

OBEZ KADINLARDA TATLI TAD DUYUSU UYARISINA SEFALİK FAZ İNSÜLİN CEVABI

Dr. Dyt. Aliye ÖZENOĞLU*, Prof. Dr. Hüsrev HATEMİ*

ÖZET

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, endokrin ve/veya metabolik bozukluğu olmayan 16 obez kadın üzerinde yürütülen bu çalışmada, yapay tatlandırıcı solüsyonu ile oluşturulan tad duyusu uyarısına sefalik faz insülin cevabının varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Bir gecelik açlıktan sonra test için laboratuvara gelen hastalardan bazal kan şekeri (KŞ), insülin ve C peptid için kan örnekleri alınmış, ardından sade su içirilerek 5 dakika sonra tekrar aynı parametreler için kan örnekleri alınmıştır. Bundan sonra suda eritilmiş bir yapay tatlandırıcı solüsyonu içirtilmiş, 5 ve 10 dakika sonra tekrar kan örnekleri alınmıştır. KŞ glikoz oksidaz, insülin RİA, C peptid immünlite yöntemleri ile çalışılmıştır. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 5.0 for windows programında Mann Whitney-U, eşli t ve Wilcoxon testleri ile yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 34.94 ± 9.48 yıl, beden kitle indeksi (BKİ) 33.60 ± 4.29 kg/m², bel/kalça oranı (BKO) 0.80 ± 0.05 cm olarak bulunmuştur. Su ve tatlandırıcı solüsyonuna cevap olarak KŞ ve C peptid düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı halde, insülin düzeyleri tatlandırıcıdan 5 dakika sonra anlamlı olarak artmıştır ($p=0.008$). Tatlandırıcıdan 10 dakika sonra insülin düzeyinin yükselmeye devam ettiği görülmekle birlikte, bu değer bazaldan farklı bulunamamıştır. Normal bireylerde açlığa eşlik eden fizyolojik değişiklikler olmadan yeme isteği olmadığı halde, obezlerde yemeğin görüntüsü, kokusu, daha önce denenmiş lezzetin hayal edilmesi gibi dış etkenlerle yeme isteği uyarılabilmektedir. Bu çalışmada, tad duyusu uyarısına cevap olarak insülin salgısında artış saptanması bu özelliğin doğruluğunu destekleyen bir bulgudur. Uyarıdan 10 dakika sonra insülinin bazal değerlere dönmemesinde ise insülin rezistansının rolü olabileceği düşünülmüş ve obezlerin iştahı uyarıcı dış etkenlerin kontrolü konusunda eğitime gereksinimleri olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sefalik faz, obezite, insülin cevabı

ABSTRACT

Cephalic Phase Insulin Response to Taste Sense Stimulation in Obese Women

The aim of this study is to investigate if there was a cephalic phase insulin response to sensory stimulation created with an oral sweet solution in obese women. The study was performed on 16 obese women who had neither endocrinologic nor metabolic disturbances at Cerrahpaşa Medical Faculty, Internal Medicine Hospital. Blood samples for basal blood sugar, insulin and C peptid levels were taken after an overnight fasting period, and plain water was given to drink. Five minutes later blood samples were taken for the same parameters. This time, a sweet solution prepared with an artificial sweetener dissolved in water was ingested. Five and ten minutes later of the sweetener blood samples were taken again. Methods for blood sugar, insulin and C peptid were glucose oxidase, RIA and immulite respectively. Statistic analysis was performed with Mann Whitney-U, Student t and Wilcoxon tests in SPSS. Mean values for age, Body Mass Index (BMI) and waist/hip ratio were 34.94 ± 9.48 years, 33.60 ± 4.29 kg/m², and 0.80 ± 0.05 cm respectively. There were no significant changes in blood sugar and C peptid levels in response to water and sweet solution, where as there was a significant increase in insulin levels after 5 minutes of the sweetener ($p=0.008$). Insulin levels persisted at high levels after 10 minutes of the sweetener, but this increase was not significant from basal levels. There is no eating desire in normal weight people without and physiologic changes accompanied fasting, but in obese people, external factors such as sight, smell or imagination of food stimulate the desire for eating. Increase in insulin secretion in response to taste sense stimulation found in our study supports this knowledge. We concluded that, insulin resistance may play the major role on insulin level persisting at high levels after 10 minutes of the sweetener and impressed the importance of behavior modification for controlling external factors triggering eating.

Key Words: Cephalic phase, obesity, insulin response

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji-Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Bilim Dalı

GİRİŞ

Sinir sistemi ile kan şekeri regülasyonu arasında bir ilişki olduğu, otonom sinir sisteminin insülin salınmasında önemli rol oynadığı, öğünler arası açlık periyodları, çevresel koşullardaki değişiklikler, stres ve heyecan durumlarının adacık fonksiyonlarını etkilediği uzun zamandır bilinmektedir. Besinlerin görünüşü, kokusu, daha önceden denenmiş lezzetin hayal edilmesi tükürük ve mide salgısında artışa neden olmaktadır. Yenilen gıdanın bileşimi ne olursa olsun, henüz kan şekeri değerinde bir yükselme olmadan ilk dakikalar içerisinde erken insülin cevabı ortaya çıkmaktadır. Besinler emilmeden önce meydana gelen ve nöral aracılıkla oluşan bu durum “sefalik faz refleks salgılama” olarak adlandırılır (1-7).

