



Antidiabetic Effects of Milk-Derived Bioactive Components

Ayşe Nur Elmaskaya^{1,a,*}, Mubin Koyuncu^{1,b}

¹*Iğdır Üniversitesi, Turizm Fakültesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, 76000, Iğdır, Türkiye.*

*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Revis Article</i></p> <p>Received : 07.11.2024 Accepted : 27.01.2025</p> <p>Keywords: Milk Bioactive Components Type 2 Diabetes Mellitus Antidiabetic Protein Isolate</p>	<p>Type 2 diabetes (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by the body's inability to effectively use the hormone insulin, leading to high blood sugar levels. Milk is a rich source of important nutritional components that have been shown to have positive effects in the management of T2DM. Bioactive components derived from milk are molecules derived from milk proteins, fats, and other components, that exhibit various biological activities in the body and provide positive effects on health. These components (proteins, peptides, fatty acids) are formed during the consumption of dairy products or as a result of the digestion and hydrolysis of milk proteins. Recent intervention studies have shown that bioactive proteins, peptides, and fatty acids derived from milk provide beneficial effects in the prevention and management of T2DM. Milk bioactive components include casein, casein-derived peptides, whey proteins, and whey protein-derived peptides. These bioactive components exhibit anti-diabetic effects through various mechanisms. These mechanisms include increasing insulin sensitivity, regulating glucose metabolism, and reducing inflammation. Intervention studies in humans have shown that these bioactive components derived from milk reduce fasting blood sugar levels and increase insulin sensitivity. This study comprehensively reviews recent studies investigating the anti-diabetic effects of bioactive compounds derived from milk (proteins, peptides, and fatty acids) and the mechanisms of action of these compounds in the management of T2DM. Thus, it provides a perspective on the potential benefits and clinical applications of milk bioactive components in T2DM.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 13(3): 814-820, 2025

Süt Kaynaklı Biyoaktif Bileşenlerin Antidiyabetik Etkisi

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makalesi</i></p> <p>Geliş : 07.11.2024 Kabul : 27.01.2025</p> <p>Anahtar Kelimeler: Süt Biyoaktif Bileşenler Tip 2 Diyabet Mellitus Antidiyabetik Protein İzolatı</p>	<p>Tip 2 diyabet (T2DM), vücudun insülin hormonunu etkili bir şekilde kullanamamasıyla karakterize edilen ve yüksek kan şekeri seviyelerine yol açan kronik bir metabolik hastalıktır. Süt, T2DM yönetiminde olumlu etkileri olduğu belirtilen önemli besin bileşenleri bakımından zengin bir kaynaktır. Sütte kaynaklı biyoaktif bileşenler, süt proteinlerinden, yağlarından ve diğer bileşenlerinden türeyen, vücutta çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren ve sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlayan moleküllerdir. Bu bileşenler (proteinler, peptitler, yağ asitleri), süt ürünlerinin tüketimi sırasında ya da süt proteinlerinin sindirilmesi ve hidroliz edilmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Son dönemde yapılan müdahale çalışmaları, süt kaynaklı biyoaktif proteinlerin, peptitlerin ve yağ asitlerinin T2DM'nin önlenmesi ve yönetiminde yararlı etkiler sağladığını göstermektedir. Süt biyoaktif bileşenleri arasında kazein, kazein türevi peptitler, peynir altı suyu proteinleri ve peynir altı suyu proteini türevi peptitler yer almaktadır. Bu biyoaktif bileşenler, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla anti-diyabetik etkiler göstermektedir. Bu mekanizmalar arasında insülin duyarlılığının artırılması, glukoz metabolizmasının düzenlenmesi ve inflamasyonun azaltılması yer almaktadır. İnsanlarda gerçekleştirilen müdahale çalışmaları sonucunda, süt kaynaklı bu biyoaktif bileşenlerin açlık kan şekeri seviyelerini düşürdüğünü ve insülin duyarlılığını artırdığı ortaya konulmuştur. Bu çalışma, süttten elde edilen biyoaktif bileşiklerin (proteinler, peptitler ve yağ asitleri) anti-diyabetik etkilerini ve bu bileşiklerin T2DM yönetimindeki etki mekanizmalarını inceleyen güncel çalışmaları kapsamlı bir şekilde ele almaktadır. Böylece, süt biyoaktif bileşenlerinin T2DM üzerindeki potansiyel faydaları ve klinik uygulamaları hakkında bir bakış açısı sunmaktadır.</p>

^a aysenur.elmaskaya@igdir.edu.tr

^b <https://orcid.org/0000-0002-5990-5483>

^b mubin.koyuncu@igdir.edu.tr

^b <https://orcid.org/0000-0003-1798-8943>



Giriş

Diyabet, kompleks ve kronik bir metabolik hastalık olup, dünya genelinde büyük bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Diyabet Mellitus, tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabet olmak üzere üç ana tipe ayrılır ve bunlar arasında en yaygın olanı Tip 2 Diyabet Mellitus (T2DM) olup, tüm vakaların %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. T2DM'de vücut, insüline etkili bir şekilde yanıt veremediğinde insülin direnci oluşur ya da yeterli insülin üretemez ve yüksek kan şekeri seviyelerine sebep olmaktadır (Lacroix ve Li-Chan, 2016; Patil ve ark., 2015).

T2DM'nin küresel yaygınlığı giderek artmaktadır. 2000 yılında dünya genelinde yaklaşık 171 milyon diyabetli olduğu, 2030'da bu sayının 366 milyona çıkacağı öngörülmektedir (WHO, 2006). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) tarafından yayımlanan '10. Diyabet Atlası'nda 2021 yılı itibarı ile dünyadaki diyabetli birey sayısı 537 milyon iken bu sayının 2030 yılında yaklaşık %20 oranında artarak 643 milyona ve 2045 yılında ise (2021 yılına göre) %46 oranında artarak 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (IDF, 2021).

