

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİNOANIN (CHENOPODIUM QUINOA WILLD.)
KAFETERYA DİYETİYLE BESLENEN RATLARDA
GLİKOZ HOMEOSTAZINA ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Hatice ÖZÇALIŞKAN İLKAY

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanması dahil tüm süreçlerinde, destekleyici tavrı ve akademik birikimiyle yolumu aydınlatan, iyi olana dair umudumu ve istekliliğimi arttıran değerli hocam, danışmanım Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU'ya,

Tezimin veri toplama sürecinde gerekli izinlerin sağlanması konusunda yardımcı olan Erciyes Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Betül ÇİÇEK'e,

Çalışma protokolünün oluşturulması ve deneysel prosedürlerin uygulanmasında, bilgi ve tecrübeleriyle destek olan Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürü Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ'e ve Veteriner Fakültesi, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğretim Üyesi Gonca KAMACI ÖZCAK'a,

Plazma örnekleri ve dokuların kullanılmasıyla yapılan analiz süreçlerinde yol gösteren ve değerli katkılar sağlayan Erciyes Üniversitesi Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi Müdürü Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL'a, birim akademisyenleri Doç. Dr. Serpil TAHERİ'ye ve Arş. Gör. Ecmel MEHMETBEYOĞLU'na,

Erciyes Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'ndaki ekibiyle birlikte, dokulara ilişkin değerlendirmelerde önemli katkılar sağlamış olan Dr. Öğr. Üyesi Derya KARABULUT'a,

Benim için dostluğu çok değerli olan ve desteğiyle güç bulduğum Arş. Gör. Dr. Arzu KABASAKAL ÇETİN'e,

İlgi, destek ve yardımlarıyla yanımda olduklarını hissettiğim İLKAY ailesine,

Sevgisi, desteği ve sabrıyla her zaman yanımda olan, beni yüreklendiren, hayat yolunda birlikte umutla yürüdüğüm sevgili eşim Dr. Öğr. Üyesi Salih Çağrı İLKAY'a,

Bana okumayı ve üretmeyi sevdiren; koşulsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim canım annem HACER ÖZÇALIŞKAN'a, canım babam ALİ ÖZÇALIŞKAN'a ve canım kardeşim ALİM ÖZÇALIŞKAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özçalışkan İlkay, H. Kinoanın (*Chenopodium quinoa* Willd.) Kafeterya Diyetiyle Beslenen Ratlarda Glikoz Homeostazına Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2020. Geleneksel tahıllara kıyasla daha nitelikli bir besin ögesi kompozisyonu ve biyokimyasal içerik sunan psödo-tahılların, obezite ve ilişkili komorbiditelerde metabolik kontrolün sağlanmasında yararlı olabileceği vurgulanmaktadır. Bu çalışmada, kafeterya diyeti ile obezite, glikoz intoleransı, insülin direnci gibi metabolik bozuklukların tetiklendiği ratlarda kinoanın olası koruyucu rolünün aydınlatılması amaçlanmıştır. Üç haftalık 24 adet erkek Wistar rat, randomize olarak 15 hafta süresince; kontrol diyeti (KON) (n=6), kinoalı diyet (KİN) (n=6), kafeterya diyeti (KAF) (n=6) veya kinoalı kafeterya diyeti (KFK) (n=6) ile beslenmişlerdir. Besin tüketim miktarları ve vücut ağırlığı verileri günlük olarak kaydedilmiştir. Diyet müdahaleleri sonunda ratlara intraperitoneal glikoz tolerans testi (IPGTT) uygulanmıştır. Ratların plazma insülin, GLP-1 ve IGF-1 konsantrasyonları analiz edilmiştir. Gerçek zamanlı kantitatif PZR ile insülin sinyalizasyonu yolağında görevli hepatik IRS1, IRS2, INSR, AKT2 ve AMPK genlerinin rölatif mRNA ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir. Toplam yem tüketim miktarı (g/gün), post hoc analizler sonrasında diyet grupları arasında KİN>KON>KAF>KFK şeklinde (sırasıyla 27,18±0,37 g/gün, 25,14±0,60 g/gün, 22,81±0,41 g/gün, 20,93±0,54 g/gün; p<0,0001) sıralanırken; günlük ortalama enerji alım miktarı (kkal/gün) KİN>KON=KAF>KFK (sırasıyla 106,8±1,18 kkal/gün, 99,57±1,37 kkal/gün, 96,31±1,28 kkal/gün, 88,20±1,17 kkal/gün; p<0,01) olarak belirlenmiştir. Son vücut ağırlığı ve haftalık ağırlık kazanımı ortalaması en yüksek olan grubun KAF grubu olduğu; KİN grubunun ise en düşük değerlere sahip olduğu belirlenmiştir (sırasıyla 416,17±18,61 g vs. 339,67±8,73 g, p<0,05; 18,24±1,03 g vs. 13,92±1,07 g, p<0,05). KON, KİN ve KFK grupları arasındaki ikili karşılaştırmalarda, ilgili değişkenlerin anlamlı derecede farklılık göstermediği bulunmuştur. IPGTT sürecinde glisemik yanıtla ilişkin toplam AUC değeri, post hoc analizler sonrasında gruplar arasında glikoz toleransı en zayıf olandan en güçlü olana doğru KAF>KON>KFK>KİN şeklinde sıralanmıştır (p<0,0001). IPGTT'de elde edilen insülinemik yanıtla ilişkin toplam AUC değeri ise post hoc analizler sonrasında KON>KFK=KAF>KİN şeklinde ifade edilmiştir (p<0,0001). Plazma GLP-1 konsantrasyonu, gruplar arasında benzerken (p>0,05); plazma IGF-1 düzeyi anlamlı derecede farklıdır (p<0,01). IRS1 geninin rölatif gen ekspresyon düzeyinin diyet grupları arasında anlamlı derecede farklı olduğu belirlenmiş; post hoc analizler sonrasında ilgili parametre KİN>KFK=KON>KAF düzeninde (sırasıyla 2,433±0,189, 1,342±0,083, 1,268±0,120, 0,664±0,070; p<0,0001) sıralanmıştır. AMPK geninin rölatif gen ekspresyon düzeyinin diyet grupları arasında anlamlı derecede farklı olduğu (KON:0,955±0,072, KİN:1,570±0,062, KAF:0,638±0,073, KFK: 0,880±0,095; p<0,0001) belirlenmiştir. IRS2, AKT2 ve INSR genlerinin rölatif gen ekspresyonu düzeyleri, diyet grupları arasında benzerdir (her biri için p>0,05). Günümüzde önemli bir fonksiyonel besin olarak nitelendirilen kinoanın, yeterli ve dengeli bir diyet örüntüsüne dahil edilmesiyle, obezitenin diyetle tetiklenen metabolik bozuklukları önleme potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psödo-tahıllar, obezitenin diyeti, glikoz intoleransı, mRNA gen ekspresyonu, insülin sinyalizasyonu yolağı

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin TDK-2018-8222 proje kodlu Doktora Tez Projesi ile desteklenmiştir (Bkz. EK-2).

ABSTRACT

Özçalışkan İlkay, H. The Effect of Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) On Glucose Homeostasis In Rats Fed a Cafeteria Diet. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Program, Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2020. It is emphasized that pseudo-grains, which provide a superior nutritional composition and biochemical content compared to traditional grains, may be beneficial in the management of metabolic control in obesity and related comorbidities. This study aimed to elucidate the possible protective role of quinoa in rats which metabolic defects such as obesity, glucose intolerance and insulin resistance were induced by cafeteria diet. A total of twenty-four male Wistar rats (aged 3 weeks) were randomly allocated into four experimental groups. Rats were fed with one of the following dietary regimens for 15 weeks: Control diet (CON) (n=6), control diet with quinoa (QUI) (n=6), cafeteria diet (CAF) (n=6), cafeteria diet with quinoa (CFQ) (n=6). Food intake and body weight were recorded on a daily basis. At the end of the dietary intervention, an intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) was performed. Plasma insulin, GLP-1 ve IGF-1 concentrations were quantified. The relative mRNA expression levels of the hepatic IRS1, IRS2, INSR, AKT2 and AMPK genes involved in the insulin signaling pathway were determined with real-time quantitative PCR. Total daily food intake (g/day) was as follows between the groups: QUI>CON>CAF>CFQ (27.18±0.37 g/day, 25.14±0.60 g/day, 22.81±0.41 g/day, 20.93±0.54 g/day, respectively; p<0.0001); while the average daily energy intake (kcal/day) was QUI>CON=CAF>CFQ (106.8±1.18 kcal/day, 99.57±1.37 kcal/day, 96.31±1.28 kcal/day, 88.20±1.17 kcal/day, respectively; p<0.01) after post hoc analyses. CAF group had the highest final body weight and average weekly weight gain whereas QUI group had the lowest (CAF:416.17±18.61 g vs. QUI:339.67±8.73 g, p<0.05; CAF:18.24±1.03 g vs. QUI:13.92±1.07 g, respectively; p<0.05). In binary comparisons between CON, QUI and CFQ groups, the relevant variables did not differ significantly. The total AUC value of the glycemic response in the IPGTT process was CAF>CON>CFQ>QUI, from weakest glucose tolerance to the strongest among groups after post hoc analyses (p<0.0001). The total AUC value of the insulinemic response provided in the IPGTT process was CON>CFQ=CAF>QUI after post hoc analyses (p<0.0001). Plasma GLP-1 concentration was similar between groups (p>0.05); while plasma IGF-1 level was significantly different (p<0.01). It has been determined that the relative gene expression level of IRS1 gene was significantly different between dietary groups and ranged as QUI>CFQ=CON>CAF (2.433±0.189, 1.342±0.083, 1.268±0.120, 0.664±0.070; p<0.0001, respectively) after post hoc analyses. In addition, the relative gene expression level of the AMPK gene was significantly different between dietary groups (CON:0.955±0.072, QUI:1.570±0.062, CAF:0.638±0.073, CFQ: 0.880±0.095; p<0.0001). Relative gene expression levels of IRS2, AKT2 and INSR genes were similar between dietary groups (for each p>0.05). Quinoa, which is considered as a functional food recently may have the potential to allaviate metabolic defects triggered by an obesogenic diet when included in an adequate and balanced dietary pattern.

Key Words: Pseudocereals, obesogenic diet, glucose intolerance, mRNA gene expression, insulin signaling pathway

This study was funded by Erciyes University Scientific Research Projects Coordination Unit with project code TDK-2018-8222.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	iv
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Obeziteye Genel Bakış	4
2.2. Obezite Patojenezi.....	5
2.2.1. Obezogenik Çevre	6
2.2.2. Besinlerin Hedonik Etkisi.....	7
2.2.3. Genetik Faktörler	8
2.2.4. Epigenetik Modifikasyonlar.....	9
2.3. Obezite ve Makro Besin Öğeleri Metabolizması	9
2.4. İnsülin ve Makro Besin Öğeleri Metabolizması	10
2.4.1. İnkretinler ve İnsülin	11
2.4.2. IGF-1 ve İnsülin	12
2.5. İnsülin Sinyalizasyonu	14
2.5.1. IRS/PI3K/AKT/GLUT4 Sinyalizasyon Yolağı.....	14
2.5.2. PDK1 ve PDK2 (mTORC2) /AKT/mTORC1 Sinyalizasyon Yolağı.....	15
2.6. İnsülin Direnci	20
2.6.1. İnsülin Direnci, Obezite ve İnflamasyon.....	20

2.7. Diyetle İndüklenen Obezite Modelleri	23
2.7.1. Yüksek Karbonhidratlı Diyetler.....	27
2.7.2. Yüksek Yağlı Diyetler	28
2.7.3. Yüksek Yağlı Yüksek Karbonhidratlı Diyetler	30
2.7.4. Kafeterya Diyeti.....	31
2.8. Kinoa (Chenopodium quinoa Willd.)	36
2.8.1. Kinoa'nın Orijini ve Global Düzeyde Üretimi	36
2.8.2. Kinoa'nın Botanik Özellikleri	38
2.8.3. Kinoa'dan Elde Edilen Ürünler	40
2.8.4. Kinoa'nın Besin Öğeleri Profili.....	41
2.8.5. Kinoa'daki Biyoaktif Bileşikler	49
2.8.6. Kinoa'daki Anti-nutrisyonel Faktörler	56
2.8.7. Kinoa'nın Metabolik Etkileri – Prelinik Çalışmalar	57
2.8.8. Kinoa'nın Metabolik Etkileri – Klinik Çalışmalar.....	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1. Araştırma Tasarımı	63
3.2. Hayvanlar.....	65
3.3. Diyet Müdahaleleri	65
3.4. İntraperitoneal Glikoz Tolerans Testi (IPGTT)	68
3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	69
3.6. Mürinometrik Özelliklere İlişkin Ölçümlerin Yapılması	69
3.7. Plazma Metabolitlerinin Ölçümü.....	70
3.8. Gen Ekspresyonu Analizi	71
3.8.1. RNA İzolasyonu	71
3.8.2. cDNA İzolasyonu.....	72
3.8.3. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	73
3.9. Verilerin İstatistiksel Açısından Değerlendirilmesi.....	74
4. BULGULAR	76
4.1. Yem Tüketimi, Enerji ve Besin Öğeleri Alımına İlişkin Bulgular	76
4.2. Mürinometrik Özelliklere İlişkin Bulgular	96
4.3. IPGTT Sürecinde Elde Edilen Glisemik Yanıt ve İnsülin Profiline İlişkin Bulgular	101

4.4. Glikoz Homeostazında Görevli Olan Bazı Hormonların Plazma Konsantrasyonlarına İlişkin Bulgular	110
4.5. Hepatik mRNA Ekspresyonu Düzeylerine İlişkin Bulgular	111
4.6. Değişkenler Arası Korelasyonlar	114
5. TARTIŞMA	123
5.1. Yem Tüketimi, Enerji ve Besin Öğeleri Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	123
5.2. Mürinometrik Özelliklere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	132
5.3. IPGTT Sürecinde Elde Edilen Glisemik Yanıt ve İnsülin Profiline İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	138
5.4. Glikoz Homeostazında Görevli Olan Bazı Hormonların Plazma Konsantrasyonlarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi.....	142
5.5. Hepatik mRNA Ekspresyonu Düzeylerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	144
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	149
6.1. Sonuçlar	149
6.2. Öneriler.....	161
7. KAYNAKLAR	163
8. EKLER	
EK-1: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onay Belgesi	
EK-2: Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Onay Belgesi	
EK-3: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

20HE	20-hidroksiiekdizon
μl	Mikrolitre
μIU	Mikrointernasyonel Ünite
ACTB	Beta Aktin
AKT2	Protein Kinaz B-2
AMPK	Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
cDNA	Tamamlayıcı Deoksiribonükleik Asit
DİO	Diyetle İndüklenen Obezite
DNA	Deoksiribonükleik Asit
İD	İnsülin Direnci
F	ANOVA test istatistiği değeri
FAO/INFOODS	Gıda ve Tarım Örgütü/Uluslararası Besin Veri Sistemleri Ağı
FOXO1	Çatal Başlı/Kanatlı Heliks Transkripsiyon Faktörlerinin O-sınıfı
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptit – 1
HOMA-β	β Hücre Fonksiyonunun Homeostatik Model Değerlendirmesi
HOMA-IR	İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1
INSR	İnsülin Reseptörü
IPGTT	İntraperitoneal Glikoz Tolerans Testi
IPITT	İntraperitoneal İnsülin Tolerans Testi
IRS1	İnsülin Reseptör Substratı-1
IRS2	İnsülin Reseptör Substratı-2
JNK	c-Jun N-terminal Kinaz
KAF	Kafeterya Diyeti
kDA	Kilodalton
KİN	Kinoalı Diyet

KFK	Kinoalı Kafeterya Diyeti
KON	Kontrol Diyeti
mg	Miligram
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
mS	Milisiemens
mTOR	Rapamisinin Memelilerdeki Hedefi
NFκB	Nükleer Faktör Kappa β
ng	Nanogram
pg	Pikogram
PI3K	Fosfatidilinositol 3-kinaz
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Q	Kinoa Ekstraktı
QUICKI	Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi
SYA	Serbest Yağ Asitleri
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
USDA	Birleşik Devletler Tarım Bakanlığı
YYYS	Yüksek Yağlı ve Yüksek Sükrozlu Diyet
YYYY	Yüksek Yağlı ve Yüksek Fruktozlu Diyet

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Obezitenin gelişiminde etkili olan kompleks biyolojik, çevresel ve sosyal faktörler.	6
2.2.	İnsülin sinyalizasyon kaskatı ve kaskatın intraselüler sinyalizasyon bileşenleri ile etkileşimi.	17
2.3.	AMPK'nın metabolik fonksiyonları.	19
2.4.	İnsülin direnci patofizyolojisi.	23
2.5.	Antik tahılların temel ve alt sınıfları.	39
2.6.	Kinoa tohumunun medyal boyuna kesiti.	40
3.1.	Çalışmaya ilişkin deneysel tasarım ve prosedürler.	64
4.1.	Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama yem tüketim miktarları.	87
4.2.	Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama enerji alım miktarları.	88
4.3.	Diyet gruplarında kafeterya diyeti yiyecekleri, kinoa ve kontrol yeminin, enerji alımına katkı oranlarının günlük ortalamaları.	89
4.4.	Diyet gruplarında çalışma süresince (A) kafeterya diyeti yiyeceklerinin ve (B) kinoanın enerji alımına katkı oranları.	90
4.5.	Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama karbonhidrat alım miktarları.	91
4.6.	Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama protein alım miktarları.	92
4.7.	Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama yağ alım miktarları.	93
4.8.	Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama doymuş yağ asitleri alım miktarları.	93
4.9.	Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama şeker alım miktarları.	94
4.10.	Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama posa alım miktarları.	95
4.11.	Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama sodyum alım miktarları.	95
4.12.	Ratların çalışma süresince (A) ortalama vücut ağırlığı ve (B) ağırlık kazanımı değişimleri.	100

4.13.	IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıt eğrileri.	101
4.14.	IPGTT sürecinde elde edilen insülin profili	104
4.15.	Diyet gruplarının IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıtlarına ilişkin toplam AUC değerleri	107
4.16.	Diyet gruplarının IPGTT sürecinde elde edilen insülinemik yanıtlarına ilişkin toplam AUC değerleri	108
4.17.	İnsülin sinyalizasyonu yolağında görevli bazı genlerin karaciğerdeki rölatif gen ekspresyonu düzeyleri.	112

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. GLP-1'in glisemik ve bazı ekstra-glisemik etkileri.	12
2.2. Kinoa ve bazı tahılların enerji ve besin ögeleri kompozisyonu.	42
2.3. Kinoa ve bazı tahılların elzem aminoasit profilleri (g/100 g protein).	44
2.4. Kinoa, soya ve mısırın yağ asitleri kompozisyonu.	47
2.5. Kinoa ve bazı tahılların vitamin konsantrasyonları.	50
2.6. Kinoa ve bazı tahılların mineral kompozisyonu (mg/100 g).	51
3.1. Kontrol diyeti, kinoalı diyet ve kafeterya diyeti grubundaki insan yiyeceklerinin enerji, makro besin ögeleri ve sodyum içerikleri ortalamaları.	66
3.2. Kafeterya diyetiyle sağlanan yiyeceklerin enerji ve besin ögeleri kompozisyonu.	67
3.3. gDNA eliminasyon karışımı.	73
3.4. Ters transkripsiyon karışımı.	73
3.5. Gerçek zamanlı PZR karışımı.	74
3.6. Roche LightCycler 480 II gerçek zamanlı PZR programı.	74
4.1. Diyet gruplarının günlük ortalama yem tüketimi, yem etkinliği katsayısı, enerji ve besin ögeleri alımlarının karşılaştırılması.	82
4.2. Diyet gruplarının 100 g vücut ağırlığına göre günlük ortalama yem tüketimi, enerji ve makro besin ögeleri alımlarının karşılaştırılması.	86
4.3. Ratların diyet gruplarına göre mürinometrik özelliklerinin karşılaştırılması.	97
4.4. Ratların ortalama vücut ağırlıkları ve ağırlık kazanımlarının diyet gruplarına göre karşılaştırılması.	99
4.5. IPGTT sürecinde elde edilen ortalama kan glikoz konsantrasyonları.	103
4.6. IPGTT sürecinde elde edilen ortalama plazma insülin konsantrasyonları.	106
4.7. IPGTT sürecinde sağlanan glikoz homeostazına ilişkin karakteristiklerin diyet gruplarına göre karşılaştırılması.	109
4.8. İnsülin sinyalizasyonu yolağında görevli bazı genlerin karaciğerdeki rölatif gen ekspresyonu düzeylerinin diyet gruplarına göre karşılaştırılması.	110

4.9.	Glikoz homeostazıyla ilişkili bazı hormonların plazma konsantrasyonlarının diyet grupları arasında karşılaştırılması.	113
4.10.	Mürinometrik özellikler ile enerji ve çeşitli besin öğeleri alımları arasındaki korelasyon katsayıları.	116
4.11.	Mürinometrik özellikler ile glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler ve rölatif gen ekspresyonu düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları.	119
4.12.	Glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler ile enerji ve çeşitli besin öğeleri alımları arasındaki korelasyon katsayıları.	120
4.13.	Rölatif gen ekspresyonu düzeyleri ile enerji ve çeşitli besin öğeleri alımları arasındaki korelasyon katsayıları.	121
4.14.	Rölatif gen ekspresyonu düzeyleri ile glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler arasındaki korelasyon katsayıları.	122

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Obezite; tip 2 diabetes mellitus (T2DM), yağlı karaciğer hastalığı, koroner kalp hastalığı gibi çeşitli hastalıklar için majör risk faktörü olup; glikoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik anomalilerin de temel tetikleyicisidir (1-4). Obezitenin temel karakteristiklerinden biri olan insülin direnci (İD) ise, glikozun organizmada kullanılabilirliğini kontrol eden sistemik insülin yanıtın bozulmasıyla ilişkilidir (5-7). Başta glikoz intoleransı olmak üzere T2DM ve ilişkili komorbiditeler, İD zemininde gelişmektedir (7-9). Bu durumun getirisi olarak özellikle hipergliseminin kronikleşmesi ve glikoz toksisitesi, farklı doku ve organların hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliğiyle sonuçlanabilmektedir (10).

Prediyabet ve T2DM'nin de aralarında olduğu çeşitli düzeydeki glikoz tolerans bozukluklarının görülme sıklığının küresel düzeyde dramatik artış göstermesinde, düşük kaliteli diyet önemli rol oynamaktadır (11, 12). Pek çok ülkede bu durumu, tüketilen besinlerin nitelik, nicelik, ulaşılabilirlik ve kaynaklarında oluşan yoğun değişiklikler tetiklemektedir (13). Bu açıdan özellikle doymuş yağ asitleri (DYA), rafine karbonhidratlar ve sodyumdan zengin; mikro besin öğeleri ve posa içeriği zayıf olan diyet örüntüleri sorumlu tutulmaktadır (14).

Obezite ve ilişkili komorbiditelerin oluşum mekanizmalarının incelenmesinde en sık kullanılan deneysel hayvan/kemirgen modeli, "*Diyetle İndüklenen Obezite*" (DIO) modelidir (15). Güncel bir DIO modeli olan "*Kafeterya Diyeti*" nin, günümüz diyet örüntülerini (batı tarzı) en iyi şekilde yansıttığı ileri sürülmektedir (13, 16-18). Bu modelde, kurabiye, kek, cips, bisküvi, peynir, kraker, sütlü çikolata, işlenmiş etler, tuzlu fıstık gibi lezzetli; özellikle DYA, rafine karbonhidratlar ve sodyum yönünden zengin olan yüksek enerjili insan yiyecekleri ad libitum düzeyde sağlanmaktadır (15, 19-21). Kafeterya diyeti; obezite, prediyabet, metabolik sendrom ve ilintili patolojilerin kurgulanmasında güçlü bir model olarak sunulmaktadır. Kafeterya diyeti uygulaması, hedonik beslenmenin öncülüğünde istemli hiperfajinin gelişimi ve

devamında ağırlık artışıyla sonuçlanmaktadır (13, 15, 19, 21-24). Ayrıca model; hiperglisemi, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı gibi prediyabetik parametrelerin oluşumunu da belirgin derecede arttırmaktadır (13, 15, 22, 24-26).

Prediyabet ve T2DM gibi patolojilerde glikoz homeostazının iyileştirilmesi ve desteklenmesinde tıbbi beslenme tedavisinin (TBT) gerekliliği her zaman vurgulanmaktadır (27). Beslenme programının TBT'nin etkinliğini arttıran fonksiyonel besinler temelinde planlanması ise, glisemik ve insülinemik yanıtın geliştirilmesi, İD'nin iyileştirilmesi, pankreatik β hücre fonksiyonunun desteklenmesi ve inflamatuvar yanıtın regülasyonunda önemli rol oynamaktadır (28).

Nitelikli besin ögesi kompozisyonu ve zengin fitokimyasal içeriğiyle birlikte fonksiyonel besin olarak anılmaya başlanan kinoa, Gıda ve Tarım Örgütü tarafından 21. yüzyılda gıda güvencesini destekleyecek besinler arasında gösterilmiştir (29-33). Susuz tam süt ve kazeine eşdeğer protein kalitesi sunan kinoanın, doymamış yağ asidi kompozisyonu da değerlidir. Posa içeriği, çeşitli vitaminler ve biyoyararlılığı yüksek minerallerle de diyeti destekleme gücü olan kinoadan "Tam Besin" (*Complete Food*) olarak bahsedilmektedir. Ayrıca kinoa, aralarında saponinler, fitosteroller, fitoekdisteroidler, polifenoller ve biyoaktif peptitlerin de olduğu çok sayıda biyoaktif bileşiğin önemli bir kaynağıdır (30-34).

Kinoanın biyoaktif bileşiklerinin çoğunlukla in vitro çalışmalarda ve sınırlı sayıda in vivo hayvan çalışmasında antioksidan, antiinflamatuvar, antidiyabetik, hipokolesterolemik, antikarsinojenik, antiaterosklerotik, immunomodülatör, anjiyotensin dönüştürücü enzimin inhibisyonu gibi etkileri keşfedilmiştir (30-38). Kinoa'daki bazı fenolik bileşiklerin α -amilaz ve α -glikosidaz aktivasyonunu inhibe edebileceği rapor edilmiştir (36). Kinoa fitoekdisteroidlerinin, in vitro ve in vivo çalışmalarda özellikle glikoz metabolizması, adipozite ve enerji homeostazında etkin rol oynayabileceği gösterilmiştir (39-41). Kinoanın metabolik etkilerini araştıran hayvan çalışmaları sınırlı sayıda olup, bulgular akut dönemi yansıtmaktadır. Bu çalışmalarda ise, kinoanın glikoz metabolizmasına ilişkin etkileri ya direkt parametreler üzerinden çalışılmamış ya da ilgili sonuçlar tutarlı olmamıştır. Ayrıca

yöntemlerin standardizasyonu da tartışmalıdır (42-44). Farklı çalışma popülasyonlarını konu edinen klinik çalışmalarda ise kısa süreli olarak diyet örüntüsüne dahil edilen kinoanın metabolik etkileri daha çok lipit profilinin iyileştirilmesi yönünde olmuştur (45-47).

1.2. Amaç ve Varsayımlar

Literatürde, kafeterya diyetiyle tetiklenen metabolik disregülasyonda kinoanın olası koruyucu rollerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, kafeterya diyeti ile obezite, glikoz intoleransı, İD gibi temel metabolik defektlerin tetiklendiği ratlarda fonksiyonel bir besin olan kinoanın glikoz homeostazındaki olası koruyucu rolünü, çeşitli hematokimyasal ölçümler, hormon dinamikleri, intraperitoneal glikoz tolerans testi ve insülin sinyalizasyonuna ilişkin gen ekspresyonu analizleri boyutunda araştırmaktır.

Araştırmanın köken aldığı temel varsayımlar ise aşağıda özetlenmektedir:

1. Kafeterya diyeti ile beslenen ratların enerji ve besin ögesi alımı artar.
2. Kafeterya diyeti ile beslenen ratlarda ileri derecede obezite oluşur.
3. Kafeterya diyeti ile beslenen ratlarda glikoz homeostazı ile ilişkili plazma biyokimyasal parametreleri (glikoz, insülin, GLP-1, IGF-1) değişir.
4. Kafeterya diyeti ile beslenen ratların karaciğer dokularındaki glikoz homeostazı ile ilişkili gen ekspresyonu (IRS1, IRS2, AKT2, AMPK, INSR) değişir.
5. Kafeterya diyetiyle birlikte tüketilen kinoa, ratların enerji ve besin ögesi alım düzeylerini arttırmaz.
6. Kafeterya diyetiyle birlikte tüketilen kinoa, obezite gelişimine karşı koruyucu etki gösterir.
7. Kafeterya diyetiyle birlikte tüketilen kinoa, glikoz homeostazı ile ilişkili plazma biyokimyasal parametrelerinin normal değerlerde kalmasını sağlar.
8. Kafeterya diyetiyle birlikte tüketilen kinoa, karaciğer dokularındaki glikoz homeostazı ile ilişkili gen ekspresyonunu (IRS1, IRS2, AKT2, AMPK, INSR) koruyacak şekilde değiştirir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obeziteye Genel Bakış

Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik solunum hastalıkları ve diyabet, dünya genelinde ölümlerin yaklaşık %70'inden sorumlu olan, kronik hastalıklar olarak da bilinen "Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar" (BOH) arasındaki dört temel hastalık grubudur (48, 49). BOH için başlıca risk faktörü olan obezite ise, obezite ve komorbid hastalıkların derecesine bağlı olarak, yaşam beklentisinde 5-20 yıl kayıpla ilişkilendirilmektedir (50, 51).

Dünya genelinde pandemik oranlara ulaşmış olan obezite prevalansı, 1975 yılından bu yana neredeyse üçe katlanmıştır (52, 53). Dünya Sağlık Örgütü'nün (*World Health Organization*, WHO) güncel tahminlerinde, dünya yetişkin popülasyonunun (>18 yaş) %39'unun hafif kilolu, %13'ünün obez olduğu belirtilirken; çocuk ve adolesanlar arasında yaşanan dramatik artış oranlarına da dikkat çekilmiştir (52, 53). Prematür ölüm için yaşam tarzıyla ilişkili bir numaralı risk faktörü olarak bildirilen tütün kullanımının yerini ise artık obezite almıştır (1).

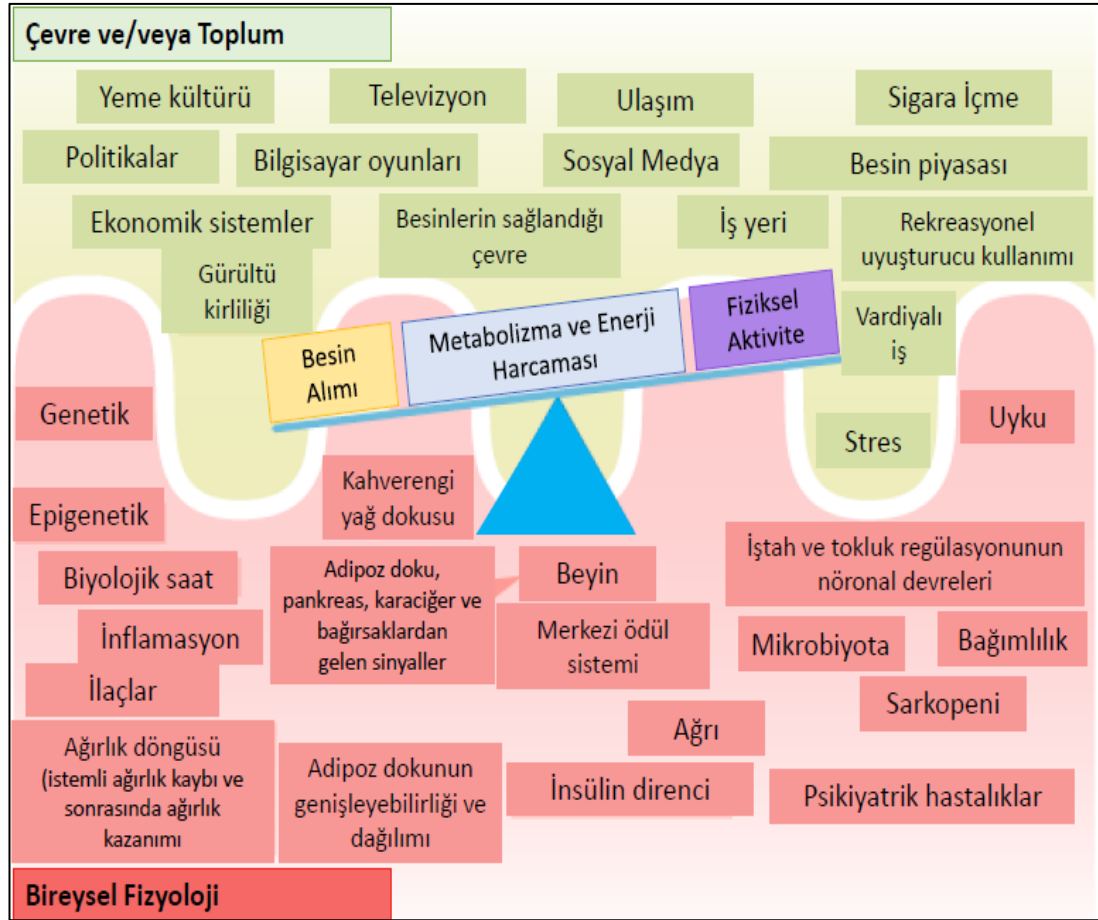
Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi, sağlığı bozabilecek düzeyde aşırı yağ birikimi olarak tanımlarken; beden kütle indeksinin (BKİ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olması durumunda obezite tanısı konulabileceğini bildirmiştir (1). Metabolik hastalıklar (T2DM, yağlı karaciğer hastalığı), kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve inme), kas-iskelet hastalıkları (ör., osteoartrit), Alzheimer hastalığı, depresyon ve bazı kanser türlerinin (ör., meme, yumurtalık, prostat, karaciğer, böbrek, kolon) oluşma riskini önemli miktarda arttıran obezite, 45'ten fazla komorbiditeyle ilişkilendirilmektedir (1, 54). Popülasyon temelli çalışmalar, hipertansiyonun %75'inin obeziteye dayandırılabilirliğini ileri sürerken; kanserden kaynaklanan ölümlerin yaklaşık üçte biri sağlıksız beslenme, obezite ve sedanter yaşam tarzıyla ilişkilendirilmiştir. Dünya genelinde ise diyabet hastalık yükünün %44'ü, iskemik kalp hastalıkları yükünün %23'ü ve belirli kanser türlerine ilişkin hastalık yükünün %7-41'i obeziteden köken almaktadır (55, 56). WHO, Dünya Obezite Federasyonu, Obezite Topluluğu ve Endokrin Topluluğu'nun da aralarında olduğu çok sayıda profesyonel

kuruluşun güncel deklarasyonlarında ise obezite, diğer hastalıklar için artık sadece bir risk faktörü olma sıfatından kurtarılıp; kronik, tekrarlayan ve ilerleyen bir hastalık süreci olarak da tanımlanmaktadır (2).

2.2. Obezite Patojenezi

Enerji harcamasından fazla miktarda enerji alımının neden olduğu uzun dönem enerji dengesizliği, obezite patojenezini en basit düzeyde açıklayan teoridir. Ancak artan sayıda kanıt, patojenezin aşırı enerji alımının pasif birikiminden çok daha fazla kompleks olan süreçlerden kaynaklandığını göstermektedir. Obezite tedavisinin oldukça zor olmasının zemininde de bahsedilen karmaşıklık yatmaktadır. Esasen insanlar, hayatta kalmak için vücut yağı depolama yatkınlığını destekleyen evrimsel bir fizyolojiye sahiptir. Açıklamak gerekirse; uzun açlık/kıtlık dönemlerine dayanabilen, enerjiyi daha etkin şekilde depolayabilen ve kullanabilen insanlar, bu adaptasyonları geliştiremeyen insanlara göre daha fazla çoğalmışlardır. Bu durum ise, aşırı yeme, düşük enerji harcaması ve fiziksel inaktiviteyi tetikleyen genetik varyantların daha çok kalıtılmasına olanak tanımıştır. Bahsedilen fizyolojik adaptasyon, sınırsız kaloriye kolay ulaşmayı sağlayan günümüz şartlarında ise, biyolojik olarak aşırı ağırlık kazanmaya yatkın büyük bir kesim yaratmıştır (1, 4). Biyolojik mekanizmanın iştah kontrolünü/besin alımını asimetrik olarak yönetmesi nedeniyle de organizma tarafından aşırı besin tüketimi desteklenmekte; diğer yandan az yeme durumu güçlü şekilde reddedilmektedir (57).

Birleşik Krallık'ın obezitenin çözümlenmesine yönelik öngörü paylaşımında bulunduğu proje raporunda, obezitenin gelişiminde rol oynayan nedensel faktörler ve bu faktörler arasındaki karşılıklı ilişkilerin komplekslik düzeyi, "Obezite Sistem Haritası"nda görselleştirilmiştir (58). Bu kompleks haritanın oldukça yalınlaştırılmış formunda dahi obezitenin yalnızca kişisel tercihler ya da toplumun etkisiyle değil; bireysel fizyoloji ve çevre arasındaki karşılıklı etkileşimin bir ürünü olarak şekillendiği görülebilmektedir (Şekil 2.1.) (1).



Şekil 2.1. Obezitenin gelişiminde etkili olan kompleks biyolojik, çevresel ve sosyal faktörler (1).

2.2.1. Obezijenik Çevre

Elli yıldan daha uzun süre önce başlayan; tarım toplumundan tüketici toplumuna doğru yaşanan dönüşüm, özellikle neyi, ne zaman, ne kadar yiyeceğimizi etkileyen temel faktör olmuştur. Modern şehir yaşamı, endüstrileşme ve besin sanayi, toplumun büyük kesiminin lezzetli, yüksek kalorili, tüketime hazır besinlere, büyük porsiyonlarda ulaşımını kolaylaştırırken; makineleşme ve teknolojiye gelişmelerle birlikte fiziksel aktivite düzeyi azalmış, rutin günlük aktiviteler bile daha az enerji harcayarak yapılabilir hale gelmiştir (59, 60). Söz konusu gelişmeler ise, günümüzde pek çok insanın içinde yaşadığı ve enerji dengesini enerji alımı lehine bozmakla suçlanan "*Obezijenik Çevre*" nin doğuşuna zemin hazırlamıştır (61). Gıda ve Tarım Örgütü (*The Food and Agriculture Organization, FAO*) tarafından hazırlanan Besin Denge Cetvelleri'ne dayandırılan global tahminlerde, bireylerin günlük enerji

alımının, gelişmiş ülkelerde 1969-1971 yılları arasında ortalama 3138 kkal'den 2005-2007 yılları arasında 3360 kkal'ye yükseldiği gösterilirken; benzer karşılaştırma, bahsedilen yıllar için gelişmekte olan ülkeler için yapıldığında, değerlerin 2055 kkal'den 2619 kkal'ye yükseldiği gösterilmiştir (62).

Yaşam tarzının obezogenik çevreyi destekleyecek şekilde batılılaşması, bahsedilen değişiklikleri uyarlamakta geciken toplumlara göre, obezite prevalansının çok daha hızlı artışıyla sonuçlanmaktadır (1). Örneğin; Pima Kızılderilileri'nin Meksika'da yaşayanları arasındaki obezite prevalansı, Birleşik Devletler'de (Arizona) yaşayanlarıyla karşılaştırıldığında çok daha düşük kalmaktadır (63). Bu durum, aynı genetik kökene sahip popülasyonlarda, çevresel şartların obezite gelişiminde belirleyici faktör olduğunu desteklemektedir (1).

İnsanların omnivor karakterine hitap ederek, endüstriyel süreçle üretilen çok çeşitli besinlerin tüketime sunulduğu ve aşırı besin alımının tetiklendiği obezogenik çevre, obezite epidemisini canlı tutan ve güçlendiren en güçlü oyuncu olarak görülmektedir (59-61, 64, 65).

2.2.2. Besinlerin Hedonik Etkisi

Obezogenik çevrenin temel karakteristiklerinden biri, insanlara oldukça lezzetli ve geniş çeşitliliğe sahip besinleri, daha büyük porsiyonlarda sunmaktır (61, 64). Hem insanlarda hem de hayvanlarda yeme davranışını irdeleyen laboratuvar çalışmalarında, lezzet ve çeşitliliğin; iştahı uyarma, tokluğu geciktirme ve aşırı enerji alımını tetiklemede anahtar rol oynadıkları gösterilmiştir. Kısa süreli besin alımını arttırmada güçlü etkiler oluşturan artmış lezzet ve çeşitliliğin, ağırlık artışına da katkı verdiği gösterilmiştir. Laboratuvar yaklaşımlarının, insanların doğal ortamındaki yeme davranışının kompleksliğini tamamen yansıtamamasının yanı sıra; cazip gelen/ödül niteliğindeki besinleri satın alma ya da tüketme konusunda insanların hepsi aynı zayıflıkta değildir (64). Besin tüketiminin hedonik yönlerinin bireysel farklılıklar göstermesi, her biri bütüncül psikobiyojik sistemin parçası olan genetik, fizyolojik, metabolik ve psikolojik faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Bu sistem içinde yer alan

homeostatik ve hedonik sistem ise besin alımının kontrolünde birbirleriyle paralel doğrultuda çalışan iki temel sistemdir (57, 61, 64).

Homeostatik sistem, enerji gereksinmesinin iç uyaranlarına yanıt veren, diğer yandan açlık ve tokluk algısıyla yeme dürtüsünü kontrol eden hipotalamus tarafından yönetilirken; hedonik sistem, dopamin ve opioid iletimiyle desteklenen, besinlerin duyuşal özelliklerine ve besinlerle ilgili "sevme" ve "isteme" düşüncelerine yanıt oluşturan "*Striatum*"un odak noktasında olduğu beynin ödöl merkezi tarafından koordine edilmektedir. Her iki sistem de kısa dönem "epizodik" ve uzun dönem "tonik" enerji gereksinmelerine dayandırılan uygun enerji düzeylerinin devamlılığını sağlamakla yükümlüdür. Obezojenik çevreyle etkileşimde olan hedonik yolak ise, homeostatik mekanizmaya baskın gelerek vücut ağırlığı artışını tetikleyebilmektedir. Ağırlık kazanımının zaman içindeki sürekliliği ise, standart şartlarda miktarı korunan vücut yağı kütlesi için, organizmanın bundan sonrası için daha yüksek bir değer belirlemesine (ayarlama) neden olmaktadır (61, 66).

2.2.3. Genetik Faktörler

İkiz, aile ve adopsiyon çalışmaları, BKİ'nin kalıtılma oranının %40-70 arasında olduğunu göstermiştir (67). Obezitenin büyük çoğunluğu kompleks multifaktöriyel/poligenik etiyolojiden köken alırken; vakaların çok az kısmında patoloji, nadir görülen tek gen mutasyonları ya da belirli kromozomlardaki parçaların silinmesi ya da duplikasyonunu (*Sendromik Obezite*) içeren kromozomal düzenlemelere dayandırılmaktadır. Leptin ve melanokortin-4 reseptörleri eksikliklerini de karşılayan, nadir görülen 11 monogenik form tanımlanmıştır. Monogenik obezitenin en yaygın nedeni, melanokortin-4 reseptör genindeki heterozigot mutasyonlar olup; söz konusu patoloji, ileri derecede obez olan çocukların yalnızca %2-5'inde tanımlanmıştır (4, 57, 68).

Obeziteye yatkınlığı belirleyebilen poligenik mekanizmaları keşfetmeye ve tekli nükleotid polimorfizmlerini tanımlamaya yönelik yapılan genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarında, 300'den fazla lokus, BKİ, bel/kalça oranı gibi obeziteyle

ilişkili fenotiplerle bağdaştırılmıştır. Ancak söz konusu lokuslar, obeziteyle ilgili fenotiplerdeki bireysel farklılığın %5'inden azını açıklayabilmiştir (68).

2.2.4. Epigenetik Modifikasyonlar

Çevresel faktörler, deoksiribonükleik asit (DNA) nükleotid dizisinde değişikliğe neden olmaksızın, gen transkripsiyonu ve translasyonunda modifikasyon oluşturabilme potansiyeline sahiptir. Epigenom ilişkilendirme çalışmaları, prenatal ve postnatal maruziyetlerin obeziteyle ilişkili fenotiplere yansımadaki bireysel farklılıkları açıklamaya önemli katkılar sağlayabilmektedir (68). En iyi tanımlanmış epigenetik modifikasyon, DNA metilasyonu olup; obez bireylerde leptin geniyle ilgili olarak metilasyonda azalma, proopiomelanokortin geniyle ilgili olarak da metilasyonda artıştan bahsedilmektedir. Fetal malnütrisyon ve maternal obezite gibi faktörler, abnormal metilasyonla ilişkilendirilmiş; söz konusu faktörlerin yavrunun yetişkinlikte obeziteye yatkınlığını belirleyebileceği savunulmuştur (4, 57).

2.3. Obezite ve Makro Besin Ögeleri Metabolizması

Tüm yaşam formları, besinlerle sağlanan ekzojen enerji substratlarına ve bahsedilen substratların hücresel enerjinin kullanılabilir formlarına transferini organize eden bir sisteme ihtiyaç duyarlar. Bu noktada, makro besin ögeleri/enerji metabolizması, hem doku hem de tüm organizma düzeyinde çok sayıda kompleks mekanizmayla süreci yönetmektedir (5).

Vücut ağırlığının korunması, termodinamik bakış açısıyla enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki dengenin gözetilmesine bağlı gibi görünse de makro besin ögeleri alımı ve makro besin ögeleri oksidasyonu arasındaki dengenin de kurulması gerekmektedir. Söz konusu dengenin kurulamaması ve pozitif enerji dengesinin kronikleşmesi, obezite patojeneziyle sonuçlanmaktadır (5).

Obezitede etkisi zayıflayan insülin (insülin direnci) ise hem sağlıklı koşullar hem de patolojilerde makro besin ögeleri metabolizmasında odak rol üstlenmektedir. İD, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmalarında bozulmayı tetikleyebilirken;

makro besin ögeleri metabolizmasındaki değişiklikler de İD ile sonuçlanabilmektedir (69, 70).

2.4. İnsülin ve Makro Besin Ögeleri Metabolizması

İnsülin, karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasının kontrolünde kritik rol oynayan, anabolik süreçleri yöneten, pek çok dokuda canlılığın sürdürülebilmesi için elzem olan en önemli hormondur (69, 70).

Sağlıklı bireylerde, plazma glikoz konsantrasyonunun fizyolojik aralığında gerçekleşen ufak değişikliklere bile oldukça duyarlı olan insülin sekresyonu, plazma glikoz konsantrasyonunun 70–150 mg/dL aralığında kalmasını sağlamaktadır. Bu noktada, glikoz metabolizma hızının göstergesi olan metabolik sinyaller de insülin sekresyonunu kontrol etmektedir. Diğer bir ifadeyle; glikozdan köken alan asetil koenzim A'nın (CoA) oksidasyonu ve glikolizden gelen indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidin (NADH) oksidasyon hızı/miktarı, insülin sekresyonunda belirleyici olmaktadır. İnsülin sekresyonu ayrıca diğer fizyolojik sinyaller tarafından da kontrol edilmektedir. Yeme sırasında, insülinin salgılanması yalnızca glikoza duyarlı olmayıp; aminoasitler, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glikoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP) gibi hormonlar da insülin sekresyonunu uyarılmaktadır. Özellikle uzamış açlıkta, insülin sekresyonunun devamlılığının sağlanması, serbest yağ asitleri (SYA) etkili olabilmektedir. Asetilkolinin etkin görev aldığı parasempatik sinir sistemi, vazoaaktif intestinal polipeptit gibi peptiderjik araçların olası katkısıyla, besin alımının erken döneminde insülin sekresyonunu uyarırken; parasempatik sinir sistemi, sekresyonun inhibisyonu yönünde etki oluşturmaktadır (69, 70).

Postprandiyal süreçte insülin, kaslar ve adipoz dokuda, glikoz oksidasyonu ve tutulumunu; kaslar ve karaciğerde, glikojen ve protein sentezini; karaciğer ve adipoz dokuda lipit sentezi ve depolanmasını uyarırken; hedef dokularda yağ asidi oksidasyonu, glikojenolizis, glikoneojenez, apoptoz ve otofajiyi inhibe etmektedir. Açlık periyodunda ise, hücrese ATP kaynağı ve glikoz homeostazının sürekliliğini sağlamak için yağ asidi oksidasyonu, glikojenolizis ve glikoneojenez süreçlerini destekleyen glukagon gibi kompensatuar hormonların sekresyonuna paralel olarak

insülin sekresyonu da azalmaktadır. Postprandiyal dönemden açlığa geçiş süreci boyunca, metabolik adaptasyonu sağlamaya yönelik substrat tercihleri, insülin ve glukagon tarafından sıkı şekilde kontrol edilmektedir. Söz konusu adaptasyon sürecinin kontrolünde ise, daha çok insülin etkin olmaktadır (5).

2.4.1. İnkretinler ve İnsülin

En iyi bilinen inkretin hormonlar olan GIP ve GLP-1, çoğunlukla ince bağırsaklardaki (sırasıyla) enteroendokrin K ve L hücrelerinden besin ögesi alımını takiben salınan ve insülin sekresyonunu uyaran peptitlerdir. Benzer plazma glikoz konsantrasyon profili (izoglisemi) oluşturmalarına rağmen; intravenöz glikoz infüzyonuyla karşılaştırıldığında, oral glikoz infüzyonu 2-3 kat daha yüksek insülin yanıtı oluşturmaktadır. "İnkretin Etkisi" olarak açıklanan bu durumda, inkretin hormonların salınımı söz konusu yanıtın sorumlu tutulmaktadır (71, 72).

Hem sağlıklı koşullar hem de T2DM'de, inkretinler adacık fonksiyonunun devamlılığı ve glikoz homeostazında önemli roller üstlenmektedir. Ancak T2DM'de, inkretin etkisi bozulmakta veya yok olmaktadır (71, 72). İnkretinlerin ayrıca pleiotropik ekstra-glisemik etkilerinin varlığı; çeşitli hastalıklarda, olası tedavi seçenekleri olarak sunulmalarını sağlamaktadır (72).

GLP-1'in glisemik ve bazı ekstra-glisemik etkileri, hedef bölgeleriyle birlikte Tablo 2.1.'de sıralanmaktadır (72).

Tablo 2.1. GLP-1'in glisemik ve bazı ekstra-glisemik etkileri.**Glisemik Etkiler****Pankreas**

- Glikoz dozuna bağımlı yanıtla, insülin sekresyonunu uyarmaktadır.
- İnsülin biyosentezine katkı vermektedir.
- β hücre proliferasyonu ve canlılığını desteklemektedir.
- Glikoz dozuna bağımlı yanıtla, glukagon sekresyonunu baskılamaktadır.

Karaciğer

- Hepatik glikoz çıkışını azaltmaktadır.

Merkezi ve Periferel Sinir Sistemi

- İnsülin sekresyonuna ve endojen glikoz çıkışının baskılanmasına aracılık etmektedir.
- Vücut ağırlığında azalmayı ve İD'de gelişmeyi destekleyerek; iştah ve besin alımını baskılamaktadır.

Gastrointestinal Yolak

- Gastrik boşalmayı, ince bağırsaklardan geçişi ve dolayısıyla glikoz emilimini yavaşlatmaktadır.

Ekstra-Glisemik Etkiler**Adipoz Doku**

- Beyaz adipoz dokuda lipolizisi uyarmakta; kahverengi adipoz dokuda termojenezi indüklemektedir.

Karaciğer

- Hepatik lipit transportu, oksidasyonu, sentezi ve sekresyonunu kontrol ederek hepatic lipit içeriğini azaltmakta; hepatosit apoptozunu önlemektedir.

2.4.2. IGF-1 ve İnsülin

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1 (IGF-1), proinsülin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 2 (IGF-2) ile yapısal benzerlik gösteren; dolaşımdaki konsantrasyonunun yaklaşık %75'inin karaciğerdeki üretimle sağlandığı; insülin ve

büyüme hormonunun (*Growth Hormone*, GH) stimülasyonu ile yapımının tetiklendiği; endokrin, parakrin ve otokrin etkileri olan polipeptit bir hormondur (73, 74).

İnsülin ve IGF-1'in farklı reseptörleri olsa da reseptörlerin aminoasit sekans benzerliği %48'dir. Reseptörler kısmen ortak bir homoloji paylaşmalarına rağmen; ligandların bağlanma özgünlükleri belirgin derecede farklıdır (Örneğin; insülin reseptörüne insülinin bağlanma yatkınlığı, IGF-1'in bağlanma yatkınlığından 100 kat fazladır). Ayrıca, insülin ve IGF-1 reseptörlerinin (IGF-1R) yoğunluğu hücre çeşitleri arasında da farklılık göstermektedir (73).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1, kaslarda IGF-1R ve hibrit reseptörler aracılığıyla; periferel dokularda ise IGF-1R, insülin reseptörleri ve hibrit reseptörler aracılığıyla glikozun tutulumunu sağlamaktadır. GH sekresyonunu negatif geri bildirim yoluyla azaltan IGF-1, renal ve hepatik glikoneojenezi de azaltmaktadır. Diğer yandan IGF-1, insülin ve GH sekresyonunu baskılama, SYA'nın dolaşıma katılımında azalma/SYA'nın kaslar tarafından tutulumunu arttırma yoluyla da insülin sinyalizasyonunu (indirekt) iyileştirmekte; böylece insülin duyarlılığını geliştirebilmektedir. Antiinflamatuvar özelliğiyle oksidatif hasarın azaltılmasında, mitokondriyal fonksiyonun desteklenmesinde ve sistemik inflamasyonun iyileştirilmesinde IGF-1'in etkin rol üstlenebileceği savunulmaktadır. İskelet kaslarında SYA tutulumu ve oksidasyonunun potansiyel uyarıcısı olan IGF-1'in, insülin reseptörlerinin baskın olduğu olgun adipozitlerde ise lipit metabolizmasına ilişkin etkilerinden bahsedilmemektedir. İskelet kaslarında aminoasit taşınmasını uyarıcı IGF-1, protein sentezini de önemli derecede desteklemektedir. IGF-1, insülininden farklı olarak yalnızca protein alımının yeterli olduğu zamanlarda değil; uzamış öğün aralarında dahi söz konusu anabolik etkiyi sağlamaktadır (73, 74).

Obezite ve metabolik sendromda, IGF-1 bağlayıcı proteinlerin sekresyonunda majör değişiklikler olmasından dolayı, serbest IGF-1 konsantrasyonlarında değişiklik ve IGF-1'in hedef dokulardaki metabolik etkilerinde bozulma gerçekleşebilmektedir (75).

2.5. İnsülin Sinyalizasyonu

Dolaşımdaki glikoz konsantrasyonunun artışı, Langerhans adacıklarında bulunan pankreatik β hücrelerinden insülin sekresyonunu sağlamaktadır. İnsülinin periferel dokularda faaliyet gösterebilmesi ise, insülin reseptörlerini bulunduran dokularda, intraselüler fosforilasyon tepkimeler dizisinden oluşan insülin sinyalizasyon kaskatı (Şekil 2.2.) aracılığıyla gerçekleşmektedir (69).

İnsülin reseptörü, iki ekstraselüler α -alt birimi ile transmembran konumdaki iki β -alt biriminden oluşan, heterotetramerik glikoprotein yapısındaki tirozin kinazlardır. Hücre zarındaki insülin reseptörünün α -alt birimine insülinin bağlanmasıyla insülin sinyalizasyonu süreci tetiklenmektedir. İnsülin reseptörünün β -alt biriminin dimerizasyonu ile devam eden süreç, $\alpha 2\beta 2$ kompleksinin oluşmasını sağlamakta ve β -alt birimindeki tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu gerçekleşmektedir. Aktifleştirilen insülin reseptörü, aşağı yönde devam eden akışı sağlayan substratların (ör., insülin reseptör substratları [IRS1-4], SRC homoloji ve kollajen proteinleri [SHC], GRB2-ilişkili protein [GAB1] ve APS adaptör proteinleri) fosforilasyonunu sağlayarak onların da ilerleyen aşamalarda kendilerine özgü sinyalizasyon proteinlerine bağlanmasına aracılık etmektedir (5, 7, 76). Sonraki süreç ise, iki temel sinyalizasyon yolağını; IRS/PI3K/AKT/GLUT4 ile PDK1 ve PDK2(mTORC2) /AKT/mTORC1 sinyalizasyon yolaklarını (Şekil 2.2.) aktifleştirmektedir (5, 76).

2.5.1. IRS/PI3K/AKT/GLUT4 Sinyalizasyon Yolağı

IRS1 ve IRS2, insülin reseptörünün belirli tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu ile plazma membranına hareket etmeleri sağlanan iki temel substrat proteini olup, ilerleyen aşamada fosfatidilinositol 3-kinazı (PI3K) aktifleştirmektedirler. PI3K aktivasyonu, fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfatı (PIP3) oluştururken; PIP3 oluşumu, PI3K bağımlı protein kinazların (ör., pirüvat dehidrojenaz kinaz, izozim 1; PDK1) aktifleştirilmesini sağlamaktadır. Bahsedilen protein kinazlar ise, öncesinde protein kinaz B (PKB) olarak bilinen üç tür AKT izoformunun aktivasyonuna öncülük etmektedir. AKT aktivasyonu, glikoz taşıyıcı protein-4'ün

(GLUT4) hücre zarına translokasyonunu dolayısıyla hücre içine glikozun girişine olanak sağlayıp, diğer yandan glikojen sentezini desteklemektedir (5, 7, 76). AKT fosforilasyonu, çatal başlı/kanatlı heliks transkripsiyon faktörlerinin O-sınıfının (*Fork Head/Winged-Helix Transcription Factors*, FOXO) üyeleri olan; hepatik glikoz üretimi, hücre apoptozu gibi pek çok fizyolojik fonksiyonu düzenleyen FOXO1, FOXO4, FOXO3A gibi faktörlerin de transkripsiyonel programlanmasını kontrol etmektedir (5, 76).

