



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**

PREDİABETİKLERDE ASPARTAM VE DİYET DEĞİŞİKLİKLERİNİN KAN ŞEKERİ ÜZERİNE ETKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Birsen ÜNSAL KOYUNCU

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**

PREDİABETİKLERDE ASPARTAM VE DİYET DEĞİŞİKLİKLERİNİN KAN ŞEKERİ ÜZERİNE ETKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Birsen ÜNSAL KOYUNCU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mustafa Kemal BALCI

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından 2011.04.0103.002 Proje No ile desteklemiştir.**

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında ve eğitim sürecim boyunca bana yardımcı olan başta sayın hocam Prof.Dr. Mustafa Kemal BALCI'ya, diğer hocalarım Prof.Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ ve Prof.Dr. Ramazan SARI'ya,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım çalışma arkadaşlarıma ve diğer sağlık çalışanlarına,

Her türlü desteklerinden dolayı aileme,

Her zaman desteğini hissettiğim hayat arkadaşım, eşim Dr. Bilal KOYUNCU'ya sonsuz teşekkürler ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitus ve Tarihçesi	2
2.2. Diabetes Mellitusun Tanımı ve Sıklığı	2
2.3. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması	3
2.4. Diabetes Mellitusun Tanısı	4
2.5. Tip 2 Diabetes Mellitusun Patofizyolojisi	5
2.6. Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG)	9
2.7. Diabeti Önleme veya Geciktirme Girişimleri	10
2.7.1. Diyet	12
2.7.2. Fiziksel aktivite ve egzersiz	17
2.7.3. İlaç çalışmaları	19
2.8. Tatlandırıcılar	23
2.8.1. Besleyici değeri olan tatlandırıcılar	24
2.8.2. Besleyici değeri olmayan tatlandırıcılar (Yapay tatlandırıcılar)	25
2.9. İncretinler	31
2.10. Tat Reseptörleri	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Etik Kurul Onayı	36
3.2. Hasta Grubu ve Çalışma Yöntemi	36
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	53
9. KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	Amerikan Diabet Birliği (American Diabetes Association)
ADI	Günlük Alım Miktarı
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMA	Amerikan Tıp Derneği
APG	Açlık Plazma Glukozu
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
AÜTFH	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
BMI	Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)
BUN	Kan Üre Nitrojen
CCK	Kolesistokinin
CDQDPS	Çin Da Qing Diabet Önleme Çalışması
DCCT	Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)
DM	Diabetes Mellitus
DPP	Diabet Önleme Programı (Diabetes Prevention Program)
DPP-IV	Dipeptidil peptitaz IV
DPPO	Diabet Önleme Programı Sonuçları
EDIP	Erken Diyabete Müdahale Programında
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GGT	Gama-Glutamil Transferaz
GIP	Glukoza Bağlı İnsulinotropik Polipeptit
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4
GPR	G-protein-Eşleşmiş Reseptör
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein (High-density lipoproteins)

HOMA	Hemostatik Değerlendirme İndeksi
IFG	Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
JECFA	Gıda Katkı Maddeleri Uzmanlar Komitesi (Joint Expert Committee on Food Additive)
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KG	Kilogram
KVH	Kardiyovasküler hastalıklı
LDL	Düşük dansiteli Lipoprotein (Low-density lipoproteins)
M	Metre
MAP kinaz	Mitojen Aktiviteli Protein Kinaz
MODY	Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti(: Maturity onset diabetes of the young
NAVIGATOR	Bozulmuş Glukoz Toleransı Verilerinde Nateglinide ve Valsartan Araştırması (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)
NCI	Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)
NDDG	Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group)
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standartizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program)
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması
NHIS	Ulusal Sağlık Görüşme Servisi (National Health Interview Service)
NIDDM	İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus(Non-İnsülin Dependent Diabetes Mellitus)
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PG	Plazma Glukozu
PI-3K	Fosfotidil İnositol-3 Kinaz
PKU	Fenilketonüri
PLC	Fosfolipaz C

SD	Standart Derivasyon
SGLT-1	Na-Glukoz Ko-Taşıyıcısı
STOP-NIDDM	İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitusu Önleme Çalışmasında (The Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus)
SYA	Serbest Yağ Asidi
TBT	Tıbbi beslenme tedavisi
TG	Trigliserid
TNF α	Tümör Nekroz Faktör alfa
TRIPOD	Troglitazon Diabet Önleme Çalışması (Troglitazone in the Prevention of Diabetes)
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (Turkish Diabetes Epidemiology Study)
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında
WHIDMT	Kadın Sağlığı Girişimi Diyetel Düzenleme Araştırması
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
XENDOS	Xenicalin Obes Bireylerde Diabeti Önleme Çalışması (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Aspartam	28
3.1. Hasta gruplarının şeması	36
4.1. Grupların bazal kilo ortalama ve dağılımları	39
4.2. Grupların 3. aydaki kilo ortalamaları ve dağılımları	40
4.3. Grupların 6. aydaki kilo ortalamaları ve dağılımları	40
4.4. Grupların toplu şekilde kilo ortalamaları	41

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflaması	4
2.2.	Diabetes Mellitusun tanı kriterleri	4
2.3.	Yapay tatlandırıcıların ADI değerleri ve tatlılık oranları	27
2.4.	Aspartamla bildirilen semptomlar	31
4.1.	Grupların demografik verileri	38
4.2.	Grupların bazal verileri	38
4.3.	Grupların kilo değişimi	39
4.4.	Grupların çalışma süresince takip edilen parametrelerinin değişimi	42

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde defekt sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (1).

Glukoz düzeyleri diabet kriterlerine uymayan fakat yine de normal olarak tanımlanamayacak kadar yüksek olan bir ara grup bulunmaktadır (2). Bunlar bozulmuş açlık glukozu (IFG) ile bozulmuş glukoz toleransı (IGT)'dir ve prediabet olarak adlandırılmaktadır (3).

IFG ve IGT bozulmuş glukoz metabolizmasının doğal gidiş hattındaki evrelerden biridir. Bu ara formlar herhangi bir diabet tipine dönüşebilir (4).

Tip 2 DM'da progresif beta hücre yetersizliği açısından inkretin aksındaki anormalliklerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (5).

Tat duyusunun eskiden sadece ağızda bulunan tat hücrelerinde bulunduğu sanılırdı. Son araştırmalar bağırsaklarda bulunan ve hormon salgılama özelliğine sahip enteroendokrin hücrelerde tat duyusunu sağlayan T1R2 ve T1R3 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Glukozun yanı sıra yapay tatlandırıcıların da bağırsaklar tarafından glukoz gibi algılanarak GLP-1 (Glukagon Benzeri Peptid-1) ile GIP (Glukoza Bağlı İnsulintropik Polipeptit) hormonlarını salgılattıkları, bu hormonların artmasıyla da bağırsaklardan glukoz emiliminin arttırıldığı gösterilmiştir. Yapılan bu araştırmalar bağırsak "tat hücrelerinde" GLP-1 sekresyonunun modüle edilerek obezite ve diabet tedavisi için yeni ilaç geliştirme çalışmalarına başlanılmasını sağlamıştır. Ancak diğer taraftan bağırsaklarda ve diğer organlarda şeker algılamasını sağlayan başka mekanizmaların olma olasılığının olduğu da belirtilmiştir (6, 7).

Son zamanlarda yapay tatlandırıcılar üzerinde yapılan deneysel araştırmalarda sağlıklı kişilere glukoz eşliğinde verildiklerinde GLP-1 salınımını arttırdıkları ve bununda muhtemelen L hücrelerinde bulunan tat reseptörleri aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür (8, 6).

Tatlandırıcılarla yapılan kısa soluklu çalışmalardan yola çıkarak; bizim amacımız beslenme sırasında düzenli alınan, kalori etkisi olmayan tatlandırıcılardan biri olan aspartamın prediabet hasta grubunda metabolik etkisinin olup olmadığını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus ve Tarihçesi

Diabetes (Yunanca) Mellitus (Latince), ballı sıvının bol akıntısı anlamına gelmektedir (9).

Diabetten ilk olarak bahseden Hintli doktorlar Charaka ve Sushruta (MS 600), diabetin iki formu olduğunu söylemiştir ve daha çok bugün tip 1 diabet olarak adlandırdığımız durumu tanımlamışlardır. Sushruta ayrıca diabetli hastaların idrarını ‘ballı idrar’ olarak isimlendirmiştir (10).

Fehling’in keşfettiği biyokimyasal test ile diabetik idrardaki şeker ancak 1840’larda tespit edilebilmiştir. Benedikt’in keşfettiği idrar testi (1911), gelecek dekatlarda diabet kontrolü için en önemli yöntem olmuştur. 1919’da Folin ve Wu kanda şeker ölçüm testini geliştirmiştir.

Osler kitabında (1892), diabetes mellitus ve insipidusu net olarak tanımlayarak farklı olduklarını göstermiştir.

1870’lerde Bouchardat diabetik hastalarda besin kısıtlamasının faydalı etkilerinden bahsetmiştir. Glukozüri ve ketonüri ile birlikte, majör semptom ve işaretlerin azaldığı ya da kaybolduğunu gözlemlemiştir. Diabetli hastalar için beslenme önerileri bu dönemde başlamıştır.

Van Mering ve Minkowski köpeklerde pankreasın çıkartılması ile glukozüri geliştiğini göstermişler ve pankreasın internal sekresyonunu postüle etmeyi başarmışlardır. Banting’e bu gelişme, insülinin izolasyonu ile pankreatik hastaların tedavi edilebilmesi fikrini vermiş ve 1921’de Nobel ödülünü kazanmasını sağlamıştır (10).

2.2. Diabetes Mellitusun Tanımı ve Sıklığı

DM insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde defekt sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (1). Pankreasın insülin üretiminde ve salgılamasındaki bu bozukluk, kalıtsal ve/veya edinilmiş

olabilir. Diabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar bulunmaktadır, bu bozuklukların altında yatan temel mekanizma insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersiz oluşudur. Diabet mikrovasküler komplikasyonlara (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlara (iskemik kalp hastalığı, inme, periferik damar hastalığı) bağlı morbiditesi yüksek, yaşam kalitesinin düşük olduğu ve yaşam süresini kısaltan kronik bir hastalıktır (11).

Prediabet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glukozu (IFG) ya da bozulmuş glukoz toleransı (IGT) diabetesin klinik bulguları ya da komplikasyonlarının bulunmadığı, fakat risklerinin arttığı, klinik diabetes bulgularının olmadığı durumlardır. Plazma glukozu (PG) normal düzeylerin üzerindedir fakat diabetes tanısı koyduracak düzeyde değildir. Diabete ilerleyebilen bu ara glisemi bozukluklarında yoğun yaşam tarzı değişimi ve kilo verme bu ilerlemeyi önleyebilir ya da erteleyebilir (4).

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Tüm yaş grupları için dünya genelinde 2000 yılında prevalans %2.8 iken, bu prevalansın 2030 yılında %4.4 olacağı, diabetik kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (12).

DM prevalansı tüm dünyada obezite prevalansına paralel olarak artmaktadır. Türkiye’de Eylül 1997- Mart 1998 tarihleri arasında yürütülen ve 2002’de yayınlanan Türk Diabetes Epidemiyoloji Çalışmasının (TURDEP-1) sonuçlarına göre Türkiye’de DM prevalansı %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %6.7 olarak bulunmuştur (13).

Ocak 2010- Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülen TURDEP-II çalışmasının ön raporuna göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13.7’ye ulaştığı görülmüştür. Son 12 yılda tüm önlemlere rağmen ülkemizde DM prevalansının yaklaşık 2 kat arttığı görülmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı ise prevalansı %13.9’dur (14).

2.3. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Amerikan Diabetes Derneği (ADA) DM ile ilgili bir etyolojik sınıflama oluşturmuştur (1) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflaması.

<u>1-Tip 1 DM</u>
A-İmmün aracılıklı
B-İdiyopatik
<u>2-Tip 2 DM</u> (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize)
<u>3-Diğer spesifik tipler</u>
A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
B- İnsülin etkisinde genetik defekt
C- Ekzokrin pankreas hastalıkları
D- Endokrinopatiler
E- İlaç veya kimyasal ajanlar
F- Enfeksiyonlar
G- İmmün aracılıklı nadir diabet formları
H- DM ile ilişkili diğer genetik bozukluklar
<u>4-Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</u>

2.4. Diabetes Mellitusun Tanısı

Amerikan Diabet Derneği (ADA) DM için tanı kriterleri oluşturmuştur. Bu kriterler Tablo 2.2’de belirtilmiştir (1).

Tablo 2.2. Diabetes Mellitusun tanı kriterleri.

1) En az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması*.
2) Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması ¹ *
3) Klasik hiperglisemi semptomları bulunan veya hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması.
4) HbA1c $> \%6,5$ (Test NGSP sertifikalı bir laboratuarda DCTT standardize bir metotla yapılmış olmalı) ² *

¹ Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımına uygun olarak suda çözülmüş 75 gr anhidroz glukoz ihtiva eden şeker yüklemesi ile yapılmalıdır.

² NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standartizasyon Programı DCCT: Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

*Net hiperglisemi yokluğunda bu kriterler tekrar edilerek doğrulanmalıdır

Bu kriterlerden bir veya birden fazlasının olması ile DM tanısı konulmaktadır (1). Eğer açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl arasında ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir (15).

2.5. Tip 2 Diabetes Mellitusun Patofizyolojisi

Tip 2 DM, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisiyle insülin sekresyonunun bozulması ve insülinin hedef dokulardaki etkilerine karşı direnç gelişmesi sonucu oluşmaktadır (16).

Tip 2 DM gelişme riski; yaş, obezite ve fiziksel inaktivitenin artışı ile birlikte artar. Daha önce GDM (Gestasyonel Diabetes Mellitus) tanısı almış kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olan bireylerde tip 2 DM gelişme sıklığı artmıştır. Çeşitli ırk ve etnik gruplarda sıklığı değişkendir. Tip 1 DM'a oranla daha güçlü genetik predispozisyonla ilişkilidir ancak genetik özellikleri karmaşıktır ve açık olarak tanımlanamamıştır. Tip 2 diabetli hastaların büyük bir çoğunluğunda (yaklaşık %80-85) obezite mevcuttur. Obezite olmayan hastaların bir kısmında da normal vücut yağ dağılımı bozukluğuna bağlı olarak abdominal bölgede yağ birikmiştir (abdominal obezite, santral obezite) (1).

Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozun kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda tutulmasını ve kullanımını arttırarak kas dokusunda glikojen ve yağ dokusunda trigliserid olarak depolanmasını sağlar (17).

İnsülin reseptörü tamamen hücre dışı yerleşimli olan alfa altbirim ve hücre membranından sitoplazmaya kadar uzanan ve hücre içi kısmında tirozin kinaz aktivitesine sahip beta altbirimden oluşur. İnsülinin alfa altbirime bağlanması ile beta altbirim kendisinin otofosforilasyonunu başlatır. Aktive olmuş beta altbirim insülin reseptör substrat 1-2 (IRS-1 ve IRS-2) ve diğer bazı substratları içeren protein komplekslerinin bir araya gelmesi ile metabolik yolların fosforile olmasını sağlar. Bu aktive olmuş substratlar genel olarak iki temel yolağı aktive eder. Mitojenik yolak insülinin büyüme etkilerine [mitojen aktiviteli protein kinaz (MAP kinaz)], metabolik yolak ise besin metabolizması üzerine etkilerine aracılık etmektedir (17). Metabolik sinyal yolağında fosfotidil inositol-3 kinazın (PI-3K) aktivasyonu glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) taşıyan veziküllerin hücre membranına hareketini başlatır. Glukozun hücre

içine geçişi sağlanır. Glikojen ve lipid sentezini arttırır ve diğer metabolik yolları uyarır (17).

Tip 2 DM'de IRS-1 aktivasyonunda ciddi bozulma olması nedeniyle hücre içine glukoz transportu bozulmakta sonuç olarak hiperglisemi oluşmaktadır. Oluşan hiperglisemi insülin sekresyonunu arttırmaktadır. Bununla beraber mitojenik yolağın (MAP kinaz yolları) insülin cevabı normaldir. Hiperinsülinemi nedeniyle mitojenik yolak uyarılır. İnflamasyon, hücreyel proliferasyon ve ateroskleroza içeren birçok intraselüler yolak aktifleşir. Bu durum, insülin direnci ile aterosklerotik kardivasküler hastalık arasındaki kuvvetli ilişkiyi açıklar (5).

İnsülin direnci, kas ve yağ dokusu gibi periferik hedef organlarda ve karaciğer gibi santral hedef organlarda endojen ve ekzojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. Özellikle visseral veya santral obezitesi olan tip 2 diabetli hastalarda insülin direnci oldukça yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalarda DM gelişiminden yıllar öncesinde insülin direnci bulunmaktadır (1).

İnsülin direnci durumunda ise, gerek hepatik glukoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) gerekse kas ve yağ dokusu içine alınamayan glukoz (periferik insülin direnci) nedeniyle kanda hiperglisemi gelişmektedir (18).

Hipergliseminin tedricen gelişmesi ve hastalığın başlangıcında belirti oluşturacak derecede ciddi olmaması nedeniyle hastalar yıllarca tanısız ve asemptomatik kalabilirler. Bu nedenle; hastalar poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi diabetin klasik belirtileri ile başvurabilecekleri gibi hastaların bir bölümü tanı anında asemptomatik olabilir. Ketoasidoza meyilli değildirler, fakat enfeksiyon gibi ciddi stres durumlarında ketoasidoz gelişebilir. Tip 2 DM hastalarında genellikle mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar birlikte bulunmaktadır (1).

Tip 2 DM için karakteristik olan ilerleyici beta hücre yetmezliğinin patogeneğinde ileri yaş önemli bir rol oynamaktadır. Birçok çalışmada beta hücre fonksiyonlarının ilerleyen yaşa bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Buna paralel olarak DM prevalansı da artmaktadır (5).

Tip 2 diabetli ebeveynlerin birinci derece akrabaları ve ikizlerde yapılan çalışmalar, beta hücre disfonksiyonun genetik temellerinin olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusunda oluşan insülin direncine bağlı olarak insülinin antilipolitik etkisi azalır. Bunun sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyleri artar. Artan serbest yağ asitlerinin beta hücrelerinde birikmesi insülin sekresyonu bozmaktadır (lipotoksiste).

Plazma glukoz seviyelerinin kronik olarak yüksek seyretmesi beta hücre fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (glukotoksisite). Beta hücrelerinden insülinle beraber 1:1 oranında adacık amiloid polipeptid salgılanır. Tip 2 DM'da hiperinsülinemi ile beraber adacık amiloid polipeptid hipersekresyonu da gelişir ve bunun sonucunda amiloid birikimi tip 2 DM'da progresif beta hücre yetersizliğine katkıda bulunur (5).

Viseral yağ dokusunun sistemik insülin direnci, insülin sekresyonu, hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişimde aktif rol oynayan bir endokrin doku olduğu kabul edilmektedir. Adipositler insülin sekresyonunu, insülin etkisini ve vücut ağırlığını düzenleyen çok sayıda biyolojik ürün [TNF- α (Tümör Nekroz Faktör alfa), serbest yağ asitleri (SYA), resistin, leptin, adiponektin, v.s.] salgırlar (17, 18).

İnsülinin antilipolitik etkisine dirençli yağ hücreleri plazma SYA düzeylerinin artışına neden olur. Kronik yüksek SYA düzeyleri bir taraftan glukoneogenezi artırırken, diğer taraftan hepatik ve periferik insülin direncini artırır. Pankreastan insülin sekresyonu bozulur. Bu durum lipotoksisite olarak tanımlanır. Disfonksiyonel yağ hücrelerinde insülin direncini arttırıcı, inflamasyon ve ateroskleroza uyaran adipokinleri salınımı artarken, adiponektin gibi insülin duyarlaştırıcı sitokinlerin salınımı azalır (5).

Periferik insülin direncini belirlemede altın standart öglisemik klemp tekniği kabul edilir. Testin invaziv ve pahalı olması nedeni ile rutinde kullanımı kısıtlıdır. Sadece araştırma amacı ile kullanılır. Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmakta, bunun yerine açlık glukoz ve insülin değerlerine veya OGTT (Oral glukoz tolerans testi) sırasında ölçülen insülin değerlerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve HOMA (Hemostatik Değerlendirme İndeksi) insülin direnci (IR) indeksi sıklıkla kullanılmakta, bu yöntemlerin öglisemik-hiperglisemik klemp teknikleri ile uyum gösterdiği belirtilmektedir (19).