Tad sinyalleri sefalik faz cevapları olarak bilinen salya, gastrik, pankreatik ve intestinal sekresyonların tetiğini çekerek, vücudu besinlerin sindirimine hazırlar. Tad duyuları besin tercihinin gelişiminde önemlidir. İnsan ve hayvan deneyleri, bir yiyeceğin tadının onun alımı sonunda (postingestive) bıraktığı etkilerle öğrenilmiş bir ilişkisinin olduğunu gösterir (8,9). Bu ilişkiler, besin tercihi ve alım sonrası etkilerinin önceden tahmini ile öğünün ölçüsünün modülasyonuna olanak sağlar. Enerjisi yoğun ve beyinde opiate düzeylerini yükselten yiyeceklerin tadı en çok tercih edilme eğilimindedir (10,11). Yapılan çeşitli çalışmalarda, şişmanların sefalik faz insülin cevabının daha yüksek olduğu ve muhtemelen bu durumun iştah artışı ve obeziteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (2,3,12-19).

Bu nedenle çalışmamızda, bir yapay tatlandırıcı kullanılarak hazırladığımız tatlı solüsyonun ağız yoluyla verilmesinin obez kadınlarda insülin sekresyonuna etkisini araştırmayı amaçladık. Dulcaryl, her efervesan tablette 125 mg sodyum siklamat ve 12.5 mg sodyum sakkarin içeren bir yapay tatlandırıcıdır. Bir yapay tatlandırıcının da insülin sekresyonunun sefalik fazını başlatabileceği kabul edilmiş ve birçok çalışmada kullanılmıştır (13,14,20-22).

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ ve ARAÇLARI

Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrin-Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne çeşitli nedenlerle başvuran, endokrin-metabolik bozukluğu olmayan 16 obez kadın üzerinde yürütülmüştür. Şişmanlık durumunun belirlenmesinde beden kitle indeksi (BKİ) formülü yanısıra, bioelektrik impedans aleti ile yapılan vücut kompozisyonu ölçümünden yararlanılmıştır. BKİ > 25 kg/m² olanlar obez kabul edilerek (5.23) çalışmaya alınmıştır.

Bir gecelik açlıktan sonra laboratuvara gelen hastalardan, ön kola takılan bir kanül vasıtasıyla önce bazal kan şekeri (KŞ), insülin ve C peptid düzeyleri için venöz kan örnekleri alınmıştır. Ardından yarım çay bardağı kadar sade su içirilmiş ve 5 dakika sonra tekrar kan örnekleri alınmıştır. Bu kez yarım çay bardağı suda eritilmiş 3 tablet yapay tatlandırıcı solüsyonu şekerli su olduğu söylenerek içirilmiş, bundan 5 ve 10 dakika sonra tekrar aynı parametreler için kan alınmıştır. Çalışmamızda ilk alınan bazal kan örnekleri -5 dakika, tatlandırıcı verilmeden hemen önce alınanlar 0 dakika, daha sonra alınanlar 5. ve 10. dakika ya ait kan örnekleri olarak kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalarda sefalik faz insülin cevabının ilk 5 dakika içinde görüldüğü ve 8-10 dakika sonra insülinin bazal düzeye indiği belirlenmektedir (3,4,19, 24-26). Bu nedenle uyarıdan 10 dakika sonra insülinin bazal düzeye inip inmeyeceğini test etmek için çalışmamız 10 dakikaya kadar uzatılmıştır.

Kan şekeri glikoz oksidaz, insülin radioimmunoassay (RIA), C peptid immulite (ELISA) yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 5.0 for windows programında Mann Whitney-U, eşli t, Pearson ve Spearman korelasyon analizi ve Wilcoxon testleri kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Hastalarımızın bazı antropometrik ölçümleri Tablo 1'de, bioelektrik impedans aleti ile yapılan vücut kompozisyonu ölçüm değerleri ise normal bireylere ait değerlerle (27) karşılaştırmalı olarak Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalarımız BKİ ve vücut kompozisyonu değerlerine göre obezdir. Bel/kalça oranı (BKO) kabul edilebilir sınırlar içinde olmakla birlikte, ortalama 93.75 ± 8.87 cm olan bel çevresi değerleri ile hastalarımızın abdominal obezitesi olup, özellikle kardiyovasküler sistem hastalıkları yönünden riskli gruba girmektedirler.

