

## Antidiabetic Effects of Milk-Derived Bioactive Components

Ayşe Nur Elmaskaya<sup>1</sup>, Mubin Koyuncu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastronomy and Culinary Arts, Faculty of Tourism, Iğdir University, Iğdir, Türkiye

<sup>2</sup>Department of Gastronomy and Culinary Arts, Faculty of Tourism, Iğdir University, Iğdir, Türkiye

### Abstract

Milk is a rich source of important nutrients that have been shown to have positive effects in the management of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Recent intervention studies suggest that milk-derived bioactive proteins, peptides and fatty acids 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 exert anti-diabetic effects through various mechanisms. These mechanisms include improving insulin sensitivity, regulating glucose metabolism and reducing inflammation. Intervention studies in humans have demonstrated that these milk-derived bioactive components lower fasting blood glucose levels and increase insulin sensitivity. This study provides a comprehensive review of recent studies examining the anti-diabetic effects of milk-derived bioactive compounds (proteins, peptides and fatty acids) and their mechanisms of action in the management of T2DM. Thus, it provides a perspective on the potential benefits and clinical applications of milk bioactive components on T2DM.

**Key Words:** Milk, Bioactive Components, Type 2 Diabetes Mellitus

## Süt Kaynaklı Biyoaktif Bileşenlerin Antidiyabetik Etkileri

### Özet

Süt, Tip 2 Diyabet Mellitus (T2DM) yönetiminde olumlu etkileri olduğu belirtilen önemli besin bileşenleri bakımından zengin bir kaynaktır. 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 koyulmuştur. Bu çalışma, süten 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.

**Anahtar Kelimeler:** Süt, Biyoaktif Bileşenler, Tip 2 Diyabet Mellitus

### Giriş

Diyabet, karmaşık 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 ya insüline etkili bir şekilde yanıt veremez (insülin direnci) ya da yeterli insülin üretmez, bu durum da yüksek kan şekeri seviyelerine yol açabilmektedir (Lacroix ve Li-Chan, 2016; Patil vd., 2015). Tip 2 diyabetin küresel yaygınlığı giderek artmaktadır. 2000 yılında dünya genelinde yaklaşık 171 milyon diyabetli olduğu tahmin edilirken, 2030'da bu sayının 366 milyona çıkacağı öngörülmektedir (WHO, 2006). Dünya Sağlık Örgütü, bu hastalık yüzünden her yıl yaklaşık 3,2 milyon ölüm gerçekleştiğini öngörmektedir (WHO, 2011). Tip 2 diyabet, 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 vd., 2020). T2DM'nin tedavisinde tiazolidinedionlar, metformin, saksagliptin, linagliptin, sitagliptin ve vildagliptin gibi çeşitli sentetik ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçlar ağırlık artışı, kemik kaybı, baş ağrıları, idrar ve üst solunum



yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal sorunlar gibi yan etkilerle ilişkili olup bu da kullanımını kısıtlamaktadır (Lacroix ve Li-Chan, 2016; Patil vd., 2015). Bu durum, araştırmacıları T2DM'nin yan etkisiz tedavi ve önleme yöntemleri için güvenli alternatifler aramaya yönlendirmiştir.

Diyet bileşenleri, T2DM'nin yönetimi ve önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Son dönemde, proteinler, peptitler, yağ asitleri ve polifenoller gibi gıda kaynaklı biyoaktif bileşikler, yüksek güvenlik profilleri ve antioksidan, antiinflamatuvar, antihipertansif, antikanser ve immünomodülatör etkileri nedeniyle büyük ilgi görmektedir (Chalamaiah vd., 2018).

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 vd., 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 vd., 2015). 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 vd., 2019). Literatürde tam yağlı süt tüketiminin T2DM riski üzerindeki etkilerini inceleyen birçok sistematik derleme ve meta-analiz bulunmasına rağmen, süttten elde edilen biyoaktif bileşiklerin (proteinler, peptitler ve yağ asitleri) anti-diyabetik özellikleri üzerine yapılan derlemeler sınırlıdır. Bu çalışmada, süttten elde edilen biyoaktif bileşiklerin anti-diyabetik etkileri ve T2DM yönetimindeki moleküler mekanizmalarını araştıran güncel literatürü incelemeyi amaçlamaktadır.