HOMA= Açlık kan şekeri (mg/dl) x açlık insülini x 0.0555 / 22.5 veya açlık kan şekeri (mg/dl) x açlık insülini x 0.0025 olarak hesaplanır. HOMA > 4 insülin direnci olarak alan çalışmalar olmakla birlikte sağlıklı erişkinlerde HOMA < 2.5 olarak bulunmuştur (20).

Açlık insülin düzeyi insülin direnci şüphesi uyandırması açısından önemlidir. Kan glukozu ile beraber değerlendirilmesi yararlı olmakla beraber tek başına insülin düzeyi > 15 mü/ml olduğunda insülin direnci varlığı araştırılmalıdır (21).

Tip 2 diabetli kişilerde pankreatik alfa hücrelerinden salgılanan glukagonun plazma düzeyleri artmıştır. Artan plazma glukagon düzeyleri hepatik glukoz üretimini arttırmaktadır. Somatostatin infüzyonu sonrası plazma glukagon düzeyinin %44 düşürülmesi ile ilişkili olarak hepatik glukoz üretiminde %58 düşüş izlenmiştir. Bu sonuçlar tip 2 diabetli kişilerde açlık hiperglisemisinin patogenezinde hiperglukagoneminin kilit rol oynadığını göstermiştir. Tip 2 diabetli kişilerde renal glukoz absorpsiyon kapasitesi de artmıştır. Bu durum hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır.

Artmış olan hepatik glukoz çıkışı özellikle açlık hiperglisemi düzeyleri ile ilişkilidir. Azalmış periferik glukoz kullanımı ise postprandiyal hiperglisemiye neden olmaktadır. Normal glukoz toleransını devam ettirmek için beta hücresinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşmektedir. Beta hücresi fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca, insülin salınımında eksiklik ve bunun sonucunda da DM gelişmektedir (18).

Glukoz, oral olarak alındığında intravenöz infüzyona göre daha fazla insülin cevabına yol açmaktadır. Bu farklılığın nedeninin inkretin olduğu kabul edilmektedir. Tip 2 DM'da progresif beta hücre yetersizliği açısından inkretin aksındaki anormalliklerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (5).

Tip 2 diabetli hastalarda kas dokusunda birçok intramiyosellüler defektler sonucunda insülinin etkisini gösterememesi nedeniyle glikojen sentezinde azalma, glukoz transportu, glukoz fosforilasyonu ve oksidasyonu bozulmaktadır (5).

Son olarak obez kişilerde glukoz yüklemesi sonrası hipotalamusun iştah kontrolünde anahtar merkezleri olan ventromedial ve paraventriküler çekirdeklerinde oluşması gereken inhibisyonun şiddetinin azaldığı ve maksimum inhibitör yanıtı ulaşma zamanının uzadığı gösterilmiştir. Bu durumun insülin direnci ve kilo alımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5).

2.6. Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG)

1979 yılında ABD’de Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve 1980’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabetin tanısı ve sınıflandırmasına bir standardizasyon getirebilmek için çalışmalara başlamış ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak adlandırılan yeni bir alt grup belirlenmiştir. IGT plazma açlık glukozunun diyabet tanısı koydurmadığı, ancak glukoz yüklenmesinden sonraki 2. saat plazma glukozunun yüksek olduğu grup olarak tanımlanmıştır. IGT tanısı için hem ADA 1997, hem de WHO 1999 kriterlerinde, OGTT sonrası 2. saat kan glukozunun 140 ile 199 mg/dl arasında olması gerektiği bildirilmiştir. IGT’lı kişilerin tümünde diyabet gelişim riski olmamasına rağmen çoğunlukla yüksek risk altındadırlar. IGT obez kişilerde obez olmayanlara göre daha sıktır ve genellikle hiperinsülinemi ve insülin direnci ile birliktelik göstermektedir (22, 23, 24, 25).

ADA ve WHO tarafından kabul edilen diğer bir yeni alt grup ise açlık plazma glukoz değerlerinin diyabet tanısını koyduracak yükseklikte olmayan ancak normal sayılamayacak bir yükseklikte olan, bozulmuş açlık glukozudur (IFG). ADA 2003 yılında diyabet tanı kriterlerini yeniden düzenlemiştir. Bu düzenlemede diyabet ve IGT tanı kriterleri değiştirilmemiştir. IFG tanısı için sınır düzeyin 110 mg/dl’den 100 mg/dl’ye düşürülmesini önermiştir (26, 27, 28). Sonuç olarak IFG 8-12 saatlik açlık sonrası açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olarak tanımlanır.

ADA 2004 değerlendirme raporunda, IGT ve IFG’nun prediyabet olarak resmen tanımlanabileceğini ve bu risk faktörlerinin aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de bir gösterge oldukları belirtilmiştir. Bu safhaya diyabetin habercisi de denebilir. Amerika’da 32 milyon insanın bu safhada olduğu tahmin edilmektedir (29, 30).

IGT, daha çok kas dokusu insülin direnci ile ilişkilidir. Prevalansı yaşla beraber artar, kadınlarda daha fazla görülür (31).

IGT varlığı diyabet gelişme riskini 5-8 kat arttırmaktadır ve bu kişilerin %1-9’u her yıl aşikar diyabete dönmektedir. Bu hastaların %30’unda 10 yıl içinde aşikar diyabet gelişmesi söz konusudur (32).

Birçok randomize klinik çalışma IGT’li bireylerin tip 2 diyabet olma riskinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca diyabet gelişiminin yaşam tarzındaki değişiklikler, kilo verme ve fiziksel aktivitenin artırılmasıyla geciktirilebileceğini

göstermiştir. Metformin, akarboz, tioglitazon gibi birçok ilaçlar IGT'li bireylerde tip 2 diabet gelişimini yavaşlatmaktadır (33).

IFG için de benzer risk söz konusudur. Bu asemptomatik dönem mikro ve makrovasküler hastalıkların başladığı dönem olduğu için ayrıca önem taşır. IFG'de, insülin salınımının ilk fazı bozulmuştur. Daha çok hepatik insülin direnci ile ilişkilidir. Karaciğerde glukoz üretiminin arttığı kabul edilir. Yaşın ilerlemesi ile prevalansı değişmez. Erkeklerde daha fazla görülür (31).

2.7. Diabeti Önleme veya Geciktirme Girişimleri

Epidemiyoloji ve ekonomiye yükü haricinde; hasta tarafından bakıldığında diabetes mellitus ciddi komplikasyonlar, sıkı tedavi rejimi, organ hasarları, fiziksel kısıtlılıklar, psikolojik rahatsızlıklar yaratmaktadır. Ayrıca hasta ailesine maddi ve manevi yükümlülükler, ciddi hasta bakım hizmeti şeklinde ağır problemleri de beraberinde getirmektedir.

En optimal tedavi ve girişimler bile, komplikasyonları ile birlikte hasta hayatına ciddi kısıtlılıklar getirmektedir (34).

Yapılması gereken, taramalarla hasta bireylerin saptanması, sıkı bir tedavi programı ve hasta eğitime başlanmasıdır. Yine de sonuçlar en iyi koşullarda bile yüz güldürücü olmamaktadır.

Bu ciddi toplum sağlığı problemine yaklaşım, prediabetik hastaların taranması ve diabet gelişmesini önleme veya geciktirme müdahaleleri şeklinde olmalıdır. Tip 2 diabetin geciktirilmesi veya önlenmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre yaşam değişikliği yüksek riskli prediabetik bireylerde diabet gelişimini geciktirmekte veya önlemektedir.

IFG, IGT, obezite, tip 2 diabetliyle yakın akrabalık, ya da belirli etnik gruptan olanları (Asyalı, İspanyol, zenci) içeren yüksek-riskli gruplar önleyici müdahale için en uygun üyelerdir (35).

Diabeti önlemenin amacı başlangıcını geciktirmek, beta hücresi işlevlerini korumak, mikrovasküler ve belkide kardiyovasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmektir. Bunların içinde beta hücre fonksiyonlarının korunması belkide en önemlisidir. Çünkü diabet öncesi süreçten diabete geçişinin altında büyük ölçüde (diabetin ilk gelişmesinden itibaren glisemik kontrolün bozulmasına kadar) beta hücre

yetersizliği yatmaktadır. IFG, IGT veya kombine IFG ve IGT’li bireyler açıkça diyabet gelişmesi için en yüksek risk altında olanlardır (36).

Glukoz intoleransı diyabetin belirtisidir ve anormal glukoz metabolizması, aşikar diyabetin başlangıcından yıllar önce belgelenebilir. Bazı gruplarda insülin direnci gelecekteki tip 2 diyabetin en iyi habercisi olarak görölmektedir (37), fakat insülin direnci testleri rutin klinik pratikte kullanışlı değildir.

Bazı çalışmalarda insülin salgılanmasındaki anormalliklerin insülin direncinden daha önce ortaya çıkabileceğini göstermiştir (38, 39, 40).

Sadece IGT’si olan denekler retinopati ve nefropati gibi diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını geliştirmezler. Ancak bu denekler makrovasküler hastalık (koroner arter hastalığı gibi) ve tip 2 diyabet gelişme riski altındadırlar (41-45).

Ayrıca 980 yaşlı diyabeti olmayan Finli denek üzerinde 3,5 yıl süren araştırma, kalıcı IGT’nin bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (46).

IGT’den aşikar diyabete ilerleme oranı toplumlararası değişim göstermektedir. Örneğin 6 prospektif çalışmada IGT’li hastalar arasından tip 2 diyabet oranı yılda 1000 kişide 36 ile 87 arasında değişmiştir (47).

Diyabet Mellitusun Teşhisi ve Sınıflandırılması üzerinde, Uzman Komitenin 2003 kriteri 100 mg/dl’nin altındaki açlık glukoz seviyesini normal kabul etse de, normal aralığın üst beşte birlik kesiminde açlık glukozu olanlar da tip 2 diyabet gelişme risk büyüktür. Bir prospektif kohort çalışmada (46,500 deneğin yaklaşık 81 ay takibi), normal açlık glukozu olanlarda genel diyabet insidansı düşüktür. Yine de, açlık plazma glukozu 95-99 mg/dL (5.3-5.5 mmol/L) arasında olanlar 85 mg/dL (4.7 mmol/L)’den az olanlara kıyasla oldukça yüksek diyabet insidansı riski altındadırlar (48).

13163 sağlıklı İsrail ordusundaki askerlerde yapılan bir çalışma da benzer sonuçlar vermiştir. Açlık glukoz seviyesi 81 mg/dl’den düşük beşte birlik kesimin alt kısımlarında bulunanlara kıyasla, açlık plazma glukozu 87 mg/dl’den yüksek olanlarda diyabet riski yüksektir. Yüksek normal glukoz seviyesiyle birlikte serum trigliserid ve vücut kitle indeksi yüksekliği olanlarda diyabet riski oldukça fazladır (49).

IGT ve IFG’nun normal öyküsü değişken olsada, hastaların yaklaşık %25’i 3 ile 5 yıl içinde diyabete ilerleyecektir (36).

Hemoglobin A1C ölçümü, diyabetin tanısı ve tedavi planı için yol göstericidir (50, 51, 52). Bir prospektif çalışmada IFG ve A1C $\leq$ %5.9’li hastaların 6 yıl içinde

diabete ilerleme riski %50'tir (50). 26563 kadında 10 yıl boyunca yapılan diğer bir prospektif kohort çalışmada bazal A1C seviyesi, normal aralıkta kabul edilen bir seviyede olmasına rağmen, tip 2 diyabetin bağımsız belirleyicisi olduğu saptanmıştır (51).

Bir tahmin skoru elde etmek için klinik risk faktörlerini ve / veya metabolik faktörleri bir araya getiren birçok diyabet tahmini modeli vardır (53-57).

Bu modellerin zorluğu, kompleks oluşu ve çoğunun farklı toplumlarda geçerliliği kanıtlanmamış olmasıdır. Basit klinik modeller diyabeti öngörmeye, kompleks modellerden daha etkili bulunmuştur (53, 58).

Örneğin, Framingham Offspring Çalışmasında diyabet vakasını öngören birçok model karşılaştırılmış (58). Basit klinik değerlendirmeler; yaş, ailevi diyabet öyküsü, BMI (Vücut Kitle İndeksi), kan basıncı, HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein), trigliserid ve bozulmuş açlık glukozu gibi bilgileri içermektedir. Metabolik sendrom özelliklerinin her biri (yüksek kan basıncı ve trigliserit konsantrasyonları, düşük HDL düzeyi ve bozulmuş açlık şekeri), obezite ve ebeveynsel öykü diyabet gelişmesiyle oldukça bağlantılı bulunmuştur. Daha kompleks ölçümleri (oral glukoz toleransı, insülin duyarlılığı, insülin direnci) eklemek modeli geliştirmemiştir. Ayrıca birtakım risk allellerinin varlığına dayanarak genotip skoru eklemekte fayda getirmemiştir (59). Basit klinik modele (ve diğer klinik modellere) genetik data eklenmesi tip 2 diyabetin tahmininde çok az bir etki göstermiş (60, 61).

Tip 2 diyabetin önlenmesi için üç faktör değerlendirilmelidir: Egzersiz, kilo vermek ve ilaç tedavisidir. Bunlar aşağıda ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

2.7.1. Diyet

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT); diyabetli hastalarda, yaşam şekli ve kişisel faktörlere dayanarak besinsel reçeteyi uygun hale getiren bir süreçtir. Ayrıca diyabet yönetimi ile diyabetin kendi-kontrol eğitiminin ayrılmaz bir ögesidir (62).

Diabetik ve prediabetik hastalar için diyet yerine beslenme planı terimini kullanmak daha uygun olmaktadır. Beslenme planı, bu bireyler için yaşam biçiminin bir parçası olmalıdır. Birçok alışkanlığın terk edilerek doğru davranış stratejilerinin edinilmesi gerekmektedir. Bunun için hastaların süreklilik gerektiren eğitim, danışmanlık ve destek hizmeti alması gereklidir. Diyabette diyet tedavisinin asıl amacı, diyabetli hastaların metabolik kontrollerinin iyileşmesine katkıda bulunarak

günlük yiyecek seçimlerini yaparken kendilerini güvende ve rahat hissetmelerini sağlamaktır. Kişinin sevdiği yiyeceklere, tipik beslenme alışkanlıklarına göre bireysel beslenme planı oluşturulmalıdır. Hastanın sağlık durumu yanı sıra sosyal konumuna, ihtiyaçlarına ve yaşına uygun beslenme programı oluşturulması da önemlidir. Kilo fazlası olan çocuklar ve gestasyonel diabetli kadınlar ayrıca öneme sahiptir ve daha çok ilgi gerektirmektedir. Hedefler normal kan glukozu değerlerine ulaşmak, vasküler ve kardiyak hastalık riskini azaltacak kan lipidleri ve kan basıncı seviyesine ulaşmak, obezite varsa normal BMI sınırına ulaşmak, kişisel beslenme gereksinimlerine cevap vermektir (63, 64).

Şu bilinmeli ki, hastanın yemek istediklerinde ne kadar fazla değişiklik yapılırsa, hasta diyet reçetesine o kadar az uyar (65). Bir çalışmada diabetli hastaların diyetle uymama oranları %62, egzersiz için %85 bulunmuştur (66).

Diyete uyma, tip 2 diyabette glisemik kontrolü sağlamak için temel faktördür. Tip 2 diyabette nefropati ve retinopati olasılığını azaltmada glisemik kontrolün önemi Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS) gösterilmiştir (67).

Tip 2 diyabetlilerde TBT’de beş anahtar nokta göz önünde bulundurulmalıdır:

- Kalori alımı (harcanan kaloriyle dengeli olarak)
- Kilo kaybı, artan fiziksel aktivite ve kilo kontrolü
- Günlük karbonhidrat alımında tutarlılık (yemeklerde vs)
- Besinsel içerik
- Ana ve ara öğünlerin zamanlanması

Kilo vermesi hedeflenen hastalarda, kalori alımında 500-1000 kcal/gün azalma ile yavaş ama progresif kilo kaybı söz konusu olacaktır. Bu amaçla yapılan diyet planlarında, günlük kalori alımının kadınlarda 1000-1200 kcal/gün, erkeklerde ise 1200-1600 kcal/gün’den az olmaması gerekir. Kilo kaybı için seçilmiş hastalarda, ilaç tedavisinden fayda görülmesine rağmen verilen kilonun ilaçların bırakılması ile tekrar geri alınmasının mümkün olduğu da unutulmamalıdır (68). Bu nedenle kalıcı yaşam biçimi değişikliğinin sağlanması birinci derece öneme sahiptir.

Yapılan beslenme programında total kalorinin %45-65’inin karbonhidrattan, %15-20’sinin proteinden, %25-35’inin yağlardan alınması önerilmektedir. Yağlar içinden de doymuş yağların günlük kalori alımında %7’yi geçmemesi gerekmektedir.

Günlük lif alımının artırılması için liften zengin gıdaların tercih edilmesi önerilmektedir.

Kilolu ($BMI \geq 25$ ile 29.9) ve obez ($BMI \geq 30$) olan tip 2 diabetli hastalarda temel vurgu, kilo kaybını teşvik etme ve kalori alımını azaltma üzerinde olmalıdır (69).

Kilo kaybı ve fiziksel aktivite için birincil öneriler, başlangıçtaki kilonun %5 ile 10'unu vermek (70) ve haftanın çoğu gününde en az 30 dakikalık orta şiddette fiziksel aktivite yapmaktır (71, 72).

Yüksek kilolu hastalarda başlangıçtaki kilonun %5 ile 10'u kadar devamlı kilo vermesi serum glukoz, dislipidemi ve hipertansiyon üzerinde uzun süreli olumlu etki oluşturur (70, 71, 73, 74, 75).

Başlangıçtaki açlık kan glukoz konsantrasyonu, ideal glisemik cevaba ulaşmak için gerek kilo kaybı miktarını belirler. Örneğin bir prospektif çalışmada; açlık kan glukozunu normale getirmek için gereken kilo kaybı, eğer başlangıçtaki açlık kan glukozu 108 ila 144 mg/dL (6 ila 8 mmol/L) ise 10 kg (başlangıçtaki kilonun %16'sı); eğer başlangıçtaki açlık kan glukozu değeri 216 ila 252 mg/dL (12 ila 14 mmol/L) ise 22 kg'dır (başlangıç kilonun %35'i) (76).

TBT, kısa süreli ve uzun süreli diyet hedefleri tasarlar. Kilo kaybında istenen sonuçlar ilk 4 ile 6 haftada (kısa süreli) 1,5 ile 3 kg ve uzun dönemde en az 4,5 ile 9 kg'dır (77).

Kilo kaybını desteklemek için ilaç tedavisi ya da kilo kaybı için ameliyat ve ilaç tedavisi; kilo kaybetmede zorluk yaşayan hastalarda makul bir girişim olabilir. Bu yaklaşımın riskleri ve uzun süreli faydaları bilinmiyor. Obezite cerrahisi, BMI'si 35 kg/m² olan diabetli hastalar için uygun olabilir ve glisemik kontrolde önemli gelişme sağlayabilir (62).

Bazı çalışmalar, düşük karbonhidratlı diyetleri desteklemektedir. Kısa-süreli çalışmalarda olumlu sonuçlar (glisemik kontrol, lipit azaltma ve kilo kaybı) bildirilmiştir (78-81).

Tip 2 diyabeti yeni teşhis edilmiş ve yüksek kilolu 215 hastada, uzun süreli (4 yıl) düşük kalorili Akdeniz-stili (≤ 50 kompleks karbonhidratlar, ≥ 30 mono ve polisature yağ) diyeti uygulayan hastaların, düşük yağ (< 30) diyeti uygulayanlara kıyasla, antihiperglisemik ilaç ihtiyacı daha az bulunmuştur (%44'e kıyasla 70) (82). Bir yıl sonra kilo kaybı Akdeniz diyeti verilen hastalarda daha fazladır (fark, 2 kg). Ancak, 3.ve 4. yıllarda iki grup arasında kilo kaybı farkı ortadan kaybolmuştur. Ancak

4 yıllık bu deney boyunca, Akdeniz diyeti uygulanan grupta HDL'de artış ve trigliseridde azalma daha fazla bulunmuştur.