Tablo 1. Hastalarımızın Antropometrik Ölçümleri (x ± SS)

Parametre	$\bar{x} \pm SS$
Yaş (yıl)	34.94 ± 9.48
Boy (cm)	155.88 ± 6.88
Ağırlık (kg)	81.47 ± 11.42
BKİ (kg/m ²)	33.60 ± 4.29
Bel (cm)	93.75 ± 8.87
Kalça (cm)	117.25 ± 8.25
Bel/Kalça	0.80 ± 0.05

Tablo 2. Hastalarımızın Vücut Kompozisyonu Değerleri

Parametre	Obez	Normal	p
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
Vücut suyu (L)	38.32 \pm 3.41	31.17 \pm 2.74	0.000***
Vücut yağı (kg)	29.68 \pm 7.46	12.58 \pm 2.70	0.000***
Vücut kası (kg)	53.95 \pm 5.99	40.27 \pm 4.21	0.000***
Kas/Yağ	1.84 \pm 0.35	3.14 \pm 0.85	0.000***
% Vücut suyu	46.37 \pm 4.66	59.31 \pm 3.68	0.000***
% Vücut yağı	35.01 \pm 4.38	23.62 \pm 3.31	0.000***
% Vücut kası	64.99 \pm 4.38	76.38 \pm 3.31	0.000***
Bazal metab. (kkal)	1697.56 \pm 147.78	1234.45 \pm 419.56	0.000***

Tablo 3. Sefalik Faz Periyodundaki Değerlerin Karşılaştırılması

0 dakika	$\bar{x} \pm SS$	-5. 5. 10 dakika	$\bar{x} \pm SS$	p
C peptid 0	2.03 \pm 0.75	C peptid -5	1.87 \pm 0.70	0.201
C peptid 0	2.03 \pm 0.75	C peptid 5	2.23 \pm 0.65	0.266
C peptid 0	2.03 \pm 0.75	C peptid 10	2.02 \pm 0.79	0.374
İnsülin 0	19.89 \pm 13.48	İnsülin -5	21.66 \pm 16.52	0.345
İnsülin 0	19.89 \pm 13.89	İnsülin 5	22.13 \pm 14.45	0.008**
İnsülin 0	19.89 \pm 13.89	İnsülin 10	25.82 \pm 19.33	0.055
KŞ 0	80.94 \pm 27.28	KŞ -5	74.38 \pm 16.82	0.139
KŞ 0	80.94 \pm 27.28	KŞ 5	81.50 \pm 25.67	0.530
KŞ 0	80.94 \pm 27.28	KŞ 10	83.57 \pm 29.77	0.798

KŞ: mg/dL, İnsülin: micIU/mL, C peptid: ng/mL olarak ifade edilmiştir.

** : İleri derecede anlamlı

Sefalik faz periyodundaki kan bulguları, 0 dakika değerleri Tablo 3'de karşılaştırılmıştır.

Suya karşı KŞ, insülin ve C peptid düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı halde (-5 ve 0 dakika), tatlandırıcı solüsyonun içilmesinden 5 dakika sonra insülin düzeyleri anlamlı olarak artmıştır (p= 0.008). Tatlandırıcıdan 10 dakika sonra insülin düzeylerinin yükselmeye devam ettiği görülmekle birlikte, bu değer tatlandırıcının verildiği 0 dakikanın değerinden farklı bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Sefalik faz refleksi baş ve boyun bölgesindeki duyu reseptörler aracılığı ile aktive olan hızlı fizyolojik cevaplardır. Görsel, kokusal tadsal ve dokusal uyarılarla oluşan sefalik faz cevapları primer veya sekonder olabilir. Duyusal bilgi afferent yol aracılığı ile santral sinir sistemine taşınır ve daha sonra vagus siniri aracılığı ile otonomik ve endokrin refleksi ortaya çıkartılır. Sinirsel uyarı hızlı bir preab-

sorbif salya, gastrik asid ile pankreatik ekzokrin enzimler ve hormonların salımını başlatır. Sefalik faz reflekslerinin fonksiyonel önemi belirlenmemiş olmasına rağmen bunların genellikle besin alımının fizyolojik sonuçlarını taklit eden hazırlayıcı cevaplar olarak rol oynadıkları düşünülür.

Endokrin pankreas, karaciğer ve adrenal medulla kan glukoz düzeyinin regülasyonunda önemlidir. İnsülin, glukozun hücrede tutulması ve kullanılması için anahtar bir maddedir. Santral ve periferik sinirsel sinyaller kan glikoz düzeyinin kontrolüne hem direkt olarak, hem de hormonal sekresyonu kontrolleri aracılığı ile katkıda bulunurlar. Çeşitli çalışmaların sonuçları, kan glikoz düzeyindeki yükselmenin insülinin sekresyon hızını artırarak, hipotalamustan vagus siniri aracılığı ile pankreasa nöronal aktiviteyi artırdığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, vagus sinirinin pankreatik kolundaki aktivite artışı pankreasın ekzokrin sekresyonları kadar, glukagon sekresyonunun da aktivasyonunu gösterir (28).

