

DIYET ASİT YÜKÜ VE SAĞLIK

Arş. Gör. Seda Nur KÖKTÜRK¹, Doç. Dr. Hülya YARDIMCI²

1. GİRİŞ

İnsan vücudunda gerçekleşen çeşitli metabolik süreçler sonucu uçucu ve uçucu olmayan asitler oluşur. Uçucu asitler, solunum yoluyla CO₂ olarak vücuttan atılırken, uçucu olmayan asitler (H⁺), böbrekler tarafından amonyum ve titre edilebilir asit şeklinde elimine edilir. Metabolizma sırasında vücutta üretilen uçucu olmayan asit miktarına endojen asit üretimi denir. (Scialla & Anderson, 2013). Endojen asit üretimi ile gastrointestinal (GI) kanalda emilen alkali arasındaki fark, net endojen asit üretimi olarak adlandırılır ve bu, günlük asit-baz dengesini korumak için vücuttan atılması gereken toplam uçucu olmayan asit miktarını göstermektedir (Frassetto vd., 2018).

Diyet, asit-baz dengesinin sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Endojen olarak üretilen asidin başlıca kaynağı, metabolize edilen besinlerdir (Chauveau vd., 2018). Metabolizma sonrası asit öncüllerini serbest bırakan temel diyet bileşenleri fosfor ve proteinlerdir. Özellikle sistein, metiyonin ve taurin gibi kükürt içeren aminoasitler ile lizin ve arjinin gibi katyonik aminoasitler asit prekürsörleri olarak işlev görmektedir (Osuna-Padilla vd., 2019). Asidojenik besinlerden olan et, balık, peynir bakımından zengin, sebze ve meyve gibi alkali besinlerden fakir diyetler, diyet asit yükünü artırarak vücutta asidozise yol açan endojen asit yükü oluşturur. Genel olarak, yüksek miktarda meyve ve sebze tüketimi alkali idrara neden olurken, et ve süt ürünlerinden zengin diyetler asidik idrara neden olmaktadır (Michaud vd., 2003).

Meyve ve sebze miktarına kıyasla daha yüksek hayvansal besin tüketilen modern Batı diyetleri, daha fazla asit öncül içeriğine sahiptir ancak alkali içeriği düşüktür. Bu durum, vücutta net asit yükü ile sonuçlanır. Diyetin içerdiği aminoasit türü ve miktarı salınan asit miktarını etkilemektedir. Örneğin, lizin, arjinin ve histidin aminoasitleri metabolize edildiğinde hidroklorik asit (HCl) üretir. Sistein ve metiyonin sülfür içermektedir ve bu aminoasitlerin metabolize olması sonucunda sülfirik asit meydana gelmektedir.

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Bu aminoasitler, et, peynir, süt gibi hayvansal kaynaklı besinlerde bulunur ve diyetin asit yükünün temel belirleyicisidir (Osuna-Padilla vd., 2019). Protein kalitesi aynı zamanda diyetin asit yükünü etkilemektedir. Süt ve süt ürünleri yüksek miktarlarda kalsiyum içerdiği için diyet asit yükünü kompanse edebilir. Ayrıca fosfor bakımından zengin olan hayvansal besinler, diyet asiditesini artırır. İşlenmiş etlere üretimleri sırasında eklenen ve gastrointestinal kanalda emilim oranı yüksek olan fosforik asit, polifosfat ve fosfat gibi katkı maddeleri diyet asit yükünü artırmaktadır (Kahleova vd., 2021). Bunun yanında bitkisel protein içeren besinlerde fosfor fitat formunda bulunur. Fitat formu daha az aktif bir form olduğu için diyeti asit yapma gücü daha düşüktür. Ayrıca bitkisel proteinler daha yüksek miktarda glutamat içermektedir. Glutamatın metabolizasyonu için hidrojen iyonu gereklidir bu nedenle glutamattan zengin besinler diyet asit yükü üzerinde nötral etkiye sahiptir (Kahleova vd., 2021).

Diyet asit yükü, potansiyel renal asit yükü (PRAL), net endojen asit üretimi (NEAP), net asit salımı (NAE) gibi farklı yollar ile hesaplanabilir. Bu yöntemler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. *Diyet asit yükünü hesaplama yöntemleri*

Diyet asit yükü hesaplama yöntemi	Formül
Diyetsel NEAP	$(0,91 \times \text{protein (g/gün)}) - (0,57 \times \text{potasyum (mEq/gün)}) + 21$
Diyetsel PRAL	$\begin{aligned} & ([0,488 \times \text{protein g/gün}] + [0,0366 \times \text{fosfor mg/gün}]) \\ & - ([0,0205 \times \text{potasyum mg/gün}] + [0,0263 \times \text{magnezyum mg/gün}] + [0,0125 \times \text{kalsiyum mg/gün}]) \end{aligned}$
Üriner Net Asit salımı	Amonyum (mEq) + titre edilebilir asit (mEq) - bikarbonat (mEq)
Üriner EAP (mEq/gün)	Üriner sülfat (mEq/gün) + organik anyon üretimi (tahmini organik anyon üretimi = vücut yüzey alanı $\times 41/1,73$)
Diyetsel EAP (mEq/gün)	$0,75 \times \text{diyet ile alınan sülfür (mEq/gün)} + \text{organik anyon (mEq/gün)}$
Üriner PRAL (mmol/gün)	$\begin{aligned} & ([\text{sülfat (mmol)} \times 2] + [\text{fosfor (mmol)} \times 1,8]) - \\ & (\text{potasyum (mmol)} + [\text{magnezyum (mmol)} \times 2] + [\text{kalsiyum (mmol)} \times 2]) \end{aligned}$
Üriner NEAP (mEq/gün)	Üriner PRAL + toplam idrar organik asit (mEq/gün)

EAP: Endojen asit üretimi, NEAP: Net endojen asit üretimi

Potansiyel renal asit yüğü, diyetin besin ögesi örüntüsünden üretilen alkali ve asitleri içerir ve literatürde en çok kullanılan asit yüğü hesaplama yöntemidir. Potansiyel renal asit yüğü, diğler diyet asit yüğü hesaplama formlerinden farklı olarak, diyet ile alınan protein, potasyum, magnezyum, kalsiyum, fosfor gibi mikro besin ögelerinin bağırsaktan emilim oranı göz önüne alınarak formüle edilmiştir (Michaud vd., 2003). Negatif PRAL değeri tüketilen besinin alkali oluşturma potansiyelini gösterirken, PRAL değerinin pozitif olması ise asit oluşturma potansiyelini göstermektedir. Tablo 2’de bazı besinlerin 100 gramdaki PRAL değeri verilmiştir.

