

Association of Dietary Acid Load with Body Composition and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes

Hamed Kord Varkaneh¹, Somayeh Fatahi¹, Jamal Rahmani¹, Sakineh Shab Bidar^{1*}

¹Department of Community Nutrition, Faculty of Nutritional Sciences & Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding Author:
Sakineh Shab Bidar;
Department of Community Nutrition, Faculty of Nutritional Sciences & Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email:
s_shabbidar@tums.ac.ir

Received: 18 Oct, 2017

Accepted: 5 Nov, 2017

Abstract

Background and Objectives: Increased dietary acid load lead to increase in risk of diabetes. The aim of this study was to investigate the association between dietary acid load with body composition and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes.

Methods: In this descriptive cross-sectional study, the study population composed of 185 type 2 diabetic patients (with mean age of 51.62 years). The food frequency questionnaire (containing 147 food items), was completed to assess dietary intake. Then, acid load indices of potential renal acid load (PRAL) and Net Endogenous Acid Production (NEAP), was calculated for each person. Inflammatory factors (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α), and anthropometric factors (weight, height, waist circumference, and body fat percentage), were measured. Data were analyzed by linear regression, Pearson, and covariance tests.

Results: Among the variables, the total body fat percentage ($\beta=0.190$, $p=0.042$) and inflammatory factor TNF- α ($\beta=0.167$, $p=0.031$) had a positive and significant correlation with PRAL acid load index. Among tertiles of dietary acid load, only total body fat and TNF- α , were significantly different among the PRAL tertiles, so that the total body fat percentage and TNF- α inflammatory factor, were higher in 2nd and 3rd tertile, respectively, and this relationship remained significant after adjusting for the confounders ($p=0.038$, $p=0.032$, respectively).

Conclusion: The findings of the present study showed that the PRAL index has a positive correlation with increased body fat and TNF- α .

Keywords: Dietary acid load; Inflammation; Diabetes mellitus type 2; Body composition.

ارتباط بار اسیدی رژیم غذایی با ترکیب بدن و زیست‌نشانه‌های التهابی در مبتلایان به دیابت نوع ۲

حامد کرد ورکانه^۱، سمیه فتاحی^۱، جمال رحمانی^۱، سکینه شب‌بیدار^{۱*}

چکیده

زمینه و هدف: افزایش باراسیدی رژیم غذایی سبب افزایش خطر ابتلا به دیابت می‌شود. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط شاخص بار اسیدی رژیم غذایی با ترکیب بدن و زیست‌نشانه‌های التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی - مقطعی، جامعه پژوهش را ۱۸۵ بیمار دیابتی نوع ۲ (با میانگین سنی ۵۱/۶۲ سال) تشکیل می‌دادند. برای ارزیابی رژیمی افراد، پرسشنامه تکرر مصرف خوراک (شامل: ۱۴۷ قلم غذایی) تکمیل شد. سپس شاخص‌های بار اسیدی PRAL (Potential Renal Acid Load) و NEAP (Net Endogenous Acid Production) برای هر شخص محاسبه گردید. فاکتورهای التهابی hs-CRP، IL-6 و TNF- α ، فاکتورهای تن‌سنجی (شامل: وزن، قد، دور کمر و درصد چربی) در بیماران دیابتی اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های رگرسیون خطی، پیرسون و کوواریانس آنالیز شدند.

یافته‌ها: در بین متغیرها، تنها درصد چربی کل بدن ($\beta=0/190$ ، $p=0/042$) و فاکتور التهابی TNF- α ($\beta=0/167$ ، $p=0/031$) با شاخص بار اسیدی PRAL، ارتباط مثبت و معنی‌داری داشت. در بین سهک‌های بار اسیدی رژیم غذایی، تنها درصد چربی کل بدن و فاکتور التهابی TNF- α بین سهک‌های نمایه PRAL متفاوت بود؛ به نحوی که درصد چربی کل بدن و فاکتور التهابی TNF- α در سهک‌های ۲ و ۳ بالاتر بود و این ارتباط بعد از تعدیل کردن مخدوشگرها همچنان معنی‌دار باقی ماند (به ترتیب: $p=0/038$ ، $p=0/032$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد نمایه PRAL، ارتباط مثبتی با افزایش توده چربی بدن و TNF- α دارد.

کلیدواژه‌ها: بار اسیدی؛ التهاب؛ دیابت ملیتوس نوع دو؛ ترکیب بدن.

اگرچه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

سکینه شب‌بیدار؛ گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

s_shabbidar@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۷/۲۶

تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۱۴

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Kord Varkaneh H, Fatahi S, Rahmani J, Shab Bidar S. Association of dietary acid load with body composition and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. Qom Univ Med Sci J 2018;12(6):63-72. [Full Text in Persian]

مقدمه

بیماری دیابت نوع ۲ به‌طور فزاینده‌ای در سراسر جهان، به‌ویژه در جمعیت‌هایی که شیوع چاقی و سالمندی در آن‌ها بیشتر می‌باشد، رو به افزایش است. تخمین زده می‌شود ۱۹۰ میلیون نفر در سراسر جهان از دیابت رنج می‌برند و پیش‌بینی شده است تا سال ۲۰۳۰ کشورهای در حال توسعه، ۷۷/۶٪ از کل این جمعیت را به خود اختصاص دهند. میزان شیوع دیابت در کشورهای خاورمیانه بین ۴۰-۴/۶٪ و ایران بین ۱۴/۵-۱/۳٪ گزارش شده است (۲،۱). اگرچه به‌خوبی اثبات شده مقاومت به انسولین و کاهش ترشح انسولین، مهم‌ترین علت وقوع دیابت است (۳)، اما رژیم غذایی نقش عمده‌ای در کنترل و پیشگیری از دیابت، به‌خصوص دیابت نوع ۲ دارد (۴). یک الگوی رژیم غذایی غربی، سرشار از غذاهای حیوانی و نوشیدنی‌های شیرین (حاوی میوه، سبزی و غلات کمتر) می‌تواند سبب افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ شود (۵). براساس فرضیات؛ افزایش مصرف پروتئین حیوانی و کاهش مصرف میوه و سبزی سبب افزایش بار اسیدی رژیم غذایی و خطر ابتلا به دیابت می‌شود (۶). دفع اسید خالص، روزانه