T2DM, insülin salgılanmasındaki bozukluk ve/veya insülin etkisi nedeniyle kan şekeri seviyelerinin yükselmesiyle karakterize heterojen bir klinik sendromdur (Bailey ve Flatt, 1995). Kronik yüksek kan şekeri, kalp krizi, böbrek yetmezliği, sinir hasarı ve göz hastalıkları riskini artırmaktadır (Yang ve ark., 2020). T2DM'nin tedavisinde tiazolidinedionlar, metformin, saksagliptin, linagliptin, sitagliptin ve vildagliptin gibi çeşitli sentetik ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçlar ağırlık artışı, kemik kaybı, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları gibi yan etkilere yol açabilmeleri nedeniyle ilaçların kullanımı sınırlı olmaktadır (Lacroix ve Li-Chan, 2016; Patil ve ark., 2015). Bu durum, araştırmacıları T2DM'nin yan etkisiz tedavi ve önleme yöntemleri için güvenli alternatifler aramaya yönlendirmektedir.

Diyet bileşenleri, T2DM'nin yönetimi ve önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Son dönemde, proteinler, peptitler, yağ asitleri ve polifenoller gibi gıda kaynaklı biyoaktif bileşikler; antioksidan, antiinflamatuvar, antihipertansif, antikanser ve immünomodülatör etkileri nedeniyle büyük ilgi görmektedir (Chalamaiah ve ark., 2018). Hem tip 2 diyabetli (T2D) hem de T2D'siz bireylerde postprandiyal (yemek sonrası) glikoz seviyelerinin kontrolü açısından, yüksek kan glikoz seviyelerine uzun süreli maruziyeti azaltmak büyük önem taşımaktadır (Gerich, 2003).

Süt, besin açısından oldukça zengin bir gıdadır ve ayrıca, antioksidan, antiinflamatuvar, antihipertansif, antikanser ve immünomodülatör özelliklere sahip biyoaktif bileşenler olan proteinler, peptitler ve yağ asitlerinin en önemli kaynağıdır (Jayathilakan ve ark., 2018). Bu biyoaktif özelliklerin yanı sıra, son dönemde gerçekleştirilen çok sayıda çalışma, süttten elde edilen biyoaktif bileşiklerin (proteinler, peptitler ve yağ asitleri) T2DM'nin tedavi ve yönetiminde olumlu etkiler sağladığını göstermiştir (Lacroix ve Li-Chan, 2016; Patil ve ark., 2015). Süt proteinleri, özellikle kazein ve peyniraltı suyu (PAS), insülin salınımını artırabilir ve vücut hücrelerinin glikoz alımını etkileyerek yemek sonrası kan şekeri dalgalanmalarını kontrol etmeye yardımcı

olabilmektedir (Akhavan ve ark., 2010). Pek çok sistematik inceleme ve meta-analiz, süt ve süt ürünlerinin daha yüksek tüketiminin T2DM'nin daha düşük görülme sıklığı ve riski ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (Alvarez-Bueno ve ark., 2019). Bu makale, süt kaynaklı biyoaktif bileşiklerin antidiyabetik etkilerini inceleyerek, bu bileşiklerin T2DM'nin yönetimindeki potansiyel rolünü ve mekanizmalarını derlemeyi amaçlamaktadır.

Süt Kaynaklı Biyoaktif Bileşenler

Süt, memelilerin meme bezleri tarafından üretilen ve besin açısından zengin olan bir sıvıdır. İnek, manda, keçi, koyun, deve, eşek gibi hayvanlar tarafından üretilmektedir. İnsanlar için önemli bir gıda maddesi olan süt, kaliteli bir besin kaynağıdır ve süt proteinlerinin %80'ini oluşturan kazeinler ile geri kalan %20'sini oluşturan PAS proteinleri gibi çeşitli proteinleri içermektedir (Zhou ve ark., 2021).

Kazein (α -, β -, γ - ve κ -kazein) ve PAS (β -laktoglobulin, α -laktalbümin, serum albümini, immüoglobulinler, laktoferrin ve proteaz-pepton fraksiyonları), sütte bulunan ve antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antikanser gibi çeşitli sağlık yararları sağlayan önemli biyoaktif bileşenlerdir (Nongonierma ve FitzGerald, 2015). Kazein ve PAS proteinlerinden elde edilen çeşitli peptidlerin, antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör, antimikrobiyal ve antihipertansif gibi birçok biyolojik özelliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır (Chalamaiah ve ark., 2018). Süt proteinlerinde bulunan biyoaktif peptit dizileri, sağlık yararlarının sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu peptitler, genellikle süt proteinlerinin pepsin, tripsin ve pankreatin gibi çeşitli proteolitik enzimlerle hidrolize edilmesiyle elde edilmektedir (Lacroix ve Li-Chan, 2013).

Çizelge 1'de süt biyoaktif bileşenleri ile ilgili klinik çalışmaları ve Çizelge 2'de *in vitro*/hayvan deneyleri ilgili ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

Süt kaynaklı biyoaktif bileşenlerin antidiyabetik özellikleri

PAS ve kazein alımının artışı, insülin salgısını tetikler. PAS proteini, misel kazeinine göre daha hızlı bir insülin yanıtı sağlar. Ancak kazeinin hidrolizi, amino asitlerin emilim sürecini hızlandırırken, aynı zamanda misel formundaki kazeine göre insülin salgısını da artırır (Nilsson ve ark., 2007).