Tablo 2. Besinlerin PRAL değeri (mEq/100 g) (BeBis,2004).

Besinler	PRAL değeri (mEq/100 g)
Yer fıstığı	11,5
Tatlı badem (kavrulmuş)	-7,35
Tavuk yumurtası (çığ)	4,81
Muz	-6,39
İnek sütü (tam yağlı)	3,33
Elma	-2,0
Limon	-3,0
Yoğurt (tam yağlı)	0,08
Beyaz peynir (tam yağlı)	10,63
Yeşil çay (içecek)	-0,37
Maden suyu	-0,04
Kolalı içecekler	0,14

Böbrek ve akciğer fonksiyonları asit-baz homeostazında ve sistemik pH’sinin normal aralıkta kalmasında önemli rol oynar. Yüksek asitli veya alkali besin tüketiminden kaynaklanan kronik asit-baz dengesizliği, tamponlama sistemlerinin buna karşı koyamamasıyla sonuçlanan olumsuz bir metabolik durum yaratır (Jafari vd., 2021). Diyet asit yükünün sağığa etkileri aşağıdaki bölümlerde tartışılmıştır.

1.1. Böbrek Sağığı

Diyet ile alınan yüksek asit düzeyleri, böbreklerdeki tübüler hücrelerden amonyak salımı ile dengelenmeye çalışılır. Bu durum tübüler hipertrofi ve

glomerüler hiperfiltrasyona neden olarak kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Tübüler konsantrasyonu artan H^+ iyonları endotelin-1, anjiyotensin II ve aldosteron artışını sağlar. Bu durum pıhtılaşmaya yol açan faktörlerin artışına neden olurken, kronik olarak yüksek diyet asit yüküne maruziyet ile birlikte glomerüler filtrasyon hızında (GFH) düşüş meydana gelir (Rodrigues Neto Angélico vd., 2018).

Metabolik asidoz, böbrek hastalıklarında sıklıkla meydana gelebilen bir durumdur. Protein metabolizmasından gelen diyet bileşenlerinden sülfat ve fosfat diyet asit yükünün bileşenidir. Potasyum, magnezyum ve kalsiyum gibi katyonik mineraller ile ilişkili bikarbonat diyeti alkali yöne kaydırır. Yüksek proteinli diyetler, asit yükü artırmakla beraber GFH artışına neden olur (Ko vd., 2020). Bir araştırmada yüksek proteinli diyetlerin böbrek volumü ve ağırlığını artırdığı bildirilmiştir. (Skov vd., 1999)

Kore’de yürütülen bir araştırmada, yüksek diyet asit yükü olan diyetlerin GFH’sinin arttığı bildirilmiştir (So vd., 2016). Amerika’da yürütülen bir başka araştırmada ise diyet asit yükünün böbrek hasarı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Banerjee vd., 2014). Ayrıca artan diyet asit yükünün albuminü ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Banerjee vd., 2018). On beş bin elli beş yetişkinden oluşan bir kohortta artmış PRAL değerinin kronik böbrek yetmezliği insidansını %13 artırdığı belirlenmiştir (Rebholz vd., 2016).

Kronik böbrek yetmezliği olan bireyler ile yürütülen bazı araştırmalarda, diyet asit yükü artışının serum bikarbonat düzeyi ile ters orantılı olduğu, glisemik kontrolü kötüleştirdiği, kan basıncı ve trigliserit seviyelerini artırdığı bildirilmiştir (Haghighatdoost vd., 2015; İkizler vd., 2016). Uzunlamasına yapılan bir araştırmada, metabolik sendromu olan bireylerde diyet asit yükü artışının böbrek fonksiyonunu kötüleştirdiği belirlenmiştir (Valle-Hita vd., 2022).

Diyet asit yükü, yalnızca kronik böbrek yetmezliğiyle ilişkili olmamakla beraber, nefrolitiazis ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Metabolik asidoz durumunda fosfor, klor ve sodyumun idrar ile atımı artarken, sitratın böbrek tübüllerinden emilimi artmaktadır. Bu durum idrar pH’sinin asidik yöne kaymasına yol açmaktadır. Bu değişiklikler böbrek taşı oluşumu ile ilişkilendirilmektedir (Adeva & Souto, 2011).

Diyet asit yükü ve böbrek taşı oluşum riski arasındaki ilişkinin araştırılmasının amaçlandığı bir araştırmada, en düşük çeyreklikte olan kişilere kıyasla en yüksek çeyreklikte olan kişilerde böbrek taşı riskinin 2.51 kat arttığı

bildirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada günde iki veya daha fazla porsiyon sebze tüketen bireylerde riskin %48 azaldığı belirtilmektedir (Trinchieri vd., 2013). Bir kohort araştırmasında, yüksek miktarda hayvansal protein ve düşük düzeyde potasyum tüketiminin böbrek taşı riskini artırdığı saptanmıştır (Ferraro vd., 2016).

1.2. Kemik ve Kas Sağlığı

Metabolik asidoz, osteoblastların aktivitesini azaltır ve glukuronidaz salınımının aracılık ettiği osteoklastları aktive eder. Artan osteoklastik kemikten kalsiyum ve fosforu serbest bırakır, bu da hidrojen iyonları tamponlar ve serum pH'sini normal aralıkta tutar. Bu durumda idrar ile birlikte kalsiyum atımı artar. Sürecin kronikleşmesi osteodistrofi, osteoporoz ve kırıklara neden olmaktadır (Cao, 2017).

Metabolik asidoz, kalsiyum karbonatın iskeletten mobilizasyonuna neden olan negatif kalsiyum dengesi ile de ilişkilidir. Böbrek fonksiyonu yaşa bağlı olarak giderek azalmaktadır ve bu nedenle yaşlı bireylerin vücuttan asit metabolitleri uzaklaştırma yeteneği azalmaktadır. Asit-baz teorisi, kemiğin besinlerdeki kalsiyum, fosfat, potasyum ve magnezyum gibi temel bileşenler için birincil tampon sistemi görevi görür. Besinlerdeki asit iyonları, proton yani H^+ iyonu donörü ve kemiğin asit-baz dengesini korumak için kemikten alkali tuzların salınmasına yol açarak kemik kütlelerinde azalma ve osteoporoz meydana gelebilir. Bu nedenle, asidik bir ortama uzun süre maruz kalmak, kalsiyum kaybına neden olabilir bu da kemik mineral yoğunluğunun azalmasına ve ardından küresel bir halk sağlığı problemi olan osteoporoz ile ilişkili kırıklara yol açar (Jia vd., 2015).