RNAE (Renal Net Acid Excretion) توسط دو نمایه PRAL (Potential Renal Acid Load)، براساس دریافت‌های پنج ماده مغذی، ازجمله پروتئین، پتاسیم، فسفر، منیزیم، کلسیم و NEAP (Net Endogenous Acid Production) (نسبت پروتئین به پتاسیم رژیمی) می‌تواند برآورد شود (۷). در سال‌های اخیر اثر رژیم غذایی غربی بر سلامت و بیماری از نظر تأثیر آن بر تعادل اسیدیته پایه بدن، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. مطالعات نشان می‌دهند رژیم غذایی اسیدوژنیک غربی با افزایش بار یون هیدروژن بدن همراه است (۸). عدم تعادل در میزان اسیدیته بدن نیز منجر به بروز اسیدوز متابولیک و در پی آن افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود که می‌تواند منجر به تغییر اشتها، آسیب به استخوان، مقاومت به انسولین، افزایش چاقی احشایی و پروتئولیز ماهیچه‌ها در بدن گردد (۹-۱۲). تغییر در ترکیب بدن، ازجمله افزایش بافت چربی احشایی، افزایش نمایه توده‌بدنی و نسبت دور کمر به باسن، همچنین افزایش سطح زیست‌نشانگرهای التهابی مانند CRP و IL-6، ارتباط مستقیمی با مقاومت به انسولین و شیوع دیابت نوع ۲ دارند (۱۳-۱۵)؛

به‌نحوی که بافت چربی از طریق افزایش ترشح هورمون‌ها، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و فاکتورهای دیگر سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود (۱۶). در زمینه ارتباط بین بار اسیدی رژیم غذایی با مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ (۵، ۱۷)، بیماری‌های کلیوی (۱۸)، بیماری‌های قلبی - عروقی (۹) و سرطان (۱۱) مطالعات متعددی انجام شده است، ولی در مورد ارتباط بین باراسیدی رژیم غذایی با ترکیبات بدن و فاکتورهای التهابی باتوجه به اهمیتی که ترکیبات بدن، ازجمله بافت چربی و التهاب در بروز دیابت دارند (۱۵، ۱۶)، مطالعه‌ای صورت نگرفته است؛ از این‌رو مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط نمایه‌های بار اسیدی رژیم غذایی با ترکیب بدن و زیست‌نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی.

در این مطالعه توصیفی - مقطعی، جامعه پژوهش را ۱۸۵ بیمار دیابتی نوع ۲ (سنین ۷۰-۲۵ سال) تشکیل می‌دادند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: قند خون ناشتای مساوی یا بیشتر از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، عدم بارداری و شیردهی، عدم ابتلا به بیماری‌هایی همچون بیماری قلبی - عروقی، سرطان، بیماری کبدی و کلیوی، عدم استفاده از انسولین و داروهای تأثیرگذار بر روی وزن و تمامی افرادی که قرص‌های کنترل‌کننده قند خون (شامل متفورمین، گلی‌بندکلامید و گلو‌تازون) را دریافت می‌کردند.

نمونه‌گیری به‌صورت سیستماتیک از بیماران دیابتی عضو در انجمن دیابت ایران پس از ارائه توضیحات لازم در مورد اهداف و روش اجرای طرح صورت گرفت. از نمونه‌ها رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید و آزمایش‌های لازم در آزمایشگاه انستیتو تحقیقات غذا و تغذیه انجام شد. برای هر فرد پرسشنامه اطلاعات عمومی و یادآمد فعالیت فیزیکی ثبت و فاکتورهای تن‌سنجی (شامل: قد، وزن و دور کمر) اندازه‌گیری شدند.

جهت ارزیابی رژیمی افراد، پرسشنامه تکرر مصرف خوراک (شامل ۱۴۷ قلم غذایی) توسط کارشناسان مجرب و آموزش‌دیده تکمیل گردید. از افراد مورد بررسی درخواست شد استفاده مکرر خود از هر قلم غذا را با توجه به مقدار مصرف در سال گذشته

زیست‌نشانگرهای التهابی CRP (hs-CRP) با استفاده از روش ELISA و با کیت‌های تجاری پارس‌آزمون و زیست‌نشانگرهای التهابی (شامل: IL-6 و TNF-a) در محیط کشت سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی اندازه‌گیری شدند. نمایه‌های باراسیدی رژیم غذایی با استفاده از فرمول‌های زیر محاسبه گردید (۷):

1-PRAL (میلی‌اکی والان در روز) = {پروتئین (میلی‌گرم در روز) * ۰/۴۹} + {فسفر (میلی‌گرم در روز) * ۰/۳۷} - {پتاسیم (میلی‌گرم در روز) * ۰/۲۱} - {کلسیم (میلی‌گرم در روز) * ۰/۱۳} - {منیزیم (میلی‌گرم در روز) * ۰/۲۶}

2-NEAP (میلی‌اکی والان در روز) = {۵۴/۵ * پروتئین دریافتی (گرم در روز) ÷ پتاسیم دریافتی (میلی‌اکی والان در روز)} - ۱۰/۲ داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲، آنالیز واریانس یک‌طرفه (جهت مقایسه مشخصات عمومی افراد مورد بررسی در بین سهک‌های نمایه‌های بار اسیدی)، آزمون کای‌دو (برای متغیرهای کیفی و مقایسه چگونگی توزیع افراد در بین سهک‌های نمایه‌های بار اسیدی)، رگرسیون خطی (ضریب بتا) و آزمون پیرسون (همبستگی) (جهت تعیین ارتباط نمایه‌های بار اسیدی با نمایه توده‌بدنی، اضافه وزن و چاقی، درصد چربی بدن و زیست‌نشانگرهای التهابی) و آزمون کوواریانس (برای تعیین ارتباط بین متغیرهای ترکیب بدن و زیست‌نشانگرهای التهابی براساس سهک‌های بار اسیدی رژیم غذایی در دو مدل خام و تعدیل‌شده براساس: سن، جنس، کل انرژی دریافتی، میزان فعالیت بدنی، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل و مصرف سیگار) تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

مشخصات عمومی افراد شرکت‌کننده در مطالعه براساس سهک‌های نمایه‌های باراسیدی NEAP و PRAL در جدول شماره ۱ آمده است.