Tad duyuları tokluk hissini ve bir yemekten duyulan memnuniyeti etkiler. Tadın tokluğu artırıcı etkileri hem yüksek yağlı ve hem de yüksek karbonhidratlı yiyeceklerde bulunur (29). Besinlerden gelen duyu- lar, yeme sürecinde yiyecek veya içeceklerden ser- bestleşen kimyasallar tarafından oluşturulan tad, ko- ku ve diğer duyuşal sinyallerin integrasyonundan kaynaklanır. Yapılan çalışmalar, tad kalitesinin bili- nen 4 temel taddan (tatlı, tuzlu, acı, ekşi) daha geniş olduğunu göstermiştir (30). Bunlar umami (mono- sodyum glutamat/5 nükleotidler), metalik (demir tuz- ları), kireçli (kalsiyum tuzları) ve buruk tadlar olarak bildirilmiştir. “Umami” bazı balık türlerinin etli tadı gibi monosodyum glutamat (MSG) tadını tarif etmek için kullanılan bir Japonca kelimedir (31,32). Alkalo- idlerin acı tadları ve ağır metallerin metalik tadları sadece kendine özgü nahoş bir kaliteye sahip olma- yıp, aynı zamanda tuzlu ve tatlı tadlar için reseptör mekanizmalarını geri dönüşlü olarak inhibe eder (33).

Tatlı yiyeceklere karşı yüksek amplitüdü insülin ce- vabı alınan fareler, düşük amplitüdü cevap alınanla- ra kıyasla daha kolay ekzojen obez olabilmektedirler. Oral kaynaklı duyuşal metabolik endokrin refleksler- le iştah ve obezite gelişimi arasında farelerde neden- sel bir ilişki saptanmıştır (13). Bazı gelişmiş toplu- mlarda sıklıkla lezzetli yiyeceklerle karşı karşıya olan insanlardaki ekzojen obezitenin hayvanlardaki bu modele benzerlik gösterdiği düşünülmektedir.

Obezlerde insülin salınımının normal kişilerden fark- lılık gösterdiği, çeşitli uyarılara karşı alınan insülin cevaplarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (2,3,18,19). Besinin görüntüsü, kokusu, tadı, son ögünden sonra belirli bir zamanın geçmesi gibi dış etkenler obezlerde yeme davranışını normallere kı- yasla daha fazla etkilemektedir. Aç olmaya eşlik eden mide kasılmaları ve hipoglisemi gibi fizyolojik olgular normal kilodaki insanların yeme davranışı ve subjektif açlık hisleri ile doğrudan ilişkili iken, şiş- manlarda bu ilişki yoktur. Yani şişmanlar psikolojik, sosyal, zihinsel birçok faktör ve dış uyarının sürekli etkisi altındadır.

Toplam 16 obez kadın üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda, BKİ ortalama 33.60 ± 4.29 kg/m², vücut yağ yüzdesi 35.01 ± 4.38 bel kalça oranı (BKO) ise 0.80 ± 0.50 bulunmuştur. BKİ 24.9 - 30.0 arası fazla tartılı, > 30.0 kg/m² olanlar obez kabul edildiğinden (5,23) ve referans kadın için vücut yağı sınırları %20-25 olarak bildirildiğinden (23,34) has- talarımız obez olma özelliklerini taşımaktadır. BKO vücut yağının saptanmasında kullanılan yöntemler-

den olup, kadınlarda 0.8'i, erkeklerde 0.9'u geçme- mesi öngörülmektedir (23,35-37). Abdominal obezi- tenin ve kalp damar hastalıkları yönünden riskin be- lirlenmesinde, bel/kalça oranından bağımsız olarak BKİ ile birlikte sadece bel çevresinin ölçülmesinin de önemli bir gösterge olduğu bildirilmektedir (37). Bel çevresinin kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm'yi geçmesinin glikoz tolerans bozukluğu, insülin direnci, arteriyel hipertansiyon ve koroner kalp has- talığı ile sıkı ilişkili olduğu bilinmektedir (37). Has- talarımızın BKO yönünden önerilen düzeyi aşmadı- ğı, ancak tek başına bel çevresi ölçümleri ile abdo- minal obezitetlerinin olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Vücut kompozisyonu ölçümlerine göre (Tablo 2) hastalarımızın vücut suyu $\%46.37 \pm 4.66$, kas yüzde- si $\%64.99 \pm 4.38$, kas/yağ oranı 1.84 ± 0.35 'dir. Bu değerler aynı yaş grubunda sağlıklı kadınlar için bil- dirilen değerlerden (sırasıyla vücut suyu $\%59.31 \pm 3.68$, kas 76.38 ± 3.31 , kas/yağ 3.14 ± 0.85) anlamlı olarak ($p= 0.001$) daha düşük bulunmuştur (27).

Deney hayvanları ve insanlarda yapılan çalışmalar, sindirim sefalik fazının insülin sekresyonunun bir se- falik fazını uyardığını ortaya koymuştur. Besinlerle ilgili duyuşal uyarılarla refleks olarak harekete geçen bu olayda vagal aracılık sözkonusudur. İnsülin salı- nımının sefalik fazı koşula bağlı bir reflekstir, isteğe bağlı uyarı ile koşullandırılabilir ve daha sonra yiye- cek olmadan da uyarılabilir (18,25,38).