Asidoz, tüm vücuttaki protein turn-overı, kas protein sentezi ve yıkımını değiştirmektedir. Bu durumda kas proteini katabolizma yollarının güçlendirilmesi ve kas proteini sentez yollarının inhibe edilmesi ile kaslardan protein kaybı oluşabilir (Kataya vd., 2017).

Farshbaf-Khalili vd., (2022), postmenopozal dönemdeki kadınların diyet asit yükündeki bir puanlık artışın, osteoporoz riskini %3 artırdığını bildirmiştir. Bir çalışmada, özellikle beden kütle indeksi (BKİ) 23 kg/m^2 'den az olan yaşlılarda artmış diyet asit yükünün kalça kırığı riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Li vd., 2022). Yapılan bir başka kohort araştırmasında, hem düşük hem de yüksek diyet asit yükünün kemik mineral yoğunluğuna olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır (García-Gavilán vd., 2021).

Fazla kilolu veya obez olan kadınlarda artmış diyet asit yükünün iskelet kası kütlesi indeksi ile olumsuz ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Gholami vd., 2023). Yirmi beş binden fazla bireyin katıldığı bir kohort araştırmasında diyet asit yükünün kas ve kemik sağlığını olumsuz etkilediği belirtilmiştir (Hayhoe vd., 2020).

Günlük kalsiyum alımı düşük (<800 mg/gün) olan erkek bireylerde diyet asit yükünün femur kemik mineral yoğunluğu ile ters ilişkili olduğu belirlenmiştir (Mangano vd., 2014). On yedi çalışmanın yer aldığı bir meta-analizi çalışmasında, en yüksek NEAP değeri kategorisine sahip olan bireylerin femoral ve spinal kemik mineral yoğunluğunun düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak diyet asit yükü kırık riski ile ilişkili bulunmamıştır (Gholami vd., 2022). Bir derlemede, protein alımının IGF-1 yolu ile kemik sağlığını iyileştirmek için önemli olduğu ancak, fosfoprotein ve sülfür içeren aminoasitlerden meydana gelen asit üretimini dengelemek için diyeti alkalileştiren sebze ve meyve tüketiminin artırılması gerektiği belirtilmiştir (Remer vd., 2014).

1.3. Kardiyometabolik Sağlık

Fazla kiloluluk ve obezite, aşırı ve anormal yağ birikimi olarak tanımlanan ve bireylerin hayatında birçok olumsuz etkiye neden olan sağlık sorunlarıdır (Abdelaal vd., 2017). Obezite, vücudun fizyolojik işlevlerini olumsuz yönde etkilemektedir (Chooi vd., 2019). Obez bireylerde idrar ile kalsiyum atımı daha yüksektir. Bu nedenle obez bireylerde idrar pH'si daha düşüktür ve bu durum asit-baz dengesinde bozulmaya neden olur (Taylor & Curhan, 2006). Ayrıca obeziteye neden olan Batı tarzı beslenme, diyet asit yükünü artırmaktadır (Berkemeyer, 2009). Son yıllarda Batı tarzı diyetlerin asit-baz dengesini etkilemesi dikkat çekmiştir. Yüksek protein ve düşük sebze meyve içeren diyetler vücutta H^+ iyonu birikimine neden olmaktadır. Asit-baz dengesizliği insülin direnci, azalan insülin duyarlılığı, yüksek kortizol seviyeleri ve artan abdominal obezite gibi metabolik değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir (Smeha vd., 2022). Bir meta-analizi çalışmasında, NEAP değerinin obezite riskini artırdığı ve PRAL değerinin yüksek BKİ ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Farhangi vd., 2019).

Ülkemizde çocuk ve adolesanlar ile yürütülen bir çalışmada, diyet asit yükü artışının insülin direnci riskinde artışa yol açtığı saptanmıştır (Café-roglu vd., 2022). Diyet asit yükü yüksek olan obez adolesanların, metabolik

olarak sağlıklı olma olasılığının arttığı belirtilmiştir. Yetişkinlerin dahil edildiği başka bir araştırmada, artmış diyet asit yükünün insülin direnci ile ilişkili olduğu ancak diğer glukoz parametreleri ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Smehta vd., 2022). İranlı kadınlar ile yürütölen bir araştırmada, diyet asit yükü ve trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlirken, açlık kan glukozu, trigliserit hariç diğer kan lipitleri, metabolik sendrom prevalansı diyet asit yükü artışı ile artmıştır (Mozaffari vd., 2019). İran'da yürütölen bir başka araştırmada diyet asit yükünün metabolik sendrom riskini %42 artırdığı bildirilmiştir (Seifi vd., 2023). Sistematik bir derlemede, diyet asit yükü ve metabolik sendrom arasında bir ilişki olduğu ve metabolik sendromdan korunmak için düşük asit yüküne sahip diyetlerin tüketilmesi gerektiği önerilmiştir (Al-Hawary vd., 2023).

Metabolik asidoz ile meydana gelen insülin direnci, diyabet ve hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Artan asit yükünün, idrar yolu ile kalsiyum ve magnezyum atımını artırması ve kortizol üretimini hızlandırması ile kardiyometabolik sağlığı olumsuz etkilediği düşünülmektedir (Sahin & Gunsen, 2023). Azalan bikarbonat seviyeleri böbrek glutaminaz aktivitesini artırarak kortizol üretimini tetikler (Karim vd., 2002). Kortizol hormonunun lipaz aktivitesini uyararak kan lipit profilini bozduğu bilinmektedir. Bu durum, kan lipitlerini artırmakta ve kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır (Xu vd., 2009). İran'da yürütölen bir araştırmada, artmış NEAP skorunun yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (High denstiy lipoprotein- cholesterol;HDL-C) seviyelerini düşürdüğü ve trigliserit seviyesini artırdığı tespit edilmiştir (Rajaie vd., 2023). Kortizol yalnızca kan lipitlerini etkilemekle kalmamakta aynı zamanda vazokonstriktör görevi ile birlikte kan basıncı artışına da yol açmaktadır (Krupp vd., 2014).