Diğer diyetel faktörlerin önemleri bilinmemektedir. Bunlar; protein, yağ tipi, asit içeren yiyecekler, tanecik büyüklüğü, yiyecek işleme rejimleri, sindirimin etkinliği ve oranı gibi sayılabilir (83, 84).

Aynı miktarda karbonhidrat içeren yiyeceklerin farklı glisemik etkileri olabilir. Genellikle daha yüksek lif içeren yiyeceklerin daha düşük glisemik indeksleri vardır. Bu farklar glisemik indeks ve glisemik kontrol gibi kavramların gelişmesini sağlamıştır.

Tip 2 diyabetli hastalar için düşük glisemik indeks diyetleri, postprandial hipergliseminin kontrolü açısından biraz faydalı olabilir, bu özellikle önceden yüksek glisemik indeks diyeti tüketen bireyler için geçerlidir. Tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylerde yüksek ve düşük glisemik indeks diyetlerini karşılaştırılan bir metaanaliz de, düşük glisemik indeks diyetleri A1C'yi %0.4 ile 0.5 düzeyinde düşürmüştür (85, 86). Bunun sonucunda, düşük glisemik indeks diyetleriyle az bir glisemik fayda sağladığı sonucuna varılmıştır.

Alkol alımı; yiyeceklerle birlikte içildiğinde orta miktarda alkol plazma glukozunu ya da serum insülinini artırmaz; ancak karışık içeceğin alkolsüz unsurunun karbonhidrat içeriği kan glukozunu artırabilir. Alkol almayı seçen hastalar için alım miktarı bayanlarda günlük bir içkiden, erkeklerde iki içkiden fazla olmamalıdır. Alkol yiyeceklerle birlikte tüketilmeli ve kilo vermeye ihtiyacı olan hastalar için alkolden gelecek yüksek kalori dikkate alınmalıdır.

Diğer besinsel faktörler, tüketilen yağ tipi, kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için önemlidir. Tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlar (özellikle omega-3 yağ asitleri) koruyucuyken, doymuş yağ ve trans yağ (hidrojene yağlar) aterojeniktir. Ek olarak, daha yüksek doymuş yağ oranının, tip 2 diyabetli hastalarda yüksek A1C ve insülin direnciyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (87).

Tipik olarak tip 2 diyabetli hastalar önerilenden daha yüksek total yağ, doymuş yağ ve kolesterol tüketirler. Ortalama doymuş yağ alımının yaklaşık kalorisinin %13'ü olduğu rapor edilmiştir (88).

Diyabetin önlenmesi için diyetin tek başına etkilerinin araştırıldığı az sayıda araştırma vardır (61). Kadın Sağlığı Girişimi Diyetel Düzenleme Araştırması (WHIDMT); 48000 postmenopozal (62 yaş) ve yüksek diyabet riski altında

bulunmayan kadınlara rastgele düşük-yağ diyeti (%20 kalori alımı) ya da normal diyet verilmiş. Kilo kaybı ve egzersiz araştırmanın parçası değilmiş. Sekiz yıllık takibin ardından hasta tarafından bildirilen diyabet insidansında hiçbir değişme yokmuş (her iki grupta yaklaşık %7). İki grup arasında kilo farkı 2 kg'dan az bulunmuş. Bu çalışmanın sonucu gösteriyor ki ortalama risk altındaki kadınlarda makrobesin kompozisyonundaki değişiminden ziyade, kilo kaybı diyabetin önlenmesi için daha önemlidir (89).

Kilo kaybı için fiziksel aktivite; glisemik kontrolü sağlamak için de ilk yapılacak şey karbonhidrat alımını kontrol etmektir.

Ayrıca diğer öneriler ise aşağıda sıralanmıştır:

- Bir diyet; meyvelerden, sebzelerden, tam tahıllardan, baklagiller ve düşük yağlı sütten karbonhidrat alımını içermelidir.
- Hem düşük karbonhidrat (günlük 130 gr ya da önerilen diyetten daha az) hem de düşük yağ sınırlı-kalori diyetleri kısa süreli kilo kaybında (bir yıla kadar) etkilidir. Ancak, çok düşük karbonhidrat diyetlerinin uzun süreli güvenilirliği ve kalıcılığı etkisi bilinmemektedir. Ek olarak, karbonhidratların aşırı sınırlandırılması önemli besin alımını ve diyet lezzetini azaltır.
- Total karbonhidrata ek olarak düşünüldüğünde, glisemik indeks ve glisemik yük kullanımı glisemik kontrol için az bir olumlu etki sağlar.
- Doymuş yağ, kalorinin %7'sinden az olmalı ve trans yağ ise en az olmalıdır.
- Total kolesterol günlük 200 mg'dan az olmalıdır.
- Kalorinin %15 ile 20'sinin normal diyetel proteinden olması, önemli böbrek yetmezliği olmayan diabetli hastalar için uygundur. Kronik böbrek hastalığının ilk evrelerinde olan diabetik hastalarda protein alımı günlük 1.0 g/kg'a azaltılmalı ve daha sonraki evrelerde günlük 0.8 g/kg olmalıdır. Yüksek protein diyetleri (kalorinin %20'sinden büyük), kilo kaybı için önerilmemektedir. Çünkü böbrek fonksiyonları üzerinde uzun süreli etkisi bilinmemektedir.
- Lif alımı günlük her 1000 kalorinin en az 14 gramı olmalı; daha yüksek lif alımı glisemik kontrol sağlayabilir.
- Günlük 2300 mg azaltılmış sodyum alımı; semptomatik kalp yetmezliği ve diabetli hastalarda günlük 2000 mg'dan az diyetel sodyum alınmalıdır.

- FDA tarafından konulan günlük seviyeler dahilinde tüketildiğinde şeker, alkol ve besleyici olmayan tatlandırıcılar güvenli olabilir. Yiyeceklerin karbonhidrat içeriği hesaplanırken şeker alkol içeriğinin bir buçuk katı, yiyeceğin toplam karbonhidrat içeriğiyle toplanmalıdır (62, 90).

2.7.2. Fiziksel aktivite ve egzersiz

İdrardaki şekerin hastalar yürüdüğü zaman düştüğünü ilk olarak 600'lü yıllarda Hintli doktorlar kaydetmişlerdir. Diyabet tedavisinde diyetle birlikte egzersizin olması gerektiğini gösteren Allen, 1916'da arkadaşları ile yaptığı çalışmada diyet yanı sıra egzersiz yapmış olan hastalardaki olumlu sonuçları yayınlamışlardır (91).

Surgeon General'ın 1996 tarihli raporunda fizik aktiviteyi; iskelet kaslarının dinlenme halindeki enerji sarfından çok daha fazla enerji gerektiren kasılmalar ile oluşan vücut hareketleri şeklinde tanımlanmıştır. Fiziksel dayanıklılığı arttırmaya yönelik; planlı, yapılandırılmış, tekrarlanan vücut hareketlerine egzersiz denilmektedir. Aerobik egzersiz ritmik, tekrarlanan, büyük kas gruplarının devamlı olarak dakikada en az 10 kere kasıldığı hareket olarak tanımlanmıştır. Örnek olarak yürüyüş, bisiklete binmek, koşu yapmak, yüzmek, su jimnastiği vs. Direnç egzersizleri ise kas gücü ile ağırlığı hareket ettirme veya yük karşısında hareket etme şeklinde tanımlanmıştır. Örnek olarak ağırlık kaldırma veya aletli jimnastik verilebilir (92).

Kilo verme, glisemik kontrol, kardiyovasküler riskleri azaltma haftada 150 dakikalık orta zorlukta fiziksel aktivite ile sağlanabilmektedir. Fiziksel aktivite haftanın en az üç gününe yayılmalıdır. Egzersiz yapılmayan ardışık gün sayısı ikiyi geçmemelidir (93).

Düzenli egzersiz ile kan şekeri regülasyonunun sağlanması yanı sıra kardiyovasküler risk faktörleri de azalmaktadır. Düzenli egzersiz ile yüksek riskli hastalarda tip 2 diyabet önlenebilmektedir (32, 94, 95).

Sedanter yaşam ve diyabet arasında üç bağlantının varlığından bahsedilmektedir: Azalmış enerji harcaması, bu aktiviteler sırasında beslenme ve enerji alımında artış, azalan metabolik hızdır (96).

Tip 2 diabette insülin direncinin ve insülin salgısındaki bozulmanın önemli bir genetik bileşeni olsa da, çevresel ve davranışsal faktörlerden pozitif ya da negatif

yönde etkilenirler. Birçok çalışmada diabeti önlemede egzersizin faydası kanıtlanmıştır (97-102).

Fiziksel aktivite ve tip 2 diyabetle ilgili 10 prospektif kohort çalışmasının meta-analizinde hareketsiz kalmaya kıyasla günlük orta düzeyli fiziksel aktivitenin, hızlı yürümekte dahil olmak üzere, diabetin gelişme riskini azalttığını ortaya koymuştur (103).

Finli Diabet Önleme Çalışmasında; 522 orta yaşlı ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar (55 yaşlarında, 33,2 kg/m²) kilo verme ve egzersizden oluşan değişim ve kontrol grubu olarak ayrılmışlardır (94). Bir yılın sonunda değişim grubunda kilo kaybı 3,5 kg iken kontrol grubunda 0,8 kg olarak saptanmış. Dört yılın sonunda, diyabetin kümülatif insidansı değişim grubunda oldukça düşük bulunmuştur (%11'e karşı %23). Orijinal yaşam şeklindeki değişimin etkisi, çalışmanın bitirilmesinden sonra en az 3 yıl sürmüştür. Dört yılda diabetiz olan hastalar, ek 3 yıl daha takip edilmiş (104). Uzatılan takip süresi boyunca daha fazla yaşam şekli değişimi uygulanmamış. Üç yıl takip süresi boyunca çok güçlü olmasa da, normal yoğun yaşam şeklindeki grupta diabet insidansındaki düşüş devam etmiştir. Sonuç olarak bu çalışmayla tip 2 diyabet riskinin %58 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir.

İkinci deney olan Diabet Önleme Programı (DPP) sonuçları da benzerdir (101). Bu deneyde 25-85 yaşları arasında (ortalama 51 yaş), diyabet için yüksek risk altında olan (2 saatlik açlık plazma glukozu konsantrasyonları 96 ile 125 mg/dL ve 140 ile 199 mg/dL) 3234 obez hasta rastgele 3 ayrı gruba ayrılmıştır:

- 1) Haftada 150 dakikalık egzersiz ve düşük yağ diyetiyle, %7'ye kadar kilo kaybı amacıyla yoğun yaşam şeklini değiştirme grubu.
- 2) Metformin (850 mg günde iki kez) artı diyet ve egzersiz bilgisi alan grup
- 3) Plasebo artı diyet ve egzersiz bilgisi alan grup şeklinde ayrılmış.

Çalışma planlanandan 1 yıl sonra bitirilmiş. Ortalama üç yıl takipte yoğun yaşam şekli grubunda daha az hastada diabet gelişmiştir (Yoğun yaşam şekli değiştirenlerde %14, metformin alanlarda %22, plasebo grupta %29). Yoğun yaşam şekli ve metformin müdahalesi diabetin kümülatif insidansını sırasıyla %58 ve 31 azaltmıştır (101). Yaşam şekli değişimi tüm etnik ve yaş gruplarından bayanlarda ve erkeklerde etkili olmuş. İlk yılda diyet ve egzersiz grubu ortalama 6.8 kg (%7) kilo vermiş. Yoğun yaşam şekli grubunda hastaların analizinde değişimin 3 ögesi arasında

(kilo kaybı, diyet, egzersiz), diyabetin önlenmesi en çok kilo kaybıyla ilişkili bulunmuştur. Her bir kilo kaybı için diyabet riskinde %16 azalma saptanmıştır (105).

Takip çalışmasında; Diyabet Önleme Programı Sonuçları (DPPO), yaşam şekli değişiminin faydaları 10 yıldan fazla süre devam etmiş. Bu çalışmada, DPP'ye kayıt olan hastaların %85'i, uzun süreli takiplere katılmış ve grupça yürütülen yaşam şekli değişim programına katılmışlardır (106). Başta metformin grubunda olan hastalar metformine devam etmiş. Toplam 10 yıllık takip süresince yaşam şekli ve metformin gruplarında diyabet insidansı, plaseboya kıyasla, sırasıyla %34 ve 18 azalmış olarak bulunmuştur.

Çin Da Qing Diyabet Önleme Çalışmasında (CDQDPS) ise; 577 bozulmuş glukoz toleransı olan yetişkin Çinli başvurdıkları kliniğe bağlı olarak kontrol grubu ya da diğer 3 değişim grubuna (diyet, egzersiz, diyet artı egzersiz) paylaştırılmış (107). Altı yıl sonra, diyabet insidansı kontrol grubuna kıyasla diyet, egzersiz ve her iki grupta sırasıyla %31, 46 ve 42 azalmış olarak bulunmuştur. Takip çalışmasının da gösterdiği gibi yaşam şekli değişiminin etkisi çalışmadan sonrada sürmüştür (takip çalışmasına katılanların %98'inde uygulanmış) ve kontrol grubundakilere göre daha düşük kümülatif diyabet insidansı saptanmıştır (108). Sonuç olarak, bozulmuş glukoz toleransı olan Çinliler arasında da, yaşam şekli değişiminin etkili olduğu gösterilmiştir.

2.7.3. İlaç çalışmaları

Yaşam şeklini değiştirmede başarısız olan ya da bu mümkün olmayan yüksek risk altındaki hastalarda tip 2 diyabet riskini azaltmak için ilaç tedavisi yardımcı olabilir.

Bazı ilaç tedavilerinin diyabetin başlangıcını önlemekten çok ertelediği mi konusu net değildir. Etkili ve ucuz olan yaşam şekli değişimi, önlemede başlangıç tedavisi olarak kabul edilebilir (109).

Metformin, thiazolidinedionlar ve alfa-glukosidaz inhibitörlerinin önleyici etkileri görülmüştür. Yinede, thiazolidinedionların yan etkileri ve fiyatı, alfa-glukosidaz inhibitörlerinin ise gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Metformin nispeten daha ucuz, güvenli, genç ve obez bireylerde özellikle etkilidir (110).

Metformin, IGT'li hastalarda tip 2 diyabet riskinin düşürülmesinde etkilidir. Bu etkisi, yukarıdaki IGT'li obez hastaların Diyabet Önleme Programında gösterilmiştir (101). Metformin tüm etnik gruplarda bayanlarda ve erkeklerde etkiliyken, fakat kilosu düşük olanlarda ve yaşlı hastalarda nispeten etkisizdir (111).

Metformin yaşam şekli değişiminden daha az etkili olsa da, DPP çalışması metforminin genç ve obezlerde, özellikle gestasyonel diyabet öyküsü olan bayanlarda diyabet riskini azaltıcı etkisi olduğunu göstermiştir (112).

ADA, tanımlanmış IGT ve IFG'si olan, BMI'si 35 kg/m²'den büyük olan ve 60 yaşın altındaki bireylerde diyabeti önlemek için metformin önermektedir (36). Diğer metformin kullanmaya adaylar ise IGT ve IFG'li bireylerde; diyabet için fazladan risk faktörlerinden birisinin bulunmasıdır (yüksek trigliserid, düşük HDL, ailede DM öyküsü, hipertansiyon ve %6.0'dan büyük A1C gibi).

Thiazolidinedionlar; IGT'li hastalarda, kaslar tarafından glukoz kullanımını artırır, hepatik glukoz üretimini azaltır ve insülin salgılanmasını artırır. Risk altındaki hastalarda tip 2 diyabeti önlemedeki faydaları, en azından tedavi devam ederken, birçok deneyde görülmüştür (113, 114, 115).

Rosiglitazone ve Ramipril Tedaviyle Diyabeti Azaltma (DREAM) Çalışmasında; günlük 8 mg rosiglitazonun hem IGT'li hem de IFG'li 5000'in üzerindeki denekte, diyabeti önlediği ya da ertelediği görülmüştür (115). Rosiglitazon, DPP deneyindeki metformine göre daha az diyabet insidansı ile ilişkili olsa da yan etkileri nedeniyle kullanımdan çekilmiştir. Kullanımdan çekilmeden önce yan etkileri [sıvı tutulumu, kilo alımı, kalp yetmezliği, MI (Myokard İnfarktüsü)] ve yüksek fiyatı nedeniyle diyabetin önlenmesinde rosiglitazone önerilmiyordu.

Troglitazon Diyabet Önleme Çalışması (TRIPOD) ise gestasyonel diyabet tanısı olan 235 bayanla yapılmış. Troglitazon karaciğer toksisitesi nedeni ile daha sonra piyasadan geri çekilmiştir. Çalışma sonunda plasebo grubunda %12,3; troglitazon grubunda ise %5,4 oranında tip 2 diyabet geliştiği görülmüştür. Bu tedavinin diyabet riskinde %56 rölatif risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Tedavi bırakıldıktan sekiz aydan uzun bir süre sonra, ilacın koruyucu etkisinin sürdüğü gözlenmiştir (116).

Diyabetin Önlenmesinde Pioglitazone (PIPOD) çalışması (117) konsept olarak TRIPOD çalışmasıyla aynıdır. Bu çalışmanın sonucunda da diyabetin önlenmesinde pioglitazone kullanımını önerilmemiştir.

İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitusu Önleme Çalışmasında (STOP-NIDDM) alfa-glukosidaz inhibitörü olan akarboz kullanılmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan 1429 hasta ortalama 3 yıl, akarboz (100 mg günde 3 kez) ya da plasebo gruplarına rastgele dağıtılmış. Akarboz, IGT'si olan kişilerde diabet riskini %32 azaltmış. Fakat akarboz kolundaki hastaların %19'u gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmış, plasebo grubunda gastrointestinal yan etkiler ise %5 olarak bulunmuştur. Aynı deneyde akarboz; IGT'li hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmış, ancak bu daha fazla ispatlanması gereken bir bulgu olarak kalmıştır (118).

Erken Diyabete Müdahale Programında (EDIP), yüksek risk altında olan ancak daha önceden teşhis koyulmamış 219 katılımcıya, oral glukoz toleransı testiyle erken diabet teşhisi konulmuş (119). 5 yıl takip sonucunda günde 3 kez 100 mg akarboz postprandial hiperglisemiyi azaltsa da açlık hiperglisemisinin ilerleyişini önemli ölçüde azaltmamıştır. Akarboz IGT'li bireylerde diyabeti önlemede etkili ve birçok ülkede bu nedenle izinli olsa da, uzun süreli uyum yetersizliği ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Orlistat; obezite tedavisinde etkisini araştıran 4 yıllık bir deneyde plaseboya kıyasla tip 2 diyabete ilerleyişi azaltmış (120). Ancak ilacı yarıda bırakma oranı yüksek bulunmuş ve orlistat grubundaki hastaların %91'inde gastrointestinal yan etkiler görülmüştür. Üç deneyin toplu analizi, plaseboya kıyasla orlistatin, IGT'li hastalarda diyabete ilerleme riskini azalttığını göstermiştir (121). Diyabeti önlemek için orlistat kullanımı, gastrointestinal yan etkiler ve kilo kaybı sağlamada uzun süreli devamlılığının olmaması nedeniyle kısıtlıdır.

Valsartan ve nateglinid'in kullanıldığı Bozulmuş Glukoz Toleransında Nateglinid ve Valsartan Çalışmasında (NAVIGATOR), kardiyovasküler hastalık için bir ya da daha fazla riski ve bozulmuş glukoz toleransı olan yaklaşık 9300 hasta nateglinite ya da plasebo gruplarına ayrılmış (122). Tüm hastalar ayrıca yaşam şekli düzenleme programına alınmış. Ortalama 5 yıllık takibin ardından nateglinide grubunda diyabet insidansı ve kardiyovasküler verilerde bir değişme saptanmamış. Genişletilmiş bileşik kardiyovasküler verileri (kardiyovasküler nedenlerle ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme, unstabil angina nedeniyle hastaneye yatırılma ya da arteriyel revaskülarizasyon) ise nateglinid ve plasebo gruplarında

sırasıyla %14,2 ve 15,2 olarak görülmüştür. Bu nedenle, nateglinid diyabeti önlemede etkili değildir ve önerilmez.

Anjiyotensin II inhibitörü; Anjiyotensin II üretimi ya da aktivitesinin inhibisyonu, insülin duyarlılığında artış ve kan akışında yükselme sayesinde pankreasta koruyucu etki gösterir (123-126).