2.5.2. PDK1 ve PDK2 (mTORC2) /AKT/mTORC1 Sinyalizasyon Yolağı

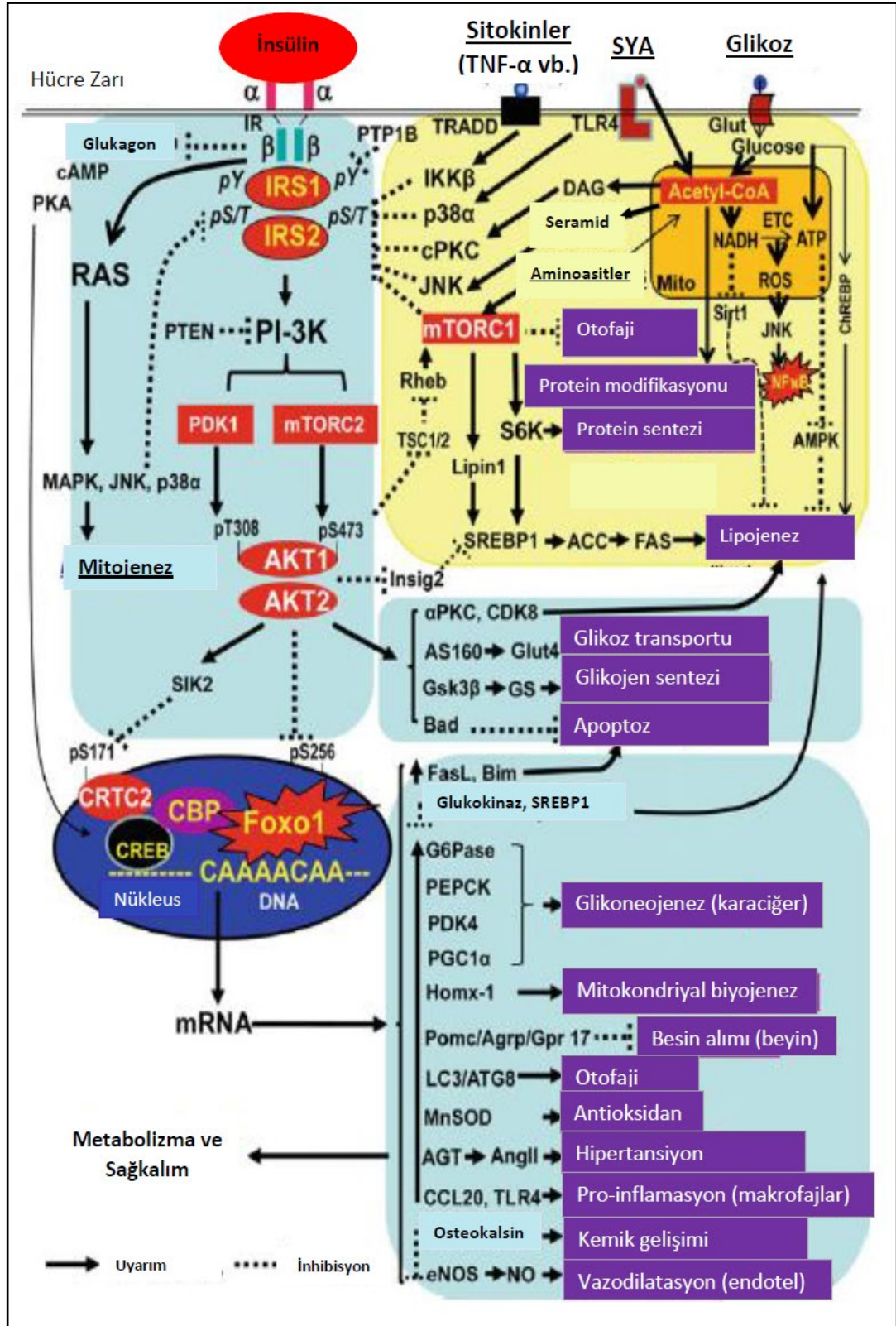
Rapamisin'in memelilerdeki hedefi (*Mammalian Target of Rapamycin*, mTOR) adı verilen yapılar; besin öğeleri, büyüme faktörleri ve enerji durumuna karşılık oluşturulan metabolik yanıtı ve hücre büyümesini kontrol eden kompleks 1 (mTORC1) ve kompleks 2 (mTORC2) olmak üzere iki farklı alt fraksiyonu olan protein kinazlardır (5, 77).

PDK1, AKT'nin T308 rezidüsünü fosforlayarak; mTORC2 olarak bilinen PDK2 de AKT'nin S473 rezidüsünün fosforlanmasına katkı vererek AKT aktivasyonunu sağlamaktadır. mTORC1, mTORC2'den farklı olarak hepatik glikoneojenez sürecinde etkili olmayıp; protein sentezi ve lipin 1'i fosforlayarak lipojenizde rol oynamaktadır. Ayrıca, aminoasitler gibi besin öğeleri tarafından da aktive edilebilmektedir. mTORC2 ise hücrenin sağkalımı ve enerji homeostazını kontrol ederek, AKT'yi aktive etmektedir. Sonraki süreçte ise, lipit ve kolesterol sentezini etkileyen sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1 (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1*, SREBP1) geninin ekspresyonu ve aktivasyonu gerçekleşmektedir. Ayrıca, mTORC2 (PDK2) ve PDK1, glikoneojenez katkı sağlayan FOXO1 üretimini baskılamaktadır (5, 76).

AKT, aralarında makromoleküler sentez inhibitörlerinin de olduğu aşağı yönde ilerleyen hedeflerin fosforlanmasına ve sonraki ilgili süreçlere (aşağıda maddeler halinde sıralanan) katkı vermektedir (5, 76).

1. Glikojen sentaz kinaz-3 β 'nin (GSK3 β) fosforilasyonu ve inhibisyonunu sağlamakta; devamında glikojen sentezini destekleyen glikojen sentetazın defosforilasyonu ve aktivasyonu gerçekleşmektedir.
2. Tüberoskleroz kompleksi-2'yi (TSC2) inhibe etmekte; sonrasında küçük bir GTPaz niteliğindeki RAS homologu Rheb'in; dolayısıyla mTORC1 ve S6K'nin aktivasyonu sağlanmakta böylece protein sentezi uyarılmaktadır.
3. RAS ilişkili protein-10 (Rab10) GTPaz aktivasyonu için, 160 kDA AKT substratının (AS160) fosforilasyonunu ve dolayısıyla glikoz transportunu sağlayan GLUT4'ün aktivasyonunu sağlamaktadır.
4. Apoptoz inhibisyonu için hücre ölümünün Bcl2 ilişkili agonistini (Bad) fosforlamaktadır.
5. Siklik adenosin monofosfat (cAMP) degradasyonunun indüklenmesi için fosfodiesteraz 3 β 'yi (PDE3B) fosforlamaktadır.
6. Glikoneojenezi inhibe eden tuzla indüklenen kinaz 2'yi (SIK2) fosforlamakta; devamında hepatik glikoneojenezi destekleyen cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteinin (CREB) transkripsiyon koaktivatörü olma özelliğini taşıyan CRTC2'nin inhibisyonu gerçekleşmektedir.
7. SREBP1c ve FOXO1 gibi transkripsiyon faktörlerinin aracılığıyla önemli sayıda genin ekspresyonunu kontrol ederek metabolizma ve hücre canlılığının regülasyonunu sağlamaktadır.

AKT, insülinle indüklenen gen-2'nin (Insig2) baskılanması yoluyla, lipogenetik gen ekspresyonunu destekleyecek şekilde SREBP1c'nin fosforlanması ve uyarılmasını sağlamaktadır. Ayrıca, FOXO1'in S256 (Serin 256) rezidüsünü fosforlayarak, FOXO1'in transkripsiyonel aktivitesini inhibe etmekte; bu durum karaciğerde hepatik glikoz üretiminin baskılanması ve kalpte hücresel canlılığın desteklenmesi gibi süreçlerle sonuçlanmaktadır (5, 76).

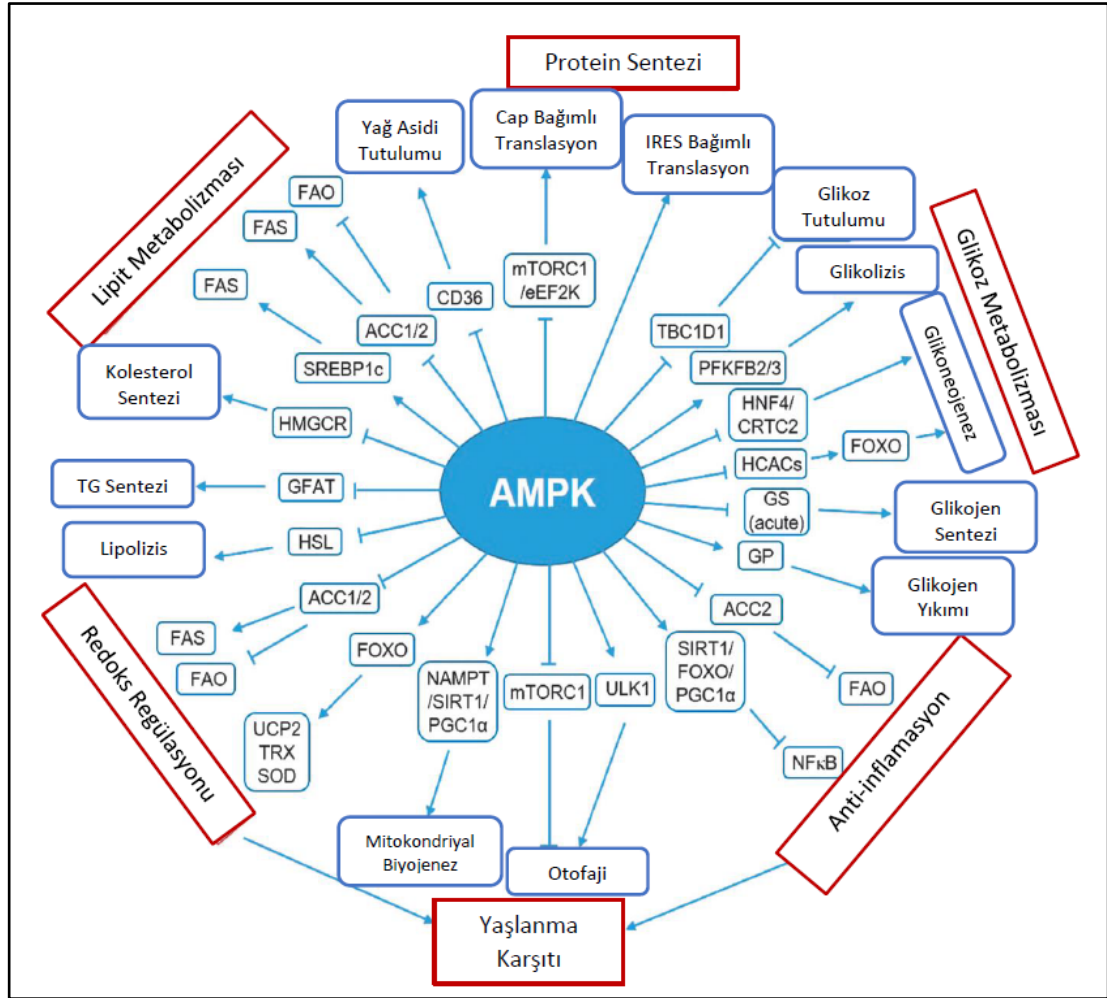


Şekil 2.2. İnsülin sinyalizasyon kaskatı ve kaskatın intraselüler sinyalizasyon bileşenleri ile etkileşimi (5).

IR: İnsülin Reseptörü, **IRS:** İnsülin Reseptör Substratı, **PI3K:** Fosfatidilinositol 3-kinaz, **PTEN:** Fosfataz ve Tensin Homoloğu, **PDK:** Fosfoinositid Bağlı Protein Kinaz, **cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat, **CREB:** cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein, **PKA:** Protein Kinaz A, **CBP:** CREB Bağlayıcı Protein, **CRTRC2:** CREB ile Regüle Transkripsiyon Koaktivatörü-2, **RAS:** Rat Sarkoma Virüsü Protein Ailesi, **SIK2:** Tuzla İndüklenen Kinaz-2, **FOXO1:** Çatal Başlı/Kanatlı Heliks Transkripsiyon Faktörlerinin O-sınıfı, **JNK:** c-Jun N-Terminal Kinaz, **DAG:** Diaçilgliserol, **SREBP1:** Sterol Düzenleyici Elemanı Bağlayıcı Protein, **Insig2:** İnsülinle İndüklenen Gen-2, **S6K:** Ribozomal Protein p70 S6 Kinaz, **GSK3:** Glikojen Sentaz Kinaz-3, **GS:** Glikojen Sentaz, **mTORC:** Rapamisin Kompleksinin Memelilerdeki Hedefi, **TSC1/2:** Tüberoz Skleroz Kompleksi 1/2, **aPKC:** Atipik Protein Kinaz C, **AS160:** 160kDA AKT Substrat Proteini, **Bad:** Hücre Ölümünün Bcl2 İlişkili Agonisti, **PDK4:** Pirüvat Dehidrojenaz Kinaz-4, **ACC:** Asetil KoA Karboksilaz, **PEPCK:** Fosfoenolpirüvat Karboksikinas, **G6Paz:** Glikoz-6-Fosfataz, **FAS:** Yağ Asidi Sentaz, **MnSOD:** Manganez Süperoksit Dismutaz, **TLR:** Toll Benzeri Reseptör, **ChREBP:** Karbonhidrat Yanıt Elemanını Bağlayan Protein, **SIRT1:** Sirtuin 1 (NAD⁺ Bağlı Protein Deasetilaz), **AMPK:** Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz, **pY:** Fosforlanmış Tirozin, **IKKβ:** I Kappa B Kinaz β, **TNF-α:** Tümör Nekrozis Faktörü-α, **pS/T:** Fosforlanmış Serin veya Treonin, **SYA:** Serbest Yağ Asitleri, **Pomc:** Pro-opiomelanokortin, **Agpr:** Aguti İlişkili Protein, **Serca2A:** Sarko/endoplazmik Retikulum Ca²⁺-ATPaz, **PGC1α:** Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama Koaktivatörü-1α, **Homx-1:** Hem Oksijenaz-1, **ATG8:** Otofaji Regüle Gen-8, **LC3:** Mikrotübül İlişkili Proteinler 1A /1B-Hafif Zincir 3, **CCL20:** Kemokin (CC motifi) Ligandı-20 **eNOS:** Endotelial Nitrik Oksit Sentaz, **AGT:**Anjiyotensinojen, **AngII:**Anjiyotensin II

AMPK Aktivasyonunun Metabolik Etkileri

AMPK, hücrel enerji homeostazının sürdürülmesinde anahtar rol oynayan, sinyalizasyonu IRS1/AKT/mTOR yolağının etkilerine zıt yönde ilerleyen bir serin/treonin kinazdır. AMPK, yalnızca IRS1 ve IRS4'ün aktivasyonunu desteklemekle kalmayıp; kan glikoz metabolizmasında da görev almaktadır. Düşük ATP düzeyi ya da AMP/ATP oranındaki artışa yanıtın oluşmasını sağlayan hücrel enerji sensörü niteliğindeki AMPK'nın aktivasyonu, yağ asidi oksidasyonu ve otofaji gibi hücrel ATP kaynaklarını yenileyen sinyalizasyon yollarını pozitif yönde etkilerken; glikoneojenez, lipit sentezi ve protein sentezi gibi ATP tüketimi gerektiren biyosentez süreçlerini negatif yönde etkilemektedir (5, 76). AMPK aktivasyonunun metabolik etkileri Şekil 2.3.'de özetlenmiştir (78).



Şekil 2.3. AMPK'nın metabolik fonksiyonları (78).

AMPK: Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz, **FAO:** Yağ Asidi Oksidasyonu, **FAS:** Yağ Asidi Sentezi, **SREBP1c:** Sterol Düzenleyici Elemanı Bağlayıcı Protein 1c, **ACC 1/2:** Asetil KoA Karboksilat 1/2, **CD36:** Farklılaşma Kümesi 36 Molekülü, **mTORC1:** Rapamisin Protein Kompleksinin Memelilerdeki Hedefi-1, **eEF2K:** Ökaryotik Uzama Faktörü-2 Kinaz, **IRES:** İnternal Ribozom Giriş Bölgesi, **TBC1D1:** TBC1 Bölgesi Ailesi/Üye-1, **PFKFB2/3:** 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat-2/3, **HNF4:** Hepatosit Nükleer Faktör-4, **CRTC-2:** CREB (cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein) Regüle Transkripsiyon Koaktivatörü-2, **HCACs:** İnsan Karnitin-Asil Karnitin Taşıyıcıları, **FOXO:** Çatal Başlı/Kanatlı Heliks Transkripsiyon Faktörlerinin O-sınıfı, **GS:** Glikojen Sentezi, **GP:** Glikojen Fosforilaz, **SIRT1:** Sirtuin 1 (NAD⁺ Bağımlı Protein Deasetilaz), **PGC1α:** Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama Koaktivatörü-1α, **NFκB:** Nükleer Faktör Kappa β, **ULK1:** Unc-51 Benzeri Otofajiyi Aktifleştiren Kinaz-1, **NAMPT:** Nikotinamid Fosforiboziltransferaz, **UCP2:** Mitokondriyal Eşleşme Bozucu Proteinler, **TRX:** Tioredoksin-1 (antioksidan enzim), **SOD:** Süperoksit Dismutaz, **HSL:** Hormona Duyarlı Lipaz, **GFAT:** Glutamin-Fruktoz-6-Fosfat-Transaminaz-1, **HMGCR:** 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-KoA Redüktaz

Oklar aktivasyon; kesik uçlu başlar ise inhibisyon süreçlerini göstermektedir.

2.6. İnsülin Direnci

İnsülin direnci (İD), hedef hücrelerin insüline karşı oluşturduğu metabolik yanıtın azalması; tüm organizma düzeyinde ise dolaşımdaki ya da enjekte edilen insülinin kan glikoz düzeyini düşürme yetisinin kötüleşmesi anlamına gelmektedir (8). İD, periferel dokuların insülin kullanma yeteneğini etkileyen kompleks metabolik bir anomali olup; periferel glikoz kullanımında azalma ise devamında hipergliseminin gelişmesi ve/veya kompensatuar hiperinsülinemi ile sonuçlanmaktadır (7).

İnsülin direnci, obezitenin temel karakteristiklerinden biri olup; özellikle insüline duyarlı organların/dokuların (adipoz doku, iskelet kasları ve karaciğer) odağından sistemik metabolik süreçleri etkileme/yönetme potansiyeline sahiptir (5-7). Epidemiyolojik çalışmalarda, T2DM, glikoz intoleransı, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD), hipertansiyon, dislipidemi, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların İD zemininde yayılım gösterip geliştiği desteklenmiştir (7, 9).

2.6.1. İnsülin Direnci, Obezite ve İnflamasyon

Hücre ve organizma düzeyinde canlılığın/organizasyonun sürdürülebilmesi amacıyla yabancı olanı ayırt etme konusunda güçlü ve kritik rol üstlenen immün sistem, patojenik uyarıları tanımakta ve saf dışı etmekte; böylece doku homeostazı garanti edilmektedir. İmmün yanıt ve metabolizma arasındaki etkileşimleri kapsayan dengenin bozulması ise obezite, diyabet gibi metabolik hastalıkların patojenezinde ya da progresyonunda etkili olmaktadır (6).

Adipoz dokuda aşırı lipit birikimi kaynaklı disfonksiyonel lipit metabolizması, dolaşımdaki SYA düzeyinin artışına neden olmakta, inflamatuvar sinyalizasyon kaskatlarını ateşlemekte ve immün sistem aktivasyonunu arttırmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin geri bildirim döngüsü devamında da immün hücre infiltrasyonu, sitokin sekresyonu ve inflamazom komplekslerinin aktivasyonunu indükleyerek, söz konusu kronik inflamatuvar durumu kötüleştirmektedir. Süreç ise, insülin sinyalizasyon kaskatı akışının aksaması ve dolayısıyla sistemik İD'nin

oluşumuyla sonuçlanmaktadır (5, 79). Ayrıca pankreas, karaciğer, kaslar ve damarlar gibi adipoz doku dışındaki dokularda tetiklenen ektojik lipit birikimi de, "inflamasyon-insülin sinyalizasyonu" bağlantısı üzerinden İD'ye neden olmaktadır (5, 9).

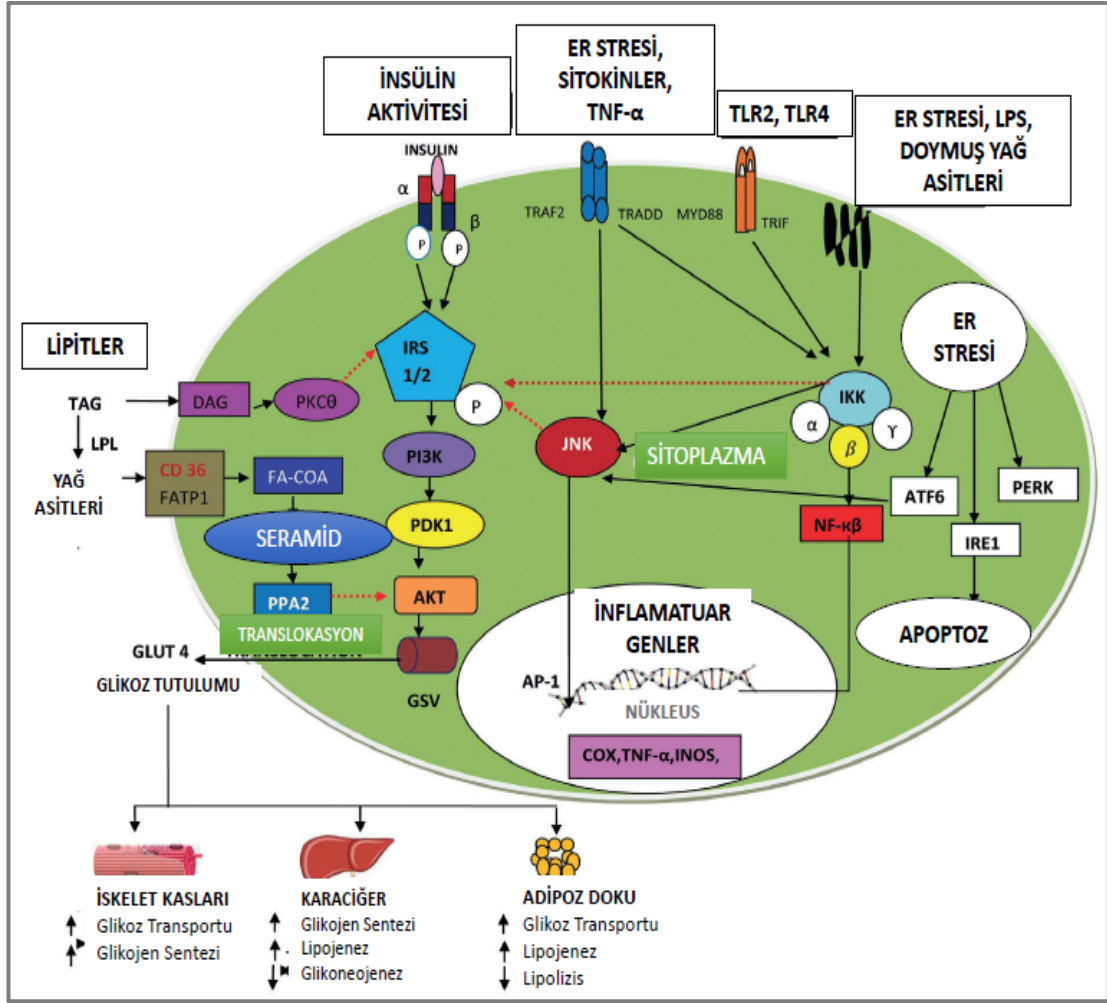
Kronik metabolik inflamasyon/metaflamasyon, aralarında karaciğer, beyin, pankreas ve adipoz dokunun olduğu metabolik organ/dokularda (adipozitler, hepatositler, β hücreleri gibi) gerçekleşen inflamatuvar hücre faaliyetleri ve stromal hücreler arasındaki çift yönlü etkileşimleri kapsamaktadır. Bahsi geçen metabolik hücreler, immün efektörlere yalnızca enerji ve substrat akışı sağlamakla yetinmeyip; çok sayıda sitokin, kemotaktik molekül ve lipit medyatörü de üretmektedir. İmmün hücreler ise, enerji/besin ögesi kullanılabilirliğine yönelik değişikliklere duyarlı olup; komşu hücrelerdeki intrinsik metabolik homeostaza etki etme (örn., lipit metabolizmasını değiştirerek ya da glikoz tutulumunu inhibe ederek) becerisine sahiptir (6, 7, 79).

Düşük dereceli kronik inflamasyon durumu olarak tanımlanan obezitede, proliferik endokrin bir organ olan adipoz doku kaynaklı inflamatuvar medyatörler, sistemik düzeyde etki gösteren lipotoksisite ve DYA alımının yüksek olduğu bir diyet modelinin karşılıklı etkileşimleri İD'yi tetiklemektedir (5-7, 79). Söz konusu interaktif etkileşim, sistemik öneme sahip metabolik doku ve organlarda da glikoz ve lipit metabolizmasını olumsuz yönde şekillendirmektedir (Şekil 2.4.)(7).

Lipitler ve lipit sinyalizasyonu öncelikle adipoz dokuda başlayıp, eş zamanlı olarak diğer dokulara yayılan İD'nin tetiklenmesine neden olan hücresel malfonksiyonun birincil faktörleridir. Artan sayıda kanıt ise, söz konusu faktörlerin intraselüler insülin sinyalizasyonunda toksik etkiler (aşağıda birbirini tamamlayan maddelerde açıklanan) oluşturduğunu desteklemektedir (5, 7, 79, 80).

1. Aşırı lipit varlığı, mitokondride yağ asidi oksidasyonu süreciyle aşırı ATP ve NADH oluşumuna neden olmakta; bu durum da lipojenez ve hücrelerde lipit birikimini inhibe eden AMPK ve SIRT1'in baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (5, 80).

2. Aşırı NADH oluşumu, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu destekleyerek, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu ateşlemektedir. ROS ise, PI3K aktivasyonunu antogonize ederek ve hücre ölümünü tetikleyerek protein tirozin fosfataz-1B (PTPB1B) ekspresyonunu destekleyen c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aracılı nükleer faktör kappa B (NFκB) aktivasyonunu ve oksidatif stresi güçlendirmektedir (81). Bu basamakta lipit ve glikoz toksisitesi, benzer mekanizmalarla ortak yollar üzerinden, aşırı enerji substratı ve mitokondriyal aktiviteden kaynaklanan oksidatif stres ve hücre hasarını aktive etmektedir (5).
3. Obezite sonucu adipozitlerde üretimi artan sitokinler ve DYA alımının artışı, JNK ve NFκB yollarını aktive etmekte; bu durum da İD'yi ateşleyen inflamatuvar yanıtı desteklemektedir (7).
4. Obeziteye ilişkin İD ile ilgili diğer bir mekanizma ise, intraselüler yağ asitleri metabolitleri olan trigliserit ve diaçilgliserollerin (DAG), protein kinaz C teta'nın (PKCθ) aktivasyonunu ve dolayısıyla IRS tirozin fosforilasyonunu engellemelerini içermektedir (7).
5. Dolaşımdaki trigliseritlerin yağ asitlerine hidrolizi ve devamındaki süreçte dokularda yağ açıl CoA'lardan elde edilen seramidlerin, PPA2'nin ve sonrasında AKT'nin defosforilasyonuna neden oldukları bilinmektedir (7).
6. Diyet lipitleri ayrıca toll benzeri reseptörleri (TLR) aktive etmekte; bunun sonucunda miyeloid farklılaştırma birincil yanıt geni (MyD88) ve interferon-β'yi indükleyen adaptör içeren TIR alanı (TRIF) aktive etmekte ve devamında NFκB yolağı işlevsellik kazanmaktadır (7, 79).
7. Ayrıca obezite kaynaklı proinflamatuvar sitokinler ve endoplazmik stresin, IRS-1'in serin rezidülerinin fosforilasyonunu tetikleyen JNK ve IKK-β'nin aktivasyonunu tetikleyerek insülin sinyalizasyonunu negatif yönde etkilemeleri de İD'ye zemin hazırlamaktadır. Aktive edilmiş IKK-β ise transkripsiyon faktörü NFκB'nin inhibitörü olan IκB proteinini fosforlamaktadır. Bu durum, NFκB'nin nükleusa geçmesine ve İD'ye neden olan inflamatuvar genlerin ekspresyonuna ortam hazırlamaktadır (5, 7).



Şekil 2.4. İnsülin direnci patofizyolojisi (7).

IRS 1 ve 2: İnsülin Reseptör Substratları 1 ve 2, **DAG:** Diaçilgliserol, **TAG:** Triasil Gliserol, **LPL:** Lipoprotein Lipaz, **LPS:** Lipopolisakarit, **PKCθ:** Protein Kinaz C Teta, **PI3K:** Fosfatidilinositol 3-kinaz, **PDK1:** Pirüvat Dehidrojenaz Kinaz, İzozim 1, **AKT:** Protein Kinaz B, **GSV:** Glikoz Transport Vezikülleri, **CD36:** Farklılaşma Kümesi 36 Molekülü, **FATP1:** Yağ Asidi Taşıyıcı Protein-1, **FA-CoA:** Yağ Açıl-CoA, **PPA2:** Protein Fosfataz A2, **GLUT4:** Glikoz Taşıyıcı Tip 4, **TNF-α:** Tümör Nekrozis Faktörü-α, **TRAF2:** TNF Reseptörü ile ilişkili Faktör-2, **TRADD:** Tümör Nekrozis Faktörü Reseptörü-1 ile ilişkili Ölüm Bölgesi Proteinini, **JNK:** c-Jun N-Terminal Kinaz, **AP-1:** Aktivatör Protein-1, **COX:** Siklooksijenaz-2, **İNOS:** İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz, **TLR2 ve 4:** Toll Benzeri Reseptör 2 ve 4, **TRIF:** TIR (Toll/İnterlökin-1 Reseptör) Bölgesi İçeren Adaptör İndükleyici İnterferon Beta, **IKK:** I Kappa B Kinaz, **ATF6:** Aktifleştirici Transkripsiyon Faktörü-6, **PERK:** Pankreatik Endoplazmik Retikulum Kinaz-1, **IRE-1:** İnositol Gerektiren Enzim-1

2.7. Diyetle İndüklenebilir Obezite Modelleri

Obezite ve obeziteyle ilişkili İD, T2DM, NAFLD, dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik disfonksiyonların gelişimine yol açan kompleks patolojik süreçlerin aydınlatılmasında ve yönetiminin sağlanmasında hayvan modelleri özellikle kemirgen modelleri kritik rol oynamaktadır. Bu bağlamda, diyetle obezite ve obeziteyle ilişkili

metabolik disfonksiyonların tetiklendiği hayvan modellerinin kullanımı literatürde sıkça rapor edilmektedir (18, 25, 82, 83).

Obezite ve metabolik sendrom bileşenlerinin indüklenmesinde monogenik modeller de kullanılmaktadır (18). Örneğin, leptin üretiminde (ob/ob fare) ya da leptin reseptörlerinde defekt olan (db/db fare) kemirgenler, belirgin düzeyde hiperfaji ve devamında ileri derecede obezite geliştirdikleri için yaygın şekilde kullanılmaktadır (84). Bununla birlikte söz konusu hayvanlar, germ hattı/diğer genlerin mutasyonlarından kaynaklı olarak gözlemlenen damar düzeni, sinir sistemindeki farklılıklar ve fertilitite sorunları gibi özellikleriyle doğal fenotiplerinden farklılık göstermektedir (18, 85). Ayrıca bahsedilen modellerde gözlemlenen metabolik disfonksiyon tablosu, insanlarda oldukça nadir görülen konjenital leptin yetersizliği gibi durumların etiyolojisini tamamen yansıtmayabilmektedir (86). Diğer yandan genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarında, insanlarda 300'den fazla lokus obeziteyle ilişkili fenotiplerle bağdaştırılmıştır (68). Bu nedenle, C57BL6/J faresi, Yeni Zelanda faresi, TALLYHO/Jng (TH) faresi, Kaliforniya Üniversitesi-Davis-T2DM (UCD-T2DM) rat modeli gibi obezite ya da İD'ye yatkın poligenik kemirgen modelleri de metabolik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır (82). Poligenik modellerde, tür içinde uygun kontrol hayvanlarının olmayışı ve monogenik modellerin kullanımında belirtilen benzer nedenlerden dolayı sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır (18). Diyetle indüklenen kemirgen obezite modelleri ise, genetik zeminden bağımsız şekilde, aşırı enerji alımının olduğu her durumda yağ kütlesinde artış ve metabolik değişikliklerle sonuçlanmakta; bu anlamda insanların sürecine daha fazla benzerlik göstermektedir (87). Ayrıca, diyetle indüklenen obezite (DİO) modelleri, genetik olarak aynı ya da birbirine çok benzeyen hayvanlar arasında karşılaştırmalar yapılmasını sağlamaktadır (88).

Tipik bir prosedürde ratlar ya da farelerin, enerji yoğunluğu yüksek olan besinlere aynı zamanda şeker, tuz gibi diyet bileşenlerine serbest erişimleri sağlanırken; sonrasında obezite/diyabet ve ilişkili komorbid sekellerin progresyonu izlenmektedir. DİO, yavaş progresif ağırlık kazanımı ya da sekonder İD gelişimi gibi insan obezite patojenezinin temel bileşenlerini yansıtabilme özelliğine sahiptir (82).

Diğer bir ifadeyle söz konusu modeller, insan metabolik hastalıklarının etioloji, progresyon ve klinik çıktılarını, prelinik düzeyde yeniden kurgulamak için kullanılmaktadır (15, 25). DİO modelleri, bu anlamda da zaman alıcı ve maliyetli çalışmalardır (82).

Modellerin tasarımı, açık gibi görünse de aşağıda özetlenen birkaç temel faktörle birlikte önemli sayıda etken, çalışmanın çıktılarını ve translasyonel verilerin yorumlanmasını etkileyebilmektedir (82).

İrk

İnbred C57BL/6J fare ırkları, ileri derecede obezite gelişimine, adipozitede artışa, glikoz intoleransı ve ılımlı seviyede İD'ye yatkın oldukları için, DİO modellerinde sıklıkla kullanılmaktadır (89). Genetik varyasyonu dikkate değer düzeyde olan outbred laboratuvar rat ırkları (Sprague-Dawley, Wistar ve Long-Evans ırkları) kullanılarak yapılan çalışmalarda örneklem büyüklüğü hesaplanırken bu konu dikkate alınmalıdır (82). Diğer yandan, Sprague-Dawley ratların yüksek yağlı diyetle indüklenen modelde, ağırlık kazanımlarının oldukça farklı bir aralıkta seyrettiği; bu yönüyle insanlardaki genetik heterojeniteyi anımsattığı da gösterilmiştir (90). DİO modellerinde en sık tercih edilen kemirgen ırkları, Sprague-Dawley ratlar, Wistar ratlar, C57BL/6 J fareler ve Altın Rengi Suriye hamsterlarıdır (83).

Cinsiyet

Erkek fareler, dişi farelere göre, daha kısa sürede ve daha ileri derecede obez olma eğilimindedir. Diyetle indüklenen İD ve glikoz intoleransı fenotipleri de cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir (91). Diyet manipülasyonu ve metabolizma arasındaki ilişkiyi irdelleyen çalışmaların çoğunluğu erkek farelerle yürütülmektedir. Bu tercih, östrus döngüsünün metabolik parametrelerde koruyucu etki oluşturabilmesi ve dişi hormonlarının metabolizmaya yönelik koruyucu etkilerinin rapor edilmesinden kaynaklanmaktadır (92).

Yaş

Hem ratlar hem de farelerde, yaşam süresince açlık glikoz düzeyleri stabil seyrederken; glikoz toleransı ratlarda yaş ilerledikçe kötüleşmektedir (82, 93). Yaşın dikkate alınması gereken diğer bir konu da diyet müdahaleleriyle ilgilidir. Örneğin, farelerde yüksek yağlı diyet müdahalesi, çok erken yaşta yapılırsa (<8 hafta), obezite ve adipozite gelişimi açık şekilde fenotipe yansımayabilmektedir (94).

Diyet

Diyetle ilgili değişiklikler, metabolik parametreleri ve çalışma çıktıları önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Örneğin, ratlarda, diyet yağının bitkisel yağlardan karşılanması durumuna kıyasla; domuz yağı gibi hayvansal kaynaklı yağlardan karşılanması durumunda, adipozitede daha belirgin etki oluşturulmaktadır. Doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerine oranı ya da diyetin fiziksel formunun (sıvı, katı), dokusunun değiştirilmesi gibi ufak modifikasyonlar da DİO modelinin çıktıları farklılaştırabilmektedir (18, 82). Örneğin, yüksek karbonhidratlı diyetlerin ratlara, pelet veya toz haline getirilmiş kuru formlarda sunulmasına kıyasla, sıvı ya da jel formda verilmesi daha belirgin düzeyde hiperfaji oluşumu ve ağırlık kazanımıyla sonuçlanmıştır (88).

Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde (*National Institutes of Health, NIH*) nutrisyonist olan Olaf Mikkelsen, 1955 yazında, genetik yatkın modeller kullanmadan, kemirgenlerin yalnızca diyetlerinin değiştirilmesiyle şişmanlatılabileceklerini ileri sürmüştür (95). Ratlar, o dönemde kullanılan, bitkisel yağlardan elde edilmiş katı bir yağın (*Crisco*) diyet örüntülerinin çoğunluğunu oluşturduğu, ad libitum yüksek yağlı bir diyetle (%63), 36 haftalık süreçte hızlıca ağırlık kazanmışlar; ağırlık kazanımları çalışmada kullanılan üç ırk arasında da benzer bulunmuştur. Çalışmaya, ortalama 300 g vücut ağırlığıyla başlayan ratların, son vücut ağırlıkları söz konusu "Lüks Diyet" (*Luxus Diet*) ile 1000 grama yakın veya 1000 gramdan fazla olmuş; son vücut ağırlığında 1655 grama bile ulaşılmıştır (96). İlerleyen zamanlarda, araştırmacılar aynı amaçla hem makro besin öğelerinin oranları hem de makro besin öğelerini sağlayan

kaynaklar gibi faktörler açısından oldukça farklı kombinasyonlarda diyet örüntüleri geliştirmişler ve kullanmışlardır. Lüks Diyet'in kullanılmasının üzerinden 60 yıldan uzun bir süre geçmesine rağmen; obezitenin indüklenmesine yönelik olarak kullanılabilir en etkin diyet örüntüsü konusunda görüş birliğine varılmış değildir (95). Obezite ve obeziteyle ilişkili metabolik disfonksiyonların tetiklenmesi amacıyla araştırmalarda kullanılmış ya da hala kullanılmaya devam edilen diyetleri, aşağıdaki paragraflarda özetlemek mümkündür:

2.7.1. Yüksek Karbonhidratlı Diyetler

Prelinik çalışmalarda, diyet örüntülerinin çoğunluğu yüksek karbonhidratlı ve yüksek yağlı diyetlerin kombinasyonu ile oluşturulmaktadır. Diyetle indüklenen kemirgen obezite modellerinde, yüksek yağlı diyetler kadar sık kullanılmamakla birlikte; rafine basit karbonhidratlardan zengin diyetlerin özellikle hipertrigliseridemi ve İD gibi bazı metabolik disfonksiyonların indüklenmesinde başarılı oldukları gösterilmiştir (18).

Diyet fruktozunun laboratuvar hayvanlarında yüksek miktarda kronik alımı, enerji alımı, vücut ağırlığı, adipozite, hipertrigliseridemi, hiperlipidemi, hipertansiyon ve glikoz intoleransında artış ve insülin duyarlılığında azalmayla ilişkilendirilmiştir (18, 83). Hatta fruktoz alımının nispeten düşük miktarlarda (%10 fruktoz içeren su) sağlanmasının bile, kemirgenlerde metabolik sendromu indükleyecek yeterlilikte olduğu gösterilmiştir. Erkek Sprague-Dawley ratlarda yapılan bir çalışmada, hiperlipidemi ve hipertansiyonun tetiklenmesinde, düşük konsantrasyonlu uygulamanın etkileri daha hafif olsa da %10 fruktoz içeren su tüketiminin, %60 fruktoz içeren diyet alımıyla benzer etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (97). Sprague-Dawley ve Wistar ratlarda, yüksek konsantrasyonda sükröz ya da fruktoz içeren diyet müdahalelerinin (toplam enerji alımının %60-70'i), 4-8 haftada İD'yi tetikledikleri ortaya çıkarılmıştır (97). Hatta Pagliassotti ve ark. (98), yüksek fruktozlu diyetin Wistar ratlarda, 1 hafta kadar kısa bir sürede tüm vücut düzeyinde İD'yi tetiklediğini rapor etmişlerdir.

Kemirgenlerde yüksek yağlı diyetin İD oluşumuna ilişkin etkisi kesinleşmiş olsa da yüksek fruktozlu/sükrozlu diyetin, tüm vücut düzeyinde İD'yi indüklemesi tam olarak kanıtlanmış değildir. Yine de söz konusu diyetlerin, İD ile korelasyon gösteren obezite, hipertrigliseridemi ve NAFLD gibi metabolik disfonksiyonlara ilişkin etkileri netleşmiştir (98).

2.7.2. Yüksek Yağlı Diyetler

Obezite ve diyabet araştırmalarında yaygın şekilde kullanılan yüksek yağlı diyetlerin yağ yüzdeleri (%20-95) ve kaynakları (iç yağı, domuz yağı, balık yağı gibi hayvansal yağlar ile zeytinyağı, ayçiçek yağı, mısır yağı, Hindistan cevizi yağı gibi bitkisel yağlar) çalışmalar arasında oldukça farklılık göstermektedir (99). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, diyet yağının enerji alımına katkı yüzdesi genellikle %45-60 aralığında tercih edilmekle birlikte; çok yüksek yağlı diyetlerin (enerji alımının %80-95'inin yağlardan sağlandığı), insanlarda çalışılan ketojenik diyetlere benzeyen olası etkilerine ilişkin olarak literatürde artan bir ilgi söz konusudur (18).

Ghibaudi ve ark. (100), Sprague-Dawley ratlarda, farklı diyet yağı içeriklerinin (%10, %32 ve %45), 24 haftalık çalışma süreci sonunda, adipozite ve metabolik parametrelere etkilerini değerlendirmiş; diyet yağı konsantrasyonundaki artışla birlikte, enerji alımı, ağırlık kazanımı, vücut yağ kütlesi ile plazma glikoz, kolesterol, trigliserit, SYA, leptin ve insülin konsantrasyonlarında doza bağımlı artış olduğunu rapor etmişlerdir. Yetişkin C57BL/6 farelerde 16 haftalık çalışma periyodu sonunda, yüksek yağlı diyetle (diyet yağının enerji alımına katkısı %60 olan) beslenen grupta, kontrol diyetiyle (diyet yağının enerji alımına katkısı %10 olan) beslenen gruba göre, son vücut ağırlığı, ağırlık artışı, vücut yağ kütlesi, HOMA-IR indeksi, plazma trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (*Low Density Lipoprotein Cholesterol*, LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (*High Density Lipoprotein Cholesterol*, HDL-C) düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri ile ilgili indikatörlerin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (101). İki farklı ırkta (Wistar ratlar ve Sprague-Dawley ratlar) 17 haftalık yüksek yağlı diyet müdahalesinin, obezite ve obeziteyle ilişkili

disfonksiyonlara etkilerini değerlendiren bir modelde; yüksek yağlı diyet, kontrol grubuna göre her iki ırkta da ağırlık kazanımı, vücut yağ kütlesi, mezenterik adipozit büyüklüğü, plazma adiponektin ve leptin düzeylerinde anlamlı düzeyde artış; oral glikoz tolerans testinde ise anlamlı düzeyde azalma sağlamıştır. Söz konusu metabolik etkiler Wistar ratlarda ya daha erken ortaya çıkmış ya da daha belirgin olmuştur (102).

Yüksek yağlı diyetlerde kullanılan yağların kaynaklarının çalışmalar arasında farklılık gösterdiği; bu durumla ilişkili olarak farklı diyet yağ asitlerinin, farklı metabolik çıktıları indüklediği bilinmektedir (18). Diyet yağının enerji alımına katkı yüzdesi (%42) açısından eşlik sağlanan ancak diyet yağı kaynakları farklı olan dört yüksek yağlı diyet örüntüsü (kuyruk yağı, zeytinyağı, Hindistan cevizi yağı ve balık yağı) ve kontrol diyetinin (diyet yağının enerji alımına katkısı %10 olan) Wistar ratlarda, 12 haftalık çalışma periyodu sonunda, metabolik ve moleküler etkileri değerlendirilmiştir. Tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) ya da çoklu doymamış yağ asitlerinden (ÇDYA) zengin diyetler İD'yi tetiklemezken; diyet yağı kaynağı olarak balık yağı kullanılan uygulama grubunda insülin duyarlılığının normal değerlere yakın olduğu gösterilmiştir (103).

Hayvanlarda bağırsak mikrobiyatasındaki farklılıkların, diyet müdahalelerine farklı metabolik yanıt oluşturulmasında etkili olabileceği savunulmakta; dolayısıyla söz konusu varyasyonun, obezite ve diyabet gibi farklı patolojik çıktılara yatkınlık durumunu da etkileyebileceği ifade edilmektedir (104). Diğer yandan artan sayıda çalışmada diyetin, bağırsak mikrobiyal profilini etkileyen önemli bir çevresel faktör olabileceği de rapor edilmektedir. Bu bağlamda, yüksek yağlı diyet müdahaleleri, bağırsak mikrobiyal yoğunluğu kadar mikrobiyal çeşitliliğinde de azalmayla ilişkilendirilmektedir (102, 105). Sprague-Dawley ratlarda, 12 haftalık yüksek yağlı diyet müdahalesi (diyet yağının enerji alımına katkısı %45 olan), fenotipten bağımsız olarak, yani hem obeziteye yatkın olan hem de obeziteye dirençli olan fenotiplerde toplam bağırsak bakteriyel yoğunluğunda ve intestinal geçirgenlikte azalmayla sonuçlanmıştır (106). Başka bir çalışmada, yüksek yağlı diyet (%45), iki farklı ırkta da özellikle iki baskın bakteri grubunda (Bacteroidetes ve Firmicutes) azalmaya neden olarak bağırsak mikrobiyal yoğunluğunda belirgin düzeyde azalmayı tetiklemiştir. Ayrıca, sağlığı geliştirici özellikleriyle bilinen önemli bir bakteriyel cins olan

Lactobacillus konsantrasyonunda da azalma gözlemlenmiştir. Diğer yandan yine yüksek yağlı diyetle, Bacteroides sayısı artarken; obeziteyle ilişkilendirilen Firmicutes/Bacteroidetes oranında da artış olduğu rapor edilmiştir (102).

2.7.3. Yüksek Yağlı Yüksek Karbonhidratlı Diyetler

Surwit ve ark. (18), ilkinin 1980'lerin sonlarında rapor ettikleri iki çalışmada, C57BL/6J farelerde, diyet yağının sükrozla kombine edildiği diyet uygulamasının metabolik sendroma ilişkin patofizyolojik değişiklikleri tetiklemede etkili olduğunu göstermiştir. İlerleyen zamanlarda, kemirgen çalışmalarında batı tarzı diyet sıfatıyla sıklıkla kullanılmaya başlanan yüksek yağlı yüksek sükrozlu diyetin (YYYS), yüksek yağlı ve çok yüksek yağlı diyetlere (toplam enerjinin \geq %60'ının diyet yağından sağlandığı) kıyasla yüksek enerjili insan diyetlerine daha fazla benzediği savunulmuştur (18).

Erkek C57BL/6J farelerde (diyabete yatkın bir ırk), yüksek yağlı yüksek fruktozlu diyetin (enerji alımına katkı oranları yağ için %21, sükroz için %34 olan) 2 hafta kadar kısa bir sürede, kontrol grubuna kıyasla (diyet örüntüsünde makro besin öğelerinin kütlece yüzdeleri yağ için %5,4, karbonhidrat için %53,8, protein için %21,9 olan) vücut ağırlığı, mezenterik beyaz adipoz dokuda anlamlı düzeyde artış sağladığı; hepatik steatozu tetiklediği; lipit metabolizması ve inflamasyonda görevli genlerin mRNA ekspresyonunu yine anlamlı bir farkla up-regüle edip, insülin sinyalizasyonuna aracılık edenleri down-regüle ettiği gösterilmiştir (107). Erkek C57BL/6J farelerde, 8 hafta süresince, yüksek sükrozlu diyet (sükroz konsantrasyonu %32 olan musluk suyunun verildiği), yüksek yağlı diyet (diyet yağının enerji alımına katkısının %60 olduğu), yüksek yağlı ve yüksek sükrozlu diyet (YYYS), yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyet (YYF; fruktoz konsantrasyonu %32 olan musluk suyunun verildiği) ve kontrol diyetinin uygulandığı bir çalışmada, tüm diyet örüntüleri T2DM'ye benzeyen bir fenotip gelişimine neden olmuştur. Söz konusu fenotip gelişimini destekleyecek şekilde vücut ağırlığı ve açlık kan glikoz düzeyinde artış olduğu; glikoz intoleransı ve tüm vücut düzeyinde İD'nin tetiklendiği gösterilmiştir. Ancak yalnızca YYYS diyet grubunda β hücrelerine ilişkin İD gelişirken; sadece YYF grubunun pirüvat toleransında (karaciğer insülin toleransını değerlendiren bir indikatör) bozulma

gözlemlenmiştir. Tek başına ne yüksek yağlı diyet ne de yüksek sükrözlu diyet örüntüleri, β hücrelerine ilişkin İD oluşturabilme yeterliliğinde olmuştur. Yani β hücrelerine ilişkin İD'nin tetiklenmesi için hem lipotoksisite hem de glikotoksisitenin gerekliliği, dolayısıyla diyet kombinasyonlarının bu anlamda güçlü (YYF veya YYS) oldukları vurgulanmıştır. Söz konusu metabolik disfonksiyonlar ise, diyet müdahalelerinin başlangıcından sonraki 4. hafta kadar erken bir dönemde gözlemlenmiş ancak 8. haftada belirginleşmiştir (108).

Erkek Wistar ratlarda, β hücre disfonksiyonu ve İD'nin tetiklenmesinde, 16 haftalık süreçte, yüksek yağlı diyetin yanında, yüksek fruktozlu diyet ve YYF'nin de hücrel ve moleküler düzeyde etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm gruplarda glikoz intoleransı, İD ve dislipidemi gelişmiştir. Ancak pankreas ve karaciğerde, endoplazmik retikulum stres göstergelerine ilişkin genlerin ve hepatik glikoneojenezde görevli genlerin rölatif ekspresyonunda gözlemlenen artış gibi disfonksiyonlar çoğunlukla YYF grubunda daha güçlü indüklenmiştir (109).

Deneysel bir çalışmada, YYF diyet uygulamasının, hepatik steatoz, hafif derecede inflamasyon ve fibrozis oluşumu ile nonalkolik steatohepatiti (NASH) indüklediği gösterilirken; aynı diyetin fruktokinaz knockout fare modellerinde uygulanması durumunda, enerji alımlarının benzerliğine rağmen; NASH ile ilişkili patoloji oluşumu engellenmiştir. Bu noktada, diyet kombinasyonunun NASH sürecini tetikleme konusundaki etkinliği vurgulanmış; fruktoz metabolizmasının rolünün de altı çizilmiştir (110).

2.7.4. Kafeterya Diyeti

Ratlarda obeziteyi tetiklemek için 1955'te kurgulanan ve bir tür yüksek yağlı diyet olan "Lüks Diyet", 1970'lerin ortalarına kadar kullanılmıştır. Brooklyn Üniversitesi'nde nörobiyolog olan Anthony Sclafani, ratlarda obeziteyi daha hızlı indükleyecek bir model üzerinde düşünmüş; ratların binlerce yıldır insanlarla birlikte yaşadığı ve insanlarla aynı yiyecekleri yedikleri gerçeğini kendine hatırlatmıştır. Bir öğrenciyi, caddenin karşısındaki süpermarkete, abur cubur yiyecekler (kurabiye, çikolata, salam, marshmallow gibi) alması için göndermiş; sonrasında yiyecekleri

ratların kafeslerine koymuş ve ağırlık artışlarını takip etmiştir (95). Sonraki zamanlarda "Kafeterya Diyeti" olarak anılmaya başlanan Scalfani'nin "Süpermarket Diyeti", ilk kez 1976'da yayımlanmış ve yayın oldukça çarpıcı veriler sunmuştur. Bahsedilen diyet modeli, iki ayda, dişi yetişkin ratların vücut ağırlığında yaklaşık %53 ağırlık artışı sağlamış; ayrıca çalışma süresince ratlar, insanlarda obezite gelişimine eşlik eden davranışlara benzeyen davranışlar sergilemiştir (111).

Pek çok ülkede obezite ve ilişkili patolojilerin görülme sıklığındaki artışın oluşumunda, tüketilen besinlerin nitelik, nicelik, ulaşılabilirlik ve kaynaklarında oluşan yoğun değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (13). Bu bağlamda özellikle DYA, rafine karbonhidratlar ve sodyumdan zengin; mikro besin öğeleri ve posa içeriği zayıf olan sağlıksız diyet örüntüleri sorumlu tutulmaktadır (14). Söz konusu örüntülerin enerji içeriğinin yoğunluğuyla birlikte; geniş bir tat, doku ve çeşitlilik skalasında sunulmaları da hedonik odaklı besin alımı ve enerji alımında artışla ilişkilendirilmektedir (23, 112). Bahsedilen koşulları prelinik düzeyde kurgulayan "Kafeterya Diyeti" (Süper Market Diyeti, Abur Cubur Diyeti, Çoklu Seçim Diyeti), bu anlamda modern zamanların (batı tarzı) diyet örüntülerini en iyi şekilde yansıttığı ileri sürülen güncel DiO modellerinden biridir (13, 16-18). Bu modelde, kurabiye, kek, cips, bisküvi, peynir, kraker, sütlü çikolata, işlenmiş etler, tuzlu fıstık gibi lezzetli; özellikle DYA, rafine karbonhidratlar ve sodyum yönünden zengin ya da bunların farklı kombinasyonlarını sağlayan yüksek enerjili sağlıksız insan yiyecekleri, kemirgenlere ad libitum sunulmaktadır (15, 19-21). Ayrıca, modelde çoğunlukla yer verilen ultra-işlenmiş yiyecek ve içeceklerin üretiminde, besin endüstrisi kompleks besin kombinasyonlarının avantajlarından yararlanmaktadır. Örneğin; şeker ve yağın her ikisinin de yüksek konsantrasyonda kullanıldığı yüksek enerjili bir üründe, şeker tadının yüksek yağ içeriğini maskeleyesi sayesinde tat duyusuna optimal düzeyde hitap edilebilmektedir (24).

Nispeten güncel çalışmalarda, kafeterya diyetinde müdahale süresi olarak, genellikle 15-18 hafta arasında değişen periyotlar tercih edilse de 12 gün sürmüş kısa süreli diyet müdahalesi ya da 34 hafta sürmüş olan çalışma da literatürde yerini almıştır. Kemirgenler, çalışmalara çoğunlukla 8-10 haftalık (genç yetişkinlik dolaylarında) başlatılırken; sütten kesilme döneminde olan (3 haftalık) ya da doğum

sonrası 10 günlük hayvanlarla yürütülen araştırmalar da sonuçlanmıştır. Çalışmaların çoğunluğunda ise Wistar erkek ratlar kullanılmıştır (13, 16, 19, 22-26, 112-114).

Çalışmalar, kafeterya diyeti bünyesinde sağlanan yiyeceklerin sayısı ve çeşitliliği açısından örneklendirildiğinde, Zeeni ve arkadaşlarının (13), 3 yiyecekten oluşan kombinasyonu standart diyetle birlikte her gün verdikleri; Gomez-Smith ve arkadaşlarının (24), 16 farklı yiyecekten oluşan listeden her gün için 3 farklı yiyeceği %12'lik sükroz içeceğiyle sağladıkları; Bortolin ve arkadaşlarının (16), 7 farklı yiyeceği iki günde bir değiştirerek standart diyet olmaksızın sundukları; Shafat ve arkadaşlarının (21), 36 farklı yiyecekten oluşan listeden her gün için dördünün rotasyonla belirlendiği 5 yiyecek sağladıkları; Higa ve arkadaşlarının (25) ise 4 farklı yiyeceği standart diyetle karıştırıp elde ettikleri 10 g'lık pelet yemleri günlük olarak verdikleri rapor edilmiştir.

Kafeterya diyeti örüntülerinde, makro besin ögelerinin enerji alımına katkı oranlarının, karbonhidratlar için %40'ın üzerinde, yağlar için genellikle %30-40'ın üzerinde ve proteinler için %20'nin altında olması sağlanmaktadır (16, 21, 112, 113). Ayrıca, kafeterya diyetlerinin özellikle mikro besin ögelerini karşılama noktasında yeterliliğini arttırmak adına; insan yiyeceklerinin yanında ad libitum standart diyetlerin (kontrol diyetleri) sunulması önerilmektedir (20).

Diyetle indüklenen obezite modellerinde, kafeterya diyeti, non-homeostatik yolla regüle edilen hedonik beslenme davranışlarının gelişimini ve beraberinde istemli hiperfajiyi ve enerji alımında artışı tetiklemektedir (13, 15, 19, 21-23). Kafeterya diyeti alan ratların kontrol diyetiyle beslenen ratlara kıyasla, daha sık yedikleri (insanlardaki öğünler arasındaki atıştırma davranışına benzer şekilde), enerji alımlarının yaklaşık tüm çalışma süresince iki katı olduğu gösterilmiştir (23). Bu süreçte vücut ağırlığında dramatik düzeyde yaşanan artış çoğunlukla adipoz doku kütlesindeki artışla paralel seyretmiştir (13, 15, 22, 24). Ancak, on günlük erkek ratlarda, 12 gün süren kafeterya diyeti müdahalesi sonrasında ağırlık artışı olmaksızın vücut yağı miktarı, kontrol grubu ratlarının vücut yağı miktarını ikiye katlamıştır (19). C57BL/6J yetişkin erkek farelerde, kafeterya diyeti, yüksek yağlı diyet ve kontrol diyeti vücut ağırlığında anlamlı düzeyde artış sağlamasa da kafeterya diyeti ve yüksek yağlı

diyet gruplarında, kontrol grubuna göre viseral adipoz dokunun anlamlı derecede artış gösterdiği; kontrol grubuna göre adipozit çapındaki artışın ise sadece kafeterya diyeti alan grupta anlamlı olduğu rapor edilmiştir (25).

Kafeterya diyeti, kontrol diyeti veya yüksek yağlı diyete göre, hiperglisemi, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı gibi prediyabetik parametrelerin oluşumunu daha etkin şekilde ve/veya daha erken dönemde tetiklemektedir (13, 15, 22, 24-26). On iki hafta süren bir çalışmada, kafeterya diyeti ve yüksek yağlı diyetin her ikisi de glikoz metabolizmasında disfonksiyona neden olsa da kafeterya diyetinin etkisi bu anlamda daha belirgin olmuştur. İD, yalnızca kafeterya diyeti grubunda gözlemlenmiş; ayrıca bu grupta, yüksek yağlı diyet grubuna göre hipergliseminin 3, 9 ve 12. haftalarda daha şiddetli olduğu ve glikoz intoleransının daha erken belirlendiği rapor edilmiştir (25). Daha eski bir çalışmada ise, 7. haftada yapılan IPGTT sonucunda, yüksek yağlı diyet grubuna göre, kafeterya diyeti grubunda glikoz intoleransının daha belirgin olduğu; intraperitoneal insülin tolerans testi (IPITT) sonucunda ise kafeterya diyeti grubunda insülin yanıtının baskılandığı gösterilmiştir (15). Dişi Wistar ratların 17 hafta kafeterya diyeti ile beslendiği bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla, pankreasta ektoptik lipit birikimi ve apoptoz biyogöstergelerinin aktive edildiği; periferel İD'nin kompanse edilmesi amacıyla insülin sentez ve sekresyonunda artışın tetiklendiği gösterilmiştir (26).

Kafeterya diyetinin, deneysel hayvan modellerinde, kontrol diyeti/yüksek yağlı diyete kıyasla lipit profiline ilişkin etkileri, çoğunlukla dislipidemik etkisi yönüyle rapor edilmiştir (13, 24, 25, 113). Zeeni ve ark. (13), 15 haftalık süreçte, kafeterya diyetinin, kontrol diyeti ve yüksek yağlı diyete göre total kolesterol (TC) düzeyini anlamlı düzeyde arttırdığını; kontrol diyetine göre LDL-C düzeyinde anlamlı miktarda artış sağladığını ancak HDL-C düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermediğini rapor etmiştir. Higa ve ark. (25), hem kafeterya diyeti hem de yüksek yağlı diyetin, 12 haftalık süreçte, kontrol grubuna göre, TC ve LDL-C konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde arttırdığını ancak bu noktada yüksek yağlı diyetin daha etkin olduğunu; kontrol grubuna göre her iki diyetin de trigliserit düzeylerini anlamlı düzeyde

arttırdığını ancak kendi aralarında ilgili değerlerin farklılık göstermediğini ortaya koymuştur.