Bir araştırmada, prediyabetli bireylerin sağlıklı kontrollere göre diyetlerinin daha fazla asit prekürsörü içerdiği belirlenmiştir. Bu durum, yüksek diyet asit yükünün prediyabet ve morbidite oranını artırdığını göstermektedir (Abshirini vd., 2019). Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi verilerine göre, diyet asit yükü arttıkça 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı saptanmıştır (Han vd., 2016). Souto vd., (2011) metabolik asidozun insülin direncine yol açtığını bildirmiştir. Kesitsel bir araştırmada, idrarın asidik oluşunun insülin direnci riskini artırdığı bildirilmiştir (Cupisti vd., 2007). Metabolik asidozu olan bireylerde insülin reseptör sayısının azaldığı ve bu durumun sağlıklı bireylerde bile hiperglisemiye neden olduğu bildirilmiştir (Sahin & Gunsen, 2023). Bunun

yanında metabolik asidoz, insülin sinyal yollarını bozmakta ve hepatik glukoneogenezi artırmaktadır (Williams vd., 2016). Bir araştırmada, yüksek diyet asit yükünün HbA1c düzeyi ve metabolik sendromu artmasına aracılık ederek non-alkolik karaciğer yağlanmasına yol açtığı bildirilmiştir (Doustmohammadian vd., 2022). Adölesanlar ile yürütülen bir araştırmada, kadınlarda yüksek diyet asit yükünün; karaciğer enzimlerinden alanin aminotransferaz enzim artışı, hepatik steatoz ve artmış yağlı karaciğer indeksinin daha yüksek olmasına yol açarken, erkeklerde bir farklılık gözlemlenmemiştir (Krupp vd., 2012). Asyalı yetişkinler ile yürütülen bir araştırmada, karaciğerdeki yağ infiltrasyonu ile PRAL değeri ilişkili bulunmazken, NEAP değeri ile ilişkili bulunmuştur (Chan vd., 2015).

Krupp vd., (2018) diyet asit yükü yüksek olan bireylerin hipertansiyon riskinin %45 arttığını bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada idrar potasyum seviyesinin daha düşük sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Gebe kadınlar ile yürütülen bir araştırmada ise, diyet asit yükünün hipertansiyon ve eklampsi riskine etkisi araştırılmış ancak bir ilişki bulunmamıştır. Japonya’da yürütülen bir kohort araştırmasında, yüksek PRAL değerinin kardiyovasküler hastalıklardan özellikle iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu ve mortalite riskini %13 artırdığı belirlenmiştir (Akter vd., 2017).

1.4. Mental Sağlık

Mental bozukluklar bireyin doğal olarak gelişen bir işlevi yerine getirememesinin bir yansımasıdır ve bu durum o kişi için olumsuz sonuçlara yol açar. Bu nedenle “zararlı işlev bozukluğu” olarak tanımlanırlar (Wakefield, 1992). Mental hastalıklar, 2017 yılında dünyada engellilikle yaşanan yıllar açısından ikinci, engelliliğe göre ayarlanmış yaşam açısından ise altıncı sıradada gelen hastalık yükü nedenidir ve özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde sağlık sistemleri için ciddi bir sorun teşkil etmektedir (Sagar vd., 2020). Beslenme, beyin fonksiyonlarının ve mental bozuklukların gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (Grajek vd., 2022).

Yapılan bir araştırmaya göre, iyileşmiş meme kanseri hastalarında diyet asit yükünün depresyonu olan bireylerde olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tessou vd., 2021). Mozaffari vd., (2020), İranlı kadınların diyetinin PRAL değeri arttıkça anksiyetenin ve psikolojik sorunların görülme sıklığının anlamlı olarak arttığını bildirmiştir. Ayrıca yetişkinler ile yürütülen bir başka araştırmada yaş, cinsiyet ve enerji alı-

mından bağımsız olarak diyet asit yükünü yansıtan diyet protein/potasyum oranı hesaplanmış ve diyet asit yükünün en yüksek olduğu grupta, depresyon ve anksiyetenin anlamlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır (Milajerdi vd., 2020). Adölesanların dahil edildiği prospektif bir araştırmada, yüksek diyet PRAL değeri olan adölesanların en düşük PRAL değerine sahip olanlara göre %33 daha fazla duygusal probleme ve %22 daha fazla hiperaktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Bühlmeier vd., 2018).

Diyet asit yükü ile mental sağlığın değerlendirildiği bazı araştırmalarda, diyet asit yükünün bu etkiyi kronik metabolik asidozis yolu ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Kahleova vd., 2021; Mozaffari vd., 2020). Kronik metabolik asidozun mental sağlığı nasıl etkilediğine dair iki hipotez ortaya atılmıştır. Birinci hipotez, yüksek pH değerinin beyinde bulunan amigdaladaki asit duyarlı iyon kanalı-1a'yı (ASIC1a) uyardığı ve böylece ruh hali değişimine neden olduğudur. Asit duyarlı iyon kanalı-1a'nın, nöron plastisitesindeki rolü, limbik devredeki dağılımı ve anksiyete ile ilgili davranış üzerindeki etkileri, bu hipotezin temelini oluşturmaktadır (Coryell vd., 2009). İkinci hipotez ise, diyet ile indüklenmiş hafif metabolik asidozisin, glukokortikoid metabolizmasını uyarması ve stres hormonu olan kortizol sekresyonunu artırmasıdır (Maurer vd., 2003; Remer, 2000). Metabolik asidoz, hücre içi sinyal yolunu değiştirerek kortizol sekresyonunu indükler (Weiner, 2016). Esche vd., (2016), böbrek net asit sekresyonu ile glukokortikoid metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırmak için 6-10 yaş aralığındaki 200 çocuğun diyet asit yükünü ve 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz-2 (11 β HSD2), üriner serbest kortizol, üriner serbest kortizon, 6 β -hidroksikortizol, 20 α -dihidrokoolesterol, ve kortizol metabolitleri olmak üzere 24 saatlik üriner kortizol parametrelerini incelemiştir. Düşük asit yüküne sahip çocuklarda, 11 β HSD2 daha düşük bulunmuştur. Diyete bağlı asit yükünde ılımlı yükselmenin kortizol sekresyonunu etkilediği saptanmıştır. Ayrıca Della Guardia vd., (2018) diyet asit yüküne bağlı olarak artan kortizol seviyelerinin yalnızca mental sağlığı etkilemediğini aynı zamanda GLUT-4 translokasyonu yolu ile insülin ve IGF sinyallemesini değiştirdiğini ve böylece insülin direncine neden olduğunu bildirmiştir.

