

# Besinler ve beslenmenin endokrinolojik ve moleküler arka planı

## Prof. Dr. Yüksel Altuntaş



1961 yılında İstanbul'da doğdu. Pertevniyal Lisesinin ardından 1985'te İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1999'da Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefliği'ne atandı. 2003-2005 arasında aynı hastanede başhekimlik görevini yürüttü. Halen Endokrinoloji ve Metabolizma Klinik eğitim sorumlusu olan Dr. Altuntaş, Metabolik Sendrom Derneğinin kurucuları arasında yer almaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Çalışma Grubu Kurucu Başkanı'dır.

Günümüzde diyabet, obezite, kalp damar hastalıkları gibi metabolik hastalıklardan mide bağırsak hastalıklarına, osteoporoz, alerji ve kansere kadar çok sayıdaki hastalıkların önlenmesinde hatta tedavisinde besinler ve beslenme biçimi giderek ilgi çekmeye başlamıştır. Besinleri başka bir göz ile değerlendirdiğimizde bambaşka bir dünyanın kapısı aralanmaktadır. Bu kapıdan girdiğimizde endokrinolojinin, moleküler tıbbın bize göz kırptığını ve yönümüzü bildiklerimizden başka bir yöne çevirmemizi işaret ettiğini görürüz. Sağlıklı beslenmede artık karbonhidrat, protein yağ gibi makrobesinlerin ne kadar alınacağını veya ne kadarlık kalori olduğunun hesabının yanında endokrinolojik ve moleküler düzeyde etkileşimlerin ve sonuçlarının da olduğu kompleks ilginç süreçler konuşulmaktadır. Bunlar korononütrisyon, besinlerin ve beslenme biçimlerinin genler üzerine etkileri, sağlıklı mikrobiyota oluşturan besinler ve beslenme düzeni, tokluk sinyallerini artıracak ve kan şekerinin kontrolünü sağlayacak besinler, enerji harcanmasından sorumlu kahverengi yağ dokusunu artıran besinler, otofajiyi tetikleyen besinler ve beslenme düzeni, sirtuinler, besinsel ekzozomlar, beslenme esnasında oluşan inflamasyonu azaltacak besinler ve beslenme düzeni, safra asitleri üzerinden beslenme düzeni ve aromaterapik besinler olarak sayılabilir.

### Kalori Kısıtlanması

Kalori kısıtlanması daha az enerji alınmasının ötesinde birtakım faydalı hormon değişimlerine de yol açar. Bunlardan en önemlileri iştah hormonu ghrelinin azalması, sirtuinlerin ve otofajinin aktifleşmesidir (1).

### Makrobesinlere Endokrinolojik Bakış

**Karbonhidratlara endokrinolojik bakış:** Sağlıklı beslenme için günlük aldığımız kaloringin %50-55'i karbonhidratlardan sağlanmalıdır. Yemekten sonra salgılanan ve pankreas üzerinden insülin salgısını uyarak kan şekerini düşüren bir hormon olan inkretinler yeni keşfedilen hormonlardan olup diyabette azaldığı tespit edilmiştir. Tam tahıl ve de sebze ve meyvelerdeki kompleks karbonhidratların metabolize olması ile oluşan kısa zincirli yağ asitlerinin metabolizmada çok önemli rollerinin olduğu anlaşılmıştır ve bunlardan biri de inkretinleri artırmasıdır. Yine sindirilemeyen karbonhidrat olan fiberler (lif/posa), yağ dokusundan salgılanan zararlı sitokinleri baskılar.

### Proteinlere endokrinolojik bakış:

Günlük beslenmede alınan kaloringin %15 kadarı protein olmalıdır. Proteinlerin tok tutucu etkileri vardır. Balık proteinlerinin kırmızı et ve tavuk proteinlerinden daha fazla tokluk etkisi gösterilmiştir. Bunun nedenlerinden biri ba-

lıkta triptofan aminoasidinin daha fazla olmasıdır. Triptofan aminoasidi içeren gıdaların daha tok tuttuğu gösterilmiştir. Yüksek proteinli diyetlerin karbonhidrat varlığında kolesistokinin ve GLP-1 gibi tokluk verici hormonlarının salınmasını en fazla uyardığı gösterilmiştir (2-4).

