI: 10.2337/db09-0801].
9. Hanssen NM, Beulens JW, van Dieren S, Scheijen JL, van der A DL, Spijkerman AM, van der Schouw YT, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Plasma advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes: a case-cohort study with a median follow-up of 10 years (EPIC-NL). *Diabetes* 2015; 64: 257-265 [PMID: 24848072 DOI: 10.2337/db13-1864]
10. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058-1070 [PMID: 21030723 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545]

11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54:1615-1625 [PMID: 15919781 DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615]
12. Li Z, Wang G, Zhu YJ, Li CG, Tang YZ, Jiang ZH, Yang M, Ni CL, Chen LM, Niu WY. The relationship between circulating irisin levels and tissues AGE accumulation in type 2 diabetes patients. *Biosci Rep* 2017; 37 [PMID: 28408433 DOI: 10.1042/BSR20170213]
13. Couppé C, Svensson RB, Grosset JF, Kovanen V, Nielsen RH, Olsen MR, Larsen JO, Praet SF, Skovgaard D, Hansen M, Aagaard P, Kjaer M, Magnusson SP. Life-long endurance running is associated with reduced glycation and mechanical stress in connective tissue. *Age (Dordr)* 2014; 36: 9665 [PMID: 24997017 DOI: 10.1007/s11357-014-9665-9]
14. Arslan K, Baş S. COVID-19 and diabetes- prevalence and prognosis: A single-center experience. *Turk J Diab Obes* 2021;2:180-185.
15. Fava, E; Gitau, R.; Griffin, B.A.; Gibson, G.R.; Tuohy, K.M.; Lovegrove, J.A. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int. J. Obes.* 2013, 37, 216–223.
16. Goulas V, Banegas-Luna AJ, Constantinou A, Pérez-Sánchez H, Barbouti A. Computation Screening of Multi-Target Antidiabetic Properties of Phytochemicals in Common Edible Mediterranean Plants. *Plants (Basel)*. 2022;11(13):1637. doi: 10.3390/plants11131637. PMID: 35807588; PMCID: PMC9269125.
17. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism*. 2014 ;63(7):903-11. doi: 10.1016/j.metabol.2014.04.010. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24931280.
18. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, Yu X. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(11):1200-8. doi: 10.1038/ejcn.2014.243. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25369829.
19. Grahovac M, Kumric M, Vilovic M, Martinovic D, Kreso A, Ticinovic Kurir T, Vrdoljak J, Prizmic K, Božić J. Adherence to Mediterranean diet and advanced glycation endproducts in patients with diabetes. *World J Diabetes* 2021; 12(11): 1942-1956.
20. American Diabetes Association. (4) Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl: S20-S30 [PMID: 25537702 DOI: 10.2337/dc15-S007]

21. US Burden of Disease Collaborators, The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *J. Am. Med. Assoc.* 2013;310, 591–608.
22. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine.* 2017;56(1):27-32. doi: 10.1007/s12020-016-1018-2. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27395419.
23. P.C. Calder, N. Ahluwalia, F. Brouns et al., Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br. J. Nutr.* 2011;106(Suppl. 3), S5–S78.
24. M.I. Maiorino, G. Bellastella, M. Petrizzo, L. Scappaticcio, D. Giugliano, K. Esposito, Anti-inflammatory effect of mediterranean diet in type 2 diabetes is durable: 8-year follow-up of a controlled trial. *Diabetes Care* 2016;39, e44–e45.
25. Cannataro R, Fazio A, La Torre C, Caroleo MC, Cione E. Polyphenols in the Mediterranean Diet: From Dietary Sources to microRNA Modulation. *Antioxidants (Basel).* 2021 Feb 23;10(2):328. doi: 10.3390/antiox10020328. PMID: 33672251; PMCID: PMC7926722.
26. Yurtdaş G, Akbulut G, Baran M, Yılmaz C. The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Pediatr Obes.* 2022 Apr;17(4):e12872. doi: 10.1111/ijpo.12872. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34881510.
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34.
28. Alasalvar C, Salas-Salvadó J, Ros E. Bioactives and health benefits of nuts and dried fruits. *Food Chem.* 2020;314:126192.
29. Bulló M, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 1797-1810 [PMID: 21506929 DOI: 10.2174/156802611796235062]
30. Guasch-Ferré M, Liu X, Malik VS, Sun Q, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM, Li Y, Hu FB, Bhupathiraju SN. Nut Consumption and Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2519-2532 [PMID: 29145952 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.035]
31. Kanellos PT, Kaliora AC, Liaskos C, Tentolouris NK, Perrea D, Karathanos VT. A study of glycemic response to Corinthian raisins in healthy subjects and in type 2 diabetes mellitus patients. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013;68(2):145–8.