Hidrolize süt proteinlerinin tüketimi, genellikle hidrolize edilmemiş proteinlere göre daha fazla *in vivo* insülin salgısını tetikler (Power ve ark., 2009). Ayrıca, PAS'dan elde edilen biyoaktif bileşik, β -laktoglobulinin hidroliziyle ortaya çıkan İzolosin-Prolin-Alanin (Ile-Pro-Ala) adlı bir tripeptittir. Bu bileşik, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü olarak işlev görerek glikoz seviyelerini azaltmakta ve insülin salgısını artırmaktadır (Tulipano ve ark., 2011).

Son araştırmalar, T2DM'nin yönetimi ve önlenmesinde süttten elde edilen belirli biyoaktif proteinlerin (kazein, peyniraltı suyu) ve peptitlerin faydalarını ortaya koymuştur. Çeşitli *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar, süt proteinlerinin ve peptitlerinin anti-diyabetik etkiler

gösterdiğini kanıtlamaktadır. Bu etkiler, birçok moleküler mekanizma aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar arasında, dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) enziminin inhibisyonu ve IRS/PI3K/Akt sinyal yolunun aktivasyonu yer almaktadır. Ayrıca, süt proteinleri kan glikozunu düşürmekte, insülin direncini iyileştirmekte ve HbA1C (glikolize hemoglobin) seviyelerini azaltmaktadır. Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) sinyalleşmesinin aktivasyonu, fosfoenolpiruvat karboksikinas (Pck1) ve glukoz 6 fosfotaz (G6PC) enzimlerinin düzenlenmesi gibi etkiler de bu proteinlerin faydaları arasındadır. Ayrıca, süt proteinleri glikoz tüketimini ve insülin salgılanmasını artırırken, açlık plazma glikozunu azaltır ve pankreas β hücrelerinin işlevini iyileştirmektedir. Son olarak, glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) seviyelerinin yükseltilmesi de bu mekanizmalardan biridir. (Derosa ve ark., 2020; Gong ve ark., 2020).

Kazein ve PAS proteinlerinden elde edilen protein hidrolizatları/peptitler, güçlü DPP-IV (Dipeptidil Peptidaz-IV) inhibitörü kaynaklarıdır. Bu protein hidrolizatlarından

çeşitli DPP-IV inhibitör peptitleri tanımlanmış ve izole edilmiştir. Süt proteininden türetilen peptitlerin DPP-IV inhibitör etkileri, peptitlerin dizilişi, bileşimi ve uzunluğuna bağlıdır (Lacroix ve Li-Chan, 2012). Ayrıca, N veya C terminalindeki belirli amino asitlerin varlığı, süttten elde edilen peptitlerin DPP-IV inhibitör aktivitesinde önemli bir etken rol oynamaktadır (Nongonierma ve FitzGerald, 2013). Çoğu DPP-IV inhibitör peptidinin N terminalinde hidrofobik amino asitler (Triptofan, Lösin, İzolosin veya Fenilalanin), ikinci pozisyonda bir prolin veya alanin ve C-terminalinde bir prolin bulunduğunu bildirmiştir (Le Maux ve ark., 2017). Ayrıca, süt kaynaklı peptitlerin DPP-IV enziminin inhibisyonunda rekabetçi inhibisyon mekanizmasının önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Kazein ve peynir altı suyu proteinlerinden türetilen peptitler, DPP-IV'ün substratı olarak işlev görür ve enzimin aktif bölgesiyle doğrudan etkileşime girerek DPP-IV'ü inhibe eder (Nongonierma ve ark., 2019; Nongonierma ve FitzGerald, 2013).

Çizelge 1. Süt kaynaklı biyoaktif proteinlerin ve peptitlerin insanlarda antidiyabetik etkileri

Table 1. Antidiabetic effects of milk-derived bioactive proteins and peptides in humans

Etkin madde	Çalışma tasarımı	Örneklem	Doz ve süre
PAS protein izolatu	Rastgele, paralel kollu	Ortalama yaşı 48,4 olan, kilolu ve obez 70 erkek ve kadın	54g/gün, 12 hafta
Kazein hidrolizatı	Rastgele, çift kör, kısmi çaprazlama	50-70 yaş aralığında 36 T2DM hastası	17,6 gr'lık tek doz
Kazein hidrolizatı	Rastgele, plasebo kontrollü, çift kör	58 yaşında T2DM'li 13 hasta	12 gr
PAS protein izolatu ve hidrolizatı	Rastgele, plasebo kontrollü, çift kör	Tip 2 diyabetli 10 erkek hasta	0, 0,1, 0,2 ve 0,4 g /kg
PAS proteini	Rastgele, çaprazlama	10 sağlıklı genç adam	10 ve 20 gr
Kazein ve hidrolizatı	Rastgele, çift kör, çapraz geçişli	60 T2DM hastası	0,3 gr/kg vücut ağırlığı
PAS proteini ve hidrolizatı	Rastgele, tek kör, çaprazlama	54,9±2,3 yaşlarında T2DM'li 11 erkek	15 gr 3 sabah makro besin kahvaltısı ve öğle yemeğinden önce
Kazein protein hidrolizatı	Randomize, tek merkezli, çift kör plasebo kontrollü	Gebelik yaşı 20-35 hafta arasında olan hafif GDM'li 50 hasta	8,5 gr/gün, 8 gün
PAS protein izolatu	Rastgele, plasebo kontrollü	Tip 2 diyabetli 18 yaş üstü 120 beyaz erkek ve kadın	5 gr/gün, 3 ay
PAS'dan peptidler β -laktoglobulin ve α -laktalbumin	Rastgele, çift kör, plasebo kontrollü, 3 yönlü çapraz geçişli	Prediyabetik rahatsızlığı olan 21 denek (8 erkek ve 13 kadın)	1400 mg veya 2800 mg /gün, 6 hafta
Etkin madde	Etkiler		Kaynaklar
PAS protein izolatu	Azalmış açlık insülin seviyeleri ve HOMA-IR skorları gözlenmiştir.		Pal ve ark., 2010
Kazein hidrolizatı	T2DM hastalarında plazma glikozunun azalması respite edilmiştir.		Geerts ve ark., 2011
Kazein hidrolizatı	Artan insülin seviyeleri ve azalan glikoz seviyeleri gözlenmiştir.		Jonker ve ark., 2011
PAS protein izolatu ve hidrolizatı	Arttırılmış insülin salgılanması ve plazma insülin konsantrasyonları izlenmiştir.		Goudarzi ve Madadlou, 2013
PAS proteini	Hem insüline bağımlı hem de insüline bağımsız mekanizmalar yoluyla yemek sonrası glisemiği azalttığı saptanmıştır.		Akhavan ve ark., 2014
Kazein ve hidrolizatı	T2DM hastalarında postprandiyal insülin salınımının arttırdığı belirlenmiştir.		Manders ve ark., 2014
PAS proteini ve hidrolizatı	Kahvaltıdan sonra toplam postprandiyal glisemiği %13 oranında azalttığı, Kahvaltıdan sonra erken glikozu azalttığı ve insülin konsantrasyonunu arttırdığı bulunmuştur.		King ve ark., 2018
Kazein protein hidrolizatı	Gestasyonel diyabet hastalarında plazma glikoz düzeylerinde orta düzeyde azalma gözlenmiştir.		Saleh ve ark., 2018
PAS protein izolatu	Açlık plazma glikozunu düşürdü ve lipid profilini iyileştirdiği belirlenmiştir.		Derosa ve ark., 2020
PAS'dan peptidler β -laktoglobulin ve α -laktalbumin	Glukozun kademeli postprandiyal glisemiği azalttı. Küçük bir insülinotropik etki gösterdi ve HbA1c değerlerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.		Sartorius ve ark., 2019