Besinin görüntüsü, tadı, kokusu veya hayal edilmesi gibi dış uyarılar besinin utilizasyonu ile ilgili otono- mik ve endokrin cevapları (tükrük salgısı, insülin sekresyonu, ekzokrin pankreatik ve gastrik asit sek- resyonu) başlatabilir. Sefalik faz input sinyaller, doğ- rudan nöral aracılıkla insülin salınımını oluşturan fiz- yolojik uyarılar olarak bilinir. Hem hayvan, hem de insan çalışmaları, sefalik faz insülin cevabının (CPIR) normal glukoz homeostazı için önemli oldu- ğunu ve CPIR'daki bir bozulmanın prandial hipergli- semi ve geç hiperinsülinemi ile sonuçlanacağını gös- termiştir (39).

Obezitede CPIR'nin rolü açık değildir. İnsanlarda CPIR'nin bloke edilmesinin postprandial termogene- zi azaltacağı ve böylece obezite gelişiminde rol oy- nayabileceği ileri sürülmüştür (2). Obezlerde CPIR'nin büyüklüğü üzerine çelişkili sonuçlar bildi- rilmiş ve obezler arasında da negatif sonuçların bulu- nabileceğine dikkat çekilmiştir. Obezler sıklıkla yük- selmiş açlık glukozu ve insülini ve bozulmuş glikoz toleransıyla karakterizedir. Bu nedenle, bozulmuş ve negatif CPIR'nin normal tartılı bireylere kıyasla obezlerde daha yaygın olabileceği varsayılmaktadır

(2). Bozulmuş sefalik faz reflekslerinin obezite ve glukoz metabolizmasındaki değişiklikler aracılığı ile sonunda diabete katkıda bulunacağı öne sürülmektedir (15).

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru sakkarinin keşfinden sonra, daha birçok yapay tatlandırıcı keşfedilmiş ve besin endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Besin değeri olmayan bu tatlandırıcıların kan glukozu ve insülin sekresyonu üzerindeki etkisinin olmadığı varsayılır. Bu nedenle bir tatlandırıcının da insülin sekresyonunun sefalik fazını başlatabileceği kabul edilmiş ve çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (21). Bir tatlandırıcı solüsyonu kullanarak yaptığımız çalışmamızda, tad duyusu uyarısında 5 dakika sonra insülin sekresyonunun anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p=0.008$, Tablo 3). Normal ağırlıklı ve obez kadınlarda sefalik faz insülin cevabının varlığı ve büyüklüğünün araştırıldığı bir çalışmada (27), hem normal hem de obez grup tad duyusu uyarısından 5 dakika sonra insülin sekresyonunda anlamlı artışlar sergilemişlerdir. 0 dakika ile 5 dakika arasındaki insülinin yüzde değişimi obez olmayanlarda 63.91 ± 70.47 , obezlerde 16.87 ± 24.32 olup, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0.055$). Teff ve arkadaşları (3), çalışmalarında insülin verilerini bazaldan mutlak farklılık olarak ifade ettiklerinde, obezlerin anlamlı olarak daha büyük CPIR gösterdiklerini, insülin değerleri bazalın yüzdesi olarak ifade edildiğinde ise normal tartılı ve obez bireyler arasında anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Kontrol olarak su uyarısını kullandığımız çalışmamızda suya karşı insülin cevabında anlamlı değişiklik saptanamamıştır ($p=0.34$). Tatlandırıcının verilmesinden 10 dakika sonra insülin düzeylerinin yükselmeye devam ettiği görülmüş, ancak bu değerler de bazaldan (0 dakika) farklı bulunamamıştır ($p=0.055$).

Oral duyuşal uyarının sefalik faz insülin salınımı ve glukoz metabolizması ile ilişkili diğer bileşikler üzerine etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada (26), bazal değerlere kıyasla sefalik faz periyodu sürecinde plazma insülin ve C peptid düzeylerinde artış bulunurken glikoz, norepinefrin epinefrin ve serbest yağ asitlerinin (SYA) oral uyarıdan etkilenmediği belirlenmiştir. İnsanlarda oral uyarının CPIR'ını etkili olduğunu gösteren bu çalışmada, CPIR'ının 4 dakika da pik yaptığı ve uyarıdan 5-10 dakika sonra değerlere döndüğü kesin olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda 5 ve 10 dakikalardaki glisemi değerleri bazal değerlerden farklı bulunamamıştır. Benzer şekilde, aynı zamanlardaki C peptid düzeylerinde de bazaldan anlamlı farklılık saptanamamıştır (Tablo 3).