### Yağlara endokrinolojik bakış:

Günlük beslenmede alınan kaloringin en fazla %30'u yağ olmalıdır. Bunun %10'u çoklu doymamış, %10'u tekli doymamış, %7-10'u doymuş yağlardan oluşmalıdır. Süt, peynir, yoğurt, tereyağında bulunan orta zincirli yağ asitleri ve balık, zeytin ve bitkisel yağlarda bulunan uzun zincirli yağ asitleri pankreas beta hücrelerinde bulunan FFAR1 (GPR40) adlı hücre zarı G reseptörünü aktive ederek insülin salgılanmasına aracılık eder ve yine bağırsakta bulunan GPR120 adlı G reseptörünü aktive ederek GLP-1 adlı inkretin hormonunun salgısını artırır. Et ve süt ürünlerinde bulunan antitumor, antiobez, antiaterojenik ve antidiabetik etkileri olan konjuge linoleik asit aynı zamanda potent kolesistokinin hormonu salgılatıcısıdır.

Yine son yıllarda ortaya çıkan yeni bir bilim dalı olan nutrigenomik ve nutrigenetik alanında yapılan çalışmalarla, gen-besin içeriği etkileşiminin ve gen ekspresyonu farklılıklarının bazı hastalıkların oluşumu, seyri ve yönetimi üzerine etkileri araştırılmaya başlanmış ve bakış açımızı değiştirebilecek sonuçlar



ortaya çıkmıştır. Bazı besin öğeleri, genlerin aktivite kazanmaları ya da inaktif duruma geçmelerinde rol oynamakta, DNA ile etkileşerek insanların hastalıklara yatkınlıklarını düzenleyebilmektedir. Yine bazı besinlerin gen fonksiyon ve metabolizmalarını düzenleyen mikro RNA düzeyleri üzerine etkilerinin tespit edilmesi heyecan uyandırmış ve nutrigenetik bilimini popüler hale getirmiştir. Bu sayede örneğin bazı besinlerin beyaz yağ dokusunu kahverengileştirerek kilo verimini sağlanması obezite ve kardiyometabolik hastalıkların tedavisinde ve de belki de kanserin önlenmesinde umut vaat edecektir.

#### **Sirkadiyen Beslenme (Korononutrusyon)**

Vücutta 24 saate göre ayarlanmış bir biyolojik zamanlama veya biyolojik ritim bulunmaktadır. Retinaya ışık gelmesi ile "retinohipotalamik yol" adı verilen bir sinir demeti üzerinden beyinde hipotalamusta bulunan merkezi sirkadiyen saat aktive olur. Buradan çıkan uyarılar doğrudan uyku-uyanıklık durumunu ve beslenme sinyallerini düzenlerken periferide de endokrin veya otonomik inervasyonla hormonal ve metabolik işlevleri düzenlerler. Sirkadiyen ritimler hücre döngüsü proteinlerini, büyüme faktörlerini, pıhtılaşma faktörlerini, immün fonksiyonları ve birçok genin ekspresyonunu düzenlemektedir. Metabolizma, gıda tüketimi, öğün zamanlaması ve bazı besin öğeleri de feedback ile sirkadiyen saati etkilerler. Örneğin kahvaltının

alınması karaciğerdeki sirkadiyen saati belirlemektedir. Sirkadiyen ritmin bozulmasının hayvan modellerinde kanser, metabolik hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklara yol açtığı bildirilmiştir. Uyku eksikliği insülin direncine yol açmaktadır. Sirkadiyen ritme en uygun beslenme biçimi akşam alınan kalorisinin öğlen yemeğinden, öğlen yemeği kalorisinin de sabah öğününden az olmasıdır. Yüksek yağlı diyetler sirkadiyen mekanizmanın etkisini azaltmaktadır. Bitkisel melatonin içeren bazı besinler koronoterapötik olarak önerilmiştir. Bunlar, yulaf, arpa, mısır, pirinç, badem, fındık, ayçiçeği, üzüm, kızılcık, muz, vişne, rezene, anason, hardal, çemen, domates, zencefil, kereviz, lahana olarak sayılabilir (5, 6).