Çizelge 2. Süt kaynaklı biyoaktif protein ve peptitlerin in vitro ve in vivo antidiyabetik etkileri
Table 2. In vitro and in vivo antidiabetic effects of milk-derived bioactive proteins and peptides

Etken madde	Araştırma türü	Yöntem
PAS protein izolatu hidrolizatu	In vitro	DPP-IV inhibitör aktivitesi
Kazein, PAS ve laktoferrinden hidrolizatlar	In vitro	DPP-IV inhibitör aktivitesi
α -laktalbumin, β -laktoglobulin, Laktoferrin ve peynir altı suyu protein izolatu hidrolizatları	In vitro	DPP-IV ve α -glukozidaz inhibitör aktiviteleri
β -laktoglobulin açısından zengin PAS proteininden elde edilen peptit	In vitro	DPP-IV inhibitör aktivitesi
PAS protein izolatu ve α -laktalbumin'den elde edilen peptidler	In vitro	DPP-IV inhibitör aktivitesi
β -laktoglobulin hidrolizatları	In vitro	DPP-IV inhibitör aktivitesi
PAS proteini hidrolizatu	Wistar sıçanları	Diyet 156.41 g/kg, 9 gün
PAS izolatu, peynir altı suyu hidrolizatu, α -laktalbumin ve kazein proteini	Zucker Diyabetik yağlı sıçanlar ve normal Wistar sıçanları	Diyette 42.4-49.1g doz, 13 hafta
Süt yağı kürecik zarı	Erkek C57BL/6J fareleri yüksek yağlı diyet ve STZ ile T2D'yi indükledi	Doz 400 mg/kg, 8 hafta
Etken madde	Etkiler	Kaynaklar
PAS protein izolatu hidrolizatu	0,075 mg/ml inhibitör konsantrasyonu ile DPP-IV inhibisyonu gözlemlenmiştir	Lacroix ve Li-Chan, 2012
Kazein, PAS ve laktoferrinden hidrolizatlar	DPP-IV inhibisyonu bildirilmiştir	Nongonierma ve FitzGerald, 2013
α -laktalbumin, β -laktoglobulin, Laktoferrin ve peynir altı suyu protein izolatu hidrolizatları	Çeşitli düzeylerde DPP-IV ve α -glukozidaz inhibitör aktiviteleri sergilenmiştir	Lacroix ve Li-Chan, 2013
β -laktoglobulin açısından zengin PAS proteininden elde edilen peptit	Inhibitör konsantrasyon değeri 44,7 μ M olan DPP-IV inhibisyonu izlenmiştir (Silveira ve ark., 2013
PAS protein izolatu ve α -laktalbumin'den elde edilen peptidler	45-57 μ M IC50 değerine sahip iki peptid tarafından DPP-IV inhibisyonu gözlenmiştir (Lacroix ve Li-Chan, 2014
β -laktoglobulin hidrolizatları	1,0-1,47 μ M aralığında IC50 değerlerine sahip DPP-IV inhibitör aktivitesi izlenmiştir (Le Maux ve ark., 2017
PAS proteini hidrolizatu	Plazma membranındaki taşıyıcı GLUT-4 seviyelerinin artırdığı gözlenmiştir (Morato ve ark., 2013
PAS izolatu, peynir altı suyu hidrolizatu, α -laktalbumin ve kazein proteini	HbA1c'de azalma bildirilmiştir	Gregersen ve ark., 2014
Süt yağı kürecik zarı	Karaciğer ve iskelet kasında c-Jun N-terminal kinaz (JNK) sinyallesini baskımlarken fosfatidilinositol 3-kinaz (P13K)/protein kinaz B (AKT) yolunu teşvik ederek hiperglisemi ve dislipidemi iyileştirdi	Yuan ve ark., 2019

Bir randomize kontrollü klinik çalışmada, 40 Tip 2 Diyabet hastasına 3 ay boyunca her gün 500 ml deve sütü takviyesi uygulanmıştır. Bu müdahale, açlık kan şekerinde belirgin bir azalma sağlamış ve insülin doz gereksinimini %13,7 oranında azaltmıştır (Ejtahed ve ark., 2015). Son zamanlarda yapılan araştırmada, sağlıklı genç kadınlarda süt proteini matrisi takviyesinin hem insülin hem de inkretin salgısını artırdığını göstermiştir (Amigo-Benavent ve ark., 2020).