مشخص کنند. بسته به نوع مصرف مواد غذایی، از شرکت‌کنندگان میزان استفاده مکرر در روز، هفته یا ماه سؤال گردید. در مطالعات پیشین با استفاده از این پرسشنامه، مقادیر و نتایج قابل‌قبولی ارائه شده و بررسی روایی نشان می‌دهد این پرسشنامه دارای روایی قابل‌قبولی است (۱۹). مقادیر ذکرشده برای هر قلم غذا توسط افراد با استفاده از کتاب راهنمای مقیاس‌های خانگی به گرم در روز تبدیل شد، سپس مقدار مواد مغذی دریافتی توسط هر فرد، با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist IV به دست آمد. فاکتورهای تن‌سنجی در بیماران دیابتی (شامل: وزن، قد، دور کمر و درصد چربی بدن) اندازه‌گیری شد. قد بیماران بدون کفش به وسیله قدسنج دیواری (Stadiometer) با حساسیت ۱ سانتی‌متر (Seca، ساخت آلمان)، وزن با ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۱ با لباس سبک (بدون کت و بارانی) و دور کمر (بین پایین‌ترین دنده و ستیغ ایلیاک) در حالت بازدم، با متر نواری اندازه‌گیری شد.

نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) برای هر فرد محاسبه گردید. BMI از نسبت وزن برحسب کیلوگرم بر مجذور قد به متر به دست آمد. درصد چربی بدن (FM) با استفاده از دستگاه BIA (Bioelectrical Impedance Analysis) (Quadsan 4000 system, Bodystat, Isle of Man, UK)

اندازه‌گیری شد.

ابتدا از تمامی شرکت‌کنندگان، ۱۰ میلی‌لیتر خون در حالت ناشتا (بین ساعت ۷-۱۰ صبح) بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد، سپس خون را در لوله‌های آزمایش اسید (شسته بدون ضدانعقاد) ریخته و بعد از قرار گرفتن در حرارت اتاق (به مدت ۳۰-۴۵ دقیقه) و تشکیل لخته خون، با سرعت ۱۵۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ شد. سرم‌ها را در میکروتیوب‌های پاکیزه ریخته و در فریزر ۸۰- درجه تا زمان انجام آزمایش نگهداری شدند.

جدول شماره ۱: مشخصات عمومی افراد شرکت‌کننده در مطالعه براساس سهک‌های شاخص بار اسیدی (NEAP)

متغیرها	سهک‌های شاخص بار اسیدی (PRAL)			pvalue	سهک‌های شاخص بار اسیدی (NEAP)			*pvalue
	۱ (کمترین) (n=۵۹)	۲ (n=۵۸)	۳ (بیشترین) (n=۵۸)		۱ (کمترین) (n=۶۲)	۲ (n=۶۲)	۳ (بیشترین) (n=۶۱)	
جنس زن (درصد)	۶۳/۲	۶۰/۷	۵۱/۸	۰/۴۳۵	۶۲/۳	۵۵/۹	۵۴/۲	۰/۶۴۱
میانگین سن (سال)	۵۱/۵۶±۶/۳۳	۵۱/۰۷±۶/۱۱	۵۲/۴۵±۷/۳۲	۰/۵۲۵	۵۱/۹۸±۶/۶۷	۵۱/۶۹±۶/۲۶	۵۱/۱۶±۷/۰۷	۰/۷۸۸
میانگین وزن (کیلوگرم)	۷۳/۲۹±۹/۶۳	۷۷/۰۵±۱۷/۳۹	۷۸/۰۹±۱۴/۰۵	۰/۱۷۶	۷۳/۸۴±۱۱/۳۹	۷۶/۹۷±۱۶/۳۱	۷۷/۷۹±۱۳/۶۹	۰/۲۸۳
میانگین نمایه توده‌بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸/۳۳±۳/۷۴	۲۸/۹۴±۴/۶۱	۲۹/۲۶±۴/۸۵	۰/۵۴۴	۲۸/۵۱±۴/۵۱	۲۸/۶۶±۳/۸۷	۲۹/۳۸±۴/۸۱	۰/۵۳۲
دور کمر (سانتی‌متر)	۹۶/۷۴±۸/۴۶	۹۹/۳۵±۹/۸۷	۱۰۰/۵۷±۱۲/۱۴	۰/۱۴۱	۹۷/۸۹±۸/۴۶	۹۸/۲۶±۹/۸۳	۱۰۰/۹۰±۱۱/۸۸	۰/۲۳۵
چاقی** (درصد)	۲۹/۱	۳۰/۹	۲۹/۶	۰/۹۷۷	۳۱/۶	۲۸/۸	۲۹/۸	۰/۹۴۸
وضعیت تأهل (درصد)	۲۵	۵۰	۲۵	۰/۹۱۹	۲۵	۵۰	۲۵	۰/۸۱۳
مجرد								
متأهل	۳۴	۳۳/۳	۳۲/۷		۳۵	۳۲/۵	۳۲/۵	
مطلقه	۵۰	۵۰	۰/۰		۳۳/۳	۶۶/۷	۰/۰	
بیوه	۲۵	۲۵	۵۰		۲۰	۴۰	۴۰	
سطح تحصیلات (درصد)	۶۶/۷	۰/۰	۳۳/۳	۰/۲۴۳	۶۶/۷	۰/۰	۳۳/۳	۰/۴۲۳
زیردیپلم	۴۲/۶	۲۱/۳	۳۶/۲		۳۹/۲	۲۳/۵	۳۷/۳	
دیپلم	۲۸/۲	۴۲/۳	۲۹/۶		۳۰/۱	۳۸/۴	۳۱/۵	
دانشگاهی	۳۱/۱	۳۵/۶	۳۳/۳		۳۳/۳	۳۹/۶	۲۷/۱	
فعالیت بدنی (درصد)	۳۵/۸	۲۹/۲	۳۴/۹	۰/۵۳۹	۳۷/۲	۲۵/۷	۳۷/۲	۰/۰۱۹
خیلی کم								
کم	۲۷/۳	۴۵/۵	۲۷/۳		۲۱/۷	۵۶/۵	۲۱/۷	
متوسط	۲۶/۷	۳۳/۳	۴۰		۲۶/۷	۳۳/۳	۴۰	
بالا	۳۲/۹	۳۴/۱	۳۲/۹		۵۰	۵۰	۰/۰	