#### **Sağlıklı Mikrobiyota Oluşturacak Beslenme Düzeni**

Bağırsağımızda normal vücudun 10 katı kadar bakteri bulunmaktadır. Bu bakteriler belirli bir oranda faydalı ve zararlı bakterileri içerir. Faydalı bakteriler azalıp zararlı bakteriler arttığında patolojik bir süreç başlar. Faydalı bakteriler vitamin, kısa zincirli serbest yağ asidi (KZYA) üretimleri, konjuge linoleik asit (KLA) üretimleri, aminoasit sentezi, safra asitlerinin biyotransformasyonu, sindirilemeyen besinlerin fermentasyonu ve hidrolizi, immün sistemin modülasyonu, amonyak sentezi ve detoksifikasyon gibi biyolojik ve kimyasal süreçlerde rol alırlar. Faydalı/zararlı bakteri oranının bozulduğu mikrobiyal disbiyozis süreci, alerji, enflamatuvar

**Sirkadiyen ritme en uygun beslenme biçimi akşam alınan kalorisinin öğlen yemeğinden, öğlen yemeği kalorisinin de sabah öğününden az olmasıdır. Yüksek yağlı diyetler sirkadiyen mekanizmanın etkisini azaltmaktadır. Bitkisel melatonin içeren bazı besinler koronoterapötik olarak önerilmiştir.**

bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Mikrobiyotanın en önemli enerji kaynağı diyet ile alınan kompleks karbonhidratlardır. Alınan ve sindirilemeyen polisakkaritlerden fermentasyon yolu ile asetat, propionat ve butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) oluşur. KZYA'leri, peptid YY ve GLP-1 gibi tokluk hormonlarını artırarak obezite ve diyabet üzerine olumlu etkiler sergilerler .

Besinsel yağların mikrobiyota üzerine etkisi olumsuzdur. Obez ve diyabetiklerdeki artmış olan gram negatif bakteriler bağırsak mukozal bütünlüğünü bozar. Yüksek yağlı beslenme sonucunda mukozal bütünlük bozulur, bağırsak hücrelerinde duvar geçirgenliği artar ve patojenik bakterilere ait olan plazma lipopolisakarit (LPS) seviyesi artar. Plazma LPS seviyesindeki artış, enflamasyonun artması ve metabolik hastalıkların oluşmasında etmen olan yolakların aktiflenmesine neden olur. Doymuş yağ asitlerinden zengin beslenmenin karaciğer yağlanması ve obezite gelişimine katkıda bulunduğu, bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes/Bacteroidetes bakteri oranını artırdığı gözlenmiştir.

Konjuge linoleik asit (KLA), geniş getiren hayvanların rumenlerinde (ışkembe) yemdeki doymamış yağ asidinin biyohidrojenasyonu sonucu üretilir. KLA'nın antikanserojen, antiobezite, antidiyabetik ve antiaterojenik etkileri vardır. İlkbaharda özellikle yüksek rakımlı meralarda taze ot ile beslenen hayvanların rumenlerinde KLA oranı oldukça artar. Bu hayvanların bu dönemdeki tereyağı, yoğurt, peynir gibi süt ürünleri yüksek KLA içeriği nedeni ile faydalıdır .