Kazeinden elde edilen hidrolizatların ve peptitlerin antidiyabetik etkisi

İnsanlarda yapılan çok sayıda araştırma, kazein proteinlerinin ve peptitlerinin T2DM yönetimindeki yararlı etkilerini bildirmiştir. Kazein hidrolizatının tek doz (17,6 g) uygulamasının T2DM hastalarında plazma glikoz seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (Geerts ve ark., 2011). Jonker ve arkadaşları (2011), kazein hidrolizatının faydalı etkilerini belirlemek için 13 T2DM hastası üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüştür. Araştırmacılar, 12 g kazein hidrolizat alımının insülin seviyesini artırdığını ve glikoz

konsantrasyonunu azalttığını tespit etmiş; ancak, 6 g tüketiminin insülin ve glikoz seviyeleri üzerinde herhangi bir önemli etki göstermediği gözlemlenmiştir (Jonker ve ark., 2011).

Kazein ve türevi hidrolizatların, 0,3 g/kg kazein veya hidrolizatının alınmasından sonra T2DM hastalarında yemek sonrası insülin salınımını artırdığı bildirilmiştir (Manders ve ark., 2014). 50 gestasyonel diyabet (GDM) hastasında, 8 gün boyunca günde iki kez 8,5 g kazein hidrolizat uygulanması insülinotropik bir etki yaratmamıştır, ancak gestasyonel diyabet hastalarında plazma glikoz seviyelerini orta düzeyde düşürdüğü görülmüştür (Saleh ve ark., 2018).

Serum proteinleri ve protein hidrolizatları/peptitlerinin antidiyabetik etkisi

Literatürdeki klinik araştırmalar, PAS proteinleri ve peptitlerinin tüketiminin tip 2 diyabetin yönetiminde olumlu etkiler sağladığını ortaya koymuştur. PAS proteinleri ve peptitleri, insülin salgılanmasını artırarak, açlık plazma glikozunu düşürerek ve HbA1C seviyelerini azaltarak T2DM hastalarında faydalı etkiler göstermiştir

(Derosa ve ark., 2020; Goudarzi ve Madadlou, 2013; Jakubowicz ve ark., 2017; Sartorius ve ark., 2019). 70 aşırı kilolu ve obez yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, 12 hafta süresince PAS proteini takviyesi uygulanan grupta, açlık insülin seviyeleri ve insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi (HOMA-IR) skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (Pal ve ark., 2010). Goudarzi ve Madadlou (2013) yapmış olduğu bir çalışmada, tip 2 diyabet hastalarında 0,2 g/kg PAS proteini hidrolizatı ya da 0,4 g/kg PAS proteini izolatu alımının insülin salgılanmasını belirgin şekilde artırdığını rapor edilmiştir (Goudarzi ve Madadlou, 2013). Jakubowicz ve arkadaşları (2017) gerçekleştirdiği çalışmada, 12 hafta süresince kahvaltılarda günde 28 g peynir altı suyu proteini tüketiminin 56 T2DM hastasında Hemoglobin A1C (HbA1C) seviyelerini azalttığı görülmüştür (Jakubowicz ve ark., 2017). Ayrıca, 60 dakika süresince hidrolize peynir altı suyu proteininin intraduodenal infüzyonunun, 20 sağlıklı erkek üzerinde plazma insülin, glukagon, gastrik inhibitör peptid (GIP), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid-tirozin-tirozini seviyelerini artırdığı belirlenmiştir (Jensen ve ark., 2019). Sartorius ve arkadaşları (2019) yürüttüğü randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 3 yönlü, çapraz geçişli klinik çalışmada, 6 hafta boyunca peynir altı suyu β -laktoglobulin ve α -laktalbumin kaynaklı peptitlerin tüketiminin HbA1c seviyelerinde anlamlı bir azalma sağladığı ve prediyabetik (henüz tam olarak diyabet gelişmemiş ancak kan şekeri seviyelerinin normalden yüksek olması) durumdaki çalışmaya katılanların tamamında hafif bir insülinotropik (insülin salınımını artırıcı) etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu müdahalenin prediyabetik bireylerde glikoz yanıtını artırmadığı da rapor edilmiştir (Sartorius ve ark., 2019). Son dönemde gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, 120 T2DM hastası 3 ay süresince günde 5 g PAS protein izolatu kullanmıştır (Derosa ve ark., 2020). Bu araştırmanın sonuçlarına göre, PAS izolatu takviyesi açlık plazma glikoz seviyelerinde anlamlı bir azalma sağlamış ve lipid profilinde, başlangıç ve plasebo grubu ile kıyaslandığında belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir (Derosa ve ark., 2020).