### Süt kaynaklı biyoaktif bileşenlerin antidiyabetik özellikleri

Süt, memelilerin meme bezleri tarafından üretilen besin açısından zengin bir sıvıdır ve inek, manda, keçi, koyun, deve, eşek ve kısrak tarafından sağlanmaktadır. 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 peynir altı suyu proteinleri gibi çeşitli proteinleri içermektedir (Zhou vd., 2021).

Kazein ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - ve  $\kappa$ -kazein) ve peynir altı suyu proteinleri ( $\beta$ -laktoglobulin,  $\alpha$ -laktalbumin, 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 peynir altı suyu proteinlerinden elde edilen çeşitli peptidlerin, antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör, antimikrobiyal ve antihipertansif gibi birçok biyolojik özelliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır (Chalamaiah vd., 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).

Peynir altı suyu ve kazein alımının artışı, insülin salgısını tetikler. Peynir altı suyu 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 vd., 2007).

Hidrolize süt proteinlerinin tüketimi, genellikle hidrolize edilmemiş proteinlere göre daha fazla in vivo insülin salgısını tetikler (Power vd., 2009). Ayrıca, peynir altı suyundan elde edilen biyoaktif bileşik,  $\beta$ -laktoglobulin hidrolizi sonucunda ortaya çıkan Ile-Pro-Ala adlı tripeptittir. Bu bileşik, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü olarak işlev görerek glikoz seviyelerini azaltabilir ve insülin salgısını artırabilir (Tulipano vd., 2011).

Son araştırmalar, T2DM'nin yönetimi ve önlenmesinde süttten elde edilen belirli biyoaktif proteinlerin ve peptitlerin faydalarını ortaya koymuştur. Çeşitli in vitro, in vivo ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, süt proteinlerinin ve peptitlerinin dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) enziminin inhibisyonu, IRS/PI3K/Akt sinyal yolunun aktivasyonu, kan glikozunun düşürülmesi, insülin direncinin iyileştirilmesi, HbA1C seviyelerinin azaltılması, adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) sinyalleşmesinin aktivasyonu, fosfoenolpiruvat karboksikinaz (Pck1) ve glukoz 6 fosfotaz (G6PC) enzimlerinin düzenlenmesi, glikoz tüketiminin ve insülin salgılanmasının artırılması, açlık plazma glikozunun azaltılması, pankreas  $\beta$  hücrelerinin işlevinin iyileştirilmesi ve glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) taşıyıcısının seviyelerinin yükseltilmesi gibi çeşitli moleküler mekanizmalar aracılığıyla anti-diyabetik etkilerini gösterdiğini ortaya koymuştur (Derosa vd., 2020; Gong vd., 2020).

Kazein ve peynir altı suyu proteinlerinden elde edilen protein hidrolizatları/peptitler, güçlü DPP-IV inhibitörü kaynaklarıdır. Bu protein hidrolizatlarından çeşitli DPP-IV inhibitör peptidleri 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, İzosin veya Fenilalanin), ikinci pozisyonda bir prolin veya alanin ve C-terminalinde bir prolin bulunduğunu bildirmiştir (Le Maux vd., 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 vd., 2019; Nongonierma ve FitzGerald, 2013).





### **Protein hidrolizatlarından kazein ve peptitlerinin anti-diyabetik 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 vd., 2011). Jonker ve arkadaşlarının, kazein hidrolizatının faydalı etkilerini belirlemek için 13 T2DM hastası üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. 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 vd., 2011). Kazein ve türevi hidrolizatların, 0,3 g/kg kazein veya hidrolizatının alınmasından sonra T2DM hastalarında yemek sonrası insülin salınımını artırdığı bildirilmiştir (Manders vd., 2014). 50 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 vd., 2018).