Hayvani proteinle aşırı beslenmenin de mikrobiyota üzerine etkisi olumsuzdur. Alınan proteinlerin %10'u sindirilmeden kalın bağırsağa ulaşır, burada bakteriyel mikrobiyota ile fermente edilerek çeşitli metabolik ürünlere dönüşürler. Zararlı bu metabolitlerin kolorektal kanser, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve ateroskleroza yol açtığı ileri sürülmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolik hastalıklardaki rolünün ortaya çıkması ile diyabet ve obezitede prebiyotik ve probiyotik hedefli beslenme ve prebiyotik/probiyotik ajanların kullanımı gündeme gelmiştir. Probiyotik besin olarak fermente süt ürünleri (ev yapımı yoğurt, peynir, kefir), ekşi mayalı ekmek, sirke, şarap, boza, tarhana, lahana turşusu, pastörize edilmemiş zeytin, hardaliye sayılabilir. Prebiyotik besin olarak da arpa, çavdar, buğday, muz, enginar, pırasa, kuşkonmaz, kereviz, soğan, bezelye, şeftali, domates, yer elması, hindiba, yeşil sebzeler sayılabilir (7-10).

**Glp-1 artışı yapacak besinler ve beslenme düzeni:** Zeytinyağlılar, omega-3, kompleks karbonhidratlar, mayalanabilir besinsel fiberler, resveratrol, mate çayı, atlantik salmon balığının derisindeki je-

latin, peynir altı suyu proteinleri (Whey proteinleri) tokluk hissi veren ve kan şekeri düşüren inkretin hormonlardan olan GLP-1 artışına yol açarlar (11).

**Kahverengi yağ dokusunu artıran besinler ve beslenme düzeni:** Kahverengi yağ dokusu enerji harcanmasından sorumlu olan insanda sadece boyun bölgesinde çok az miktarda bulunan metabolik olarak aktif bir yağ dokusudur. Bazı besinlerin hayvan modellerinde, beyaz yağ dokusunun metabolik olarak kahverengileşmesine yol açtığı ileri sürülmektedir. Bu besinler resveratrol, capsaicin (acı bibere acılığı veren madde) , curcumin (zerdeçal) , dut, omega-3, yeşil çay, berberin, tymol, quercetin, mentol olarak sayılabilir. Resveratrol asma, üzüm, dut, yaban mersini, yer fıstığı, kızılıçık, ahududu antep fıstığında bulunur (12).

**Otofajiyi tetikleyen besinler ve beslenme düzeni:** Otofaji hücrenin bir tür kalite kontrol sistemidir. Yıpranmış, yaşlanmış, fazla üretilmiş, toksik proteinlerin lizozom tarafından uzaklaştırılması sürecidir. Bozulmuş otofaji, kansere ve nörodejeneratif hastalıklara yol açmaktadır. Kalori kısıtlaması ve aralıklı açlık veya seyrek beslenme dışında resveratrol, kateşin, quersetin, curcumin gibi fitokimyasalların otofajiyi tetiklediği ileri sürülmektedir (13, 14).

#### **Sirtuinleri Aktive Eden Besinler**

Sirtuin, metabolik regülasyonda rol alan bir protein sınıfı olup esasen klas III histon deasetilazdır. *Saccharomyces cerevisiae* adlı mantardan ilk kez tanımlanan sirtuin proteini, silent information regulator 2'nin (SIR2) kısaltılmışıdır. Çekirdekte, mitokondride ve sitoplazmada toplam yedi adet sirtuin vardır. Çeşitli fizyolojik süreçleri düzenler. Hücreyi çeşitli metabolik streslere karşı korur. Yaşlanma, apoptozis inflamasyonda rol alır. Histon'daki asetil grubunu çıkararak fayda sağlar. Sirtuinleri aktive eden besinler, resveratrol, curcumin, yeşil çayda bulunan *epigallocatechin-3-gallate*, brokoli, karnabahar, lahana, roka, turpta bulunan indol-3 karbinol'dur. Tümörlerin büyümesine neden olan tirozin kinaz adlı bir proteini inhibe eden genistein adlı isoflavon da sirtuinleri aktive eder. Genistein içeren besinler (soya fasulyesi ve soya ürünleri, kuru baklagiller ve koyu yeşil yapraklı sebzelerdir (ıspanak, marul, pazı, semizotu)(15).