1.5. Kanser

Kanser dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve risk faktörlerine maruz kalma çoğu kanser türünün biyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Etiyolojileri genellikle genetik, çevresel ve yaşam tarzı fak-

törlerini içermektedir (Tran vd., 2022). Beslenme alışkanlıkları kanser etiyolojisinde önemli katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilmektedir ve kanserin önlenmesinde de rol oynamaktadır (Kamal vd., 2022).

Asidik bir hücreyel mikro çevrenin, kültürlenmiş pulmoner epitel hücrelerinde karsinojenlerin neden olduğu DNA hasarının giderilmesini bozduğu gösterilmiştir (Shi vd., 2017). Asitleştirici bir mikro ortamın kanser hücrelerinin hayatta kalmasını desteklediğine ve metastazın yanı sıra tümör istilasını da kolaylaştırdığına dair kanıtlar bulunur iken; alkalileştirici bir mikro ortamın zıt etkileri bulunmaktadır (Wada vd., 2022).

Bir vaka kontrol araştırmasında, NEAP değerinin küçük hücreli akciğer kanseri türü riskini artırdığı belirlenmiştir. En düşük NEAP değerine sahip çeyreklik ile karşılaştırıldığında en yüksek grupta, akciğer kanseri riskinin 2.22 kat arttığı bildirilmiştir (Ronco vd., 2021). Bir başka vaka-kontrol araştırmasında, diyet asit yükü artışının kolorektal kanser riskini %53 artırdığı saptanmıştır. Ayrıca alt-grup analizleri yapıldığında riskin kadın cinsiyeti ve ailedeki kanser öyküsü ile daha da belirginleştiği belirlenmiştir (Ronco vd., 2020). Kore’de yürütülen bir araştırma da bu sonuçları destekler nitelikte olup, diyet asit yükünün kolorektal kanser riskini 2.31 kat artırdığı ve kadınlarda erkeklerle kıyasla daha güçlü ilişki olduğu saptanmıştır (Tran vd., 2024).

Bir kohort araştırmasında, PRAL değerinin en yüksek olduğu çeyreklikte meme kanseri riskinin %21 arttığı belirlenmiştir. Ayrıca bu risk artışının östrojen reseptörü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Park vd., 2019). Ortalama takip süresinin 7.3 yıl olduğu bir çalışmada, yüksek diyet asit yükünün meme kanseri rekürrens riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Wu vd., 2020).

Diğer bir kohort araştırmasında ise diyet asit yükünün pankreas kanseri riski ile pozitif ilişkili olduğu ve bu ilişkinin 65 yaş altı bireylerde, 65 yaş üstü bireylere kıyasla daha belirgin olduğu belirtilmiştir (Shi vd., 2021). Bin iki yüz doksan beş erkek bireyi içeren vaka-kontrol araştırmasında, PRAL ve NEAP değeri artışı özafagus kanseri riskini artırmıştır (Ronco vd., 2022). Epidemiyolojik bir çalışmada, diyet asit yükünün baş-boyun ve ağız boşluğu kanseri riski arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Özellikle diyet asit yükü ve yutak kanseri arasında güçlü ilişki olduğu ancak ağız boşluğu kanserleri ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (Ronco vd., 2023).

Üç farklı çalışmanın meta-analizi, diyet asit yükünün çeşitli kanser türlerinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (Bahrami vd., 2022; Karamati vd., 2022; Wang vd., 2022).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Artmış diyet asit yükünün hafif kronik metabolik asidoz yoluyla birçok sistem üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu literatürde bildirilmiştir. Diyet asit yükünü artıran başlıca faktörlerden biri, hayvansal protein tüketimini içeren Batı tarzı diyetlerdir. Hayvansal proteinler, biyoyararlanımının yüksek olması nedeni ile diyetle önemli bir yer tutmaktadır. Ancak, hayvansal protein tüketiminin yan etkisi olan artmış diyet asit yükü, diyet ile alınan sebze ve meyve miktarının artırılması ile tolere edilebilir. Sağlıklı bir diyet örüntüsü yeterli, dengeli ve çeşitli olmalıdır.

Bu nedenle, diyet asit yükünün yüksek olduğu Batı tarzı diyet modelleri yerine, asit yükü düşük olan ve çeşitli antioksidanlar ile flavonoidleri içeren Akdeniz diyeti önerileri dikkate alınmalıdır. Akdeniz diyetinin hafif kronik metabolik asidoza karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, düşük diyet asit yüküne sahip diyetler böbrek fonksiyonlarını destekleyebilir, kemik sağlığını koruyabilir ve kas kütleini artırabilir. Her yönü ile dengeli bir diyet, asidoza karşı vücudu koruyarak genel sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlar.

Günlük beslenmede sebze ve meyve tüketiminin artırılması, tam tahılların tercih edilmesi ve işlenmiş besinlerden kaçınılması, diyet asit yükünün azaltılmasında önemli adımlardır. Bu tür beslenme alışkanlıkları, sadece asit-baz dengesini korumakla kalmaz, aynı zamanda uzun vadede kronik hastalık risklerini de azaltabilir.

KAYNAKLAR

- Abdelaal, M., le Roux, C. W., & Docherty, N. G. (2017). Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of Translational Medicine*, 5(7).
- Abshirini, M., Bagheri, F., Mahaki, B., Siassi, F., Koohdani, F., Safabakhsh, M., & Sotoudeh, G. (2019). The dietary acid load is higher in subjects with prediabetes who are at greater risk of diabetes: A case-control study. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 11(1), 1–8.
- Adeva, M. M., & Souto, G. (2011). Diet-induced metabolic acidosis. *Clinical Nutrition*, 30(4), 416–421.
- Akter, S., Nanri, A., Mizoue, T., Noda, M., Sawada, N., Sasazuki, S., Tsugane, S., Iwasaki, M., Yamaji, T., Shimazu, T., Hanaoka, T., Ogata, J., Baba, S., Mannami, T., Okayama, A., Kokubo, Y., Miyakawa, K., Saito, F., Koizumi, A., ... Sato, Y. (2017). Dietary acid load and mortality among Japanese men and women: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106(1), 146–154.