DREAM çalışmasında, bozulmuş açlık glukozlu ya da bozulmuş glukoz toleranslı 5300 hastada ramipril ya da plasebo gruplarına rastgele dağıtılmış (127). Ramipril (ortalama 3 yıl, günde 15 mg) diyabet insidansını önemli ölçüde azaltmamıştır. Ramipril tedavisi, glukoz yüklenmesinden 2 saat sonra plazma glukoz seviyesinde önemli düşüş sağlamamış fakat açlık glukozunu da yükseltmemiştir.

NAVIGATOR çalışmasında ise, bir ya da daha fazla kardiyovasküler hastalık riski ve bozulmuş glukoz toleransı olan yaklaşık 9300 hasta valsartan (160 mg/günlük) ve plasebo gruplarına rastgele dağıtılmış (128). Ayrıca tüm hastalar diyabet riskini azaltmak için düzenlenen yaşam şekli değişimi programına katılmış. Ortalama 5 yıllık takibin ardından, valsartan grubunda diyabet gelişimi daha az görülmüştür.

Diyabeti önlemede ACE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri ya da ARB'ler (Anjiyotensin Reseptör Blokeri) önerilmesede, ACE inhibitörleri ve ARB'ler diyabet için yüksek risk altındaki hastalarda hipertansiyon tedavisi için en uygun ilaçlardır.

Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışması (HERS); koroner damar hastalığı olan postmenopozal kadınlarda, hormon replasman tedavisinin sekonder korumadaki etkisini incelemiştir. Çalışmada koroner kalp hastalığı üzerinde, östrojen ve progestin tedavisinin birlikte uygulanmasıyla plasebonun etkileri karşılaştırılmış. Çalışmaya katılan 2783 kadının 734'ü diyabetik, geri kalan 2029 kadın ise normoglisemi ya da bozulmuş glukoz toleransı varmış. Kümülatif tip 2 diyabet insidansı plasebo grubunda %9,5 ve östrojen ve progestin grubunda ise %6,2 olarak bulunmuştur (129).

Kadın Sağlığı Girişimi Kombine Östrojen-Progestin (WHI) deneyinde benzer sonuçlar elde edilmiş (130). Bu çalışma randomize, çok merkezli büyük bir çalışma olup sağlıklı kadınlarda primer korumada yarar/risk oranını araştırmış. Ortalama 5.6 yıl takibin ardından iyileştirilmiş diyabetin kümülatif insidansı hormon grubunda %3,5; plasebo grubunda %4,2 bulunmuş. BMI ve bel çevresi değişimlerine uyum

sağladıktan sonra hasar oranındaki değişme daha da küçülmüştür. Bu nedenle kombine HRT tip 2 diyabet mellitus riskini azaltabilir sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak; IGT ve IFG'li bireylerde değişimin amaçları diyabetin önlenmesini ve KVH riskinin azalmasını içerir. Klinik deneyler; yaşam şekli değişiminin diyabetin önlenmesi ve KVH risk faktörleri için olumlu etkileri olduğunu gösteriyor. IGT'li ve IFG'li kişilere yaşam şekli değişimi birincil girişim olarak önerilmektedir (36).

Amaç:

- Az miktarda kilo kaybı (vücut ağırlığının %5-10'u kadar)
- Orta yoğunlukta egzersiz (günde 30 dakika)
- Sigarayı bırakmak

Farmakolojik maddeler de diyabeti önleyen ya da erteleyebilen etkiler gösterir, ancak KVH risk faktörleri üzerinde etkileri net değil ve kardiyovasküler durumlar üzerindeki uzun süreli etkileri bilinmiyor. Üstelik diyabet gelişene kadar kısıtlayıcı tedavilere karşı erken farmakolojik tedavilerin uzun süreli faydaları ve maliyet etkinliği kanıtlanmamıştır (110).

Etkililiği, düşük fiyatı ve uzun süreli güvenliliği nedenleriyle ADA; 60 yaşın altındaki ve 35 kg/m²'den büyük BMI'si olan ya da daha fazla risk faktörü olan IFG ve IGT'li bireylerde diyabetin önlenmesinde metformini öneriyor (131).

Metformin için değerlendirilen kişilerde IFG ve IGT kanıtlanmalı, metforminle tedavi edilen hastalar yılda iki kez A1C değerlendirmesi dahil olmak üzere gözetim altında tutulmalıdır.

IFG veya IGT'li bireyler makrovasküler hastalıklar için (koroner kalp hastalığı gibi) büyük risk altındadırlar. Hem IGT hem IFG'li hastalar ise daha büyük risk altındalar. Amaç kimlerin tip 2 diyabet için yüksek risk altında olduğunu ve kimlerin kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerini taşıdıklarını belirlemektir (131).

2.8. Tatlandırıcılar

Tatlılık insanda var olan en önemli tat duyusundan biridir. Tatlı bileşikler insanda pozitif bir haz duygusunu teşvik ederler. Tatlılık, suda çözünen maddelerin dil üzerinde bulunan tat reseptörleri ile etkileşimi sonucu uyarımın sinir hücreleri vasıtasıyla beyne ulaşmasıdır. İnsan dilinde 500 bin kadar tat hücresi, 4060 kadar da tat tomurcuğu bulunmaktadır. Dil papillası üzerinde yer alan bir tat hücresinin ömrü

yaklaşık on gündür. Tatlılık duygusu gıda tadıldıktan hemen veya 1-2 dakika sonra başlar ve 1-30 dakika sürebilir (132, 133).

Tatlı tadı veren moleküllerin başında karbonhidratlar gelmektedir. Ancak bütün karbonhidratlar tatlı değildir. Karbonhidratların D-izomerleri tatlı iken L-izomerleri tatlı değildir. Tatlılık şekerlere özgü değildir. Aminoasitlerin D-izomerleri genellikle tatlıdır. L-izomerleri ise tatsız ve acıdır. Aspargin, valin ve triptofanın D şekilleri tatlıdır. Bunların dışında glikoller, alkoller, aldehitler, ketonlar, sülfonik asitler, kurşun ve berilyumun inorganik tuzları da tatlı tada karşı sinirler üzerinde uyarıcı etki yapmaktadır (134).

İkinci Dünya Savaşı sırasındaki şeker kıtlığı ve kadınlardaki estetiğinin ince bedene değişmesi de yapay tatlandırıcı kullanımını arttırmıştır (135). Bu zaman içinde, diyet soda şişeleri üzerindeki “yalnızca şeker alımı kısıtlı olan kişiler içindir” yazısı, “şeker alımını kısıtlamak isteyen kişiler içindir” yazısına dönüşmüştür (136).

Aşırı kilo alımı / obezite gibi sağlık endişelerinden dolayı birçok tüketici kalori alımını kontrol etmek ve şeker tüketimlerini azaltmak amacıyla alternatif tatlandırıcılara yönelmiştir. İki grup tatlandırıcı vardır: Birinci grup yapay tatlandırıcılardır; neredeyse hiç enerji sağlamazlar ve bazen besleyici olmayan tatlandırıcılar olarak bahsedilirler. İkinci grup ise şeker yerine geçerler, enerji verirler ve bazen besleyici tatlandırıcılar olarak anılırlar (137).

2.8.1. Besleyici değeri olan tatlandırıcılar

En yaygın olarak kullanılanları: Sakkaroz, glukoz, fruktoz, dekstroze, bal ve pekmezdır.

Sakkaroz: Sakkaroz (çay şekeri) glukoz ve fruktozdan oluşan bir disakkarittir ve 4 kcal/g (yaklaşık 16 kcal/çay kaşığı) enerji sağlar. Ticari olarak sakkaroz işlemden geçirilen şeker kamışından ya da şeker pancarından elde edilir. Melas sakkarozun en az rafine edilmiş şeklidir (138).

Glukoz: Glukoz altı karbonlu bir monosakkarittir. Gıda sanayisinde nişastadan elde edilen glukoz şurupları; sıvı ve kurutulmuş olarak iki çeşide ayrılmaktadır (139).

Fruktoz: Monosakkarit olan fruktoz 4 kcal/g enerji sağlar. Fruktoz sakkarozun bir parçasıdır. Meyvede bulunur. Yiyecek ve içeceklere yüksek fruktozlu mısır şurubu olarak ya da kristal şekilde eklenir. Fruktoz, mısır nişastasındaki dekstrozun izomerizasyonu yoluyla üretilir. Fruktoz; tadı, rengi arttıran işlevsel özellikleri ve

tatlandırıcı gücü nedeniyle birçok yiyecek ve içecekte sakkarozun yerini almıştır. Fruktoz ayrıca sakkarozun ve diğer besleyici olmayan tatlandırıcıların tatlılık potansiyellerini artırır (138). Emilim şekli yüzünden, fruktoz alımı, kan glukozunda sakkarozu dayalı tatlandırıcılardan daha yavaş bir artışa sebep olabilir (140).

Dekstroz: Dekstroz, glukozun kristal formudur ve tüm canlı metabolizmalarının temel enerji kaynağıdır. Genel olarak "üzüm şekeri" veya "kan şekeri" olarak anılan dekstroz, doğada yaygın olarak bulunur. Dekstroz, ticari olarak nişastanın hidrolize edilmesinden sonra, saflaştırılması, konsantre edilmesi ve sonra da kristalleştirilmesi ile üretilir (139).

Şeker Alkolleri: Şeker alkolleri besleyici tatlandırıcılar gibi kullanılır. Enerji vermelerine rağmen (1 g=1,5-3 kcal) basit şekerlerden daha yavaş emilir ve glukozu dönüşür. Bununla birlikte büyük miktarlarda kullanımı diabetliler için çok fazla avantaj sağlamaz. Fazlası ishale neden olur (138). Şeker alkolleri meyvelerde ve sebzelerde doğal olarak bulunur; ayrıca üreticiler tarafından birçok üründe enerji içeriği düşük bileşen olarak kullanılır. Şeker alkollerinin glisemik indeksi düşüktür. Vücut şeker alkollerini yavaş bir şekilde emdiği için, kan glukoz seviyesinin yükselmesi diğer şekerlere göre daha yavaş gerçekleşir. Fazla tüketildiklerinde bağırsaklarda gaz oluşumu ile ishal gibi yan etkileri şeker alkollerini yapay tatlandırıcılardan daha az ilgi çekici kılar (137).

En önemli türleri; sorbitol, mannitol, ksilitol, izomalt ve laktitoldur. Bir gıda maddesinin içeriğinde şeker alkolleri varsa, etikette belirtilmeli ve her bir şeker alkolü hesaba katılarak o ürünün gerçek kalori değeri hesaplanmalıdır (138).

2.8.2. Besleyici değeri olmayan tatlandırıcılar (Yapay tatlandırıcılar)

Yapay tatlandırıcıların bulunmasını, laboratuvar hijyen kurallarını ihlal ederek, çoğu zaman yanlışlıkla örneklerin tadına bakan birkaç cesur bilim insanına borçluyuz (141).

Şekerden daha tatlı olan bu maddeler çok düşük miktarlarda ve gıdaları tatlandırmak için kullanılırlar (142). Besleyici olmayan tatlandırıcılar kilo yönetiminde, kan glukozunun kontrolünde ve diş çürüklerinin önlenmesinde yardımcı olabilir. Gıda endüstrisinde birçok kuvvetli tatlandırıcı birbiriyle karıştırılarak kullanılmaktadır. Karıştırma, tatlılığın artmasını, gerekli tatlandırıcı miktarının azalmasını ve tam tatlı tadın gelişmesini sağlar. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)

dört tane besleyici olmayan tatlandırıcıyı onaylamıştır ve bunları gıda katkı maddeleri olarak denetler. Bunlar; sakkarin, aspartam, asesülfam-K ve siklamattır (137).

Sakkarin: En eski yapay tatlandırıcı, sakkarin, ilk defa 1879'da Johns Hopkins Üniversitesi'nde Ira Fahlberg ve Charles Remsen tarafından kömür katranı türevleri üzerinde çalışırken bulundu (143). Sakkarin ilk önce antiseptik ve gıdaları koruyucu madde olarak kullanılmış, ama tatlı tadı kısa süre içinde şeker yerine kullanılan ucuz bir tatlandırıcı olarak kullanılmasına yol açmıştır. Sakkarin sakkarozdan 200-700 kez daha tatlıdır. Hiç enerji vermez, çünkü vücutta metabolize edilemez. FDA, sakkarinin günlük kullanımının kişi başına 50 mg olduğunu tahmin etmektedir. Gıda Katkı Maddeleri Uzmanlar Komitesi (JECFA) sakkarin için İzin Verilen Günlük Alım miktarını (ADI) 5 mg/kg olarak belirlemiştir. Kullanımdaki azalmaya rağmen, sakkarin dünyada en çok kullanılan, en düşük fiyatlı ve çok kuvvetli bir tatlandırıcıdır (137).

Siklamat: Siklamat 1937'de Illinois Üniversitesi Kimya Bölümü'nde Michael Sveda tarafında bulunmuştur. 1949'da FDA tarafından onaylanan siklamat sıçanlarda mesane kanserine yol açtığını gösteren bir araştırmaya dayalı olarak 1969'da yasaklanmıştır (144). Amerikan Ulusal Araştırma Konseyi siklamat hakkındaki araştırmaları tekrar gözden geçirerek siklamatin ve metabolitlerinin kansere sebep olmadığı sonucuna varmıştır. FDA, Kanser Değerlendirme Komitesi 1982'de birçok bilimsel kanıt incelemiş ve siklamatin kanserojen olmadığı sonucuna vararak 1985 yılından itibaren siklamatin kullanımına tekrar onay vermiştir (144). Bu tatlandırıcı sakkarozdan 30 kez daha tatlıdır. Siklamat ısıya dayanıklıdır. Siklamat için ADI değeri 11 mg/kg'dır (140).

Siklamat sakkarinden daha az tatlı ve daha pahalı olmasına rağmen, gıda endüstrisi ve birçok tüketici tarafından nerdeyse en ideal şeker alternatifi olarak değerlendirilmektedir. En büyük avantajı sakkarinin tadımından sonra ağızda kalan acı tadın siklamatta hissedilmemesidir. Siklamat; hem sıvı hem de kuru gıda uygulamalarında kullanılabilir ve tatlılığı ısıtıldığında veya dondurulduğunda kaybolmaz (145).

Asesülfam-K: 1967'de Kari Clauss ve Harold Jensen tarafından diğer yapay tatlandırıcılar gibi tesadüfen bulunmuştur. İsimdeki "K" potasyumun sembolüdür. 1983'ten beri Avrupa'da kullanılmaktadır. FDA asesülfam-K'yı 1988'de onaylamış ve ADI değeri olarak 15 mg/kg'ı önermiştir. Asesülfam-K sakkarozdan yaklaşık 200

kez daha tatlıdır. Diğer besleyici ve besleyici olmayan tatlandırıcılar ile birlikte asesülfam-K'nın karıştırılması tatlılık potansiyelini artırırken acı tadı azaltabilir (138). Asesülfam-K fırın ürünlerinde kullanılabilir çünkü ısıya maruz kaldığında tatlılığını kaybetmez (137).

Neotam: Neotam en son bulunan yapay tatlandırıcıdır. FDA neotamı 2002'de hem hayvanlar hem de insanlar üzerinde yürütülen 110'dan fazla güvenli araştırmayı teftiş ettikten sonra onaylamıştır. Oldukça kuvvetli bir tatlandırıcıdır. Sakkarozdan yaklaşık 8000 kez daha tatlıdır. Neotam, aspartam gibi fenilalanin ve aspartik asit içerir. Aspartamdan farklı olarak, neotam ek bir yan gruba sahiptir. Bu basit farklılık fenilketonüri (PKU) hastalar için büyük bir avantaj oluşturur. Çünkü bu yan grup normal olarak fenilalanin ve aspartik asidi ayıran sindirim enzimlerini bloke eder. Sonuç olarak, amino asitler emilemez ve neotamın PKU'lu bireyler için etikette uyarı taşımaya gerek kalmaz (137).

Sukraloz: FDA onayını 1998'de hem hayvanlar hem de insanlar üzerinde yürütülen 110'dan fazla güvenli araştırmanın kontrolünden sonra elde etmiştir. Sakkarozdan 600 kat daha tatlıdır (145).

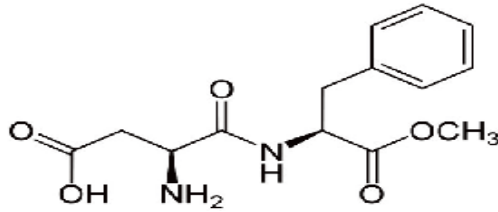
Sakkarozdaki üç hidroksil grubunun yerine, üç klor bağlanarak elde edilir. Vücut sukralozu karbonhidrat olarak tanımadığı için gastrointestinal sistemden sindirilmeden geçer. Isıya karşı son derece dayanıklıdır (146). Tavsiye edilen günlük alım miktarı 0-15 mg/kg'dır (137).

Buraya kadar anlatılan hastaların tatlandırıcıların ADI değerleri ve tatlılık oranları Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Yapay tatlandırıcıların ADI değerleri ve tatlılık oranları.

Tatlandırıcılar	Tatlılık Derecesi (Sakkaroz=1)	Enerji (kcal/kg)	ADI (mg/kg)
Sakkarin	200-700	0	5
Aspartam	160-220	4	50
Siklamat	30	0	11
Asesülfam-K	200	0	15
Neotam	8000	0	-
Sukraloz	600	0	15

Aspartam (L-aspartil-L-fenilalanin metil ester): Yeni yapay tatlandırıcılar için FDA'dan onay alınmadan önce yoğun güvenlik testleri istenir. 1965'de Searle'de James Schlatter aspartamı keşfetti (147). Kendisi yeni ülser ilaçları yapmaya çalışıyordu. Aspartam metanol omurgasına bağlanmış, fenilalanin ve aspartat adındaki iki amino asitten oluşmaktadır. Genellikle değişmeden çıkarılan diğer yapay tatlandırıcıların aksine, aspartam metabolize olabilir. Bu nedenle, tümüyle kalorisiz değildir (4 kcal/g) ve PKU olan insanlara yasaktır (148). Sindirim sisteminde, enzimler aspartamı üç bölüme ayırırlar. Vücut parçalanma sonucu meydana gelen iki amino asidi absorblar (146).



Şekil 2.1. Aspartam.

Monsanto 1984'de Searle'i satın aldı ve onu NutraSweet'e çevirdi. Aspartamın patenti 1992'de sona erdi. Türdeş üretici rekabeti arasında NutraSweet neotamı geliştirdi ve 2002'de onay aldı (149).

Aspartam sukrozdan yaklaşık 200 kat daha tatlıdır. Bir seferde çok küçük bir miktar alındığı için, kalori katkısı ihmal edilebilir düzeydedir. FDA aspartam kullanımını önce kuru yiyeceklerde 1981'de onayladı, daha sonra 1996'da genel tatlandırıcı olarak onayladı. Kullanımı Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerikan Tıp Derneği (AMA), Amerikan Diabet Derneği (ADA) ve FDA tarafından onaylanmıştır. FDA tarafından belirlenen ADI 50 mg/kg'dır (PKU hastaları hariç). Aspartam; içeceklerde, jelâtinli tatlılarda, çikletlerde ve tatlı bisküvilerin sosları ile dolgularında kullanılır. Dış çürüklerine neden olmaz. Uzun süre ısıya maruz kaldığında tat kaybı olabilir (137).

Bu tatlandırıcı fenilalanin tüketimine katkıda bulunduğundan aspartam içeren ürünler, kalıtımla geçen PKU hastalığı olan insanlar için uyarı etiketi taşımalıdır. PKU'lu kişiler fazla fenilalanini yok edemezler (140).

Aspartam yüksek yoğunluklu tatlandırıcılar arasında tektir, çünkü sindirim esterazları ve peptidazları tarafından üç normal diyet elemanına metabolize edilir: Aspartik asit, fenilalanin aminoasitleri ve metanoldür. Bu maddeler et, süt, meyve ve sebzelerden de türetilirler. Vücut tarafından aynı metabolik yolla kullanılırlar. Üstelik bildiğimiz yiyecek ve içeceklerle aspartam ile olduğundan daha fazla alınırlar. Örneğin bir bardak yağsız süt aynı miktarda %100 aspartam ile tatlandırılmış bir meşrubattan 6 kat daha fazla fenilalanin ve 13 kat daha fazla aspartik asit içerir, bir bardak domates suyu ise 6 kat daha fazla metanol içerir. Resmi onaydan önce ve sonra yapılan bilimsel çalışmaların çoğu bu komponentlerin güvenilirliği üzerinedir (150).