Simon ve arkadaşları (19), 15 saatlik bir açlıktan sonra lezzetli bir yemeğin görüntüsü ve kokusuna cevap olarak normal ağırlıklı ve obezlerde insülin sekresyonunun olup olmayacağını değerlendirmişlerdir. Yemeğin sunulması, normal bireylerde büyüklük ve zaman süreci yönünden değişen bir erken insülin artışı meydana getirmiştir. Kan glukozunda önemli değişikliğin görülmediği bu çalışmada, insülin artışı besin uyarısından sonra 3-9 dakika arasında meydana gelmiştir. Ortalama bazal insülin ve glukoz düzeyleri obezlerde normal tartılı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Obezlerde de yemeğin sunulmasından sonra 4-9 dakika arasında maksimuma ulaşan bir insülin artışı olmuş, bununla birlikte kan glukozunda anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Çalışmamızda, insülin düzeylerinin 10 dakikada bazal değerlerden yüksek seyretmeye devam ettiği görülmüştür. Ancak 0 ve 10 dakika insülin düzeyleri arasındaki farklılık anlamlı bulunamamıştır ($p=0.055$). Obezlerin normal tartılı kadınlarla kıyaslandığı bir çalışmada (27), tad uyarısında 5 dakika sonra insülin düzeylerinin düşmeye başladığı ve 10 dakika sonra bazal değerlere yaklaştığı bulunmuştur. Buradan obezlerin tad uyarısına daha fazla duyarlı oldukları ve bu uyarının etkisinin daha uzun süre devam ettiğini söylemenin yanlış olmayacağı kanısındayız. Bununla birlikte, obezlerde nöroendokrin sistemdeki bir bozukluğun mu onları yiyeceklere karşı daha duyarlı hale getirdiği yoksa çevresel uyarıların kontrol edilmemesi sonucu oluşan obezitenin mi nöroendokrin sistemde bir bozukluğa yol açtığı sorusu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (5,40,41).

Besinin görüntüsü, kokusu, tadı ve yapısal niteliklerine maruz kalmak çok sayıda sindirimsel, endokrinolojik, termojenik kardiyovasküler ve renal cevaplar ortaya çıkartır. Bu cevaplar hızlı, küçük ve geçicidir (7). Biz de çalışmamızda, tad duyusunun uyarılmasından sonra dakikalar içerisinde meydana gelen, insülin sekresyonunda nöral kaynaklı bir artışın varlığını doğrulamış olduk. Preabsorbif veya sefalik faz cevapları olarak adlandırılan bu değişikliklerle, alınan besinlerin daha iyi emilimi ve kullanımı için vücuda bilgi sağlandığı varsayılır.

CPIR'nin bozulmasının hiperglisemiye yol açacağı ve böylece uzamış hiperinsülinemiye ortaya çıkacağı bilinmektedir (3). CPIR'nin glikoz homeostazını değiştirebileceğine ilişkin mekanizma henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Hipotezlerden birisi CPIR'nin hepatik glikoz metabolizması üzerine doğrudan veya dolaylı olarak etki edebileceğidir. Bir başka mekanizma, CPIR'nin karaciğerde bulunan af-

ferent reseptörleri stimule ettiği. Bu reseptörler aracılığı ile beyinin lateral ve ventromedial alanlarının aktivasyonunu çeşitlili glikolitik enzimlerin inhibisyonu ve aktivasyonu aracılığıyla hepatik glikoz metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir (42,43). Bundan başka vagusun uyarılması ile salınan asetil kolinin pankreasın beta hücreleri üzerine bir "priming" etkisi vardır. Ayrıca vagusun uyarılması insülin salınımını uyaran çok sayıda bağırsak peptidini de salgılayabilir (44).

Sefalik faz refleksi insülin sekresyonunun şişmanlığın oluşmasında tetik çekici rol oynadığı sanılmaktadır. Şişmanlarda aşırı iştah, lezzetli bir yemeğin hayal edilmesi, bu yemeğe erişilmesi ve nihayet yenilmesi gibi dönemlerde aşırı insülin salgılandığı bilinmektedir (12). Sefalik faz cevabı farklı sıçanların obeziteye eğilimlerinin incelendiği bir çalışmada, sefalik faz insülin cevabı yüksek olan sıçanların daha sonraki aylarda şişmanladıkları görülmüştür (13).

Hipotalamik fonksiyonların obezite ve diabet etiolojisinde önemli olduğu fikri, beyinin bu bölgesinin beslenme ve enerji dengesi ile ilgili metabolik ve davranışsal olaylarda önemli rol oynamasından kaynaklanır. Bir yemeğin başlaması ile ilgili duyuşsal olaylar bir dizi matabolik değişikliğin tetiğini çekerek organizmayı besini almaya hazırlar ve gelen besinin uygun şekilde dağıtılmasını sağlar. Sefalik faz insülin cevabındaki yetersizlik veya bozulmalar yemek sonrası hiperglisemi artışı ve termogeneze azalmaya neden olur. Diğer metabolik anormalliklerden persistan hiperglisemi insülin rezistansına yol açar. Bunun ardından gelen obezite ileri insülin rezistansına ve genetik olarak yatkın bireylerde aşikar diabete neden olur (15).

Yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak biz de çalışmamızda, obez kadınlarda hem bazal hem de uyarıya cevap olarak aşırı insülin salınımı olduğunu saptadık. Nöroendokrin sistemin iştah ve obezite oluşumu üzerine etkisi henüz tam aydınlatılamamış olsa da, obezlerin daha lezzetli olan yağlı ve şekerli yiyeceklere ilgisinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu yiyecekler küçük miktarlarda tüketildiğinde bile fazla enerji sağladığından, lezzetli besinlerin tüketimine devam edilmesi ve harcanan enerjinin giderek daha düşük kalması sonucunda obezite kaçınılmaz olmaktadır. Oysa lezzetli ve doyurucu yiyecekler arasında ters bir ilişkinin olduğu bilinmektedir (29). Şekerli ve yağlı yiyecekler daha lezzetli iken, protein, posa ve su içeriği yüksek besinler daha doyurucu kabul edilmektedir (45). Bu nedenle obezlerin besin alımına tetik çeken uyarıların kontrolü ve doğru beslenme alış-

kanlığı kazandıracak davranış değişikliği eğitimine gereksinimleri olduğu açıktır.

SONUÇ

Obezite multifaktöryel bir etiolojisi olan, birçok organ ve sistemi etkileyerek yaşam kalitesini bozan ve bu nedenle de multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmesi gereken bir bozukluktur. Günümüzde önemli sağlık sorunlarının başında yer alan bu sorunun giderilmesinde, ticari amaçlı popüler merkezler yerine, bilimsel nitelikli sağlık kuruluşlarına daha fazla görev düşmektedir. Obezlerin doğru beslenme alışkanlığı ve aktif bir yaşam tarzı kazandırılması konularında davranış değişikliğine gereksinimleri olduğu bilindiğine göre, bu gereksinimin bu alanda yeterince eğitilmiş ve deneyimli kişi ve kuruluşların desteği ile karşılanmasının daha yararlı ve verimli olacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Mattes RD. Sensory influences on food intake and utilization in humans. *Hum Nutr Appl Nutr* April 41 (2):77-95, 1987.
2. Karhunen LJ, Lappalainen RI, Niskanen LK, Turpeinen AK, Usitupa MI. Determinants of the cephalic phase insulin response in obese nondiabetic subjects. *Metabolism* Feb 45(2):168-73, 1996.
3. Teff KL, Mattes RD, Engelman K, Mattern J. Cephalic phase insulin in obese and normal weight men: relation to postprandial insulin. *Metabolism* Dec 40(12):1600-08, 1993.
4. Nijima A, Togyama T, Adachi A. Cephalic phase insulin release induced by taste stimulus of monosodium glutamate (umami taste). *Physiol Behav* Dec 48(6):905-8, 1990.
5. Shils M, Olson JA, Shike M. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8th ed. Lea and Febiger, USA, 531-34, 603-9, 794, 829, 1994.
6. Devrim AS. Kan şekeri düzenlenmesinde besin öğeleri ve hormon homeostazisi. *Diabet Yıllığı* (3), İÜ Fen Fakültesi Atölyesi, İstanbul, 61-130, 1986.
7. Mattes RD. Physiologic responses to sensory stimulation by food: Nutritional implication. *J Am Diet Assoc* Apr 97(4):406-13, 1997.
8. Schiffman SS, Warwick ZS. The biology of taste and food intake. In: Bray GA, Ryan DH, eds. *The science of food regulation: food intake, taste, nutrient partitioning and energy expenditure*. Pennington Center Nutrition Series, Vol 2. Baton Rouge, La: Louisiana State University Press; 293-312, 1992.
9. Warwick ZS, Schiffman SS. Flavor-calorie relationships: Effects on weight gain in rats. *Physiol Behav* 50:465-70, 1991.