Al-Hawary, S. I. S., Mushabab, F., Abullais, S. S., Althomali, R. H., Saleh, E. A. M., Al-najjar, S. N., Oudaha, K. H., Romero-Parra, R. M., Hussien, B. M., & Garousi, N. (2023). Metabolic syndrome in relation to dietary acid load: a dose–response meta-analysis of observational studies. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1233746.

Bahrami, A., Khalesi, S., Ghafouri-Taleghani, F., Alibeyk, S., Hajigholam- Saryazdi, M., Haghghi, S., & Hejazi, E. (2022). Dietary acid load and the risk of cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 31(6), 577–584.

Banerjee, T., Crews, D. C., Wesson, D. E., Tilea, A., Saran, R., Rios Burrows, N., Williams, D. E., & Powe, N. R. (2014). Dietary acid load and chronic kidney disease among adults in the United States. *BMC Nephrology*, 15(1), 137.

Banerjee, T., Tucker, K., Griswold, M., Wyatt, S. B., Harman, J., Young, B., Taylor, H., & Powe, N. R. (2018). Dietary Potential Renal Acid Load and Risk of Albuminuria and Reduced Kidney Function in the Jackson Heart Study. *Journal of Renal Nutrition*, 28(4), 251–258.

Berkemeyer, S. (2009). Acid-base balance and weight gain: are there crucial links via protein and organic acids in understanding obesity? *Medical Hypotheses*, 73(3), 347–356.

Bühlmeier, J., Harris, C., Koletzko, S., Lehmann, I., Bauer, C. P., Schikowski, T., Von Berg, A., Berdel, D., Heinrich, J., Hebebrand, J., Föcker, M., Standl, M., & Libuda, L. (2018). Dietary Acid Load and Mental Health Outcomes in Children and Adolescents: Results from the GINIplus and LISA Birth Cohort Studies. *Nutrients*, 10(5):582-597.

Caferoglu, Z., Erdal, B., Hatipoglu, N., & Kurtoglu, S. (2022). The effects of diet quality and dietary acid load on insulin resistance in overweight children and adolescents. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*, 69(6), 426–432.

Cao, J. J. (2017). High Dietary Protein Intake and Protein-Related Acid Load on Bone Health. *Current Osteoporosis Reports*, 15(6), 571–576.

Chan, R., Wong, V. W. S., Chu, W. C. W., Wong, G. L. H., Li, L. S., Leung, J., Chim, A. M. L., Yeung, D. K. W., Sea, M. M. M., Woo, J., Chan, F. K. L., & Chan, H. L. Y. (2015). Higher estimated net endogenous acid production may be associated with increased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults in Hong Kong. *PLoS ONE*, 10(4), e0122406.

Chauveau P, Lasseur C, Nodimar C, Prezelin-Reydit M, Trolonge S, Combe C, Aparicio M (2018). La charge acide d'origine alimentaire : une nouvelle cible pour le néphrologue ? *Nephrol Ther*, 14(4):240-246.

Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92, 6–10.

Coryell, M. W., Wunsch, A. M., Haenfler, J. M., Allen, J. E., Schnizler, M., Ziemann, A. E., Cook, M. N., Dunning, J. P., Price, M. P., Rainier, J. D., Liu, Z., Light, A. R., Langbehn, D. R., & Wemmie, J. A. (2009). Acid-Sensing Ion Channel-1a in the Amygdala, a Novel Therapeutic Target in Depression-Related Behavior. *The Journal of Neuroscience*, 29(17), 5381.

Cupisti, A., Meola, M., D'Alessandro, C., Bernabini, G., Pasquali, E., Carpi, A., & Barsotti, G. (2007). Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 61(1), 86–90.

Doustmohammadian, A., Nouri Saeidlou, S., Esfandyari, S., Gholizadeh, E., Maadi, M., Motamed, N., Ajdarkosh, H., Khoonsari, M., Clark, C. C. T., & Zamani, F. (2022). Dietary Acid Load (DAL), Glycated Hemoglobin A1c (HbA1c), and Metabolic Syndrome (MeS) Mediate the Association of the Adherence to the Dietary Approaches to Stopping Hypertension (DASH) and Mediterranean Diet (MeD) With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Nutrition*, 9, 921415.

Esche, J., Shi, L., Sánchez-Guijo, A., Hartmann, M. F., Wudy, S. A., & Remer, T. (2016). Higher diet-dependent renal acid load associates with higher glucocorticoid secretion and potentially bioactive free glucocorticoids in healthy children. *Kidney International*, 90(2), 325–333. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2016.02.033>

Farhangi, M. A., Nikniaz, L., & Nikniaz, Z. (2019). Higher dietary acid load potentially increases serum triglyceride and obesity prevalence in adults: An updated systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 14(5), e0216547.

Ferraro, P. M., Mandel, E. I., Curhan, G. C., Gambaro, G., & Taylor, E. N. (2016). Dietary protein and potassium, diet-dependent net acid load, and risk of incident kidney stones. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(10), 1834–1844.

Frassetto, L., Banerjee, T., Powe, N., & Sebastian, A. (2018). Acid Balance, Dietary Acid Load, and Bone Effects—A Controversial Subject. *Nutrients* 2018, Vol. 10, Page 517, 10(4), 517.

Gholami, F., Naghshi, S., Samadi, M., Rasaei, N., & Mirzaei, K. (2022). Dietary Acid Load and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Nutrition*, 9, 869132.

Grajek, M., Krupa-Kotara, K., Bialek-Dratwa, A., Sobczyk, K., Grot, M., Kowalski, O., & Staśkiewicz, W. (2022). Nutrition and mental health: A review of current knowledge about the impact of diet on mental health. *Frontiers in Nutrition*, 9, 943998.

Haghighatdoost, F., Najafabadi, M. M., Bellissimo, N., & Azadbakht, L. (2015). Association of dietary acid load with cardiovascular disease risk factors in patients with diabetic nephropathy. *Nutrition*, 31(5), 697–702.