### **Peynir altı suyu proteinleri ve protein hidrolizatları/peptitlerinin antidiyabetik etkisi**

Literatürdeki klinik araştırmalar, peynir altı suyu proteinleri ve peptitlerinin tüketiminin tip 2 diyabetin yönetiminde olumlu etkiler sağladığını ortaya koymuştur. Peynir altı suyu proteinleri ve peptitleri, insülin salgılanmasını artırarak, açlık plazma glikozunu düşürerek ve HbA1C seviyelerini azaltarak T2DM hastalarında faydalı etkiler göstermiştir (Derosa vd., 2020;Goudarzi ve Madadlou, 2013;Jakubowicz vd., 2017;Sartorius vd., 2019). 70 aşırı kilolu ve obez yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, on iki hafta süresince peynir altı suyu proteini takviyesi uygulanan grupta, açlık insülin seviyeleri ve insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi (HOMA-IR) skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (Pal vd., 2010). Goudarzi ve Madadlou (2013) yapmış olduğu bir çalışmada, tip 2 diyabet hastalarında 0,2 g/kg peynir altı suyu proteini hidrolizatı (WPH) ya da 0,4 g/kg peynir altı suyu proteini izolatu (WPI) alımının insülin salgılanmasını belirgin şekilde artırdığını rapor edilmiştir (Goudarzi ve Madadlou, 2013). Jakubowicz ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, 12 hafta süresince kahvaltılarda günde 28 gram peynir altı suyu proteini tüketiminin 56 Tip 2 Diyabet (T2DM) hastasında HbA1C seviyelerini azalttığı görülmüştür (Jakubowicz vd., 2017). Ayrıca, 60 dakika süresince hidrolize peynir altı suyu proteininin intraduodenal infüzyonunun, 20 sağlıklı erkek üzerinde plazma insülin, glukagon, gastrik inhibitör peptid (GIP), GLP-1 ve peptid-tirozin-tirozini seviyelerini artırdığı belirlenmiştir (Jensen ve diğerleri, 2019). Sartorius ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 3 yönlü, çapraz geçişli klinik çalışmada, 6 hafta boyunca peynir altı suyu  $\beta$ -laktoglobulin ve  $\alpha$ -laktalbumin kaynaklı peptitlerin tüketiminin HbA1c seviyelerinde anlamlı bir azalma sağladığı ve prediyabetik durumdaki 21 denekte hafif bir insülinotropik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu müdahalenin prediyabetik bireylerde glikoz yanıtını artırmadığı da rapor edilmiştir (Sartorius vd., 2019). Son dönemde gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, 120 Tip 2 Diyabet (T2DM) hastası 3 ay süresince günde 5 gram peynir altı suyu protein izolatu (WPI) kullanmıştır (Derosa vd., 2020). Bu araştırmanın sonuçlarına göre, peynir altı suyu izolatu takviyesi açlık plazma glikoz seviyelerinde anlamlı bir azalma sağlamış ve lipid profilinde, başlangıç ve plasebo grubu ile kıyaslandığında belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir (Derosa vd., 2020). Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, Tip 2 Diyabet (T2DM) hastalarında peynir altı suyu proteini ve peptitlerinin öğün öncesi takviyesinin olumlu etkilerini desteklemektedir. Bir başka klinik çalışmada, 10 sağlıklı erkek üzerinde yapılan denemelerde, öğün öncesinde 10 ve 20 gram peynir altı suyu proteini (WP) uygulamasının, hem insüline bağımlı hem de insüline bağımsız mekanizmalar aracılığıyla öğün sonrası glisemiyi azalttığı gözlemlenmiştir (Akhavan vd., 2014). Bjørnshave ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada, Tip 2 Diyabet (T2D) hastalarına 15 dakika süren yağ açısından zengin bir öğünden önce 20 gram peynir altı suyu proteini takviyesi verilmiştir. Bu araştırma, peynir altı suyu proteininin öğün öncesi tüketiminin T2D hastalarında insülin, glukagon ve gastrik inhibitör peptid (GIP) yanıtlarını artırdığını ortaya koymuştur (Bjørnshave vd., 2018). King ve ark. (2018) gerçekleştirdiği randomize tek kör çapraz geçişli çalışmada, peynir altı suyu proteini ve türetilmiş hidrolizatının anti-diyabetik etkileri incelenmiştir. Çalışmada, 11 T2D hastasına 3 sabah boyunca kahvaltı ve öğle yemeğinden önce sırasıyla 15 gram peynir altı suyu proteini ve 15 gram peynir altı suyu hidrolizatı takviyesi verilmiştir. Araştırma, intakt peynir altı suyu proteininin toplam postprandiyal glisemiyi (AUC) %13 oranında azalttığını ( $P < 0,05$ ) ve peynir altı suyu hidrolizatının kahvaltı sonrası erken glikoz seviyelerini kontrolle kıyaslandığında zayıflatıldığını göstermiştir. Ayrıca, her iki takviyenin de insülin konsantrasyonlarını artırdığı ( $P < 0,05$ ) tespit edilmiştir (King vd., 2018).