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, T2DM hastalarında PAS proteini ve peptitlerinin öğün öncesi takviyesinin olumlu etkilerini desteklemektedir. Bir başka klinik çalışmada, 10 sağlıklı erkek üzerinde yapılan denemelerde, öğün öncesinde 10 ve 20 g PAS proteini uygulamasının, hem insüline bağımlı hem de insüline bağımsız mekanizmalar aracılığıyla öğün sonrası glisemiyi azalttığı gözlemlenmiştir (Akhavan ve ark., 2014). Bjørnshave ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan çalışmada, T2D hastalarına 15 dakika süren yağ açısından zengin bir öğünden önce 20 g PAS proteini takviyesi verilmiştir. Bu araştırma, PAS proteininin öğün öncesi tüketiminin T2D hastalarında insülin, glukagon ve GIP yanıtlarını artırdığını ortaya koymuştur (Bjørnshave ve ark., 2018). King ve arkadaşları (2018) gerçekleştirdiği randomize tek kör çapraz geçişli çalışmada, PAS proteini ve türetilmiş hidrolizatının antidiyabetik etkileri incelenmiştir. Çalışmada, 11 T2D hastasına 3 sabah boyunca kahvaltı ve öğle yemeğinden önce sırasıyla 15 g PAS proteini ve 15 g PAS hidrolizatı takviyesi verilmiştir. Araştırma, PAS proteininin toplam postprandiyal glisemiyi

%13 oranında azalttığını ($P < 0,05$) ve PAS hidrolizatının kahvaltı sonrası erken glikoz seviyelerini kontrolle kıyaslandığında zayıflattığını göstermiştir. Ayrıca, her iki takviyenin de insülin konsantrasyonlarını artırdığı ($P < 0,05$) tespit edilmiştir.

Süt yağının antidiyabetik etkisi

Sütün yağ asidi (FA) profili, besin değerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar (Hirahatake ve ark., 2020). Özellikle esansiyel yağ asitleri olan linoleik asit (LA, C18:2 ω -6) ve alfa-linolenik asit (ALA, C18:3 ω -3) öne çıkar. Bu yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) grubuna dahildir ve insanların günlük beslenmesine katkıda bulunur. Ancak, vücut bu yağ asitlerini sentezleyemez, bu nedenle diyetle alınmaları gereklidir (Hu ve ark., 2001). Konjuge linoleik asit (KLA) izomerleri, geniş getiren hayvanların etlerinde ve sütlerinde en yüksektir düzeyde bulunmaktadır. Son zamanlarda, diyet KLA izomerlerinin bir karışımının bozulmuş glikoz toleransını normalleştirdiğini ve obez sıçanlarda hipergliseminin gelişimini önlediğini veya geciktirdiği bildirilmiştir (Ryder ve ark., 2001).

Süt, yüksek miktarda doymuş yağ asidi içeriğiyle bilinen bir kaynaktır. Süt yağ kürecikleri, trigliserit çekirdeğinin etrafını saran fosfolipitler, polar lipitler ile membrana özgü proteinleri içeren karmaşık bir yapı ile kaplıdır. Bu yapı, süt yağ küreciği zarı olarak adlandırılmaktadır (Yuan ve ark., 2019). Birçok çalışma, süt proteinleri ve peptitlerinin sağlık üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymuş olsa da, süt yağı ve diyabet arasındaki ilişkiye dair araştırmalar oldukça sınırlıdır. Ancak, Yuan ve arkadaşları (2019) yürüttüğü güncel bir çalışmada, T2D'li farelerde 8 hafta boyunca günlük 400 mg/kg vücut ağırlığında süt yağı küreciği zarı takviyesi uygulamıştır. Bu çalışma, süt yağı küreciği zarı takviyesinin T2D farelerinde hiperglisemi ve dislipidemi iyileştirdiğini, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (Akt) sinyal yolunu güçlendirerek ve karaciğer ile iskelet kasındaki c-Jun N-terminal kinaz (JNK) sinyal mekanizmasını inhibe ederek bu iyileşmeyi sağladığını göstermiştir. PI3K/Akt sinyal yolu, karaciğer ve iskelet kasında glikoz alımını kontrol eden önemli bir mekanizmadır. Ancak, insülin direnci oluştuğunda bu sinyal yolu düzgün çalışmaz ve glikoz alımı bozulmaktadır (Yuan ve ark., 2019). PI3K/Akt sinyal yolunun, glikoz alımını düzenlemede hayati bir rol oynadığı, ancak insülin direnci durumunda bu mekanizmanın işlevselliğini yitirdiği vurgulanmaktadır. Bu bulgular, MFGM'nin diyabet yönetiminde potansiyel bir destekleyici ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sütteki toplam yağ asitlerinin %4'ünden fazlası dallı zincirli yağ asitleri oluşturmaktadır (Vlaeminck ve ark., 2006). Bu dallı zincirli yağ asitleri, diyabet hastalığı için önemli olan pankreas β -hücre fonksiyonunu artırdığı bildirilmektedir (Wongtangtharn ve ark., 2004). Ayrıca bir başka araştırma, tam yağlı süt ürünlerinin daha yüksek diyet tüketimi ile tip 2 diyabet insidansının azalması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Mitri ve ark., 2021).

Sonuç

Birçok klinik çalışma, süttten elde edilen biyoaktif bileşiklerin (proteinler, peptitler) TDM'nin önlenmesi ve yönetiminde olumlu etkiler sağladığını göstermiştir. Süttten elde edilen biyoaktif peptitler, DPP-IV'ün inhibisyonunu ve GLP-1'in bozulmasını önleyerek, insülin salgılanmasını destekleyerek antidiyabetik etki göstermektedir. Buna ek olarak, süt yağı antidiyabetik etki göstermektedir; fakat bu alanda yapılan çalışmalar sınırlı görülmektedir. Bir diğer kısıtlama ise, klinik çalışmaların çoğunun bu biyoaktif bileşiklerin tip 2 diyabetin tedavi ve yönetimindeki etkinliğini desteklemek için yetersiz örneklem büyüklüğü ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bu nedenle, süt kaynaklı biyoaktif bileşiklerin antidiyabetik özelliklerini doğrulamak amacıyla daha büyük örneklem gruplarına sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak, süttten elde edilen biyoaktif bileşiklerin antidiyabetik özelliklerine dair çeşitli mekanizmalar rapor edilmiştir. Ancak süt kaynaklı biyoaktif bileşiklerinin diyabet üzerindeki etkilerinin doğruluğunu ispatlamak ve güvenilirliğini test etmek adına yeni araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Beyanlar

Bu makale, kısmi olarak 7. Uluslararası Tarım, Gıda, Çevre ve Biyoloji Kongresinde sunulmuştur.