Ikizler, H. O., Zelnick, L., Ruzinski, J., Curtin, L., Utzschneider, K. M., Kestenbaum, B., Himmelfarb, J., & de Boer, I. H. (2016). Dietary Acid Load is Associated With Serum Bicarbonate but not Insulin Sensitivity in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 26(2), 93–102.

Jafari, A., Ghanbari, M., Shahinfar, H., Bellissimo, N., & Azadbakht, L. (2021). The association between dietary acid load with cardiometabolic risk factors and inflammatory markers amongst elderly men: A cross-sectional study. *International Journal of Clinical Practice*, 75(6), e14109.

Jia, T., Byberg, L., Lindholm, B., Larsson, T. E., Lind, L., Michaëlsson, K., & Carrero, J. J. (2015). Dietary acid load, kidney function, osteoporosis, and risk of fractures in elderly men and women. *Osteoporosis International*, 26(2), 563–570.

Kahleova, H., McCann, J., Alwarith, J., Rembert, E., Tura, A., Holubkov, R., & Barnard, N. D. (2021). A plant-based diet in overweight adults in a 16-week randomized clinical trial: The role of dietary acid load. *Clinical Nutrition ESPEN*, 44, 150–158.

Kamal, N., Ilowefah, M. A., Hilles, A. R., Anua, N. A., Awin, T., Alshwyeh, H. A., Aldosary, S. K., Jambocus, N. G. S., Alosaimi, A. A., Rahman, A., Mahmood, S., & Mediani, A. (2022). Genesis and Mechanism of Some Cancer Types and an Overview on the Role of Diet and Nutrition in Cancer Prevention. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 1794, 27(6), 1794.

Karim, Z., Attmane-Elakeb, A., & Bichara, M. (2002). Renal handling of NH_4^+ in relation to the control of acid-base balance by the kidney. *Journal of Nephrology*, 15 Suppl 5(SUPPL. 5), S128-34.

Keramati, M., Kheirouri, S., Musazadeh, V., & Alizadeh, M. (2022). Association of High Dietary Acid Load With the Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Nutrition*, 9, 816797.

Ko, G. J., Rhee, C. M., Kalantar-Zadeh, K., & Joshi, S. (2020). The effects of high-protein diets on kidney health and longevity. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(8), 1667–1679.

Krupp, D., Esche, J., Mensink, G. B. M., Klenow, S., Thamm, M., & Remer, T. (2018). Dietary Acid Load and Potassium Intake Associate with Blood Pressure and Hypertension Prevalence in a Representative Sample of the German Adult Population. *Nutrients* 2018, Vol. 10, Page 103, 10(1), 103.

Krupp, D., Johnner, S. A., Kalhoff, H., Buyken, A. E., & Remer, T. (2012). Long-term dietary potential renal acid load during adolescence is prospectively associated with indices of nonalcoholic fatty liver disease in young women. *Journal of Nutrition*, 142(2), 313–319.

Krupp, D., Shi, L., & Remer, T. (2014). Longitudinal relationships between diet-dependent renal acid load and blood pressure development in healthy children. *Kidney International*, 85(1), 204–210.

Mangano, K. M., Walsh, S. J., Kenny, A. M., Insogna, K. L., & Kerstetter, J. E. (2014). Dietary Acid Load Is Associated With Lower Bone Mineral Density in Men With Low Intake of Dietary Calcium. *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(2), 500–506.

Maurer, M., Riesen, W., Muser, J., Hulter, H. N., & Krapf, R. (2003). Neutralization of Western diet inhibits bone resorption independently of K intake and reduces cortisol secretion in humans. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 284(1). <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00212.2002>

Michaud, D. S., Troiano, R. P., Subar, A. F., Runswick, S., Bingham, S., Kipnis, V., & Schatzkin, A. (2003). Comparison of estimated renal net acid excretion from dietary intake and body size with urine pH. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(8), 1001–1007.

- Milajerdi, A., Hassanzadeh Keshteli, A., Haghighatdoost, F., Azadbakht, L., Esmailzadeh, A., & Adibi, P. (2020). Dietary acid load in relation to depression and anxiety in adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics : The Official Journal of the British Dietetic Association*, 33(1), 48–55.
- Mozaffari, H., Namazi, N., Larijani, B., Bellissimo, N., & Azadbakht, L. (2019). Association of dietary acid load with cardiovascular risk factors and the prevalence of metabolic syndrome in Iranian women: A cross-sectional study. *Nutrition*, 67–68, 110570.
- Mozaffari, H., Siassi, F., Guilani, B., Askari, M., & Azadbakht, L. (2020). Association of dietary acid-base load and psychological disorders among Iranian women: A cross-sectional study. *Complementary Therapies in Medicine*, 53.
- Osuna-Padilla, I. A., Leal-Escobar, G., Garza-García, C. A., & Rodríguez-Castellanos, F. E. (2019). Dietary acid load: Mechanisms and evidence of its health repercussions. *Nefrología (English Edition)*, 39(4), 343–354.
- Park, Y. M. M., Steck, S. E., Fung, T. T., Merchant, A. T., Elizabeth Hodgson, M., Keller, J. A., & Sandler, D. P. (2019). Higher diet-dependent acid load is associated with risk of breast cancer: Findings from the sister study. *International Journal of Cancer*, 144(8), 1834–1843.
- Rajaie, S. H., Homayounfar, R., Khayyatzadeh, S. S., Faghih, S., Mansoori, Y., Naghizadeh, M. M., Farjam, M., & Mozaffari-Khosravi, H. (2023). Association of Dietary Acid Load With Metabolic Syndrome and Its Components in Iranian Adults: A Cross-Sectional Study. *Cureus*, 15(12).
- Rebholz, C. M., Coresh, J., Grams, M. E., Steffen, L. M., Anderson, C. A. M., Appel, L. J., & Crews, D. C. (2016). Dietary Acid Load and Incident Chronic Kidney Disease: Results from the ARIC Study. *American Journal of Nephrology*, 42(6), 427–435.
- Remer, T. (2000). Influence of diet on acid-base balance. *Seminars in Dialysis*, 13(4), 221–226.
- Remer, T., Krupp, D., & Shi, L. (2014). Dietary Protein's and Dietary Acid Load's Influence on Bone Health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(9), 1140–1150.
- Rodrigues Neto Angélo, L., Arces de Souza, G. C., Almeida Romão, E., & Garcia Chiarello, P. (2018). Alkaline Diet and Metabolic Acidosis: Practical Approaches to the Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 28(3), 215–220.
- Ronco, A. L., Martínez-López, W., Calderón, J. M., & Golomar, W. (2021). Dietary acid load and lung cancer risk: A case-control study in men. *Cancer Treatment and Research Communications*, 28, 100382.
- Ronco, A. L., Martínez-López, W., Calderón, J. M., & Storz, M. A. (2022). Dietary acid load and esophageal cancer risk: A case-control study. *Thoracic Cancer*, 13(19), 2759–2766.
- Ronco, A. L., Martínez-López, W., Calderón, J. M., & Storz, M. A. (2023). Dietary acid load and risk of head and neck and oral cavity cancers: An epidemiologic study. *Oral Science International*, 20(2), 78–87.