Obezite, İD, hipertansiyon ve dislipidemiyle yakından ilişkili olan NAFLD, metabolik sendromun karaciğerdeki manifestosu olarak tanımlanmaktadır (115). Ratlarla çalışılan deneysel diyet modellerinde, yüksek enerjili diyetler, yüksek yağlı/doymuş yağ asitlerinden zengin diyetler, rafine karbonhidratlar/fruktozdan zengin diyet örüntülerinin NAFLD patojenezine ilişkin rolleri vurgulanmıştır (116). Bu noktada, kafeterya diyetinin, yüksek yağlı diyete göre steatoz oluşumu ve hepatik hücre apoptozunu daha güçlü indüklediği; diğer bir çalışmada ise yine daha etkin bir şekilde NAFLD oluşumunu uyardığı gösterilmiştir (13, 16). NAFLD patolojilerinde makrosteatoz, benign ve düzeltilebilir bir özellik taşıırken; mikrosteatoz malign özellikte olup, fibrozis sürecinin ön aşaması olarak adlandırılmaktadır. Deneysel bir çalışmada, kafeterya diyeti ve yüksek yağlı diyetin her ikisi de mikroveziküler steatozu tetiklese de kafeterya diyeti ile beslenen grupta, steatozun daha yaygın bir dağılım (portal triadlardan santral venlere uzanan) gösterdiği; ayrıca inflamatuvar lokusun da daha geniş bir alanı kapsadığı rapor edilmiştir (15).

Obezitede, adipoz doku (özellikle viseral adipoziteki artış), majör inflamasyon kaynağı olup; kronik ve stabil özellikte, lokal ve sistemik düzeyde etkili inflamatuvar yanıt oluşturmakta ve immün sistemi aktifleştirmektedir (117). Sampey ve ark. (15), kafeterya diyetinin, yüksek yağlı diyet ve kontrol diyetine kıyasla; beyaz adipoz doku ve kahverengi yağ dokusunda dramatik miktarda makrofaj infiltrasyonunu tetiklediğini göstermiştir. Zeeni ve arkadaşlarının (13) yürüttüğü bir çalışmada, 15 haftalık müdahale sonrasında hem kafeterya diyeti hem de yüksek yağlı diyet, çoklu organ düzeyinde fonksiyonel ve yapısal negatif etkiler oluştursa da; kafeterya diyetinin kalp (koroner perivasküler fibrozis), böbrekler (kronik interstisyel inflamasyon ve glomerüler skleroz) ve karaciğerdeki etkileri (karaciğer ağırlığında artış, portal fibrozis, apoptoz ve steatoz) sistemik düzeydeki inflamasyonu destekleyecek şekilde daha şiddetli olmuştur. Ayrıca antiinflamatuvar özellikte bir peptit olan adiponektinin serum düzeylerinin kafeterya diyeti grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise

kafeterya diyetinin, beyaz adipoz doku gen transkriptomunda, hücrelerin oksidatif hasarının önlenmesinde etkili majör antioksidanlardan olan glutasyon ile ilişkili genler ve yolları baskıladığı gösterilmiştir (114).

Hem insanlarda hem de DİO modellerinde, bağırsak mikrobiyota kompozisyonundaki bozulma, obezite, İD, dislipidemi ve inflamasyonla ilişkilendirilmektedir (118, 119). Wistar ratlarda, dört farklı diyetin 18 haftalık çalışma periyodunda, metabolik parametreler ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonuna yönelik etkilerinin araştırıldığı bir modelde, kafeterya diyeti alan grubun bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinde, obeziteden bağımsız olarak sert bir düşüş ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda belirgin düzeyde bozulma (disbiyozis) olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin; yüksek yağlı diyet ve diğer batı tarzı diyet modeline kıyasla, kafeterya diyeti grubunda; Firmucutes yaygınlığı azalırken; Bacteroidetes yaygınlığı artmıştır (16).

Kafeterya diyeti, özellikle şu konular özelinde eleştirilmektedir: Diyet örüntülerinin, besin ögeleri içeriği bağlamında standardizasyonu oldukça zordur. Dünya genelinde, her araştırmacı kendilerine özgü kafeterya diyeti örüntüleri oluşturmaktadır. Kullanılan yiyeceklerin içeriği, üreticiler aynı olsa dahi ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmektedir. Aynı çalışmada, her hayvanın farklı yiyecekleri ve farklı bir diyet kompozisyonunu tercih etmesi, hayvanların fenotipinde farklılıklar oluşturabilmektedir. Ultra-işlenmiş yiyeceklerin tüketimi, hayvanlarda özellikle protein ve mikro besin ögeleri yetersizliğine neden olabilmektedir. Diğer yandan söz konusu yiyeceklerin koruyucu, renklendirici gibi katkı maddelerini önemli miktarda içermesi, sonuçlarda karıştırıcı faktör olabilmektedir (16, 95).

2.8. Kinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*)

2.8.1. Kinoanın Orijini ve Global Düzeyde Üretimi

Güney Amerika'nın And Dağları bölgesi dolaylarında, pre-hispanik dönemde hüküm sürmüş uygarlıkların tarımından köken alan ve yaklaşık 7000 yıldır yetiştirilen

kinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*), günümüzde pek çok Latin Amerika ülkesinde kültürel miras olarak kabul görmektedir (30, 31). İnkalar'ın "anne tahıl" olarak tasvir ettikleri ve tanrıların armağanı olarak varsaydıkları kinoa, İspanya'nın Güney Amerika'yı fethetmesinden sonra, sömürgeciler tarafından düşük sosyal statüdeki insanların yiyeceği olarak görülüp küçümsenmiştir. Yerel halkın dini törenlerinde kinoayı kutsal içecek olarak kullandıklarının fark edilmesinden sonra Katolik Kilisesi, kinoanın yetiştirilmemesi konusunda baskı yapmıştır (31, 120). Coğrafik koşullar engeli (kinoa tarımının deniz seviyesinin 3500 m yukarısında yer alan Altiplano Bölgesi gibi alanlarda yapılması) gibi nedenlerden de dolayı Avrupalılar'ın ulaşamadığı bir alanda atıl kalan kinoa, bazı tahıllar (buğday, çavdar, yulaf) gibi tanıtılma şansına erişememiştir (120, 121). Yerel halk ise sınırlı alanlarda da olsa kinoanın pek çok çeşidini yetiştirmiş ve korumuştur (31).

Kinoanın, Peru-Bolivya sınırı yakınındaki Titicaca Gölü bölgesinde evcilleştirildiği ve İnka Uygarlığı ile yayıldığı düşünülmektedir. Günümüzde kinoa tarımı başlıca Bolivya, Peru ve Ekvador'da yapılıyor olsa da bitkinin suyu kullanma verimliliği, halofitik özelliği ve geniş çeşitlilikte bir genotipe sahip olması (yaklaşık 6000 türün üretimi yapılmaktadır); tarımının çok farklı agro-iklimsel koşullarda ve beş farklı ekotipte yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Farklı abiyotik stres faktörlerine (don, kuraklık, tuzluluk, yüksek enlem vb.) kolaylıkla adapte olabilen kinoa, -4°C'den 38°C'ye kadar değişen sıcaklık aralığında, 2° kuzey enleminden (Kolombiya) 47° güney enlemine (Şili) kadar uzanan bölgede, don varlığında, yağış miktarı 50 mm/yıl kadar düşük olan alanlarda, pH'sı 6.0-8.5 arasında değişen besin öğelerinden fakir topraklarda ve yüksek tuzlulukta (40 mS/cm) yetiştirilebilmektedir (31, 34).

Dünya genelindeki kinoa üretiminin yaklaşık %88'ini karşılayan Bolivya ve Peru'yla birlikte, Ekvador, Şili, Arjantin ve Kolombiya'ya; kinoa tarımı konusunda, Japonya, Avustralya, İspanya, Almanya, İngiltere, İsveç, Danimarka, Hollanda, İtalya, Fransa, Finlandiya, Kenya, Etiyopya, Hindistan, Amerika ve Kanada'nın da aralarında olduğu pek çok ülke katılmıştır. Kinoa tarımı yapan ülkelerin sayısı 1980'de sekizden; 2010'da 40'a ve 2014'te 75'e yükselmiş; 2015'te ise 20 ülke daha bu topluluğa katılmıştır (31, 34, 122). Türkiye'de ise özellikle son yıllarda kinoanın üretimi ve

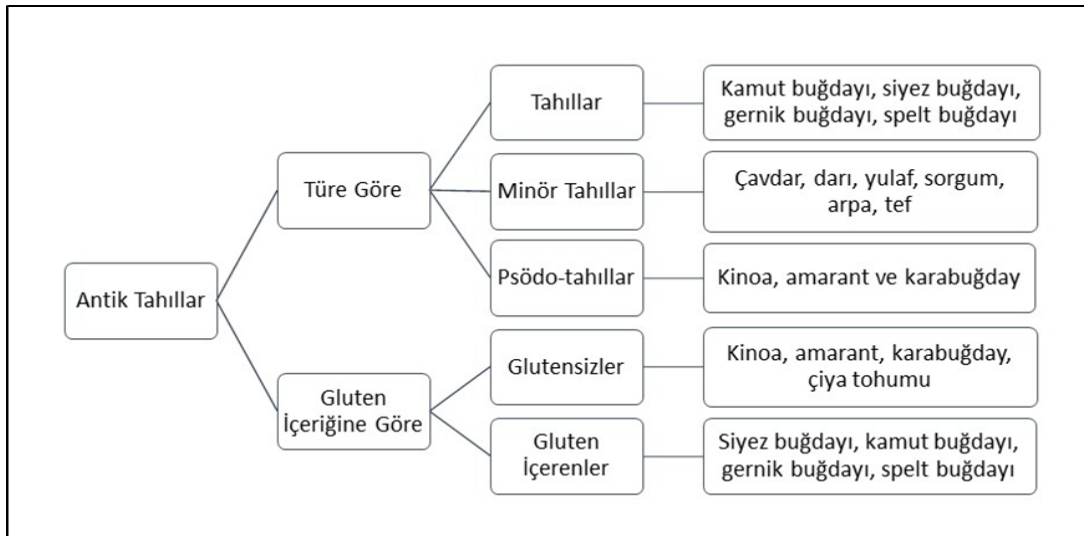
araştırılmasına yönelik çalışmalar hız kazanmakla birlikte; kinoa yetiştiriciliği Tarım ve Orman Bakanlığı'nca desteklenmektedir (123, 124).

Birleşmiş Milletler çatısı altındaki FAO, kinoaı 21. Yüzyılda gıda güvencesini destekleyecek ürünlerden biri olarak seçmiş; bitkinin yetiştirilmesi, geliştirilmesi ve araştırılmasını teşvik etmek amacıyla 2013 yılını "Uluslararası Kinoa Yılı" ilan etmiştir (29, 30). Ulusal Bilimler Akademisi (*National Academy of Sciences, NAS*), gelişmekte olan ülkelerde, popülasyonun beslenme durumunun ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesini amaçlayan çalışmalar için önerilebilecek ve gelecek vadeden 23 bitkiden biri olarak kinoaı da göstermiştir (30). Diğer yandan, Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi (*National Aeronautics and Space Administration, NASA*) ise pek çok avantaj sağlayan özelliği nedeniyle, uzayda görev yapan astronotların beslenme ile ilgili gereksinmelerinin karşılanmasında kinoadan da yararlanmıştır (120, 125).

2.8.2. Kinoanın Botanik Özellikleri

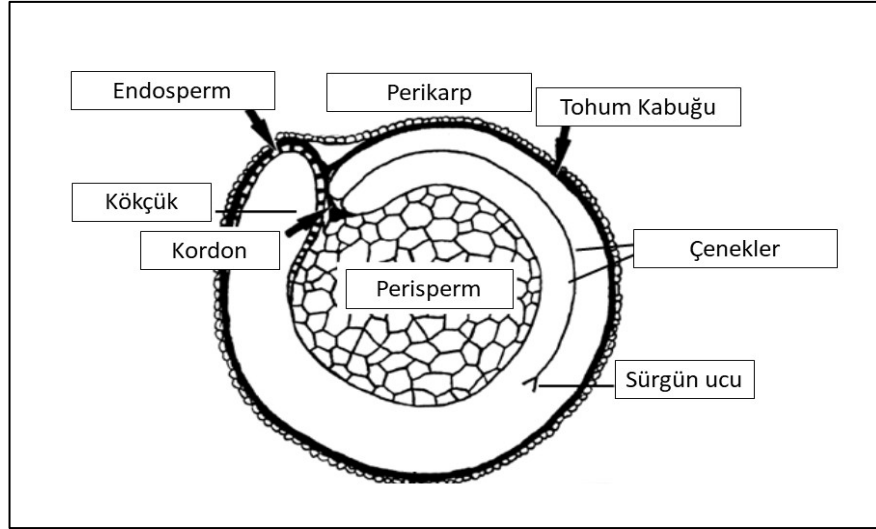
Kinoa, tahılların özelliklerini taşımalarına rağmen, tek çenekli bitkiler olan buğday, arpa, pirinç gibi geleneksel/gerçek tahılların dahil olduğu *Gramineae* (buğdaygiller) familyasına ait olmayıp; çift çenekli, geniş yapraklı bitkilerdir. Ancak fonksiyon ve kompozisyon açısından gerçek tahıllarinkine benzer tohumlarının olması ve söz konusu tohumlarının öğütülebilmesi nedeniyle, psödo-tahıl olarak anılmakta (Şekil 2.5.) ve farklı olarak psödo-yağlı tohum şeklinde de literatürde geçmektedir (30, 33, 126, 127). Tahıllar ile ilgili en geniş kapsamlı projenin yürütücüsü olan konsorsiyumun (HEALTHGRAIN Consortium) raporunda ise kinoa, tam tahıllar listesine dahil edilmiştir (128).

Birleşik salkım şeklinde çiçeklenen kinoanın tohumları küçük, yuvarlak ve yassı olup, yaklaşık 1.5-4 mm çapındadır. Beyaz, gri ve siyah arasındaki renklerde olabilen tohumlar; sarı, kırmızı, mor veya menekşenin çeşitli tonlarına da sahip olabilmektedir. Diğer yandan tohum kabukları kahverengi renkte olan kinoanın yaprakları kaz ayağı şeklindedir (31, 120).



Şekil 2.5. Antik tahılların temel ve alt sınıfları (127).

Amaranthaceae (kinoaın önceden dahil olduğu *Chenopodiaceae* familyası da bu gruba katılmıştır) familyasının bir üyesi olan kinoa, sistematik ve morfolojik açıdan tahıl tanelerinden farklılık göstermektedir (127). Bu farklılık özellikle, kinoanın tohum ve meyvelerinin anatomik yapısından kaynaklanmaktadır (34). Kinoa meyveleri, dışarıdan perikarpla çevrelenmiş tek bir tohumdan oluşan sert kabuklu meyvelerdir. Karbonhidrat rezervinin olduğu perisperm merkezde bulunurken; bu tabakayı sırasıyla, tohum ağırlığının %60'ını oluşturan aynı zamanda protein ve lipitten zengin olan embriyo tabakası, endosperm ve tohum kabuğu kuşatmaktadır (32, 34, 126). Perispermi çevreleyen embriyo tabakası, çift çenekli olup; proteinler, lipitler, mineraller, posa ve saponinlerden zengin kepek fraksiyonunun bir kısmını oluşturmaktadır (Şekil 2.6.) (129). Perikarp tabakası, acı/keskin tattaki saponinlerden zengin olup; tohumların tüketiminden önce mekanik sıyırma ve yıkama işlemleriyle bu tabakanın uzaklaştırılması gerekmektedir. Desaponifikasyon olarak bilinen süreç kabuk ayıklama, parlatma ya da öğütme olarak da adlandırılmaktadır. Geleneksel tahıllarda, benzeri mekanik işlemler besin öğelerinden zengin embriyo ve kepeğin uzaklaştırılmasına neden olurken; desaponifikasyonda embriyo ve endosperm zarar görmemiş şekilde korunmaktadır (32, 34).



Şekil 2.6. Kinoa tohumunun medyal boyuna kesiti (129).

2.8.3. Kinoa'dan Elde Edilen Ürünler

Yaprak ve tohumlar yenilebilir olmakla birlikte, bilimsel ve ekonomik yönüyle araştırmalara en çok konu olan kısımlar, kinoanın tohumlarıdır (30). Kinoa tohumları, pirince benzer şekilde çorbalarda; hacim kazandırılarak kahvaltılık tahıllarda; un haline getirilerek ekmek, kurabiye, bisküvi, makarna, tortilla, noodle, pankek gibi ürünlerin hazırlanmasında kullanılabilir. Tohumların fermentasyonu ile bira ya da Güney Amerika'ya özgü törenlerde tüketilen bir içecek olan "chicha" yapılmaktadır. Kinoa tohumları, patlamış mısıra benzer bir formda tüketilebilir. Kinoa yaprakları ise, ıspanağa benzer şekilde kullanılabilir; kinoa filizleri salatalara katılabilir (33, 34, 126, 130). Bebek besinleri ve besin destekleri de kinoanın kullanıldığı diğer ticari ürünlerdir (120).

Kinoanın, yara ve kırık tedavisinden, sindirim sistemi sağlığının geliştirilmesine kadar, pek çok farklı terapötik amaçla kullanılmış olduğunu gösteren kayıtlar literatüre sunulmuştur. Ayrıca zindeliği desteklemek ya da dayanıklılığı arttırmak için de tarih boyunca kinoa ve kinoadan elde edilen ürünlerden faydalanılmıştır (34). "Illipta" adı verilen, kinoa köklerinden elde edilen ve keskin bir tadı olan külün, koka yaprakları (*Erythroxylum coca* Lam.) ile karıştırılmasıyla elde edilen ürün, enerji elde etmek için And Dağları bölgesindeki çiftçiler tarafından çiğnenmektedir. "Savaş

Topları" adı verilen kinoa ve yağdan oluşan karışımlar ise, tarihte And Dağları üzerinden ilerleyen İnka ordularına güç sağlamak amacıyla kullanılmıştır (34).

2.8.4. Kinoanın Besin Öğeleri Profili

Kinoa, özellikle susuz tam süt ve kazein proteininin biyolojik değerine eşdeğer protein kalitesi ve yağlı tohumların yağ asitleri profiline benzeyen doymamış yağ asidi kompozisyonuyla ön plana çıkmakta; diğer yandan diyeti, fonksiyonel nitelikte posa, çeşitli vitaminler ve biyoyararlılığı yüksek minerallerle destekleme potansiyeli taşımaktadır. Ayrıca kinoa, aralarında saponinler, fitosteroller, fitoekdisterooidler ve biyoaktif peptitlerin de olduğu fitokimyasalların önemli bir kaynağıdır (30-34).

Kinoanın enerji ve besin öğeleri kompozisyonunu, Nowak ve ark. (131), Gıda ve Tarım Örgütü/Uluslararası Besin Veri Sistemleri Ağı'ndan (*Food and Agriculture Organization of the United Nations/ International Network of Food Data Systems, FAO/INFOODS*) kalite kriterlerini karşılayan çalışmaların verilerini derleyerek ve Birleşik Devletler Tarım Bakanlığı'nın (*United States Department of Agriculture, USDA*) besin öğeleri veri tabanını kullanarak özetlemişlerdir (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Kinoa ve bazı tahılların enerji ve besin öğeleri kompozisyonu (131).

Enerji ve Besin Öğeleri (100 g yenilebilir kinoa için)	Kinoa, çiğ^a Ortalama Min-Max (n)	Kinoa, pişmemiş^b	Mısır^b	Buğday^b	Pirinç (parlatılmış)^c
Enerji (kkal) ^d	357 333–381 (n = 34)	354	363	340	354
Toplam protein (g)	13,1 9,1–15,7 (n = 37)	14,1	9,4	11,3	6,8
Toplam yağ (g)	5,7 4,0–7,6 (n = 37)	6,1	4,7	1,7	0,7
Kullanılabilir karbonhidratlar (g) ^e	59,9 48,5–69,8 (n = 34)	57,2	67,0	63,7	79,7
Toplam diyet posası (g)	11,7 8,8–14,1 (n = 7)	7,0	7,3	12,2	0,6
Kül (g)	3,3 2,0–7,7 (n = 37)	2,4	1,2	1,5	0,5

^a n, FAO/INFOODS ile sağlanan veri sayısını göstermektedir (132).

^b Veriler, USDA besin öğeleri veri tabanından sağlanmıştır (133).

^c Veri kaynağı, Asya Besin Kompozisyonu Tablosu'dur (134).

^d FAO/INFOODS rehberlerine göre hesaplanan enerji miktarlarıdır (135).

^e Değerler, şu hesaplamayla elde edilmiştir: 100 - (nem + protein + yağ + kül + posa + alkol)

Proteinler

Kinoa proteini hem nicelik hem de nitelik açısından pek çok tahıla üstün gelen özelliğiyle, alternatif protein kaynağı olarak dikkat çekmektedir (30, 33). Kinoa, uygun elzem aminoasit kompozisyonuyla birlikte, susuz tam süt ve kazein proteininin kalitesi derecesinde yüksek kaliteli protein sağlayan birkaç bitkisel kaynaklı besinden biridir (30, 34). Kinoa'nın protein içeriği, kuru madde başına %13,8-16,5 arasında olup ortalama %15,0'tir. Bu değer, arpa (%11,0), pirinç (%8,8), mısır (%10,5), çavdar (%11,6) ve sorgumun (%12,4) protein içeriğinden yüksek olup; buğdayınkine (%14,8) yakındır (30).

Albüminler (2S) ve globülinler (11S), kinoanın depo proteinlerinin büyük çoğunluğunu oluştururken (sırasıyla %35, %37); pek çok tahılda temel depo proteinleri olan prolaminler, kinoada düşük konsantrasyonda bulunmakta ya da hiç bulunmamakta olup; oranları da türlere göre farklılık göstermektedir (30, 31, 34). "*Chenopodin*" adı verilen 11S türü globülinler, moleküler ağırlığı 320 kDa olan, kuaterner yapıdaki oligomerik proteinlerdir. Kinoa proteininin total kompozisyonuyla karşılaştırıldığında; söz konusu proteinlerin glutamin-glutamik asit, asparajin-aspartik asit, arjinin, serin, lösin ve glisin içeriklerinin yüksek; kükürtlü aminoasit içeriklerinin düşük olduğu görülmektedir (30). 2S türü protein fraksiyonu ise, indirgeyici koşullarda moleküler ağırlığı 8-9 kDa olan polipeptitlerden oluşan heterojen bir yapıya sahiptir. Bahsi geçen protein fraksiyonlarının arjinin, histidin ve sisteinden zengin bir aminoasit kompozisyonu sunduğu ve kinoanın kükürtlü aminoasit içeriğine önemli düzeyde katkı sağladığı bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında, kinoanın ve kinoadan elde edilen ürünlerin, bebek ve çocuk beslenmesinde ya da besin destek ürünlerinde kullanılması potansiyel önem kazanmaktadır (30, 136).

Genellikle tahıllarda birinci derecede sınırlı olan lizin ve ikinci derecede sınırlı olan triptofan, kurubaklagillerde sınırlı olan kükürtlü aminoasitler, kinoada yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (30, 33). Serbest ve proteine bağlı formdaki triptofanın yüksek konsantrasyonda olması ise aminoasidin özellikle beyinde kullanılabilirliğini ve serotonin sentezini etkilemekte ya da arttırmaktadır (30).

Gıda ve Tarım Örgütü, WHO ve Birleşmiş Milletler Üniversitesi konsensusunun yer aldığı raporda, insan beslenmesinde 100 g protein alımı için belirlenen standart aminoasit profiliyle kıyaslandığında; kinoanın aminoasit içeriğinin, yetişkin bireyler için önerilen günlük gereksinme miktarlarını karşılayabildiği vurgulanmıştır (histidinin %180'i, izolöysin %274'ü, lizinin %338'i, metionin ve sisteinin %212'si, fenilalanin ve tirozinin %320'si, treoninin %331'i, triptofanın %228'i, valinin %323'ü)(Tablo 2.3.) (120).

Hayvan çalışmalarına göre, çiğ kinoa proteinlerinin sindirilebilirliği %91,6 iken; ısı ile işleme (pişirme) sindirilebilirlik oranı %95,3'e kadar yükseltilebilmektedir. Kinoa

proteininin sindirilebilirliğinin yüksek olmasında; kinoanın düşük miktarda tripsin inhibitörü (1.36 - 5.04 TIU/mg) içermesinin de etkili olabileceği ileri sürülmektedir (34, 137).

Tablo 2.3. Kinoa ve bazı tahılların elzem aminoasit profilleri (g/100 g protein)(131).

Aminoasitler	Kinoa, çığ ^a Ortalama Min-Max	Kinoa, pişmemiş ^b	Pirinç, beyaz ^b	Mısır ^b	Yetişkinler için gereksinme düzeyleri ^c
Histidin	2,7 1,4–5,4 (n = 41)	2,9	2,4	3	1,5
İzolöysin	3,1 0,8–7,4 (n = 42)	3,6	4,3	3,6	3
Löysin	6 2,3–9,4 (n = 42)	5,9	8,3	12,3	5,9
Lizin	4,8 2,4–7,8 (n = 42)	5,4	3,6	2,8	4,5
Metionin	1,9 0,3–9,1 (n = 41)	2,2	2,4	2,1	1,6
Sistein	1,4 0,1–2,7 (n = 11)	1,4	2,0	1,8	0,6
Fenilalanin ve tirozin	6,3 2,7–10,3 (n = 41)	6,1	8,7	9	3,8
Treonin	3,7 2,1–8,9 (n = 42)	3,0	3,6	3,8	2,3
Triptofan	0,9 0,6–1,9 (n = 27)	1,2	1,2	0,7	0,6
Valin	3,7 0,8–6,1 (n = 42)	4,2	6,1	5,1	3,9

^a n, kullanılan veri sayısını göstermektedir (131).

^b Değerler, USDA besin ögeleri veri tabanından sağlanmıştır (133).

^c FAO/WHO/UNU birimlerinin konuyla ilgili ortak uzman raporu değerlendirilerek elde edilen tahminlerdir (138).

Karbonhidratlar ve Posa

Nişasta, kinoanın temel karbonhidrat bileşeni olup; tanenin kuru ağırlığının %58,1-64,2'sini oluşturmaktadır. Poligonal (çokgensel) şekle sahip olan kinoa nişastası granüllerinin çapı 2 µm'den küçük olup; partikül büyüklüklerinin pek çok tahılla karşılaştırıldığında daha küçük olduğu bilinmektedir (34). Kinoa nişastasının

molar kütlesi ortalama $11,3 \times 10^6$ g mol⁻¹ olup; mumsu (amiloz içermeyen) mısır nişastasının veya pirinç nişastasının molar kütesinden düşük (sırasıyla $17,4 \times 10^6$ g mol⁻¹, $0,52-1,96 \times 10^8$ g mol⁻¹) olup; buğday nişastasının molar kütesinden ($5,5 \times 10^6$ g mol⁻¹) yüksektir. Oldukça fazla dallanmış yapıda olan kinoa nişastasının polimerizasyon derecesi minimum 4 600, maksimum 161 000 glikoz ünitesi olup; ortalama 70 000 birimdir. Kinoa nişastasının amiloz içeriği %3,0-22,0 arasında olup; buğday ve mısırın amiloz içeriğinden düşük, bazı arpa türlerinininkinden yüksek ve bazı pirinç türlerinin amiloz içeriğine benzerdir. Amilopektin içeriğinin ise %77,5 olduğunu analiz eden çalışmayla birlikte; kinoa nişastasının amilopektin fraksiyonunun yüksek olarak nitelendirilebileceği ve bazı pirinç türleriyle karşılaştırılabilir düzeyde olduğu ifade edilmiştir (30, 121).

Kinoa nişastasının jelleşmesinin nispeten düşük sıcaklıkta; 62,6 – 67,0°C aralığında olduğu rapor edilmiş; jelleşme sıcaklığının amarant ve mumsu arpa nişastalarının jelleşme sıcaklıklarından düşük; buğday, pirinç ve arpa nişastalarının jelleşme sıcaklıklarından yüksek olduğu ifade edilmiştir. Kinoa nişastası, buğday ve arpa nişastalarıyla karşılaştırıldığında daha fazla viskozite sağlama yeteneği, daha yüksek su bağlama kapasitesi ve daha fazla şişme yeterliliğine sahiptir (30). Jelleşme sıcaklığının düşük, donma-çözülme stabilitesinin güçlü ve retrogradasyona karşı dirençli olması sayesinde kinoa nişastası, soslar ve çorbalar için ideal kıvam arttırıcı bir ajan olarak tercih edilebilmekte ve diğer yandan ürünlerde yağlara benzer kremi ve yumuşak bir doku sağlamak amacıyla da kullanılabilir (30, 121).

Kinoanın toplam diyet posası içeriği (%10,0), diğer tahıllarinkine yakın olmakla birlikte; monosakkarit alt birimlerinin kompozisyonu, meyveler, sebzeler ve kurubaklagillere benzemektedir. Çözünmez posa, kinoanın toplam posa içeriğinin yaklaşık %78'ini oluşturup; daha çok galaktüronik asit, arabinoz, galaktoz, ksiloz ve glikoz alt birimlerini içermektedir. Kinoanın toplam posa içeriğinin yaklaşık %22'sini oluşturan çözünbilir posanın yapısında ise daha çok glikoz, galaktüronik asit ve arabinoz alt birimleri bulunmaktadır (30, 34). Diğer yandan, fruktan içermeyen kinoanın fruktoz içeriği de düşüktür. Kinoanın bu yönüyle, irritabl barsak semptomlarının tedavisinde kullanılan düşük FODMAP (fermente oligosakkaritler,

disakkaritler, monosakkaritler ve polyoller) diyetinin bütünleyici bir parçası olabileceği savunulmaktadır (34). Ayrıca kinoa ununun D-ksiloz ve maltoz içeriklerinin yüksek; glikoz ve fruktoz içeriklerinin düşük olması, kinoanın maltlı içecek formülasyonlarında kullanılabilmesini sağlamaktadır (121).

Kinoanın düşük glisemik indeks değeri ise, özellikle glikoz ve insülin metabolizmasını olumlu yönde etkileme olasılığıyla dikkat çekmektedir (139). Kinoanın glisemik indeks (GI) değerinin, pişirme süresine bağlı olarak 35-53 değerleri arasında değiştiği gösterilmiş; en yüksek GI değeri ise 150 g kinoa pişirilip, dondurulup ve sonrasında da 1,5 dakika mikrodalga fırında ısıtıldıktan sonraki formun tüketimiyle elde edilmiştir. Kinoanın posa içeriğine de atıf yapılarak, söz konusu değerlerle birlikte, referans skalaya (0-100) göre, glisemik indeksinin düşük olduğu ifade edilmiştir (31, 120).

Lipitler

Kinoa hem nicelik hem de nitelik açısından güçlü bir lipit fraksiyonu sağladığı için, alternatif yağlı tohum olarak değerlendirilmektedir. Kinoanın lipit içeriği %5,0-9,0 (ortalama %7,0) olup; mısır (%4,7) ve diğer tahılların lipit içeriğinden fazla, soya fasulyesinin lipit içeriğinden ise (%19,0) düşüktür. Kinoanın lipit içeriği, yağının ekonomik ekstraksiyonu için düşük olarak görülse de bitkinin yetiştirme koşullarının geliştirilmesiyle birlikte mısır, soya fasulyesi ya da ayçiçek yağının ürün verimliliğine yaklaşılabileceği de ileri sürülmektedir (30).

Kinoa tohumlarının fraksiyon analizlerinde, kinoa lipitlerinin yüksek miktarda nötral lipit içerdiği gösterilmiştir. Nötral lipitlerin %50'sinden fazlasını trigliseritler oluştururken; %20'sine digliseritler katkı sağlamaktadır. Polar lipitler bazında değerlendirildiğinde ise, lizofosfatidil etanolamin ve fosfatidil kolin en yaygın (%57) lipitlerdir (129).

Kinoanın doymamış yağ asitleri profili, soya fasulyesinin doymamış yağ asitleri kompozisyonu ile karşılaştırıldığında, linoleik asit (18:2, n-6), oleik asit (18:1, n-9), α -linolenik asit (18:3, n-3) içeriklerinin benzediği görülmektedir (Tablo 2.4.). Söz konusu

doymamış yağ asitleri ise, kinoanın toplam yağ asidi içeriğinin yaklaşık %88'ini oluşturmaktadır. Linoleik asit, kinoada en yaygın yağ asidi (%49,0-56,4) olup, onu oleik asit (%19,7-29,5) ve palmitik asit (%10,0) izlemektedir. Kinoanın α -linolenik asit içeriği (%8,7-11,7) de dikkate değer miktardadır (30, 31, 33). Pek çok hastalıkla ilişkilendirilen yüksek n-6/n-3 oranının ise kinoa tanelerinde 5,3-10,6 arasında değiştiği ve çoğu bitkisel yağinkine göre daha iyi durumda olduğu ifade edilmektedir (32, 34).

Kinoanın yağ asitleri fraksiyonunun arasında tokoferollerin konsantrasyonunun yüksek olması, kinoanın değerli yağ asidi kompozisyonunu destekleyen ve hücre zarı düzeyinde yağ asitlerini serbest radikallere karşı koruyan önemli bir avantaj olarak öne çıkmaktadır. Mısır yağının γ -tokoferol içeriğiyle kıyaslandığında, söz konusu antioksidanı daha fazla miktarda içeren kinoa yağının raf ömrünün uzun olması da beklenen bir durum olmaktadır (30, 129). Bu anlamda, kinoanın yağ eldesinde avantajlarıyla birlikte kullanılabilir tohum potansiyeli taşıdığı vurgulanmaktadır (30).

Tablo 2.4. Kinoa, soya ve mısırın yağ asitleri kompozisyonu (30).

Yağ Asitleri	Kinoa ^a	Soya ^b	Mısır ^b
Doymuş yağ asitleri			
Miristik asit (C14:0)	0,1–2,4	Eser miktar	Eser miktar
Palmitik asit (C16:0)	9,2–11,1	10,7	10,7
Stearik asit (C18:0)	0,6–1,1	3,6	2,8
Tekli doymamış yağ asitleri			
Miristoleik asit (C14:1)	1,0	–	–
Palmitoleik asit (C16:1)	0,2–1,2	0,2	Eser miktar
Oleik asit (C18:1)	22,8–29,5	22,0	26,1
Çoklu doymamış yağ asitleri			
Linoleik asit (C18:2)	48,1–52,3	56,0	57,7
Linolenik asit (C18:3)	4,6–8,0	7,0	2,2

^a Abugoch ve ark. (129) tarafından alıntılanmıştır.

^b Değerler, USDA besin öğeleri veri tabanından sağlanmıştır (133).

Vitaminler ve Mineraller

Kinoa, vitaminler ve mineraller gibi mikro besin ögelerinden zengin bir örüntü sunmaktadır. Minerallerin yanı sıra kinoa özellikle B, C ve E vitaminleri yönünden zengindir (Tablo 2.5.). Kinoanın özellikle α -tokoferol içeriğinin yüksek olması, yağ içeriği ve doymamışlık derecesi yüksek olan kinoayı lipid oksidasyonuna karşı korumaktadır (30, 33). Pek çok tahılla karşılaştırıldığında, kinoanın riboflavin, pridoksin ve folat içeriğinin daha yüksek olduğu; yulaf ve arpaya göre değerlendirildiğinde ise tiamin konsantrasyonunun düşük olduğu gösterilmiştir (30, 31, 33). 100 g kinoanın, yetişkinlerin günlük pridoksin ve folik asit gereksinmelerinin %100'ünü, riboflavin gereksinmesinin %40'ını; çocukların günlük riboflavin gereksinmesinin ise %80'ini karşıladığı ifade edilmiştir (33).

Kinoanın mineral kompozisyonu da dikkat çekmektedir. Taneler, diğer geleneksel tahılların çoğuna göre daha yüksek miktarda potasyum, kalsiyum, magnezyum, demir, bakır ve çinko içermektedir (Tablo 2.6.) (33, 131). NAS, 100 g kinoa tohumundaki magnezyum, manganez, bakır ve demir miktarlarının çocuk ve yetişkinlerin günlük gereksinmelerini karşılayacak yeterlilikte olduğunu; fosfor ve çinko içeriklerinin yetişkinlerin günlük gereksinmelerinin %40-60'ını karşılayabildiğini ancak çocukların fosfor ve çinko gereksinmelerini karşılama konusunda yetersiz kaldığını vurgulamıştır. Kinoanın potasyum içeriğinin, bebek ve yetişkinlerin gereksinmesine %18-22 oranında; kalsiyum içeriğinin ise gereksinmeye ortalama %10 oranında katkı sağladığı belirtilmiştir (129).

Kinoada kalsiyum, magnezyum ve potasyum biyoyararlılık açısından uygun formda bulunurken; kalsiyum:fosfor oranı (1:0,7-3,9), diğer geleneksel tahıllarinkine göre (1:7,8-54,0) çok daha ideal düzeydedir (31). Kinoa, geleneksel tahıllara göre daha fazla demir içermektedir. Tanedeki saponinler ve fitik asitler ise, demirin biyoyararlılığını belirli bir dereceye kadar etkileyebilmektedir (30). Pek çok tahılla karşılaştırıldığında daha düşük miktarda fitik asit (1,18 g/100 g) içeren kinoa, diğer tahılların demir içeriklerinin iki katı kadar çözünebilir demir içermektedir. Pişirme, suda bekletme ve fermentasyon gibi işlemler de kinoanın fitik asit içeriğini azaltırken;

demirin çözünebilirliğini geliştirmektedir (34). Kinoanın diyetin temelini oluşturduğu hayvan çalışmaları ise, kinoa yıkanıp parlatıldığında bile söz konusu diyetle sağlanan demirin biyoyararlılığının, en azından ferröz sülfattan sağlanan demirin biyoyararlılığı düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, insanlarda da kinoa minerallerinin biyoyararlılığının çalışılması araştırılmayı bekleyen bir konudur (30, 131).

2.8.5. Kinoadaki Biyoaktif Bileşikler

Saponinler

Kinoanın dış tohum zarfı (perikarp tabakası), acı tada sahip olan saponinler açısından zengindir. "Saponin" ismi, kökleri sabun üretiminde kullanılan "Saponaria" cinsi bitkilerden köken almıştır (sapo, onis = soap = sabun). Bu nedenle, saponinler suda çözünebilir nitelikte olup, köpüren çözeltiler oluşturabilme özelliğine sahiptir. Saponinler, bir ya da daha fazla şeker biriminin bağlandığı steroidal ya da triterpenoid aglikon yapılarından oluşmaktadır. Kinoadaki sekonder metabolit gruplarından biri olan saponinler, bitkinin yetiştirilmesi sırasında çevresel stres faktörlerine karşı oluşturulmuş adaptif yanıt mekanizmasının bir ürünüdür (32-34, 129).

Madl ve ark. (140), kinoa tohum zarflarından elde edilmiş kompleks triterpen saponinlerin ham ekstraktında, 19'u önceden rapor edilmiş; 68'i ise yeni keşfedilmiş olmak üzere toplam 87 saponin bileşiği tanımlamıştır. (34). Acı tada sahip olan saponinlerin, kinoanın sindirilebilirliği ve tat açısından kabul edilebilirliğini olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle, kinoanın tüketiminden önce kinoadan ayrıştırılmaları gerekmektedir (32-34). Diğer yandan, kinoanın saponin içeriği (toplam saponin içeriğinin %86'sı) perikarpta yoğunlaştığı için, soyma işleminin saponinin çoğunluğunu taneden uzaklaştırabileceği savunulmaktadır (30). Saponin içeriği düşük olan ve "tatlı kinoa" (serbest saponin içeriği < %0,11) olarak adlandırılan kinoa türleri yetiştirilmekte olsa da bu türlerin zararlı böceklere karşı direnci az olup genellikle kuşlar, tüketim için bu türleri daha çok tercih etmektedir (34).

Tablo 2.5. Kinoa ve bazı tahılların vitamin kompozisyonu (30).

Vitaminler	Kinoa ^a	Kinoa ^b	Kinoa ^c	Pirinç ^c	Buğday ^c	Yulaf ^c
Tiamin (mg/100 g)	0,38	0,40	0,36	0,40	0,50	0,76
Riboflavin (mg/100 g)	0,39	0,20	0,32	0,09	0,16	1,39
Niasin (mg/100 g)	1,06	NI	1,52	5,09	4,96	0,96
Pridoksin (mg/100 g)	NI	NI	0,49	0,51	0,41	0,12
Pantotenik asit (mg/100 g)	NI	NI	0,77	1,49	0,60	1,35
Askorbik asit (mg/100 g)	4,00	16,40	NI	ND	ND	ND
Toplam folat (µg/100 g)	NI	78,10	184,00	20,00	44,00	56,00
α-tokoferol (mg/100 g)	5,37	2,60	2,44	1,20	0,71	NI
β-tokoferol (mg/100 g)	NI	0,20	0,08	ND	0,23	NI
γ-tokoferol (mg/100 g)	NI	5,30	4,55	ND	1,91	NI
δ-tokoferol (mg/100 g)	NI	0,30	0,35	ND	ND	NI
β-karoten (µg/100 g)	0,39	NI	8,00	ND	5,00	NI
A vitamini (µg RE/100 g)	NI	200	1,00	ND	ND	ND
A vitamini (IU)	NI	NI	14,00	ND	9	ND

NI (not informed): Analiz verisi yoktur.

ND (not detected): Analizde tespit edilememiştir.

^a Ulaşılan kaynaklardan sağlanan ortalama değerleri göstermektedir (131).

^b Bolivya besin kompozisyonu tablosundan altı kinoa türünün ortalama değerleri hesaplanmıştır (131).

^c Peru besin kompozisyonu tablosundan elde edilen değerlerdir (131).

Tablo 2.6. Kinoa ve bazı tahılların mineral kompozisyonu (mg/100 g) (131).

	Ca	Fe	Mg	P	K	Na	Zn	Cu
Kinoa, çiğ								
Derleme verisi ^a	87	9,47	362	406	907	20	2,15	7,84
	28–149	2,6–15	207–502	350–482	656–1475	11–31	0,79–4	5,7–9,5
	(n = 10)	(n = 10)	(n = 8)	(n = 9)	(n = 7)	(n = 4)	(n = 9)	(n = 5)
Bolivya ^b	113	5,02	NI	251	NI	NI	NI	NI
	(102–119)	(3.1–6.7)		(239–275)				
Peru ^c	63	8,47	NI	273	NI	NI	3,73	NI
USDA, pişmemiş ^d	54	5,27	227	527	649	6	3,57	0,68
Buğday ^d	35	5,04	103	393	478	2	3,68	0,40
Mısır ^d	9	3,02	142	234	320	39	2,47	0,35
Pirinç, parlatılmış, beyaz ^d	22	1,36	NI	119	80	31	0,57	0,11

n: yararlanılan veri sayısı; NI (not informed): Analiz verisi yoktur.

^a Ulaşılan kaynaklardan sağlanan ortalama değerleri göstermektedir (131).

^b Bolivya besin kompozisyonu tablosundan altı kinoa türünün ortalama değerleri hesaplanmıştır (131).

^c Peru besin kompozisyonu tablosundan elde edilen değerlerdir (131).

^d Değerler, USDA besin öğeleri veri tabanından sağlanmıştır (133).

Kinoadan elde edilen çeşitli saponin fraksiyonlarının özellikle in vitro çalışmalarda farklı biyolojik aktiviteleri (antifungal, antiviral, antikarsinojenik, hipokolesterolemik, hipoglisemik, antitrombotik, diüretik ve antiinflamatuvar) tanımlanmıştır (34). Yao ve ark. (141), kinoa saponinlerinin, 3T3-L1 preadipozit farklılaşmasını etkilediğini ve adipojenezi baskılama potansiyellerinin olduğunu göstermiştir.

Fitoekdisteroidler

Sekonder metabolit özelliği taşıyan fitoekdisteroidler, polihidroksillenmiş steroidler olup; yapısal olarak böceklerin deri değişimini kontrol eden hormonlara benzemektedir, böylece bitkilerin çeşitli böcek ve nematodlara karşı savunmasını sağlamaktadır (31, 34). En az 13 farklı fitoekdisteroidin izole edildiği kinoa tohumlarında en yaygın bulunan alt fraksiyon 20-hidroksiekdizondur (20HE). Kinoanın toplam fitoekdisteroid içeriğinin %62-90'ını 20HE oluşturmaktadır (34).

Tüketilebilen tarımsal ürünler arasında kinoa, en yüksek fitoekdisteroid içeriğine sahip tohumdur (34). Gorelick-Feldman ve ark. (142), ıspanak yapraklarından elde edilen ekstraktta, o zamana kadar analiz edilen en yüksek 20HE konsantrasyonunu rapor etmiştir. Ancak Kumpun ve ark. (143), kinoa tohumlarının 20HE konsantrasyonunun (184 – 484 µg/g), ıspanak yapraklarının 20HE konsantrasyonuyla (40 µg/g) karşılaştırıldığında yaklaşık 4-12 kat fazla olduğunu keşfetmiştir.

Fitoekdisteroid içeren bazı bitkilerden (özellikle geleneksel tıbbi Çin ve Sibirya otlarından) elde edilen ekstraktlar, adaptojen etki, kas yapımı, stres azaltma ya da performans geliştirme gibi iddialarla ticari amaçlı sağlık ürünleri kapsamında satılmaktadır (34, 35). Fitoekdisteroidlerin biyoaktivitelerini derleyen/araştıran çalışmalarda, söz konusu steroidlerin özellikle anabolik, antidiyabetik, immunomodülatör, hepatoprotektif, nöroprotektif, hipokolesterolemik, yara iyileşimini destekleyici, antidepresif ve antioksidan etkilerinin varlığına dikkat çekilmiştir (34, 35, 144).

Fitosteroller

Fitosteroller, yapısal olarak kolesterole benzeyen lipofilik bileşiklerdir. Bitkilerdeki hücre zarının temel bileşenlerinden biri olmasının yanı sıra antiinflamatuvar, antioksidan ve antikarsinojenik özellikleriyle dikkat çeken fitosterollerin kinoa tohumlarındaki konsantrasyonu, 118 mg/100 g'a kadar çıkabilmektedir (34). Kinoa'daki majör fitosterol fraksiyonları β -sitosterol (63,7 mg/100 g), kampesterol (15,6 mg/100 g) ve stigmasterol (3,2 mg/100 g) olup; söz konusu miktarlar, kabak çekirdeği, arpa ve mısırın fitosterol içeriğiyle karşılaştırıldığında yüksek; mercimek, nohut ve susamın fitosterol içeriğiyle karşılaştırıldığında ise düşük kalmaktadır (30).

Epidemiyolojik kanıtlar, müdahale çalışmaları ve meta-analizler, insanlarda fitosterollerin anlamlı düzeyde hipokolesterolemik etkisi olduğunu tutarlı şekilde desteklemiş ve konuya ilişkin çok sayıda otorite fitosteroller için günlük alım düzeyi önerileri ve sağlık iddiaları beyan etmiştir (145).

Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, en az bir aromatik hidrokarbon halkasının bağlı olduğu hidroksil gruplarından oluşan bileşikler kapsayan bir sınıf olup; geniş bir spektruma sahip biyoaktif sekonder metabolitlerdir. Tek halkalı yapılar, fenolik asitler olarak adlandırılırken; çok halkalı fenolik bileşiklerden polifenoller olarak bahsedilmektedir (34, 146).

Fenolik bileşiklerin özellikle antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antidiyabetik, antiobezite ve kardiyoprotektif etkilerle hücre sinyalizasyonu ve metabolizmasına katkı sağlayabilecekleri bilinmektedir (34).

Kinoa tohumlarındaki antioksidan aktivite ve fenolik bileşiklerin varlığı çeşitli yöntemlerle araştırılmıştır (32, 146-149). Kinoa'nın toplam fenol içeriği ve serbest radikal soğurma kapasitesinin (sırasıyla 1,11 ve 42,3 mg/g gallik asit eşdeğeri) geleneksel tahıllarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Toplam fenol içeriği diğer tahıllar için 0,16-0,39 mg/g (gallik asit

eşdeğeri) arasında değerler alırken; geleneksel tahılların serbest radikal soğurma kapasiteleri 2,5-17,7 mg/g (gallik asit eşdeğeri) aralığında kalmıştır (146, 150).

Kinoada serbest veya bağlı formda 20'den fazla fenolik bileşik keşfedilmiştir (151). Fenolik bileşiklerin çoğunluğunu ise flavonoidler, fenolik asitler ve fenolik asitlerin türevleri oluşturmaktadır (33). Kinoanın fenolik asit içeriğinin daha çok kafeik asit, ferulik asit, p-kumarik asit, p-OH-benzoik asit, vanilik asit, gallik asit ve sinamik asitten oluştuğu bildirilmiştir. Ayrıca, kinoanın flavonoid içeriğine en çok kuersetin ve kemferol katkıda bulunurken; kinoanın bazı türlerinde orientin, viteksin ve rutin gibi flavonoidlerin yaygın olduğu rapor edilmiştir (34). Lutz ve ark. (31), 10 farklı tür kinoa tohumunda genistein (0,05-0,41 mg/100 g) ve daidzein (0,70-2,05 mg/100 g) olduğunu keşfederek kinoanın izoflavon içerdiğini kanıtlamışlardır. Ancak, söz konusu miktarların, soya fasulyesindeki izoflavon konsantrasyonlarıyla (genistein, 83,8 mg/100 g; daidzein, 58,3 mg/100 g) karşılaştırıldığında çok düşük miktarda kaldığının altı çizilmiştir.

Betalainler

Kinoadaki sekonder metabolitlerden olan betalainler, kinoa tohumlarının ve bazı bölgelerinin sarı, kırmızı ve siyah renk kazanmasından sorumludur. Kırmızı-mor renk veren betasiyaninler ile sarı-turuncu renk veren betaksantinlerden oluşan betalain pigmentleri, tirozinden sentezlenen ve nitrojen içeren aromatik indol türevleridir (31, 34).

Kinoanın betalain içeriğine ilişkin çok az sayıda çalışma vardır. Kinoa tohumlarındaki en yaygın betalainler ise sahip oldukları antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler anlamında fenolik bileşiklere benzeyen betanin ve izobetanindir (31, 34). Ayrıca bazı betalainlerin antioksidan aktivitelerinin, polifenollere göre daha yüksek olabileceği gösterilmiş; diğer yandan söz konusu moleküllerin LDL oksidasyonu ve DNA hasarını önleyebileceği ifade edilmiştir (34, 152).

Glisin Betain

Betain ya da *N,N,N*-trimetilglisin olarak da bilinen glisin betain, *N*-trimetil türevi aminoasittir. Betain ve betainin öncülü kolinin, homosistein metabolizmasının regülasyonunda etkili olduğu; diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinde de önemli rol oynayabilecekleri bilinmektedir (34).

Tahıllar, batı tarzı diyetle betain alımına en çok katkı sağlayan besin grubudur. Bununla birlikte, diğer tahıllar ve tahıl benzeri ürünlerle (buğday ürünlerinde 174-706 µg/g, darı ve teft 50-150 µg/g, kara buğdayda 20 µg/g'den az, amarantta 646 µg/g) karşılaştırıldığında, kinoanın betain içeriğinin (3930-6000 µg/g) çok daha fazla olduğu görülebilmektedir (153).

Diğer Biyoaktif Bileşikler

Biyoaktif peptitler, yaşayan organizmaların metabolik fonksiyonlarında pozitif etki oluşturabilme kapasitesi olan spesifik protein fragmanlarıdır. Hormon ya da ilaç benzeri rol üstlenebilen biyoaktif peptitlerin, antimikrobiyal, antitrombotik, antihipertansif, immünomodülatör, antioksidan, mineral bağlayıcı ve opioid özellikleri keşfedilmiştir (33, 154). Kinoa protein hidrolizatının, *in vitro* dipeptidil peptidaz IV inhibisyonunu sağladığı gösterilmiş ve serum glikoz konsantrasyonunun düşürülmesinde fonksiyonel rol oynayabileceği vurgulanmıştır (155). Nispeten yeni keşfedilmiş, 43 aminoasitten oluşan ve biyoaktif bir peptit olan lunasinin, kinoadan izole edilip saflaştırılarak çalışıldığı *in vitro* bir araştırmada, güçlü antioksidan etkisi gözlemlenmiştir (156). Ayrıca, standardize statik *in vitro* gastrointestinal sindirim modelinde, kinoadan elde edilen peptitlerin kolon kanseri hücrelerinin inhibisyonunu tetiklediği gösterilmiştir (136).

Bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalardan elde edilmekte olan polisakkaritlerden, çeşitli kanser hücre hatlarına karşı güçlü antikanser etki oluşturabilen potansiyel biyoaktif bileşikler olarak bahsedilmektedir. Kanser hücrelerine yönelik seçici aktivitelerini, minimum toksik etkiyle destekleyen polisakkaritlerin var olan kanser kemoterapötik ajanlarına alternatif bir seçenek

olabileceği savunulmaktadır (157). Bu anlamda, kinoadan saflaştırılan polisakkarit fraksiyonunun, RAW264.7 makrofaj proliferasyonunu desteklediği; sağlıklı hücrelerin yaşam döngüsünü engellemeden, insan akciğer kanseri SMMC 7721 hücreleri ve meme kanseri MCF-7 hücrelerine karşı sitotoksik etki oluşturduğu da gösterilmiştir (158).

Tüm yüksek yapılı organizmalarda üretilen, kolesterol biyosentezinde ara ürün olan, 30 karbonlu izoprenoid yapısındaki skualenin önemli bir kemopreventif ajan olma potansiyeli taşıdığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (32, 159). Bazı tahıl ve psödo-tahılların skualen konsantrasyonları karşılaştırıldığında, amaranttan sonra en yüksek içeriğe kinoanın sahip olduğu görülmüştür. Söz konusu skualen konsantrasyonu amarant için $430 \pm 0,02$ mg/100 g, kinoa için $58,4 \pm 0,69$ mg/100 g, darı için $8,8 \pm 0,80$ mg/100 g, kavuzlu buğday için $2,0 \pm 0,68$ mg/100 g, kara buğday için $1,9 \pm 0,58$ mg/100 g, mısır için $1,6 \pm 0,60$ mg/100 g, çavdar için $0,3 \pm 0,05$ mg/100 g, arpa için $0,2 \pm 0,08$ mg/100 g'dır (160).

2.8.6. Kinoadaki Anti-nutrisyonel Faktörler

Kinoa tohumlarının özellikle dış tabakalarında bulunan saponinler, fitatlar, taninler, nitratlar, okzalatlara ve tripsin inhibitörleri, anti-nutrisyonel faktörler olarak tanımlanmış olsa da bileşiklerin olası anti-nutrisyonel etkilerine dair çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca, uygun endüstriyel işleme teknikleri ve besinlerin evde uygun yöntemlerle hazırlanmasıyla söz konusu faktörlerin inaktivasyonu sağlanabilmekte ya da konsantrasyonları sağlık açısından güvenilir düzeylere indirgenebilmektedir. Diğer yandan kinoa tohumlarındaki anti-nutrisyonel faktörlerin, diğer tahıllar ya da kuru baklagillerde bulunan eşdeğerlerine göre daha düşük ya da benzer miktarda olduğunu söylemek mümkündür (30). Örneğin kinoadaki saponinlerin miktarı, soya fasulyesi ya da diğer kuru baklagillerin saponin içeriğine göre çok düşük düzeydedir. Duyusal kaliteyi arttırmak ve tüketici memnuniyetini sağlamak amacıyla karakteristik acı tada sahip saponinin miktarı da zaten genellikle azaltılmaktadır. Bunu yapmak için geliştirilen yöntemler hem saponin içeriğinin etkin düzeyde azaltılmasını hem de besin ögesi içeriğinin korunmasını sağlayabilmektedir (30, 32, 120).

Doymuş siklik asit yapısındaki fitik asit (miyoinositol hekzafosforik asit) ise, negatif yükünün yüksek olması nedeniyle kalsiyum, demir, magnezyum gibi katyonları şelatlayarak çözünmeyen tuzlara dönüştürmekte ve söz konusu minerallerin metabolize edilmesini engellemektedir. Fitatlar ayrıca oldukça geniş bir pH aralığında proteinlerle kompleks yapılar oluşturarak; proteinlerin çözünübilirliği, enzimatik aktivitesi ve proteolitik sindirilebilirlikte azalmaya neden olabilmektedir. Fitatların olası negatif etkilerine rağmen, izole formunun antikarsinojenik ve antioksidan etkilerinin olabileceğini gösteren kanıtlar da literatüre sunulmuştur (32, 120). Ayrıca, kinoadan elde edilen saponinlerin nonspesifik immüniteyi uyarmak amacıyla immünolojik adjuvan olarak kullanılabilmesine ilişkin çalışmalar da gündemdedir (31). Ancak kinoadan elde edilen fitik asitin besin kalitesine olumlu ya da olumsuz etkisi sistematik düzeyde araştırılmamıştır (32). Kinoanın beş farklı türünde, fitik asit konsantrasyonu 10,5-13,1 mg/g aralığında bulunmuş; söz konusu miktarların arpa (9,7-11,6 mg/g) , mısır (8,9-9,9 mg/g), pirinç (8,9 mg/g) ve buğdayın (6,2-13,5 mg/g) fitik asit içeriğine yakın olduğu da rapor edilmiştir (161).

2.8.7. Kinoanın Metabolik Etkileri – Prelinik Çalışmalar

Yirmi birinci yüzyılın başlıca tahılları arasında gösterilen kinoanın nitelikli besin ögesi kompozisyonuyla birlikte biyoaktif fitokimyasal içeriğinin zenginliği, araştırmacıları, kinoanın potansiyel sağlık etkilerine dair çalışmaya yöneltmiştir. Çeşitli teröpatik özelliklerinin vurgulandığı güncel araştırmalarla birlikte fonksiyonel besin olarak anılmaya başlanan kinoanın özellikle fitokimyasal bileşenleri, söz konusu etkilerin oluşmasından sorumlu tutulmaktadır. Fitosteroller, saponinler, fitoekdisteroidler, betalainler, izoflavonlar, fagopritoller, skualen, lektinler, flavonol glikozitleri, polisakkaritler, karotenoidler ve peptitler kinoadaki başlıca biyoaktif fitokimyasallar olarak tanımlanmıştır (31-34). Bahsedilen biyoaktif bileşiklerin, çoğunlukla in vitro çalışmalarda, sınırlı sayıda da in vivo hayvan çalışmasında antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiobezite, antidiyabetik, hipokolesterolemik, antikarsinojenik, antialerjik, nöroprotektif, antiaterosklerotik,

immunomodulator, gastroprotektif aktiviteleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin inhibisyonu gibi etkileri keşfedilmiştir (30-38).

Toplam antioksidan potansiyelin dört farklı yöntemle değerlendirildiği karşılaştırılmalı bir çalışmada, tüm yöntemlerde psödo-tahılların antioksidan potansiyelinin, pirinç ve karabuğday gibi bazı tahıllara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (162). Kinoa tohumlarından ekstrakte edilen polisakkaritlerin ve bazı alt fraksiyonlarının olası antioksidan aktiviteleri keşfedilmiş ve aynı çalışmada güçlü immunoregulator etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (37). Oksidatif stres oluşturulan ratlarda, kinoa tohumlarıyla desteklenen diyetin plazmadaki ve bazı organlardaki oksidatif sürece etkisini değerlendiren bir çalışmada, plazma malondialdehit düzeyinde ve antioksidan enzimlerin aktivitesinde ve lipit peroksidasyonunda azalma sağlanmış; kinoa tohumlarının, plazma, kalp, böbrek, testisler, akciğerler ve pankreasın antioksidan kapasitelerini geliştirebileceği gösterilmiştir (163). Kinoa'dan elde edilen saponin fraksiyonlarının mürin makrofaj hücrelerinde, antiinflamatuvar aktivitesi değerlendirilmiştir. Bazı saponin fraksiyonları, inflamasyon aracısı olan nitrik oksidin üretiminde doza bağımlı azalma sağlarken; TNF- α ve interlökin-6'nın da aralarında olduğu inflamatuvar sitokinlerin salınımını da inhibe etmiştir (38).