#### **Besinlerin ve Beslenme Biçiminin Genler Üzerine Etkileri**

Yine son yıllarda ortaya çıkan yeni bir bilim dalı olan nutrigenomik ve nutrigenetik alanında yapılan çalışmalarla, gen-besin içeriği etkileşiminin ve gen ekspresyonu farklılıklarının bazı hastalıkların oluşumu, seyri ve yönetimi üzerine etkileri araştırılmaya başlanmış ve bakış açımızı değiştirebilecek sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı besin öğeleri, genlerin aktivite kazanmaları ya da inaktif duruma geçmelerinde rol oynamakta, DNA ile etkileşerek insanların hastalıklara yatkınlıklarını düzenleyebilmektedir. Yine bazı besinlerin gen fonksiyon ve metabolizmalarını düzenleyen mikro RNA düzeyleri üzerine etkilerinin tespit edilmesi heyecan uyandırmış ve nutrigenetik bilimini popüler hale getirmiştir. Bu sayede örneğin bazı besinlerin beyaz yağ dokusunu kahverengileştirerek kilo verimini sağlanması obezite ve kardiyometabolik hastalıkların tedavisinde ve de belki de kanserin önlenmesinde umut vaat edecektir.

Bazı besinlerde bulunan fito-miRNA' lar da organizmadaki çok sayıdaki genlerin ekspresyonlarını epigenetik olarak modüle eder, apoptozis, DNA tamiri, hücre proliferasyonu, doku diferansiyasyonu gibi birçok fizyolojik süreçte rol alır. Bu şekilde bazı genlerin inaktifleştirilmesi/silinmesi de söz konusudur. Vücudumuzdaki miRNA ekspresyonları, polifenol, vitamin, fitokimyasal tarafından etkilenmektedir. Örneğin kabak, ıspanak ve maruldaki miRNA156a insan aort endotel hücre kültürlerinde aterosklerozun ilerlemesini baskılamıştır. Bazı besinlerin gen fonksiyon ve metabolizmalarını düzenleyen mikro RNA düzeyleri üzerine etkilerinin tespit edilmesi heyecan uyandırmış ve nutrigenetik bilimini popüler hale getirmiştir (16).

#### **Besin Kaynaklı Ekzozomlar**

Hücreler arası kargo sistemi olarak da adlandırabileceğimiz ekzozomların keşfi ile besinlere bakışımız değişmiştir. Ekzozomlar besinlerde son zamanlarda keşfedilen biyoaktif bileşenler olup genellikle mRNA'lar, mikroRNA'lar ve/veya proteinler içeren ökaryotik hücreler tarafından salgılanan hücre zarına bağlı organellerdir. Ekzozom içindeki mRNA ve mi RNA'lar hedef alıcı hücrelerde çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol alırlar. Son araştırmalar, bu

parçacıkların limon, zencefil ve süt gibi gıdalardan izole edildiğini bildirmiştir. Limondan elde edilen 70 nm çapındaki ekzozomların morfolojik olarak memeli ekzozomlarına benzer olduğu gösterilmiştir. Lipit zarı ile çevrili bu organeller bağırsak lümeninden emilerek kana geçerler ve içerdikleri lipit, protein, RNA ve DNA gibi nükleik asit partiküllerini başka hücrelere naklederek çok çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere katılırlar. Ve sonuçta diyabet, kalp damar hastalıkları kanser, nörodejenaratif hastalar, patojenik infeksiyonlar gibi hastalıkların oluşumuna katkı verebilecekleri gibi tedavisinde de umut vaat edebilirler (17).