Kaynaklar

Akhavan T, Luhovyy BL, Brown PH, Cho CE, Anderson GH. (2010). Effect of premeal consumption of whey protein and its hydrolysate on food intake and postmeal glycemia and insulin responses in young adults. *Am J Clin Nutr* 91:966–975.

Akhavan T, Luhovyy BL, Panahi S, Kubant R, Brown PH, Anderson GH. (2014). Mechanism of action of pre-meal consumption of whey protein on glycemic control in young adults. *The Journal of nutritional biochemistry*, 25(1), 36-43.

Alvarez-Bueno C, Cervero-Redondo I, Martinez-Vizcaino V, Sotos-Prieto M, Ruiz JR, Gil A. (2019). Effects of milk and dairy product consumption on type 2 diabetes: overview of systematic reviews and meta-analyses. *Advances in Nutrition*, 10, 154-163.

Amigo-Benavent M, Power-Grant O, FitzGerald, RJ, Jakeman P. (2020). The insulinotropic and incretin response to feeding a milk-based protein matrix in healthy young women. *Journal of Functional Foods*, 72, 104056.

Bailey CJ, Flatt PR. (1995). Development of antidiabetic drugs. In: Ioannides C, Flatt PR. (Eds.), *Drugs, Diet and Disease: Mechanistic Approaches to Diabetes*. Ellis Horwood, London, pp. 279–326.

Bjørnshave A, Holst JJ, Hermansen K. (2018). Pre-meal effect of whey proteins on metabolic parameters in subjects with and without type 2 diabetes: a randomized, crossover trial. *Nutrients*, 10(2), 122.

Chalamaiah M, Yu W, Wu J. (2018). Immunomodulatory and anticancer protein hydrolysates (peptides) from food proteins: A review. *Food chemistry*, 245, 205-222.

Derosa G, D'angelo, A, Maffioli P. (2020). Change of some oxidative stress parameters after supplementation with whey protein isolate in patients with type 2 diabetes. *Nutrition*, 73, 110700.

Ejtahed HS, Naslaji AN, Mirmiran P, Yeganeh MZ, Hedayati M, Azizi F, Movahedi AM. (2015). Effect of camel milk on blood sugar and lipid profile of patients with type 2 diabetes: a pilot clinical trial. *International journal of endocrinology and metabolism*, 13(1).

Geerts BF, Dongen MGV, Flaming B, Moerland MM, Kam MLD, Cohen AF, Romijn JA, Gerhardt CC, Kloek J, Burggraaf J. (2011). Hydrolyzed casein decreases postprandial glucose concentrations in T2DM patients irrespective of leucine content. *Journal of dietary supplements*, 8(3), 280-292.

Gerich JE. (2003) Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 163:1306–1316.

Gong H, Gao J, Wang Y, Luo QW, Guo KR, Ren FZ, Mao XY. (2020). Identification of novel peptides from goat milk casein that ameliorate high-glucose-induced insulin resistance in HepG2 cells. *Journal of Dairy Science*, 103(6), 4907-4918.

Goudarzi M, Madadlou A. (2013). Influence of whey protein and its hydrolysate on prehypertension and postprandial hyperglycaemia in adult men. *International Dairy Journal*, 33(1), 62-66.

Gregersen S, Bystrup S, Overgaard A, Jeppesen PB, Thorup ACS, Jensen E, Hermansen K. (2014). Effects of whey proteins on glucose metabolism in normal Wistar rats and Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. *The review of diabetic studies: RDS*, 10(4), 252.

Hirahatake KM, Astrup A, Hill JO, Slavin JL, Allison DB, Maki KC. (2020) Potential Cardiometabolic Health Benefits of Full-Fat Dairy: The Evidence Base. *Adv. Nutr.* 11, 533–547.

Hu FB, Manson JE, Willett WC. (2001) Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A critical review. *J. Am. Coll. Nutr.* 20, 5–19.

International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 10th edition, IDF Publ., Brussels: 2021. <https://diabetesatlas.org/tenth-edition/>. Erişim tarihi: 07 Ocak 2025.

Jayathilakan K, Ahirwar R, Pandey MC. (2018). Bioactive compounds and milk peptides for human health—a review. *Novel Techniques in Nutrition & Food Science*, 1(5), 116-122.

Jakubowicz D, Wainstein J, Landau Z, Ahren B, Barnea M, Bar-Dayyan Y, Froy O. (2017). High-energy breakfast based on whey protein reduces body weight, postprandial glycemia and HbA1C in Type 2 diabetes. *The Journal of nutritional biochemistry*, 49, 1-7.

Jensen C, Dale HF, Hausken T, Lied E, Hatlebakk JG, Brønstad I, Lied GA, Hoff DAL. (2019). Supplementation with cod protein hydrolysate in older adults: A dose range cross-over study. *Journal of nutritional science*, 8, e40.

Jonker JT, Wijngaarden MA, Kloek J, Groeneveld Y, Gerhardt C, Brand R, Kres AK, Smit JWA. (2011). Effects of low doses of casein hydrolysate on post-challenge glucose and insulin levels. *European journal of internal medicine*, 22(3), 245-248.