Aspartamın resmi onayından önce akut, subkronik ve uzun dönemde; toksisite, karsinogenesite, genetik ve reproduktif toksisite, teratojenesite değerlendirmesi için bir seri toksikoloji çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar aspartamın; toksik, karsinojenik, mutajenik, teratojenik olmadığını ayrıca üreme-gelişme üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Diğer çalışmalar da santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, endokrin ve üreme sistemleri gelişimine etkisi olmadığını göstermiştir (151).

Bunların yanısıra insanlarda sağlıklı kişiler, bebekler, çocuklar, adolesanlar, fenilketonüri heterozigotları, obez kişiler ve diabetiklerde metabolizma ve tolerans çalışmaları yapılmıştır. Aspartamın güvenilirliğini destekleyen bu geniş veri tabanı dünya çapında resmi kurumlar, uzman komiteleri tarafından değerlendirilmiş ve tatlandırıcı olarak kullanılmasının güvenilirliği kesinleşmiştir. Resmi onaydan sonraki yirmi yıl boyunca de aspartam dünya üzerinde yüz milyonlarca kişi tarafından güvenle kullanılmıştır (150).

Son çalışmalarda Amerikan genel popülasyonunda ortalama günlük aspartam tüketimi; %90 oranında aspartam kullanan grupta 3 mg/kg/gün; 2-5 yaş arası çocuklarda ise 2,5-5 mg/kg/gün bulunmuştur (152). Değişik ülkelerde metodoloji değiştiği için değerlendirmede fark görülmesine rağmen Amerikan toplumu için 50 mg/kg/gün, diğer ülkeler için 40 mg/kg/gün olan kabul edilebilir günlük tüketim düzeyinin oldukça altındadır (152, 153).

Aspartam metabolizması üzerine bir yaşındaki çocuklar, sağlıklı erişkinler, erişkin fenilketonüri heterozigotlar, fenilketonüri homozigotlar, monosodyum glutamata duyarlı kişilerde; akut- bolus dozları, tekrarlanan dozlar, yemeklerle doze etme, monosodyum glutamatla doze etme gibi çeşitli deneme çalışmaları yapılmış. Bu çalışmalarda; %90'lık tüketim grubu tarafından alınan miktarın çok üzerindeki aspartam dozlarında bile aspartatmın, fenilalanin ve metanol konsantrasyonları güvenli sınırlarda kalmıştır (152).

Aspartamın fenilalanin komponentinin beyin fonksiyonlarını değiştirebileceği; sonuçta başağrısı, konvülsif nöbetler, davranış ve ruhsal durum değişiklikleri, kognitif fonksiyon değişiklikleri yapabileceği iddia edilmiştir. Aspartamın fenilalanin/ büyük nötral aminoasit oranını arttırarak fenilalaninin beyne girişini selektif olarak arttıracaağı, bu artışın tirozin ve triptofan girişini azaltacağı, bunun da beyin nörotransmitter konsantrasyonlarında bozukluklar ile sonuçlanabileceği söylenmiştir. Yapılan alışmalar böyle etkisinin olmadığını göstermiştir (150, 154).

Kontrollü klinik çalışmalarda aspartamın bir allerjen olmadığını kesin olarak gösterilmiştir (152).

Aspartam tüketimi ile beyin tümörleri arasında alaka olmadığı üzerine bilimsel bir konsensus sağlanmışır (150).

Aspartamın potansiyel olarak duyarlı popölasyonlarda kullanımı; fenilketonüri heterozigotlarındaki çalışmalar, aspartamın %90 oranındaki tüketim düzeyinin çok üzerinde olan miktarlarında bile plazma fenilalanin konsantrasyonlarının güvenli olduğunu göstermiştir. Parkinson hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalığı olan kişilerde de güvenli olduğu kanıtlanmışır (150, 154).

Aspartamın iştah, gıda alımı ve ağırlık kontrolü üzerine etkisi; motive kişilerde diyete kalori eklemeyen vücut ağırlığının kontrolünü kolaylaştırarak yiyeceklere tatlılık ve lezzet katarlar.

Aspartamla FDA tarafından, anektod olarak bildirilen semptomlar Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Aspartamla bildirilen semptomlar.

Bildirilen semptom	Yakınmaların Oranı (%)
Başağrısı	19
Baş dönmesi/denge	7.5
Ruhsal durumda değişiklik	6.7
Bulantı veya kusma	6.6
Karın ağrısı ve kramplar	4.7
Görme bozukluğu	3.7
İshal	3.4
Nöbet ve konvülsiyonlar	3.0
Hafıza kaybı	2.6
Yorgunluk, zayıflık	2.5
Diğer nörolojik	2.4
Döküntü	2.3
Uyku problemleri	2.1
Ürtiker	2.0
Kalp hızında değişiklik	1.9

FDA-1995

2.9. İncretinler

GLP-1 ve GIP (=inkretinler) oral glukoz alımından sonra insülin sekresyonunu uyaran, sırasıyla enteroendokrin L ve K hücrelerinden salınan peptid hormonlardır (155). Karbonhidratların, bağırsak lümenindeki L hücrelerinden GLP-1 ve K hücrelerinden GIP salınımını nasıl başlattığı bilinmemektedir (156). Çünkü i.v. glukoz uygulaması GLP-1 sekresyonunu indüklememektedir (157). Öyle görünüyor ki bağırsak lümeninin içindeki glukoz bağırsak lümeninin yüzeyi ile ilişkiye geçmesi sekresyonu stimüle etmektedir.

Sağlıklı insanlarda GLP-1 ve GIP postprandiyal insülin yanıtının en az %50'sinden sorumludur (158).

Farmakolojik dozlarda GLP-1 glukoz salgılanmasını inhibe eder, mide boşalmasını yavaşlatır ve iştahı baskılayarak uzun vadede kilo kaybına neden olur (159).

GLP-1 tip 2 diabetes hastalarında insülinotropik etkileri korumuştur (160). İnsülin sentezi ile pankreas β -hücrelerinden insülin salımını uyarırlar; aynı zamanda β -hücre

büyümesini ve sağkalımını da desteklerler (161, 162). GLP-1 hem birinci safha hem de ikinci safha glukoz insülin cevabını tamir eder (163). Bu fonksiyonlar göz önünde tutulduğunda, diabetes tedavisinde inkretinlerden yararlanılması konusuna büyük bir ilgi mevcuttur. Ancak dolaşımdaki kısa yarı-ömürleri bunu sınırlamaktadır (164).

Dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) enzimi tarafından N-terminal yıkım nedeniyle GLP-1'nin bir iki dakikalık yarılanma ömrü vardır (165). Bu, farmakolojik çalışmalarda durağan seviye yakalamak için GLP-1'in sürekli infüzyonunu gerektirir (166).

GLP-1'e dayalı terapiler; glukoz bağı insülin salgısının gelişmesi, yavaşlayan gastrik boşaltım, postprandiyal glukozun düzenlenmesi ve yiyecek alımında azalma gibi birçok mekanizma yoluyla glukoz kontrolünü etkiler. Hipoglisemiye neden olan terapilerin yokluğunda, hipoglisemiye neden olmazlar (167). GLP-1'in yavaş gastrik boşaltım etkisi, mide bulantısı ve kusma yan etkileri nedeniyle; GLP-1 ve analoglarıyla terapi kilo kaybına yol açar. Diabetes olmayan hastalarda GLP-1'in kilo verme rolü hala araştırılmaktadır.

GLP-1 ince bağırsağın L-hücrelerinde proglukagon geni tarafından üretilir (168).

Yağ asitlerinin, G-protein-eşleşmiş reseptörlere (GPR'ler) bağlandığı ve inkretin seviyelerini in vitro ve in vivo arttırdıkları gösterilmiştir (169, 156, 170). Özellikle, GPR40 ve GPR120'nin enteroendokrin hücrelerde kalsiyum girişini arttırarak "yağ" algılanmasında rol oynadığı bildirilmiştir.

Kolesistokinin (CCK) ve GLP-1'in insanlarda önemli tokluk peptidleri olduğuna inanılmaktadır (171-175) ve CCK'nin yüksek dozlarda fenilalanine yanıt olarak salgılandığı gösterilmiştir (176).

Tip 2 diabetes GLP-1 seviyeleri azalmıştır ve tip 1 diabetlilerde de GLP-1 regülasyonu anormal olabilir (177).

Tip 1 diabetes tedavisinde GLP'nin rolü incelenmektedir. Fakat ne iyi tanımlanmıştır, ne de tip 1 diabetes kullanmak üzere onaylanmış GLP-1'e dayalı terapi vardır (178). Bu nedenle tartışma tip 2 diabetes onaylanan kullanımıyla sınırlıdır.

GlP-1 analogları: Exenatit; Exendin-4, Gila canavarı (Heloderma suspectum) salyasında doğal olarak oluşan bileşendir ve GLP-1 ile %53 benzer özellikler taşır (179). DPP-IV yıkımına dayanıklıdır ve bu nedenle uzatılmış yarılanma ömrü vardır (180).

Uzun etkili GLP-1 üyelerinden; liraglutide, Amerika’da, Avrupa’da ve Japonya’da kullanıma hazır olan, günlük GLP-1 analogudur. Diğer uzun etkili üyeler (örneğin, exenatit LAR, albiglutide) şu anda klinik deneylerdedir ve exenatitten daha uygun doz zamanlaması sağlayabilir (181, 182).

Liraglutit, günde bir kez subkutan dozda kullanımına izin veren bir GLP-1 analogudur (183). Diyet ve egzersiz ek olarak monoterapi olarak kullanım için veya tip 2 diabetli yetişkinlerde oral ajanlar birlikte kullanımı uygundur. İlk basamak tedavi olarak kullanılamaz (184).

Hayvan çalışmalarında liraglutit, benign ve malign tiroit C-hücreleri tümörleriyle ilişkilidir (185, 186). İnsanlarda tiroit C-hücreleri üzerinde liraglutit’in potansiyel etkisi daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bu veriler hazır olana kadar, multiple endokrin tümör 2A veya 2B, ya da medullar tiroit kanseri aile geçmişi olan hastalarda kullanımı önerilmez (187).

DPP-IV, GIP ve GLP-1 gibi birçok diğer biyoaktif peptitleri devre dışı bırakan birçok hücre tiplerinin yüzeyine yayılan hazır bir enzimdir. Bu nedenle inhibisyonu, birçok etki yoluyla glukoz düzenlemesini etkileyebilir (165). Diğer GLP-1’e dayalı terapilerin aksine, bu inhibitörler oral olarak verilir. Metforminin, GLP-1 salgısını yavaşça geliştirdiği görülmüş ve DPP-IV inhibitörleriyle kombinasyon terapisi için çekici bir seçenek olmuştur (188).

Sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin birçok ülkede mevcuttur ve diğer DPP-IV inhibitörleri (ör; alogliptin) klinik denemededir (189).

2.10. Tat Reseptörleri

Bir gıdanın vücut için uygun olup olmadığını anlamayı sağlayan mekanizmalardan en önemlisi tat alma duyusudur. Dil üzerindeki tatlı tadını tespit eden sisteminin yapısı, yaklaşık on yıldır bilinmektedir. Tatlı tadı; T1R ailesinin G proteine bağlı reseptörleri (GPCR) tarafından tespit edilmektedir. Bunlar T1R2 ve T1R3 reseptörleridir. Bu reseptörler, tatlı tadı reseptörlerini oluşturmak üzere heterodimerize olurlar. Sonrasında, bir G protein olan alfa gustdusine bağlanırlar. Bu bağlanma sonucu, fosfolipaz C (PLC) beta 2-bağımlı yolla intrasellüler Ca konsantrasyonunu artır ve bunun da sinirleri uyarmasıyla beynimiz tat duyusunu

algılamaktadır. T1R reseptörleri ayrıca cAMP- bağımlı yolu da aktive edebilirler (190). T1R ailesi üyeleri birlikte hareket ederler (191, 192).

T1R1+T1R3 heterodimeri, amino asit ve umami tadı algılarken T1R2+T1R3 tatlı tadı algılar. Basit şekerler, örneğin glukoz, fruktoz ve sukroz, birkaç yüz milimolar konsantrasyonlarda intrasellüler Ca düzeylerinde maksimal artım oluştururken; asesülfam potasyum, sukraloz ve sakarin dahil yapay tatlandırıcılar birkaç milimolar gibi düşük konsantrasyonlarda aynı etkiyi oluştururlar (191).

Tat duyusunun eskiden sadece ağızda bulunan tat hücrelerinde bulunduğu sanılırdı. Son araştırmalar ise bağırsaklarımızın da tat duyusuna sahip olduğu ortaya konmuştur. Bağırsaklarda bulunan ve hormon salgılama özelliğine sahip enteroendokrin hücrelerde tat duyusunu algılayan T1R2 ve T1R3 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Tatlıların bu şekilde algılanması iştah üzerinde, beslenmenin devamı veya kesilmesinde etkili olmaktadır. Bağırsaklarda tatlı tadından başka ekşi ve umami tatlarını algılayan reseptörler olduğu da saptanmıştır. Bağırsaklardaki glukozun emilimi Na-glukoz ko-taşıyıcısı (SGLT1) adlı bir protein tarafından yapılır. Bağırsak hücresindeki glukoz ise GLUT-2 adlı bir protein tarafından taşınarak vücudun diğer organlarına gönderilir. SGLT1 proteininin şekeri emme miktarı, T1R2 ve T1R3 reseptörleri tarafından ayarlanmaktadır. Bağırsakta şeker olduğunu bu reseptörler algılamakta ve ona göre de SGLT1 proteini, bağırsak boşluğundaki şekerin emilmesini sağlamaktadır. Glukozun yanı sıra yapay tatlandırıcıların da bağırsaklar tarafından glukoz gibi algılandığını ve GLP-1 ve GIP hormonlarını salgılattıkları gösterildi. Bu hormonlar bağırsak hücrelerindeki SGLT1 isimli proteini artırarak glukoz emilimini artırır. Ancak bağırsaklarda ve diğer organlarda glukoz algılamasını sağlayan başka mekanizmaların olma olasılığı da vardır (6, 7).

İntestinal glukoz absorpsiyonu ya SGLT-1 ile düzenlenen aktif transportun klasik yoluyla ya da yüksek şeker konsantrasyonlarında SGLT-1'den 3-5 kat daha fazla olan apikal GLUT-2 yoluyla olur. Apikal GLUT-2 yolunda glukozla indüklenen GLUT-2, apikal membrana taşınır. Böylece glukozun absorbtif kapasitesi, hızla ve kesin olarak yemekten sonraki diyetel alıma eşitlenmesi sağlanır (193-197).

Apikal GLUT-2 yolu böceklerden insanlara kadar birçok türde korunmuştur (198).

Glukoz homeostazı çoklu hormonların kompleks etkileşimine bağlıdır: Pankreatik beta hücreleri tarafından üretilen insülin ve amilin; pankretik alfa hücreleri tarafından üretilen glukagon; GLP-1 ve GIP dahil olmak üzere gastrointestinal peptitlerdir (199). Bu maddelerin anormal regülasyonu diabetin klinik görüntüsüne yol açabilir.

Tip 2 DM’de progresif beta hücre yetersizliği açısından inkretin aksındaki anormalliklerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (5).

Son zamanlarda yapay tatlandırıcılar üzerinde yapılan deneysel araştırmalarda sağlıklı kişilere glukoz eşliğinde verildiklerinde GLP-1 salınımını arttırdıkları ve bununla muhtemelen L hücrelerinde bulunan tat reseptörleri aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür (8, 6).

İnsan duodenal L hücreleri; tatlı tat reseptörleri, gustdusin tat proteinini ve diğer bazı tat iletim elemanın içerir. GIP ekspresyonu yapan hücreler aynı zamanda α -gustdusin içerir. α -Gustdusin olmayan farelerde ağızdan glukoz uygulaması sonrası, anormal bir GIP ve GLP-1 salgı yanıtı oluşur. Ayrıca L hücrelerinden salınan GLP-1, şekerler ve nonkalorik tatlandırıcı sukraloz tarafından uyarılır. Tat reseptör antagonisti ile bloke edilir. Bağırsağın L hücrelerinin glikozu tatma mekanizması, dilin tat hücreleri tarafından kullanılan aynı mekanizmalar ile açıklanır. Bağırsak “tat hücrelerinde” GLP-1 sekresyonunun modüle etmek obezite ve diabet tedavisi için önemli tedaviler sunabilir (7).

Sukroz ya da glukozdan farklı olarak karbonhidrat yokluğunda yapay tatlandırıcılar insanlar (200) ya da hayvanlarda (201) GLP-1 salgısını uyarmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 19.10.2010 tarihinde 162 sayı ile onay verilmiştir. Ayrıca çalışmanın başlangıcında uygun bulunan ve katılmayı kabul eden hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

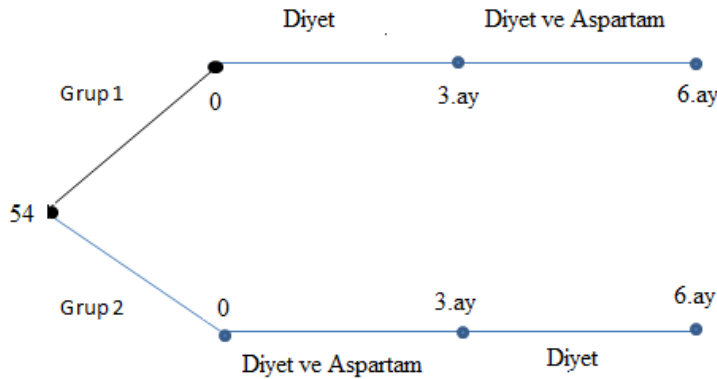
3.2. Hasta Grubu ve Çalışma Yöntemi

Bu çalışmaya 2010-2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniklerine başvuran toplam 54 prediabetik hasta alındı.

Üç aylık çapraz geçişli bu çalışmada, hastalar başta rastgele aspartam ve diyet olmak üzere iki gruba ayrıldı. Birinci grup diyetle başlatıldı, üçüncü ayda aspartam eklenerek altıncı aya tamamlatıldı. İkinci grup ise diyet ve aspartamla başlatıldı, üçüncü ayda aspartam kesildi ve altıncı aya tamamlatıldı. Çalışmanın başında tıbbi beslenme tedavisi açısından, beslenme ve diabetes konusunda uzman diyetisyenlerle görüşüldü.

Aspartam dozu 6 tb/gün (1 tb 18 mg, her ana öğünden önce 2 tane dil üzerinde eritilerek) olarak verildi.

İki grup 0-3-6. aylarda izlenerek: Kilo-Boy, BMI, Bel Çevresi, Açlık ve Tokluk Kan Şekeri, Hemogloblin A1c (HbA1c), Fruktozamin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama-Glutamil Transferaz (GGT), Kan Üre Nitrojen (BUN), Kreatinin, direkt LDL Kolesterol, HDL kolesterol ve Trigliserit ve insulin parametreleri değerlendirildi.



Şekil 3.1. Hasta gruplarının şeması.

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. Prediabetik grup
2. 20 yaş üstü
3. Gebelik planlamayanlar

Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 20 yaş altı
2. Kan şekeri üzerinde etkili olan ilaç kullanma (deksametazon vs gibi)
3. Aktif enfeksiyon, hipertiroidi vs gibi kan şekeri regölasyonunda bozulma yapabilecek hastalığı mevcudiyeti

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Simirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart hata ve ortanca (min-max), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılan gruplarda parametrik test olarak T testi, normal dağılım yok ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya; grup 1’de kadın/erkek oranı 16/12, grup 2’de ise 24/2 şeklinde olmak üzere toplam 54 prediabetik hasta alındı. Tüm grupların demografik verileri Tablo 4.1’da verilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların demografik verileri.

	Grup 1	Grup 2
Olgu Sayısı	28	26
Cinsiyet (K/E)	16/12	24/2
Yaş	53,4±9,4	50,7±10,2

İki grup arasında; Bel Çevresi, Açlık ve Tokluk Kan Şekeri, Hemogloblin A1c (HbA1c), Fruktozamin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama-Glutamil Transferaz (GGT), Kan Üre Nitrojen (BUN), Kreatinin, direkt LDL Kolesterol, HDL kolesterol ve Trigliserit ve insulin parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Grupların bazal verileri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Grupların bazal verileri.