### Antienflamatuar Besinler

İnflamasyon, infeksiyon veya herhangi bir zarar verici duruma gösterilen biyolojik yanıtıdır. Meyve, sebze ve kurubakliyalardaki fitokimyasalların antiinflamatuar etki gösterdikleri gözlenmiştir. Kırmızı et, yüksek yağlı besinler, beyaz ekmekek, beyaz pirinç, beyaz patates, fruktoz veya mısır şurubu içeren içecekler, tatlılar işlenmiş etler (sucuk, salam, sosis gibi), kızartılan fast food tipi yiyecekler (kızarmış patates, kızarmış tavuk, hazır hamburger gibi), margarinler inflamasyon yapıcı besinlerdir. Yeşil yapraklı sebzeler, flavonoid değeri yüksek olan kırmızı meyveler (mürver, yaban mersini, kızılcık gibi), kateşin değeri yüksek olan çay türleri (siyah çay, yeşil çay, beyaz çay gibi) inflamasyonu azaltan besinler olarak sınıflandırılmıştır. Hayvan çalışmalarında esmer pirinçte bulunan  $\gamma$ -oryzanol'un hipotalamus kaynaklı endoplasmik retikulum stresini önleyerek ve de yeme davranışını düzenleyerek yağlanmayı azaltacağı ileri sürülmüştür (18).

### Besin Sensörü Olarak Safra Asitlerinin Beslenmedeki Rolü

Karaciğerde üretilen safra asitleri bağırsak mikrobiyotası ile metabolize edilir. Safra asitleri aynı zamanda besin sensörü ve metabolik düzenleyicidirler. Capsaicin, tam tahıllar, acı gıdalar, avokado, fıstık safra akışını artırarak bunlar da bağırsakta bulunan safra asit reseptörü olan TGR5 ve FXR'i aktive ederek yine bağırsaktaki L hücrelerinden tokluk verici ve şeker düşürücü bir hormon olan GLP ve PYY hormonu salgısını uyarırlar. Yenibahar ve aromatik zencefil gibi bazı baharatların hayvan modellerinde ağırlıklı olarak bağırsakta bulunan safra

asidi reseptörü TGR5'i aktive ettiği gösterilmiştir. Safra asitleri üzerinden beslenme planlaması obezite ve diyabetin tedavisine katkı sağlayabilir (19, 20).

### Sonuç

Sağlıklı beslenme için sürdürülebilir düşük kalorili, öğün aralarının mümkün olduğunca açıldığı seyrek beslenmeli modeller hücreyi ve metabolizmayı korumaktadırlar. Ayrıca besinleri lezzet alma, doyma gibi fizyolojik bir sürecin parçası olarak görmenin ötesinde ekzozom, miRNA, sirtuin içeren ve de faydalı hormonları aktive eden bir fonksiyonel bir unsur olarak değerlendirmek hastalıklardan korunma ve tedavide önümüze geniş imkânlar sunmaktadır. Bu nedenle yeryüzüne dağılmış her biri ayrı anlam ve metabolik sır ihtiva eden sayısız şekil ve renklerdeki tahıl, baharat, sebze ve meyveler ile öğünlerimizi çeşitlendirmeli ve bu zengin besin kaynaklarından azami istifade etmelidir.

### Kaynaklar

- 1) Johnstone A. Fasting for Weight Loss: An Effective Strategy or Latest Dieting Trend? *Int J Obes (Lond)* 2015;39:727-733. doi: 10.1038/ijo.2014.214.
- 2) Venn BJ. Macronutrients and Human Health for the 21st Century. *Nutrient* 2020;12:2363.
- 3) Uhe AM et al. Comparison of The Effects of Beef Chicken and Fish Protein on Satiety and Amino Acid Profiles in Lean Male Subjects. *J Nutr* 1992;122:467-72
- 4) Madani Z et al. Dietary Sardine Protein Lowers IR, Leptin and TNF-a and Beneficially Affects Adipose Tissue Oxidatif Stress in Rats with Fructose Induced Metabolic Syndrome. *Int J Mol Med* 2012;29:311-8
- 5) Peek CB, Ramsey KM, Marcheua B, Bass J. Nutrient Sensing and The Circadian Clock. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Jul;23(7):312-8. doi: 10.1016/j.tem.2012.02.003.
- 6) Tahara Y, Shibata S. Chrono-biology, Chronopharmacology, and Chrono-nutrition. *J Pharmacol Sci*. 2014;124(3):320-35. doi: 10.1254/jphs.13r06cr.
- 7) Microbiota and Metabolic Syndrome. Altuntaş Y, Batman A. *Türk Kardiyol Dem Ars*. 2017 Apr;45(3):286-296. doi: 10.5543/TKDA.2016.72461.
- 8) Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey R, Goodman AL and Shulman G I. Acetate mediates a microbiome-brain- $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome. *Natur* 2016;534, 213-217
- 9) Cani PD, Dewever C, and Delzenne NM. Inulin-type Fructans Modulate Gastrointestinal Peptides Involved in Appetite Regulation (Glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr* 2004; 92, 521-526.
- 10) Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Altuntas Y et al. Yusuf