Sagar, R., Dandona, R., Gururaj, G., Dhaliwal, R. S., Singh, A., Ferrari, A., Dua, T., Ganguli, A., Varghese, M., Chakma, J. K., Kumar, G. A., Shaji, K. S., Ambekar, A., Rangaswamy, T., Vijayakumar, L., Agarwal, V., Krishnankutty, R. P., Bhatia, R., Charlson, F., ... Dandona, L. (2020). The burden of mental disorders across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *The Lancet Psychiatry*, 7(2), 148–161.

Sahin, N., & Gunsen, U. (2023). Dietary acid load and cardiovascular diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(28), 9033–9038.

Scialla, J. J., & Anderson, C. A. M. (2013). Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Advances in Chronic Kidney Disease*, 20(2), 141–149.

Seifi, N., Rahimi, H., Koochakpoor, G., Zarei, A., Assaran Darban, R., Ferns, G. A., & Gha-you-Mobarhan, M. (2023). Higher dietary acid load is associated with an increased risk of metabolic syndrome. *Scientific Reports* 2023 13:1, 13(1), 1–7.

Shi, L. W., Wu, Y. L., Hu, J. J., Yang, P. F., Sun, W. P., Gao, J., Wang, K., Peng, Y., Wu, J. J., & Zhong, G. C. (2021). Dietary acid load and the risk of pancreatic cancer: A prospective cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 30(5), 1009–1019.

Shi, Q., Maas, L., Veith, C., Van Schooten, F. J., & Godschalk, R. W. (2017). Acidic cellular microenvironment modifies carcinogen-induced DNA damage and repair. *Archives of Toxicology*, 91(6), 2425–2441.

Skov, A. R., Toubro, S., Bülow, J., Krabbe, K., Parving, H. H., & Astrup, A. (1999). Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(11), 1170–1177.

Smeha, L., Fassula, A. S., Franco Moreno, Y. M., Gonzalez-Chica, D. A., & Nunes, E. A. (2022). Dietary acid load is positively associated with insulin resistance: a population-based study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 49, 341–347.

So, R., Song, S., Lee, J. E., & Yoon, H. J. (2016). 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*, 11(11), e0166495.

Taylor, E. N., & Curhan, G. C. (2006). Body size and 24-hour urine composition. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 48(6), 905–915.

Tessou, K. D., Lemus, H., Hsu, F. C., Pierce, J., Hong, S., Brown, L., & Wu, T. (2021). Independent and joint impacts of acid-producing diets and depression on physical health among breast cancer survivors. *Nutrients*, 13(7).

Tran, K. B., Lang, J. J., Compton, K., Xu, R., Acheson, A. R., Henrikson, H. J., Kocarnik, J. M., Penberthy, L., Aali, A., Abbas, Q., Abbasi, B., Abbasi-Kangevari, M., Abbasi-Kangevari, Z., Abbastabar, H., Abdelmasseh, M., Abd-Elsalam, S., Abdelwahab, A. A., Abdoli, G., Abdulkadir, H. A., ... Murray, C. J. L. (2022). The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 400(10352), 563–591.

Tran, T. T., Gunathilake, M., Lee, J., Oh, J. H., Chang, H. J., Sohn, D. K., Shin, A., & Kim, J. (2024). The association of diet-dependent acid load with colorectal cancer risk: a case-control study in Korea. *British Journal of Nutrition*, 131(2), 333–342.

Trinchieri, A., Maletta, A., Lizzano, R., & Marchesotti, F. (2013). Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2013 67:10, 67(10), 1077–1080.

Valle-Hita, C., Becerra-Tomás, N., Díaz-López, A., Vázquez-Ruiz, Z., Megías, I., Corella, D., Goday, A., Martínez, J. A., Alonso-Gómez, Á. M., Wärnberg, J., Vioque, J., Romaguera, D., López-Miranda, J., Estruch, R., Tinahones, F. J., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Bueno-Cavanillas, A., Tur, J. A., ... Babio, N. (2022). Longitudinal association of dietary acid load with kidney function decline in an older adult population with metabolic syndrome. *Frontiers in Nutrition*, 9, 986190.

Wada, H., Hamaguchi, R., Narui, R., & Morikawa, H. (2022). Meaning and Significance of “Alkalization Therapy for Cancer.” *Frontiers in Oncology*, 12, 920843.

Wakefield, J. C. (1992). The concept of mental disorder: On the boundary between biological facts and social values. *American Psychologist*, 47(3), 373–388.

Wang, R., Wen, Z. Y., Liu, F. H., Wei, Y. F., Xu, H. L., Sun, M. L., Zhao, Y. H., Gong, T. T., Wang, H. H., & Wu, Q. J. (2022). Association between dietary acid load and cancer risk and prognosis: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Frontiers in Nutrition*, 9, 891936.

Weiner, I. D. (2016). Untangling the complex relationship between dietary acid load and glucocorticoid metabolism. *Kidney International*, 90(2), 247.

Williams, R. S., Kozan, P., & Samocha-Bonet, D. (2016). The role of dietary acid load and mild metabolic acidosis in insulin resistance in humans. *Biochimie*, 124, 171–177.

Wu, T., Hsu, F. C., Wang, S., Luong, D., & Pierce, J. P. (2020). Hemoglobin A1c Levels Modify Associations between Dietary Acid Load and Breast Cancer Recurrence. *Nutrients* 2020, Vol. 12, Page 578, 12(2), 578.

Xu, C., He, J., Jiang, H., Zu, L., Zhai, W., Pu, S., & Xu, G. (2009). Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 23(8), 1161–1170.