Kinoadaki bazı fenolik bileşiklerin α -amilaz ve α -glükosidaz enzimlerinin aktivasyonunu inhibe edebileceği gösterilmiş; bu açıdan intestinal glikoz emiliminin ve dolayısıyla postprandiyal gliseminin daha iyi kontrol edilmesinde etkili olabilecekleri ifade edilmiştir (36). Kinoa protein hidrolizatının, in vitro dipeptidil peptidaz IV inhibisyonunu sağladığı gösterilmiş ve serum glikoz konsantrasyonunun düşürülmesinde fonksiyonel rol oynayabileceği vurgulanmıştır (155). Kinoa, insanların diyetinde fitoekdisterooidlerin en zengin kaynaklarından biri olup; tohumları 138-570 $\mu\text{g/g}$ ekdisterooid içermektedir (31, 33). Kinoa fitoekdisterooidlerinin %62-90'ını oluşturan 20HE'nin memeli metabolizmasındaki fizyolojik etkilerine dair bulgular sınırlı olsa da in vitro ve in vivo çalışmalarda özellikle glikoz metabolizması, adipozite ve enerji homeostazında etkin rol oynayabileceği gösterilmiştir (39-41). Yüksek yağlı diyetle obezite ve hipergliseminin tetiklendiği C57BL/6J farelerde, 13 hafta boyunca 20HE (10 mg/kg) desteği, adipozitede azalma ve İD'de iyileşme

sağlarken; söz konusu gelişmelere, hepatik fosfoenol pirüvat karboksikinaz ve glukoz-6-fosfataz enzimlerinin ekspresyonunda azalma ve viseral yağ dokusundan üretilen adiponektin konsantrasyonundaki artış eşlik etmiştir (41). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, 3 hafta süresince 20 HE ile zenginleştirilmiş kinoa ekstraktı (Q) ya da tek başına 20HE suplementasyonu, glikoz oksidasyonu, enerji harcaması ve fekal yolla lipid atımında artış sağlayarak enerji homeostazını regüle etmiştir (39). Farelerde Q ya da tek başına 20HE suplementasyonunun, düşük yağlı ya da yüksek yağlı diyetle 3 hafta süresince sağlandığı çalışmada, adipoz doku depolarındaki gelişimsel değişiklikler ve adipozitlere özgü genlerin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Yüksek yağlı diyet alan grupta, tek başına 20HE ya da Q suplementasyonu vücut ağırlığını etkilemeden adipoz doku gelişimini azaltmıştır. Adipoz dokuya özgü bu etki, adipozit büyüklüğünde görülen azalmayla birlikte epididimal adipoz dokuda, aralarında lipoprotein lipaz ve fosfoenol pirüvat karboksikinazın da bulunduğu lipid depolanmasında görevli bazı genlerin ekspresyonunda görülen azalmaya bağlanmıştır. Yüksek yağlı diyetin iskelet kaslarında UCP mRNA gen ekspresyonunda neden olduğu azalmayı ise hem Q hem de 20HE suplementasyonu düzeltmiştir. Ayrıca Q desteğiyle, yüksek yağlı diyetin beyaz adipoz dokuda transkripsiyonunu tetiklediği çeşitli inflamasyon ve İD belirteçlerinin [monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), interlökin-1 β (IL-1 β), CD68, toll benzeri reseptör-4 (TLR4)] mRNA ekspresyon düzeylerinde azalma sağlanmıştır (40). İn vitro modellerde ayrıca 20HE'nin, iskelet kası hücrelerinde anabolik PI3K/AKT sinyalizasyon yolağının aktivasyonunu sağlayacak şekilde gen ekspresyonunu etkilediği ve protein sentezinde artış sağladığı; diğer bir çalışmada ise C57BL/6 farelerde subkutan yolla sağlanan 20HE'nin bazı kas dokularında artış sağladığı gösterilmiştir (164, 165).

Kazein (kontrol grubu), kinoa ve amarantın, 15 gün boyunca ratların diyetlerinin temel protein kaynağını oluşturduğu (miktar olarak tüm diyetin %20'si) deneysel bir çalışmada, kinoa grubunda postprandiyal glikoz ve plazma trigliserit düzeyindeki azalma anlamlı düzeyde olmazken ($p>0,01$); TC düzeyindeki azalmanın, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kinoa ve amarant gruplarında anlamlı olduğu (her iki grup için $p<0,01$) gösterilmiştir (42). Erkek Wistar ratların bir kısmının diyetine %31

oranında fruktoz eklenerek kurgulanan deneysel bir modelde, bahsedilen diyetle kinoa tohumları eklenmesinin çeşitli biyokimyasal parametreler üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Fruktozun kontrol diyetine eklenmesi (310 g/kg mısır nişastası ve 310 g/kg fruktozdan oluşan örüntü) plazma HDL-C düzeylerinde anlamlı derecede azalmaya neden olurken ($p<0,05$), kinoa tohumlarının diyetle eklenmesiyle (310 g/kg mısır nişastası, 310 g/kg kinoa tohumundan oluşan örüntü) bu azalma durdurulmuştur. Kontrol grubuyla (620 g/kg mısır nişastası içeren diyet) karşılaştırıldığında, kinoa grubunda serum TC düzeyinde (%26, $p<0,05$), LDL-C düzeyinde (%57, $p<0,008$) ve trigliserit düzeyinde (%11, $p<0,05$) etkin bir azalma sağlanmıştır. Ayrıca kinoa grubunda serum glikoz düzeyindeki azalma da anlamlı düzeyde (%10, $p<0,01$) olmuştur (44).

Erkek obez farelerde, kontrol diyetindeki karbonhidrat kaynaklarının yerine kırmızı kinoanın eklendiği diyetin 8 haftalık uygulama periyodu sonunda, obez gruba göre hepatik steatoz, plazma lipit profili ve inflamatuvar-oksidatif stres durumunda iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir. Kinoa grubunda, obez gruba kıyasla plazma TC, LDL-C ve okside-LDL düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğu hatta ilgili verilerin zayıf grubun verileriyle benzediği, protein karbonil konsantrasyonunda ise anlamlı derecede düşüş olduğu gösterilmiştir. Karaciğerde TC birikimi ve hepatik steatoz tablosunun kinoa grubunda zayıf gruba benzerliği dikkat çekerken; ilgili değerlendirmelerin obez gruba göre anlamlı derecede iyi olduğu rapor edilmiştir (43).

2.8.8. Kinoanın Metabolik Etkileri – Klinik Çalışmalar

Kinoa tüketiminin metabolik etkilerini değerlendiren klinik çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Yaşları 50-65 ay arasında değişen, Ekvador-Quito'da kreşe giden, aileleri düşük gelirli, beslenme yetersizliği olan 40 erkek çocuğun, 15 gün süresince kinoa unundan yapılan lapa veya içecekleri günlük tüketimi sonucunda, plazma IGF-1 konsantrasyonunda anlamlı düzeyde artış görülmüştür ($p<0,05$). Kinoadan hazırlanan besinler, bu yaş grubundaki çocukların günlük enerji gereksinmesinin %40'ını; protein alımı için günlük önerilen güvenilir alım düzeyinin %30'unu karşılayacak miktarda ve iki öğünde sağlanmıştır (137).

Yaşları 18-45 arasında değişen, yirmi iki öğrenciden oluşan bir çalışma popülasyonunda, otuz gün süresince tahıl barı formunda kinoanın günlük tüketimi (19,5 g kinoa/gün), TC, trigliserit ve LDL-C düzeylerinde anlamlı derecede azalma sağlarken; kan glikoz düzeyi, kan basıncı ve vücut ağırlığını etkilememiştir (46).

Postmenopozal hafif şişman kadınlarda (yaş=61±7 yıl, n=35), kinoa gevreğinin ya da mısır gevreğinin 4 hafta süresince (her ikisi 25 g/gün) tüketiminin sağlandığı prospektif çift kör bir çalışmada, serum trigliserit, tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*, TBARS) ve serum E vitamini konsantrasyonlarında her iki grupta da anlamlı derecede azalma gözlemlenmiştir. Diğer yandan, serum TC ve LDL-C düzeylerindeki azalma ile indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyindeki artış, kinoa gevreği grubunda anlamlı düzeyde olmuştur (45).

Sağlıklı yetişkinlerde yapılan randomize çift kör çapraz bir çalışmada (n=40, 50-75 yaş arası), 28 gün boyunca standart diyetle birlikte, günlük iki kez 15 g kinoalı bisküvi (60 g kinoa unu/100 g ürün karışımı) tüketiminin vücut ağırlığı kaybı, BKİ, TC ve LDL-C konsantrasyonu ve TC:HDL-C oranında anlamlı düzeyde azalma sağladığı rapor edilmiştir (47).

Kinoa ve Çölyak Hastalığı

Prolamini düşük konsantrasyonda içeren ve gluten içeren tahıllarla filogenetik bağının uzak olması nedeniyle glutensiz tahıl olarak kabul edilen kinoanın; in vitro çalışmalarda, Codex Alimentarius Komisyonunu'nun glutensiz ürünler tanımına (gluten içeriği <20 mg/kg) uyduğu gösterilmiş ve çölyak hastaları için alternatif bir besin olabileceği ileri sürülmüştür (31, 166). Diğer yandan kinoanın gliadine özgü T hücre hatlarını ve diğer immün yanıtları uyarma potansiyeli araştırılmakta olan bir konudur (31).

İn vitro bir çalışmada, farklı agro-iklimsel bölgelerden alınan 15 kinoa çeşidinin olası çölyak-toksik epitoplalarının konsantrasyonu ölçülmüş; çölyak hastalarının duodenal biyopsi örneklerinin kültüründe, epitoplara yönelik oluşturduğu olası immün yanıtlar değerlendirilmiştir. On beş kinoa çeşidinden ikisinde, bazı çölyak

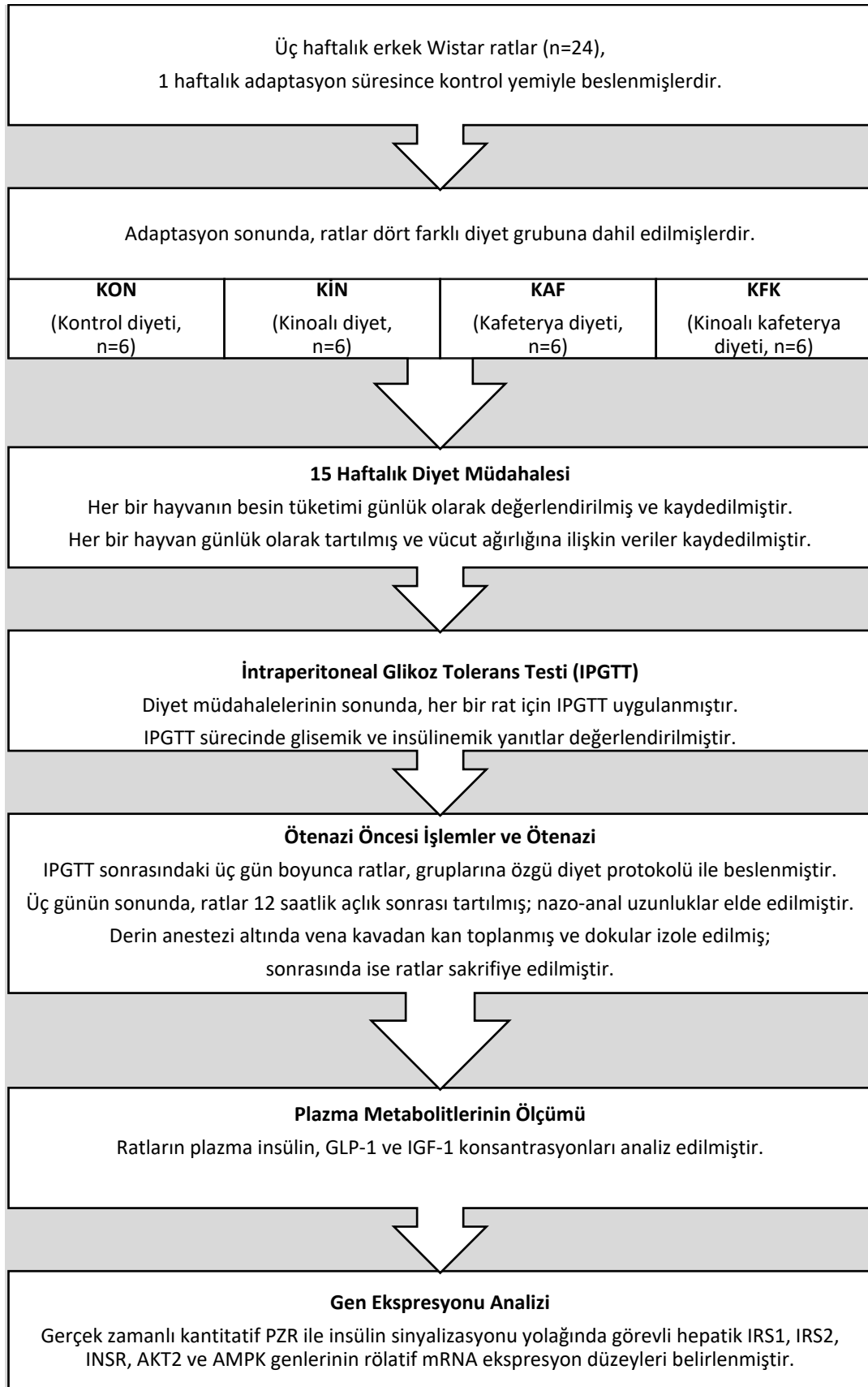
hastalarında, doğuştan ve sonradan kazanılan immün yanıtları tetikleyebilecek nitelikte olan çölyak-toksik epitoplarının varlığı gösterilmiştir (167). Bununla birlikte in vivo veri olmadan, çölyak hastalarında kinoa tüketiminin etkilerini öngörmenin hatalı bir yaklaşım olacağı ifade edilmiş, kinoanın aminoasit profili (prolin ve glutamin) ve prolamin subfraksiyonlarının araştırılmasına ihtiyaç duyulduğu vurgulanmış, in vivo çalışmalarda, çölyak hastalarında kinoanın bütün bir besin formunda tüketiminin değerlendirilmesinin gerekli olduğunun altı çizilmiştir (167). Bu çıkarımlar gözetilerek, kinoanın çölyak hastalarında bütün besin formunda tüketiminin in vivo etkilerinin çalışılacağı bir araştırma tasarlanmıştır. Yetişkin 19 çölyak hastasının (medyan yaş=59 yıl, medyan BKİ=23 kg/m², glutensiz diyet uygulama süresi medyan değeri = 9 yıl), glutensiz diyet programıyla birlikte 6 hafta süresince günlük 50 g kinoa tükettikleri bir çalışmanın sonunda, hastaların serolojik ve gastrointestinal semptomları değerlendirilmiştir. Çölyak hastalarında kinoanın glutensiz diyete eklenmesi tolere edilmiş, hastalığın progresyonu olumsuz yönde etkilenmemiş; hatta çalışma sonunda hastaların gastrointestinal bulguları normal değerlere yaklaşmıştır. Çalışma başlangıcında villus yüksekliğinin kript derinliğine oranı 2,8:1 iken; çalışma sonunda bu oran 3:1'e çıkmış (normal aralık = 5:1 – 3:1); yüzey enterosit hücre yüksekliği 28,76 µm'den 29,77 µm'e yükselmiş (normal aralık = 29 – 34 nm); her 100 enterosit için intra-epitelyal lenfosit sayısı 30,3'ten 29,7'ye gerilemiştir (<20 'den düşük olması normal kabul edilmektedir). Ayrıca çalışma sonunda, hastalarda ılımlı düzeyde hipokolesterolemik etki de gözlemlenmiştir (166).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya ilişkin deneysel protokol ve prosedürler, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun, 10.01.2018 tarihli toplantısında 18/007 karar numarası ile onaylanmıştır (Bkz. EK-1). Çalışmanın tüm süreci, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne uygun biçimde yürütülmüştür. Araştırmanın bütçesi ise, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin, TDK-2018-8222 proje kodlu desteği ile karşılanmıştır (Bkz. EK-2).

3.1. Araştırma Tasarımı

Araştırma, 03.10.2018 – 03.07.2019 tarihleri arasında yürütülmüş ve tamamlanmıştır. Ratların üretilmesi, yetiştirilmesi, bakımı ve beslenmesini sağlayacak fiziki alt yapı, gerekli ekipmanlar ve hizmet desteği için, Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (DEKAM) Deney Hayvanları Üretim ve Barındırma Birimleri'nden yararlanılmıştır. Çalışmaya ilişkin diyet müdahaleleri, İntraperitoneal Glikoz Tolerans Testi (IPGTT) gibi deneysel prosedürler ve anestezi altında kan alma, doku ve organ diseksiyonları ile ötenazi işlemlerinin tamamı DEKAM bünyesindeki birimlerde gerçekleştirilmiştir. Plazma örneklerinin kullanılmasıyla yapılan analizler ve ölçümlerde, Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi'nin (GENKÖK) laboratuvarları ve alt birimlerinden destek alınmıştır. Plazma örnekleri, izole edilen doku ve organlar, ileri analizler için DEKAM ve GENKÖK bünyelerinde sağlanan teknik destekle saklanmakta ve korunmaktadır. Çalışmaya ilişkin deneysel tasarım ve prosedürler ise, Şekil 3.1.'de özetlenmektedir.



Şekil 3.1. Çalışmaya ilişkin deneysel tasarım ve prosedürler.

3.2. Hayvanlar

Çalışmada kullanılan sütten yeni kesilmiş, 3 haftalık erkek Wistar ratlar (n=24), Erciyes Üniversitesi DEKAM Üretim ve Barındırma Birimleri'nden temin edilmiştir. Ratlar, oda sıcaklığının $23\pm 3^{\circ}\text{C}$ aralığında olduğu, 12:12 aydınlık ve karanlık döngüsünün sağlandığı (aydınlatma araçlarının akşam 19:00'da kapatıldığı), nemliliğin kontrol edildiği ve havalandırma koşullarının uygun olduğu bir ortamda barındırılmıştır. Yem tüketimine ilişkin bireysel ve doğru kayıtlar elde edilebilmesi için çalışma periyodu boyunca, her bir hayvan tek bir standart kafeste barındırılmıştır.

Her bir hayvan için diyet örüntüleri ve su, 15 haftalık çalışma süresince ad libitum sağlanmıştır. Her bir hayvan, SF-400A model mutfak terazisi (0,1 grama duyarlı) ile günlük olarak tartılmış ve ratların vücut ağırlıklarına ilişkin kayıtlar elde edilmiştir. Her bir hayvanın besin tüketimleri günlük olarak değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir. Ratlar diyet gruplarına randomize edilmeden önce, adaptasyon sürecinin gereği olarak 1 hafta boyunca kontrol yemiyle beslenmişlerdir.

3.3. Diyet Müdahaleleri

Ratlar, 1 haftalık adaptasyon süreci sonunda, gruplar arasında başlangıç vücut ağırlığının benzerliğini sağlayacak bir randomizasyonla, 4 farklı gruba (KON: Kontrol yemi, n=6; KİN: Kinoa ve kontrol yemi, n=6; KAF: Kafeterya diyeti ve kontrol yemi, n=6; KFK: Kafeterya diyeti ve kinoalı yem, n=6) dahil edilmiştir.

KON grubundaki ratlara, D10012G pürifiye diyet kompozisyonuyla uyumlu bir diyet örüntüsü (kontrol yemi, normal yem) sağlanmıştır (168). KİN grubundaki ratlar ise, D10012G kompozisyonuna göre hazırlanan diyetin içeriğindeki mısır nişastası, maltodekstrin ve sükroz içeriklerinin %50'sinin yerine beyaz kinoanın eklenmesiyle (315 g kinoa/1000 g yem) ile oluşturulan yemi (kinoalı yem) tüketmişlerdir (44). KAF grubundaki ratlara, çalışma süresince besin ögesi yetersizliğini önlemek amacıyla verilen kontrol yemiyle birlikte; özellikle enerji, yağ, şeker ve tuz içeriği yüksek olan, 10 farklı insan yiyeceğinden (kavrulmuş tuzlu yer fıstığı, yulafli bisküvi, peynirli mısır cipsi, patates cipsi, kakao kremalı bisküvi, peynirli kraker, sütlü çikolata, sütlü çikolata

kaplı karamelli bar, tam yağlı taze kaşar peyniri, sütlü çikolatalı bisküvi) 5 tanesi günlük olarak sunulmuştur. KFK grubundaki ratlara ise insan yiyecekleriyle birlikte kinoalı yem de sağlanmıştır. Tablo 3.1.'de ise, kontrol diyeti (KON), kinoalı diyet (KİN) ve kafeterya diyeti yiyeceklerinin enerji, makro besin ögeleri ve sodyum içerikleri ifade edilmektedir.

Tablo 3.1. Kontrol diyeti, kinoalı diyet ve kafeterya diyeti grubundaki insan yiyeceklerinin enerji, makro besin ögeleri ve sodyum içerikleri ortalamaları.

Enerji ve Besin Ögeleri	Kontrol Diyeti (KON)		Kinoalı Diyet (KİN)		Kafeterya Diyeti Yiyecekleri	
	g (%)	kcal (%)	g (%)	kcal (%)	g (%)	kcal (%)
Karbonhidrat	64	63,90	54,43	54,62	51,22	42,93
Protein	20	20,30	25,36	25,50	9,32	7,81
Yağ	7	15,80	8,76	19,88	26,12	49,26
Enerji (kcal/g diyet)	3,96		3,93		4,84	
Doymuş yağ asitleri (g/100 g diyet)	1		0,66		11,87	
Şeker (g/100 g diyet)	10		6,30		21,28	
Posa (g/100 g diyet)	5		8,67		3,27	
Sodyum (mg/100 g diyet)	316		230		364	

Kafeterya diyetinde çeşitliliği sağlamak için, her gün kafesteki yiyeceklerin her biri başka bir yiyecekla değiştirilmiştir. Ratların diyet örüntüsü içinde sağlanan yiyeceklerin tartımında doğru veriler elde edebilmek için kafeslerin tabanındaki talaşlar her gün tartım işleminin hemen sonrasında değiştirilmiş ve diğer gün için verilecek yeni yiyecekler, temiz talaşların üzerine bırakılmıştır. Tablo 3.2.'de KAF grubunun diyet örüntüsünün oluşturulmasında kullanılan 10 çeşit yiyeceğin enerji ve besin ögelerine ilişkin ortalama verileri yer almaktadır. Ratlara söz konusu yiyeceklerden beş tanesi her gün farklı kombinasyonda sunulmuştur.

Tablo 3.2. Kafeterya diyetiyle sağlanan yiyeceklerin enerji ve besin öğeleri kompozisyonu.*

Yiyecekler**	Enerji (kkal)	Karbonhidrat (g)	Protein (g)	Yağ (g)	Doymuş Yağ Asitleri (g)	Şeker (g)	Posa (g)	Sodyum (mg)
Kavrulmuş tuzlu yer fıstığı	5,76	0,17	0,22	0,44	0,08	0,04	0,10	1,60
Yulafli bisküvi	4,50	0,66	0,06	0,17	0,09	0,22	0,05	3,60
Peynirli mısır cipsi	5,00	0,57	0,07	0,26	0,11	0,02	0,04	4,28
Patates cipsi	5,49	0,52	0,06	0,35	0,16	0,01	0,04	4,80
Kakao kremalı bisküvi	5,09	0,60	0,05	0,27	0,12	0,35	0,03	2,40
Peynirli kraker	4,53	0,61	0,06	0,20	0,10	0,07	0,03	10,00
Sütlü çikolata	5,40	0,56	0,08	0,31	0,16	0,46	0,02	0,16
Sütlü çikolata kaplı karamelli bar	4,40	0,68	0,05	0,16	0,09	0,63	0,01	1,60
Tam yağlı taze kaşar peyniri	3,50	0,01	0,24	0,28	0,17	0,05	0,00	7,00
Sütlü çikolatalı bisküvi	4,72	0,74	0,05	0,18	0,10	0,30	0,01	0,94

* Yiyeceklerin 1 gramındaki enerji ve besin öğeleri içerikleri/miktarları ifade edilmektedir.

**Yiyeceklerin enerji ve besin öğeleri içeriği, paketlerin üzerindeki besin etiketleri ve üretici firmalardan elde edilmiştir.

3.4. İnterperitoneal Glikoz Tolerans Testi (IPGTT)

On beş haftalık çalışma periyodunun sonunda ratların 12 saatlik gece açlığını takiben, IPGTT uygulamasına başlanmıştır (25, 169, 170). Uygulama öncesinde ratlar tartılmış, her bir rat için 2 g/kg vücut ağırlığı miktarına denk gelen konsantrasyonda D-glikoz, falkon tüplerde fosfat salin çözeltisinde (*Phosphate Buffered Saline, PBS*) çözdürülerek, steril glikoz solüsyonları elde edilmiştir (25, 40, 169, 170). Elde edilen glikoz solüsyonları, peritoneal kaviteye insülin şırıngalarıyla bolus enjekte edilmiştir. Ölçüm zamanları arasında, ratlar kafeslerine bırakılmış ve IPGTT süresince ratların suya erişimleri sağlanmıştır.

Uygulama süresince, kuyruk venlerinin kanatılmasıyla elde edilen bir damla kanın ($\approx 5 \mu\text{l}$) damlatıldığı striplerin glikometreye (ACCU-CHEK Active, Roche Diabetes Care, Germany) okutulmasıyla kan glikoz konsantrasyonları elde edilmiştir (171). Kan glikoz konsantrasyonları, glikoz yüklemesinden önce (0. dk), 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçülmüş ve her bir rat için toplam beş kez kan glikoz düzeyi ölçümü yapılmıştır (25, 169, 170, 172). IPGTT periyodunda aynı zamanda insülin yanıtının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için, kuyruk kan damarlarının işlem öncesinde dilate edilmesinden sonra, sağım (*milking*) tekniğiyle, kuyruk lateral veninden üç kez (0. dk, 30. dk ve 60. dk), yaklaşık 50 μl hacminde kan alınmış ve alınan kanlar EDTA'lı ependorf tüplere toplanmıştır (171, 172).

IPGTT sürecine ait beş kan glikoz konsantrasyonunun oluşturduğu eğrinin altında kalan toplam alan, trapezoid kuralı uygulanarak hesaplanmış ve her bir diyet grubu için yapılan hesaplama aracılığıyla glikoz toleranslarının yorumlanması sağlanmıştır. Bahsedilen yöntem, üç plazma insülin konsantrasyonunun oluşturduğu eğrinin altında kalan toplam alanın (*GraphPad Prism Version 8.0, San Diego, CA, USA*) hesaplanması için de kullanılmıştır.

3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Ötenazi sonrası ratlardan alınan örneklerde özellikle glikoz homeostazı ile ilgili ölçümlerde/hesaplamalarda sapma ya da hataların (bias) oluşumunun engellenmesi amacıyla, ötenazi işlemleri ratların IPGTT prosedürlerinin tamamlanmasından üç gün sonra gerçekleştirilmiştir. Bu süreçte ratların beslenmesinde yine gruplara özgü diyet protokolleri uygulanmıştır. Ratlar, 12 saatlik açlık sonrası ötenazi günü tartılmış ve karbondioksit anestezisi altında sakrifiye edilmiştir. Derin anestezisi altında, rat dorsal yatış pozisyonunda tutulup, deri ve abdomen duvarı kesildikten sonra açığa çıkarılan vena kavadan kan toplanmıştır. Kanların toplanmasından sonra, karaciğer, pankreas, mide, sol böbrek, ince bağırsak, kalp, beyin izole edilmiştir. Dokular çıkarıldıktan sonra, %4'lük formaldehit solüsyonunda tespit edilmiş; formaldehitte 72 saat bekletildikten sonra parafin blok tekniğine göre bloklanmıştır.

Heparinli tüplere toplanmış olan kanın plazma kısımlarının eldesi için, tüpler 10,000 rpm'de (4°C, 15 dk) santrifüj edilmiş (Heraeus Megafuje 16R Cenrifuge, Thermo Scientific, USA) ve sonraki analizler için -80°C'de saklanmak üzere, plazmalar geniş bir sıcaklık aralığına dayanıklı olan polipropilen kriyoviyal tüplere (Greiner Bio-One; 2 mL) dikkatlice pipetlenmiştir.

3.6. Mürinometrik Özelliklere İlişkin Ölçümlerin Yapılması

Hayvanlar anestezisi etkisindeyken, burun ve anüs arasındaki mesafe, esnemeyen mezurla ölçülmüş ve nazo-anal uzunluklar (cm) elde edilmiştir. Ayrıca, eş zamanlı olarak ratlar tartılmış ve hayvanların vücut ağırlıkları verileri kaydedilmiştir (173, 174). İnsanlardaki BKİ değerlendirmesine benzer şekilde, ratlarda da obezitenin değerlendirilmesi amacıyla Lee İndeksi geliştirilmiştir (175). İndeks değerinin 310'dan büyük olması durumunun obeziteye işaret ettiği savunulmuş ve bazı araştırmacılar indeksi, ratlarda obezitenin derecelendirilmesi amacıyla kullanmıştır (173, 174, 176, 177). Lee İndeksinin hesaplanması için kullanılan formül ise aşağıda ifade edilmektedir (173, 175, 177).

$$\text{Lee İndeksi } (\sqrt[3]{\text{g/cm}}) = \frac{\sqrt[3]{\text{Vücut Ağırlığı (g)}}}{\text{Nazo-anal Uzunluk (cm)}} \times 1000 \quad (3.1.)$$

Ratlarda, adipozite indikatörleri ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilen Beden Kütle İndeksi (BKİ) değerinin, 0,68 g/cm²'den büyük olmasının obeziteyi karşıladığı savunulmaktadır (173). Ratlarda BKİ değerinin hesaplanması için Formül 3.2.'den yararlanılmıştır (173, 178).

$$\text{Beden Kütle İndeksi (g/cm}^2\text{)} = \text{Vücut Ağırlığı (g)} / \text{Nazo-anal Uzunluk (cm}^2\text{)} \quad (3.2.)$$

3.7. Plazma Metabolitlerinin Ölçümü

Ratların plazma insülin konsantrasyonları, Rat İnsulin ELISA kitleri (SunRed Bio, Şangay, Çin); plazma GLP-1 konsantrasyonları, Rat GLP-1 ELISA kitleri (SunRed Bio, Şangay, Çin); plazma IGF-1 konsantrasyonları ise IGF-1 Rat ELISA kitleri (SunRed Bio, Şangay, Çin) aracılığıyla üretici firmanın yönergeleri takip edilerek, *Sandwich-ELISA* yöntemiyle duplike analiz edilmiştir (179). Analizlerden önce tüm örnek ve reaktiflerin oda sıcaklığında olmaları sağlanmıştır. Plate bünyesindeki her kuyucuğa toplam 100 µL miktarını karşılayan 40 µL serum, 10 µL biyotinli antibody, 50 µL yaban turpu peroksidaz enzimi (*Horseradish Peroxidase Enzyme*, HRP) bağlı streptavidin eklenmiştir. Plate, sealing membran ile kapatılmış ve 2,5 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Distile suyla yıkama solüsyonu (wash solution) 30 kat seyreltilmiş; yani 30x solüsyon hazırlanmış ve membran 5 kez yıkanmıştır. Her yıkamadan sonra, membran yavaşça çıkarılıp sıvı tamamen uzaklaştırılmıştır. Plate ters çevirilip, kurutma kağıdında kurutulmuştur. Sonrasında her bir kuyucuğa 50 µL Kromojen A ve 50 µL Kromojen B solüsyonu eklenmiştir. Plate, oda sıcaklığında 30 dk karanlıkta bekletilmiştir. Her bir kuyucuğa 50 µL stop solution eklenmiş ve reaksiyon durdurulmuştur. Bu aşamada, mevcut mavi renk hızlıca sarıya dönmüştür. Stop solution eklendikten sonra 15 dk içinde ölçüm yapılmıştır. Analizler sonunda elde edilen metabolit konsantrasyonlarıyla orantılı olan absorbanslar 450 nm dalga boyunda, plaka okuyucu ile (Promega GloMax-Multi Detection System, Fisher Scientific, Kanada) okunmuştur.

Ratların açlık glikoz ve insülin değerlerinin kullanılmasıyla, İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*, HOMA-IR), β Hücre Fonksiyonunun Homeostatik Model Değerlendirmesi (*Homeostatic Model Assessment of β -cell Function*, HOMA- β) ile Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*, QUICKI) hesaplanmıştır.

İnsan metabolik fizyolojisinde insülin direncinin/duyarlılığının değerlendirilmesinde, klemp temelli ölçümlere göre uygulaması daha pratik olan, güçlü alternatif ölçümler olarak rutinde kullanılan HOMA-IR ve QUICKI ölçütlerinin, hayvan modellerinde de güçlü tanımlayıcılar olarak kullanılabilecekleri vurgulanmaktadır (172, 180). Bahsedilen ölçütlerin, Wistar ratlarda validasyonu da yapılmıştır (181, 182). Matthews ve ark. (183) tarafından tanımlanan HOMA-IR formülasyonu Formül 3.3.'te ifade edilirken; Katz ve ark.(184) tarafından geliştirilen QUICKI formülasyonu, Formül 3.4.'te açıklanmaktadır.

Pankreatik beta hücrelerinin işlevselliğinin yorumlanmasında yaygın şekilde kullanılan HOMA- β indeksi aracılığıyla, glikoza yanıt verme yeterliliği ya da şiddeti değerlendirilebilmektedir (26, 185-187). Yine Matthews ve ark. (183) tarafından geliştirilen HOMA- β formülasyonu, Formül 3.5.'te ifade edilmektedir.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık İnsülin Düzeyi } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık Glikoz Düzeyi (mmol/L)}] / 22,5 \quad (3.3.)$$

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{Açlık İnsülin Düzeyi } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{Açlık Glikoz Düzeyi (mg/dL)}] \quad (3.4.)$$

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{Açlık İnsülin Düzeyi } (\mu\text{U/mL})] / [\text{Açlık Glikoz Düzeyi (mmol/mL)} - 3,5] \quad (3.5.)$$

3.8. Gen Ekspresyonu Analizi

3.8.1. RNA İzolasyonu

Ratların karaciğer dokularından, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda QIAzol Lysis Reagent (QIAGEN, Germantown, ABD) kullanılarak total RNA izole edilmiştir. Protokol şu şekilde işlemiştir: Karaciğer doku örneği (100 mg), 2 mL'lik

ependorf tüpe konulmuş ve 1 ml QIAzol Lysis Reagent eklenerek doku homojenize edilmiştir. Homojenize edilmiş doku için 0,2 ml kloroform eklenmiş, ependorf tüp dikkatlice alt üst edilip, 15 saniye vorteks yapılmıştır. İki dakikalık oda sıcaklığı inkübasyonu sonrasında karışım 12,000 x g'de, 15 dk, +4 °C'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda üstte oluşan renksiz aköz faz, yeni 1,5 ml'lik ependorf tüpe alınmıştır. Aköz faz üzerine 1:1 oranında izopropanol eklenip, kısa vorteks yapılmış; sonrasında 12,000 x g'de, 10 dk, +4 °C'de santrifüj yapılmıştır. Oluşan süpernatant (santrifüj sonrası üstte kalan sıvı) dikkatli bir şekilde aspire edilmiştir. RNA peleti (RNA çökeltisi) üzerine, 1 ml QIAzol Lysis Reagent için 1 ml %75'lik etanol eklenip 7,500 x g'de, 5 dk, +4 °C'de santrifüj yapılmıştır. Oluşan süpernatant tamamen aspire edilmiş, RNA peletinden alkolün tamamen uzaklaştırılması için, pelet oda sıcaklığında 5 dk bekletilmiştir. RNA peletine 30 µl RNase free water (QIAGEN, Germantown, ABD) eklenerek pelet resüspanse edilmiştir. Son olarak mRNA konsantrasyonu NanoDrop 2000 spektrofotometre (Thermo Scientific, Wilmington, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Sonraki analizlerde kullanılacak zamana kadar RNA örnekleri -80 °C'de saklanmaktadır.

3.8.2. cDNA İzolasyonu

İzole edilen total RNA'nın, Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) analizlerinde kullanılacak olan tamamlayıcı deoksiribonükleik asite dönüşümü (Complementary Deoxyribonucleic Acid, cDNA), RT² First Strand Kit (QIAGEN, Germantown, ABD) aracılığıyla kit protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Öncelikle genomik DNA (gDNA) kontaminasyonunu gidermek için, her bir RNA örneği için Tablo 3.3.'teki gDNA eliminasyon karışımı hazırlanmıştır. 0,2 mL'lik ependorflara 3 µl RNA koyulmuştur. Tablo 3.3.'te içeriği açıklanan karışım, her bir örneğe 7 µl olarak eklenmiştir. Sonraki aşamada ependorflar dikkatlice alt üst edilmiş ve karışımlar santrifüj edilmiştir.

Tablo 3.3. gDNA eliminasyon karışımı.

Bileşenler	Miktar (1 reaksiyon için)	Miktar (25 reaksiyon için)
Buffer GE	2 µl	50 µl
Nuclease-free water	5 µl	125 µl
<i>Toplam</i>	7 µl	175 µl

gDNA eliminasyon karışımı içeren örnekler 42°C'de 5 dk inkübasyona bırakılmıştır. Sonrasında Tablo 3.4.' teki ters transkripsiyon karışımı hazırlanmış ve bahsedilen karışım (10 µl), gDNA eliminasyon karışımı (7 µl) içeren tüplere dağıtılmıştır. Hazırlanan tüpler, termal döngüleyicide (Thermal Cycler, SensoQuest, Germany) öncelikle 42°C'de 15 dk, hemen sonrasında 95°C'de 5 dk süresince inkübasyona bırakılmıştır. Ardından karışımlar, hızlıca buzun içine koyulup en az 1 dk bekletilmiştir. Her bir tüp üzerine 91 µl Nuclease free water eklenerek -20°C'de cDNA ürünleri saklanmıştır.

Tablo 3.4. Ters transkripsiyon karışımı.

Bileşenler	Miktar (1 reaksiyon için)	Miktar (25 reaksiyon için)
5 x Buffer BC3	4 µl	100 µl
Control P2	1 µl	25 µl
RE3 Reverse Transkriptase Mix	2 µl	50 µl
Nuclease-free water	3 µl	75 µl
<i>Toplam</i>	10 µl	250 µl

3.8.3. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Gerçek zamanlı kantitatif PZR için SYBR Green I Master Kit (Roche, İsviçre) ve hazır temin edilmiş IRS1, IRS2, AKT2, AMPK, INSR genleri ve housekeeping gen olarak Beta Aktin (ACTB) qPCR Assay kullanılmıştır.

Her bir primer assay için Tablo 3.5.'te gösterildiği gibi toplam 18 µl olan karışım 1,5 ml' lik ependorf tüp içerisinde hazırlanmıştır. Plate üzerindeki bir kuyucuk için olması gereken hacim 20 µl 'dir. 24 kuyucuk için hazırlanan miks 12'li çoklu pipet kullanılarak her bir kuyucuğa 18 µl olacak şekilde dağıtılmıştır. Daha sonra bahsedilen

karışımların üzerine 2 µl cDNA örnekleri dağıtılmıştır. Ardından plate üzeri şeffaf kapatıcı ile kapatılıp spin yapılmıştır. PZR amplifikasyonu için, LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazı (Roche, İsviçre) kullanılarak Tablo 3.6.'daki program uygulanmıştır. Cihaz aracılığıyla spesifik genler için elde edilen rölatif mRNA ekspresyon düzeyleri, Schmittgen ve Livak (188) tarafından tanımlanan $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu kullanılarak belirlenmiş ve house-keeping geni (ACTB) kullanılarak normalleştirilmiştir.

Tablo 3.5. Gerçek zamanlı PZR karışımı.

Bileşenler	Miktar (1 kuyucuk)	Miktar (24 kuyucuk)
SYBR Green Mastermix (2x)	10 µl	240 µl
Primer (40x)	0,5	12 µl
RNase Free Water	7,5 µl	180 µl
<i>Toplam</i>	18 µl	432 µl

Tablo 3.6. Roche LightCycler 480 II gerçek zamanlı PZR programı.

Döngü Aşamaları	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Pre-inkübasyon	95 °C	10 dakika	1 Döngü
Amplifikasyon	95 °C	15 saniye	45 Döngü
	60 °C	60 saniye	
Soğutma	60 °C	15 saniye	

3.9. Verilerin İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

Gruplardaki hayvan sayıları güç analiziyle ($\alpha=0,05$ ve %95 güç oranı için) belirlenmiş ve her grup için 6 adet olmak üzere toplam 24 ratın çalışmaya dahil edilmesi uygun görülmüştür.

Elde edilen veriler, SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, ABD) ve GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Yazılımı, Inc., San Diego, CA, ABD) kullanılarak analiz edilmiş ve görselleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama (\bar{X})±standart hata ($S_{\bar{X}}$) olarak ifade edilmiştir.

Günlük ortalama yem tüketimi, yem etkinliği katsayısı, enerji ve besin ögeleri alımına ilişkin bulgular ile ortalama vücut ağırlığı ve haftalık ağırlık kazanımına ilişkin veriler, Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi (*Repeated Measures Two-way ANOVA*) ile analiz edilmiştir. Söz konusu analizlerde "Diyet (D)" (KON, KİN, KAF, KFK), kobaylar arası faktörü (*Between-Subject Factor*) tanımlarken; "Zaman (Z)" (Ölçümlerin Yapıldığı Haftalar), kobayların kendi içindeki faktörünü/değişkenini (*Within-Subject Factor*) tanımlamıştır. Diyet grupları arasındaki çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni post-hoc testi uygulanmıştır. IPGTT sürecinde elde edilen ortalama kan glikoz konsantrasyonları ve insülin konsantrasyonlarına ilişkin veriler de Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi ile analiz edilmiştir. Söz konusu analizlerde "Diyet" (KON, KİN, KAF, KFK), kobaylar arası faktörü (*Between-Subject Factor*) tanımlarken; "Zaman" (*Ölçümlerin Yapıldığı Dakikalar*), kobayların kendi içindeki faktörünü/değişkenini (*Within-Subject Factor*) tanımlamıştır. Hem aynı ölçüm zamanlarında diyet grupları arasındaki çoklu karşılaştırmalar hem de grupların kendi içinde farklı ölçüm zamanları arasındaki çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD post-hoc testi uygulanmıştır.

Mürinometrik özelliklere ilişkin bulgular, IPGTT sürecinde sağlanan glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler, insülin sinyalizasyonu yolağında görevli bazı genlerin karaciğerdeki rölatif gen ekspresyonu düzeyleri ve glikoz homeostazıyla ilişkili bazı hormonların plazma konsantrasyonlarının diyet grupları arasındaki farklılıkları Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılarak araştırılmıştır. ANOVA ile belirlenen anlamlı farklılıklarda çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD post-hoc testi kullanılmıştır. Ayrıca mürinometrik özellikler, enerji ve çeşitli besin ögeleri alımları, glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler ve rölatif gen ekspresyonu düzeyleri arasındaki ilişkiler, verilerin normal dağılıma uygunluk durumu gözetilerek *Pearson* veya *Spearman* korelasyon katsayıları ile ifade edilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı ise $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Yem Tüketimi, Enerji ve Besin Öğeleri Alımına İlişkin Bulgular

Tablo 4.1.'de farklı diyet gruplarının, 15 haftalık çalışma sürecindeki toplam yem tüketimi (her bir grup için, diyet örüntüsünü oluşturan tüm besinlerin günlük tüketim miktarı ortalaması) miktarlarının anlamlı derecede farklı olduğu görülmektedir (D; $p < 0,0001$). Grupların yem tüketim miktarları, post hoc analizler sonrasında karşılaştırıldığında, KİN>KON>KAF>KFK şeklinde bir sıralama elde edilmektedir. KİN grubunun yem tüketim miktarı, KON grubunun yem tüketim miktarından anlamlı derecede yüksek olup ($p < 0,0001$); KAF ve KFK gruplarının yem tüketim miktarları, KON grubunun yem tüketim miktarından anlamlı derecede düşüktür (her ikisi için $p < 0,0001$). Ayrıca KİN grubunun yem tüketim miktarı, KAF grubunun yem tüketim miktarından anlamlı derecede yüksek olup ($p < 0,0001$); KFK grubunun yem tüketim miktarı, KİN ve KAF gruplarının yem tüketim miktarlarından anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla $p < 0,0001$ ve $p = 0,0001$). Çalışma süresi, yem tüketim miktarını (g/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p < 0,0001$); diğer bir ifadeyle yem tüketim miktarı zaman içinde farklılık göstermiştir. Diyet ve zaman etkileşimi, yem tüketim miktarını (g/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş; yani zaman içinde yem tüketiminde gözlemlenen farklılık, diyet grupları arasında da değişkenlik göstermiştir (DxZ; $p < 0,0001$) (Tablo 4.1.).

Ratların haftalık ortalama ağırlık artışlarının, haftalık tükettikleri ortalama yem (tüm diyet örüntüsünden sağlanan) miktarına oranlanmasıyla elde edilen yem etkinliği katsayısının (g VA/g yem/hafta) gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu gösterilmiştir (D; $p < 0,0001$). Söz konusu anlamlılığın, hangi gruplar arasındaki farklılıklardan kaynaklandığını araştıran post hoc analizlerde ise, KAF grubunun yem etkinliği katsayısının, KİN ve KON gruplarının yem etkinliği katsayılarından anlamlı miktarda yüksek olduğu (her ikisi için $p < 0,0001$); KFK grubunun yem etkinliği katsayısının ise KİN grubunun yem etkinliği katsayısından anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0,0001$) olduğu gösterilmiştir. Çalışma süresi, yem etkinliği katsayısını (g VA/g yem/hafta) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p < 0,0001$); diğer bir ifadeyle yem etkinliği

katsayısı zaman içinde farklılık göstermiştir. Zaman içinde yem etkinliği katsayısında (g VA/g yem/hafta) gözlemlenen farklılık, diyet grupları arasında da değişkenlik göstermiştir (DxZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Günlük ortalama enerji alım miktarı (kkal/gün), diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,01$). Post hoc analizler sonrasında, günlük ortalama enerji alım miktarını, gruplar arasında $KİN>KON=KAF>KFK$ şeklinde sıralamak mümkündür. Günlük ortalama enerji alım miktarının (kkal/gün) yalnızca KON ve KAF grupları arasında benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). Bunun yanında, KİN grubunun günlük enerji alım miktarının, KON grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu; KFK grubunun günlük enerji alım miktarının, KİN, KON ve KAF gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu; KAF grubunun günlük enerji alım miktarının da KİN grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$) görülmektedir. Çalışma süresi, günlük ortalama enerji alım miktarını (kkal/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p<0,0001$); diğer bir ifadeyle günlük enerji alımı, zaman içinde farklılık göstermiştir. Diyet ve zaman etkileşimi de günlük ortalama enerji alım miktarını anlamlı düzeyde etkilemiş; yani zaman içinde enerji alım miktarında (kkal/gün) gözlemlenen farklılık, diyet grupları arasında da değişkenlik göstermiştir (DxZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Günlük ortalama karbonhidrat alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama karbonhidrat alım miktarı, diyet grupları arasında $KON>KİN>KAF>KFK$ şeklinde sıralanmaktadır. KİN, KAF ve KFK gruplarında ortalama karbonhidrat alım düzeylerinin KON grubununkine kıyasla anlamlı miktarda düşük olduğu; KİN grubunda ortalama karbonhidrat alım düzeyinin, KAF ve KFK gruplarınıninkine kıyasla; KAF grubunda ortalama karbonhidrat alım düzeyinin ise KFK grubununkine kıyasla anlamlı miktarda yüksek olduğu görülmektedir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Çalışma süresi, günlük ortalama karbonhidrat alım miktarını (g/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p<0,0001$); diğer yandan karbonhidrat alım miktarının (g/gün) gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Günlük ortalama protein alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama protein alım miktarı, diyet grupları arasında $KİN>KON>KFK=KAF$ şeklinde sıralanmaktadır. $KİN$ grubunda ortalama protein alım miktarı, KON grubununkine kıyasla anlamlı derecede yüksek iken; KFK ve KAF gruplarında ortalama protein alım miktarları, KON grubununkine kıyasla anlamlı derecede düşük kalmıştır (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). $KİN$ grubunda ortalama protein alım miktarının ayrıca KFK ve KAF gruplarınınine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Ancak KFK ve KAF gruplarının ortalama protein alım miktarları benzerlik göstermektedir ($p>0,05$). Çalışma süresi, günlük ortalama protein alım miktarını (g/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p<0,0001$); diğer yandan protein alım miktarının (g/gün) gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Günlük ortalama yağ alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama yağ alım miktarı, diyet grupları arasında $KAF=KFK>KİN>KON$ şeklinde sıralanmaktadır. KAF , KFK ve $KİN$ gruplarında ortalama yağ alım miktarı, KON grubununkine kıyasla anlamlı derecede yüksekken (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$); KFK ve KAF gruplarının ortalama yağ alım miktarları benzerlik göstermektedir ($p>0,05$). Ayrıca hem KAF hem de KFK gruplarında ortalama yağ alım miktarlarının, $KİN$ grubunun ortalama yağ alım miktarından anlamlı düzeyde yüksek oldukları da görülmektedir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Çalışma süresi, günlük ortalama yağ alım miktarını (g/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p<0,0001$); diğer yandan yağ alım miktarının (g/gün) gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Karbonhidratın enerji alımına katkı yüzdesi, diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, karbonhidrat alımının enerjiye katkı yüzdesini, gruplar arasında $KON>KİN>KAF>KFK$ şeklinde sıralamak mümkündür. $KİN$, KAF ve KFK gruplarında karbonhidrat alımının enerjiye katkı yüzdesininin, KON grubununkine kıyasla; KAF grubunda karbonhidrat

alımının enerjiye katkı yüzdesinin, KİN grubununkine kıyasla; KFK grubunda ise karbonhidrat alımının enerjiye katkı yüzdesinin, KİN ve KAF gruplarınınine kıyasla anlamlı miktarda düşük olduğu gösterilmiştir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Çalışma süresi, karbonhidratın enerji alımına katkı yüzdesini (%) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p<0,001$); karbonhidratın enerji alımına katkı yüzdesinin (%) gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Proteinin enerji alımına katkı yüzdesi, diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, protein alımının enerjiye katkı yüzdeleri, gruplar arasında KİN>KON>KFK>KAF şeklinde sıralanmaktadır. KİN grubunda protein alımının enerjiye katkı yüzdesi, KON grubununkine kıyasla anlamlı miktarda yüksekken; KFK ve KAF gruplarında protein alımının enerjiye katkı yüzdeleri, KON grubununkine kıyasla anlamlı miktarda düşük kalmıştır (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Ayrıca, KİN grubunda protein alımının enerjiye katkı yüzdesinin, KFK ve KAF gruplarınınine kıyasla; KFK grubunda protein alımının enerjiye katkı yüzdesinin de KAF grubununkine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Çalışma süresi, proteinin enerji alımına katkı yüzdesini (%) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p<0,0001$); proteinin enerji alımına katkı yüzdesinin (%) gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Yağın enerji alımına katkı yüzdesi, diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, gruplar arasında yağ alımının enerjiye katkı yüzdeleri ise grupların karbonhidrat alımının enerjiye katkı yüzdesi sıralamasının tam tersi yönünde, yani KFK>KAF>KİN>KON şeklinde ifade edilmektedir. KFK, KAF ve KİN gruplarında yağ alımının enerjiye katkı yüzdeleri, KON grubununkine kıyasla; KFK grubunda yağ alımının enerjiye katkı yüzdesi, KAF ve KİN gruplarınınine kıyasla; KAF grubunda yağ alımının enerjiye katkı yüzdesi ise KİN grubunun ilgili değerininine kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Çalışma süresi, yağın enerji alımına katkı yüzdesini (%) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p=0,001$); yağın enerji alımına katkı yüzdesinin (%)

gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Günlük ortalama DYA alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama DYA alım miktarı, diyet grupları arasında KAF>KFK>KON>KİN şeklinde sıralanmaktadır. KAF grubunun günlük DYA alım miktarı, KON grubunun ilgili değerinin 6 katı, KİN grubunun ilgili değerinin 9,4 katı kadar bir miktar sağlarken; KFK grubunun günlük DYA alım miktarı, KON grubunun ilgili değerinin 5,3 katı, KİN grubunun ilgili değerinin 8,3 katı kadar bir miktar sağlamıştır (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Diğer yandan, KAF grubunda DYA alım miktarının, KFK grubununkine kıyasla; KON grubunda DYA alım miktarının da KİN grubununkine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Çalışma süresi, günlük ortalama DYA alım miktarını (g/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p<0,0001$); diğer yandan DYA alım miktarının (g/gün) gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Günlük ortalama şeker alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama şeker alım miktarı, diyet grupları arasında KAF>KFK=KON>KİN şeklinde sıralanmaktadır. KAF grubunda ortalama şeker alım miktarının, KFK, KON ve KİN gruplarınıninkine kıyasla anlamlı derecede yüksek; KİN grubunda ortalama şeker alım miktarının da KFK ve KON gruplarınıninkine kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Ayrıca, KFK ve KON gruplarında ortalama şeker alım miktarları benzerlik göstermektedir ($p>0,05$). Çalışma süresi, günlük ortalama şeker alım miktarını (g/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p<0,0001$); diğer yandan şeker alım miktarının (g/gün) gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.1.).

Günlük posa alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama posa alım miktarı, diyet grupları arasında, KİN>KON=KFK>KAF şeklinde (ortalama şeker

alım sıralamasının tam tersi) sıralanmaktadır. KİN grubunun ortalama posa alım miktarı, KON grubununkinin 1,9 katı; KFK grubununkinin yaklaşık 2 katı; KAF grubununkinin ise 2,7 katı kadar bir miktar sağlamıştır (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). KAF grubunda ortalama posa alım miktarı hem KON hem de KFK gruplarının ortalama posa alım miktarlarından anlamlı derecede düşük kalmıştır (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). KFK grubunun ortalama posa alım miktarı KON grubunun ortalama posa alım miktarından farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Çalışma süresi, günlük ortalama posa alım miktarını (g/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p < 0,0001$); diğer yandan posa alım miktarının (g/gün) gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p < 0,0001$) (Tablo 4.1.).

Günlük sodyum alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (D; $p < 0,05$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama sodyum alım miktarı, diyet grupları arasında, $KAF > KON > KİN = KFK$ şeklinde sıralanmaktadır. KAF grubunda ortalama sodyum alım miktarı, KON, KİN ve KFK gruplarınıninkine kıyasla anlamlı derecede yüksekken; KİN ve KFK gruplarında ortalama sodyum alım miktarı, KON grubununinkine kıyasla anlamlı derecede düşük kalmıştır (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). KFK grubunun sodyum alım miktarının ise, KİN grubunun sodyum alım miktarına benzediği gösterilmiştir ($p > 0,05$). Çalışma süresi, günlük ortalama sodyum alım miktarını (g/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p < 0,0001$); diğer yandan sodyum alım miktarının (g/gün) gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (DXZ; $p < 0,0001$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Diyet gruplarının günlük ortalama yem tüketimi, yem etkinliği katsayısı, enerji ve besin öğeleri alımlarının karşılaştırılması.

Diyet Değişkenleri	KON (n=6)		KİN (n=6)		KAF (n=6)		KFK (n=6)		D (p)	Z (p)	DxZ (p)
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$			
Toplam yem tüketimi (g/gün)	25,14 ^a	0,60	27,18 ^b	0,37	22,81 ^c	0,41	20,93 ^d	0,54	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Yem etkinliği katsayısı (g VA/g yem/hafta)	0,60 ^{ab}	0,12	0,51 ^a	0,09	0,81 ^c	0,11	0,74 ^{bc}	0,13	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Enerji alımı (kkal/gün)	99,57 ^a	1,37	106,80 ^b	1,18	96,31 ^a	1,28	88,20 ^c	1,17	0,0036	<0,0001	<0,0001
Karbonhidrat alımı (g/gün)	16,09 ^a	0,22	14,78 ^b	0,16	12,26 ^c	0,22	10,22 ^d	0,17	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Protein alımı (g/gün)	5,03 ^a	0,07	6,47 ^b	0,15	3,66 ^c	0,06	3,89 ^c	0,08	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Yağ alımı (g/gün)	1,76 ^a	0,02	2,39 ^b	0,03	3,61 ^c	0,04	3,53 ^c	0,05	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Karbonhidratın enerji alımına katkısı (%)	64,16 ^a	0,00	54,62 ^b	0,00	50,71 ^c	0,38	46,21 ^d	0,35	<0,0001	0,0002	<0,0001
Proteinin enerji alımına katkısı (%)	20,15 ^a	0,00	25,50 ^b	0,00	15,22 ^c	0,15	17,47 ^d	0,21	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Yağın enerji alımına katkısı (%)	15,78 ^a	0,00	19,88 ^b	0,00	33,89 ^c	0,35	36,32 ^d	0,46	<0,0001	0,001	<0,0001
Doymuş yağ asitleri alımı (g/gün)	0,25 ^a	0,00	0,16 ^b	0,00	1,50 ^c	0,02	1,33 ^d	0,03	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Şeker alımı (g/gün)	2,51 ^a	0,03	1,63 ^b	0,02	3,48 ^c	0,09	2,64 ^a	0,07	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Posa alımı (g/gün)	1,26 ^a	0,02	2,36 ^b	0,03	0,86 ^c	0,02	1,19 ^a	0,03	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Sodyum alımı (mg/gün)	79,45 ^a	1,09	68,50 ^b	1,62	87,00 ^c	1,49	68,49 ^b	1,47	0,0135	<0,0001	<0,0001

Veriler ortalama (\bar{X}) \pm ortalamanın standart hatası ($S_{\bar{X}}$) şeklinde ifade edilmektedir.

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti, **D(p):** Diyetin Etkisi, **Z(p):** Zamanın Etkisi, **DxZ (p):** Diyet ve Zaman Etkileşimi, **VA:** Vücut Ağırlığı

Farklı harf (a-d) taşıyan ortalama değerler, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır (p<0,05). Tüm veriler, diyetin etkisi, zamanın etkisi ve diyet ve zaman etkileşimi bakımından, Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve devamında Bonferroni post hoc testi ile analiz edilmiştir.

Deneysel diyet gruplarının toplam yem tüketim miktarları, ratların her bir 100 g vücut ağırlığı için (g/100 g VA/gün) karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılığın olduğu görülmüştür (D; $p < 0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, grupların toplam yem tüketimini (g/100 g VA/gün), $KIN = KON > KAF = KFK$ şeklinde sıralamak mümkündür. İlgili birim bazında, KİN grubunun yem tüketim miktarı, KON grubunun yem tüketim miktarından farklı olmayıp ($p > 0,05$); KFK grubunun yem tüketim miktarının da KAF grubununkine benzediği ($p > 0,05$) gösterilmiştir. Yine ilgili birim bazında KİN grubunun yem tüketim miktarının, KFK ve KAF gruplarının yem tüketim miktarlarından anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla $p < 0,0001$ ve $p = 0,0001$); KFK ve KAF gruplarının yem tüketim miktarlarının ise KON grubunun yem tüketim miktarından anlamlı derecede düşük olduğu (her ikisi için $p < 0,01$) belirlenmiştir. Çalışma süresi, yem tüketim miktarını (g/100 g VA/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş (Z; $p < 0,0001$); diğer bir ifadeyle yem tüketim miktarı, zaman içinde farklılık göstermiştir. Diyet ve zaman etkileşimi de yem tüketim miktarını (g/100 g VA/gün) anlamlı düzeyde etkilemiş; zaman içinde yem tüketiminde gözlemlenen farklılık, diyet grupları arasında da değişkenlik göstermiştir (DxZ; $p < 0,0001$) (Tablo 4.2.).

Diyet gruplarının günlük enerji alım düzeyleri, ratların her bir 100 g vücut ağırlığı için (kkal/100 g VA/gün) karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılığın olduğu belirlenmiştir (D; $p < 0,001$). Post hoc analiz değerlendirmeleri sonrasında, ilgili birim bazında KAF grubunun günlük enerji alım düzeyinin hem KON grubu hem de KFK grubunun ortalama enerji alım düzeylerine benzediği (her ikisi için $p > 0,05$); ancak KİN grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu ($p < 0,01$) gösterilmiştir. KFK grubunun günlük enerji alım düzeyinin, KON grubunun ortalama enerji alım düzeyine benzediği ($p > 0,05$); ancak KİN grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu ($p < 0,01$) gösterilmiştir. KİN ve KON gruplarının da ilgili değişken anlamında benzer olduğu görülmektedir ($p > 0,05$). Günlük ortalama enerji alımı, vücut ağırlığı bazında (kkal/100 g VA/gün) zaman içinde farklılık gösterirken (Z; $p < 0,0001$); çalışma sürecindeki farklılık diyet gruplarına göre de değişkenlik göstermektedir (DxZ; $p < 0,0001$) (Tablo 4.2.).