K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators.

Fruit, Vegetable, and Legume Intake, and Cardiovascular Disease and Deaths in 18 Countries (PURE): A Prospective Cohort Study. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2037-2049. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32253-5.

11) Haldar S, Chia SC, Henry CJ. Polyphenol-rich Curry Made with Mixed Spices and Vegetables Increases Postprandial Plasma GLP-1 Concentration in A Dose-dependent Manner. *Eur J Clin Nutr* 2018 Feb;72(2):297-300. doi: 10.1038/s41430-017-0069-7.

12) Okla M, Kim J, Koehler K, Chung S. Dietary Factors Promoting Brown and Beige Fat Development and Thermogenesis. *Adv Nutr*. 2017 May 15;8(3):473-483. doi: 10.3945/an.116.014332.

13) Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metab* 2014;19:181-192. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.

14) Gotthardt JD, Verpeut JL, Yeomans BL, Yang JA, Yasrebi A, Roepke TA, et al. Intermittent Fasting Promotes Fat Loss with Lean Mass Retention, Increased Hypothalamic Norepinephrine Content, and Increased Neuropeptide Y Gene Expression in Diet-induced Obese Male Mice. *Endocrinology* 2016;157:679-691. doi: 10.1210/en.2015-1622.

15) Vahid F, Zand H, Nosrat-Mirshakarlou E, Najafi R, Hekmatdoost A. The Role of Bioactive Compounds on The Regulation of Histone Acetylases and Deacetylases: A Review. *Gene* 2015 May 10;562(1):8-15. doi: 10.1016/j.gene.2015.02.045.

16) Zhang L, Chen T, Yin Y, Zhang C, Zhang Y. Dietary microRNA-A Novel Functional Component of Food. *Adv Nutr* 2019 Jul 1;10(4):711-721. doi: 10.1093/advances/nmy127.

17) Munir J, Lee M, Ryu S. Exosomes in Food: Health Benefits and Clinical Relevance in Diseases. *Adv Nutr* 2020 May 1;11(3):687-696. doi: 10.1093/advances/nmz123.

18) Zhu F, Du B, Xu B. Anti-inflammatory Effects of Phytochemicals from Fruits, Vegetables, and Food Legumes: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018 May 24;58(8):1260-1270. doi: 10.1080/10408398.2016.1251390.

19) Zheng X, Chen T, Jiang R, Zhao A, Wu Q, Kuang J, Sun D, Ren Z, Li M, Zhao M, Wang S, Bao Y, Li H, Hu C, Dong B, Li D, Wu J, Xia J, Wang X, Lan K, Rajani C, Xie G, Lu A, Jia W, Jiang C, Jia W. Hyocholic Acid Species Improve Glucose Homeostasis Through A Distinct TGR5 and FXR Signaling Mechanism. *Cell Metab* 2021 Apr 6;33(4):791-803.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.017.

20) Ladurner A, Zehl M, Grienke U, Hofstadler C, Faur N, Pereira FC, Berry D, Dirsch VM, Rollinger JM. Allspice and Clove As Source of Triterpene Acids Activating the G Protein-Coupled Bile Acid Receptor TGR5. *Front Pharmacol* 2017 Jul 17;8:468. doi: 10.3389/fphar.2017.00468.