	Grup 1	Grup 2
Kilo	77,9±13,1	84,3±12,0
Boy	160,3±8,5	159,8±7,7
BMI	30,3±4,7	33,2±5,3
Bel Çevresi	102,0±12,3	109,3±10,4
Açlık Kan Şekeri	107,4±7,4	110,8±7,9
Tokluk Kan Şekeri,	104,5±13,7	116,8±21,8
Hemogloblin A1c (HbA1c)	5,9 ±0,3	6,0±0,4
Fruktozamin	243,5±20,9	232,3±19,9
Alanin Aminotransferaz (ALT)	21,8±8,6	24,3±11,7
Gama-Glutamil Transferaz (GGT)	17,9±8,44	20,6±12,5
Kan Üre Nitrojen (BUN)	15,0±3,5	11,8±2,7
Kreatinin	0,7±0,1	0,7±0,1
direkt LDL Kolesterol	129,7±32,2	131,0±36,3
HDL kolesterol	50,8±17,0	53,0±12,8
Trigliserit	140,6±82,5	134,5±61,7
İnsulin	18,4±35,9	13,5±4,8

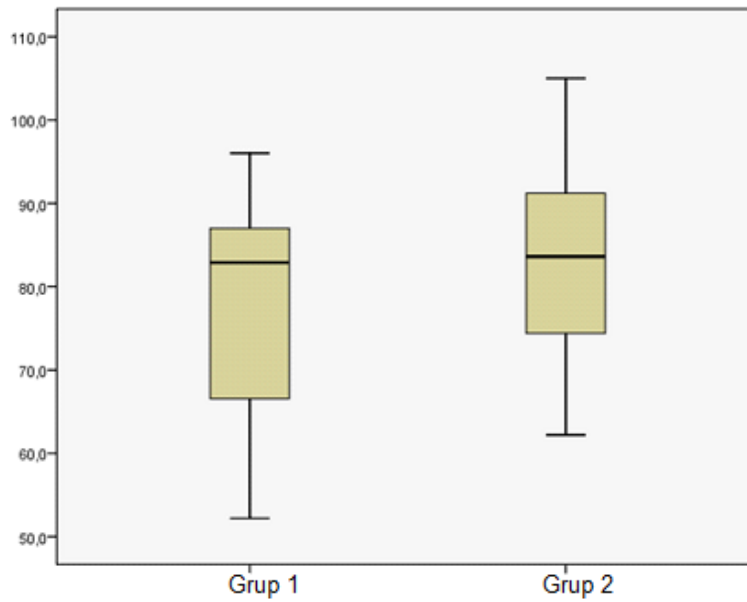
Her iki grupta kilo değişimleri kıyaslandığında: Her 2 grubun bazal ve 3. ay kiloları birbirinden farklı değildi. Altıncı ay kilolar karşılaştırıldığında ise diyet ile çalışmaya başlayan grubun (grup 1) kilo vermeye devam ettiği, grup 2'nin ise az miktarda olsada kilo aldığı gözlemlendi, bu dönemdeki grup 1 ve 2'nin kilo ortalamalarının karşılaştırılması ise anlamlı olarak farklıydı ($p<0.027$). Her 2 grubun 3. ay, 6. ay kilo değişimleri incelendi. 3 ay kilo değişimleri (Δkilo_3); 3. ay kilolarından bazal kiloları çıkarılarak elde edildi, 6. ay kilo değişimleri (Δkilo_6); 6. ay kilolarından 3. ay kiloları çıkarılarak elde edildi, 6. ay kilolarından bazal kilolar çıkarılarak da ($\Delta\text{kilo}_{\text{Total}}$) total kilo değişimi elde edildi. Her 2 grubun kilo değişimleri (Δkilo) karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark elde edilmedi. Grupların kilo değişimi Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Grupların kilo değişimi.

	Grup 1	Grup 2	P
Bazal Kilo	77,9 $\pm$ 13,1	84,4 $\pm$ 12,0	AD
3. aydaki Kilo Değişimi	74,7 $\pm$ 12,0	80,7 $\pm$ 11,2	AD
6.aydaki Kilo Değişimi	73,8 $\pm$ 11,5	81,0 $\pm$ 11,9	0,027

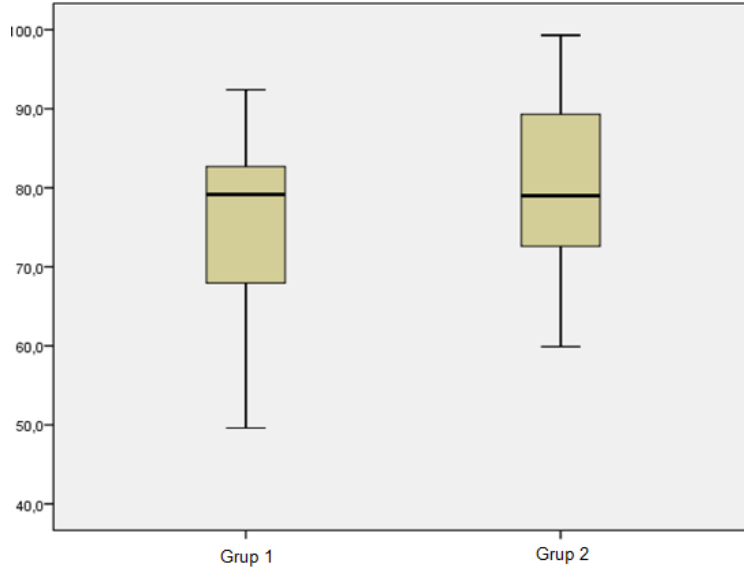
AD, anlamlı değil

Grupların bazal kiloları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



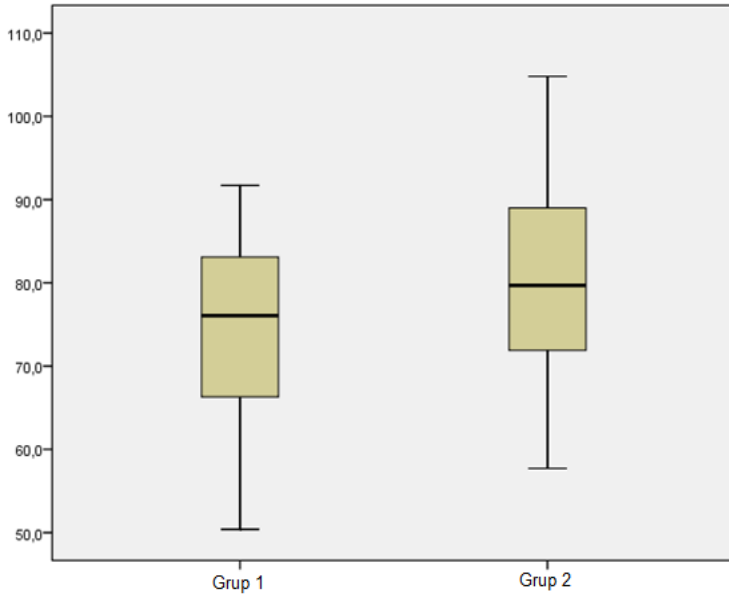
Şekil 4.1. Grupların bazal kilo ortalama ve dağılımları ($p>0.05$).

Grupların 3. aydaki kilo değişimi Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



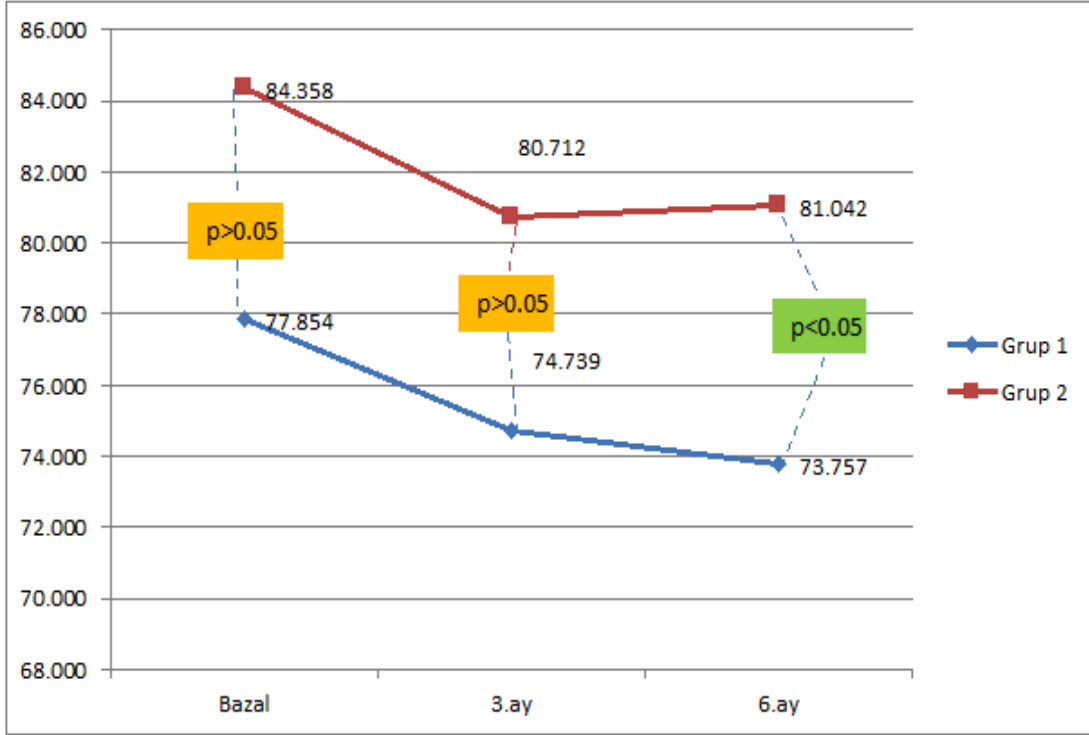
Şekil 4.2. Grupların 3. aydaki kilo ortalamaları ve dağılımları ($p>0.05$).

Grupların 6. aydaki kilo ortalamaları Şekil 4.3’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Grupların 6. aydaki kilo ortalamaları ve dağılımları ($p<0.027$).

Her 2 grubun zaman içindeki kilo değişimi ve kiloların karşılaştırılması Şekil 4.4’de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Grupların toplu şekilde kilo ortalamaları.

Her iki grubun izlendikleri 6 aylık süre içinde bel çevresi, açlık ve tokluk kan şekeri, hemoglobin A1c (HbA1c), fruktozamin, alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, direkt LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit ve insulin düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark olmamıştır.

Tablo 4.4. Grupların çalışma süresince takip edilen parametrelerinin değişimi (p>0.05).

	Grup	
	Diyet	Aspartam
	Mean	Mean
Bazal Glukoz (mg/dL)	107	111
3.ay Glukoz	99	105
6.ay Glukoz	101	104
Bazal TKŞ (mg/dL)	104	117
3.ay TKŞ	100	107
6.ay TKŞ	102	108
Bazal HbA1c (%)	5,9	6,0
3.ay HbA1c	5,8	5,8
6.ay HbA1c	5,7	5,6
Bazal Fruktozamin (µmol/L)	243	232
3.ay Fruktozamin	243	238
6.ay Fruktozamin	247	240
Bazal ALT (U/L)	22	24
3.ay ALT	20	22
6.ay ALT	18	22
Bazal GGT (U/L)	18	21
3.ay GGT	30	22
6.ay GGT	16	19
Bazal Kreatinin (mg/dL)	,71	,67
3.ay Kreatinin	,75	,70
6.ay Kreatinin	,76	,67
Bazal LDL Kolesterol (mg/dL)	130	131
3ay LDL Kolesterol	130	132
6.ay LDL Kolesterol	129	132
Bazal HDL Kolesterol (mg/dL)	51	53
3.ay HDL Kolesterol	49	51
6.ay HDL Kolesterol	51	55
Bazal Trigliserit (mg/dL)	141	135
3.ay Trigliserit	132	135
6.ay Trigliserit	151	126
Bazal İnsülin (µU/mL)	18,39	13,48
3.ay İnsülin	9,32	12,93
6.ay İnsülin	9,71	15,56

5. TARTIŞMA

Glukoz homeostazı hormonların karmaşık etkileşimine bağlıdır. Bu hormonlar pankreatik beta hücreleri tarafından üretilen insülin ve amilin; pankretik alfa hücreleri tarafından üretilen glukagon; GLP-1 ve GIP dahil olmak üzere gastrointestinal peptitlerdir (199). Bu maddelerin anormal regülasyonu diabetin klinik görüntüsüne yol açabilir.

Tip 2 DM’de progresif beta hücre yetersizliği açısından inkretin aksındaki anormalliklerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (5).

Son zamanlarda yapay tatlandırıcılar üzerinde yapılan deneysel araştırmalarda sağlıklı kişilere glukoz eşliğinde verildiklerinde GLP-1 salınımını arttırdıkları; ve bununda muhtemelen L hücrelerinde bulunan tat reseptörleri aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür (8, 6).

Bizim amacımız tatlandırıcılarla yapılan kısa süreli çalışmalardan yola çıkarak; beslenme sırasında düzenli alınan, kalori etkisi olmayan tatlandırıcılardan biri olan aspartamın prediabet hasta grubunda metabolik etkisinin olup olmadığını göstermekti.

Tatlandırıcılar ile yapılan çalışmalardan biri Rebecca J. Brown ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmadır. 22 sağlıklı gönüllüye, 75 g’lık oral glukoz tolerans testi yapılmış, 180 dakika boyunca glukoz, insülin ve GLP-1 ölçümleri uygulanmıştır. Glukoz yüklemesinden 10 dakika önce randomize bir düzende 240 ml diyet soda ya da karbonatlı su verilmiş, diyet soda ile elde edilen GLP-1 piki anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p: 0,003). Plazma glukoz ya da insülin değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Bu çalışmaya göre, yapay tatlandırıcıların insanlarda GLP-1 salınımını arttırmak üzere glukozla sinerjik bir etkileşime girdiği belirtilmiştir. GLP-1 salgısındaki bu artışa, L hücreleri üzerinde bulunan tat reseptörlerinin yapay tatlandırıcılar tarafından uyarılmasının aracılık ettiği savunulmuştur. Tipik olarak inkretin etkinin kaybı ile bağlantılı olan tip 2 diyabet gibi metabolik anormalliklerin olduğu kişilerin de dahil edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Her gün düzenli olarak yapay tatlandırıcı kullanan çok sayıda kişinin olduğu göz önüne alındığında, bu maddelerin metabolizma ve kilo üzerindeki etkilerinin araştırılmasının kritik bir önemde olduğu vurgulanmıştır. Özetle glukozla

kombinasyon halinde uygulanan yapay tatlandırıcıların GLP-1 salgısını arttırdıkları, fakat bu gözlemin klinik öneminin halen belirlenemediği sonucuna varılmıştır (8).

Bu konuyla ilgili diğer bir çalışmada ise, Cani PD ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmadır. Bu çalışmada 4 haftalık bir sindirilemez şeker oligofruktozu ile tedavi, aşırı yağlı gıdalarla beslenen diabetik farelerde, GLP-1 salgısını arttırarak antidiabetik etki göstermiştir (202). Bu gözlemlerin sonucunda artmış inkretin salımı ile glukoz homeostazını iyileştirmek için tatlandırıcılarla kısa süreli tedaviler yerine, daha uzun süreli tedavilerin gerekebileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda aspartamın prediabetlilerin metabolik durumu üzerine etkisine baktığımızda; açlık, tokluk kan şekeri, HbA1c ve kan glukoz homeostazı üzerine herhangi bir etkisini saptamadık. Bu durum, tatlandırıcılar ile yapılan aşağıdaki çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Bu çalışmalardan biri Jing Ma ve arkadaşlarının; sağlıklı gönüllülerde farklı yoğunlukta sukraloz yükleyerek mide boşalması, GLP-1, GIP, insülin ve kan glukoz konsantrasyonları üzerindeki etkilerini araştıran çalışmadır. Bu çalışmada intragastrik infüzyon yoluyla verilen sukralozun, insanlarda GLP-1 ya da GIP salımını uyarmadığı gösterilmiş, ayrıca mide boşalmasını yavaşlatmamıştır. Bu durum yapay tatlandırıcıların, karbonhidrat yerine kullanılan bir madde olmaları dışında, diyabetin kontrolünde terapötik bir yararının olmadığı şeklinde ifade edilmiştir (200). Bu bulgular, sukralozun tip 1 ve 2 diabet hastalarında plazma glukoz ya da serum C-peptid düzeylerini etkilemediğini (203) ve kalorik olmayan bir tatlandırıcı olan steviosidin tip 2 diyabet hastalarında GLP-1 ya da GIP'yi uyaramadığını gösteren raporlarla tutarlıdır (204).

Benzer şekilde başka bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarında sukralozun 3 aylık dönemde açlık kan glukozu ya da glikolize hemoglobin düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (205). Ayrıca Tip 2 diyabetli deneklerde oral steviosidin GIP ve GLP-1 salımı üzerinde hiç etki göstermediğini bildiren bir klinik çalışmada mevcuttur (204).

Horwitz ve arkadaşları 1988 yılında yaptığı çalışmada tek doz aspartam ve sakkarinin glukoz homeostazı üzerine etkisini incelemiş; Çalışmaya 12 sağlam ve 10 tip 2 DM tanılı hasta alınarak; plazma glukoz, insülin ve glukagon değerlerine bakılmış. Bu çalışmada; rastgele sırayla ve 1 hafta aralıklarla 400 mg aspartam, 135 mg sakkarin yada hiç tatlandırıcı kullanmayan denek grubu oluşturulmuş, aspartam

dozu kiloya 5-7 mg/kg olarak ayarlanmış, plazma örnekleri tüketimden 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120 ve 180 dakika sonra alınmış. Bakılan plazma insülin, glukoz ve glukagon seviyelerinde değişiklik olmamıştır. Aspartam tüketimi sonrası plazma insülin eğrisi altında kalan alan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak normal ve diyabetik kişilerde aspartamın ve sakkarinin kan glukoz homeostazı üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (206). Bu sonuç diyabetik hastalarda yapılan diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur (207).

Diğer bir çalışma ise Stephan Colagiuri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. İyi kontrollü insülin bağımlı olmayan diyabetli bireylerde, günlük diyetle aspartam ve sukroz eklemenin etkileri karşılaştırılmıştır. Çift kör ve 6 haftalık çapraz geçişli (cross-over) çalışmada; Sukroz periyodu boyunca; 10 gram her ana öğün ile ve 5 gram her ara öğünde olacak şekilde toplam 45 g sukroz, benzer şekilde tatlandırıcı eşdeğeri olarak aspartam (162 mg), aspartam periyodunda kullanılmıştır. Sukrozun glisemik kontrol, yağlar, glikoz toleransı ya da insülin aktivitesi üzerine zararlı bir etkisi oluşmamış, sukroz ve aspartam arasında hiçbir farklılık gözlenmemiştir. Diyabetik diyetle eklenen sukroz iyi kontrollü DM'li bireylerde metabolik kontrolü olumsuz etkilememiştir. Aspartamın diyabetik bireyler için şeker yerine kullanılabileceği, fakat sukroza göre özel bir avantaj sağladığı gösterilememiştir (207).

WL Hall ve arkadaşları ise, aspartamın tokluğu artırdığını önceden gösterildiğini varsayarak, tokluk hormonları CCK ve GLP-1 bu etkideki olası rolünün incelenmesini amaçlamışlardır. Aspartam bileşenleri olan fenilalanin ve aspartik asidin etkilerini ayrıca incelemişlerdir. Sonuçta, CCK- veya GLP-1-aracılı mekanizmalar ile aspartamın tokluğu artırmasının pek olası olmadığını ve ancak dolaşımdaki fenilalanin konsantrasyonlarındaki küçük değişikliklerin iştahı etkileyebildiğini saptamışlardır. Bu bulgular aspartam veya aminoasitleri almanın, bu çalışmada verildikleri miktarlar dahilinde CCK ya da GLP-1 salgılama seviyelerini artırmadıklarını ve mide boşalımını geciktirmediklerini göstermişlerdir. Bu nedenle, aspartamın tokluk etkileri, burada tanımlanan emilim-sonrası faktörlerden başka faktörlerin etkisi altında olabilir sonucuna varmışlar (208).

Çalışmamızda aspartamın kan glukozu ve HbA1c üzerine etkisinin olmaması, yapay tatlandırıcıların glukoz eşliğinde verildiklerinde tat reseptörleri aracılığı ile GLP-1 salınımını arttırdığı fikrini desteklememiştir. Ancak bu sonuç tatlandırıcıların GLP-1 salınımını uyarmadığı anlamına gelmez.