Diyet gruplarının karbonhidrat alım miktarları, ratların 100 g vücut ağırlığına karşılık gelen miktar tabanında (g/100 g VA/gün) değerlendirildiğinde, söz konusu değişkenin diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği bulunmuştur (D; $p < 0,0001$). Post hoc analizler sonrasında ise karbonhidrat alım miktarı (g/100 g VA/gün), gruplar arasında $KON = KİN > KAF = KFK$ şeklinde sıralanmıştır. Ayrıca, 100 g vücut ağırlığı birimi tabanında karbonhidrattan sağlanan enerji miktarının (kkal/100 g VA/gün) gruplar arasındaki anlamlı düzeydeki farklılığı (D; $p < 0,0001$) post hoc analizler sonrasında karşılaştırıldığında, yine $KON = KİN > KAF = KFK$ şeklinde bir sıralama elde edilmiştir. Çalışma süresi, hem "g/100 g VA/gün" hem de "kkal/100 g VA/gün" birimleri tabanında değerlendirilen karbonhidrat alım miktarlarını anlamlı düzeyde etkilemiş (her ikisi için Z; $p < 0,0001$); diğer yandan ilgili birimler tabanında değerlendirilen karbonhidrat alım miktarlarının gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (her ikisi için DXZ; $p < 0,0001$) (Tablo 4.2.).

Diyet gruplarının protein alım miktarları, ratların 100 g vücut ağırlığına karşılık gelen miktar tabanında (g/100 g VA/gün) değerlendirildiğinde, söz konusu değişkenin diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği (D; $p < 0,0001$) bulunmuştur. Post hoc analizler sonrasında ise protein alım miktarı (g/100 g VA/gün), gruplar arasında $KİN > KON > KFK = KAF$ şeklinde sıralanmıştır. Ayrıca, 100 g vücut ağırlığı birimi tabanında proteinden sağlanan enerji miktarının (kkal/100 g VA/gün) gruplar arasındaki anlamlı düzeydeki farklılığı (D; $p < 0,0001$) post hoc analizler sonrasında karşılaştırıldığında, yine $KİN > KON > KFK = KAF$ şeklinde bir sıralama elde edilmiştir. Çalışma süresi, hem "g/100 g VA/gün" hem de "kkal/100 g VA/gün" birimleri tabanında değerlendirilen protein alım miktarlarını anlamlı düzeyde etkilemiş (her ikisi için Z; $p < 0,0001$); diğer yandan ilgili birimler tabanında değerlendirilen protein alım miktarlarının gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (her ikisi için DXZ; $p < 0,0001$) (Tablo 4.2.).

Diyet gruplarının yağ alım miktarları, ratların 100 g vücut ağırlığına karşılık gelen miktar tabanında (g/100 g VA/gün) değerlendirildiğinde, söz konusu değişkenin diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu bulunmuştur (D; $p < 0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, yağ alım miktarı (g/100 g VA/gün), gruplar arasında

KFK=KAF>KİN>KON şeklinde sıralanmıştır. Ayrıca, 100 g vücut ağırlığı birimi tabanında yağdan sağlanan enerji miktarının (kkal/100 g VA/gün) gruplar arasındaki anlamlı düzeydeki farklılığı (D; $p<0,0001$) post hoc analizler sonrasında karşılaştırıldığında, yine KFK=KAF>KİN>KON şeklinde bir sıralama elde edilmiştir. Çalışma süresi, hem "g/100 g VA/gün" hem de "kkal/100 g VA/gün" birimleri tabanında değerlendirilen yağ alım miktarlarını anlamlı düzeyde etkilemiş (her ikisi için Z; $p<0,0001$); diğer yandan ilgili birimler tabanında değerlendirilen yağ alım miktarlarının gruplar arasındaki farklılığı zaman içinde de değişkenlik göstermiştir (her ikisi için DXZ; $p<0,0001$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Diyet gruplarının 100 g vücut ağırlığına göre günlük ortalama yem tüketimi, enerji ve makro besin öğeleri alımlarının karşılaştırılması.

Diyet Değişkenleri	KON (n=6)		KİN (n=6)		KAF (n=6)		KFK (n=6)		D (p)	Z (p)	DxZ (p)
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$			
Toplam yem tüketimi (g/100 g VA /gün)	10,30 ^a	0,75	11,44 ^a	1,20	8,64 ^b	0,88	8,54 ^b	0,89	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Enerji alımı (kkal/100 g VA/gün)	40,80 ^{ab}	1,24	45,01 ^a	2,06	36,56 ^b	1,53	35,99 ^b	1,55	0,0007	<0,0001	<0,0001
Karbonhidrat alımı (g/100 g VA /gün)	6,59 ^a	0,20	6,22 ^a	0,29	4,60 ^b	0,19	4,14 ^b	0,18	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Karbonhidrat alımı (kkal/100 g VA/gün)	26,38 ^a	0,80	24,92 ^a	1,14	18,40 ^b	0,74	16,56 ^b	0,71	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Protein alımı (g/100 g VA/gün)	2,06 ^a	0,06	2,71 ^b	0,14	1,40 ^c	0,06	1,60 ^c	0,08	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Protein alımı (kkal/100 g VA/gün)	8,24 ^a	0,25	10,84 ^b	0,55	5,58 ^c	0,24	6,40 ^c	0,31	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Yağ alımı (g/100 g VA/gün)	0,72 ^a	0,02	1,01 ^b	0,05	1,39 ^c	0,06	1,45 ^c	0,07	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Yağ alımı (kkal/100 g VA/gün)	6,49 ^a	0,20	9,07 ^b	0,42	12,48 ^c	0,58	13,04 ^c	0,60	<0,0001	<0,0001	<0,0001

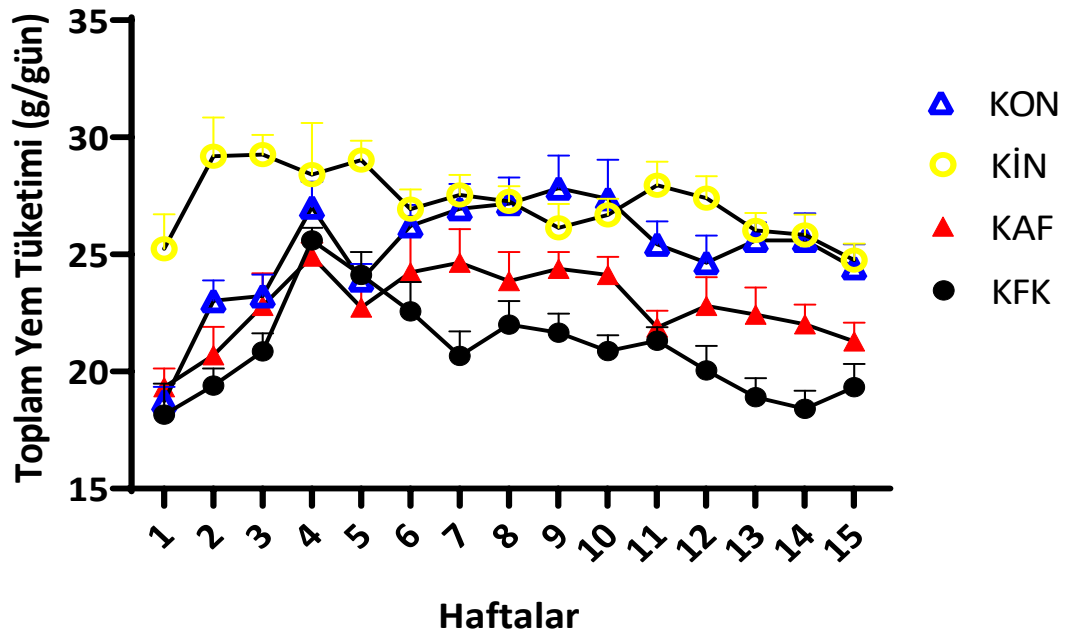
Veriler ortalama (\bar{X}) \pm ortalamanın standart hatası ($S_{\bar{X}}$) şeklinde ifade edilmektedir.

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti

D(p): Diyetin Etkisi, **Z(p):** Zamanın Etkisi, **DxZ (p):** Diyet ve Zaman Etkileşimi, **VA:** Vücut Ağırlığı

Farklı harf (a-d) taşıyan ortalama değerler, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0,05$). Tüm veriler, diyetin etkisi, zamanın etkisi ve diyet ve zaman etkileşimi bakımından, Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve devamında Bonferroni post hoc testi ile analiz edilmiştir.

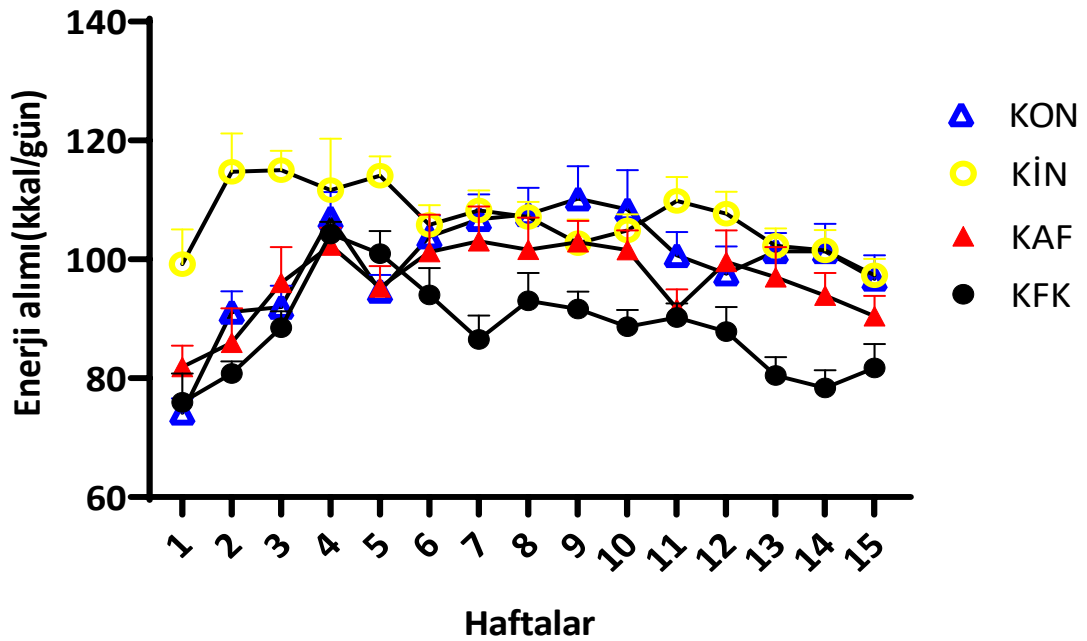
Kinoa grubunun yem tüketiminde haftalar içinde gözlemlenen değişiklikler, diğer grupların değişiklikleriyle karşılaştırıldığında daha dar bir aralıkta gerçekleşmiştir. İlk dört hafta yem tüketimi, KİN grubu hariç diğer grupların hepsinde hızlı bir artış eğilimi göstermiştir. En fazla yem tüketimi, KAF ve KFK grupları için 4. haftada gerçekleşirken; KON grubu için 9. haftada (4. haftadaki miktarına yakın) gerçekleşmiştir. KİN grubu, 2. haftada en yüksek yem tüketim miktarına ulaştıktan sonra, ilerleyen haftalar boyunca yem tüketiminde azalan bir eğilim göstermiştir. KFK grubunun, KAF grubuna kıyasla daha düşük olan yem tüketimi, özellikle 5. haftadan sonra belirginleşmiştir. KFK grubu, 4. ve 5. haftalar dışında; tüm çalışma süresince en düşük yem tüketim ortalamasına sahiptir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama yem tüketim miktarları.

Kinoa grubunun enerji alımında (kkal/gün), yem tüketiminde gözlemlenen duruma paralel şekilde, haftalar içinde gözlemlenen değişiklikler, diğer grupların süreçleriyle karşılaştırıldığında daha dar bir aralığı karşılayan miktarlara denk gelmiştir. KİN grubu, 2. haftada en yüksek enerji alım düzeyine ulaştıktan sonra, ilerleyen haftalar boyunca günlük enerji alımında azalan bir eğilim sergilemiştir. İlk dört hafta, başlangıca göre enerji alım miktarı, KİN grubu hariç diğer grupların

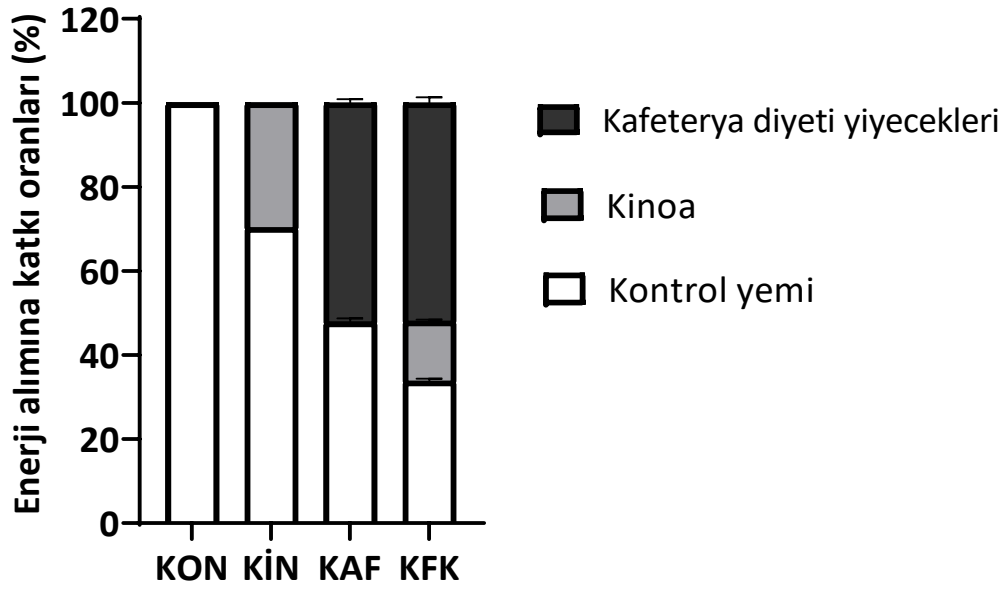
hepsinde hızlı bir artış eğrisi çizmiştir. Enerji alımının en yüksek olduğu zaman, KAF ve KFK grupları için 4. hafta iken; KON grubu için 9. hafta (4. haftadaki miktarına yakın) olmuştur. KFK grubunun enerji alım düzeyinin, KAF grubununkine göre düşük seyretmesi durumu, özellikle 5. haftadan sonra belirginleşmiştir. KFK grubu, 4. ve 5. haftalar dışında; tüm çalışma süresince en düşük enerji alım düzeyine sahiptir (Şekil 4.2.).



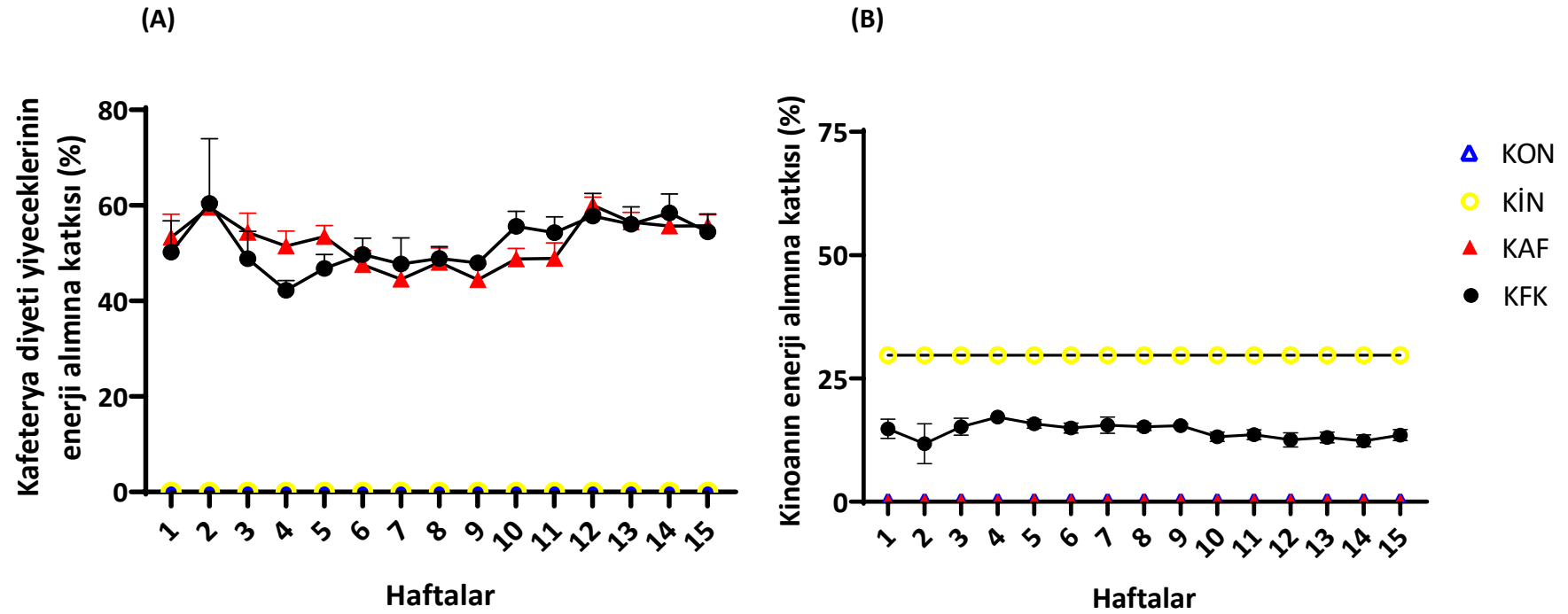
Şekil 4.2. Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama enerji alım miktarları.

Diyet gruplarında kafeterya diyeti yiyecekleri, kinoa ve kontrol yeminin enerji alımına katkı oranlarının günlük ortalamaları, Şekil 4.3.'te görselleştirilmiştir. Kafeterya diyeti yiyeceklerine diyet örüntülerinde yer verilen KFK ve KAF gruplarında, kafeterya diyetine özgü yiyeceklerden sağlanan enerjinin benzer olduğu (sırasıyla $51,97 \pm 1,35$, $52,16 \pm 0,85$; $p=1,000$) bulunmuştur. Standardizasyonu sağlanmış pelet kinoa ve yemin kullanıldığı KİN grubunda kinoanın enerji alımına katkı yüzdesi $29,68$ olup, çalışma süresince sabitken; diyet kompozisyonunda kinoa ve yemeye yer verilen KFK grubunda ise kinoanın enerji alımına katkı yüzdesi ortalama $14,27 \pm 0,39$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.3.). Diyet gruplarında çalışma periyodu boyunca,

kafeterya diyeti yiyecekleri ve kinoadan sağlanan enerjinin toplam enerji alımına katkı oranlarının haftalık değişimi ise Şekil 4.4.'te verilmiştir.

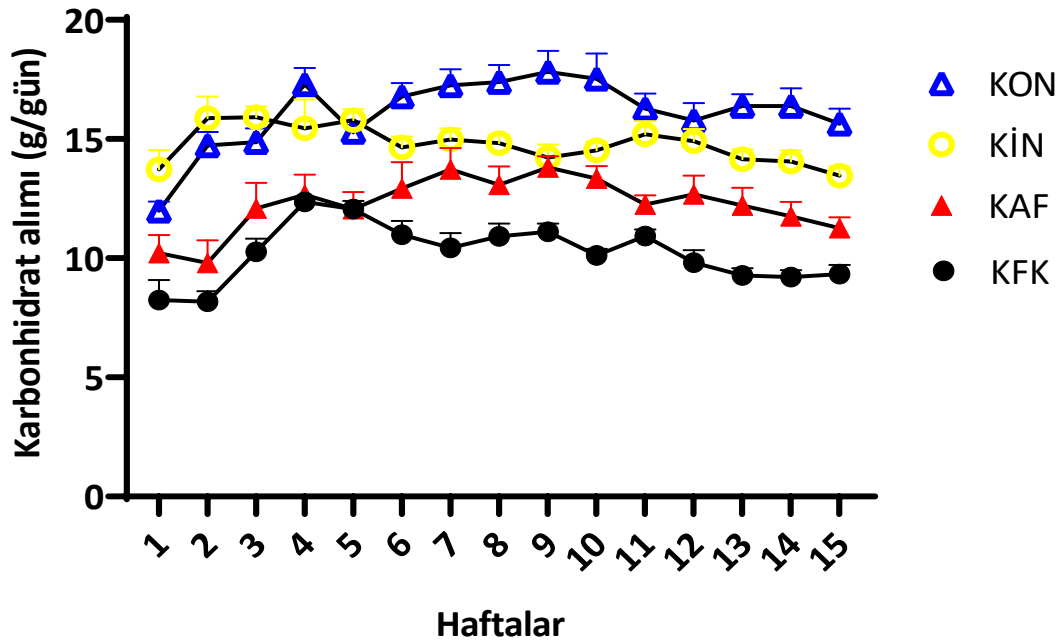


Şekil 4.3. Diyet gruplarında kafeterya diyeti yiyecekleri, kinoa ve kontrol yeminin enerji alımına katkı oranlarının günlük ortalamaları.



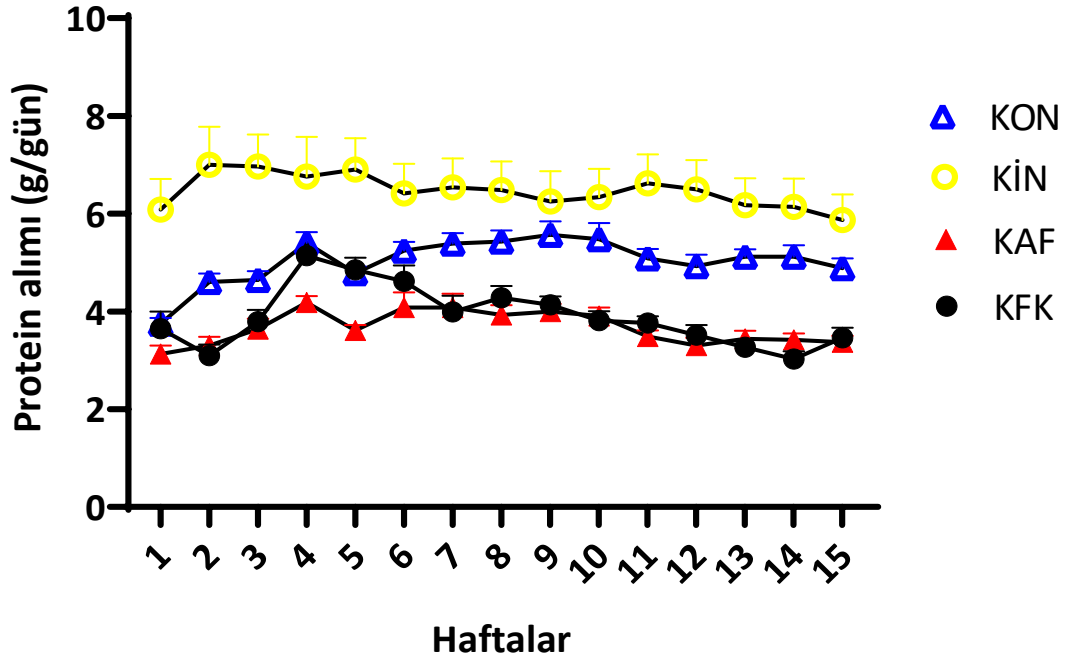
Şekil 4.4. Diyet gruplarında çalışma süresince (A) kafeterya diyeti yiyeceklerinin ve (B) kinoanın enerji alımına katkı oranları.

KİN grubunun günlük karbonhidrat alımı, diğer gruplara kıyasla çalışma süreci boyunca daha az değişkenlik göstermiştir. KAF ve KFK gruplarının karbonhidrat alım miktarları arasındaki fark ilk beş hafta, ilerleyen haftalarla karşılaştırıldığında daha az olup; sonraki haftalarda ise söz konusu fark düzenli olmayan bir rutinde artmış ya da azalmıştır (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama karbonhidrat alım miktarları.

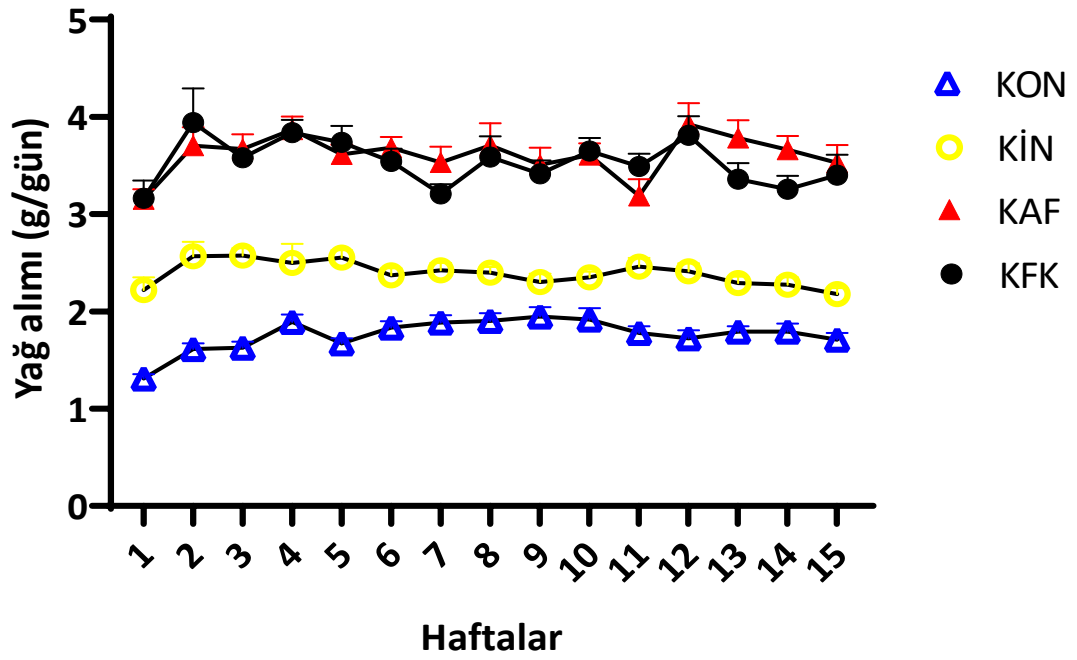
KİN grubu, çalışma süreci boyunca en yüksek ve diğer gruplara göre daha az değişikliğe uğrayan protein alımına sahiptir. Protein alımı açısından KİN grubu, KON grubuyla kıyaslandığında, fark ilk haftalarda (özellikle ilk 3 hafta) fazla olup; sonrasında fark düzensiz şekilde artmış ya da azalmıştır. KFK ve KAF gruplarının günlük protein alımları ise, çalışma haftalarının çoğunluğunda (4. ve 6. haftalar arası hariç) birbirlerine yakın değerleri sağlamış, hatta ilgili değerler çoğunlukla kesişmiştir (Şekil 4.6.).



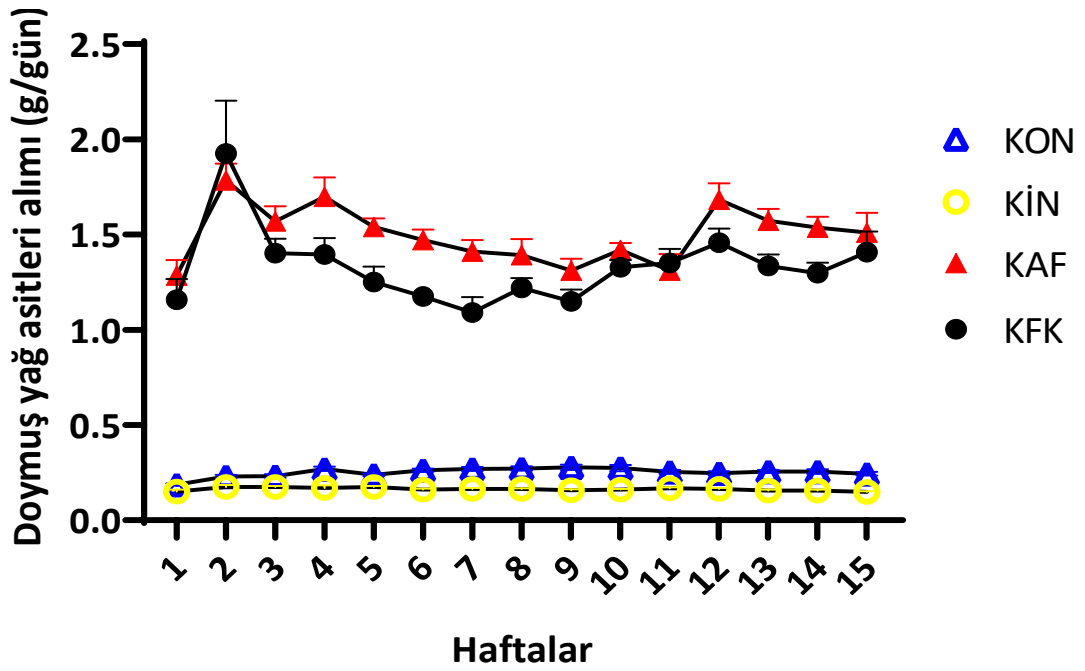
Şekil 4.6. Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama protein alım miktarları.

KON grubu çalışma periyodu boyunca en düşük yağ alımına sahip iken; KİN grubu, diğer gruplarla kıyaslandığında günlük yağ alımı açısından haftalar arasında daha az değişkenlik göstererek azalmıştır. KON grubu özellikle ilk dört hafta yağ alımını arttırmış; sonrasında yağ alımı nispeten küçük miktarlarda değişiklik gösteren doğrusal bir eğri çizmiştir. KFK ve KAF gruplarında diyet örüntüsüyle sağlanan ortalama yağ miktarları, haftalar bazında karşılaştırıldığında söz konusu miktarlar açısından iki grubun birbirlerine göre tutarsız düşüş ve artış eğrileri oluşturdukları; bazı haftalarda ise grupların benzer yağ alım miktarlarını sağladıkları görülmektedir (Şekil 4.7.).

KON ve KİN gruplarının doymuş yağ asitleri alım miktarları, kendi içlerinde haftalar bazında sabit miktarlarda kalırken; KFK ve KAF gruplarında söz konusu veri, haftalar bazında değişkenlik göstermektedir (Şekil 4.8.).



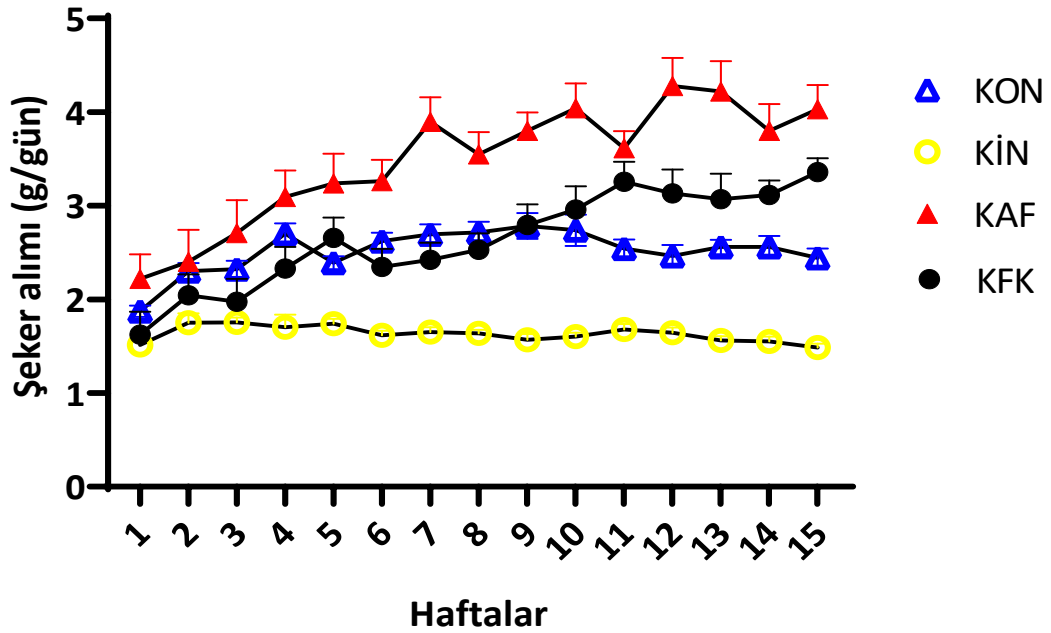
Şekil 4.7. Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama yağ alım miktarları.



Şekil 4.8. Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama doymuş yağ asitleri alım miktarları.

KİN grubunun şeker alımı, diğer gruplarla karşılaştırıldığında, çalışma haftalarının tümünde en düşük ve stabil verileri sağlamıştır. KAF grubunun şeker alımına ilişkin değerler, ilk 7 hafta içinde hızlı yükselen bir eğri çizmiş; sonraki

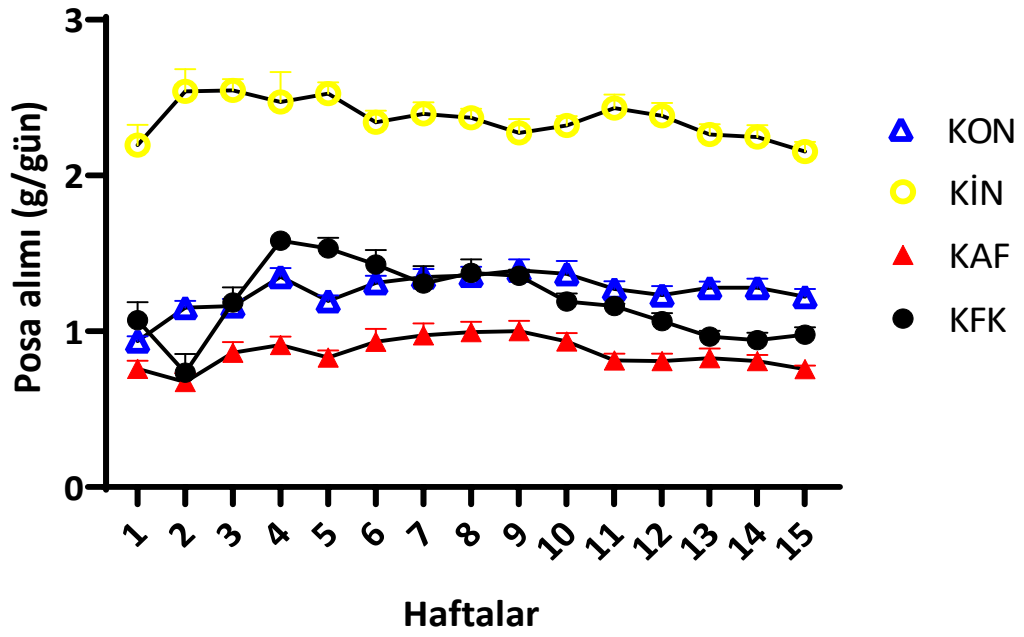
haftalarda ise grubun şeker alım miktarlarında ani düşüş veya yükselişler yaşanmasına rağmen, grup tüm çalışma periyodunun en yüksek şeker alım miktarı ortalamasını sağlamıştır. KFK grubuyla karşılaştırıldığında, 5. hafta dışında ilk 8 hafta daha yüksek şeker alım miktarlarını sağlayan KON grubu, 9. haftadan sonraki haftalarda daha düşük miktarda şeker almıştır (Şekil 4.9.).



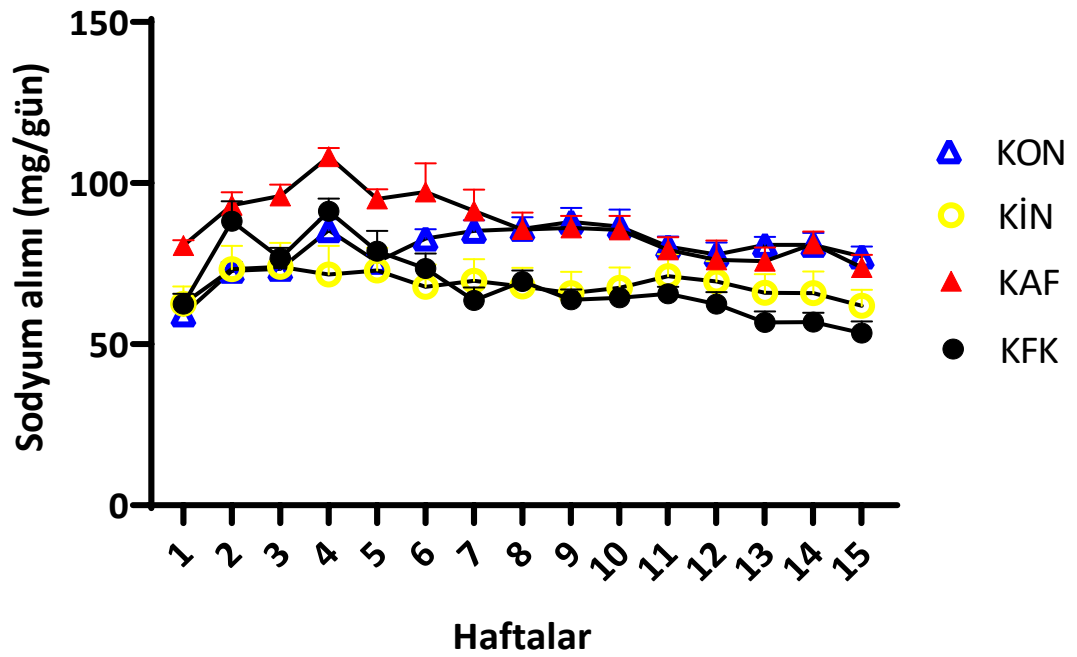
Şekil 4.9. Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama şeker alım miktarları.

Tüm haftalarda KİN grubunun posa alım miktarı, açık şekilde diğer grupların alım düzeylerinden fazla olurken; KAF grubunun posa alım miktarı da en düşük ortalamaları sağlamıştır. KFK ve KON gruplarında diyet örüntüsüyle sağlanan ortalama posa alım miktarları tüm süreç dikkate alındığında benzer olup; haftalar bazında karşılaştırıldığında, söz konusu miktarlar açısından iki grubun birbirlerine göre tutarsız düşüş ve artış eğrileri oluşturdukları görülebilmektedir (Şekil 4.10.).

KAF grubunun sodyum alım miktarı, ilk 4 haftada hızlı bir şekilde artarken; sonrasında alım miktarı genellikle azalma yönünde seyretmiş; ancak çalışma periyodu boyunca çoğunlukla en yüksek değerleri sağlamıştır. KFK grubu, ilk 4 haftada artıp azalan bir döngüde sodyum alım eğrisi çizerken; 4. haftadan sonra miktarlar, zamanla daha tutarlı şekilde azalmıştır (Şekil 4.11.).



Şekil 4.10. Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama posa alım miktarları.



Şekil 4.11. Diyet gruplarının çalışma süresince günlük ortalama sodyum alım miktarları.

4.2. Mürinometrik Özelliklere İlişkin Bulgular

Ratların çalışma başlangıcı ve sonundaki vücut ağırlıkları, çalışma sonunda ölçülen nazoanal uzunlukları, BKİ ve Lee İndeksi verileri, sol böbrek ve kalp ağırlıklarının ortalama değerleri, Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Diyet gruplarına atanan ratların çalışma başlangıcında ortalama vücut ağırlıklarının gruplar arasında benzer olduğu görülmektedir ($p=0,994$). Çalışma sonundaki vücut ağırlıklarının ortalama değerleri ise, gruplar arasında anlamlı derecede farklılık göstermiştir ($p<0,05$). KAF grubunun, deney sonunda en yüksek vücut ağırlığı ortalamasına ($416,17\pm 18,61$ g) ulaştığı; ilgili değişken açısından KON ve KİN gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek değerler sağladığı gösterilmiştir (her iki karşılaştırma için $p<0,05$). KON, KİN ve KFK gruplarının son vücut ağırlığı ortalamalarının ise birbirinden farklı olmadığı belirlenmiştir (ikili karşılaştırmaların her biri için $p>0,05$). Bununla birlikte, KFK grubunun çalışma sonundaki vücut ağırlığı ortalaması, KAF grubununkinden düşük olsa da söz konusu farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0,05$). Nazoanal uzunluk ortalamalarının, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklı olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Söz konusu anlamlılık ise yalnızca nazoanal uzunluk değerinin en yüksek olduğu KAF grubu ile en düşük olduğu KON grubu arasındaki farkın anlamlılığından kaynaklanmıştır ($p<0,05$). Lee İndeksi ve BKİ'ye ilişkin en düşük ortalama değerler KİN grubu için elde edilmiş; ancak Lee İndeksi ve BKİ ortalamalarının gruplar arasındaki farklılıklarının istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı belirlenmiştir (her iki karşılaştırma için $p>0,05$). Sol böbrek ağırlığı, deneysel diyet grupları arasında farklılık göstermezken ($p>0,05$); kalp ağırlığının diyet grupları arasında anlamlı derecede farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,05$). En yüksek kalp ağırlığı ortalamasını sağlayan KAF grubunun ilgili veri bazında, KİN ve KON gruplarının değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (her iki karşılaştırma için $p<0,05$); ancak KFK grubunun değerine kıyasla farklılık göstermediği ($p>0,05$) belirlenmiştir. Ayrıca, KFK, KİN ve KON gruplarının kalp ağırlığı ortalamalarının da benzer olduğu (ikili karşılaştırmaların her biri için $p>0,05$) görülmektedir (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Ratların diyet gruplarına göre mürinometrik özelliklerinin karşılaştırılması.

Mürinometrik Özellikler	KON (n=6)		KİN (n=6)		KAF (n=6)		KFK (n=6)		F; p
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	
Başlangıç vücut ağırlığı (g)	94,50	6,68	96,33	7,92	93,33	15,46	94,00	9,81	F=0,027; p=0,994
Son vücut ağırlığı (g)	346,50 ^a	18,28	339,67 ^a	8,73	416,17 ^b	18,61	370,17 ^{ab}	16,31	F=4,679; p=0,012
Nazoanal uzunluk (cm)	21,00 ^a	0,26	22,00 ^{ab}	0,52	22,67 ^b	0,33	21,33 ^{ab}	0,21	F=4,470; p=0,015
Lee İndeksi ($\sqrt[3]{g/cm}$)	333,94	4,31	317,86	7,52	329,22	4,80	336,23	4,62	F=2,238; p=0,115
BKİ (g/cm ²)	0,78	0,03	0,71	0,04	0,81	0,03	0,81	0,03	F=2,328; p=0,105
Sol böbrek ağırlığı (g)	1,26	0,11	1,29	0,07	1,45	0,11	1,48	0,07	F=1,493; p=0,247
Kalp ağırlığı (g)	1,01 ^a	0,04	1,05 ^a	0,01	1,32 ^b	0,08	1,15 ^{ab}	0,05	F=6,840; p=0,003

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti

F: Varyans analizi test istatistiği değeri

Farklı harf (a-d) taşıyan ortalama değerler, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır (p<0,05).

Tüm veriler Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve anlamlı derecedeki farklılık durumunda Tukey HSD post hoc testi ile analiz edilmiştir.

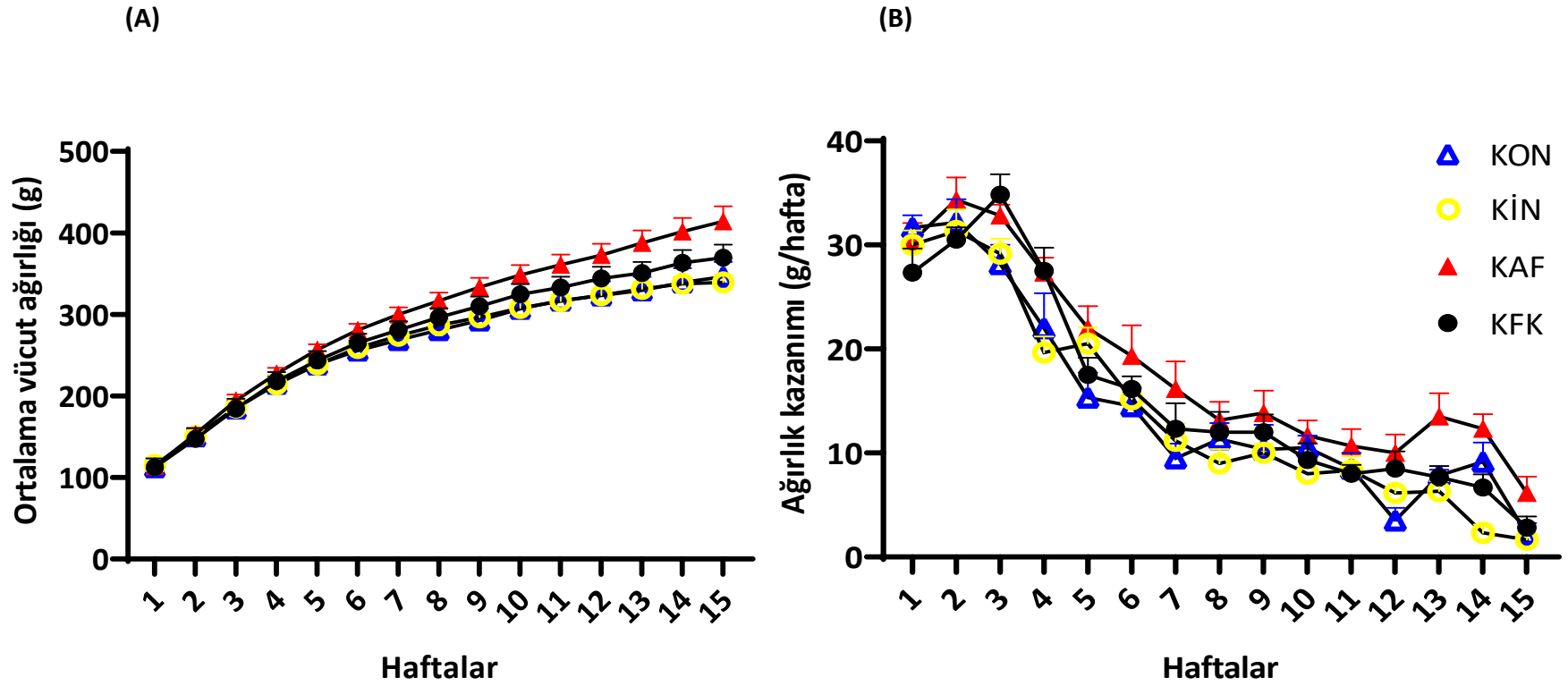
Ratların haftalık ortalamalarını dikkate alan ortalama vücut ağırlıkları ve ağırlık kazanımlarına ilişkin veriler, Tablo 4.4'te diyet grupları arasında karşılaştırılırken; ilgili verilerin 15 haftalık süreçteki değişimi Şekil 4.12.'de gösterilmiştir. KAF grubu, en yüksek ortalama vücut ağırlığı değerine ($297,47 \pm 9,80$ g) sahiptir. Ortalama vücut ağırlığı, diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermemektedir (D; $p > 0,05$). Çalışma süresi, ortalama vücut ağırlığını anlamlı düzeyde etkilemiş; diğer bir ifadeyle zamanın ilerlemesiyle birlikte ortalama vücut ağırlıklarında gözlemlenen artış (Şekil 4.12.A), her grubun kendi içinde istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmuştur (Z; $p < 0,0001$). Ayrıca, ilgili değişken için diyet-zaman etkileşiminin etkisinin de anlamlı düzeyde olduğu gösterilmiştir (DxZ; $p < 0,0001$) (Tablo 4.4.).

Haftalık ağırlık kazanımı ortalamalarının, diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği belirlenmiştir (D; $p < 0,05$). Ortalama ağırlık kazanımının en düşük olduğu grup KİN grubu iken; en yüksek olduğu grup KAF grubu olmuş; KİN grubunun ortalama ağırlık kazanımının KAF grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $13,92 \pm 1,07$ g, $18,24 \pm 1,03$ g; $p < 0,05$). İlgili değişken açısından, bu karşılaştırmanın dışındaki ikili karşılaştırmaların hiçbirinde farklılıklar istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.4.). Ağırlık kazanımı ortalamaları, zaman içinde azalan bir profil çizmiştir (Z; $p < 0,0001$). İlerleyen çalışma haftaları boyunca ortalama ağırlık kazanımlarında gözlemlenen azalma miktarı da diyet grupları arasında farklılık göstermiştir (DxZ; $p < 0,05$) (Tablo 4.4. ve Şekil 4.12.B). Ortalama vücut ağırlığının gruplar arasındaki farklılığı 14. ve 15. haftalarda anlamlılığa ulaşmış; bu durumun ortaya çıkışında KAF ve KİN gruplarının belirtilen zamanlarda ortalama vücut ağırlığı değerlerinin anlamlı derecedeki farklılığı (her iki zaman için $p < 0,05$) rol oynamıştır. Ağırlık kazanımı ortalamalarının gruplar arasındaki farklılığı ise 4. ve 14. haftalarda anlamlılık kazanmıştır. Dördüncü haftada KAF ve KİN gruplarının; 14. haftada ise yine KAF ve KİN grupları ile KİN ve KON gruplarının ağırlık kazanımı ortalamalarının anlamlı derecede farklı olduğu (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,05$) belirlenmiştir.

Tablo 4.4. Ratların ortalama vücut ağırlıkları ve ağırlık kazanımlarının diyet gruplarına göre karşılaştırılması.

Ölçümler	KON (n=6)		KİN (n=6)		KAF (n=6)		KFK (n=6)	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
Ortalama vücut ağırlığı (g)	264,14	8,01	265,13	7,58	297,47	9,80	276,30	8,75
Diyet için p= 0,1374; Zaman için p <0,0001; Diyet x Zaman için p<0,0001								
Ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta)	14,44 ^{ab}	1,08	13,92 ^a	1,07	18,24 ^b	1,03	15,54 ^{ab}	1,09
Diyet için p=0,0138; Zaman için p <0,0001; Diyet x Zaman için p=0,0279								

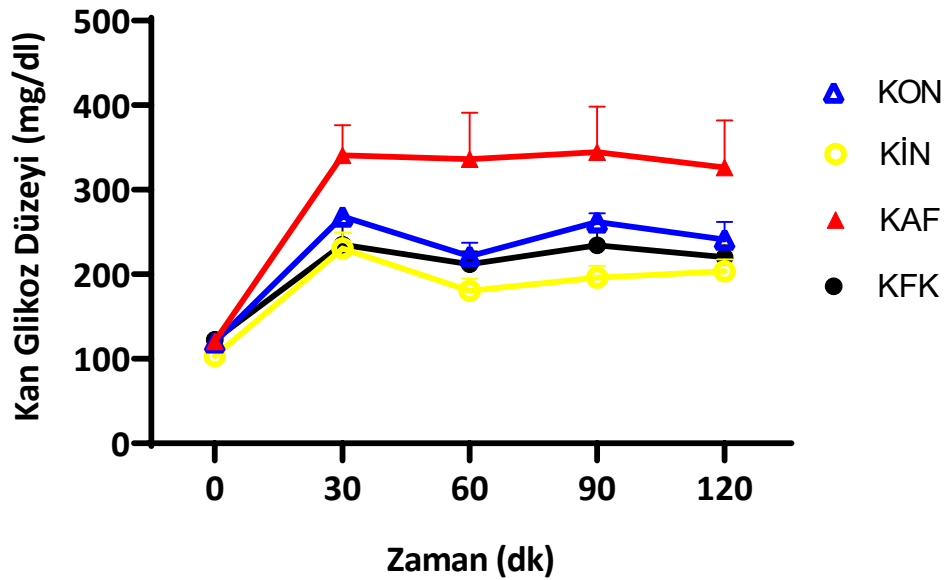
KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti
Farklı harf (a-d) taşıyan ortalama değerler, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır (p<0,05).
Tüm veriler diyetin etkisi, zamanın etkisi ve diyet ve zaman etkileşimi bakımından, Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve anlamlı derecedeki farklılık durumunda Tukey HSD post hoc testi ile analiz edilmiştir.



Şekil 4.12. Ratların çalışma süresince (A) ortalama vücut ağırlığı ve (B) ağırlık kazanımı değişimleri.

4.3. IPGTT Sürecinde Elde Edilen Glisemik Yanıt ve İnsülin Profiline İlişkin Bulgular

Ratlara 12 saatlik açlık sonrasında, bolus glikoz solüsyonu intraperitoneal yolla enjekte edilmiştir. Her bir rat için, glikoz yüklemesi öncesinde (0. dk) ve yükleme sonrasındaki 30, 60, 90 ve 120. dakikalardaki kan glikoz düzeyleri verilerini dikkate alan IPGTT aracılığıyla glisemik yanıt eğrileri oluşturulmuştur. İki saatlik periyotta, glisemik yanıtı en fazla olan gruptan en aza doğru bir sıralama yapıldığında; KAF>KON>KFK>KİN şeklinde bir sıralama gözlemlenmiştir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıt eğrileri.

IPGTT aracılığıyla elde edilen veriler kullanılarak; hem aynı ölçüm zamanlarında deney gruplarının glisemik yanıtları arasındaki farklılıklar hem de grupların kendi içinde farklı ölçüm zamanları arasındaki kan glikoz konsantrasyonları arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. Kan glikoz konsantrasyonlarındaki değişim, diyet gruplarına göre farklılık göstermektedir (D; $p < 0,05$). Kan glikoz düzeylerindeki değişim, kan ölçüm zamanları arasında farklılık gösterirken (Z; $p < 0,0001$); kan glikoz düzeylerinin, ölçüm zamanları içindeki değişimi diyet gruplarına göre de farklılık göstermektedir (DxZ; $p < 0,01$) (Tablo 4.5.).

On iki saatlik açlık glikoz konsantrasyonunu (0. dk ölçümü) değerlendiren açlık glisemisinin, deneysel gruplar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). 30. dk.'da ölçülen kan glikoz konsantrasyonlarının, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p<0,05$); post hoc analizlerde ise KİN ve KFK gruplarının kan glikoz düzeylerinin KAF grubununkinden anlamlı derecede düşük olduğu (her iki karşılaştırma için $p<0,05$) saptanmıştır. 60. dk'da yapılan ölçümlerde, grupların kan glikoz konsantrasyonlarının birbirinden anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p<0,01$); post hoc analizlerde KİN ve KFK gruplarının kan glikoz düzeylerinin KAF grubununkinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (KİN vs. KAF için $p<0,01$; KFK vs. KAF için $p<0,05$) gösterilmiştir. 90. dk'da yapılan ölçümlerde, grupların kan glikoz konsantrasyonlarının birbirinden anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p<0,05$); sonrasındaki post hoc analiz değerlendirmelerinde, KİN grubunun kan glikoz konsantrasyonunun, KAF grubunun glikoz konsantrasyonundan anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0,01$) belirlenmiştir. Son ölçüm zamanı olan 120. dk'da ise, grupların glisemik yanıtlarının birbirlerinden farklı olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Tablo 4.5.).

Deneysel diyet gruplarının, kendi içlerinde farklı zamanlarda ölçülen kan glikoz konsantrasyonları arasındaki farklılıklar da ortaya çıkmıştır. Bu doğrultuda tüm gruplarda, grup bazında farklı zamanlarda ölçülen kan glikoz konsantrasyonlarının anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulunmuştur (KON grubu için $p=0,0001$; KİN grubu için $p<0,001$; KAF grubu için $p<0,01$; KFK grubu için $p<0,01$). Grupların kendi içinde, kan glikoz düzeylerinin birbirinden farklı olduğu ölçüm zamanlarını (farklı anlamlı olan ikili karşılaştırmalar) şu şekilde özetlemek mümkündür: Post hoc analizlerde kan glikoz konsantrasyonlarının, KON grubunda 0. dk ve 30. dakika, 0.dk ve 60. dakika, 0. dk ve 90. dakika, 0. dk ve 120. dakikalarda elde edilen düzeylerinin; KİN grubunda 0. dk ve 30. dakika, 0.dk ve 60. dakika, 0. dk ve 90. dakika, 0. dk ve 120. dakika ayrıca 30. dk ve 60. dakikalarda elde edilen konsantrasyonlarının; KAF grubunda 0. dk ve 30. dakika ile 0. dk ve 90. dakikalarda ölçülen düzeylerinin; KFK grubunda 0. dk ve 30. dakika, 0.dk ve 60. dakika, 0. dk ve 90. dakika, 0. dk ve 120. dakika, ayrıca 60. dk ve 90. dakikalarda elde edilen düzeylerinin anlamlı derecede farklı oldukları belirlenmiştir (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. IPGTT sürecinde elde edilen ortalama kan glikoz konsantrasyonları.

	IPGTT Süreci									
	0. dk		30. dk		60. dk		90. dk		120. dk	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
KON (n=6)	119,33 ^a	5,36	268,33 ^b	7,61	221,50 ^b	15,87	261,83 ^b	10,37	241,00 ^b	20,91
KİN (n=6)	103,33 ^a	4,62	230,67 ^{#b}	18,67	180,67 ^{##c}	14,05	196,00 ^{###bc}	14,18	203,67 ^{bc}	14,05
KAF (n=6)	120,67 ^a	2,29	340,67 ^b	35,82	336,00 ^{ab}	55,13	344,33 ^b	53,93	326,33 ^{ab}	55,62
KFK (n=6)	122,50 ^a	8,24	235,17 ^{#bc}	23,97	211,83 ^{#b}	15,31	234,33 ^c	15,21	220,33 ^{bc}	13,89

Diyetin Etkisi (F=4,870; p=0,0106), Zamanın Etkisi (F=61,410; p<0,0001), Diyet ve Zaman Etkileşimi (F=2,689; p=0,0043)

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti

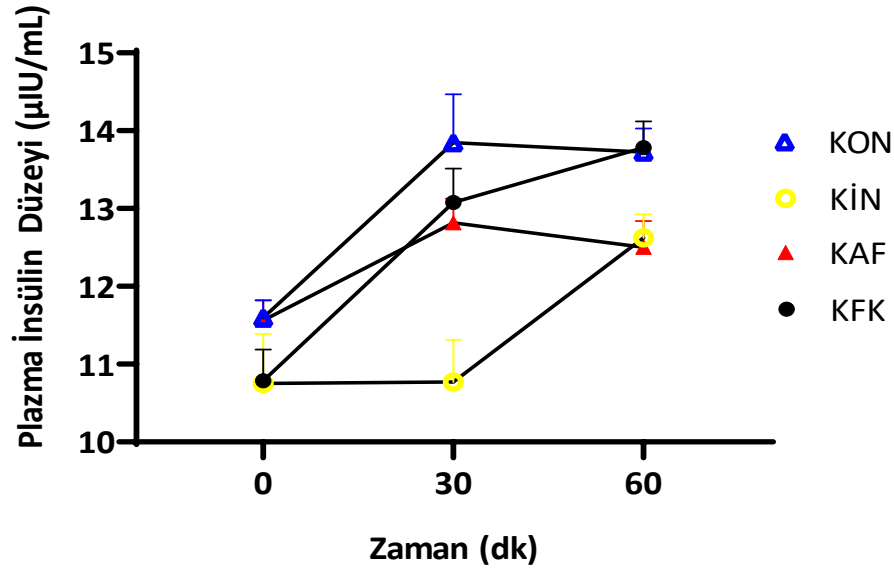
F: Varyans analizi test istatistiği değeri

Aynı ölçüm zamanlarında (aynı sütunlarda), #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 kafeterya diyeti grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

Aynı diyet grubunda (aynı satırda), farklı ölçüm zamanlarına ait ortalamalardan farklı harf taşıyanlar istatistiksel düzeyde birbirinden farklıdır.

Tüm veriler diyetin etkisi, zamanın etkisi ve diyet ve zaman etkileşimi bakımından, Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve anlamlı derecedeki farklılık durumunda Tukey HSD post hoc testi ile analiz edilmiştir.