10. Booth DA. Food conditioned eating preferences and aversions with interoceptive elements: Conditioned appetites and satieties. *Ann N Y Acad Sci* 443:22-41, 1985.
11. Drewnowski A, Krahn DD, Demitrack MA, et al. Naloxone, an opiate blocker, reduces the consumption of sweet high fat foods in obese and lean female binge eaters. *Am J Clin Nutr* 61:1006-10, 1995.
12. Covarrubias AP, Rodriguez IR, Ugalde AA. Cephalic phase of insulin secretion in obese adolescents. *Diabetes* 20:800-02, 1971.
13. Berthoud HR, Bereiter DA, Trimble ER, Siegel EG, Jeanrenaud B. Cephalic phase, reflex insulin secretion. Neuroanatomical and physiological characterization. *Diabetologia* Mar 20 suppl: 393-401, 1981.
14. Ionescu E, Rohner JF, Proietto J, Rivest RW, Jeanrenaud B. Taste-induced changes in plasma insulin and glucose turnover in lean and genetically obese rats. *Diabetes* Jun 37(6):773-79, 1988.
15. Storlien LH, Bruce DG. Mind over metabolism: The cephalic phase in relation to non insulin dependent diabetes and obesity. *Biol Psychol* Feb 28(1):3-23, 1989.
16. Epstein LH, Paluch R, Coleman KJ. Differences in salivation to repeated food cues in obese and non obese women. *Psychosom Med* Mar-Apr 58(2):160-4, 1996.
17. Karhunen LJ, Lappalainen RI, Niskanen LK, Turpeinen AK, Uusitupa MI. Determinants of the cephalic phase insulin response in obese non diabetic subjects. *Metabolism* Feb 45(2):168-73, 1996.
18. Louis-Sylvestre J. The cephalic phase of insulin secretion. *Diabete Metab* Feb 13(1):63-73, 1987.
19. Simon C, Schlienger JL, Sapin R, Imler M. Cephalic phase insulin secretion in relation to food presentation in normal and overweight subjects. *Physiol Behav* 36(3):465-69, 1986.
20. Berthoud HR, Breiter DA, Trimble ER, Siegel EG, Jeanrenaud B. Cephalic phase, reflex insulin secretion. Neuroanatomical and physiological characterization. *Diabetologia* 20 suppl 393-401, 1981.
21. Liang Y, Steinbach G, Maier V, Pfeiffer EF. The effect of artificial sweetener on insulin secretion. The effect of acesulfame K on insulin secretion in the rat (studies in vivo). *Horm Metab Res* 19(6):233-38, 1987.
22. Bruce DG, Storlien LH, Furler SM, Chisholm DJ. Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. *Metabolism* 36(8):721-25, 1987.
23. Şişmanlık, çeşitli hastalıklarla etkileşimi ve diyet tedavisinde bilimsel uygulamalar. *Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını-4*, Ankara, 8-15, 1992.
24. Osuna JI, Pages I, Motino MA, Rodriguez E, Osorio C. Cephalic phase of insulin secretion in obese women. *Horm Metab Res* 18(7):473-75, 1986.
25. Bellisle F, Louis-Sylvestre J, Demozay F, Blazy D, Le Magnen J. Cephalic phase of insulin secretion and food stimulation in humans: A new perspective. *Am J Physiol* 249(6 Pt 1): E639-E645, 1985.
26. Teff KL, Levin BE, Engelman K. Oral sensory stimulation in man: Effects on insulin, C-peptide and catecholamines. *Am J Physiol* 265(34):R1223-R1230, 1993.
27. Özenoglu A. Tad duyusu uyarısının insulin sekresyonuna etkisi. *Endokrinolojide Yönelişler* 9(1):13-17, 2000.
28. Nijijima A. Neural mechanism in the control of blood glucose concentration. *J Nutr* 119:833-40, 1989.
29. Drewnowski A. Palatability and satiety: Models and measures. In: *Taste and satiety. Annales Nestle* 56(1): 32-41, 1998.
30. Schiffman SS, Erickson RP. The issue of primary tastes versus a taste continuum. *Neurosci Biobehav* 4: 109-17 1980.
31. Nijijima A, Togyama T, Adachi A. Cephalic phase insulin release induced by taste stimulus of monosodium glutamate (umami taste). *Physiol Behav* 48(6): 905-08, 1990.
32. Rogers PJ, Blundell JE. Umami and appetite: Effects of monosodium glutamate on hunger and food intake in human subjects. *Physiol Behav* 48(6):801-04, 1990.
33. Dethier VC. The role of taste in food intake: A comparative view. In: *Simon SA, Roper SD. Mechanisms of taste transduction. Boca Raton, Fl: CRC Press* 4-25, 1993.
34. Alpers DH, Stenson WF, Bier DM. *Manual of Nutritional Therapeutics*. 3rd ed. Little Brown Company, USA, 98-101.478, 1995.
35. Nelson JK, Moxness KE, Jensen MD, Gastineau CF. *Mayo Clinic Diet Manual* 7th ed. Mosby, USA, 186.189, 1994.
36. Mahan LK, Escott-Stump S. *Food, Nutrition and Diet Therapy*. 9th ed WB Saunders Company, USA, 373, 460, 1996.
37. Korugan U, Damcı T, Özbey N, Özer E. *Klinik obezite, Obezite Çalışma Grubu Yayını*, 1. Baskı, İstanbul, 5-9, 2000.
38. Bellisle F. The cephalic phase of insulin secretion in man. *Diabete Metab* 13(2):144-51, 1987.
39. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlein LH, et al. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non insulin dependent diabetes. *Diabetes* 37:736-44, 1988.
40. Kalra SP, Dube MG, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Reviews* 20(1):68-100, 1999.
41. Burton BT, Foster WR. The physiology and psychology of hunger, appetite, and food intake. In: *Human Nutrition*. 4th ed. Mc Graw-Hill Book Company 37-44, 1988.

42. Shimazu T. Central nervous system regulation of liver and adipose tissue metabolism. *Diabetologia* 20:343-56, 1981.
43. Steffens AB, Flik G, Kuipers F, et al. Hypothalamic induced insulin release and its potentiation during oral and intravenous glucose load. *Brain Res* 301:351-61, 1984.
44. Balkan B, Steffens AB, Strubbe JH, et al. Biphasic insulin secretion after intravenous but not after intraportal CCK-8 infusion in rats. *Diabetes* 39:702-06, 1990.
45. Burley VJ, Paul AW, Blundell JE. Influence of a high fibre food (myco-protein) on appetite: Effects on satiation (within meals) and satiety (following meals). *Eur J Clin Nutr* 47:409-18, 1993.