### **Süt yağının anti-diyabetik etkisi**

Süt, yüksek doymuş yağ (SFA) içeriğiyle bilinen bir kaynaktır. Süt yağ kürecikleri, trigliserit çekirdeğinin etrafını saran ve fosfolipitler, polar lipitler ile membrana özgü proteinleri içeren karmaşık bir yapı ile kaplıdır. Bu yapı, süt yağ küreciği zarı (MFGM) olarak adlandırılmaktadır (Yuan vd., 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 ark. (2019) yürüttüğü son çalışmalar, T2D C57BL/6J farelerine 8



hafta boyunca günlük 400 mg/kg vücut ağırlığında süt yağı küreciği zarı (MFGM) takviyesi uygulamıştır. Bu çalışma, MFGM 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 kasındaki glikoz alımının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve bu yol insülin direnci durumunda genellikle bozulmaktadır (Yuan vd., 2019).

### **Tam yağlı süt proteinlerinin anti-diyabetik etkisi**

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 vd., 2015). Son zamanlarda yapılan araştırmada, sağlıklı genç kadınlarda süt proteini matrisi takviyesinin hem insülin hem de inkretin salgısını artırdığını göstermiştir (Amigo-Benavent vd., 2020). Bu klinik çalışmalar doğrultusunda, süttten elde edilen kazeinler, peynir altı suyu proteinleri ve bu proteinlerin hidrolizatları/peptitlerinin çeşitli mekanizmalar aracılığıyla antidiyabetik etkiler gösterdiği öne sürülmektedir. İnsanlarda yapılan randomize kontrollü araştırmalar, süttten türetilen biyoaktif proteinlerin ve peptitlerin Tip 2 Diyabet üzerinde olumlu etkiler sağladığını desteklemektedir. Ancak, mevcut çalışmalar genellikle küçük örneklem grupları (8-120 gönüllü) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, süttten elde edilen biyoaktif bileşenlerin antidiyabetik etkilerini daha kesin bir şekilde doğrulamak için daha büyük örneklem gruplarına sahip ek müdahale çalışmalarına ihtiyaç vardır.

### **Sonuç**

Birçok klinik çalışma, süttten elde edilen biyoaktif bileşiklerin tip 2 diyabetin 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 etkiler göstermektedir. Süt yağının antidiyabetik etkileri, yetersiz araştırma verileri nedeniyle netlik kazanmamıştır. Süttten elde edilen biyoaktif bileşiklerin antidiyabetik özelliklerine dair çeşitli mekanizmalar rapor edilmesine rağmen, bu bileşiklerin kesin etki mekanizmaları ve biyoyararlanımları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmalarda eksik görülen bir diğer konu, 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.

### **Kaynaklar**

- Akhavan, T., Luhovyy, B. L., Panahi, S., Kubant, R., Brown, P. H., & Anderson, G. H. (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., Cavero-Redondo, I., Martinez-Vizcaino, V., Sotos-Prieto, M., Ruiz, J. R., & 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, S154-S163.
- Amigo-Benavent, M., Power-Grant, O., FitzGerald, R. J., & 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, C. J., Flatt, P. R., 1995. Development of antidiabetic drugs. In: Ioannides, C., Flatt, P. R. (Eds.), *Drugs, Diet and Disease: Mechanistic Approaches to Diabetes*. Ellis Horwood, London, pp. 279-326.
- Bjørnshave, A., Holst, J. J., & 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, H. S., Naslaji, A. N., Mirmiran, P., Yeganeh, M. Z., Hedayati, M., Azizi, F., & Movahedi, A. M. (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, B. F., Dongen, M. G. V., Flaming, B., Moerland, M. M., Kam, M. L. D., Cohen, A. F., ... & Burggraaf, J. (2011). Hydrolyzed casein decreases postprandial glucose concentrations in T2DM patients irrespective of leucine content. *Journal of dietary supplements*, 8(3), 280-292.