IPGTT sürecinde, ratların glikoz yüklemesi öncesinde (0. dk) ve yükleme sonrasındaki 30. ve 60. dakikalarda, plazma insülin düzeyleri verileri kullanılarak grupların insülin profili elde edilmiştir (Şekil 4.14.).



Şekil 4.14. IPGTT sürecinde elde edilen insülin profili.

IPGTT sürecinde elde edilen veriler kullanılarak; hem aynı ölçüm zamanlarında deney gruplarının plazma insülin düzeyleri arasındaki farklılıklar hem de grupların kendi içinde, farklı ölçüm zamanları arasındaki insülin konsantrasyonları arasındaki farklılıkları değerlendirilmiştir. Plazma insülin düzeylerindeki değişim, insülin ölçüm zamanları arasında farklılık gösterirken (Z; $p < 0,0001$); diyet gruplarına göre de farklılık göstermektedir (D; $p < 0,01$). Plazma insülin düzeylerinin, ölçüm zamanları içindeki değişiminin, diyet gruplarına göre de farklılık gösterdiği belirlenmiştir (DxZ; $p < 0,01$) (Tablo 4.6.).

On iki saatlik açlık insülin konsantrasyonunun (0. dk ölçümü), diyet grupları arasında farklılık göstermediği bulunmuştur ($p > 0,05$). 30. dk.'da yapılan ölçümlerde ise grupların plazma insülin düzeylerinin anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p < 0,01$); post hoc analizlerde ise KİN grubunun plazma insülin düzeyinin, KAF, KFK ve KON gruplarının insülin konsantrasyonlarından anlamlı derecede düşük olduğu (KİN vs. KAF için $p < 0,05$; KİN vs. KFK için $p < 0,05$; KİN vs. KON için $p < 0,001$) belirlenmiştir. 60.

dk.'da yapılan ölçümlerde, grupların plazma insülin düzeylerinin anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p<0,05$); post hoc analizlerde ise söz konusu ölçüm zamanında KFK grubunun plazma insülin konsantrasyonunun, KAF grubununkinden anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0,05$) ortaya çıkarılmıştır (Tablo 4.6.).

Deneysel diyet gruplarının, kendi içlerinde farklı zamanlarda ölçülen plazma insülin konsantrasyonları arasındaki farklılıklar da belirlenmiştir. Bu doğrultuda tüm gruplarda, grup bazında farklı zamanlarda ölçülen insülin konsantrasyonlarının anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulunmuştur (KON grubu için $p<0,05$; KİN grubu için $p<0,01$; KAF grubu için $p<0,05$; KFK grubu için $p=0,001$). Grupların kendi içinde, plazma insülin düzeylerinin birbirinden farklı olduğu ölçüm zamanlarını (farkı anlamlı olan ikili karşılaştırmalar) ise şu şekilde özetlemek mümkündür: Post hoc analizlerde, plazma insülin konsantrasyonlarının, KON grubunda 0. dk ve 30. dakika ile 0.dk ve 60. dakikalarda ölçülen düzeylerinin; KİN grubunda 0. dk ve 60. dakika ile 30.dk ve 60. dakikalarda elde edilen düzeylerinin; KAF grubunda yalnızca 0. dk ve 30. dakikalarda elde edilen değerlerinin; KFK grubunda ise 0. dk ve 30. dakika ile 0.dk ve 60. dakikalarda ölçülen düzeylerinin arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. IPGTT sürecinde elde edilen ortalama plazma insülin konsantrasyonları.

	IPGTT Süreci					
	0. dk		30. dk		60. dk	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
KON (n=6)	11,60 ^a	0,22	13,85 ^{+++b}	0,62	13,73 ^b	0,30
KİN (n=6)	10,75 ^a	0,64	10,77 ^a	0,54	12,63 ^b	0,30
KAF (n=6)	11,56 ^a	0,26	12,82 ^{+b}	0,31	12,50 ^{ab}	0,34
KFK (n=6)	10,79 ^a	0,40	13,08 ^{+b}	0,44	13,78 ^{#b}	0,34

Diyetin Etkisi (F=5,633; p=0,0058), Zamanın Etkisi (F=33,261; p<0,0001),
Diyet ve Zaman Etkileşimi (F=3,718; p=0,0050)

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti

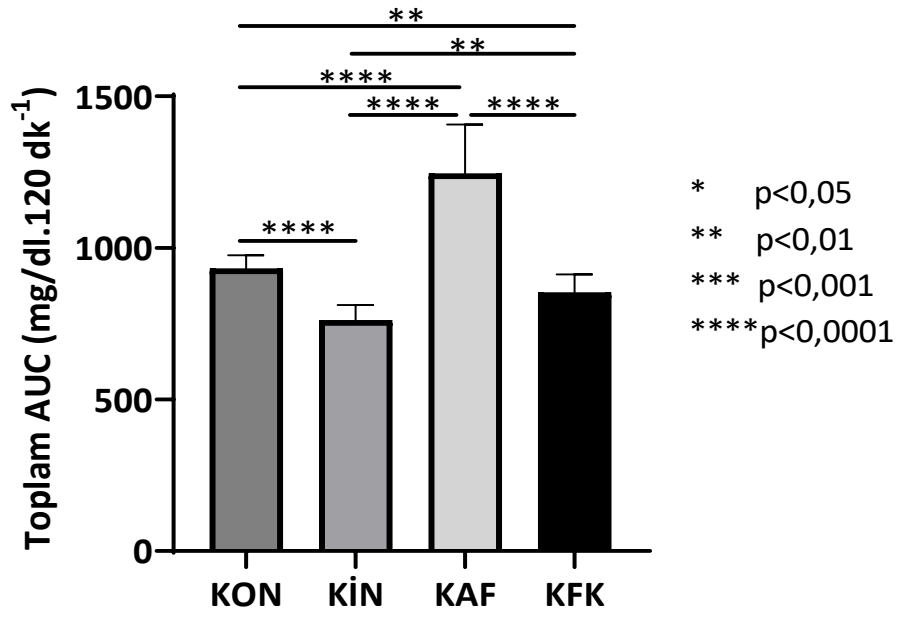
F: Varyans analizi test istatistiği değeri

Aynı ölçüm zamanlarında (aynı sütunlarda), +p<0,05, ++p<0,01, +++p<0,001 kinoa grubuna göre; #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 kafeterya diyeti grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

Aynı diyet grubunda (aynı satırda), farklı ölçüm zamanlarına ait ortalamalardan farklı harf taşıyanlar, istatistiksel düzeyde birbirinden farklıdır.

Tüm veriler diyetin etkisi, zamanın etkisi ve diyet ve zaman etkileşimi bakımından, Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve anlamlı derecedeki farklılık durumunda Tukey HSD post hoc testi ile analiz edilmiştir.

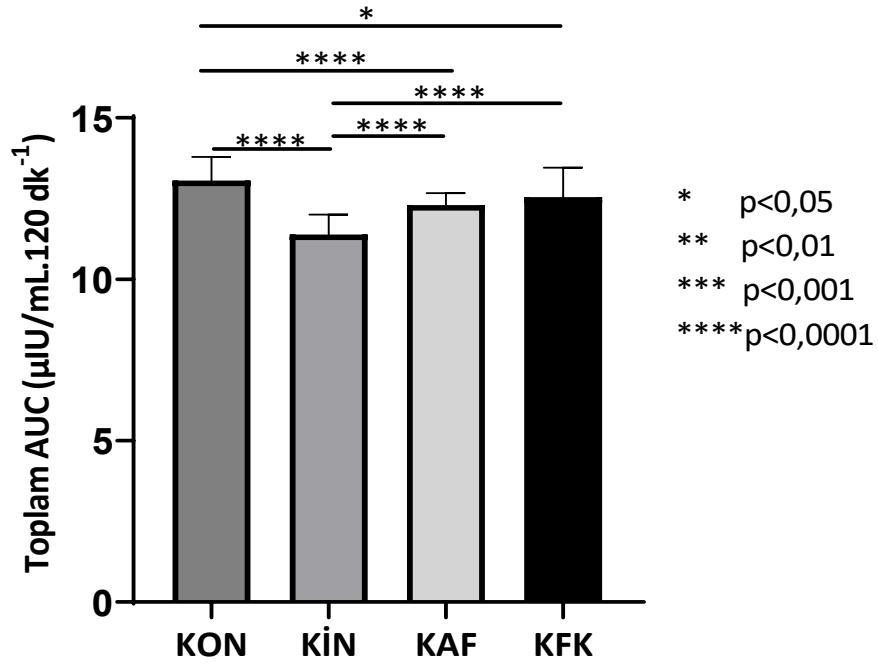
Diyet gruplarının IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıtlarına ilişkin toplam AUC değerleri Tablo 4.7.'de karşılaştırılmış ve Şekil 4.15.'te görselleştirilmiştir. Post hoc analizler sonrasında, diyet gruplarının glisemik yanıtlarına ilişkin toplam AUC değerlerinin KAF>KON>KFK>KİN şeklinde sıralandığı belirlenmiştir (p<0,0001). Aynı sıralama, glikoz toleransının en zayıf olandan en güçlü olana doğru sıralanmasını da yansıtmaktadır. KAF grubunun toplam AUC değerinin, KON, KFK ve KİN gruplarınınkinden anlamlı derecede yüksek (her bir karşılaştırma için p<0,0001); KİN grubunun toplam AUC değerinin, KON ve KFK gruplarınınkinden anlamlı düzeyde düşük (sırasıyla p<0,0001; p<0,01); KFK grubunun söz konusu alan değerinin de KON grubununkinden anlamlı derecede düşük olduğu (p<0,01) belirlenmiştir (Tablo 4.7. ve Şekil 4.15.).



Şekil 4.15. Diyet gruplarının IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıtlarına ilişkin toplam AUC değerleri

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti

DeneySEL diyet gruplarının IPGTT sürecinde glikoz yüklemesinden önce (0. dk), glikoz yüklemesi sonrası 30. dk ve 60. dakikalarda glikoz yüklemesine yanıt niteliğinde elde edilen insülin yanıt eğrilerinden hesaplanan toplam AUC değerleri Tablo 4.7.'de karşılaştırılmış ve Şekil 4.16.'da görselleştirilmiştir. Grupların IPGTT sürecinde sağlanan plazma insülin konsantrasyonlarına ait toplam AUC değerlerinin farklılığı istatistiksel düzeyde anlamlı olup ($p<0,0001$); post hoc analizler sonrasında grupların söz konusu alan değerlerini $KON>KFK=KAF>KİN$ şeklinde sıralamak mümkündür. KFK, KAF ve KİN gruplarının toplam AUC değerlerinin, KON grubununkinden anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,0001$; $p<0,0001$); KİN grubunun toplam AUC değerinin, KAF ve KFK gruplarınınkinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (her ikisi için $p<0,0001$); KFK ve KAF gruplarının söz konusu alan değerlerinin ise birbirinden farklı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir (Tablo 4.7. ve Şekil 4.16.).



Şekil 4.16. Diyet gruplarının IPGTT sürecinde elde edilen insülinemik yanıtlarına ilişkin toplam AUC değerleri.

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti

Periferik İD seviyesinin yorumlanmasında kullanılan HOMA-IR ölçütüne ilişkin değerlerin deneysel gruplar arasındaki farklılığı, istatistiksel düzeyde anlamlı olmasa da ($p>0,05$), HOMA-IR değerinin en yüksek olduğu grubun KAF grubu; en düşük olduğu grubun ise KİN grubu olduğu görülmektedir (Tablo 4.7.).

Adacık beta hücreleri fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan HOMA- β indikatörüne ilişkin değerler, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Ancak pankreatik beta hücre fonksiyonu en güçlü olan grubun KİN grubu olduğu; en zayıf olanların ise KAF ve KFK grupları olduğu görülmektedir (Tablo 4.7.).

İnsülin duyarlılığının yorumlanmasında kullanılan QUICKI ölçütüne ilişkin değerlerin deneysel diyet grupları arasındaki farklılığı anlamlılığa ulaşmasa da ($p=0,069$), ölçüte ilişkin değer en yüksek olduğu grup KİN grubu, en düşük olduğu grup ise KAF grubudur (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. IPGTT sürecinde sağlanan glikoz homeostazına ilişkin karakteristiklerin diyet gruplarına göre karşılaştırılması.

	KON (n=6)		KİN (n=6)		KAF (n=6)		KFK (n=6)		F; p
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	
AUC _{glisemi} (mg/dl.120 dk ⁻¹)	931,80 ^a	44,17	760,80 ^b	50,68	1245,00 ^c	162,30	852,80 ^d	59,27	F=154,3; p<0,0001
AUC _{insülinemi} (μ IU/mL.120 dk ⁻¹)	26,50 ^a	1,17	22,46 ^b	1,27	24,85 ^c	0,75	25,36 ^c	0,99	F=45,87; p<0,0001
HOMA-IR	3,42	0,18	2,76	0,26	3,44	0,05	3,27	0,28	F=2,281; p=0,110
HOMA- β	77,14	6,33	100,28	9,14	73,18	4,29	72,18	11,09	F=2,642; p=0,077
QUICKI	0,319	0,002	0,329	0,004	0,318	0,001	0,321	0,004	F=2,767; p=0,069

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti

F: Varyans analizi test istatistiği değeri

Farklı harf (a-d) taşıyan ortalama değerler, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır (p<0,05).

Tüm veriler Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve anlamlı derecedeki farklılık durumunda Tukey HSD post hoc testi ile analiz edilmiştir.

4.4. Glikoz Homeostazında Görevli Olan Bazı Hormonların Plazma Konsantrasyonlarına İlişkin Bulgular

Özellikle insülin sekresyonunu etkileme potansiyeliyle glikoz homeostazında endokrin rol oynayan IGF-1 ve GLP-1'in plazma konsantrasyonları, Tablo 4.8.'de diyet gruplarına göre karşılaştırılmıştır. GLP-1 konsantrasyonu, gruplar arasında anlamlı derecede farklılık göstermezken ($p>0,05$); plazma IGF-1 düzeyinin diyet grupları arasındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$). Plazma IGF-1 konsantrasyonunun en yüksek olduğu grup olan KFK grubunun ilgili değerinin, KAF ve KİN gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu (KFK vs. KAF için $p<0,01$; KFK vs. KİN için $p<0,05$) gösterilmiştir (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Glikoz homeostazıyla ilişkili bazı hormonların plazma konsantrasyonlarının diyet grupları arasında karşılaştırılması.

	KON (n=6)		KİN (n=6)		KAF (n=6)		KFK (n=6)	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
IGF-1 (ng/ml)	157,89 ^{ab}	6,96	145,28 ^a	5,63	137,03 ^a	6,62	173,15 ^b	5,24
F=6,551; p=0,0029								
GLP-1 (pg/ml)	12,51	0,88	10,26	0,26	10,68	0,86	10,69	0,71
F=1,917; p=0,1594								

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, **GLP-1:** Glukagon Benzeri Peptit-1

F: Varyans analizi test istatistiği değeri

Farklı harf taşıyan ortalama değerler, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0,05$).

Tüm veriler Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve anlamlı derecedeki farklılık durumunda Tukey HSD post hoc testi ile analiz edilmiştir.

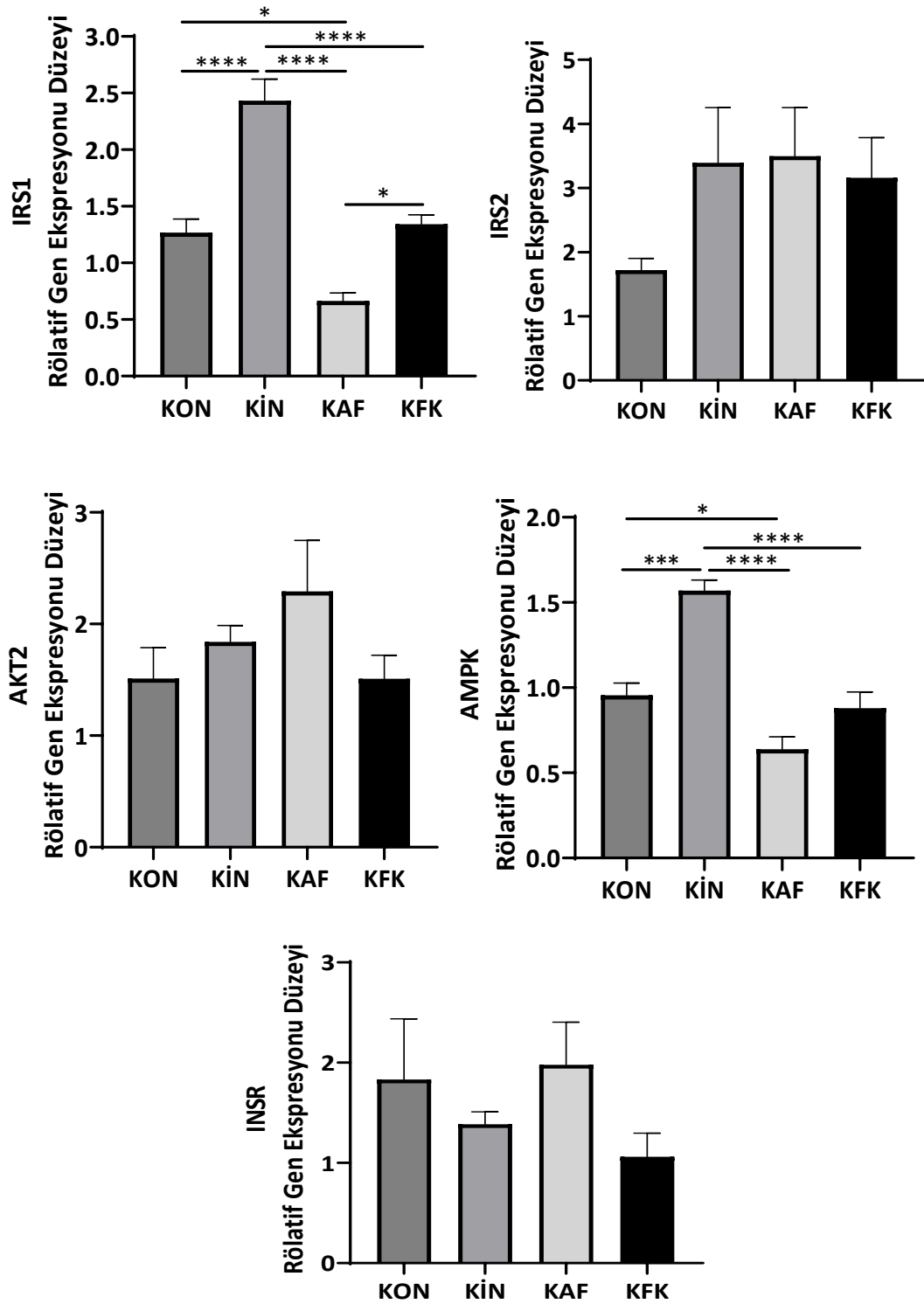
4.5. Hepatik mRNA Ekspresyonu Düzeylerine İlişkin Bulgular

İnsülin sinyalizasyonu yolağında görevli bazı genlerin (IRS1, IRS2, INSR, AKT2, AMPK) karaciğerdeki rölatif gen ekspresyonu düzeyleri, dört farklı diyet grubu arasında karşılaştırılmıştır (Şekil 4.17. ve Tablo 4.9.).

İnsülin Reseptör Substratı-1 (IRS1) geninin rölatif gen ekspresyonu düzeyinin, diyet grupları arasındaki farklılığı istatistiksel düzeyde anlamlıdır ($p < 0,0001$). IRS1'e ilişkin rölatif gen ekspresyonu düzeyini, gruplar arasında KİN>KFK=KON>KAF şeklinde sıralamak mümkündür. İlgili rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek olduğu grup olan KİN grubunun değeri, KAF grubunun değerinin yaklaşık 3,7 katı; KON grubunun değerinin yaklaşık 1,9 katı; KFK grubunun değerinin ise yaklaşık 1,8 katıdır (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). İlgili rölatif gen ekspresyonu düzeyi bazında, KFK grubu, KAF grubunun değerinin yaklaşık 2 katı ($p < 0,05$); KON grubunun değeri ise KAF grubunun değerinin yaklaşık 1,9 katıdır ($p < 0,05$). KFK ve KON grubunun ilgili rölatif gen ekspresyonu düzeyleri ise benzerlik göstermektedir ($p > 0,05$) (Şekil 4.17. ve Tablo 4.9.).

Adenozin Monofosfat Aktive Edici Protein Kinaz (AMPK) geninin rölatif gen ekspresyonu düzeyi, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklılık göstermektedir ($p < 0,0001$). AMPK'ye ilişkin rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek olduğu grup olan KİN grubunun ilgili rölatif değeri, ilgili ekspresyon düzeyinin en düşük olduğu grup olan KAF grubunun değerinin yaklaşık 2,5 katı ($p < 0,0001$); KFK grubunun değerinin yaklaşık 1,8 katı ($p < 0,0001$); KON grubunun değerinin ise yaklaşık 1,6 katıdır ($p < 0,001$). KON grubunun ilgili rölatif değeri ise, KAF grubunun değerinin yaklaşık 1,5 katıdır ($p < 0,05$). Post hoc analizlerde, ilgili rölatif değer anlamında, KFK ve KAF grupları ile KFK ve KON grupları arasındaki farklılıkların istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı bulunmuştur (her iki karşılaştırma için $p > 0,05$) (Şekil 4.17. ve Tablo 4.9.).

İnsülin Reseptör Substratı-2 (IRS2), AKT2 ve INSR genlerinin rölatif gen ekspresyonu düzeylerinin diyet grupları arasındaki farklılıklarının istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı gösterilmiştir (her biri için $p > 0,05$) (Şekil 4.17. ve Tablo 4.9.).



Şekil 4.17. İnsülin sinyalizasyonu yolağında görevli bazı genlerin karaciğerdeki rölatif gen ekspresyonu düzeyleri.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$

Tablo 4.9. İnsülin sinyalizasyonu yolağında görevli bazı genlerin karaciğerdeki rölatif gen ekspresyonu düzeylerinin diyet gruplarına göre karşılaştırılması.

	KON (n=6)		KİN (n=6)		KAF (n=6)		KFK (n=6)		F; p
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	
IRS1	1,268 ^a	0,120	2,433 ^b	0,189	0,664 ^c	0,070	1,342 ^a	0,083	F=31,53; p<0,0001
IRS2	1,720	0,181	3,393	0,860	3,498	0,756	3,160	0,625	F=1,580; p=0,226
AKT2	1,512	0,277	1,840	0,147	2,292	0,456	1,508	0,212	F=1,544; p=0,236
AMPK	0,955 ^a	0,072	1,570 ^b	0,062	0,638 ^c	0,073	0,880 ^{ac}	0,095	F=26,32; p<0,0001
INSR	1,230	0,072	1,385	0,124	1,978	0,425	1,060	0,237	F=2,341; p=0,106

KON: Kontrol Diyeti, **KİN:** Kinoalı Diyet, **KAF:** Kafeterya Diyeti, **KFK:** Kinoalı Kafeterya Diyeti

IRS1: İnsülin Reseptör Substratı-1, **IRS2:** İnsülin Reseptör Substratı-2, **INSR:** İnsülin Reseptörü, **AKT2:** Protein Kinaz B-2, **AMPK:** Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz

F: Varyans analizi test istatistiği değeri

Farklı harf taşıyan ortalama değerler, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır (p<0,05).

Tüm veriler Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve anlamlı derecedeki farklılık durumunda Tukey HSD post hoc testi ile analiz edilmiştir.

4.6. Değişkenler Arası Korelasyonlar

Ortalama vücut ağırlığı (g) ile enerji alım düzeyi (kkal/gün), karbonhidrat ve protein alım düzeyleri (g/gün) ilişkilendirilmezken; ortalama vücut ağırlığı (g) ile yağ alım düzeyi (g/gün) arasında pozitif yönlü orta derecede ($r=0,569$; $p<0,01$) ilişki varlığı gösterilmiştir. Ayrıca ortalama vücut ağırlığı (g) ile DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,513$; $p<0,05$); şeker alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,430$; $p<0,05$) ve sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında yine pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,491$; $p<0,05$) korelasyon olduğu gösterilirken; posa alım miktarı (g/gün), ortalama vücut ağırlığı (g) ile ilişkilendirilmemiştir (Tablo 4.10.).

Ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta) ile enerji alım düzeyi (kkal/gün), karbonhidrat ve protein alım düzeyleri (g/gün) ilişkilendirilmezken; ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta) ile yağ alım düzeyi (g/gün) arasında pozitif yönlü orta derecede ($r=0,662$; $p<0,01$) korelasyon varlığı gösterilmiştir. Ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta) ile şeker ve sodyum alım miktarları arasında pozitif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r=0,475$; $p<0,05$ ve $r=0,541$; $p<0,01$); DYA alım miktarı arasında pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki ($r=0,725$; $p<0,01$); posa alım miktarı arasında ise negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki ($r=-0,431$; $p<0,05$) vardır (Tablo 4.10.).

Son vücut ağırlığı (g) ile enerji alım düzeyi (kkal/gün), karbonhidrat ve protein alım düzeyleri (g/gün) ilişkilendirilmezken; son vücut ağırlığı (g) ile yağ alım düzeyi (g/gün) arasında pozitif yönlü orta derecede (sırasıyla $r=0,675$; $p<0,01$) korelasyon olduğu gösterilmiştir. Son vücut ağırlığı (g) ile DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,647$; $p<0,01$), şeker alım miktarı (g/gün) ile pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,551$; $p<0,01$) ve sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında yine pozitif yönlü orta derecede ($r=0,605$; $p<0,01$) bir ilişki vardır (Tablo 4.10.).

Lee İndeksi ($\sqrt[3]{g/cm}$), enerji ve çeşitli besin ögeleri değişkenlerinden yalnızca DYA alım miktarı ile (pozitif yönlü orta derecede korelasyon, $r=0,412$; $p<0,05$) ilişkilendirilmiştir. BKİ (g/cm^2) ile yağ alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,447$; $p<0,05$); DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta

düzeyde ($r=0,471$; $p<0,05$) korelasyon olduğu gösterilmiştir. BKİ (g/cm^2) ile şeker alım miktarı ($\text{g}/\text{gün}$) ve sodyum alım miktarı ($\text{mg}/\text{gün}$) arasında da pozitif yönlü orta düzeyde ilişki varlığı (sırasıyla $r=0,421$; $p<0,05$ ve $r=0,527$; $p<0,01$) gösterilmiştir (Tablo 4.10.).

Sol böbrek ağırlığı (g) ile yağ alım miktarı ($\text{g}/\text{gün}$) arasında pozitif yönlü orta derecede ($r= 0,557$; $p<0,01$) ve DYA alım miktarı ($\text{g}/\text{gün}$) arasında pozitif yönlü orta derecede ($r=0,481$; $p<0,05$) ilişki vardır. Kalp ağırlığı (g) ile yağ alım miktarı ($\text{g}/\text{gün}$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r=0,636$; $p<0,01$) ve DYA alım miktarı ($\text{g}/\text{gün}$) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,657$; $p<0,01$) korelasyon olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Mürinometrik özellikler ile enerji ve çeşitli besin öğeleri alımları arasındaki korelasyon katsayıları.

Değişkenler	Ortalama vücut ağırlığı (g)	Ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta)	Son vücut ağırlığı (g)	Lee İndeksi ($\sqrt[3]{g/cm}$)	BKİ (g/cm ²)	Sol böbrek ağırlığı (g)	Kalp ağırlığı (g)
Enerji alımı (kkal/gün)	0,333	0,009	0,248	0,068	0,166	0,145	-0,038
Karbonhidrat alımı (g/gün)	-0,018	-0,301	-0,103	0,018	-0,026	-0,180	-0,322
Protein alımı (g/gün)	-0,064	-0,377	-0,258	0,125	0,013	0,016	-0,318
Yağ alımı (g/gün)	0,569**	0,662**	0,675**	0,244	0,447*	0,557**	0,636**
Doymuş yağ asitleri alımı (g/gün)	0,513*	0,725**	0,647**	0,412*	0,471*	0,481*	0,657**
Şeker alımı (g/gün)	0,430*	0,475*	0,551**	0,268	0,421*	0,189	0,401
Posa alımı (g/gün)	-0,228	-0,431*	-0,380	-0,065	-0,374	-0,172	-0,372
Sodyum alımı (mg/gün)	0,491*	0,541**	0,605**	0,341	0,527**	0,281	0,358

Değişkenler arasındaki ilişkiler, verilerin normal dağılıma uygunluk durumu gözetilerek Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile ifade edilmiştir.

*p<0,05; **p<0,01

Ortalama vücut ağırlığı (g), son vücut ağırlığı (g), Lee İndeksi ($\sqrt[3]{g/cm}$), BKİ (g/cm^2) ve sol böbrek ağırlığı (g) değişkenleri ne glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler ne de rölatif gen ekspresyonu düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (Tablo 4.10.). Diğer yandan, ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta) ile açlık glikoz düzeyi arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r= 0,430$; $p<0,05$); $AUC_{glisemi}$ değerleri arasında da yine pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,485$; $p<0,05$); IRS1 ve AMPK rölatif ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r= -0,446$; $p<0,05$ ve $r= -0,466$; $p<0,05$) korelasyon olduğu gösterilmiştir. Kalp ağırlığı (g) ile açlık glikoz düzeyi arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,438$; $p<0,05$); AMPK rölatif ekspresyon düzeyi arasında ise negatif yönlü orta düzeyde ($r= -0,407$; $p<0,05$) ilişki vardır (Tablo 4.11.).

Açlık insülin düzeyi, enerji ve çeşitli besin öğeleri alım miktarlarının hiçbirleriyle ilişkilendirilmezken; açlık glikoz düzeyi ile DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r= 0,407$; $p<0,05$); şeker alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r= 0,536$; $p<0,01$); posa alım miktarı (g/gün) arasında ise negatif yönlü orta düzeyde ($r= -0,465$; $p<0,05$) korelasyon olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.12.).

$AUC_{glisemi}$ değerleri ile protein alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r= -0,545$; $p<0,01$); DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r= 0,490$; $p<0,05$); şeker alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,511$; $p<0,05$); sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,445$; $p<0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r= -0,633$; $p<0,01$) ilişki vardır. $AUC_{insülinemi}$ değerleri ise enerji ve çeşitli besin öğeleri alım miktarlarından yalnızca şeker alım miktarı ve posa alım miktarıyla ilişkilendirilmiş; $AUC_{insülinemi}$ değerleri ile şeker alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta derecede ($r= 0,503$; $p<0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında ise negatif yönlü orta derecede ($r= -0,582$; $p<0,01$) ilişki olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.12.).

HOMA-IR değerleri ile şeker alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r = 0,441$; $p<0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında ise negatif yönlü orta düzeyde ($r= -0,462$; $p<0,05$) korelasyon olduğu gösterilmiştir. HOMA- β değerleri ile

DYA alım miktarı (g/gün) ve şeker alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r = -0,422$; $p < 0,05$ ve $r = -0,470$; $p < 0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında ise pozitif yönlü orta düzeyde ($r = 0,477$; $p < 0,05$) ilişki vardır. QUICKI değerleri ile şeker alım miktarı (g/gün) negatif yönlü orta derecede ($r = -0,441$; $p < 0,05$); posa alım miktarı (g/gün) ise pozitif yönlü orta derecede ($r = 0,501$; $p < 0,05$) ilişkilendirilmiştir (Tablo 4.12.).

IRS1 rölatif ekspresyon düzeyi ile şeker alım miktarı (g/gün) ve sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r = -0,588$; $p < 0,01$ ve $r = -0,457$; $p < 0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r = 0,643$; $p < 0,01$) korelasyon olduğu gösterilmiştir. AMPK rölatif ekspresyon düzeyi ile protein alım miktarı (g/gün) arasında ise pozitif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r = 0,553$; $p < 0,01$) ilişki vardır. İlgili genin rölatif ekspresyon düzeyi ile DYA alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,609$; $p < 0,01$); şeker alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,633$; $p < 0,01$); sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,418$; $p < 0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında ise pozitif yönlü kuvvetli derecede ilişki ($r = 0,763$; $p < 0,01$) olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.13.).

$AUC_{glisemi}$ değerleri ile IRS1 rölatif ekspresyon düzeyi arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,618$; $p < 0,01$); AMPK rölatif ekspresyon düzeyi arasında da negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,655$; $p < 0,01$) korelasyon varlığı gösterilmiştir (Tablo 4.14.).

Tablo 4.11. Mürinometrik özellikler ile glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler ve rölatif gen ekspresyonu düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları.

Değişkenler	Ortalama vücut ağırlığı (g)	Ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta)	Son vücut ağırlığı (g)	Lee İndeksi ($\sqrt[3]{\text{g/cm}}$)	BKİ (g/cm^2)	Sol Böbrek Ağırlığı (g)	Kalp Ağırlığı (g)
Açlık glikoz düzeyi	0,272	0,430*	0,335	0,069	0,222	0,167	0,438*
Açlık insülin Düzeyi	0,021	0,033	0,081	-0,010	-0,004	-0,291	0,068
AUC _{glisemi}	0,138	0,485*	0,326	0,023	0,124	-0,057	0,342
AUC _{insülinemi}	-0,213	-0,110	-0,089	0,153	0,031	-0,256	-0,041
HOMA-IR	0,172	0,326	0,250	-0,028	0,157	-0,011	0,354
HOMA- β	-0,313	-0,391	-0,370	-0,125	-0,221	-0,205	-0,386
QUICKI	-0,170	-0,326	-0,266	0,028	-0,157	0,003	-0,354
IRS1 rölatif ekspresyon düzeyi	-0,118	-0,446*	-0,276	-0,134	-0,303	0,061	-0,361
IRS2 rölatif ekspresyon düzeyi	-0,076	0,027	0,024	-0,148	-0,090	-0,050	0,164
AKT2 rölatif ekspresyon düzeyi	0,140	0,148	0,111	-0,178	-0,128	-0,208	-0,154
AMPK rölatif ekspresyon düzeyi	-0,067	-0,466*	-0,273	-0,038	-0,115	0,101	-0,407*
INSR rölatif ekspresyon düzeyi	-0,124	0,037	-0,027	-0,154	-0,188	-0,327	0,007

IRS1: İnsülin Reseptör Substratı-1, **IRS2:** İnsülin Reseptör Substratı-2, **INSR:** İnsülin Reseptörü, **AKT2:** Protein Kinaz B-2, **AMPK:** Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz, **AUC_{glisemi}:** Ratların IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıtlarından sağlanan eğri altında kalan alan değerleri, **AUC_{insülinemi}:** Ratların IPGTT sürecinde elde edilen insülinemik yanıtlarından sağlanan eğri altında kalan alan değerleri

Değişkenler arasındaki ilişkiler, verilerin normal dağılıma uygunluk durumu gözetilerek Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile ifade edilmiştir.

*p<0,05; **p<0,01

Tablo 4.12. Glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler ile enerji ve çeşitli besin öğeleri alımları arasındaki korelasyon katsayıları.

Değişkenler	Açlık glikoz düzeyi	Açlık insülin düzeyi	AUC _{glisemi}	AUC _{insülinemi}	HOMA-IR	HOMA-β	QUICKI
Enerji alımı (kkal/gün)	-0,143	0,125	-0,217	-0,366	-0,107	0,155	0,138
Karbonhidrat alımı (g/gün)	-0,152	0,228	-0,164	-0,040	-0,032	0,168	0,044
Protein alımı (g/gün)	-0,243	-0,030	-0,545**	-0,290	-0,196	0,166	0,196
Yağ alımı (g/gün)	0,290	-0,150	0,124	-0,098	0,147	-0,307	-0,147
Doymuş yağ asitleri alımı (g/gün)	0,407*	0,045	0,490*	0,161	0,297	-0,422*	-0,311
Şeker alımı (g/gün)	0,536**	0,153	0,511*	0,503*	0,441*	-0,470*	-0,441*
Posa alımı (g/gün)	-0,465*	-0,114	-0,633**	-0,582**	-0,462*	0,477*	0,501*
Sodyum alımı (mg/gün)	0,181	0,075	0,445*	-0,061	0,105	-0,297	-0,084

AUC_{glisemi}: Ratların IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıtlarından sağlanan eğri altında kalan alan değerleri, AUC_{insülinemi}: Ratların IPGTT sürecinde elde edilen insülinemik yanıtlarından sağlanan eğri altında kalan alan değerleri

Değişkenler arasındaki ilişkiler, verilerin normal dağılıma uygunluk durumu gözetilerek Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile ifade edilmiştir.

*p<0,05; **p<0,01

Tablo 4.13. Rölatif gen ekspresyonu düzeyleri ile enerji ve çeşitli besin öğeleri alımları arasındaki korelasyon katsayıları.

Değişkenler	IRS1 rölatif ekspresyon düzeyi	IRS2 rölatif ekspresyon düzeyi	AKT2 rölatif ekspresyon düzeyi	AMPK rölatif ekspresyon düzeyi	INSR rölatif ekspresyon düzeyi
Enerji alımı (kcal/gün)	0,220	-0,017	0,091	0,382	0,097
Karbonhidrat alımı (g/gün)	0,077	-0,244	-0,083	0,386	0,157
Protein alımı (g/gün)	0,401	-0,176	-0,102	0,553**	0,003
Yağ alımı (g/gün)	-0,173	0,311	0,181	-0,303	-0,143
Doymuş yağ asitleri alımı (g/gün)	-0,370	0,144	0,057	-0,609**	-0,093
Şeker alımı (g/gün)	-0,588**	0,122	-0,041	-0,633**	-0,144
Posa alımı (g/gün)	0,643**	-0,008	-0,045	0,763**	-0,041
Sodyum alımı (mg/gün)	-0,457*	0,053	0,165	-0,418*	0,271

IRS1: İnsülin Reseptör Substratı-1, **IRS2:** İnsülin Reseptör Substratı-2, **INSR:** İnsülin Reseptörü, **AKT2:** Protein Kinaz B-2, **AMPK:** Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz

Değişkenler arasındaki ilişkiler, verilerin normal dağılıma uygunluk durumu gözetilerek Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile ifade edilmiştir.

*p<0,05; **p<0,01

Tablo 4.14. Rölatif gen ekspresyonu düzeyleri ile glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler arasındaki korelasyon katsayıları.

Değişkenler	IRS1 rölatif ekspresyon düzeyi	IRS2 rölatif ekspresyon düzeyi	AKT2 rölatif ekspresyon düzeyi	AMPK rölatif ekspresyon düzeyi	INSR rölatif ekspresyon düzeyi
Açlık glikoz düzeyi	-0,074	-0,034	-0,211	-0,357	-0,297
Açlık insülin düzeyi	-0,183	0,117	0,105	-0,202	0,244
AUC _{glisemi}	-0,618**	-0,078	-0,116	-0,655**	-0,021
AUC _{insülinemi}	-0,315	0,149	-0,278	-0,352	-0,135
HOMA-IR	-0,140	0,074	-0,156	-0,248	-0,177
HOMA-β	0,162	0,009	0,134	0,285	0,285
QUICKI	0,176	-0,074	0,156	0,248	0,177

IRS1: İnsülin Reseptör Substratı-1, **IRS2:** İnsülin Reseptör Substratı-2, **INSR:** İnsülin Reseptörü, **AKT2:** Protein Kinaz B-2, **AMPK:** Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz, **AUC_{glisemi}:** Ratların IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıtlarından sağlanan eğri altında kalan alan değerleri, **AUC_{insülinemi}:** Ratların IPGTT sürecinde elde edilen insülinemik yanıtlarından sağlanan eğri altında kalan alan değerleri

Değişkenler arasındaki ilişkiler, verilerin normal dağılıma uygunluk durumu gözetilerek Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile ifade edilmiştir.

*p<0,05; **p<0,01

5. TARTIŞMA

5.1. Yem Tüketimi, Enerji ve Besin Öğeleri Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Güncel literatürde, bu çalışmadaki diyet gruplarının (KON, KİN, KAF ve KFK) tamamını karşılayan bir çalışma modeli kurgulanmamış olsa da; kinoalı diyetlerin kontrol diyetleriyle karşılaştırıldığı (42-44); 20-hidroksiekdizon (20HE) ile zenginleştirilmiş kinoa ekstraktı ya da tek başına 20HE suplementasyonunun düşük yağlı ya da yüksek yağlı diyetle sağlandığı (39, 41); veya yüksek fruktozlu diyete kinoanın dahil edildiği (44) hayvan çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalar, kinoa tüketimi ve sağlık etkileşimi konusunda önemli veriler sunmakla beraber insanlarda heterojenik yapıdaki aşırı beslenmeye bağlı olarak gelişen obeziteye en çok benzeyen modellerden biri olan kafeterya diyetinin ve kafeterya diyetiyle birlikte tane formunda kinoa içeren yemin (kinoanın biyoaktif bileşenleri ya da kinoa ekstraktı olarak değil) etkileri konusunda bulgu içermemektedir. Bu nedenle, mevcut araştırma kinoanın obezojenik bir diyetin etkilerine karşı potansiyel olarak ne derecede koruyucu etki sağladığını belirlemek amacıyla yürütülmüştür.

Bu çalışmada KİN grubunda, D10012G pürifiye diyet kompozisyonuyla uyumlu olan kontrol diyetine %31,5 oranında kinoanın eklenmesiyle (mısır nişastası, maltodekstrin ve sükroz içeriklerinin %50'sinin yerine) standardize edilen pelet yem örüntüsü kullanılmış ve oluşan yemde karbonhidrat, protein ve yağın yem içeriğine katkı yüzdeleri sırasıyla %54,4, %25,4 ve %8,8 olarak belirlenmiştir. KON grubunda, karbonhidrat, protein ve yağın yem içeriğine katkı yüzdeleri ise %64, %20 ve %7 olarak saptanmıştır. Ayrıca, KİN ve KON grubunun enerji yoğunlukları için gruplar arasında standardizasyonu sağlayabilmek amacıyla yakın değerler (sırasıyla 3,93 kkal/g ve 3,96 kkal/g) elde edilmiştir. Pasko ve arkadaşlarının (44), Wistar ratlarla kurguladığı çalışma modelinde de kinoalı yem örüntüsü, mevcut çalışmadaki orana benzer miktarda kontrol diyetine %31 oranında (mısır nişastasının kütlece %50'sinin yerine) kinoanın (tane formunda, Bolivya'da üretilen) eklenmesiyle oluşturulmuş; karbonhidrat, protein ve yağın yem içeriğine katkı yüzdeleri %48,4, %18,4 ve %7,3

olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise bahsedilen makro besin ögelerinin yem içeriğine katkı yüzdelerinin %57,3, %14,2 ve %5,3 olduğu belirtilmiş; kontrol grubu ve kinoa grubunda enerji yoğunluklarının benzerliği sağlanmıştır (sırasıyla 3,26 kkal/g ve 3,27 kkal/g). Noratto ve ark. (43) ise, izokalorik hedefle (3,7 kkal/g), kontrol diyetindeki karbonhidrat kaynaklarının tümünün ve kazeinin bir kısmı yerine kinoa ununu ikame ederek kinoalı yem elde etmiştir. Karbonhidratın kütlece yüzdeleri her iki diyetle yaklaşık %67 iken; proteinin kütlece yüzdesi, kinoalı örüntüde ve kontrol diyetinde sırasıyla %16,5 ve %20 olarak ifade edilmiştir. Mithila ve ark. (42), protein kaynağı olarak kinoayı, kontrol yemindeki kazein yerine (yemin kütlece %20'si yerine) ikame etmişler ancak kinoalı diyetin enerji yoğunluğu, kontrol grubununkine göre yükselmiştir (sırasıyla 4,6 kkal/g ve 3,7 kkal/g).

Mevcut çalışmada KAF grubundaki ratlara, KON diyet örüntüsüyle birlikte beş farklı insan yiyeceği ardışık günlerde diyet kompozisyonu farklı olacak biçimde günlük olarak sunulmuştur. KAF grubunda, tüm çalışma periyodu dikkate alındığında kafeterya diyetine özgü yiyeceklerden sağlanan enerjinin toplam enerji alımına katkısının \approx %52,2 (Bkz. Şekil 4.3.) olduğu ve söz konusu yiyeceklerin tüm yem tüketimi örüntüsünün kütlece \approx %49,2'sini oluşturduğu hesaplanmıştır; ratların kontrol yemiyle insan yiyeceklerini benzer oranda tercih ettikleri görülmüştür. Bahsedilen hesaplamayı yapan farklı çalışmalarda ise, ratların kafeterya diyeti örüntüsünde kontrol yemini/standart yemi tüketim yüzdelerinin %5-15 aralığında olduğu rapor edilmiştir (15, 20, 22). Böylece, yalnızca insan yiyeceklerinin kullanıldığı kafeterya diyeti modellerine kıyasla mevcut çalışmada ratların büyüme ve gelişmelerini destekleyen bir kontrol diyeti örüntüsüyle özellikle mikro besin ögeleri yetersizliği riski önemli ölçüde azaltılmıştır. Ayrıca insanların çoğu da sadece yüksek yağlı ve yüksek şeker içeriğine sahip yiyeceklerden oluşan bir beslenme örüntüsünü takip etmemekte; beslenme kompozisyonlarında gün içinde hem sağlıklı hem de besin değeri düşük yiyeceklere yer vermekte ya da farklı günlerde farklı diyet modellerine uyum sağlamaktadır (189). Bu açıdan, mevcut çalışmada KAF grubunun insan yeme davranışına daha yakın bir beslenme modelini yansıttığını söylemek mümkündür. Kafeterya diyet örüntüsünü standart yemle birlikte elde ettikleri pelet yem formunda

sağlayan Higa ve ark. (25), diyetin enerji yoğunluğunu 4,23 kkal/g olarak ifade etmiştir. Bu çalışmada da günlük kayıtlardan elde edilen veriler dikkate alınarak yapılan hesaplamalarda, KAF grubunda kontrol yemiyle birlikte insan yiyecekleri tüketiminin enerji yoğunluğu ortalaması benzer şekilde 4,22 kkal/g bulunurken; sadece insan yiyeceklerinden sağlanan enerji yoğunluğunun günlük ortalaması 4,46 kkal/g olarak hesaplanmıştır.

Kafeterya diyeti modellerinde makro besin ögelerinin enerji alımına katkı oranları karbonhidratlar için %40'ın üzerinde, yağlar için genellikle %30-40'ın üzerinde ve proteinler için %20'nin altındadır (16, 21, 112, 113). Mevcut çalışmada da KAF grubunda bahsedilen aralıkları karşılayacak şekilde karbonhidrat, protein ve yağın enerji alımına katkı yüzdelerinin günlük ortalamaları \approx %51, \approx %15, \approx %34 olarak hesaplanırken; KON grubunda ilgili değerler sırasıyla \approx %64, \approx %20, \approx %16 olarak hesaplanmıştır (Bkz. Tablo 4.1.). Leigh ve ark. (20), kafeterya diyetinde (kontrol yeminin enerji alımına katkısının %5-10 olduğu) ilgili makro besin ögelerinin enerji alımına katkı yüzdelerini sırasıyla %58, %8 ve %34 olarak ifade etmiştir. Yem tüketimi verilerinin günlük olarak kaydedildiği bir çalışmada, Gomez-Smith ve ark. (24), erkek Sprague-Dawley ratlarda ilgili makro besin ögelerinin enerji alımına katkı yüzdelerini kafeterya diyetinde sırasıyla %49, %11 ve %40 olarak; kontrol diyetinde ise %57, %24, %18 olarak rapor etmiştir. Zeeni ve ark. (13), erkek BALB/c farelerde, kafeterya diyetinin ilgili makro besin ögelerinin enerji alımına katkı yüzdelerini (haftalık verilerden sağlanan) önceki çalışmanın verilerine benzer şekilde sırasıyla %48, %12 ve %40 olarak ifade etmiş; ancak oranların araştırma bünyesinde uyguladıkları yüksek yağlı diyet grubunda sağlanan miktarlara benzerliğini vurgulamıştır. Genel olarak, kafeterya diyet örüntülerinde, kontrol gruplarına kıyasla karbonhidratın ve proteinin enerji alımına katkı yüzdesi düşmüş; yağın katkı oranı ise artmıştır.

Mevcut çalışmada DYA alımının gruplar arasındaki karşılaştırması, KAF>KFK>KON>KİN düzeninde (sırasıyla $1,50\pm 0,02$ g/gün, $1,33\pm 0,03$ g/gün, $0,25\pm 0,00$ g/gün, $0,16\pm 0,00$ g/gün; $p<0,0001$) belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.1.). KAF grubunda DYA'nın enerji alımına katkı yüzdesi %14 iken; KFK grubunda %13,6; KON grubunda %2,3; KİN grubunda ise %1,3 olarak hesaplanmıştır. Gomez-Smith ve ark. (24) da

kafeterya diyetinde ve kontrol diyetinde DYA'nın enerji alımına katkı yüzdesini benzer olarak sırasıyla \approx %13 ve %2,6 olarak belirtmiştir. Bu çalışmada KAF grubunun günlük DYA alımı, KON grubunun ilgili değerinin 6 katı, KİN grubunun ilgili değerinin 9,4 katını sağlarken; KFK grubunda günlük DYA alımı, KON grubunun ilgili değerinin 5,3 katı, KİN grubunun ilgili değerinin 8,3 katı olarak belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.1.). Kafeterya diyetine eklenen kinoanın, ratların DYA alımında kısmen de olsa bir azalma sağladığı gösterilmiştir.

Günlük ortalama basit şeker alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında karşılaştırıldığında KAF>KFK=KON>KİN (sırasıyla $3,48\pm 0,09$ g/gün, $2,64\pm 0,07$ g/gün, $2,51\pm 0,03$ g/gün, $1,63\pm 0,02$ g/gün; $p<0,0001$) şeklinde bir sıralama elde edilmektedir (Bkz. Tablo 4.1.). KAF grubunda basit şekerlerin enerji alımına katkı yüzdesi %14,5 iken; KFK grubunda %12; KON grubunda %10,1; KİN grubunda ise %6,1 olarak bulunmuştur. Sampey ve ark. (15), karbonhidratların enerji alımına katkı yüzdesinin \approx %46 olduğu ve kontrol diyetinin toplam enerji alımına \approx %15 katkı sağladığı kafeterya diyeti grubunda, basit şekerlerin enerji alımına katkı yüzdesini %19,8; kontrol diyetinde ise %5,2 olarak bildirmiştir. DYA alımına benzer şekilde, kafeterya diyetine eklenen kinoa, ratların şeker alımında düşüşe neden olmuştur.

Sodyumun gruplar arasındaki günlük alım miktarları için, deneysel diyet gruplarını KAF>KON>KİN=KFK (sırasıyla $87,00\pm 1,49$ mg/gün, $79,45\pm 1,09$ mg/gün, $68,50\pm 1,62$ mg/gün, $68,49\pm 1,47$ mg/gün; $p<0,05$) şeklinde sıralamak mümkündür. Post hoc analizler sonrasında yapılan değerlendirmelerde ise yalnızca KFK ve KİN gruplarının sodyum alım miktarlarının benzer olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.1.). Ulusal Araştırma Konseyi'nin (*National Research Council, NRC*) önerileriyle hazırlanan rehberler doğrultusunda ticari kemirgen diyetlerinin çoğunluğunda sodyum, %0,3-0,5 oranında sağlanmaktadır. Ancak bu miktarın, ratların normal gelişimini destekleyecek sodyum miktarının yaklaşık 7 katı olduğu savunulmaktadır (190). Mevcut çalışmada da kontrol diyetinin mineral karışım içeriğinden (Mineral Mix S10026) kaynaklı olarak sodyum içeriği KON grubunda yaklaşık %0,3 olup; KON grubu, KAF grubundan sonra en yüksek sodyum alımı ortalamasına sahip olmuş ve farklılığın anlamlı olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.1.). Goularte ve ark. (22), dişi ratlardan oluşan kafeterya

diyeti grubunda (34 haftalık çalışmanın günlük ortalaması) ortalama sodyum alımını, bu çalışmadaki orana benzer miktarda $89,28 \pm 7,34$ mg/gün olarak rapor etmiştir. Ayrıca sodyum alım miktarı da, kafeterya diyetine kinoa eklenmesi ile birlikte azalmıştır.

Günlük posa alım miktarının ortalamaları (g/gün), diyet grupları arasında karşılaştırıldığında, KİN>KON=KFK>KAF şeklinde bir düzen (sırasıyla $2,36 \pm 0,03$ g/gün, $1,26 \pm 0,02$ g/gün, $1,19 \pm 0,03$ g/gün, $0,86 \pm 0,02$ g/gün; $p < 0,0001$) elde edilmektedir (Bkz. Tablo 4.1.). Sampey ve ark (15). ise posa alım miktarı ortalamasını kafeterya diyetinde $0,64$ g/gün; kontrol diyetinde ise $1,21$ g/gün olarak belirtmiştir. Bu çalışmada kontrol yeminin katkısı sonucu KAF grubunda, bahsedilen çalışmadakinden daha yüksek miktarda posa alımı ($0,86 \pm 0,02$ g/gün) sağlanmıştır. Günlük en yüksek posa alım miktarını sağlayan KİN grubunun diyeti %8,7 oranında; bu değere en yakın miktarı sağlayan KON grubu ise %5 oranında posa içermektedir (Bkz. Tablo 3.1). Kafeterya diyetine eklenen kinoa, sadece kafeterya diyeti alan ratlara kıyasla daha yüksek posa alımının gerçekleşmesini sağlamıştır.

Mevcut çalışmada KAF grubunda toplam yem tüketimi (g/gün) ve enerji alım miktarı ortalamaları (kkal/gün), KFK grubunun ilgili ortalamalarından yüksektir (Bkz. Tablo 4.1.). Ancak ilgili değişkenler, ratların her bir 100 g vücut ağırlığı tabanında (g/100 g VA/gün) karşılaştırıldığında farklılık göstermemektedir. Karbonhidrat, protein ve yağ alım miktarları (g/100 g VA/gün) KAF ve KFK grupları arasında benzer iken; KFK grubunda, KAF grubuna kıyasla protein ve yağın enerji alımına katkı yüzdeleri yüksek, karbonhidratın enerji alımına katkı yüzdesi ise düşüktür (Bkz. Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.). Gruplar arasında kafeterya diyetine özgü yiyeceklerin enerji alımına benzer oranda katkı sağladığı düşünüldüğünde, kontrol yemine kıyasla kinoaalı yemin protein ve yağın enerji alımına katkısını arttırmasıyla bu durum tetiklenmiş olabilir. Yem etkinliği katsayısının (g VA/g yem/hafta) KFK ve KAF grupları arasındaki benzerliği de aynı miktarda yem tüketiminin (tüm diyet örüntüsü), gruplarda benzer ağırlık artışıyla sonuçlandığını açıklamaktadır (Bkz. Tablo 4.1.). KAF grubuyla karşılaştırıldığında, KFK grubunda enerji alımına % $14,27 \pm 0,39$ oranında (Bkz. Şekil 4.3.) katkı sağlayan kinoanın, kafeterya diyet örüntüsünün vücut ağırlığına ilişkin

sonuçlarında iyileşme sağlayacak miktarda tüketilmediği söylenebilir. Diğer yandan C57BL/6J erkek farelerde, yüksek yağlı diyete (enerji yoğunluğu 4,81 kkal/g ve yağın enerji alımına katkısının %51 olduğu diyet örüntüsü) kıyasla, yüksek yağlı diyetin kinoa ekstraktı (Q) veya 20HE ile desteklenmesi (1000 g diyet örüntüsü, 0,0535 g 20HE konsantrasyonunu sağlayacak miktarda desteklenmiştir), akut dönemde (3 hafta) ağırlık kazanımı ya da vücut ağırlığı kaybını etkilemeden, yağ dokusunda anlamlı miktarda azalmayla sonuçlanmıştır (40).

KİN grubunda KFK grubuna kıyasla, yem tüketimi (g/gün) ve enerji (kkal/gün) alım miktarlarının hem ifade edilen birimler hem de ratların 100 g vücut ağırlığı tabanında anlamlı derecede fazla olduğu görülmektedir. Karbonhidrat ve protein alım miktarları (g/gün g/gün ve g/100 g VA/gün) ve ilgili makro besin öğelerinin enerji alımına katkı oranları, KİN grubunda KFK grubuna göre yüksekken; yağ alım miktarı (g/gün ve g/100 g VA/gün) ve yağın enerji alımına katkı yüzdesi (%) ise düşüktür (Bkz. Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.). KFK grubunda KİN grubuna kıyasla, DYA ve şeker alım miktarları (g/gün) yüksek olup; posa alım miktarı (g/gün) ise düşüktür. Sodyum alım miktarı (mg/gün) ise iki grup arasında benzerdir. Yem etkinliği katsayısı (g VA/g yem/hafta) ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında ise, ilgili değerler KFK grubunda KİN grubuna göre yüksek olduğu görülmektedir (Bkz. Tablo 4.1.). Ancak, vücut ağırlığına ilişkin değişkenlerin KFK ve KİN grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, yalnızca kinoalı yemden oluşan diyet örüntüsüne (KİN) kıyasla, kafeterya diyeti yiyeceklerinden oluşan diyet örüntüsünün (KAF) haftalık ağırlık kazanımını daha fazla tetikleme durumu, kafeterya diyetine kinoalı yemin eklenmesiyle (KFK) ortadan kaldırılmış; incelenen fenotip bu anlamda iyileştirilmiştir (Bkz. Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.).

Shafat ve arkadaşlarının (21) da vurguladığı gibi, kafeterya diyetinde hiperfaji ya da besin alımındaki artış için lezzetlilik her zaman etkin bir faktör olmayabilmektedir. Mevcut çalışmada nispeten daha az derecede lezzet sunan kontrol yemi, KAF grubunda toplam enerji alımının neredeyse yarısını sağlayacak miktarda (\approx %48) tüketilmiştir. Kontrol yeminin tercih edildiğini destekler şekilde, hem "g/gün" hem de "g/100 g VA/gün" birimleri tabanında toplam yem tüketiminin KAF

grubunda, KON grubuna kıyasla anlamlı miktarda düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak, KAF grubu KON grubuna kıyasla enerji yoğunluğu daha fazla olan bir diyet örüntüsüne sahip olduğu için çalışma sürecince sağlanan ortalama enerji alım miktarı (kkal/gün ve kkal/100 g VA/gün), gruplar arasında benzer olmuştur (Bkz. Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.). Bortolin ve ark. (16), erkek Wistar ratlarda 18 hafta süresince yürüttükleri bir çalışmada, kontrol yemi desteği sağlamadıkları kafeterya diyeti grubunda, kontrol grubuna kıyasla kümülatif besin tüketiminin anlamlı düzeyde düşük (g/gün) ancak; kümülatif enerji alımının (kkal/gün) anlamlı miktarda fazla olduğunu göstermiştir. Sampey ve ark. (15) tarafından, erkek Wistar ratlarda 15 hafta sürdürülmüş bir çalışmada, kafeterya diyeti grubunda (kontrol diyetinin toplam enerji alımına \approx %15 katkı sağladığı) kontrol grubuna göre besin alımı ve enerji alım miktarı, anlamlı miktarda yüksek ortalamalar sağlamıştır. Kafeterya diyeti ve kontrol grubu için besin alım miktarları (g/gün) mevcut çalışmada sırasıyla ortalama 22,8 g ve 25,1 g iken; bahsedilen çalışmada sırasıyla 28,4 g ve 25,9 g olarak bulunmuştur. Kafeterya diyeti ve kontrol grubu için enerji alım miktarları (kkal/gün) mevcut çalışmada sırasıyla ortalama 96,3 kkal/gün ve 99,6 kkal/gün olarak; bahsedilen çalışmada ise sırasıyla 129,7 kkal/gün ve 99,0 kkal/gün (yaklaşık %30 fazla) olarak ifade edilmiştir.