تفاوت معنی‌داری بین سهک‌ها مشاهده نشد. دریافت غذایی افراد شرکت‌کننده در مطالعه (براساس سهک‌های نمایه‌های بار اسیدی NEAP و PRAL) در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

فعالیت بدنی در افرادی که در بالاترین سهک شاخص بار اسیدی NEAP قرار داشتند، نسبت به پایین‌ترین سهک، کمتر بود. از نظر سایر متغیرها (مانند سن، جنس، میانگین وزن، دور کمر، میانگین نمایه توده‌بدنی، درصد چاقی، وضعیت تأهل و سطح تحصیلات)،

جدول شماره ۲: دریافت‌های غذایی افراد شرکت‌کننده براساس سهک‌های بار اسیدی رژیم غذایی در بیماران دیابت نوع ۲

گروه‌های غذایی	سهک‌های شاخص بار اسیدی PRAL			P	سهک‌های شاخص بار اسیدی NEAP			*p
	۱ (کمترین) (n=۵۹)	۲ (n=۵۸)	۳ (بیشترین) (n=۵۸)		۱ (کمترین) (n=۶۲)	۲ (n=۶۲)	۳ (بیشترین) (n=۶۱)	
کل انرژی دریافتی (کیلوکالری در روز)	۲۶۴۳/۱۱±۸۲۱/۸۰	۲۳۵۴/۰۶±۷۸۹/۲۱	۲۴۵۶/۹۲±۹۶۶/۴۹	۰/۱۸۷	۲۴۸۸/۰۵±۶۹۱/۴۸	۲۳۷۹/۳۵±۹۱۷/۰۹	۲۵۷۷/۵۶±۹۲۰/۲۱	۰/۴۳۳
پروتئین (گرم در روز)	۹۵/۹۸±۲۸/۱۷	۸۱/۸۴±۲۸/۰۱	۹۷/۵۹±۴۸/۵۳	۰/۰۳۸	۹۰/۵۰±۳۱/۷۲	۸۵/۳۴±۳۱/۷۴	۱۰۰/۴۱±۴۲/۶۵	۰/۰۶۲
کربوهیدرات (گرم در روز)	۳۹۰/۸۲±۱۴۷/۵۱	۳۴۱/۱۴±۱۱۷/۹۴	۳۷۷/۵۹±۱۸۰/۹۰	۰/۱۸۷	۳۷۴/۹۰±۱۴۲/۷۴	۳۴۸/۲۹±۱۵۰/۶۵	۳۸۰/۱۵±۱۵۲/۱۵	۰/۴۴۴
چربی (گرم در روز)	۹۲/۵۴±۳۲/۸۴	۸۰/۶۶±۳۲/۳۹	۸۷/۱۱±۴۸/۲۷	۰/۲۵۱	۸۹/۹۵±۳۳/۱۰	۸۱/۹۲±۳۷/۵۱	۸۲/۰۰±۴۲/۷۹	۰/۴۳۹
فیبر (گرم در روز)	۵۶/۰۱±۲۵/۴۶	۴۱/۷۱±۱۷/۱۶	۴۵/۱۹±۳۰/۷۵	۰/۰۰۷	۵۴/۰۷±۲۶/۰۱	۴۳/۲۲±۲۲/۸۶	۴۵/۸۵±۲۷/۲۸	۰/۰۵۶
سبزی‌ها (گرم در روز)	۶۷۵/۱۸±۴۷۸/۵۲	۴۱۳/۶۹±۲۳۱/۳۶	۳۳۶/۰۱±۳۰۸/۷۰	۰/۰۰۱	۳۹۵/۶۹±۲۲۰/۰۹	۲۸۹/۷۴±۱۶۸/۴۸	۲۰۶/۴۱±۱۰۵/۹۸	۰/۰۰۱
میوه‌ها (گرم در روز)	۴۱۲/۱۹±۲۲۰/۹۰	۲۶۴/۴۵±۱۳۷/۱۰	۲۱۰/۹۹±۱۰۸/۳۶	۰/۰۰۱	۶۷۸/۳۸±۵۰۰/۳۹	۴۳۵/۳۷±۲۸۰/۴۲	۳۵۳/۲۸±۲۵۶/۵۲	۰/۰۰۱
گوشت قرمز و گوشت فرآوری‌شده (گرم در روز)	۲۶/۱۱±۲۵/۴۹	۲۹/۶۴±۲۷/۰۳	۳۱/۷۳±۳۱/۴۶	۰/۴۸۶	۲۰/۵۰±۱۷/۲۸	۳۰/۴۷±۲۶/۸۱	۳۸/۷۰±۳۸/۱۲	۰/۰۰۵

* همه مقادیر براساس میانگین±انحراف معیار می‌باشد.

میانگین دریافت فیبر، سبزی‌ها و میوه در بالاترین سهک هر دو نمایه بار اسیدی نسبت به سهک اول، به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($p < 0.05$). میانگین دریافت پروتئین و گوشت قرمز به ترتیب در بالاترین سهک نمایه با اسیدی PRAL و NEAP،

به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0.05$). ارتباط خطی بین نمایه‌های باراسیدی با اندازه‌های تن‌سنجی و زیست‌نشانگرهای التهابی در جدول شماره ۳ ارائه شده است.