- Gong, H., Gao, J., Wang, Y., Luo, Q. W., Guo, K. R., Ren, F. Z., & Mao, X. Y. (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.
- Jakubowicz, D., Wainstein, J., Landau, Z., Ahren, B., Barnea, M., Bar-Dayana, 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.
- Jayathilakan, K., Ahirwar, R., & Pandey, M. C. (2018). Bioactive compounds and milk peptides for human health—a review. *Novel Techniques in Nutrition & Food Science*, 1(5), 116-122.
- Jensen, C., Dale, H. F., Hausken, T., Lied, E., Hatlebakk, J. G., Brønstad, I., ... & Hoff, D. A. L. (2019). Supplementation with cod protein hydrolysate in older adults: A dose range cross-over study. *Journal of nutritional science*, 8, e40.
- Jonker, J. T., Wijngaarden, M. A., Kloek, J., Groeneveld, Y., Gerhardt, C., Brand, R., ... & Smit, J. W. A. (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, D. G., Walker, M., Campbell, M. D., Breen, L., Stevenson, E. J., & West, D. J. (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, I. M., & Li-Chan, E. C. (2012). Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dairy protein hydrolysates. *International Dairy Journal*, 25(2), 97-102.
- Lacroix, I. M., & Li-Chan, E. C. (2013). Inhibition of dipeptidyl peptidase (DPP)-IV and  $\alpha$ -glucosidase activities by pepsin-treated whey proteins. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(31), 7500-7506.
- Lacroix, I. M., & Li-Chan, E. C. (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, A. B., & FitzGerald, R. J. (2017). Peptide composition and dipeptidyl peptidase IV inhibitory properties of  $\beta$ -lactoglobulin hydrolysates having similar extents of hydrolysis while generated using different enzyme-to-substrate ratios. *Food Research International*, 99, 84-90.
- Manders, R. J., Hansen, D., Zorenc, A. H., Dendale, P., Kloek, J., Saris, W. H., & van Loon, L. J. (2014). Protein co-ingestion strongly increases postprandial insulin secretion in type 2 diabetes patients. *Journal of medicinal food*, 17(7), 758-763.
- Nilsson, M., Holst, J. J., 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.
- Nongonierma, A. B., & FitzGerald, R. J. (2013). Dipeptidyl peptidase IV inhibitory and antioxidative properties of milk protein-derived dipeptides and hydrolysates. *Peptides*, 39, 157-163.
- Nongonierma, A. B., Cadamuro, C., Le Gouic, A., Mudgil, P., Maqsood, S., & FitzGerald, R. J. (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, S. K., & Anand, S. (2015). Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. *European journal of nutrition*, 54, 863-880.
- Power, O., Hallihan, A., Jakeman, P., 2009. Human insulinotropic response to oral ingestion of native and hydrolysed whey protein. *Amino Acids*, 37, 333e339.
- Saleh, L., Schrier, N. L., Bruins, M. J., Steegers, E. A., van den Meiracker, A. H., & 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., Boulrier, A., Wilhelm, M., & Schön, C. (2019). Postprandial effects of a proprietary milk protein hydrolysate containing bioactive peptides in prediabetic subjects. *Nutrients*, 11(7), 1700.
- Tulipano, G., Sibilia, V., Caroli, A. M., Cocchi, D., 2011. Whey proteins as source of dipeptidyl dipeptidase IV (dipeptidyl peptidase- 4) inhibitors. *Peptides*, 32 (4), 835–838.
- 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.
- Yang, X., Li, Y., Wang, C., Mao, Z., Zhou, W., Zhang, L., ... & 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, Q. C., Zhan, B. Y., Du, M., Chang, R., Li, T. G., & Mao, X. Y. (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.