Mevcut çalışmada, karbonhidrat ve protein alım miktarları (g/gün g/gün ve g/100 g VA/gün) ve ilgili makro besin öğelerinin enerji alımına katkı oranları, KAF grubunda KON grubuna göre düşükken; yağ alım miktarı (g/gün ve g/100 g VA/gün) ve yağın enerji alımına katkı yüzdesi (%) yüksektir (Bkz. Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.). Gomez-Smith ve arkadaşlarının (24), erkek Sprague-Dawley ratlarda, insan yiyeceklerini şekerli içeceklerle sağladıkları bir çalışmada da, mevcut çalışma verilerini destekleyecek şekilde, tüm değerlendirme zamanlarında kafeterya diyeti grubunda, kontrol grubuna kıyasla yağ alım miktarı ve yağın enerji alımına katkı yüzdesi daha yüksek ortalamalar sağlamıştır. Sampey ve ark. (15) tarafından, erkek Wistar ratlarda 15 hafta sürdürülmüş olan çalışmada da, mevcut çalışmadaki sonuçlara benzer şekilde kafeterya diyeti grubunun yağ alım miktarının, kontrol grubununkinden belirgin düzeyde fazla olduğu; karbonhidrat ve proteinin enerji alımına katkı yüzdelерinin ise kontrol grubuna kıyasla daha düşük değerler sağladığı rapor

edilmiştir. Martire ve ark. (23) tarafından, erkek Sprague-Dawley ratlarda 16 hafta sürdürülmüş bir çalışmada da, kafeterya diyeti (kontrol yeminin enerji alımına %5 katkı sağladığı) grubunun karbonhidrat, protein ve yağ alım miktarlarının her biri, kontrol grubuna kıyasla yüksek olsa da; makro besin ögeleri alımı vücut ağırlığı birimi tabanında karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki fark yalnızca yağ alım miktarı için anlamlılığını sürdürmüştür.

Son yıllarda besin alımının kontrolünde, "Lezzet-Besin Ögesi" (*Flavor-Nutrient*, FN) ilişkilendirmesi yoluyla öğrenme, en çok ilgi çeken bilişsel süreç olarak araştırılmaktadır. Bu öğrenme şekli, Pavlov koşullamasının güçlü bir örneğidir. Hayvanlar, tekrarlanan deneyimler aracılığıyla besinlerin tat, doku, renk gibi oroduyusal özelliklerini bu besinlerin tüketimi sonrası ortaya çıkan sonuçlarla (fizyolojik etkiler) ilişkilendirmektedir. Bahsedilen öğrenme şekli enerji alımının kontrolünde önemli rol oynamaktadır (191, 192). FN Hedonik Öğrenme (FN-H) sürecini karşılayan öğrenilmiş tercihler, besin alımını arttırırken; FN Tokluk Öğrenme (FN-S) sürecini karşılayan öğrenilmiş tokluk yanıtlarıyla söz konusu besinin alımı ilerleyen süreçte azaltılmaktadır. Besin kıtlığı olan bir ortamda, yüksek enerjili besinlerin tüketiminin öğrenilmesi doğru bir stratejiyken; lezzetli ve yüksek enerjili besinlere ulaşımın sağlandığı bir ortamda, bahsedilen tercih optimal bir davranış olmamaktadır (191). Hayvanlar, besinlerin oroduyusal özelliklerine bağlı olarak yiyecekleri kavramsallaştırmakta ve onların tüketimi sonrası yaşadıkları tecrübelerle (fizyolojik süreçler) dayanarak, yiyeceklerin tokluk etkilerine yönelik beklentilerini şekillendirmektedir (191, 192). Söz konusu öğrenme sürecinde bir besinle tokluk etkisinin güçlü şekilde ilişkilendirilmesi için, o yiyeceğin sık ve tutarlı biçimde (örneğin; bir kurabiyenin her zaman aynı besin kompozisyonu ve aynı duyuşsal özelliklerle) hayvana sunulması gerekmektedir. Bu şartlar sağlanmadığında hayvan, o besine ilişkin tokluk etkisini öngörememekte, davranışsal yeme yanıtı bozulmaktadır (191). Kompleks ve çeşitli bir diyetle besinler, FN sürecine ilişkin doğru bağlantıların kurulmasını sağlayacak sıklıkta ve tutarlılıkta sağlandığı sürece, söz konusu öğrenme süreci etkilenmemektedir (192). Kafeterya diyetinde besin çeşitliliğinin, monoton bir diyete kıyasla, bu öğrenme sürecini etkileme durumunu araştıran çalışmalarda ise

sonuçlar çelişkili olup; diyet çeşitliliğinin besin alımı ve hiperfajiyi tetikleme durumu da tutarlı değildir (21, 191). Naim ve ark. (193), tat ve doku çeşitliliği sunan yiyeceklerden oluşan ancak aynı zamanda besleyici bir örüntü de sunan kafeterya diyeti grubunun, tek bir seçimden oluşan ve besin öğeleri açısından dengeli ve yeterli bir örüntü sunan diyet grubuna kıyasla ilk değerlendirmede (5. gün) daha fazla enerji aldığını gösterirken; son değerlendirmede (25. gün) iki grubun benzer miktarda enerji aldığını göstermiştir. On beş haftalık çalışma periyoduna sahip mevcut çalışmada ise, kontrol yeminin eş zamanlı olarak sağlandığı ve enerji alımının yaklaşık yarısına katkıda bulunduğu KAF grubunun ortalama enerji alımı da hem "kkal/gün" hem de "kkal/100 g VA/gün" bazında KON grubununkiyle benzerlik göstermiştir (Bkz. Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.). KAF grubunda kontrol yeminin enerji alımına önemli miktarda katkı sağlaması, bu grupta hayvanların FN öğrenme sürecine ilişkin bilişsel bağlantılar oluşturmaya çalıştığı bir göstergesi olabilir. Ayrıca diğer yandan haftalar bazında grupların yem tüketimi ve enerji alımı değerlendirildiğinde, kinoa'nın %29,68 oranında enerji alımına katkı sağladığı KİN grubunda ilgili değişiklikler, KAF grubuyla ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında çok daha dar bir aralıkta gerçekleşmiş; KİN grubundaki hayvanların tüketim davranışı tutarlılık göstermiştir. Bu noktada, KİN grubundaki hayvanların, kendilerine her gün sunulan aynı besini (standart pelet) aynı fizyolojik yanıtla eşleştirdiğini söylemek mümkündür. Ancak benzer davranış yanıtı, yine her gün standart pelet yemin sağlandığı KON grubunda gözlenmemiştir.

KİN grubunda, KON grubuna kıyasla yem tüketimi (g/gün) ve enerji alım miktarı (kkal/gün) daha fazla olsa da; ilgili değerler ratların 100 g vücut ağırlığı tabanında karşılaştırıldığında farklılıkların önemsiz olduğu ortaya çıkarılmıştır. Özellikle, ilgili parametreler açısından ilk haftalarda daha çok KİN grubu lehinde verilerin anlamlı düzeyde yüksek olması durumu (bulgularda ifade edilmemiştir), kesin olarak 5. haftadan sonra kaybolmuştur (Bkz. Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.). Mithila ve ark. (42) tarafından, erkek Wistar ratlarda kısa süreli yürütülen bir çalışmada, akut dönemde (çalışmanın 15. gününde) kinoa grubunda, kontrol grubuna göre yem tüketim miktarının (g/gün) anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Enerji yoğunluğunun KİN ve KON grupları arasında benzer olduğu mevcut çalışmadan farklı

olarak, bahsedilen çalışmada kontrol grubunun enerji yoğunluğunun, kunoalı diyetinkine kıyasla belirgin derecede düşük olması (sırasıyla 3,7 kkal/g ve 4,6 kkal/g) bu sonuca neden olmuş olabilir.

5.2. Mürinometrik Özelliklere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Diyetle indüklenen obezite modellerinde, kafeterya diyetleri kontrol diyetlerine kıyasla, çoğunlukla belirgin derecede fazla besin tüketimini tetiklemekte ve bunun sonucunda vücut ağırlığında artış gözlenmektedir (15, 20-24, 113). Erkek Sprague-Dawley ratlarda kontrol grubunun 2,5 katı kadar enerji alan kafeterya diyeti grubunun, kontrol grubuna kıyasla çalışma periyodunun erken dönemlerinden itibaren ağırlık kazanımını daha yüksek miktarda indüklediğini raporlayan Leigh ve ark. (20), söz konusu farklılığın daha 2. haftadan itibaren anlamlılık kazandığını (%20 fazla) ortaya koymuştur. Erkek Sprague-Dawley ratlarla yürütülmüş diğer bir çalışmada (24), 4 aylık çalışma süreci boyunca kontrol grubuna göre besin alım miktarı anlamlı düzeyde farklı olmayan ancak ilk 2 ay ortalama enerji alım miktarı %25 fazla olan kafeterya diyetinin ortalama vücut ağırlığının, 11. haftadan itibaren kontrol grubunun ortalama vücut ağırlığına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmada ise ortalama enerji alım miktarları benzer olan KAF ve KON gruplarının ortalama vücut ağırlığı ve ağırlık kazanımı değerleri, hiçbir çalışma haftasında farklılık göstermemiş; ancak son vücut ağırlığının KAF grubunda, KON grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.1., Tablo 4.2., Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.).

Kafeterya diyetinin vücut ağırlığında neden olduğu artış, çoğunlukla yapısal ve fonksiyonel olarak farklı adipoz dokuların kütlesi ya da toplam adipoz doku miktarındaki artışla paralel seyretmiştir (13, 15, 22, 24). C57BL/6J yetişkin erkek farelerde 12 hafta sürdürülmüş bir çalışmada, son vücut ağırlığı, ağırlık kazanımı ve Lee İndeksi ortalamaları kafeterya diyeti, yüksek yağlı diyet ve kontrol diyeti grupları arasında farklılık göstermemiş olsa da kafeterya diyeti ve yüksek yağlı diyet gruplarında, kontrol grubuna göre visceral adipoz dokunun anlamlı derecede arttığı; kontrol grubuna göre adipozit çapındaki artışın ise sadece kafeterya diyeti alan grupta

anlamli olduğu rapor edilmiştir. Ancak bahsedilen çalışmada, kafeterya diyeti örüntüsü hayvanlara, çeşitli yiyecekler sunularak değil; standart pelet yem formunda sağlanmıştır (25). Mevcut çalışmada ise son vücut ağırlığının KAF grubunda, KON grubuna kıyasla anlamli düzeyde yüksek olduğu ($p < 0,05$); ancak Lee İndeksi ve BKİ değerlerinin ilgili gruplar arasında benzer olduğu ($p > 0,05$) gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.3.). Bortolin ve ark. (16) tarafından erkek Wistar ratlarla yürütülmüş 18 haftalık çalışmada ise, kontrol grubuna kıyasla kümülatif besin alımının anlamli düzeyde düşük (g/gün) ancak kümülatif enerji alımının (kkal/gün) anlamli miktarda fazla olduğu kafeterya diyeti grubunun (kontrol yemi desteğinin yapılmadığı), 4. haftadan itibaren ortalama vücut ağırlığının, kontrol grubununkine kıyasla anlamli düzeyde yüksek seyrettiği ancak ağırlık kazanımının farklı olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada da uygulama süresince KON grubuna kıyasla yem tüketimi daha düşük olup, diyetin enerji yoğunluğunun yüksek olması nedeniyle enerji alımı benzer olan KAF grubunun ne ortalama vücut ağırlığı ne de ortalama ağırlık kazanımı, KON grubunun ilgili değerlerinden farklılık göstermiştir. Ayrıca bahsedilen çalışmada en yüksek enerji alımını kafeterya diyeti sağlamış olsa da, batı tarzı diyet örüntüsünü alan grup, bütün gruplara kıyasla ağırlık kazanımı en fazla olan grup olmuştur. Bu noktada ağırlık kazanımının enerji alımından bağımsız olduğu vurgulanmıştır (16). Söz konusu görüşü destekler nitelikte, mevcut çalışmada da ortalama enerji alımı (kkal/gün) ile ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta) arasında anlamli düzeyde korelasyon varlığı oluşmadığı gibi; ortalama enerji alımı (kkal/gün), diğer mürinometrik değişkenlerin (ortalama vücut ağırlığı, son vücut ağırlığı, Lee İndeksi, BKİ vb.) hiçbiriyle ilişkilendirilmemiştir (Bkz. Tablo 4.10.).

Diyet örüntüsünde makro besin ögelerinin miktarları ya da enerji alımına katkı yüzdeleri de ağırlık kazanımı ya da kaybında belirleyici olabilmektedir (194). Bu noktada, diyet yağından sağlanan enerjinin, vücut ağırlığına etkisinin diğer kaynaklardan sağlanan enerjiye kıyasla daha belirgin olabileceği ileri srlmştir (195). Yapılan bir çalışmada, 5 farklı ırktan 1000'in üzerinde farenin kullanılarak, makro besin ögeleri kompozisyonu farklı olan 29 farklı diyetin (diyet yağının enerji alımına katkısının, %8,3-80 aralığında; diyet karbonhidratının enerji alımına

katkısının, %10-80 aralığında; diyet proteininin enerji alımına katkısının %5-30 aralığında sağlandığı diyet örüntüleri) vücut ağırlığı regülasyonuna ilişkin etkileri, 10-12 haftalık süreç içerisinde değerlendirilmiştir (196). Aynı protein yüzdesini sağlayan diyet örüntülerinde, yalnızca diyetin yağ içeriğinin arttırılması (%60 bandına kadar, daha yüksek miktarlarda değil); besin tüketimi, ağırlık kazanımı ve enerji alımında artışla sonuçlanmış ve adipoziteyle ilişkilendirilmiş; diyetin karbonhidrat (sükroz) içeriğinin arttırılması söz konusu bağımlı değişkenleri etkilememiştir. Diyet yağına ilişkin oluşturulan yanıt ise, 5-HT reseptörleri ile hipotalamustaki dopamin ve opioid sinyalizasyon yollarındaki gen ekspresyon düzeylerinin artışıyla ilişkilendirilmiş ve söz konusu yollar yalnızca diyet yağı alımıyla uyarılmıştır. Diğer yandan, diyetin protein içeriğinin besin tüketimi, ağırlık kazanımı ve enerji alımında neden olduğu değişiklikler tutarlı olmamıştır (196). Mevcut çalışmada vücut ağırlığı regülasyonunda diyet yağının, diyet karbonhidratı ve proteininin etkilerine kıyasla daha güçlü ve tutarlı olması, bu anlamda mevcut çalışma sonuçlarını desteklemektedir (Bkz.Tablo 4.10.). Açıklamak gerekirse; mevcut çalışmada da karbonhidrat alımı (g/gün) ve protein alımı (g/gün), vücut ağırlığına ilişkin değişkenlerin hiçbirisiyle ilişkilendirilmezken; yağ alımı (g/gün) ile ortalama vücut ağırlığı, ortalama ağırlık kazanımı, son vücut ağırlığı, BKİ arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü korelasyon varlığı gösterilmiştir (sırasıyla $r=0,569$; $p<0,01$, $r=0,662$; $p<0,01$, $r=0,675$; $p<0,01$, $r=0,447$; $p<0,05$) (Bkz. Tablo 4.10.).

Diyet yağının yağ asidi kompozisyonu, vücut ağırlığı regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Oksidasyon ve depolanma hızları gibi metabolik etkileri farklılık gösteren yağ asitlerinin bu noktada vücut ağırlığı ve adipoziteye ilişkin etkileri de farklı olmaktadır. Hem insan çalışmaları hem de hayvanlarla yürütülen çalışmalarda, DYA'ya kıyasla, çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) ve tekli doymamış yağ asitlerinin (TDYA) enerji eldesinde daha kolay kullanılabilen kaynaklar oldukları gösterilirken; ÇDYA ve TDYA'ya kıyasla DYA'nın daha çok adipoz dokuda depolanma eğilimi sergiledikleri gösterilmiştir (197-200). Ayrıca insan çalışmalarında, diyet ÇDYA/DYA oranının postprandiyal yağ oksidasyonunu desteklediği ve vücut yağı artış hızını da azalttığı ortaya konulmuştur (201, 202). DYA alımı, metabolik hız ve sempatik sinir

sistemi aktivitesinde azalma, membran doygunluğunu arttırarak (akışkanlığı azaltma) metabolik dengenin sağlanmasında kritik rol oynayan proteinlerin aktivitesini azaltma gibi süreçlerle ilişkilendirilerek söz konusu yağ asitlerinin obezitedeki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır (203). Yüksek yağlı izoenerjik diyetlerle (yağın enerji alımına %67 oranında katkı sağladığı) 56 gün beslenen, yetişkin dişi Sprague-Dawley ratlarda, DYA içeriği yüksek tereyağı temelinde beslenen grupta, hem kanola yağı temelinde beslenen gruba hem de standart yemle beslenen gruba göre, iki ölçüm zamanında da (26. ve 50. gün), vücut ağırlığı kazanımı, ortalama vücut ağırlığı ve son vücut ağırlığı ortalamalarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu (her biri için $p<0,05$) gösterilmiştir. Özetle ilgili çalışmayla, DYA içeriği yüksek olan bir diyet örüntüsünün, DYA içeriği düşük olan bir diyet örüntüsüne göre obezogenik etkisinin daha güçlü olduğu kanıtlanmıştır (197). Mevcut çalışmada da DYA alım miktarı (g/gün) ile ortalama vücut ağırlığı, ortalama ağırlık kazanımı, son vücut ağırlığı, Lee İndeksi ve BKİ arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü korelasyonların varlığı gösterilmiştir (sırasıyla $r=0,513$; $p<0,05$, $r=0,725$; $p<0,01$, $r=0,647$; $p<0,01$, $r=0,412$; $p<0,05$, $r=0,471$; $p<0,05$) (Bkz. Tablo 4.10.).

Şeker tüketiminin metabolik hastalıklar epidemisine ilişkin direkt nedensel/katkı sağlayıcı etkileri, epidemiyolojik veriler, açıklayıcı mekanizmalar ve diyet müdahale çalışmalarından elde edilen klinik verilerin sağladığı güçlü kanıtlarla desteklenirken; aynı kaynaklarda şeker tüketiminin vücut ağırlığı artışını ve ağırlık kazanımını tetikleyerek indirekt etkiyle söz konusu ilişki için güçlü kanıtlar sunduğu da ifade edilmektedir (204). Yani şeker tüketimi ve kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişki tutarlı ve bağımsız değilken; eklenmiş şeker (çoğunlukla fruktoz) içeren içeceklerin tüketimindeki artış özellikle viseral adipoziteyi tetikleme yoluyla daha tutarlı biçimde söz konusu risk faktörlerindeki artışla ilişkilendirilmiştir (205). Konuya ilişkin sistematik derleme, randomize kontrollü çalışmalar ve kohort çalışmaların meta analizini inceleyen bağımsız araştırmacılar, şeker alımındaki artışı ya da azalmayı, vücut ağırlığındaki değişimin önemli bir belirleyicisi olarak tanımlarken; serbest şekerlerin diğer karbonhidratlarla izokalorik değişiminin vücut ağırlığını etkilemediğini belirtmiştir (206, 207). Bu konuda, makro besin öğeleri

dağılımı ve özellikle diyet posası içerikleri benzer olarak formüle edilmiş, içerdikleri şekerin aynı formda olduğu (katı ya da sıvı), ad libitum sağlanan, farklı miktarda şeker içeren diyet örüntülerinin enerji alımı ve ağırlık kazanımına ilişkin etkilerini karşılaştıran klinik/preklinik çalışmalara ihtiyaç vardır (204). Bu çalışmada katı yiyecekler bünyesinde sağlanan eklenmiş şekerlerin alımı (g/gün) ile ortalama vücut ağırlığı, ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta), son vücut ağırlığı (g) ve BKİ (g/cm²) arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü korelasyonların varlığı gösterilmiştir (sırasıyla $r=0,430$; $p<0,05$, $r=0,475$; $p<0,05$, $p=0,551$; $p<0,01$ ve $r=0,421$; $p<0,05$) (Bkz. Tablo 4.10.).

Obeziteye ilişkin beslenme rehberlerinde odak noktası enerji kısıtlaması ve makro besin ögeleri olup; tuz/sodyum gibi enerji sağlamayan diyet bileşenleri/besin ögeleri nadiren konu edilmektedir. Tuzun yalnızca kan basıncının kontrolünde etkili olduğunu savunan dogma, yüksek tuz alımının son zamanlarda obezite, İD ve metabolik sendromla ilişkilendirilmesiyle yıkılmıştır (208, 209). Uzunlamasına bir çalışmada tuz alımı obezite gelişim riskinin tahmininde, şekerli içecek tüketimi ve enerji alımından bağımsız olarak belirleyici olmuştur (210). Lanaspa ve ark. (208), yüksek miktarda tuz alımının endojen fruktoz üretimini uyardığını, leptin direnci ve hiperfajiyi desteklediğini; tuz alım düzeyi ile ağırlık kazanımının bağlantılı olduğunu göstermiştir. Adipoziten farklı tuz konsantrasyonlarına maruz bırakıldığı in vitro bir çalışmada ise, tuz konsantrasyonu doza bağımlı olarak SREBP1c, ACC, FAS gibi adipojenik/lipojenik genlerin ekspresyonunu artırırken; AMPK gibi lipolizis süreciyle ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltmıştır (211). Bu çalışmada ise sodyum alımı (mg/gün) ile ortalama vücut ağırlığı (g), ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta), son vücut ağırlığı (g) ve BKİ arasında pozitif yönlü orta derecede korelasyonların varlığı gösterilmiştir (sırasıyla $r=0,491$; $p<0,05$, $r=0,541$; $p<0,01$, $r=0,605$; $p<0,01$, $r=0,527$; $p<0,01$) (Bkz. Tablo 4.10.).

DeneySEL hayvan çalışmalarında, kafeterya diyetinin kinoalı yemle desteklenmesinin vücut ağırlığı regülasyonuna ilişkin etkileri, farklı araştırma modellerinde çoğunlukla kısa periyotlar için irdelenmiş ve yüksek yağlı diyetler, kinoanın önemli bir biyoaktif bileşiği olan 20HE ile desteklenmiştir (39-41, 43). Üç

haftalık süreçte, yüksek yağlı diyetle (yağın enerji alımına %51 katkı sağladığı) birlikte 20HE ya da 20 HE ile zenginleştirilmiş kinoa ekstraktı (Q) suplementasyonunun sağlandığı (6 mg/kg VA/gün) erkek farelerde, Q suplementasyonu akut dönemde vücut ağırlığını etkilemeden adipoz doku gelişimini azaltmıştır (40). Önceki çalışmayı planlayan araştırmacıların olduğu çalışma grubu sonraki yayında, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, Q ya da tek başına 20HE suplementasyonunun glikoz oksidasyonu, enerji harcaması ve fekal yolla lipit atımında artış sağlayarak enerji homeostazını regüle edebileceklerini raporlamıştır (39). Ayrıca, 1- α ,25-dihidroksivitamin D3'ün [1,25(OH)2D3] kimyasal yapısıyla benzerlik gösteren 20HE'nin, D vitamini reseptörlerinde kendine uygun bağlanma bölgelerine bağlanarak; adipoz doku metabolizmasıyla ilişkili genomik ve nongenomik mekanizmaları tetikleyebileceği ileri sürülmektedir (40). Yüksek yağlı diyetle (yağın enerji alımına %60 katkı sağladığı) obezite ve hipergliseminin tetiklendiği C57BL/6J farelerde, 13 hafta boyunca oral gavajla 20HE (10 mg/kg/gün) desteği, ağırlık kazanımı, son vücut ağırlığı ve adipozitede anlamlı düzeyde azalma sağlamıştır (41). Ancak, öncesinde konu edilen çalışmaya kıyasla (40), bu çalışmanın daha uzun süreli olduğunun ve diyet örüntüsünün daha fazla 20HE içerdiğinin (yaklaşık 1,7 katı kadar) altı çizilmelidir. Mevcut çalışmada kafeterya diyetine (KAF) kıyasla, kafeterya diyetinin kinoalı yemle desteklendiği grup (KFK), vücut ağırlığına ilişkin değişkenler açısından (son vücut ağırlığı, ortalama vücut ağırlığı ve ortalama ağırlık kazanımı) daha düşük değerler sağlamış olsa da söz konusu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). Kinoa taneleri ve kinoadan elde edilen çeşitli ürünlerin 20HE konsantrasyonunun analiz edildiği çalışmada, 50 g kinoa tüketiminin (tane formunda), en az 15 mg 20HE alımı sağlayacağı vurgulanmıştır (143). Bahsedilen veri, mevcut çalışmada KFK grubunun ortalama 20HE alım miktarının tahmininde kullanılacak olursa; tüm çalışma süresince ortalama 3,13 g/gün kinoa tüketiminin olduğu KFK grubunda, 20HE alım miktarının yaklaşık 0,939 mg/gün olduğunu söylemek mümkündür. Anthony ve ark. (212) ise, besin matriksinin 20HE emilimi/biyoyararlılığını etkileme durumunu ve makro besin ögeleri metabolizmasının 20HE biyoyararlılığına ilişkin potansiyel etkisini araştıran

çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır. Mevcut çalışmada da KFK grubunda kontrol yemi bünyesinde kafeterya diyetiyle birlikte sağlanan kinoanın 20HE biyoyararlılığının, ekstrat formunda ya da oral gavajla sağlanan 20HE'nin biyoyararlılığına eşdeğer olması mümkün değildir.

5.3. IPGTT Sürecinde Elde Edilen Glisemik Yanıt ve İnsülin Profiline İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Kafeterya diyeti; kontrol diyeti veya yüksek yağlı diyete göre; hiperglisemi, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı ve İD gibi prediyabetik parametrelerin oluşumunu daha etkin şekilde ve/veya daha erken dönemde tetiklemektedir (13, 15, 22, 24-26).

Dişi Wistar ratların 17 hafta kafeterya diyeti ile beslendiği bir çalışmada, 15. haftada yapılan IPGTT uygulamasından elde edilen değerlerle hesaplanan HOMA-IR ölçütünün periferal İD'yi destekler şekilde, kafeterya diyeti grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş; 17. haftada yapılan IPGTT uygulamasından elde edilen sonuçlar için de aynı yorum yapılmıştır (26). Yine IPGTT'den elde edilen değerlerle hesaplanan ve pankreasın fonksiyonelliğini yansıtan HOMA-β indeksinin 15. haftada gruplar arasında farklılık göstermediği, ancak 17. haftada kafeterya diyeti grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş; bu noktada, kafeterya diyeti grubunun periferal İD'yi karşılayabilmek için glikoza yanıt verme kapasitesini arttırmaya çalıştığı ileri sürülmüştür (26). Dişi Wistar ratlarla yürütülmüş diğer bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla kafeterya diyeti alan grupta, tüm ölçüm zamanlarında (12. hafta, 14,5. hafta ve 17. hafta) kan glikoz ve insülin konsantrasyonları ile HOMA-IR düzeyleri yüksek olarak rapor edilmiş olsa da; söz konusu değerşkenler, 17. haftada istatistiksel düzeyde anlamlılığa ulaşmıştır (213). Bahsedilen iki çalışmanın ortak noktası olarak, hem HOMA-IR hem de HOMA-β ölçütlerine ilişkin değerlerin söz konusu gruplar arasındaki farklılıkları kesin olarak 17. haftada yapılan ölçümlerde anlamlılığa ulaşmıştır (26, 213). Mevcut alışmada IPGTT 15. haftada uygulanmış; test sürecinden elde edilen açlık glikoz ve insülin konsantrasyonlarından hesaplanan HOMA-IR ve HOMA-β ölçütlerine ilişkin değerlerin, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklılık

göstermediği belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.7.). Ayrıca, açlık glikoz ve insülin konsantrasyonları da söz konusu diyet grupları arasında benzerlik göstermiştir (Bkz. Tablo 4.5. ve Tablo 4.6.). Bazal değerlerin diyet grupları arasında farklılık göstermemesi ise, hem glisemi hem de insülinemiye ilişkin AUC değerlerinin hesaplanmasında başlangıç konsantrasyonları için düzeltme yapılması gerekliliğini ortadan kaldırmıştır (171, 172).

Sprague-Dawley ratlarda, kafeterya diyeti örüntüsünün gereği olarak her gün üç farklı insan yiyeceğinin %12'lik sükröz içeceğiyle 16 hafta süresince sağlandığı bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla kafeterya diyeti grubunun, 11. haftadan itibaren ortalama vücut ağırlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiş; üçüncü ayda yapılan IPGTT uygulamasında dördüncü ölçüm zamanı olan 60. dk ve son ölçüm zamanı olan 120. dk'da; dördüncü ayda yapılan IPGTT uygulamasında ise üçüncü ölçüm zamanı olan 30. dk ve son ölçüm zamanı olan 120. dk'da kan glikoz konsantrasyonlarının kafeterya diyeti alan grupta, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek oldukları gösterilmiştir (24). Mevcut çalışmada 15. haftada yapılan IPGTT uygulamasında, açlık glikoz konsantrasyonunu (0. dk ölçümü) değerlendiren açlık glisemisinin ve 120. dk'deki glisemik yanıtların KAF ve KON grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir. Diğer ölçüm zamanlarında ise KAF grubunun glikoz konsantrasyonundan sonra en yüksek kan glikoz konsantrasyonu değerlerini sağlayan KON grubunun, KAF grubuna kıyasla bu farklılıklarının, post hoc analizler sonrasında istatistiksel düzeyde önemli olmadığı belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.5.). Konu, diyet gruplarının IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıtlarına ilişkin toplam AUC değerlerinin karşılaştırılması olduğunda ise, KAF grubunun ilgili alan değerinin, KON grubununkinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (Bkz. Şekil 4.15 ve Tablo 4.7.). Bahsedilen çalışmada kullanılan Sprague-Dawley ratlardan farklı olarak mevcut çalışmada Wistar ratlar tercih edilmiştir. İnsülin duyarlılığını değerlendiren basit indekslerin, altın standart yöntemlere kıyasla validasyonunu iki farklı ırkta ve farklı fizyolojik durumlar için karşılaştıran bir araştırmada; Sprague-Dawley ratlarda, Wistar ratlara göre glisemik verilerin anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p<0,001$) rapor edilmiştir (182).

Erkek Wistar ratların kullanıldığı ve 15 hafta sürdürülmüş olan deneysel bir araştırmada, kontrol grubuna kıyasla kafeterya diyeti grubunda ağırlık artışı tüm çalışma süresince dramatik düzeyde yüksek seyretmiş ve çalışma sonundaki vücut ağırlığı iki katı değerine ulaşmıştır. Yedinci haftada yapılan HOMA-IR değerlendirmesine göre, kafeterya diyeti grubunda İD'nin varlığı kanıtlanmış ve İD şiddetinin, kontrol grubununkinin yaklaşık iki katı olduğu ifade edilmiştir. Yine bu haftada yapılan IPGTT sürecinde elde edilen glisemiye ilişkin olarak hesaplanan AUC değerinin kafeterya diyeti grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (15). Kontrol grubuna kıyasla, kafeterya diyeti grubunda vücut ağırlığındaki artışın bahsedilen çalışmadaki gibi belirgin derecede tetiklenmediği mevcut çalışmada, söz konusu parametreler 15. haftada değerlendirilmiştir. En yüksek HOMA-IR değerine sahip kafeterya diyeti grubunun kontrol grubuna kıyasla ilgili veri açısından farklılığı anlamlılığa ulaşmasa da; IPGTT sürecinde elde edilen glisemiye ilişkin AUC değerinin kafeterya diyeti grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.7.). Yetişkin C57BL/6J erkek farelerde 12 hafta sürdürülmüş olan bir çalışmada da, 6., 9. ve 12. haftalarda yapılan IPGTT ölçümlerinden elde edilen AUC büyüklüklerine göre yapılan değerlendirmelerde, kafeterya diyeti grubunda glikoz intoleransının 6. haftadan itibaren belirginleştiği ve her ölçüm haftasında söz konusu alan büyüklüğünün kontrol grubununkinden yüksek olduğu rapor edilmiştir (25).

Erkek Wistar ratlarda, kafeterya diyetinin obezogenik ve inflamatuvar etkilerine odaklanan bir çalışmada, 11. haftada uygulanan IPGTT uygulamasında, insülin yanıtlarının (0. dk, 20. dk ve 60. dk) oluşturduğu profilin değerlendirilmesi sağlanmıştır. Üç ölçüm zamanında da (bazal düzey dahil), kontrol grubunun insülin konsantrasyonu, kafeterya diyetinin insülin düzeylerine göre anlamlı miktarda düşük kalmıştır (15). Mevcut çalışmada, IPGTT sürecindeki insülin yanıt profili, bazal (0. dk), 30. dk ve 60. dk'lerdeki ölçümlerden elde edilmiş; bazal ölçümde (0. dk), plazma insülin konsantrasyonlarının diyet grupları arasında farklılık göstermediği; 30. dk ve 60. dakikada elde edilen insülin yanıtlarının gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği; ancak bu durumun KAF ve KON gruplarının plazma insülin

konsantrasyonları arasındaki farklılıktan kaynaklanmadığı belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.6.). Son yıllarda insülin konsantrasyonlarının ölçümüne ilişkin gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen, insülin ölçüm değerlerinin laboratuvarlar arasında bile değişkenlik gösterebildiği savunulmaktadır. Bu noktada ise özellikle, insülinin serum yarı ömrünün kısa olması ve insülinin pulsatil sekresyonu sorumlu tutulmaktadır (182). Bu çalışmada KAF ve KON gruplarının IPGTT sürecindeki insülin yanıtlarının anlamlı düzeyde farklılık göstermemiş olmasında, gerekçe olarak sunulan durumlar rol oynamış olabilir.

Kinoadaki bazı fenolik bileşiklerin α -amilaz ve α -glikosidaz enzimlerinin aktivasyonunu inhibe edebileceği gösterilmiş; bu açıdan intestinal glikoz emiliminin ve dolayısıyla postprandiyal gliseminin daha iyi kontrol edilmesinde etkili olabilecekleri ifade edilmiştir (36). İnsan beslenmesinde fitoekdisteroidlerin en zengin kaynaklarından biri olan kinoa tohumları, 138-570 $\mu\text{g/g}$ ekdisteroid içermektedir (31, 33). Kinoa fitoekdisteroidlerinin ise büyük çoğunluğunu (%62-90) oluşturan 20HE'nin memeli metabolizmasındaki fizyolojik etkilerine dair bulgular sınırlı olsa da in vitro ve in vivo çalışmalarda özellikle glikoz metabolizması, adipozite ve enerji homeostazında etkin rol oynayabileceği gösterilmiştir (39-41). Yüksek yağlı diyetle (yağın enerji alımına %60 katkı sağladığı) obezite ve hipergliseminin tetiklendiği erkek C57BL/6J farelerde 13 hafta boyunca oral gavajla 20HE desteği (10 mg/kg), aynı süre boyunca yüksek yağlı diyet alan gruba kıyasla, ağırlık kazanımı ve adipozitede anlamlı miktarda azalma ve İD'de iyileşme sağlamıştır. Submandibular venden sağlanan kan örneklerinden, 9., 10., 11. ve 12. haftalarda plazma glikoz konsantrasyonları ölçülmüş; söz konusu ölçümlerde yüksek yağlı diyetin 20HE ile desteklendiği grup, yüksek yağlı diyete kıyasla anlamlı derecede düşük değerler sağlarken; kontrol grubunun değerlerine de yaklaşmıştır. Çalışma periyodunun 13. haftasında yapılan IPGTT uygulamasında, dört kez kan glikoz konsantrasyonları ölçülmüş; bu ölçümlerden ikinci ve üçüncü ölçüm zamanlarında (30. dk ve 60. dk), yüksek yağlı diyetin 20HE ile desteklendiği grup, yüksek yağlı diyet grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük kan glikoz ortalamaları sağlamıştır. Bazal kan glikoz konsantrasyonu (0. dk) ve 120. dk'de ölçülen kan glikoz konsantrasyonunun ise deneysel diyet grupları arasında

farklılık göstermediği belirlenmiştir (41). Mevcut çalışmada, bahsedilen çalışma sonuçlarını destekleyen veriler elde edilmiştir. Açıklamak gerekirse; IPGTT sürecinin farklı ölçüm zamanlarında, KAF grubu ve kafeterya diyetinin kinoalı yemle desteklediği KFK grubunun kan glikoz konsantrasyonları karşılaştırıldığında, açlık glikoz konsantrasyonları (0. dk ölçümü) ve beşinci ölçüm (son) zamanı olan 120. dk'de elde edilen kan glikoz konsantrasyonlarının gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir. Diğer yandan 30. ve 60. dk'de yapılan ölçümlerde, KFK grubunun kan glikoz konsantrasyonunun, KAF grubununkinden anlamlı düzeyde düşük olduğu rapor edilmiştir (Bkz. Tablo 4.5.). Yani, kafeterya diyetinin kinoalı yemle desteklenmesi, glisemik yanıtta ve glikoz intoleransında anlamlı düzeyde iyileşme sağlamıştır.

Erkek Wistar ratlarda 15 gün kinoalı yem tüketimi, kontrol grubuna kıyasla, postprandiyal glisemik yanıtta farklılık sağlamamıştır (42). Erkek C57BL/6J farelerde, yüksek yağlı diyetin 3 hafta süresince 20HE ya da 20HE ile zenginleştirilmiş kinoa ekstraktı ile desteklenmesi, ne plazma glikoz ve insülin konsantrasyonlarında ne de HOMA-IR ölçütüne ilişkin değerlerde iyileştirici etki oluşturmuştur (40). Erkek Wistar ratlarda 5 hafta yürütülmüş olan diğer bir çalışma dizaynında yüksek fruktozlu yemle beslenen grubun kinoa ile desteklenmesi, yüksek fruktozlu yemle beslenen gruba kıyasla kan glikoz konsantrasyonunda anlamlı miktarda bir düşüş sağlamamıştır (44). Mevcut çalışmaya kıyasla söz konusu çalışmaların uygulama sürelerinin oldukça kısa olması, kinoanın ya da 20HE'nin glisemik ve insülinemik parametrelerde iyileşme sağlamamasında rol oynamış olabilir.

5.4. Glikoz Homeostazında Görevli Olan Bazı Hormonların Plazma Konsantrasyonlarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Proinsülinle yapısal benzerlik gösteren IGF-1'in hepatic sentezinde, toplam enerji ve protein alımıyla birlikte inflamatuvar sitokin üretimi de etkili olmaktadır (74, 214). IGF-1, insülinin bağımsız etkinlik gösterebildiği gibi; insülinin etkilerini de güçlendirebilmektedir. İnsülin ve IGF-1'in farklı fizyolojik rolleri olsa da iki hormon bazı ortak sinyalizasyon yollarını paylaşmaktadır (215). Periferal dokularda glikoz tutulumunu sağlayan IGF-1, renal ve hepatic glikoneojenezi azaltmaktadır. Diğer

yandan IGF-1, insülin ve GH sekresyonunu baskılama, SYA'nın dolaşıma katılımında azalma veya SYA'nın kaslar tarafından tutulumunu arttırma yoluyla da indirekt olarak insülin sinyalizasyonunu iyileştirmekte; böylece insülin duyarlılığını geliştirebilmektedir. Antiinflamatuvar özelliğiyle oksidatif hasarın azaltılması, mitokondriyal fonksiyonun desteklenmesi ve sistemik inflamasyonun iyileştirilmesinde de IGF-1'in etkin rol üstlenebileceği savunulmaktadır (73, 74, 214).

Ren ve ark. (216), yürüttükleri bir çalışmada, yüksek yağlı diyetin, glikoz intoleransı, plazma insülin ve trigliserit düzeylerinde artış ve plazma IGF-1 düzeyinde azalma ile sonuçlandığını ifade etmiştir. Zhang ve ark. (217) tarafından yürütülen diğer çalışmada, FVW transgenik fareler ve kardiyomiyosite özgü IGF-1 transgenik (IGF-1 ekspresyonunun yüksek olduğu) farelerde, düşük yağlı diyet (diyet yağının enerji alımına %10 oranında katkı sağladığı) ve yüksek yağlı diyet (diyet yağının enerji alımına %45 oranında katkı sağladığı) 5 ay süre uygulanmıştır. FVB transgenik farelerde yüksek yağlı diyet, glikoz intoleransı ile plazma leptin, insülin, trigliserit ve IL6 düzeylerinde artışla sonuçlanırken; insülin reseptörü ve post-reseptör insülin sinyalizasyon moleküllerinin fosforilasyonunda gerçekleşen bozulma da sürece eşlik etmiştir. Söz konusu değerlendirmelerde, IGF-1 transgenik farelerde yüksek yağlı diyetin uygulandığı grubun, FVB transgenik farelerde yüksek yağlı diyetin uygulandığı gruba kıyasla, ilgili değişkenler açısından daha iyi veriler sağladığı; bu noktada IGF-1'in tüm vücut düzeyinde glikoz toleransını etkilemeden insülin sinyalizasyonu, ROS üretimi, protein hasarı ve mitokondriyal hasarda iyileşme sağlama potansiyeli olduğu kanıtlanmıştır. Mevcut çalışmada da en düşük plazma IGF-1 konsantrasyonuna, KAF grubu sahipse de post hoc analizler sonrasında KON, KİN ve KAF gruplarının ilgili değişken açısından benzer olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.8.).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1 konsantrasyonunun kontrol edilmesinde, inflamatuvar sitokinlerin üretiminde gözlemlenen artış, İD nedeniyle hepatik insülin aktivitesinde meydana gelen azalma ve beraberinde IGF bağlayıcı proteinlerin üretiminde yaşanan değişiklikler ile obezitenin IGF-1 üretimine etkisi gibi karşılıklı etkileşimde olan çok sayıda değişken rol oynamaktadır. Bu nedenle, söz konusu değişkenlerin etkileri birlikte düşünülüp, serum IGF-1 konsantrasyonuna ilişkin net

etki değerlendirilmek istendiğinde, standart bir değişiklik görmek mümkün olmamaktadır (74). Yine de mevcut çalışmada KAF grubuna kıyasla, kafeterya diyet örüntüsüyle birlikte kinoalı yemin sağlandığı KFK grubunun plazma IGF-1 konsantrasyonunun anlamlı miktarda yüksek olduğu belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.8.).

Beslenme yetersizliği olan çocukların 15 gün süresince kinoa unundan yapılan lapa veya içecekleri günlük tüketimi sonucunda, plazma IGF-1 konsantrasyonunda anlamlı düzeyde artış görülmesi ($p<0,05$) de kinoanın IGF-1 konsantrasyonunu arttırma potansiyeli olduğunu doğrulamaktadır (137). IPGTT'den sağlanan glisemik yanıtla ilişkin toplam AUC değerlerinin karşılaştırmasında, KFK grubunun glikoz toleransının, KAF grubuna kıyasla anlamlı derecede güçlü olması da IGF-1 konsantrasyonu ve glikoz toleransı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ancak, IPGTT'den sağlanan insülinemik yanıtla ilişkin toplam AUC değerlerinin karşılaştırmasında, bahsedilen gruplar arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca QUICKI, HOMA- β ve HOMA-IR ölçütlerine ilişkin değerlerin, söz konusu gruplar arasındaki farklılıkları da istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.7.). İnsülin sinyalizasyonu yolağında görevli iki genin rölatif gen ekspresyonu düzeylerinin diyet grupları arasındaki farklılıklarının anlamlı olduğu gösterilen mevcut çalışmada, KFK grubunda IRS-1 geninin rölatif gen ekspresyon düzeyinin, KAF grubununkine kıyasla yüksek olması da ($p<0,05$), IGF-1'in insülin sinyalizasyonu ile potansiyel ilişkisini doğrulamaktadır (Bkz. Tablo 4.9.).

5.5. Hepatik mRNA Ekspresyonu Düzeylerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

İnsülin direnci varlığında, AMPK gibi protein kinazların ve insülin reseptör substratlarının aktivitesi azalmaktadır (218). Örneğin; insülin sinyalizasyon yolağının regülasyonunun bozulması ile IRS1'in serin rezidüsünün fosforlanması ve IRS1'in bağlı olduğu reseptörden ayrılması tetiklenmekte; bu durum IRS1'in aşağı yönde insülin sinyalizasyonunun akışını devam ettiren efektörlere bağlanma sürecini aksatmaktadır. Sonrası ise IRS1'in degradasyonunda artışla sonuçlanmakta ve İD'ye

zemin hazırlanmaktadır (219). Bu süreçlerin yaşanmasında yüksek yağlı diyet, doymuş yağ asitlerinden zengin diyet, fruktozdan zengin diyet, batı tarzı diyet müdahaleleri ve söz konusu müdahalelerle indüklenen obezite patolojisi; inflamatuvar araçlar ve oksidatif stres göstergelerinin konsantrasyonunu arttırarak ve inflamatuvar yolları aktive ederek etkili olmaktadır (218, 220, 221). Örneğin, aşırı lipit varlığı, mitokondride yağ asidi oksidasyonu süreciyle ATP ve NADH oluşumunda artışa neden olmakta; bu durum da lipojenez ve hücrelerde lipit birikimini inhibe eden AMPK ve SIRT1'in baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (5, 80). Ayrıca obezite kaynaklı proinflamatuvar sitokin üretimi ve endoplazmik stres, IRS-1'in serin rezidülerinin fosforilasyonunu tetikleyen JNK ve IKK- β 'nin aktivasyonuna neden olarak insülin sinyalizasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir (5, 7). Diyet lipitleri ise toll benzeri reseptörleri (TLR) aktifleştirmekte; devamında NF κ B yolağı işlevsellik kazanmaktadır (7, 79).

C57BL/6J erkek farelerin 12 hafta süresince yüksek yağlı diyetle (diyet yağının enerji alımına %60 oranında katkı sağladığı) beslendiği deneysel bir modelde, kontrol grubuna kıyasla yüksek yağlı diyet uygulaması, IRS-1'in tirozin 608 fosforilasyonunda anlamlı miktarda düşüş ve serin 307 fosforilasyonunda anlamlı miktarda artışla dolayısıyla IRS-1'in inaktivasyonu ile sonuçlanmıştır. Ancak yüksek yağlı diyet, AKT'nin serin 473 fosforilasyon düzeyinde herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır. Söz konusu değişikliklere, inflamatuvar yanıtta merkezi yollardan biri olan NF κ B ve NF κ B'nin transkripsiyonel hedefi olan iNOS ekspresyonu ile MAPK ailesinin üyeleri olan p38 ve JNK'nin aktivasyonlarındaki artış eşlik etmiştir (220). Özetle, düşük dereceli inflamasyonu indükleyen yüksek yağlı diyetin, IRS-1 fonksiyonunu inhibe etme yoluyla proksimal insülin sinyalizasyonunu engellediği belirlenmiştir (222). Yine C57BL/6J erkek farelerin kullanıldığı deneysel bir çalışmada, 16 hafta süresince fareler ya %30 oranında fruktoz içeren solüsyonla birlikte protein ve mikro besin öğeleri açısından zenginleştirilmiş standart diyetin sağlandığı yüksek fruktozlu diyetle ya yüksek yağlı diyetle (enerji alımına yağın %30; karbonhidratın %50 oranında katkı sağladığı diyet) ya da yüksek yağlı diyetle birlikte yüksek miktarda fruktoz içeren solüsyonun birlikte sağlandığı diyet örüntüsüyle (enerji alımına yağın %60;

karbonhidratın %24 oranında katkı sağladığı diyet) beslenmiştir. Sekiz hafta ve 16 hafta sonrasında karaciğerdeki INSR ve IRS1 genlerinin rölatif gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sekiz hafta sonra, kontrol grubuna kıyasla INSR ve IRS-1 gen ekspresyon düzeyleri diğer tüm gruplarda anlamlı düzeyde düşük değerler sağlamıştır. On altı hafta sonrasında yapılan değerlendirmelerde ise yalnızca yüksek fruktozlu diyet alan grubun INSR gen ekspresyon düzeyinin kontrol grubunun ilgili değerine kıyasla düşük olması, istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmuştur. Diğer yandan kontrol grubunda IRS-1 gen ekspresyon düzeyinin diğer grupların ilgili değerlerine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olması durumu devam etmiş; kontrol grubu, diğer grupların IRS-1 gen ekspresyon düzeyinin 1,5-2 katında değerler sağlamıştır. Söz konusu değişikliklere, kontrol grubu dışında diğer diyet uygulama gruplarının, hepatik TLR-4 ve MyD88 gen ekspresyon düzeyleri ile portal endotoksin düzeylerinde yaşanan anlamlı düzeydeki artışlar eşlik etmiş; yağ, fruktoz ya da iki makro besin ögesinden zengin bir diyet müdahalesinin, insülin sinyalizasyon kaskatındaki inflamatuvar yolları aktifleştirerek, insülin sinyalizasyon sürecini aksatabilecekleri vurgulanmıştır (223). Yukarıda bahsedilen çalışmalarla karşılaştırıldığında; mevcut çalışmada 15 haftalık diyet müdahaleleri sonunda, IRS-1 gen ekspresyon düzeylerinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği ($p<0,0001$) ve KON grubunun IRS-1 gen ekspresyon düzeyinin benzer şekilde KAF grubununkinin 2 katı olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan AKT2 ve INSR gen ekspresyon düzeyinin, mevcut çalışma için gruplar arasında benzer olduğu belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.9.).

C57BL/6J erkek farelerin 15 hafta süresince kontrol diyeti ya da izokalorik üç farklı diyet örüntüsüyle beslendiği çalışma modelinde oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtların, insülin sinyalizasyonundaki bozulmayla ilişkisi araştırılmıştır. DYA'dan ve TDYA'dan zengin diyet örüntülerinde, bahsedilen yağ asitlerinin enerji alımına katkı yüzdeleri %30 ve toplam diyet yağının enerji alımına katkısı %39 olacak şekilde; fruktozdan zengin diyet örüntüsünde ise, fruktozun enerji alımına oranı %35 olacak şekilde diyet kompozisyonları oluşturulmuştur. Western Blot analizinde, DYA'dan zengin, TDYA'dan zengin ve fruktozdan zengin diyetle beslenen grupların her birinde,

kontrol grubuna kıyasla karaciğer p-IRS1, p-AMPK, AMPK düzeyleri ile p-AMPK/AMPK oranının anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan yüksek miktarda DYA veya fruktoz alımı durumunda, plazma C-reaktif protein (CRP) ve IL6 düzeylerinin, karaciğer TBARS konsantrasyonunun, inflamasyon skorunun ve TLR4 düzeylerinin arttığı vurgulanmıştır (218). Mevcut çalışmada ise, 15 hafta uygulanan diyet müdahaleleri sonrasında, hepatik AMPK geninin rölatif gen ekspresyonu düzeyinin gruplar arasında anlamlı derecede farklılık gösterdiği ($p < 0,0001$), yapılan post hoc analizler sonrasında söz konusu farklılığın KON ve KAF grupları için yapılan karşılaştırma için de devam ettiği, KON grubunun AMPK gen ekspresyon düzeyinin, KAF grubununkinin 1,5 katı olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.9.).

Mevcut araştırmada, yukarıda tartışılan araştırma modellerinden farklı olarak (218, 220, 223), diyet örüntüsü ve/veya obeziteyle indüklenerek insülin sinyalizasyon kaskatını etkileme potansiyeli taşıyan proinflamatuvar araçların değişimleri veya insülin sinyalizasyonunu yöneten yolların aktivasyon durumları çalışılmamıştır. Ancak, diyet örüntüsü ve insülin sinyalizasyon kaskatı arasındaki ilişkiyi destekleyecek sonuçlar elde edilmiştir. Bu bağlamda, hepatik IRS1 ve AMPK rölatif gen ekspresyon düzeyleri, çeşitli besin öğeleri alım miktarları ile orta ve yüksek derecede ilişkilendirilmiştir (Bkz. Tablo 4.13.).

Erkek Wistar ratlarda kontrol diyetine kıyasla, batı tarzı diyet müdahalesinin 30 gün sonunda, insüline duyarlı dokularda (karaciğer, kas, adipoz doku, hipotalamus) insülin sinyalizasyonuna etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda, batı tarzı diyetle beslenen grupta, kontrol grubuna kıyasla insülinle uyarılan IRS1, IRS2 ve INSR'nin tirozin fosforilasyon düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı (aktivasyonlarının azaldığı) gösterilmiştir. Ayrıca hem IRS1-PI3K hem de IRS2-PI3K bağlantılarının anlamlı düzeyde zayıfladığı; diğer yandan JNK aktivasyonu ve IRS1/JNK bağlantısının anlamlı düzeyde güçlendiği ifade edilmiştir. Karaciğer dokusundaki insülin sinyalizasyonu verileriyle moleküler düzeyde kanıtlanan defekt, hiperinsülinemik-öglisemik klempt testinden elde edilen verilerle de desteklenmiştir (221). İlgili genlerin tirozin/serin fosforilasyon düzeyleri ve bağlantılı oldukları yolların aktivasyonunun değerlendirilmediği mevcut çalışmada, moleküler düzeyde

sağlanan veri özellikle glisemik yanıt bağlamında IPGTT ile desteklenmiştir (Bkz. Tablo 4.5. ve Şekil 4.15.). Diğer yandan hepatik IRS2 ve INSR genlerinin rölatif gen ekspresyonu düzeylerinin KAF ve KON grupları arasında anlamlı derecede farklılık göstermediği; ancak KAF grubunun IRS1 gen ekspresyon düzeyinin KON grubununkinden anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.9.). Yine insülin sinyalizasyon kaskatındaki çeşitli genlerin rezidü fosforilasyon düzeylerinin analiz edildiği ve erkek Wistar ratlarda 12 hafta sürdürülmüş olan çalışmada, kontrol grubuna kıyasla, standardize edilmiş yüksek karbonhidratlı düşük yağlı kafeterya diyeti (enerji alımına karbonhidratın %69, proteinin %15, yağın ise %16 oranında katkı sağladığı) alan grupta AKT, INSR, AMPK'nın ilgili rezidülerinin fosforilasyon düzeyleri ile IRS1 ilişkili PI3K aktivitesinin gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (222). Mevcut çalışmada ise ilgili genlerden IRS1 ve AMPK'nın gen ekspresyon düzeyleri, KAF ve KON grupları arasında anlamlı derecede farklılık göstermiştir (Bkz. Tablo 4.9.). Bahsedilen çalışmaya kıyasla, bu çalışmada ratlara ad libitum sunulan kafeterya diyeti grubunda, karbonhidratın enerji alımına katkı yüzdesi daha düşük (%51) ve yağın ilgili katkı yüzdesi yüksekken (%34); proteinin ilgili katkı yüzdesi benzerdir (%15) (Bkz. Tablo 4.1.). Kemirgenlerde yüksek yağlı diyetin İD oluşumuna ilişkin etkisi kesinleşmiş olsa da yüksek karbonhidratlı diyetin, tüm vücut düzeyinde İD'yi indüklemesinin tam olarak kanıtlanmadığı savunulmaktadır (98). Mevcut çalışmada da bahsedilen çalışmaya kıyasla yağın enerji alımına katkı yüzdesinin yüksek olması, İD'nin moleküler düzeyde daha güçlü tetiklenmesini sağlamış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Araştırma örneklemini 3 haftalık erkek Wistar ratlar (n=24) oluşturmuş; çalışma protokolü gereği, dört diyet grubu (KON, KİN, KAF ve KFK) 15 hafta süresince beslenmiştir. Bu çalışmada, majör hedef olarak, kafeterya diyetiyle obezite, glikoz intoleransı, İD gibi temel metabolik defektlerin tetiklendiği ratlarda kinoanın kafeterya diyetine dahil edilmesinin, glikoz homeostazına ilişkin olası koruyucu etkilerini fizyolojik ve moleküler düzeyde aydınlatmak amaçlanmıştır. Aşağıdaki maddelerde ise çalışmadan elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

1. Toplam yem tüketimi miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p<0,0001$). Grupların yem tüketim miktarları, post hoc analizler sonrasında KİN>KON>KAF>KFK şeklinde ($27,18\pm0,37$ g/gün, $25,14\pm0,60$ g/gün, $22,81\pm0,41$ g/gün, $20,93\pm0,54$ g/gün) sıralanmaktadır. KİN grubunun yem tüketim miktarı, KON grubunun yem tüketim miktarından anlamlı derecede yüksek olup ($p<0,0001$); KAF ve KFK gruplarının yem tüketim miktarları, KON grubunun yem tüketim miktarından anlamlı derecede düşüktür (her ikisi için $p<0,0001$). Ayrıca, KİN grubunun yem tüketim miktarı, KAF grubunun yem tüketim miktarından anlamlı derecede yüksek olup ($p<0,0001$); KFK grubunun yem tüketim miktarı, KİN ve KAF gruplarının yem tüketim miktarlarından anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,0001$). Hem zaman faktörü (Z; $p<0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) yem tüketim miktarı üzerinde belirleyici olmuştur.

2. Yem etkinliği katsayısı (g VA/g yem/hafta), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p<0,0001$). Post hoc analizlerde ise, KAF grubunun yem etkinliği katsayısının, KİN ve KON gruplarının yem etkinliği katsayılarından anlamlı miktarda yüksek olduğu (her ikisi için $p<0,0001$); KFK grubunun yem etkinliği katsayısının ise KİN grubunun yem etkinliği katsayısından anlamlı miktarda yüksek ($p<0,0001$) olduğu gösterilmiştir. Hem zaman faktörü (Z; $p<0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) yem etkinliği katsayısı üzerinde belirleyici olmuştur.

3. Günlük ortalama enerji alım miktarı (kkal/gün), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p < 0,01$). Post hoc analizler sonrasında, grupların günlük ortalama enerji alım miktarı $KİN > KON = KAF > KFK$ şeklinde (sırasıyla $106,8 \pm 1,18$ kkal/gün, $99,57 \pm 1,37$ kkal/gün, $96,31 \pm 1,28$ kkal/gün, $88,20 \pm 1,17$ kkal/gün) sıralanmaktadır. Günlük ortalama enerji alım miktarı, yalnızca KON ve KAF grupları arasında benzerdir ($p > 0,05$). KİN grubunun günlük enerji alım miktarının, KON grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu; KFK grubunun günlük enerji alım miktarının, KİN, KON ve KAF gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu; KAF grubunun günlük enerji alım miktarının da KİN grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$) gösterilmiştir. Hem zaman faktörü (Z; $p < 0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p < 0,0001$) günlük ortalama enerji alım miktarı üzerinde belirleyici olmuştur.

4. Kafeterya diyeti yiyeceklerine diyet örüntülerinde yer verilen KFK ve KAF gruplarında; kafeterya diyetine özgü yiyeceklerden sağlanan enerji yüzdesi benzerdir (sırasıyla $51,97 \pm 1,35$, $52,16 \pm 0,85$; $p = 1,000$).

5. Kinoanın enerji alımına katkı yüzdesi, KİN grubunda $29,68$ oranında ve sabit olup, KFK grubunda ortalama $14,27 \pm 0,39$ 'dır.

6. Karbonhidratın enerji alımına katkı yüzdesi, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p < 0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, karbonhidrat alımının enerjiye katkı yüzdesi, gruplar arasında $KON > KİN > KAF > KFK$ şeklinde (sırasıyla $64,16 \pm 0,00$; $54,62 \pm 0,00$; $50,71 \pm 0,38$; $46,21 \pm 0,35$) sıralanmaktadır. KİN, KAF ve KFK gruplarında karbonhidrat alımının enerjiye katkı yüzdelерinin, KON grubununkine kıyasla; KAF grubunda karbonhidrat alımının enerjiye katkı yüzdesinin, KİN grubununkine kıyasla; KFK grubunda ise karbonhidrat alımının enerjiye katkı yüzdesinin, KİN ve KAF gruplarınıninkine kıyasla anlamlı miktarda düşük olduğu gösterilmiştir (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). Hem zaman faktörü (Z; $p = 0,0002$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p < 0,0001$) karbonhidratın enerji alımına katkı yüzdesi üzerinde belirleyici olmuştur.