جدول شماره ۳: نتایج به‌دست آمده از رگرسیون خطی (B) و همبستگی پیرسون (r) در ارتباط بین شاخص‌های بار اسیدی رژیم غذایی با ترکیبات بدن و فاکتورهای التهابی در بیماران دیابت نوع ۲

متغیرها	شاخص بار اسیدی PRAL				سهک‌های شاخص بار اسیدی NEAP			
	همبستگی پیرسون (r)		رگرسیون خطی (B)		همبستگی پیرسون (r)		رگرسیون خطی (B)	
	p	r	p	ضریب B	p	r	p	ضریب B
ترکیبات بدن								
وزن (کیلوگرم)	۰/۱۳۸	۰/۰۷۶	۰/۱۳۳	۰/۰۸۸	۰/۱۱۴	۰/۱۳۳	۰/۰۲۸	۰/۰۷۱۲
نمایه توده‌بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۰/۰۸۵	۰/۲۲۷	۰/۰۹۳	۰/۲۳۳	۰/۰۸۰	۰/۲۹۴	۰/۰۰۸	۰/۰۹۱۷
دور کمر (سانتی‌متر)	۰/۱۵۲	۰/۰۵۲	۰/۱۳۸	۰/۰۷۸	۰/۱۱۹	۰/۱۱۹	۰/۰۳۷	۰/۰۶۳۰
آب کل بدن (درصد)	۰/۱۵۶	۰/۰۹۴	۰/۱۳۸	۰/۱۴۰	۰/۰۸۷	۰/۳۳۷	۰/۰۹۳	۰/۰۳۰۴
چربی کل بدن (درصد)	۰/۱۹۰	۰/۰۴۲	۰/۱۶۸	۰/۰۷۳	۰/۱۲۵	۰/۱۶۹	۰/۱۳۲	۰/۱۴۹
توده‌ای نخیم بدن (درصد)	۰/۰۸۲	۰/۳۸۳	۰/۰۷۳	۰/۴۳۸	۰/۰۴۲	۰/۶۴۵	۰/۰۶۴	۰/۴۸۴
hs-CRP (میلی‌گرم بر لیتر)	۰/۰۹۹	۰/۲۲۵	۰/۰۱۳	۰/۸۶۳	۰/۰۲۸	۰/۷۰۳	۰/۰۳۵	۰/۶۳۴
IL-6 (نانوگرم بر لیتر)	۰/۰۷۶	۰/۳۳۸	۰/۱۴۷	۰/۰۶۴	۰/۰۸۶	۰/۲۶۷	۰/۰۲۵	۰/۷۴۳
TNF- α (نانوگرم بر لیتر)	۰/۱۶۷	۰/۰۳۱	۰/۰۹۴	۰/۲۲۷	۰/۰۵۵	۰/۴۷۲	۰/۰۳۵	۰/۶۴۶

در بین متغیرها تنها درصد چربی کل بدن ($\beta = 0.190$, $p = 0.042$) و TNF- α ($\beta = 0.167$, $p = 0.031$) با نمایه بار اسیدی PRAL، ارتباط مثبت و معنی‌داری داشت.

ارتباط بین متغیرهای ترکیب بدن و زیست‌نشانگرهای التهابی در بین سهک‌های بار اسیدی رژیم غذایی در دو مدل خام و تعدیل شده در جدول شماره ۴ آمده شده است.

جدول شماره ۴: بررسی ارتباط بین متغیرهای ترکیبات بدن و فاکتورهای التهابی براساس سهک‌های باراسیدی رژیم غذایی در بیماران دیابت نوع ۲

متغیر	سهک‌های شاخص بار اسیدی PRAL				سهک‌های شاخص بار اسیدی NEAP			
	۱ (کمترین)	۲	۳ (بیشترین)	P	۱ (کمترین)	۲	۳ (بیشترین)	*P
	(n=59)	(n=58)	(n=58)		(n=61)	(n=62)	(n=61)	
ترکیبات بدن								
وزن (کیلوگرم)								
مدل خام	۷۳/۲۹±۱/۸۹	۷۷/۰۵±۱/۸۸	۷۸/۰۹±۱/۹۱	۰/۱۷۶	۷۳/۸۴±۱/۸۵	۷۶/۹۷±۱/۸۰	۷۷/۷۹±۱/۸۵	۰/۲۸۳
مدل ۱	۷۳/۲۱±۱/۹۰	۷۷/۴۵±۱/۸۷	۷۸/۱۶±۱/۹۳	۰/۱۴۶	۷۴/۱۵±۱/۸۱	۷۶/۴۵±۱/۷۸	۷۸/۵۲±۱/۸۵	۰/۲۴۴
نمایه توده‌بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)								
مدل خام	۲۸/۳۳±۰/۵۹	۲۸/۹۴±۰/۵۹	۲۹/۲۶±۰/۶۰	۰/۵۴۴	۲۸/۵۱±۰/۵۸	۲۸/۶۷±۰/۵۷	۲۹/۳۸±۰/۵۸	۰/۵۳۲
مدل ۱	۲۸/۲۸±۰/۶۳	۲۸/۹۲±۰/۶۲	۲۹/۵۲±۰/۶۴	۰/۳۹۸	۲۸/۴۸±۰/۶۰	۲۸/۵۹±۰/۵۹	۲۹/۷۰±۰/۶۲	۰/۳۰۶
دور کمر (سانتی‌متر)								
مدل خام	۹۶/۷۴±۱/۳۸	۹۹/۳۵±۱/۳۸	۱۰۰/۵۷±۱/۳۹	۰/۱۴۱	۹۶/۸۹±۱/۳۵	۹۸/۲۶±۱/۳۳	۱۰۰/۹۰±۱/۳۵	۰/۲۳۵
مدل ۱	۹۶/۷۸±۱/۴۶	۹۹/۸۷±۱/۴۵	۱۰۰/۹۲±۱/۴۸	۰/۱۲۲	۹۸/۰۷±۱/۴۰	۹۸/۱۷±۱/۳۹	۱۰۱/۷۸±۱/۴۳	۰/۱۱۴
آب کل بدن (درصد)								
مدل خام	۷۳/۷۸±۲/۲۹	۷۵/۸۴±۲/۲۶	۷۹/۶۲±۲/۵۵	۰/۲۳۶	۷۴/۸۴±۲/۲۷	۷۶/۷۳±۲/۰۸	۷۸/۱۴±۲/۶۴	۰/۶۲۹
مدل ۱	۷۲/۸۵±۲/۳۹	۷۶/۲۵±۲/۳۱	۸۰/۳۵±۲/۶۷	۰/۱۲۱	۷۴/۴۵±۲/۲۸	۷۶/۲۲±۲/۰۸	۷۹/۷۶±۲/۷۴	۰/۳۳۵