King DG, Walker M, Campbell MD, Breen L, Stevenson EJ, West DJ. (2018). A small dose of whey protein co-ingested with mixed-macronutrient breakfast and lunch meals improves postprandial glycemia and suppresses appetite in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 107(4), 550-557.

Lacroix IM, Li-Chan EC. (2012). Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dairy protein hydrolysates. *International Dairy Journal*, 25(2), 97-102.

Lacroix IM, Li-Chan EC. (2013). Inhibition of dipeptidyl peptidase (DPP)-IV and α -glucosidase activities by pepsin-treated whey proteins. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(31), 7500-7506.

- Lacroix IM, Li-Chan EC. (2014). Isolation and characterization of peptides with dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity from pepsin-treated bovine whey proteins. *Peptides*, 54, 39-48.
- Lacroix IM, Li-Chan EC. (2016). Food-derived dipeptidyl-peptidase IV inhibitors as a potential approach for glycemic regulation—Current knowledge and future research considerations. *Trends in Food Science & Technology*, 54, 1-16.
- Le Maux S, Nongonierma AB, FitzGerald RJ. (2017). Peptide composition and dipeptidyl peptidase IV inhibitory properties of β -lactoglobulin hydrolysates having similar extents of hydrolysis while generated using different enzyme-to-substrate ratios. *Food Research International*, 99, 84-90.
- Manders RJ, Hansen D, Zorenc AH, Dendale P, Kloek J, Saris WH, van Loon LJ. (2014). Protein co-ingestion strongly increases postprandial insulin secretion in type 2 diabetes patients. *Journal of medicinal food*, 17(7), 758-763.
- Mitri J, Yusof B-NM, Maryniuk M, Schragger C, Hamdy O, Salsberg V. (2019) Dairy intake and type 2 diabetes risk factors: A narrative review. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 13, 2879–2887.
- Morato PN, Lollo PCB, Moura CS, Batista TM, Camargo RL, Carneiro EM, Amaya-Farfan J. (2013). Whey protein hydrolysate increases translocation of GLUT-4 to the plasma membrane independent of insulin in wistar rats. *PLoS one*, 8(8), e71134.
- Nilsson M, Holst JJ, Bjorck IM. (2007). Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: studies using glucose-equivalent drinks. *Am. J. Clin. Nutr.*, 85: 996–1004.
- Power O, Hallihan A, Jakeman P. (2009). Human insulinotropic response to oral ingestion of native and hydrolysed whey protein. *Amino Acids*, 37, 333e339.
- Nongonierma AB, FitzGerald RJ. (2013). Dipeptidyl peptidase IV inhibitory and antioxidative properties of milk protein-derived dipeptides and hydrolysates. *Peptides*, 39, 157-163.
- Nongonierma AB, Cadamuro C, Le Gouic A, Mudgil P, Maqsood S, FitzGerald RJ. (2019). Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory properties of a camel whey protein enriched hydrolysate preparation. *Food Chemistry*, 279, 70-79.
- Pal S, Ellis V, Dhaliwal S. (2010). Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. *British journal of nutrition*, 104(5), 716-723.
- Patil P, Mandal S, Tomar SK, Anand S. (2015). Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. *European journal of nutrition*, 54, 863-880.
- Ryder JW, Portocarrero CP, Song XM, Cui L, Yu M, Combatsiaris T, Galuska D, Bauman DE, Barbano DM, Charron MJ, Zierath JR, Houseknecht KL. (2001). Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid: improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes*, 50(5), 1149-1157.
- Saleh L, Schrier NL, Bruins MJ, Steegers EA, van den Meiracker AH, Visser W. (2018). Effect of oral protein hydrolysate on glucose control in patients with gestational diabetes. *Clinical Nutrition*, 37(3), 878-883.
- Sartorius T, Weidner A, Dharsono T, Boulter A, Wilhelm M, Schön C. (2019). Postprandial effects of a proprietary milk protein hydrolysate containing bioactive peptides in prediabetic subjects. *Nutrients*, 11(7), 1700.
- Silveira ST, Martinez-Maqueda D, Recio I, Hernández-Ledesma B. (2013). Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory peptides generated by tryptic hydrolysis of a whey protein concentrate rich in β -lactoglobulin. *Food chemistry*, 141(2), 1072-1077.
- Tulipano G, Sibilia V, Caroli AM, Cocchi D. (2011). Whey proteins as source of dipeptidyl dipeptidase IV (dipeptidyl peptidase-4) inhibitors. *Peptides*, 32 (4), 835–838.
- Vlaeminck B, Fievez V, Cabrita ARJ, Fonseca AJM, Dewhurst RJ. (2006) Factors affecting odd-and branched-chain fatty acids in milk: A review. *Anim. Feed Sci. Technol.* 131, 389–417.
- WHO. (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation.
- WHO. (2011). Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization, WHO Press.
- Wongtangtharn S, Oku H, Iwasaki H, Toda T. (2004). Effect of branched-chain fatty acids on fatty acid biosynthesis of human breast cancer cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 50, 137–143.
- Yang X, Li Y, Wang C, Mao Z, Zhou W, Zhang L, Fan M, Cui S, Li, L. (2020). Meat and fish intake and type 2 diabetes: Dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes & metabolism*, 46(5), 345-352.
- Yuan QC, Zhan BY, Du M, Chang R, Li TG, Mao XY. (2019). Dietary milk fat globule membrane regulates JNK and PI3K/Akt pathway and ameliorates type 2 diabetes in mice induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Journal of Functional Foods*, 60, 103435.
- Zhou X, Chai L, Wu Q, Wang Y, Li S, Chen J. (2021). Anti-diabetic properties of bioactive components from fish and milk. *Journal of Functional Foods*, 85, 104669.