32. Chiou A, Panagopoulou EA, Gatzali F, De Marchi S, Karathanos VT. Anthocyanins content and antioxidant capacity of Corinthian currants (*Vitis vinifera* L., var. *Apyrena*). *Food Chem.* 2014;146:157–65. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.062>.
33. Mazzochi, A.; Leone, L.; Agostoni, C.; Pali-Schöll, I. The secrets of the mediterranean diet. Does (only) olive oil matter? *Nutrients* 2019, 11, 2941.
34. Schwingshackl L, Lampousi AM, Portillo MP, Romaguera D, Hoffmann G, Boeing H. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutr Diabetes.* 2017;7(4):e262. doi: 10.1038/nutd.2017.12. PMID: 28394365; PMCID: PMC5436092.
35. Mozaffarian D, Wu JHY. Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: a review of emerging biologic pathways. *Circ Res.* 2018;122:369–84.
36. Hernández-Flores TJ, Pedraza-Brindis EJ, Cárdenas-Bedoya J, Ruíz-Carrillo JD, Méndez-Clemente AS, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutiérrez L. Role of Micronutrients and Gut Microbiota-Derived Metabolites in COVID-19 Recovery. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12324. doi: 10.3390/ijms232012324. PMID: 36293182; PMCID: PMC9604189.
37. Zong, X.; Fu, J.; Xu, B.; Wang, Y.; Jin, M. Bağırsak mikrobiyotası ve antimikrobiyal peptidler arasındaki etkileşim. *Animasyon Nutr.* 2020 , 6 , 389–396.
38. Attaye I, Warmbrunn MV, Boot ANAF, van der Wolk SC, Hutten BA, Daams JG, Herrema H, Nieuwdorp M. A Systematic Review and Meta-analysis of Dietary Interventions Modulating Gut Microbiota and Cardiometabolic Diseases-Striving for New Standards in Microbiome Studies. *Gastroenterology.* 2022;162(7):1911-1932.
39. Angelidi AM, Kokkinos A, Katechaki E, Ros E, Mantzoros CS. Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19. *Metabolism.* 2021 Jan;114:154407. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154407.
40. Annunziata G, Sanduzzi Zamparelli M, Santoro C, Ciampaglia R, Stornaiuolo M, Tenore GC, et al. May polyphenols have a role against coronavirus infection? An overview of in vitro evidence. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:240 Published 2020 May 15 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00240>.
41. Mendonca P, Soliman KFA. Flavonoids activation of the transcription factor Nrf2 as a hypothesis approach for the prevention and modulation of SARS-CoV-2 infection severity. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):659.
42. Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, Artacho R, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, et al. Changes in dietary behaviours

- during the COVID-19 outbreak confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients*. 2020;12(6):1730. Published 2020 Jun 10 <https://doi.org/10.3390/nu12061730>.
43. K. Esposito, D. Giugliano, Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur. Heart. J.* 2006;27, 15–20.
 44. Nagpal R, Shively CA, Register TC, Craft S, Yadav H. Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health. *F1000Res*. 2019;8:699. doi: 10.12688/f1000research.18992.1. PMID: 32704349; PMCID: PMC7359750.
 45. Lopez-Legarrea, P.; Fuller, N.R.; Zulet, M.A.; Martinez, J.A.; Caterson, I.D. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2014, 23, 360–368.