چربی کل بدن (درصد)							
مدل خام	۲۶/۵۵±۱/۵۴	۳۱/۶۴±۱۱/۷۶	۰/۰۹۱	۲۷/۹۲±۱/۵۵	۲۷/۸۰±۱/۴۲	۳۱/۵۰±۱/۸۳	۰/۲۳۰
مدل ۱	۲۵/۷۷±۱/۶۷	۳۲/۳۱±۱/۹۰	۰/۰۳۸	۲۷/۲۱±۱/۶۱	۲۷/۸۸±۱/۴۷	۳۲/۲۹±۱/۹۷	۰/۱۱۶
توده لخم بدن (درصد)							
مدل خام	۴۶/۹۸±۱/۵۰	۴۸/۰۳±۱/۴۸	۴۸/۹۵±۱/۷۰	۰/۶۸۵	۴۶/۷۸±۱/۴۸	۴۷/۶۳±۱/۷۶	۰/۶۳۰
مدل ۱	۴۷/۱۱±۱/۱۷	۴۸/۴۲±۱/۱۳	۴۹/۰۰±۱/۳۳	۰/۵۴۶	۴۷/۲۶±۱/۱۴	۴۸/۴۵±۱/۴۰	۰/۷۴۵
hs-CRP (میلی گرم بر لیتر)							
مدل خام	۲/۴۸±۰/۳۱	۲/۵۳±۰/۳۱	۳/۰۲±۰/۳۱	۰/۴۱۰	۲/۴۳±۰/۳۰	۲/۹۳±۰/۳۰	۲/۶۰±۰/۳۰
مدل ۱	۲/۴۸±۰/۳۴	۲/۵۹±۰/۳۴	۳/۰۲±۰/۳۵	۰/۲۹۶	۲/۴۲±۰/۳۳	۳/۰۲±۰/۳۲	۲/۷۱±۰/۳۳
IL-6 (نانوگرم بر لیتر)							
مدل خام	۵۲۸/۳۳±۳۰/۰۵	۵۰۴/۸۲±۳۰/۳۳	۴۹۷/۴۲±۳۰/۲۶	۰/۵۹۶	۵۶۰/۴۲±۲۸/۷۱	۴۸۳/۲۷±۲۸/۷۱	۵۱۵/۳۴±۲۹/۵۰
مدل ۱	۵۴۸/۷۴±۳۲/۸۸	۴۹۲/۱۴±۳۲/۴۶	۴۹۸/۸۵±۳۳/۶۱	۰/۴۲۶	۵۷۲/۸۲±۳۰/۸۷	۴۷۴/۳۷±۳۰/۳۷	۵۱۰/۱۲±۳۱/۷۰
TNF-a (نانوگرم بر لیتر)							
مدل خام	۱۴۳/۲۸±۳۱/۱۸	۲۶۷/۶۵±۳۰/۹۱	۲۳۹/۸۴±۳۱/۷۵	۰/۰۱۴	۱۸۳/۵۲±۳۰/۶۰	۲۳۴/۸۲±۳۰/۳۵	۲۴۰/۵۲±۳۰/۸۷
مدل ۱	۱۴۷/۹۳±۳۵/۲۵	۲۷۴/۰۶±۳۴/۲۱	۲۴۷/۳۲±۳۶/۲۳	۰/۰۳۲	۱۹۷/۶۵±۳۳/۸۹	۲۳۰/۳۶±۳۳/۱۷	۲۴۶/۱۷±۳۴/۴۰

همه مقادیر براساس میانگین±انحراف معیار می‌باشد.

مدل شماره ۱: تعدیل شده براساس سن، جنس، کل انرژی دریافتی، میزان فعالیت فیزیکی، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل و مصرف سیگار.

از سوی دیگر، روند افزایش التهاب در بیماران دیابتی با عواقب جدی مرتبط با عروق همراه است. یکی از عوارض التهاب در بیماران دیابتی، مشکلات مربوط به قلب و عروق است؛ در واقع گفته می‌شود مرگ‌ومیر ۸۰٪ افراد مبتلا به دیابت ناشی از بیماری‌های عروق کرونر می‌باشد (۲۲). از طرفی، عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی مانند بالا بودن سطح پروفایل لیپیدی (LDL، TG و توتال کلسترول) و چاقی نیز منجر به آزادسازی نشانگرهای التهاب و بروز واکنش‌های التهابی می‌شوند (۲۳). تاکنون مطالعات متعددی در زمینه ارتباط بین بار اسیدی رژیم غذایی و عوامل خطر بیماری‌های قلبی صورت گرفته است؛ به‌عنوان مثال در یک مطالعه مقطعی در ۱۱۳۶ زن جوان، یک ارتباط مستقل بین PRAL، HDL و TC مشاهده گردید؛ درحالی‌که دور کمر و نمایه توده‌بدنی تنها با نسبت پروتئین به پتاسیم (Pr:K)، همبستگی قابل‌ملاحظه‌ای داشت (۲۴). همچنین در ارتباط با تأثیر بار اسیدی رژیم غذایی بر نشانگرهای دیابت در مطالعه حقیقت‌دوست و همکاران (۹)، گروهی از شرکت‌کنندگان با پایین‌ترین PRAL، کمترین میزان سطح هموگلوبولین A1C و قند خون ناشتا را نسبت به بالاترین گروه PRAL دارا بودند. نتایج حاصل از Pr:K نیز برای هموگلوبولین A1C مشابه PRAL بود.

درصد چربی کل بدن و فاکتور التهابی TNF-a در بین سهک‌های شاخص PRAL، متفاوت بود. درصد چربی کل بدن و غلظت TNF-a نیز در سهک‌های ۲ و ۳ بالاتر به دست آمد ($p < 0.05$)، که این ارتباط بعد از تعدیل کردن مخدوشگرهای سن، جنس، کل انرژی دریافتی، میزان فعالیت فیزیکی، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل و مصرف سیگار، همچنان معنی‌دار باقی ماند ($p < 0.05$).