Önceden bildirildiği gibi, bir miktar α -gustdusin ve GIP'in bir arada yerleşmiş oldukları bilinmektedir (7, 6); fakat GIP-ekspresyonu yapan K hücrelerinin çoğunun aynı zamanda α -gustdusin ekspresyonu yapmadığı kaydedilmiştir. α -Gustdusinin, GLP-1 ekspresyonu yapan hücrelerin %15'inde eksprese edildiği bildirilmiştir (209). Geriye kalan kısımdan GLP-1 salımı için potansiyel uyarının ne olduğu açık değildir.

Dahası, inkretin eksprese eden hücrelerde α -gustdusinin sınırlı yerleşimi, besinlerin “tadını alma”ya yanıt olarak GIP ya da GLP-1 salımının düzenlenmesinde, bu sinyal yolunun büyük rol oynamadığını gösterir (201).

Her iki hücre hattı ve izole edilmiş primer hücrelerle yapılan deneyler, K hücrelerinin glukozu doğrudan algılayabileceğini işaret etmektedir (210, 211); Bununla birlikte, mesajların bitişik glukoz-taşıyan mukoza hücreleri tarafından iletilme olasılığı da vardır (212).

Glukoza ek olarak, yağ etkin bir GIP ve GLP-1 salgılatıcısıdır. Yağın dil ile algılanışına CD36 aracılık etmektedir. Bununla birlikte, CD36'nın yağ asitlerinin alımı ve sinyal iletimini nasıl desteklediği tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla ilgili olarak; hem şekerler, hem de yağlar için tat alma algılanışı, enteroendokrin hücrelerinde olduğundan farklı olabilir (213).

Ayrıca, inkretin hormon salımı ile ilgili, türler arasında önemli farklılıklar vardır. Örneğin, sıçanlarda (214) ve insanlarda (215) fruktoz GLP-1 salımını uyarmaktadır; bu duruma köpeklerde rastlanılmamaktadır (216).

Bu verilerin sonuçları toplandığında, yapay tatlandırıcıların; enteroendokrin hücrelerden inkretin salımının tat dışı reseptörler aracılığıyla olma olasılığı yüksektir.

Ayrıca bizim çalışmamızda; aspartamin direkt LDL kolesterol, HDL kolesterol ve Trigliserit parametreleri üzerine etkisi değerlendirildi. Sonuçlar lipit üzerine etki etmediğini gösteren benzer çalışmalar ile uyumlu olarak tespit edildi (217, 207).

Obezite oranlarındaki artış eğilimini tersine çevirmek için uygulanan stratejilerin, hem enerji alımını azaltmak hem de enerji harcamasını artırmaya odaklanmalıdır.

Enerjisi az veya azaltılmış gıdaların kullanılması, insanların enerji alımını azaltmalarında yardımcı olmanın yollarından biridir. Böylece ideal kilolarını koruması veya kilo kaybının oluşması sağlanabilir. Yoğun tatlandırıcıların, şekerin yerine kullanılması, herhangi bir lezzet kaybı olmadan insanların beslenmelerindeki enerji miktarının azaltılmasında yardımcı olmanın potansiyel yollarından birini sunmaktadır.

Aspartamın kilo üzerine etkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri, George L Blackburn ve arkadaşlarının 1997’de yaptığı araştırmadır. Burada aspartamın disiplinler arası kilo kontrol programına eklenmesinin, kilo kaybına ve uzun vadeli kilo kontrolüne faydası olup olmadığı incelenmiştir. Yüz altmış üç obez kadına, 19 haftalık diyetin 16 haftası (aktif kilo verme), 1 yıllık kilo koruma programı ve 2 yıllık takip periyodu boyunca rasgele olarak bazılarına aspartam ile tatlandırılmış yiyecek ve içecekleri tüketmesi veya diğerlerine bunlardan uzak durması istenmiştir. Her iki gruptaki kadınlar, aktif kilo verme sırasında başlangıç kilolarının %10’unu (10 kg) vermişlerdir. Aspartam alan gruptaki kadınlarda, aktif kilo verme sırasında, aspartam alımı, yüzde kilo kaybı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($r = 0,32$ $P < 0.001$). Koruma ve takip dönemlerinde, aspartam grubundaki katılımcılar, 71 ve 175 hafta sonra başlangıç kilolarının sırasıyla %2,6 (2,6 kg) ve %4,6’sını (4,6 kg) geri alırken, aspartam almayan gruptakiler sırasıyla ortalama %5,4 (5,4 kg) ve %9,4’ünü (9,4 kg) geri almışlardır. Aspartam grubu, toplamda daha fazla kilo vermiş, ($P=0.028$) ayrıca koruma ve takip dönemlerinde aspartam almayan gruptan daha az kilo almışlardır ($P=0.046$). Bu veriler göstermektedir ki aspartamı kullanan disiplinler arası bir ağırlık kontrol programı, kilo verildikten sonra uzun vadeli kilo korunmasını sağlayabilmektedir. Bu çalışmada olduğu gibi; aspartamla tatlandırılmış yiyecek ve içecekleri içeren multidisipliner bir ağırlık kontrolü programı, ağırlık kaybını kolaylaştırmış, azalan vücut ağırlığının uzun süre idame ettirilmesine yardımcı olmuştur. Bu sonuçlar aspartamın egzersiz ve davranış modifikasyonunu da içeren multidisipliner bir zayıflama programına dahil edilmesinin vücut ağırlığının uzun süreli kontrolüne yardım edebileceğini düşündürmüştür (218).

Yukarıdaki çalışmanın bu sonucu, aspartamın kilo kontrolünü sağlayabildiğini iddia eden Porikos ve arkadaşlarının (şeker gizlice aspartamla değiştirildiğinde enerji alımında yüzde 25’lik hızlı bir düşüş gerçekleşmiştir) (219, 220, 221) ve Evans’ın yaptığı çalışmayı da destekliyor niteliktedir (222).

Ayrıca De la Hunty ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde; şeker yerine sadece aspartam veya aspartamla beraber başka yoğun tatlandırıcıların kullanılmasının; enerji alımında ve vücut ağırlığındaki etkisini inceleyen tüm araştırmalar değerlendirilmiştir. Sağlıklı yetişkinlerde randomize kontrollü olmayan ve en azından 24 saatlik enerji alımını ölçmeyen araştırmalar, bu analizin dışında tutulmuştur. Bu analize toplam olarak 16 araştırma dahil edilmiştir. Bu metaanalizde, şeker yerine aspartam ile

tatlandırılmış gıda ve içecekler kullanmak hem enerji alımında hem de vücut ağırlığında önemli miktarda azalmaya neden olmuştur. Bu metaanalize alınan çalışmalarda ortalama araştırma zamanı 12 haftaymış. Bu metaanaliz; şekerli gıda ve içeceklerin yerine, aspartam ile tatlandırılmışlarını kullanmanın, beslenmenin lezzetini azaltmadan ideal kilonun korunması ve kilo kaybı için etkin bir yol olduğunu göstermiştir. Aspartamın kalori alımını arttırmadığı aksine diğer kontrol grubu ile kıyaslandığında aspartam tüketimi ile enerji alımında önemli bir azalma saptanmıştır. Özetle, aspartamın tüketimi ve obezite gelişimi arasında ilişkiyi gösteren hiçbir kanıt bulunamamıştır. Aksine, multidisipliner kilo kontrol programı kullanıldığında, aspartam aslında vücut ağırlığının uzun süreli kontrolüne yardımcı olmuştur. Yine de, bu değerler, kısa vadeli araştırmalardan elde edilmiştir. Bu etkilere tolerans geliştirilip geliştirilmediğini belirlemek için uzun dönemde elde edilmiş daha fazla veriye ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (223).

Bizim çalışmamızda diyetle başlanan grupta 3. ayın sonunda kilo kaybı sağlandı ve 3. aydan sonra aspartam eklenince kilo kaybı 6. ayın sonunda da devam etti. Aspartam ve diyetle başlanan grupta ise 3. ayda kilo kaybı sağlandı. Ancak 3. aydan sonra aspartam kesilince, 6. ayın sonunda kilo almaya başladığı görüldü. Her iki grupta kilo değişimleri kıyaslandığında 6. ayda kilo azalması başlangıçta yalnız diyet yapan grupta daha fazlaydı ($p<0,027$). BMI’de de benzer değişim mevcuttu. Bu bulgular yukarıdaki aspartamla ilgili çalışmalarda da belirtildiği gibi aspartamın egzersiz ve davranış modifikasyonunu da içeren multidisipliner bir zayıflama programına dahil edilmesinin vücut ağırlığının uzun süreli kontrolüne yardım edebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca aspartamla sağlanan kilo kaybı uzun vadede, antidiabetik etki gösterebilir. Çünkü kilo kaybı diyabetin önlenmesinde en önemli parametrelerden biridir.

Bununla ilgili yapılan çalışmalardan biri, kilolu veya obez IFG ya da IGT’li bireyleri kapsayan DPP çalışmasıdır. Diyabet riskinin yoğun yaşam değişiklikleri (%7’ye kadar kilo kaybını amaçlayan yoğun yaşam değişimi) ile %58 azaldığı bildirilmiştir (101). Yoğun yaşam şekli grubunda hastaların analizinde değişimin 3 ögesi arasında (kilo kaybı, diyet, egzersiz), diyabetin önlenmesi en çok kilo kaybıyla ilişkili bulunmuş. Her bir kilogram kayıp için diyabet riskinde %16 azalma olmuştur (105).

Finlandiya Diabet Önleme Çalışmasında ise; IGT'li obez veya kilolu hastalarda, programlı kilo verme ve egzersiz ile tip 2 diyabet riskinin %58 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir (94).

Vücut kütle indeksi, bayanlarda yapılan bir çalışmada fiziksel aktiviteden daha güçlü bir tip 2 diabet belirleyicisidir (224).

Aspartamın kilo vermeyi sağlayıcı mekanizmalar üzerine etkisi aşağıdaki şekilde açıklanabilir. Aspartamın iştah, gıda alımı ve ağırlık kontrolü üzerine etkisi; motive kişilerde diyetle kalori eklemekten yiyeceklere tatlılık ve lezzet katması vücut ağırlığının kontrolünü kolaylaştırıyor olarak kabul edilebilir. Bunların yanında özel-duyusal doygunluğunda (özel bir yiyeceğin ön beslenmesi yoluyla alternatif yiyecek tercihleri) düşük enerjili tatlandırıcıların kilo kaybını nasıl desteklediğini açıklayabilir (225, 226).

Wooley ve arkadaşları, sahte şekerin kullanımının haz verici tatlı ihtiyacını şekerin kendisi kadar etkili şekilde azaltılabileceğini ve azaltılmış enerji tüketimiyle sonuçlanabildiğini göstermiştir (227). Bu nedenle aspartam, kilo veren obezlerde bulunan yüksek duyusal sorumluluğu tatmin ederek (228) ve enerji eklemekten tatlı isteğini yok ederek uzun süreli kilo korunmasını sağlamış olabilir.

Önceden yapılan çalışmalarda aspartamın tokluğu artırdığı bilinmektedir (229, 230, 231). Bilindiği üzere insanlarda önemli tokluk peptidleri, CCK ve GLP-1'dir (171-175). GLP-1 ise glukoz salgılanmasını inhibe eder, mide boşalmasını yavaşlatır ve iştahı baskılayarak uzun vadede kilo kaybına neden olur (159). Aspartamın bu şekilde etkileri ise hala tartışmalıdır.

Sonuç olarak tatlandırıcılarla ilgili olarak inkretin hormonları ve diğer metabolik parametrelerin değerlendirildiği daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu çalışmalardan çıkan sonuçların, klinikle beraber çok iyi sentez edilip yorumlanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Aspartamla sağlanan kilo kaybı uzun vadede, antidiabetik etki gösterebilir. Çünkü kilo kaybı diyabetin önlenmesinde en önemli parametrelerden biridir. Aspartam kullanılan multidisipliner bir zayıflama programında vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünün sağlanabileceği düşünülebilir.

Ayrıca, yapay tatlandırıcıların; enteroendokrin hücrelerden inkretin salımını arttırıcı etkisi tat dışı reseptörler aracılığıyla olma olasılığı yüksektir.

Sonuç olarak tatlandırıcılarla ilgili olarak hem inkretin hormonların ve diğer metabolik parametrelerin değerlendirildiği daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu çalışmalardan çıkan sonuçların, klinikle beraber çok iyi sentez edilip yorumlanması gerekmektedir.

7. ÖZET

PREDİABETİKLERDE ASPARTAM VE DİYET DEĞİŞİKLİKLERİNİN KAN ŞEKERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Tip 2 DM'de progresif beta hücre yetersizliği açısından inkretin aksındaki anormalliklerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Son araştırmalar; bağırsaklarda bulunan ve hormon salgılama özelliğine sahip enteroendokrin hücrelerde, tat duyusunu sağlayan T1R2 ve T1R3 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Glukozun yanı sıra yapay tatlandırıcıların da bağırsaklar tarafından glukoz gibi algılanarak GLP-1 ile GIP hormonlarını salgılattıkları gösterilmiştir. Yapay tatlandırıcılar üzerinde yapılan deneysel araştırmalarda sağlıklı kişilere glukoz eşliğinde verildiklerinde GLP-1 salınımını arttırdıkları; ve bununda muhtemelen L hücrelerinde bulunan tat reseptörleri aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür. Tatlandırıcılarla yapılan kısa soluklu çalışmalardan yola çıkarak; bizim amacımız beslenme sırasında düzenli alınan, kalori etkisi olmayan tatlandırıcılardan biri olan aspartamın prediabet hasta grubunda metabolik etkisinin olup olmadığını göstermektir.

Çalışmaya Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniklerine başvuran toplam 54 prediabetik hasta alındı. Üç aylık çapraz geçişli bu çalışmada, hastalar başta rastgele aspartam ve diyet olmak üzere iki gruba ayrıldı. Birinci grup diyetle başlatıldı, üçüncü ayda aspartam eklenerek altıncı aya tamamlatıldı. İkinci grup ise diyet ve aspartamla başlatıldı, üçüncü ayda aspartam kesildi ve altıncı aya tamamlatıldı. Çalışmanın başında tıbbi beslenme tedavisi açısından, beslenme ve diabetes konusunda uzman diyetisyenlerle görüşüldü. Aspartam dozu 6 tb/gün (1 tb 18 mg, her ana öğünden önce 2 tane dil üzerinde eritilerek) olarak verildi.

İki grup 0-3-6. aylarda izlenerek: Kilo-Boy, BMI, Bel Çevresi, Açlık ve Tokluk Kan Şekeri, Hemoglobin A1c (HbA1c), Fruktozamin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama-Glutamil Transferaz (GGT), Kan Üre Nitrojen (BUN), Kreatinin, direkt LDL Kolesterol, HDL kolesterol ve Trigliserit ve insulin parametreleri değerlendirildi.

Diyetle başlanan grupta 3. ayın sonunda kilo verimi sağlandı ve 3. aydan sonra aspartam eklenince kilo verme 6. ayın sonunda da devam etti. Aspartam ve diyetle başlanan grupta ise 3. ayda kilo verimi sağlandı. Ancak 3. aydan sonra aspartam

kesilince, 6. ayın sonunda kilo alımının olduğu görüldü. Her iki grupta kilo değişimleri kıyaslandığında 6. ayda kilo azalması başlangıçta yalnız diyet yapan grupta daha fazlaydı ($p<0,027$). BMI'de de benzer değişim mevcuttu. İki grup arasında, bakılan diğer parametler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda aspartamın kan glukozu ve HbA1c üzerine etkisinin olmaması, yapay tatlandırıcıların glukoz eşliğinde verildiklerinde tat reseptörleri aracılığı ile GLP-1 salınımını arttırdığı fikrini desteklememiştir. Ancak tatlandırıcıların GLP-1 salımını uyarmadığı anlamına gelmez. Bu veriler, yapay tatlandırıcıların; enteroendokrin hücrelerden inkretin salımının tat dışı reseptörler aracılığıyla olma olasılığını da ortaya koyabilir. Ayrıca aspartamla sağlanan kilo kaybı uzun vadede, antidiabetik etki gösterebilir. Çünkü kilo kaybı diabetesin önlenmesinde en önemli parametrelerden biridir.

Sonuç olarak tatlandırıcılarla ilgili olarak hem inkretin hormonların ve diğer metabolik parametrelerin değerlendirildiğı daha uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu çalışmalardan çıkan sonuçların, klinikle beraber çok iyi sentez edilip yorumlanması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Aspartam, kilo, inkretin.

8. ABSTRACT

THE EFFECT OF ASPARTAM AND DIET CHANGES ON BLOOD SUGAR IN PREDIABETICS

It is presented in Type 2 DM that the anomalies in incretin axis have a significant role in terms of progressive beta cell insufficiency. Recent researches have shown that T1R1 and T1R3 receptors which provide the sense of taste exist in enteroendocrine cells which exist in intestines and have hormone secreting attributes. It is shown that besides glucose also artificial sweeteners are comprehended by intestines as glucose and enable GLP-1 and GIP hormones secretion. It is proposed in experimental researches on artificial sweeteners that when they are given to healthy individuals in company with glucose they increase the secretion and this probably happens via gustation receptors existing in L cells. Based on short term studies run with sweeteners; Our point is to show whether aspartam which is one of the sweeteners that do not have any calorie effect and taken regularly during nutrition has metabolic effect on prediabetic patient group.

Total 54 patients applied to the Polyclinics of Endocrine and Metabolic Diseases were taken to the study. In this 3-month crossover study, patients were separated into two groups particularly as aspartam and diet randomly. First group was started with diet and in the 3rd month aspartam was adjoined, concluded in the 6th month. Second group was started with aspartam and diet and in the 3rd month aspartam was cut off, concluded in the 6th month. At the beginning of the study, they were consulted with dietitians expert in nutrition and diabetes with regards to medical nutrition treatment. The dose of aspartame were given as 6tb/day (1tb is 18mg, 2 given by dissolving on tongue before every main meal).

Two groups were observed on the months 0-3-6. The parameters of weight-height, BMI, waist circumference, preprandial and postprandial glucose, Hemoglobin A1c (HbA1c), Fructosamine, Alanine Aminotransferase (ALT), Gamma Glutamyl Transferase (GGT), Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine, Direct LDL Cholesterol, HDL Cholesterol and Triglyceride and insulin were evaluated.

In the group that started with diet weight loss was achieved at the end of the 3rd month and after the 3rd month when aspartam adjoined weight loss continued also at the end of the 6th month. In the group that started with aspartam and diet weight loss was achieved, however when aspartam was cut off at the end of the 3rd month, weight gain was observed at the end of the 6th month. When the weight changes were compared in two groups, the weight loss in the 6th month was bigger in the group that had solely diet initially ($p>0,027$). There was also a similar change in BMI. Between the groups, there were no statistically meaningful difference in terms of the parameters studied.

In our study, the situation that aspartame does not have an effect on blood glucose and HbA1c did not support the idea that artificial sweeteners increases the secretion of GLP-1 via gustatory receptors when given in company with glucose. However, that does not mean that sweeteners do not stimulate the secretion of GLP-1. Through these data, the possibility of the secretion of incretin via receptors apart from gustatory can be proposed. In addition, the weight loss provided with aspartam may show antidiabetic effect in long term. Because weight loss is one of the most important parameters in avoiding diabetes.

As a conclusion, concerning sweeteners, there is a need of long term studies that both incretin hormones and other metabolic parameters are evaluated. Additionally, the results obtained from these studies need to be synthesized with clinic and interpreted well.

Key words: Aspartam, weight, incretin.

9. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 64-9.
2. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36: 197-209.
3. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lippincott Williams and Wilkins. Fourteenth Edition 2005.
4. Williams G, Pickup JC. *Diyabet El Kitabı*. Blackwell Publishing 2004.
5. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-95.
6. Margolskee RF. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *PNAS USA* 2007; 104: 15075-80.
7. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15069-74.
8. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care* 2009; 32: 2184-6. Epub 2009 Oct 6.
9. Özata M, Yöner A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*, İstanbul Medikal Yayıncılık 2006; 5: 273-83.
10. McWhinney IR. *A Textbook of Family Medicine*. Second Edition, Diabetes, Oxford University Press 1997; 2(15): 343-69.
11. World Health Organization, Definition And Diagnosis Of Diabetes Mellitus And Intermediate Hyperglycemia, Report of a WHO/IDF Consultation (internette), Geneva 2006.
12. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
13. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. The Turdep Group: Population-based study of diabetes risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
14. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N, et al. *TURDEP-II Sonuçlarının özeti. Çalışma Grubu adına, Prof. Dr. İlhan Satman*, 2010.
15. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu*. Dördüncü baskı. Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Ve Tanıtım Ltd.Şti. Ankara 2009; 15-28.
16. Alice YY, Cheng I, Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172: 213-26.

17. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Eighth edition, McGraw-Hill Companies 2004: 661-747.
18. Jameson JL. Harrison's endocrinology, Dragonfly Media Group, Pennsylvania 2006: 283-331.
19. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assesment is more reliable than the fasting glucose/insuline ratio and quantative insuline sensitivity check index for assessing insuline resistance among obese children and adolescents. Pediatrics 2005; 115: 500-3.
20. Uğur-Altun B. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2011; 101-46.
21. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2526-39.
22. O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. BMJ 1997; 314: 955-9.
23. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS and Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic patients. Ann Intern Med 1990; 113: 909-15.
24. Lillioja S. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. N Engl J Med 1988; 318: 1217-25.
25. Kayaalp SO. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Cilt 2. Ankara, Feryal Matbaacılık 2000; 1252-72.
26. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995; 44: 1249-58.
27. King H, Rewers M. Global Estimates for Prevalance of Diabetes Mellitus and impaired Glucose Tolerance in Adults: the WHO AdHoc Diabetes Reporting Group. Diabetes Care 1993; 16: 157-77.
28. Rao SS, Disraeli P, McGregor T. Information from your Family Doctor: Taking Steps to Prevent Type 2 Diabetes. American Family Physician 2004; 69: 1971-2.
29. Sherwin SR. Diabetes Mellitus. Cecil Textbook of Medicine. 22nd Edition. 2004; 242: 1425-52.
30. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2004; 27(1): 5-10.
31. The DECODE Study group. Age and sex specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care 2003; 26: 61-9.
32. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.

33. Kopelman PG, Stock JM. Klinik obezite. 1. baskı, İstanbul: And Yayıncılık 2000; 20: 537-44.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
35. Brancati FL, Kao WH, Folsom AR. Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2000; 283: 2253.
36. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo A. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753.
37. Lillioja S, Mott DM, Spraul M. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors to non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective study of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 329: 1988.
38. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW. Earlier appearance of impaired insulin secretion than visceral adiposity in the pathogenesis of type 2 diabetes: 5-year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care* 1995; 18: 747.
39. Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ. Fasting proinsulin and 2-h post-load glucose levels predict the conversion to NIDDM in subjects with impaired glucose tolerance: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996; 39: 113.
40. Robertson RP. Antagonist: diabetes and insulin resistance - philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 560.
41. Mokdad AH, Ford ES, Dietz WH. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289: 76.
42. Ten-year follow-up report on Birmingham Diabetes Survey of 1961. Report by the Birmingham Diabetes Survey Working Party. *Br Med J* 1976; 2: 35.
43. Sartor G, Schersten B, Carlström S. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980; 29: 41.
44. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall study. *Lancet* 1980; 1: 1373.
45. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151.
46. Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998; 21: 398.

47. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. An analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701.
48. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med* 2008; 121: 519.
49. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005; 353: 1454.
50. Droumaguet C, Balkau B, Simon D. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in french men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006; 29: 1619.
51. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women. *Am J Med* 2007; 120: 720.
52. Selvin E, Steffes MW, Zhu H. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800.
53. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002; 136: 575.
54. McNeely MJ, Boyko EJ, Leonetti DL. Comparison of a clinical model, the oral glucose tolerance test, and fasting glucose for prediction of type 2 diabetes risk in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003; 26: 758.
55. Eddy DM, Schlessinger L. Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3093.
56. Kanaya AM, Wassel Fyr CL, de Rekeneire N. Predicting the development of diabetes in older adults: the derivation and validation of a prediction rule. *Diabetes Care* 2005; 28: 404.
57. Kahn HS, Cheng YJ, Thompson TJ. Two risk-scoring systems for predicting incident diabetes mellitus in U.S. adults age 45 to 64 years. *Ann Intern Med* 2009; 150: 741.
58. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1068.
59. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM. Genotype Score in Addition to Common Risk Factors for Prediction of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2208.
60. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2220.
61. Cornelis MC, Qi L, Zhang C. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in U.S. men and women of European ancestry. *Ann Intern Med* 2009; 150: 541.

62. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31: 61-78.
63. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, et al. American Diabetes Association. Nutritional Principles And Recommendations In Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27: 36-46.
64. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. Evidence for effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25: 608-13.
65. Nuttall FQ. Carbohydrate and dietary management of individuals with insulin-requiring diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1039.
66. Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF, Garduño-Espinosa J, González-Acevez E. Factors associated with therapy noncompliance in type-2 diabetes patients. *Salud Publica Mex* 2003; 45: 191.
67. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837.
68. Pearsson B, Hanson U, Lunell N. Diabetes mellitus and pregnancy. In: Alberti KGMM et al, Eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. London, John Wiley, 1992: 1085-102.
69. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 917.
70. Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-the Evidence Report*. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda MD, 1998.
71. Albright A, Franz M, Hornsby G. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1345.
72. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Atlanta, GA 1996.
73. Wing RR, Jeffery RW. Effect of modest weight loss on changes in cardiovascular risk factors: are there differences between men and women or between weight loss and maintenance? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 67.
74. Wing RR, Marcus MD, Epstein LH, Salata R. Type II diabetic subjects lose less weight than their overweight nondiabetic spouses. *Diabetes Care* 1987; 10: 563.
75. Pasanisi F, Contaldo F, de Simone G, Mancini M. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 401.

76. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990; 39: 905.
77. Monk A, Barry B, McClain K. Practice guidelines for medical nutrition therapy provided by dietitians for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. International Diabetes Center. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 999.
78. Boden G, Sargrad K, Homko C. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 142: 403.
79. Nuttall FQ, Gannon MC. The metabolic response to a high-protein, low-carbohydrate diet in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55: 243.
80. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2375.
81. Bloch AS. Low carbohydrate diets, pro: time to rethink our current strategies. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 3.
82. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 306.
83. Wolever TM. Carbohydrate and the regulation of blood glucose and metabolism. *Nutr Rev* 2003; 61: 40.
84. Johnston CS, Buller AJ. Vinegar and peanut products as complementary foods to reduce postprandial glycemia. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 1939.
85. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26: 2261.
86. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006296.
87. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002; 25: 1283.
88. Vitolins MZ, Anderson AM, Delahanty L. Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) trial: baseline evaluation of selected nutrients and food group intake. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1367.
89. Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL. Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1500.
90. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 48.

91. Campaigne B. Exercise in the management of diabetes mellitus. Linn Goldberg, Daine L. Elliot. Exercise For Prevention And Treatment Of Illness, 1994.
 92. US Department of Health and Human Services: Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion 1996.
 93. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2518-39.
 94. Tuomilehto J, Lindstrom M, Eriksson JG, Vale TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
 95. XR Pan, GW Li, YH Hu, JX Wang, WY Yang, ZX An, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-44.
 96. Robinson TN. Television viewing and childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1017-25.
 97. Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325: 147-52.
 98. Lynch J, Helmrigh SP, Lakka TA. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1307.
 99. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999; 282: 1433.
 100. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891.
 101. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393.
-
102. Hu G, Lindstrom J, Valle TT. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004; 164: 892.
 103. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30: 744.
 104. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673.

105. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2102.
106. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677.
107. Pan XR, Li GW, Hu YH. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537.
108. Li G, Zhang P, Wang J. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783.
109. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 299.
110. Nathan DM, Berkowitz M. Trials that matter: rosiglitazone, ramipril, and the prevention of type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 461.
111. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008; 121: 149.
112. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774.
113. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796.
114. The DPP Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2003; 52: A58.
115. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096.
116. Buchanan TA, Xiang AH, Peters PK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-803.
117. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 517.
118. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072.

119. Kirkman MS, Shankar RR, Shankar S. Treating postprandial hyperglycemia does not appear to delay progression of early type 2 diabetes: the Early Diabetes Intervention Program. *Diabetes Care* 2006; 29: 2095.
120. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155.
121. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1321.
122. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1463.
123. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821.
124. Alkharouf J, Nalinkumari K, Corry D, Tuck M. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1993; 6: 337.
125. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1998; 41: 127.
126. Stump CS, Hamilton MT, Sowers JR. Effect of antihypertensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 796.
127. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551.
128. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477.
129. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E. Glycemic Effects of Postmenopausal Hormone Therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1.
130. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175.
131. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 11-61.
132. Acree T. A molecular theory of sweet taste. New York State Agricultural Experiment Station, Cornell University, New York, USA 1970.
133. Küçükkömürler S. Bazı Gıda Maddelerine Katılan Yapay Tatlandırıcılar Üzerine Araştırmalar. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara 1996.

134. Baysal, A. Beslenme. Hatiboğlu Yayınevi, Ankara 1999.
135. de la Peña C. Artificial sweetener as a historical window to culturally situated health. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1190: 159-65.
136. Rubini ME. Noncaloric sweetening agents. *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 644-5.
137. Whitney E, Rolfes S. Understanding Nutrition. Thomson Learning Publication, New York, USA 2005.
138. Wardlaw G. Contemporary Nutrition. International Edition, New York, USA 2003.
139. Anon 1999. Türk Gıda Kodeksi Şeker Tebliği. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Ankara.
140. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 580-7.
141. Pedersen D. Alternative Sweeteners. Biotechnology and food ingredients. New York: Van Nostrand Reinhold 1991.
142. Anon 1990. Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği. 20541 Sayılı Resmi Gazete. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Ankara.
143. Kauffman GB, Priebe PM. The discovery of saccharin: a centennial retrospect. *Ambix* 1978; 25: 191-207.
144. Cummings L. The Political Reality of Artificial Sweeteners. Basic Books Publishers, Newyork, USA 1986.
145. McNutt K. What clients need to know about sugar replacers? *ADA Research and Professional Briefs* 2000; 100: 466-46.
146. Thomas P. Aspartame reactions. *Journal of the Ecologist* 2005; 35: 3546.
147. Mazur RH, Goldkamp AH, James PA, Schlatter JM. Structure-taste relationships of aspartic acid amides. *Journal of Medicinal Chemistry* 1970; 13: 1217-21.
148. Kroger M, Meister K, Kava R. Low-calorie Sweeteners and Other Sugar Substitutes: A Review of the Safety Issues. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2006; 5: 35-47.
149. Witt J. Discovery and development of neotame. *World Rev Nutr Diet* 1999; 85: 52-7.
150. Butchko HH, Stargel WW, Comer PC, Mayhew DA. Aspartame: Review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 1-93.
151. Fix L, Allen JL. Summary of the symposium establishing the safety of fat and macronutrient substitutes presented at the 33rd Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego, California, March 13-17, 1994. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998; 27: 200-3.
152. Butchko HH, Stargel WW. Aspartame: Scientific evaluation in the postmarketing period. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 34: 221-33.
153. Garnier-Sagne I, Leblanc JC, Verger P. Calculation of the intake of three intense sweeteners in young insulin-dependent diabetics. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 745-9.

154. Spiers PA, Sabaounjian L, Reiner A, Myers DK. Aspartame: Neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 531-7.
155. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. *Lancet* 1964; 41: 20-1.
156. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, et al. *Nat Med* 2005; 11: 90-4.
157. Clocquet AR, Egan JM, Stoffers DA, Muller DC, Wideman L, Chin GA, et al. *Diabetes* 2000; 49: 1856-64.
158. Shuster LT, Go VL, Rizza RA, O'Brien PC, Service FJ. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes* 1988; 37: 200-3.
159. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regul Pept* 2005; 128: 135-48.
160. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-7.
161. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004; 145: 2653-9.
162. Wideman RD, Kieffer TJ. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide as a regulator of beta cell function and fate. *Horm Metab Res* 2004; 36: 782-6.
163. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5991.
164. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucosedependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136: 3585-96.
165. Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Type 2 diabetes-therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1751: 33.
166. Parkes D, Jodka C, Smith P. Pharmacokinetic actions of exendin-4 in the rat: comparison with glucagon-like peptide-1. *Drug Dev Res* 2001; 53: 260.
167. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1282.
168. Dungan KM, Buse JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 56.

169. Chu ZL, Carroll C, Alfonso J, Gutierrez V, He H, Lucman A, et al. A role for intestinal endocrine cell-expressed g protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic Peptide release. *Endocrinology* 2008; 149: 2038-47.
170. Katsuma S, Hatae N, Yano T, Ruike Y, Kimura M, Hirasawa A, et al. Free fatty acids inhibit serum deprivation-induced apoptosis through GPR120 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *J Biol Chem* 2005; 280: 19507-15.
171. Ballinger A, McLoughlin L, Medbak S, Clark M. Cholecystokinin is a satiety hormone in humans at physiological post-prandial plasma concentrations. *Clin Sci* 1995; 89: 375-81.
172. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 515-20.
173. Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44: 81-6.
174. Lieveise RJ, Jansen JBMJ, Masclee AAM, Lamers CBHW. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut* 1995; 36: 176-9.
175. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7 –36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4382-9.
176. Ballinger AB, Clark ML. L-Phenylalanine releases cholecystokinin (CCK) and is associated with reduced food intake in humans: evidence for a physiological role of CCK in control of eating. *Metabolism* 1994; 43: 735-8.
177. Dupre J. Glycaemic effects of incretins in Type 1 diabetes mellitus: A concise review, with emphasis on studies in humans. *Regul Pept* 2005; 128: 149.
178. Dupre J, Behme MT, McDonald TJ. Exendin-4 normalized postcibal glycemic excursions in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3469.
179. Eng J, Kleinman WA, Singh L. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992; 267: 7402.
180. Parkes DG, Pittner R, Jodka C. Insulinotropic actions of exendin-4 and glucagon-like peptide-1 in vivo and in vitro. *Metabolism* 2001; 50: 583.
181. Kim D, MacConell L, Zhuang D. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1487.
182. Rosenstock J, Reusch J, Bush M. The Potential of Albiglutide, a Long-Acting GLP-1 Receptor Agonist, in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial Exploring Weekly, Biweekly, and Monthly Dosing. *Diabetes Care* 2009; 32: 1880-6.

183. Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002; 25: 1398.
184. Liraglutide (Victoza) for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther* 2010; 52: 25-7.
185. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4422b2-01-FDA.pdf Accessed December 7, 2009.
186. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010; 151: 1473.
187. Zinman B, Gerich J, Buse JB. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224.
188. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 489.
189. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008; 31: 2315.
190. Margolskee RF. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *J Biol Chem* 2002; 277: 1-4.
191. Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M, Adler E. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 4692-6.
192. Ruiz-Avila L, Wong GT, Damak S, Margolskee RF. Dominant loss of responsiveness to sweet and bitter compounds caused by a single mutation in alpha-gustducin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8868-73.
193. Kellett GL, Helliwell PA. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. *Biochem J* 2000; 350: 155-62.
194. Helliwell PA, Richardson M, Affleck J, Kellett GL. Stimulation of fructose transport across the intestinal brush-border membrane by PMA is mediated by GLUT2 and dynamically regulated by protein kinase C. *Biochem J* 2000; 350: 149-54.
195. Helliwell PA, Richardson M, Affleck J, Kellett GL. Regulation of GLUT5, GLUT2 and intestinal brush-border fructose absorption by the extracellular signal-regulated kinase, p38 mitogen-activated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase intracellular signalling pathways: implications for adaptation to diabetes. *Biochem J* 2000; 350: 163-9.
196. Kellett GL. The facilitated component of intestinal glucose absorption. *J Physiol* 2001; 531: 585-95.

197. Kellett GL, Brot-Laroche E. Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes* 2005; 54: 3056-62.
198. Gouyon F, Caillaud L, Carriere V, Klein C, Dalet V, Citadelle D, et al. Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2-null mice. *J Physiol* 2003; 552: 823-32.
199. Buse JB, Weyer C, Maggs DG. Amylin replacement with Pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: a physiological approach to overcome barriers with insulin therapy. *Clinical Diabetes* 2002; 20: 137.
200. Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: 735-9.
201. Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, et al. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: 473-9.
202. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes* 2006; 55: 1484-90.
203. Mezitis NH, Maggio CA, Koch P, Quddoos A, Allison DB, Pi-Sunyer FX. Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 1004-5.
204. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004; 53: 73-6.
205. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamon H, Trout JR, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1607-12.
206. Horwitz DL, McLane M, Kobe P. Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM patients. *Diabetes Care* 1988; 11: 230-4.
207. Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 474-8.
208. Hall WL, Millward DJ, Rogers PJ, Morgan LM. Physiological mechanisms mediating aspartame-induced satiety. *Physiology & Behavior* 2003; 78: 557-62.
209. Sutherland K, Young RL, Cooper NJ, Horowitz M, Blackshaw LA. Phenotypic characterization of taste cells of the mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: 1420-8.
210. Kieffer TJ, Buchan AM, Barker H, Brown JC, Pederson RA. Release of gastric inhibitory polypeptide from cultured canine endocrine cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994; 267: 489-96.

211. Kieffer TJ, Huang Z, McIntosh CH, Buchan AM, Brown JC, Pederson RA. Gastric inhibitory polypeptide release from a tumor-derived cell line. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995; 269: 316-22.
212. Sykes S, Morgan LM, English J, Marks V. Evidence for preferential stimulation of gastric inhibitory polypeptide secretion in the rat by actively transported carbohydrates and their analogues. *J Endocrinol* 1980; 85: 201-7.
213. Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, Niot I, Febbraio M, Montmayeur JP, et al. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest* 2005; 115: 3177-84.
214. Ritzel U, Fromme A, Otteleben M, Leonhardt U, Ramadori G. Release of glucagon-like peptide-1(GLP-1) by carbohydrates in the perfused rat ileum. *Acta Diabetol* 1997; 34: 18-21.
215. Rayner CK, Park HS, Wishart JM, Kong M, Doran SM, Horowitz M. Effects of intraduodenal glucose and fructose on antropyloric motility and appetite in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278: 360-6.
216. Shima K, Suda T, Nishimoto K, Yoshimoto S. Relationship between molecular structures of sugars and their ability to stimulate the release of glucagon-like peptide-1 from canine ileal loops. *Acta Endocrinol* 1990; 123: 464-70.
217. Singleton MJ, Heiser C, Jamesen K, Mattes RD. Sweetener augmentation of serum triacylglycerol during a fat challenge test in humans. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 179-85.
218. Blackburn GL, Kanders BS, Lavin PT, Keller SD, Whatley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 409-18.
219. Porikos KP, Booth G, Van Itallie TB. Effect of covert nutritive dilution on the spontaneous food intake of obese individuals: a pilot study. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1638-44.
220. Porikos KP, Hesser MF, Van Itallie TB. Caloric regulation in normal-weight men maintained on a palatable diet of conventional foods. *Physiol Behav* 1982; 29: 293-300.
221. Tordoff MG, Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 963-9.
222. Evans E. Effect of withdrawal of artificial sweeteners on energy intake of stabilized post-obese women. *Int J Obes* 1989; 13.
223. De la Hunty. A review of the effectiveness of aspartame in helping with weight control. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 2006; 31: 115-28.
224. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004; 292: 1188.
225. Rolls BJ. Sensory-specific satiety. *Nutr Rev* 1986; 44: 93-100.

- 226. Rolls ET, Rowe EA, Sweeney K. Sensory specific satiety in man. *Physiol Behav* 1981; 27: 137-42.
- 227. Wooley OW, Wooley SC, Dunham KB. Calories and sweet taste: effects on sucrose preference in the obese and nonobese. *Physiol Behav* 1972; 9: 765-8.
- 228. Rodin J, Moskowitz HR, Bray GA. Relationship between obesity, weight loss, and taste responsiveness. *Physiol Behav* 1976; 17: 591-7.
- 229. Rogers PJ, Fleming HC, Blundell JE. Aspartame ingested without tasting inhibits hunger and food intake. *Physiol Behav* 1990; 47: 1239– 43.
- 230. Rogers PJ, Keedwell P, Blundell JE. Further analysis of the short-term inhibition of food intake in humans by the dipeptide L-aspartyl-Lphenylalanine methyl ester (aspartame). *Physiol Behav* 1991; 49: 739-43.
- 231. Rogers PJ, Burley VJ, Alikhanizadeh LA, Blundell JE. Postingestive inhibition of food intake by aspartame: importance of interval between aspartame administration and subsequent eating. *Physiol Behav* 1995; 57: 489-93.