بحث

در مطالعه حاضر با در نظر گرفتن مخدوشگرهای مختلف، ارتباط معنی‌داری بین چربی کل بدن با PRAL مشاهده گردید. همچنین ارتباط مثبت معنی‌داری بین TNF-a با PRAL هم در مدل خام و هم در مدل تعدیل شده دیده شد، درحالی‌که بین سایر متغیرها (شامل: اندازه‌های تن‌سنجی و زیست‌نشانگرهای التهابی) ارتباط معنی‌دار نبود. به‌علاوه افرادی که در پایین‌ترین گروه NEAP قرار داشتند، فعالیت‌بدنی بالاتری نسبت به سایر گروه‌ها نشان دادند. دیابت و التهاب یک ارتباط دو سویه با یکدیگر دارند؛ به‌نحوی‌که بروز دیابت خود نیز می‌تواند منجر به بروز التهاب در بدن شود (۲۰). محققان دریافته‌اند هر دو نوع دیابت (نوع ۱ و ۲) با بروز و پیشرفت التهاب مرتبط هستند. یافته‌های اخیر نیز حاکی از افزایش نشانگرهای التهابی در بیماران دیابتی می‌باشد (۲۱).

فقرآسی و همکاران نیز در یک مطالعه آینده‌نگر (۲۵) نشان دادند بالاترین چارک PRAL و NEAP (منعکس‌کننده بیشترین تولید اسید حاصل از رژیم غذایی) با افزایش قابل‌توجه دیابت نوع ۲ نسبت به چارک اول همراه است، در این مطالعه زنانی که بالاترین امتیاز PRAL را دارا بودند ($PRAL > 7mEq/day$) نسبت به زنان با بالاترین امتیاز قلیایی ($PRAL < -14mEq/day$) بالاترین خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را داشتند. با این وجود، تاکنون در هیچ مطالعه‌ای ارتباط بین بار اسیدی رژیم غذایی در رابطه با نشانگرهای التهابی در بیماران دیابتی بررسی نشده است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند افزایش مصرف پروتئین‌های محصولات لبنی، مصرف میوه‌ها و سبزی‌ها با کاهش بار اسیدی رژیم غذایی همراه است (۱۱، ۹). بیشتر میوه‌ها و سبزی‌ها تولیدکننده پیش‌سازهای آنیون‌های ارگانیکی مثل سترات، سوکسینات و کربوکسیلیک اسید کانتروگه بوده و متابولیت نهایی این پیش‌سازها، آنیون بیکربنات می‌باشد که در بدن خاصیت قلیایی دارد. همچنین آمینواسیدهای حاوی سولفور (نظیر متیونین و سیستئین) که به‌طور معمول در گوشت، تخم‌مرغ و محصولات لبنی هستند به اسیدسولفوریک (با خاصیت اسیدی) اکسید می‌شوند (۲۵). در مطالعه حاضر میزان PRAL و NEAP با مقدار مصرف پروتئین همانند سایر مطالعات پیشین، ارتباط مثبت معنی‌دار و با مصرف فیبر رژیم غذایی، ارتباط معنی‌دار منفی نشان داد. از طرفی در بیشتر مطالعات، مصرف بالای پروتئین، به‌ویژه پروتئین‌های حیوانی با افزایش زیست‌نشانگرهای التهابی همراه بوده است (۲۶، ۲۷). در مطالعه Jantchou و همکاران (۲۶)، دریافت بالای گوشت و ماهی با افزایش التهاب و خطر بروز بیماری التهابی روده همراه بود. در مطالعه دیگری که بر روی بیماران دیابتی انجام گرفت، ارتباط بین الگوی غذایی غنی از قندهای ساده، گوشت‌های فرآوری‌شده، غلات تصفیه‌شده، همچنین فقیر از نظر سبزی‌ها با زیست‌نشانگرهای التهابی، مثبت معنی‌دار گزارش شد (۲۸). همچنین در مداخله یک‌ساله‌ای که بر بیماران دیابتی چاق انجام شد، مشاهده گردید رژیم کم‌چرب و کم‌پروتئین سبب کاهش معنی‌دار سطح hs-CRP می‌شود (۲۹). در مطالعه حاضر بار اسیدی رژیم غذایی با یکی از نشانگرهای التهابی ($TNF-\alpha$) بیماران دیابتی، ارتباط معنی‌دار نشان داد.

از آنجایی که منابع پروتئینی، میوه‌ها و سبزی‌ها از اجزای مهم تعیین‌کننده بار اسیدی رژیم غذایی بوده و ارتباط این گروه با واکنش‌های التهابی در مطالعات ذکرشده نیز به اثبات رسیده است؛ لذا می‌توان نتیجه گرفت بار اسیدی رژیم غذایی می‌تواند به‌عنوان یکی از نشانگرهای التهابی رژیم غذایی مطرح شود. از سویی دیگر، در این مطالعه با افزایش امتیاز PRAL، یک افزایش معنی‌دار در میزان توده چربی بیماران مشاهده گردید، اما این نتایج برای وزن، نمایه توده‌بدنی و دور کمر معنی‌دار نبود؛ درحالی‌که در مطالعات Murakami (۳۰) و بهدوران و همکاران (۳۱)، بار اسیدی رژیم غذایی به ترتیب با دور کمر و نمایه توده‌بدنی ارتباط معنی‌داری داشت. در یک مطالعه مشابه دیگر، نمایه توده‌بدنی و دور کمر، در بیشترین و کمترین امتیاز بار اسیدی در بین بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، تفاوت معنی‌داری نداشت (۹). برای توجیه این تناقضات می‌توان به چندین دلیل اشاره کرد؛ به‌عنوان مثال مطالعات پیشین در مقایسه با مطالعه حاضر در جمعیت‌های جوان‌تر (میانگین سن ۵۱/۶۲ سال) انجام شده است (۲۴، ۳۰)، و در تحقیقات دیگری نیز این بررسی در افراد سالم انجام شده؛ درحالی‌که در مطالعه حاضر بر روی افراد دیابتی صورت گرفت که این اختلال خود می‌تواند بر شرایط اسید و باز متابولیک اثرگذار باشد (۳۲).

ازجمله محدودیت‌های مطالعه حاضر، مقطعی بودن آن بود که بر این اساس نمی‌توان رابطه علت و معلولی بین نشانگرهای التهاب و بار اسیدی رژیم غذایی بیان کرد. همچنین در این مطالعه، باوجود کنترل مخدوشگرهای مختلف، اثر مخدوشگرهای باقیمانده من جمله آن‌هایی که شناسایی نشدند و قابل‌اندازه‌گیری نبودند، تعدیل و از مطالعه حذف شد. علی‌رغم تمامی محدودیت‌های موجود، این پژوهش، اولین مطالعه‌ای است که در آن به بررسی ارتباط بین بار اسیدی رژیم غذایی با نشانگرهای التهاب در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته شده است.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد شاخص PRAL، ارتباط مثبتی با افزایش توده چربی بدن دارد. همچنین بار اسیدی رژیم غذایی با یکی از مهم‌ترین نشانگرهای التهاب ($TNF-\alpha$) در بیماران دیابتی،

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مقاله از شرکت‌کنندگان در این مطالعه قدردانی می‌کنند. این مطالعه توسط دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد حمایت قرار گرفت.

ارتباط معنی‌داری داشت؛ با این وجود، انجام مطالعات بیشتر در جهت شفاف‌سازی پیامدهای بالینی بار اسیدی رژیم غذایی در جمعیت مسن‌تر، ضروری است.

References:

1. Azizi F, Guoya M, Vazirian P, Dolatshati P, Habbibian S. Screening for type 2 diabetes in the Iranian national programme: A preliminary report. *East Mediterr Health J* 2003;9(5-6):1122-7. PubMed
2. Hussain A, Vaaler S, Sayeed M, Mahtab H, Ali SK, Khan AA. Type 2 diabetes and impaired fasting blood glucose in rural Bangladesh: A population-based study. *Eur J Public Health* 2007;17(3):291-6. PubMed
3. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):813-23. PubMed
4. Mann J. Evidence-based nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Food Nutr Bull* 2006;27(2):161-6. PubMed
5. Ley SH, Ardisson Korat AV, Sun Q, Tobias DK, Zhang C, Qi L, et al. Contribution of the Nurses' Health Studies to uncovering risk factors for type 2 diabetes: Diet, lifestyle, biomarkers, and genetics. *Am J Public Health* 2016;106(9):1624-30. Pubmed
6. Kieffe-de Jong JC, Li Y, Chen M, Curhan GC, Mattei J, Malik VS, et al. Diet-dependent acid load and type 2 diabetes: Pooled results from three prospective cohort studies. *Diabetologia* 2017;60(2):270-279. PubMed
7. Remer T, Dimitriou T, Manz F. Dietary potential renal acid load and renal net acid excretion in healthy, free-living children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2003;77(5):1255-60. PubMed
8. Williams RS, Heilbronn LK, Chen DL, Coster AC, Greenfield JR, Samocha-Bonet D. Dietary acid load, metabolic acidosis and insulin resistance—Lessons from cross-sectional and overfeeding studies in humans. *Clin Nutr* 2016;35(5):1084-90. PubMed
9. Haghighatdoost F, Najafabadi MM, Bellissimo N, Azadbakht L. Association of dietary acid load with cardiovascular disease risk factors in patients with diabetic nephropathy. *Nutrition* 2015;31(5):697-702. PubMed
10. Williams RS, Kozan P, Samocha-Bonet D. The role of dietary acid load and mild metabolic acidosis in insulin resistance in humans. *Biochimie* 2016;124:171-7. PubMed
11. Robey IF. Examining the relationship between diet-induced acidosis and cancer. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9(1):72. PubMed
12. Weiner ID. Untangling the complex relationship between dietary acid load and glucocorticoid metabolism. *Kidney Int* 2016;90(2):247-9. PubMed
13. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34. PubMed
14. Han TS, Feskens EJ, Lean ME, Seidell JC. Associations of body composition with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15(2):129-35. PubMed

15. Walder K, Kantham L, McMillan JS, Trevaskis J, Kerr L, De Silva A, et al. Tanis: a link between type 2 diabetes and inflammation? *Diabetes* 2002;51(6):1859-66. PubMed
16. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444(7121):840-6. PubMed
17. Williams RS, Heilbronn LK, Chen DL, Coster AC, Greenfield JR, Samocha-Bonet D. Dietary acid load, metabolic acidosis and insulin resistance-Lessons from cross-sectional and overfeeding studies in humans. *Clin Nutr* 2016;35(5):1084-90. PubMed
18. So R, Song S, Lee JE, Yoon HJ. The Association between renal hyperfiltration and the sources of habitual protein intake and dietary acid load in a general population with preserved renal function: The KoGES Study. *PloS one* 2016;11(11):e0166495. PubMed
19. Hasan-Ghomi M, Mirmiran P, Asghari G, Amiri Z, Saadati N, Sadeghian S, et al. Food security is associated with dietary diversity: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Food Sci Res* 2015;2(1):11-8. Link
20. Borst SE. The role of TNF- α in insulin resistance. *Endocrine* 2004;23(2-3):177-82. PubMed
21. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002;51(12):3391-9. PubMed
22. Nesto RW, Rutter MK. Impact of the atherosclerotic process in patients with diabetes. *Acta Diabetol* 2002;39 Suppl 2:S22-8. PubMed
23. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nature reviews Immunology*. *Nat Rev Immunol* 2015;15(2):104-16. PubMed
24. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Diet-dependent net acid load and risk of incident hypertension in United States women. *Hypertension* 2009;54(4):751-5. PubMed
25. Fagherazzi G, Vilier A, Bonnet F, Lajous M, Balkau B, Boutron -Ruault M-C, et al. Dietary acid load and risk of type 2 diabetes: The E3N-EPIC cohort study. *Diabetologia* 2014;57(2):313-20. PubMed
26. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(10):2195. PubMed
27. Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: Increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am J Clin Nutr* 1996;63(5):741-5. PubMed
28. Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):675-84; quiz 714-5. PubMed
29. Brinkworth GD, Noakes M, Parker B, Foster P, Clifton PM. Long-term effects of advice to consume a high-protein, low-fat diet, rather than a conventional weight-loss diet, in obese adults with type 2 diabetes: One-year follow-up of a randomised trial. *Diabetologia* 2004;47(10):1677-86. PubMed
30. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K. Association between dietary acid-base load and cardiometabolic risk factors in young Japanese women. *Br J Nutr* 2008;100(3):642-51. PubMed
31. Bahadoran Z, Mirmiran P, Khosravi H, Azizi F. Associations between dietary acid-base load and cardiometabolic risk factors in adults: The Tehran lipid and glucose study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30(2):201-7. PubMed
32. Scialla JJ, Anderson CA. Dietary acid load: A novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(2):141-9. PubMed