7. Proteinin enerji alımına katkı yüzdesi, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p < 0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, protein alımının

enerjiye katkı yüzdesi, gruplar arasında KİN>KON>KFK>KAF şeklinde (sırasıyla %25,50±0,00; %20,15±0,00; %17,47±0,21; %15,22±0,15) sıralanmaktadır. KİN grubunda protein alımının enerjiye katkı yüzdesi, KON grubununkine kıyasla anlamlı miktarda yüksekken; KFK ve KAF gruplarında protein alımının enerjiye katkı yüzdeleri, KON grubununkine kıyasla anlamlı miktarda düşük kalmıştır (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Ayrıca, KİN grubunda protein alımının enerjiye katkı yüzdesinin, KFK ve KAF gruplarınıninkine kıyasla; KFK grubunda protein alımının enerjiye katkı yüzdesinin de KAF grubununkine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Hem zaman faktörü (Z; $p<0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) proteinin enerji alımına katkı yüzdesi üzerinde belirleyici olmuştur.

8. Yağın enerji alımına katkı yüzdesi, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, protein alımının enerjiye katkı yüzdesi, gruplar arasında KFK>KAF>KİN>KON şeklinde (sırasıyla %36,32±0,46; %33,89±0,35; %19,88±0,00; %15,78±0,00) sıralanmaktadır. KFK, KAF ve KİN gruplarında yağ alımının enerjiye katkı yüzdeleri, KON grubununkine kıyasla; KFK grubunda yağ alımının enerjiye katkı yüzdesi, KAF ve KİN gruplarınıninkine kıyasla; KAF grubunda yağ alımının enerjiye katkı yüzdesi ise KİN grubunun ilgili değerinkine kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Hem zaman faktörü (Z; $p=0,001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) yağın enerji alımına katkı yüzdesi üzerinde belirleyici olmuştur.

9. Günlük ortalama karbonhidrat alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama karbonhidrat alım miktarı, gruplar arasında KON>KİN>KAF>KFK şeklinde (sırasıyla 16,09±0,22 g/gün, 14,78±0,16 g/gün, 12,26±0,22 g/gün, 10,22±0,17 g/gün) sıralanmaktadır. KON grubunda ortalama karbonhidrat alım düzeyi, KİN, KAF ve KFK gruplarınıninkine kıyasla; KİN grubunda ortalama karbonhidrat alım düzeyi, KAF ve KFK gruplarınıninkine kıyasla; KAF grubunda ortalama karbonhidrat alım düzeyinin ise KFK grubununkine kıyasla anlamlı miktarda yüksek olduğu görülmektedir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Hem zaman faktörü (Z; $p=0,001$) hem de diyet ve zaman

etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) günlük ortalama karbonhidrat alım miktarı üzerinde belirleyici olmuştur.

10. Günlük ortalama protein alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama protein alım miktarı, gruplar arasında KİN>KON>KFK=KAF şeklinde (sırasıyla $6,47\pm0,15$ g/gün, $5,03\pm0,07$ g/gün, $3,89\pm0,08$ g/gün, $3,66\pm0,06$ g/gün) sıralanmaktadır. KİN grubunda ortalama protein alım miktarı, KON grubununkine kıyasla anlamlı derecede yüksekken; KFK ve KAF gruplarında ortalama protein alım miktarları, KON grubununkine kıyasla anlamlı derecede düşük kalmıştır (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). KİN grubunda ortalama protein alım miktarının ayrıca KFK ve KAF gruplarınıninkine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Ancak KFK ve KAF gruplarının ortalama protein alım miktarları benzerlik göstermektedir ($p>0,05$). Hem zaman faktörü (Z; $p=0,001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) günlük ortalama protein alım miktarı üzerinde belirleyici olmuştur.

11. Günlük ortalama yağ alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama yağ alım miktarı, diyet grupları arasında KAF=KFK>KİN>KON şeklinde (sırasıyla $3,61\pm0,04$ g/gün, $3,53\pm0,05$ g/gün, $2,39\pm0,03$ g/gün, $1,76\pm0,02$ g/gün) sıralanmaktadır. KON grubunda ortalama yağ alım miktarı, KAF, KFK ve KİN gruplarınıninkine kıyasla anlamlı derecede düşükken (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). KFK ve KAF gruplarının ortalama yağ alım miktarları benzerlik göstermektedir ($p>0,05$). Ayrıca hem KAF hem de KFK gruplarında ortalama yağ alım miktarlarının, KİN grubunun ortalama yağ alım miktarından anlamlı düzeyde yüksek oldukları da görülmektedir (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). Hem zaman faktörü (Z; $p=0,001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) günlük ortalama yağ alım miktarı üzerinde belirleyici olmuştur.

12. Günlük ortalama DYA alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p<0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama DYA alım miktarı, diyet grupları arasında KAF>KFK>KON>KİN şeklinde (sırasıyla $1,50\pm0,02$ g/gün, $1,33\pm0,03$ g/gün, $0,25\pm0,00$ g/gün, $0,16\pm0,00$ g/gün) sıralanmaktadır. KAF

grubunun günlük DYA alım miktarı, KON grubunun ilgili değerinin 6 katı, KİN grubunun ilgili değerinin 9,4 katı kadar bir miktar sağlarken; KFK grubunun günlük DYA alım miktarı, KON grubunun ilgili değerinin 5,3 katı, KİN grubunun ilgili değerinin 8,3 katı kadar bir miktar sağlamıştır (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). Diğer yandan, KAF grubunda DYA alım miktarının, KFK grubununkine kıyasla; KON grubunda DYA alım miktarının da KİN grubununkine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). Hem zaman faktörü (Z; $p < 0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p < 0,0001$) günlük ortalama DYA alım miktarı üzerinde belirleyici olmuştur.

13. Günlük ortalama şeker alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p < 0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama şeker alım miktarı, diyet grupları arasında KAF>KFK=KON>KİN şeklinde (sırasıyla $3,48 \pm 0,09$ g/gün, $2,64 \pm 0,07$ g/gün, $2,51 \pm 0,03$ g/gün, $1,63 \pm 0,02$ g/gün) sıralanmaktadır. KAF grubunda ortalama şeker alım miktarının, KFK, KON ve KİN gruplarınıninkine kıyasla anlamlı derecede yüksek; KİN grubunda ortalama şeker alım miktarının da KFK ve KON gruplarınıninkine kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). Ayrıca, KFK ve KON gruplarında ortalama şeker alım miktarları da benzerlik göstermektedir ($p > 0,05$). Hem zaman faktörü (Z; $p < 0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p < 0,0001$) günlük ortalama şeker alım miktarı üzerinde belirleyici olmuştur.

14. Günlük posa alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p < 0,0001$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama posa alım miktarı, diyet grupları arasında, KİN>KON=KFK>KAF şeklinde (sırasıyla $2,36 \pm 0,03$ g/gün, $1,26 \pm 0,02$ g/gün, $1,19 \pm 0,03$ g/gün, $0,86 \pm 0,02$ g/gün) sıralanmaktadır. KİN grubunun ortalama posa alım miktarı, KON grubunununkinin 1,9 katı; KFK grubunununkinin yaklaşık 2 katı; KAF grubunununkinin ise 2,7 katı kadar bir miktar sağlamıştır (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). KAF grubunda ortalama posa alım miktarı hem KON hem de KFK gruplarının ortalama posa alım miktarlarından anlamlı derecede düşük kalmıştır (her bir karşılaştırma için $p < 0,0001$). KFK grubunun ortalama posa alım miktarı KON grubunun ortalama posa alım miktarından farklılık

göstermemektedir ($p>0,05$). Hem zaman faktörü (Z; $p<0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) günlük ortalama posa alım miktarı üzerinde belirleyici olmuştur.

15. Günlük sodyum alım miktarı (g/gün), diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p<0,05$). Post hoc analizler sonrasında, ortalama sodyum alım miktarı, diyet grupları arasında, KAF>KON>KİN=KFK şeklinde (sırasıyla $87,00\pm 1,49$ mg/gün, $79,45\pm 1,09$ mg/gün, $68,50\pm 1,62$ mg/gün, $68,49\pm 1,47$ mg/gün) sıralanmaktadır. KAF grubunda ortalama sodyum alım miktarı, KON, KİN ve KFK gruplarınıninkine kıyasla anlamlı derecede yüksekken; KİN ve KFK gruplarında ortalama sodyum alım miktarı, KON grubununkine kıyasla anlamlı derecede düşük değerler sağlamıştır (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). KFK grubunun sodyum alım miktarının ise, KİN grubunun sodyum alım miktarına benzediği gösterilmiştir ($p>0,05$). Hem zaman faktörü (Z; $p<0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) günlük ortalama sodyum alım miktarı üzerinde belirleyici olmuştur.

16. Çalışma başlangıcında ortalama vücut ağırlıkları, diyet grupları arasında benzerdir ($p>0,05$).

17. Son vücut ağırlığı, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır ($p<0,05$). KAF grubunun, deney sonunda en yüksek vücut ağırlığı ortalamasına ($416,17\pm 18,61$ g) ulaştığı; ilgili değişken açısından KON ve KİN gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek değerler sağladığı gösterilmiştir (her iki karşılaştırma için $p<0,05$). KON, KİN ve KFK gruplarının son vücut ağırlığı ortalamalarının ise birbirinden farklı olmadığı belirlenmiştir (ikili karşılaştırmaların her biri için $p>0,05$). Bununla birlikte, KFK grubunun çalışma sonundaki vücut ağırlığı ortalaması, KAF grubununkinden düşük olsa da söz konusu farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

18. Lee İndeksi ve BKİ'ye ilişkin en düşük ortalama değerler KİN grubu için elde edilmiş; ancak Lee İndeksi ve BKİ ortalamalarının gruplar arasındaki farklılıklarının istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı belirlenmiştir (her iki karşılaştırma için $p>0,05$).

19. Sol böbrek ağırlığı, diyet grupları arasında benzerken ($p>0,05$); kalp ağırlığının anlamlı derecede farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,05$). En yüksek kalp ağırlığı ortalamasını sağlayan KAF grubunun ilgili veri bazında, KİN ve KON gruplarının değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu (her iki karşılaştırma için $p<0,05$); ancak KFK grubunun değerine kıyasla farklılık göstermediği ($p>0,05$) belirlenmiştir. Ayrıca, KFK, KİN ve KON gruplarının kalp ağırlığı ortalamaları benzerdir (ikili karşılaştırmaların her biri için $p>0,05$).

20. KAF grubu, en yüksek ortalama vücut ağırlığı değerini ($297,47\pm 9,80$ g) sağlamıştır. Ortalama vücut ağırlığı, diyet grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir. Ancak hem zaman faktörü (Z; $p<0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,0001$) günlük ortalama vücut ağırlığı üzerinde belirleyici olmuştur.

21. Haftalık ağırlık kazanımı ortalamaları, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (D; $p<0,05$). Ortalama ağırlık kazanımının en düşük olduğu grup KİN grubu iken; en yüksek olduğu grup KAF grubu olmuş; KİN grubunun ortalama ağırlık kazanımının KAF grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $13,92\pm 1,07$ g, $18,24\pm 1,03$ g; $p<0,05$). İlgili değişken açısından, bu karşılaştırmaların dışındaki ikili karşılaştırmaların hiçbirinde farklılıklar istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmamıştır. Hem zaman faktörü (Z; $p<0,0001$) hem de diyet ve zaman etkileşimi (DxZ; $p<0,05$) ortalama ağırlık kazanımı üzerinde belirleyici olmuştur.

22. IPGTT'de kan glikoz konsantrasyonu ölçümleri, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklılık göstermiştir (D; $p<0,05$). Kan glikoz düzeyleri, kan ölçüm zamanları arasında anlamlı derecede farklılık gösterirken (Z; $p<0,0001$); kan glikoz düzeylerinin ölçüm zamanları içindeki değişimi diyet gruplarına göre de farklılık göstermiştir (DxZ; $p<0,01$).

23. IPGTT'de, plazma insülin düzeyi ölçümleri, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklılık göstermiştir (D; $p<0,01$). Plazma insülin düzeyleri, ölçüm zamanları arasında anlamlı derecede farklılık gösterirken (Z; $p<0,0001$); plazma

insülin düzeylerinin ölçüm zamanları içindeki değişimi, diyet gruplarına göre de farklılık göstermiştir (DxZ; $p<0,01$).

24. IPGTT sürecinde sağlanan açlık glikoz ve açlık insülin konsantrasyonları, gruplar arasında farklılık göstermemiştir (her ikisi için $p>0,05$).

25. Diyet gruplarının IPGTT sürecinde elde edilen glisemik yanıtlarına ilişkin toplam AUC değerleri, post hoc analizler sonrasında $KAF>KON>KFK>KİN$ şeklinde sıralanmaktadır ($p<0,0001$). KAF grubunun toplam AUC değerinin, KON, KFK ve KİN gruplarınınkinden anlamlı derecede yüksek (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$); KİN grubunun toplam AUC değerinin, KON ve KFK gruplarınınkinden anlamlı düzeyde düşük (sırasıyla $p<0,0001$; $p<0,01$); KFK grubunun söz konusu alan değerinin de KON grubununkinden anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$).

26. Diyet gruplarının IPGTT sürecinde elde edilen insülinemik yanıtlarına ilişkin toplam AUC değerleri, post hoc analizler sonrasında $KON>KFK=KAF>KİN$ şeklinde sıralanmaktadır ($p<0,0001$). KFK, KAF ve KİN gruplarının toplam AUC değerlerinin, KON grubununkinden anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,0001$; $p<0,0001$); KİN grubunun toplam AUC değerinin, KAF ve KFK gruplarınınkinden anlamlı düzeyde düşük olduğu (her ikisi için $p<0,0001$); KFK ve KAF gruplarının söz konusu alan değerlerinin ise birbirinden farklı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir.

27. HOMA-IR ölçütüne ilişkin değerler, diyet grupları arasında benzer olsa da ($p>0,05$); HOMA-IR değerinin en yüksek olduğu grup KAF grubu, en düşük olduğu grup ise KİN grubudur.

28. HOMA- β indikatörüne ilişkin değerler, diyet grupları arasında benzer ($p>0,05$) olsa da; pankreatik beta hücre fonksiyonu en güçlü olan grup KİN grubu; en zayıf olanlar ise KAF ve KFK gruplarıdır.

29. QUICKI ölçütüne ilişkin değerlerin diyet grupları arasındaki farklılığı anlamlılığa ulaşmasa da ($p=0,069$), ölçüte ilişkin değerinin en yüksek olduğu grup KİN grubu, en düşük olduğu grup ise KAF grubudur.

30. IRS1 geninin rölatif gen ekspresyonu düzeyi, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır ($p<0,0001$). IRS1'e ilişkin rölatif gen ekspresyonu düzeyi, post hoc analizler sonrasında, gruplar arasında KİN>KFK=KON>KAF şeklinde (sırasıyla 2,433±0,189, 1,342±0,083, 1,268±0,120, 0,664±0,070) sıralanmaktadır. İlgili rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek olduğu grup olan KİN grubunun değeri, KAF grubunun değerinin yaklaşık 3,7 katı; KON grubunun değerinin yaklaşık 1,9 katı; KFK grubunun değerinin ise yaklaşık 1,8 katıdır (her bir karşılaştırma için $p<0,0001$). İlgili rölatif gen ekspresyonu düzeyi bazında, KFK grubu, KAF grubunun değerinin yaklaşık 2 katı ($p<0,05$); KON grubunun değeri ise KAF grubunun değerinin yaklaşık 1,9 katıdır ($p<0,05$). KFK ve KON grubunun ilgili rölatif gen ekspresyonu düzeyleri ise benzerdir ($p>0,05$).

31. AMPK geninin rölatif gen ekspresyonu düzeyi, diyet grupları arasında anlamlı derecede farklıdır ($p<0,0001$). AMPK'ye ilişkin rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek olduğu grup olan KİN grubunun ilgili rölatif değeri, ilgili ekspresyon düzeyinin en düşük olduğu grup olan KAF grubunun değerinin yaklaşık 2,5 katı ($p<0,0001$); KFK grubunun değerinin yaklaşık 1,8 katı ($p<0,0001$); KON grubunun değerinin ise yaklaşık 1,6 katıdır ($p<0,001$). KON grubunun ilgili rölatif değeri ise, KAF grubunun değerinin yaklaşık 1,5 katıdır ($p<0,05$). İlgili rölatif değer anlamında, KFK ve KAF grupları ile KFK ve KON grupları arasındaki farklılıklar, istatistiksel düzeyde anlamlı değildir (her iki karşılaştırma için $p>0,05$).

32. IRS2, AKT2 ve INSR genlerinin rölatif gen ekspresyonu düzeyleri, diyet grupları arasında benzerdir (her biri için $p>0,05$).

33. Plazma GLP-1 konsantrasyonu, gruplar arasında benzerken ($p>0,05$); plazma IGF-1 düzeyi, anlamlı derecede farklıdır ($p=0,0029$). Plazma IGF-1 konsantrasyonunun en yüksek olduğu grup olan KFK grubunun ilgili değeri, KAF ve KİN gruplarının plazma IGF-1 düzeylerine kıyasla anlamlı derecede yüksektir (KFK vs. KAF için $p<0,01$; KFK vs. KİN için $p<0,05$).

34. Ortalama vücut ağırlığı (g) ile enerji alım düzeyi (kcal/gün), karbonhidrat ve protein alım düzeyleri (g/gün) ilişkilendirilmezken; ortalama vücut ağırlığı (g) ile yağ alım düzeyi (g/gün) arasında pozitif yönlü orta derecede ($r= 0,569$;

$p<0,01$) ilişki varlığı gösterilmiştir. Ayrıca ortalama vücut ağırlığı (g) ile DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,513$; $p<0,05$); şeker alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,430$; $p<0,05$) ve sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında yine pozitif yönlü orta derecede ($r=0,491$; $p<0,05$) korelasyon olduğu gösterilirken; posa alım miktarı (g/gün), ortalama vücut ağırlığı (g) ile ilişkilendirilmemiştir.

35. Ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta) ile enerji alım düzeyi (kkal/gün), karbonhidrat ve protein alım düzeyleri (g/gün) ilişkilendirilmezken; ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta) ile yağ alım düzeyi (g/gün) arasında pozitif yönlü orta derecede ($r=0,662$; $p<0,01$) korelasyon varlığı gösterilmiştir. Ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta) ile şeker ve sodyum alım miktarları arasında pozitif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r=0,475$; $p<0,05$ ve $r=0,541$; $p<0,01$); DYA alım miktarı arasında pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki ($r=0,725$; $p<0,01$); posa alım miktarı arasında ise negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki ($r=-0,431$; $p<0,05$) olduğu gösterilmiştir.

36. Son vücut ağırlığı (g) ile enerji alım düzeyi (kkal/gün), karbonhidrat ve protein alım düzeyleri (g/gün) ilişkilendirilmezken; son vücut ağırlığı (g) ile yağ alım düzeyi (g/gün) arasında pozitif yönlü orta derecede (sırasıyla $r=0,675$; $p<0,01$) korelasyon olduğu gösterilmiştir. Son vücut ağırlığı (g) ile DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,647$; $p<0,01$), şeker alım miktarı (g/gün) ile pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,551$; $p<0,01$) ve sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında yine pozitif yönlü orta derecede ($r=0,605$; $p<0,01$) ilişki olduğu gösterilmiştir.

37. Lee indeksi ($\sqrt[3]{g/cm}$), enerji ve çeşitli besin öğeleri değişkenlerinden yalnızca DYA alım miktarı ile (pozitif yönlü orta derecede korelasyon, $r=0,412$; $p<0,05$) ilişkilendirilmiştir. BKİ (g/cm^2) ile yağ alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,447$; $p<0,05$); DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,471$; $p<0,05$) korelasyon varlığı gösterilmiştir. BKİ (g/cm^2) ile şeker alım miktarı (g/gün) ve sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında da pozitif yönlü orta düzeyde ilişki (sırasıyla $r=0,421$; $p<0,05$ ve $r=0,527$; $p<0,01$) olduğu gösterilmiştir.

38. Sol böbrek ağırlığı (g) ile yağ alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta derecede ($r=0,557$; $p<0,01$) ve DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü

orta derecede ($r=0,481$; $p<0,05$) korelasyonlar vardır. Kalp ağırlığı (g) ile yağ alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r=0,636$; $p<0,01$) ve DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,657$; $p<0,01$) ilişki olduğu gösterilmiştir.

39. Ortalama vücut ağırlığı (g), son vücut ağırlığı (g), Lee İndeksi ($\sqrt[3]{g/cm}$), BKİ (g/cm^2) ve sol böbrek ağırlığı değişkenleri ne glikoz homeostazına ilişkin karakteristikler ne de rölatif gen ekspresyonu düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (Tablo 4.10.). Diğer yandan, ortalama ağırlık kazanımı (g/hafta) ile açlık glikoz düzeyi arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r= 0,430$; $p<0,05$); $AUC_{glisemi}$ değerleri arasında da yine pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,485$; $p<0,05$); IRS1 ve AMPK rölatif ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r= -0,446$; $p<0,05$ ve $r= -0,466$; $p<0,05$) korelasyonların varlığı gösterilmiştir. Kalp ağırlığı (g) ile açlık glikoz düzeyi arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,438$; $p<0,05$); AMPK rölatif ekspresyon düzeyi arasında ise negatif yönlü orta düzeyde ($r= -0,407$; $p<0,05$) ilişki vardır.

40. Açlık insülin düzeyi, enerji ve çeşitli besin öğeleri alım miktarlarının hiçbirleriyle ilişkilendirilmezken; açlık glikoz düzeyi ile DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r= 0,407$; $p<0,05$); şeker alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r= 0,536$; $p<0,01$); posa alım miktarı (g/gün) arasında ise negatif yönlü orta düzeyde ($r= -0,465$; $p<0,05$) ilişki olduğu gösterilmiştir.

41. $AUC_{glisemi}$ değerleri ile protein alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r= -0,545$; $p<0,01$); DYA alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r= 0,490$; $p<0,05$); şeker alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,511$; $p<0,05$); sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r=0,445$; $p<0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r= -0,633$; $p<0,01$) ilişki vardır. $AUC_{insülinemi}$ değerleri ise enerji ve çeşitli besin öğeleri alım miktarlarından yalnızca şeker alım miktarı (g/gün) ve posa alım miktarıyla (g/gün) ilişkilendirilmiştir. $AUC_{insülinemi}$ değerleri ile şeker alım miktarı arasında pozitif yönlü orta derecede ($r= 0,503$; $p<0,05$); posa alım miktarı arasında ise negatif yönlü orta derecede ($r= -0,582$; $p<0,01$) korelasyon vardır.

42. HOMA-IR değerleri ile şeker alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r = 0,441$; $p < 0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında ise negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,462$; $p < 0,05$) korelasyon vardır. HOMA- β değerleri ile DYA alım miktarı (g/gün) ve şeker alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r = -0,422$; $p < 0,05$ ve $r = -0,470$; $p < 0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında ise pozitif yönlü orta düzeyde ($r = 0,477$; $p < 0,05$) ilişki vardır. QUICKI değerleri ile şeker alım miktarı (g/gün) negatif yönlü orta derecede ($r = -0,441$; $p < 0,05$); posa alım miktarı (g/gün) ise pozitif yönlü orta derecede ($r = 0,501$; $p < 0,05$) ilişkilendirilmiştir.

43. IRS1 rölatif ekspresyon düzeyi ile şeker alım miktarı (g/gün) ve sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r = -0,588$; $p < 0,01$ ve $r = -0,457$; $p < 0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r = 0,643$; $p < 0,01$) korelasyon vardır. AMPK rölatif ekspresyon düzeyi ile protein alım miktarı (g/gün) arasında pozitif yönlü orta düzeyde (sırasıyla $r = 0,553$; $p < 0,01$) ilişki vardır. İlgili genin rölatif ekspresyon düzeyi ile DYA alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,609$; $p < 0,01$); şeker alım miktarı (g/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,633$; $p < 0,01$); sodyum alım miktarı (mg/gün) arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,418$; $p < 0,05$); posa alım miktarı (g/gün) arasında ($r = 0,763$; $p < 0,01$) ise pozitif yönlü kuvvetli derecede ilişki olduğu gösterilmiştir.

44. $AUC_{glisemi}$ değerleri ile IRS1 rölatif ekspresyon düzeyi arasında negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,618$; $p < 0,01$); AMPK rölatif ekspresyon düzeyi arasında da negatif yönlü orta düzeyde ($r = -0,655$; $p < 0,01$) korelasyon vardır.

6.2. Öneriler

Obeziteden köken alan prediyabet, T2DM gibi çeşitli düzeydeki glikoz toleransı bozukluklarının görülme sıklığının küresel düzeyde artış göstermesinde sorumlu tutulan düşük kaliteli diyet, söz konusu patolojilerde metabolik kontrolün seyrini de kötüleştirmektedir. Bu noktada uyum sağlanan diyet örüntülerinin enerji yoğunluğu yüksek; DYA, rafine karbonhidratlar ve sodyum içeriği zengin olup mikro besin ögeleri ve posa içeriği ise zayıftır. Diyet kalitesinin özellikle fonksiyonel nitelik taşıyan besinlerle desteklenmesi, glikoz homeostazı temelinde metabolik kontrolün sağlanmasında anahtar rol oynamaktadır.

Psödo-tahıllardan kinoa, fonksiyonel niteliğiyle diyet kalitesini desteklemekte; geleneksel tahılların çoğuna kıyasla daha güçlü bir besin ögesi kompozisyonu ve biyoaktif içerik sunmaktadır. In vivo hayvan çalışmaları ve klinik çalışmaların bulgularından çıkışla, prediyabet ve T2DM'de kinoanın diyete dahil edilmesinin özellikle enerji homeostazı, İD ve inflamatuvar yanıtla ilişkin etkiler aracılığıyla glikoz metabolizmasının regülasyonunda yararlı olabileceği savunulmaktadır.

Modern zamanların obezogenik diyet örüntüsünü preklinik düzeyde kurgulayan kafeterya diyeti; hiperglisemi, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, insülin direnci gibi prediyabetik parametrelerin oluşumunu tetiklemektedir. Bu çalışmada da kafeterya diyetinin glikoz homeostazında neden olduğu defekt, özellikle IPGTT sürecindeki glisemik ve insülinemik yanıtta neden olduğu artış, insülin sinyalizasyonuna ilişkin bazı genlerin rölatif gen ekspresyon düzeyinde neden olduğu azalmayı içeren analiz sonuçlarıyla kanıtlanmıştır. Bu noktada, kafeterya diyetinin etkilerine kıyasla, kafeterya diyetine kinoa eklenmesinin ya da kinoanın dahil edildiği kontrol diyetine uyulmasının, glikoz homeostazına ilişkin bahsedilen dinamikleri koruma potansiyeli olduğu gösterilmiştir.

Güncel bulgular, kinoanın temel biyoaktif bileşiklerinin ve miktarlarının sistematik analitik çalışmalarla belirlenmesine devamında ise söz konusu biyoaktif bileşiklerin biyoyararlılıkları, etki mekanizmaları ve etkileşimlerinin aydınlatılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Hem in vivo çalışmalar hem de klinik çalışmalarda

saponinler, 20-hidroksiekdizon, polifenolik bileşikler, kinoa proteinleri gibi biyoaktif bileşiklerin moleküler ve fizyolojik düzeydeki etkileri doğrulanmalıdır. Kinoanın fizyolojik etkilerinin değerlendirilmesinde olası doz-yanıt ilişkisinin belirlenebilmesi için, farklı miktarda kinoanın kullanıldığı çalışma modelleri tasarlanmalıdır. Gelecekteki insan çalışmalarının araştırma dizaynını şekillendiren hayvan çalışmalarının bulgularından çıkışla; randomizasyon ve körlemenin yapıldığı, iyi tasarlanmış, kontrollü klinik araştırmalarda kinoanın ve/veya biyoaktif bileşiklerinin glikoz metabolizmasına ilişkin etkilerinin çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Gıda güvencesinin sağlanması ve sürdürülebilir çevrenin desteklenmesinde, yakın zamanda kinoa gibi bitkisel protein kaynakları dikkate değer bir misyon üstlenecektir. Karbon ve su ayak izinin düşük olması nedeniyle sürdürülebilirliği yüksek olan kinoanın, yetiştirilme sürecinde çok farklı çevre koşullarına adaptasyonu da yüksektir. Pek çok ülkede tarımı yapılan kinoanın Türkiye’de de yetiştirilmesi yerel ve ulusal düzeyde teşvik edilmektedir. Toplum arasında kinoanın fonksiyonel etkilerine ilişkin farkındalığın oluşturulması, yeterli ve dengeli bir beslenme modeline dahil edilmesi, tüketiciye ulaştırılabilmesine ilişkin olarak bilimsel platformlar, tarım sektörü ve besin endüstrisi arasında bütünleyici stratejiler geliştirilmelidir. Diğer yandan, biyoaktif bileşiklerden zengin kinoa türlerinin ıslah edilmesi ve fonksiyonel besinlere eklenmesi gelecekte konuya ilişkin önemli inovatif çalışma alanları olacaktır.

Bir porsiyon kinoa (yaklaşık 40 g), elzem aminoasitler, vitamin ve mineraller başta olmak üzere besin öğelerinin günlük alınması önerilen miktarlarının önemli bir kısmını karşılayabilmektedir. Kinoa, pirinç gibi geleneksel şekilde pişirilebilmekte; tam tahılların kullanılarak hazırlandığı pek çok yemek ve endüstriyel ürünün yapısına benzer şekilde katılabilmektedir. Hem sağlıklı bireyler hem de prediyabet, T2DM gibi çeşitli düzeydeki glikoz tolerans bozukluğu olan bireylerde, yeterli ve dengeli bir beslenme modeli içinde kinoaya yer vermek, glikoz homeostazının ve metabolik kontrolün devamlılığını sağlamak adına etkin bir yaklaşım olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Bluher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:288-98.
2. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: A chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715-23.
3. Pereira SS, Alvarez-Leite JI. Low-Grade Inflammation, Obesity, and Diabetes. *Curr Obes Rep.* 2014;3(4):422-31.
4. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, ve ark. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2017;38(4):267-96.
5. Qi Y, Guo X, Guo S. Insulin Resistance in Obesity. Ahima RS, Editor. *Metabolic Syndrome A Comprehensive Textbook.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
6. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640):177-85.
7. Sah SP, Singh B, Choudhary S, Kumar A. Animal models of insulin resistance: A review. *Pharmacol Rep.* 2016;68(6):1165-77.
8. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017;23(7):804-14.
9. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126(1):12-22.
10. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:306-28.
11. Abraham TM, Fox CS. Implications of rising prediabetes prevalence. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2139-41.
12. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet.* 2017;389(10085):2239-51.
13. Zeeni N, Dagher-Hamalian C, Dimassi H, Faour WH. Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflamm Res.* 2015;64(7):501-12.
14. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, ve ark. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2019;393(10184):1958-72.
15. Sampey BP, Vanhoose AM, Winfield HM, Freemerman AJ, Muehlbauer MJ, Fueger PT, ve ark. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(6):1109-17.
16. Bortolin RC, Vargas AR, Gasparotto J, Chaves PR, Schnorr CE, Martinello KB, ve ark. A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model:

comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(3):525-534.

17. Cook JB, Hendrickson LM, Garwood GM, Toungate KM, Nania CV, Morikawa H. Junk food diet-induced obesity increases D2 receptor autoinhibition in the ventral tegmental area and reduces ethanol drinking. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183685.

18. Small L, Brandon AE, Turner N, Cooney GJ. Modeling insulin resistance in rodents by alterations in diet: what have high-fat and high-calorie diets revealed? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(3):E251-E65.

19. Castro H, Pomar CA, Pico C, Sanchez J, Palou A. Cafeteria diet overfeeding in young male rats impairs the adaptive response to fed/fasted conditions and increases adiposity independent of body weight. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(3):430-7.

20. Leigh SJ, Kendig MD, Morris MJ. Palatable Western-style Cafeteria Diet as a Reliable Method for Modeling Diet-induced Obesity in Rodents. *J Vis Exp*. 2019;153:e60262.

21. Shafat A, Murray B, Rumsey D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite*. 2009;52(1):34-8.

22. Goularte JF, Ferreira MB, Sanvitto GL. Effects of food pattern change and physical exercise on cafeteria diet-induced obesity in female rats. *Br J Nutr*. 2012;108(8):1511-8.

23. Martire SI, Holmes N, Westbrook RF, Morris MJ. Altered feeding patterns in rats exposed to a palatable cafeteria diet: increased snacking and its implications for development of obesity. *PLoS One*. 2013;8(4):e60407.

24. Gomez-Smith M, Karthikeyan S, Jeffers MS, Janik R, Thomason LA, Stefanovic B, et al. A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiol Behav*. 2016;167:382-91.

25. Higa TS, Spinola AV, Fonseca-Alaniz MH, Evangelista FS. Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2014;6(1):47-54.

26. Castell-Auvi A, Cedo L, Pallares V, Blay M, Ardevol A, Pinent M. The effects of a cafeteria diet on insulin production and clearance in rats. *Br J Nutr*. 2012;108(7):1155-62.

27. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S1–S2

28. Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. Functional foods-based diet as a novel dietary approach for management of type 2 diabetes and its complications: A review. *World J Diabetes*. 2014;5(3):267-81.

29. Bazile D, Bertero D, Nieto C. State of the Art Report of Quinoa in the World in 2013. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2015.

30. Filho AM, Pirozi MR, Borges JT, Pinheiro Sant'Ana HM, Chaves JB, Coimbra JS. Quinoa: Nutritional, functional, and antinutritional aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(8):1618-30.

31. Lutz M, Bascuñán-Godoy L. The Revival of Quinoa: A Crop for Health. Waisundara V, Shiomi N, editors. *Superfood and Functional Food - An Overview of Their Processing and Utilization*. Croatia: InTech; 2017.

32. Tang Y, Tsao R. Phytochemicals in quinoa and amaranth grains and their antioxidant, anti-inflammatory, and potential health beneficial effects: a review. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(7).
33. Vilcacundo R, Hernández-Ledesma B. Nutritional and biological value of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Curr Opin Food Sci*. 2017;14:1-6.
34. Graf BL, Rojas-Silva P, Rojo LE, Delatorre-Herrera J, Baldeón ME, Raskin I. Innovations in Health Value and Functional Food Development of Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2015;14(4):431-45.
35. Graf BL, Poulev A, Kuhn P, Grace MH, Lila MA, Raskin I. Quinoa seeds leach phytoecdysteroids and other compounds with anti-diabetic properties. *Food Chem*. 2014;163:178-85.
36. Tang Y, Zhang B, Li X, Chen PX, Zhang H, Liu R, et al. Bound Phenolics of Quinoa Seeds Released by Acid, Alkaline, and Enzymatic Treatments and Their Antioxidant and alpha-Glucosidase and Pancreatic Lipase Inhibitory Effects. *J Agric Food Chem*. 2016;64(8):1712-9.
37. Yao Y, Shi Z, Ren G. Antioxidant and immunoregulatory activity of polysaccharides from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):19307-18.
38. Yao Y, Yang X, Shi Z, Ren G. Anti-inflammatory activity of saponins from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) seeds in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages cells. *J Food Sci*. 2014;79(5):H1018-23.
39. Foucault AS, Even P, Lafont R, Dioh W, Veillet S, Tome D, et al. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone affects energy homeostasis and intestinal fat absorption in mice fed a high-fat diet. *Physiol Behav*. 2014;128:226-31.
40. Foucault AS, Mathe V, Lafont R, Even P, Dioh W, Veillet S, et al. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):270-7.
41. Kizelsztejn P, Govorko D, Komarnytsky S, Evans A, Wang Z, Cefalu WT, et al. 20-Hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2008;296(3):E433-E9.
42. Mithila MV, Khanum F. Effectual comparison of quinoa and amaranth supplemented diets in controlling appetite; a biochemical study in rats. *J Food Sci Technol*. 2015;52(10):6735-41.
43. Noratto GD, Murphy K, Chew BP. Quinoa intake reduces plasma and liver cholesterol, lessens obesity-associated inflammation, and helps to prevent hepatic steatosis in obese db/db mouse. *Food Chem*. 2019;287:107-14.
44. Pasko P, Zagrodzki P, Barton H, Chlopicka J, Gorinstein S. Effect of quinoa seeds (*Chenopodium quinoa*) in diet on some biochemical parameters and essential elements in blood of high fructose-fed rats. *Plant Foods Hum Nutr*. 2010;65(4):333-8.
45. De Carvalho FG, Ovídio PP, Padovan GJ, Jordão Junior AA, Marchini JS, Navarro AM. Metabolic parameters of postmenopausal women after quinoa or corn flakes intake – a prospective and double-blind study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2013;65(3):380-5.

46. Farinazzi-Machado FMV, Barbalho SM, Oshiiwa M, Goulart R, Pessan Junior O. Use of cereal bars with quinoa (*Chenopodium quinoa* W.) to reduce risk factors related to cardiovascular diseases. *Food Science and Technology (Campinas)*. 2012;32(2):239-44.
47. Pourshahidi LK, Caballero E, Osses A, Hyland BW, Ternan NG, Gill CIR. Novel quinoa-enriched biscuits improve CVD risk markers in older adults: a randomised crossover trial with a novel food product. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018;77(OCE3):E111.
48. World Health Organization. *Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2015 global survey*. Switzerland: WHO Document Production Services; 2016.
49. World Health Organization. *Noncommunicable diseases* [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 05 Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
50. Gonzalez AB, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, ve ark. Body-mass Index and Mortality Among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9
51. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, ve ark. Prospective Studies C. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
52. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-42.
53. World Health Organization. *Obesity and overweight* [Internet]. 2020 [Erişim Tarihi 05 Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
54. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(1):73-9.
55. World Health Organization. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. France: WHO Press; 2009.
56. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, ve ark. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1567-82.
57. Balaskas P, Jackson ME. Aetiology of obesity in adults. Hankey C, editor. *Advanced Nutrition and Dietetics in Obesity*. UK: John Wiley & Sons Ltd; 2018.
58. The UK Government's Foresight Programme. *Foresight Tackling Obesities: Future Choices – Project report*. UK: The Government Office for Science; 2007.
59. Berthoud HR. The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(4):478-87.
60. Hall KD, Hammond RA, Rahmandad H. Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight. *Am J Public Health*. 2014;104(7):1169-75.
61. Finlayson G, Dalton M. Hedonics of Food Consumption: Are Food 'Liking' and 'Wanting' Viable Targets for Appetite Control in the Obese? *Current Obesity Reports*. 2012;1(1):42-9.

62. Alexandratos N, Bruinsma J. World agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision. Rome: FAO; 2012.
63. Hsueh WC, Bennett PH, Esparza-Romero J, Urquidez-Romero R, Valencia ME, Ravussin E, ve ark. Analysis of type 2 diabetes and obesity genetic variants in Mexican Pima Indians: Marked allelic differentiation among Amerindians at HLA. *Ann Hum Genet.* 2018;82(5):1-13.
64. Johnson F, Wardle J. Variety, palatability, and obesity. *Adv Nutr.* 2014;5(6):851-9.
65. Zobel EH, Hansen TW, Rossing P, von Scholten BJ. Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep.* 2016;5(4):449-55.
66. Lee PC, Dixon JB. Food for Thought: Reward Mechanisms and Hedonic Overeating in Obesity. *Curr Obes Rep.* 2017;6(4):353-61.
67. Waalen J. The genetics of human obesity. *Transl Res.* 2014;164(4):293-301.
68. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-66.
69. White MF. Mechanisms of Insulin Action. Skyer JS, editor. *Atlas of Diabetes.* New York: Springer Science+Business Media; 2012.
70. Sen S, Chakraborty R, De B. *Diabetes Mellitus in 21st Century.* Singapore: Springer Science+Business Media; 2016.
71. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(Suppl 1):5-21.
72. Wu T, Rayner CK, Horowitz M. Incretins. Herzig S, editor. *Metabolic Control.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
73. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med.* 2016;14:3.
74. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(2):425-43,
75. Clemmons DR. Role of IGF Binding Proteins in Regulating Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(6):375-91.
76. Zhao C, Yang C, Wai STC, Zhang Y, M PP, Paoli P, ve ark. Regulation of glucose metabolism by bioactive phytochemicals for the management of type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(6):830-847.
77. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell.* 2010;40(2):310-22.
78. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med.* 2016;48(7):e245.
79. McArdle MA, Kennedy EB, Roche HM. Linking Inflammation, Obesity, and Diabetes. Ahima RS, Editor. *Metabolic Syndrome A Comprehensive Textbook.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
80. Li Y, Xu S, Mihaylova MM, Zheng B, Hou X, Jiang B, ve ark. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 2011;13(4):376-88.

81. Panzhinskiy E, Ren J, Nair S. Protein tyrosine phosphatase 1B and insulin resistance: role of endoplasmic reticulum stress/reactive oxygen species/nuclear factor kappa B axis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77228.
82. Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, Moore MC, Renner S, Woods SC, ve ark. Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(3):140-62.
83. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:65.
84. Wang B, Chandrasekera PC, Pippin JJ. Leptin- and Leptin Receptor-Deficient Rodent Models: Relevance for Human Type 2 Diabetes. *Curr. Diabetes Rev*. 2014;10:131-45.
85. Lindstrom P. The physiology of obese-hyperglycemic mice [ob/ob mice]. *Sci. World J*. 2007;7:666-85.
86. Paz-Filho G, Mastronardi C, Delibasi T, Wong ML, Licinio J. Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(8):690–697.
87. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, ve ark. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N. Engl. J. Med*. 1990;322 (21):1477-82.
88. Ellacott KL, Morton GJ, Woods SC, Tso P, Schwartz MW. Assessment of feeding behavior in laboratory mice. *Cell Metab*. 2010;12(1):10-7.
89. Winzell MS, Ahrén B. The High-Fat Diet-Fed Mouse: A Model for Studying Mechanisms and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2005;53(Suppl. 3):S215-9.
90. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Balkan B, Keeseey RE. Selective breeding for diet-induced obesity and resistance in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1997;273(2):R725-29
91. Nadal-Casellas A, Proenza AM, Llado I, Gianotti M. Sex-dependent differences in rat hepatic lipid accumulation and insulin sensitivity in response to diet-induced obesity. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(2):164-72.
92. Riant E, Waget A, Cogo H, Arnal JF, Burcelin R, Gourdy P. Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice. *Endocrinology*. 2009;150(5):2109-17.
93. Lamming DW, Ye L, Astle CM, Baur JA, Sabatini DM, Harrison DE. Young and old genetically heterogeneous HET3 mice on a rapamycin diet are glucose intolerant but insulin sensitive. *Aging Cell*. 2013;12:712-18.
94. Nishikawa S, Yasoshima A, Doi K, Nakayama H, Uetsuka K. Involvement of Sex, Strain and Age Factors in High Fat Diet-Induced Obesity in C57BL/6J and BALB/cA Mice. *Exp Anim*. 2007;56(4):263-72.
95. Engber D. What models eat. *Nat Med*. 2018;24(6):692-5.
96. Olaf Mickelsen ST, Carl Craig. Experimental obesity. 1. Production of obesity in rats by feeding high-fat diets. *J Nutr*. 1955;57(4):541-54.
97. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(1):F423-29.

98. Pagliassotti MJ PP, Koppenhafer TA, Pan DA. Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats. *Am J Physiol* 1996;271:1319-26.
99. Buettner R, Schoelmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*. 2007;15:798–808.
100. Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ. Fat Intake Affects Adiposity, Comorbidity Factors, and Energy Metabolism of Sprague-Dawley Rats. *Obes. Res.* 2002;10(9):956-63.
101. Fraulob JC, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. A Mouse Model of Metabolic Syndrome: Insulin Resistance, Fatty Liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 Mice Fed a High Fat Diet. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;46(3):212-23.
102. Marques C, Meireles M, Norberto S, Leite J, Freitas J, Pestana D, ve ark. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte*. 2016;5(1):11-21.
103. Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Scholmerich J, ve ark. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol*. 2006;36(3):485-501.
104. Li H, Ni Y, Su M, Qiu Y, Zhou M, Qiu M, ve ark. Pharmacometabonomic Phenotyping Reveals Different Responses to Xenobiotic Intervention in Rats. *J. Proteome Res.* 2007;6(4):1364–70.
105. Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(5):515-20.
106. De La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(2):G440-8.
107. Yang ZH, Miyahara H, Takeo J, Katayama M. Diet high in fat and sucrose induces rapid onset of obesity-related metabolic syndrome partly through rapid response of genes involved in lipogenesis, insulin signalling and inflammation in mice. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):32-42.
108. Paschen M, Moede T, Valladolid-Acebes I, Leibiger B, Moruzzi N, Jacob S, ve ark. Diet-induced b-cell insulin resistance results in reversible loss of functional b-cell mass. *FASEB J*. 2019;33(1):204-218.
109. Balakumar M, Raji L, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Mohan V, ve ark. High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum (ER) stress. *Mol Cell Biochem*. 2016;423(1-2):93-104.
110. Ishimoto T, Lanaspa MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, Orlicky DJ, Cicerchi C, ve ark. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology*. 2013;58(5):1632-43.
111. Scalfani A, Springer D. Dietary obesity in adult rats: Similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. *Physiol Behav*. 1976;17(3):461-71.
112. Oliva L, Aranda T, Caviola G, Fernandez-Bernal A, Alemany M, Fernandez-Lopez JA, ve ark. In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing

food intake: a comparison of a cafeteria and a lipid-supplemented standard diet. *PeerJ*. 2017;5:e3697.

113. Buyukdere Y, Gulec A, Akyol A. Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *PeerJ*. 2019;7:e6656.

114. Johnson AR, Wilkerson MD, Sampey BP, Troester MA, Hayes DN, ve ark. Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage in white adipose. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;473(2):545-50.

115. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017;37(1):81-84.

116. Rodrigues AA, Andrade RSB, Vasconcelos DFP. Relationship between Experimental Diet in Rats and Nonalcoholic Hepatic Disease: Review of Literature. *Int J Hepatol*. 2018;7:1-8.

117. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-50.

118. Chen X, Devaraj S. Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):129.

119. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, ve ark. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63.

120. Gordillo-Bastidas E, Díaz-Rizzolo DA, Roura E, Massanés T, Gomis R. Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd), from Nutritional Value to Potential Health Benefits: An Integrative Review. *J Nutr Food Sci*. 2016;6(3):1-10.

121. Vega-Galvez A, Miranda M, Vergara J, Uribe E, Puente L, Martinez EA. Nutrition facts and functional potential of quinoa (*Chenopodium quinoa* willd.), an ancient Andean grain: a review. *J Sci Food Agric*. 2010;90(15):2541-7.

122. Bazile D, Jacobsen SE, Verniau A. The Global Expansion of Quinoa: Trends and Limits. *Front Plant Sci*. 2016;7:622.

123. Kinoa Bitkisinin TIGEM’de Üretimi ile İlgili Yapılan Çalışmalar ve Kinoa Hakkında Genel Bilgiler [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 05 Ağustos 2020]. Erişim adresi: <https://www.tigem.gov.tr/Haber/HaberDetay/0a34a135-6b20-4958-87d5-3a583053c6d3>

124. Geren H, Güre E. Farklı Azot ve Fosfor Seviyelerinin Kinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.)’da Tane Verimi ve Bazı Verim Unsurlarına Etkisi Üzerinde Bir Ön Araştırma. *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg*. 2017;54(1):1-8.

125. Schlick G, Bubenheim DL. Quinoa: An emerging new crop with potential for CELSS, United States: NASA; 1993 November 01. Report No: NASA-TP-3422, A-93100, NAS 1.60:3422

126. Valcárcel-Yamani B, da Silva Lannes SC. Applications of Quinoa (*Chenopodium Quinoa* Willd.) and Amaranth (*Amaranthus* Spp.) and Their Influence in the Nutritional Value of Cereal Based Foods. *Food and Public Health*. 2012;2(6):265-275.

127. Boukid F, Folloni S, Sforza S, Vittadini E, Prandi B. Current Trends in Ancient Grains-Based Foodstuffs: Insights into Nutritional Aspects and Technological Applications. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2018;17(1):123-36.

128. Van der Kamp JW, Poutanen K, Seal CJ, Richardson DP. The HEALTHGRAIN definition of 'whole grain'. *Food Nutr Res*. 2014;58(1):1-8.

129. Abugoch James LE. Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.): Composition, Chemistry, Nutritional, and Functional Properties. Taylor S, editor. *Advances in Food and Nutrition Research*. USA:Academic Press;2009.
130. Sharma V, Chandra S, Dwivedi P, Parturkar M. Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.): A Nutritional Healthy Grain. *International Journal of Advanced Research*. 2015;3(9):725-36.
131. Nowak V, Du J, Charrondiere UR. Assessment of the nutritional composition of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Food Chem*. 2016;193:47-54.
132. FAO/INFOODS Food Composition Database for Biodiversity - Version 4.0 (BioFoodComp4.0) [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi 05 Ağustos 2020]. Erişim Adresi: <http://www.fao.org/infoods/infoods/tables-and-databases/faoinfoods-databases/en/>
133. United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service - Food Composition Databases [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 05 Ağustos 2020]. Erişim Adresi: <https://www.nal.usda.gov/usda-food-composition-database>
134. ASEAN Food Composition Database [Internet]. 2014 [Erişim Tarihi 05 Ağustos 2020]. Erişim Adresi: http://www.inmu.mahidol.ac.th/aseanfoods/doc/OnlineASEAN_FCD_V1_2014.pdf
135. FAO/INFOODS Guidelines for Converting Units, Denominators and Expressions, version 1.0. 2012 [Erişim Tarihi 05 Ağustos 2020]. Erişim Adresi: <http://www.fao.org/3/i3089e/i3089e.pdf>
136. Vilcacundo R, Miralles B, Carrillo W, Hernandez-Ledesma B. In vitro chemopreventive properties of peptides released from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein under simulated gastrointestinal digestion. *Food Res Int*. 2018;105:403-11.
137. Ruales J, Grijalva Yd, Lopez-Jaramillo P, Nair BM. The nutritional quality of an infant food from quinoa and its effect on the plasma level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in undernourished children. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2009;53(2):143-54.
138. FAO/WHO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Singapore: WHO; 2007. Report No:935.
139. Berti C, Riso P, Monti LD, Porrini M. In vitro starch digestibility and in vivo glucose response of gluten-free foods and their gluten counterparts. *Eur J Nutr*. 2004;43(4):198-204.
140. Madl T, Sterk H, Mittelbach M, Rechberger GN. Tandem mass spectrometric analysis of a complex triterpene saponin mixture of *Chenopodium quinoa*. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2006;17(6):795-806.
141. Yang Yao YZ, Yue Gao, Zhenxing Shi, Yibo Hua, Guixing Ren. Suppressive effects of saponin-enriched extracts from quinoa on 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Food Function*. 2015;6(10):3282-90.
142. Gorelick-Feldman J, MacLean D, Ilic N, Poulev A, Lila MA, Cheng D, ve ark. Phytoecdysteroids Increase Protein Synthesis in Skeletal Muscle Cells. *J. Agric. Food Chem*. 2008;56(10):3532-37.
143. Kumpun S, Maria A, Crouzet S, Evrard-Todeschi N, Girault JP, Lafont R. Ecdysteroids from *Chenopodium quinoa* Willd., an ancient Andean crop of high nutritional value. *Food Chemistry*. 2011;125(4):1226-34.

144. Dinan L. The Karlson Lecture. Phytoecdysteroids: What use are they? *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*. 2009;72(3):126-41.
145. Shortt C. Authorised EU health claims for phytosterols. Sadler MJ, editör. *Foods, Nutrients and Food Ingredients with Authorised EU Health Claim*. Cambridge: Woodhead Publishing; 2015.
146. Fuentes FF, Parades-Gonzales X. Nutraceutical Perspectives of Quinoa: Biological Properties and Functional Applications. Bazile D, Bertero D, Nieto C, editors. *State of The Art Report on Quinoa Around The World*. Rome: FAO; 2015.
147. Repo-Carrasco-Valencia R, Hellström JK, Pihlava JM, Mattila PH. Flavonoids and other phenolic compounds in Andean indigenous grains: Quinoa (*Chenopodium quinoa*), kañiwa (*Chenopodium pallidicaule*) and kiwicha (*Amaranthus caudatus*). *Food Chemistry*. 2010; 120:128–133.
148. Park JH, Lee YJ, Kim YH, Yoon KS. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) Seeds Cultivated in Korea. *Prev. Nutr. Food Sci*. 2017;22(3):195-202.
149. Vilcacundo R, Barrio D, Carpio C, Garcia-Ruiz A, Ruales J, Hernandez-Ledesma B, ve ark. Digestibility of Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) Protein Concentrate and Its Potential to Inhibit Lipid Peroxidation in the Zebrafish Larvae Model. *Plant Foods Hum Nutr*. 2017;72(3):294-300.
150. Asao M, Watanabe K. Functional and Bioactive Properties of Quinoa and Amaranth. *Food Sci. Technol. Res*. 2010;16(2):163-68.
151. Abderrahim F, Huanatico E, Segura R, Arribas S, Gonzalez MC, Condezo-Hoyos L. Physical features, phenolic compounds, betalains and total antioxidant capacity of coloured quinoa seeds (*Chenopodium quinoa* Willd.) from Peruvian Altiplano. *Food Chemistry*. 2015; 183:83-90.
152. Esatbeyoglu T, Wagner AE, Schini-Kerth VB, Rimbach G. Betanin—A food colorant with biological activity. *Mol. Nutr. Food Res*. 2015;59:36–47.
153. Ross AB, Zangger A, Guiraud SP. Cereal foods are the major source of betaine in the Western diet--analysis of betaine and free choline in cereal foods and updated assessments of betaine intake. *Food Chem*. 2014;145:859-65.
154. Sánchez A, Vázquez A. Bioactive peptides: A review. *Food Quality and Safety*. 2017;1(1):29-46.
155. Nongonierma AB, Le Maux S, Dubrulle C, Barre C, FitzGerald RJ. Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein hydrolysates with in vitro dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory and antioxidant properties. *Journal of Cereal Science*. 2015;65:112-8.
156. Ren G, Zhu Y, Shi Z, Li J. Detection of lunasin in quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) and the in vitro evaluation of its antioxidant and anti-inflammatory activities. *J Sci Food Agric*. 2017;97(12):4110-6.
157. Khan T, Date A, Chawda H, Patel K. Polysaccharides as potential anticancer agents-A review of their progress. *Carbohydr Polym*. 2019;210:412-28.
158. Hu Y, Zhang J, Zou L, Fu C, Li P, Zhao G. Chemical characterization, antioxidant, immune-regulating and anticancer activities of a novel bioactive polysaccharide from *Chenopodium quinoa* seeds. *Int J Biol Macromol*. 2017;99:622-9.

159. Ryan E, Galvin K, O'Connor TP, Maguire AR, O'Brien NM. Phytosterol, squalene, tocopherol content and fatty acid profile of selected seeds, grains, and legumes. *Plant Foods Hum Nutr.* 2007;62(3):85-91.
160. Quinoa. Arendt EK, Zannini E, editors. *Cereal Grains for the Food and Beverage Industries*. Cambridge: Woodhead Publishing; 2013.
161. Koziół MJ. Chemical composition and nutritional evaluation of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Journal of Food Composition and Analysis.* 1992;5(1):35-68.
162. Gorinstein S, Lojek A, Milan Č, Pawelzik E, Delgado-Licon E, Medina OJ, ve ark. Comparison of composition and antioxidant capacity of some cereals and pseudocereals. *International Journal of Food Science & Technology.* 2008;43(4):629-37.
163. Pasko P, Barton H, Zagrodzki P, Izewska A, Krosniak M, Gawlik M, ve ark. Effect of diet supplemented with quinoa seeds on oxidative status in plasma and selected tissues of high fructose-fed rats. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010;65(2):146-51.
164. Cheng DM, Kutzler LW, Boler DD, Drnevich J, Killefer J, Lila MA. Continuous infusion of 20-hydroxyecdysone increased mass of triceps brachii in C57BL/6 mice. *Phytother Res.* 2013;27(1):107-11.
165. Gorelick-Feldman J, Cohick W, Raskin I. Ecdysteroids elicit a rapid Ca²⁺ flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells. *Steroids.* 2010;75(10):632-7.
166. Zevallos VF, Herencia LI, Chang F, Donnelly S, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Gastrointestinal effects of eating quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) in celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):270-8.
167. Zevallos VF, Ellis HJ, Suligoj T, Herencia LI, Ciclitira PJ. Variable activation of immune response by quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) prolamins in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):337-44.
168. Product Data - D10012G [Internet]. 2004 [Erişim Tarihi 05 Ağustos 2020]. Erişim Adresi: [https://labanimal.co.kr/product/pdf/RDAIN-93G\(D10012G\).pdf](https://labanimal.co.kr/product/pdf/RDAIN-93G(D10012G).pdf)
169. da Silva Marineli R, Moura CS, Moraes ÉA, Lenquiste SA, Lollo PCB, Morato PN, ve ark. Chia (*Salvia hispanica* L.) enhances HSP, PGC-1 α expressions and improves glucose tolerance in diet-induced obese rats. *Nutrition.* 2015;31(5):740-8.
170. Matias A, Estevam W, Coelho P, Haese D, Kobi J, Lima-Leopoldo A, ve ark. Differential Effects of High Sugar, High Lard or a Combination of Both on Nutritional, Hormonal and Cardiovascular Metabolic Profiles of Rodents. *Nutrients.* 2018;10(8):1071.
171. Ayala JE, Samuel VT, Morton GJ, Obici S, Croniger CM, Shulman GI, ve ark. Standard operating procedures for describing and performing metabolic tests of glucose homeostasis in mice. *Dis Model Mech.* 2010;3(9-10):525-34.
172. Bowe JE, Franklin ZJ, Hauge-Evans AC, King AJ, Persaud SJ, Jones PM. Metabolic phenotyping guidelines: assessing glucose homeostasis in rodent models. *J Endocrinol.* 2014;222(3):G13-25.
173. Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Mani F, ve ark. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals.* 2007;41: 111-119.

174. Murinometric Evaluations and Feed Efficiency in Rats from Reduced Litter During Lactation and Submitted or Not to Swimming Exercise. *Rev Bras Med Esporte*. 2011;17(1):49-56.
175. Lee MO. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *Am J Physiol*. 1929;89:24-33.
176. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev*. 2010;23(2):270-99.
177. Bernardis LL. Prediction of carcass fat, water and lean body mass from Lee's nutritive ratio in rats with hypothalamic obesity. *Experientia*. 1970;26:789-90.
178. Savcheniuk OA, Virchenko OV, Falalyeyeva TM, Beregova TV, Babenko LP, Lazarenko LM, et al. The efficacy of probiotics for monosodium glutamate-induced obesity: dietology concerns and opportunities for prevention. *The EPMA Journal*. 2014;5(2):1-17.
179. Abdel-Sattar E, Mehanna ET, El-Ghaiesh SH, Mohammad HMF, Elgendy HA, Zaitone SA. Pharmacological Action of a Pregnane Glycoside, Russelioside B, in Dietary Obese Rats: Impact on Weight Gain and Energy Expenditure. *Front Pharmacol*. 2018;9:990.
180. Mather K. Surrogate measures of insulin resistance: of rats, mice, and men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(2):E398-9.
181. Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, Foletto KC, Bertoluci MC. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):138-42.
182. Cacho J, Sevillano J, de Castro J, Herrera E, Ramos MP. Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(5):E1269-76.
183. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
184. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
185. Okoduwa SI, Umar IA, James DB, Inuwa HM. Appropriate Insulin Level in Selecting Fortified Diet-Fed, Streptozotocin-Treated Rat Model of Type 2 Diabetes for Anti-Diabetic Studies. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170971.
186. Shpilberg Y, Beaudry JL, D'Souza A, Campbell JE, Peckett A, Riddell MC. A rodent model of rapid-onset diabetes induced by glucocorticoids and high-fat feeding. *Dis Model Mech*. 2012;5(5):671-80.
187. Yang K, Gotzmann J, Kuny S, Huang H, Sauve Y, Chan CB. Five stages of progressive beta-cell dysfunction in the laboratory Nile rat model of type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2016;229(3):343-56.
188. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc*. 2008;3(6):1101-8.
189. Kendig MD, Westbrook RF, Morris MJ. Pattern of access to cafeteria-style diet determines fat mass and degree of spatial memory impairments in rats. *Sci Rep*. 2019;9(1):13516.

190. Martus W, Kim D, Garvin JL, Beierwaltes WH. Commercial rodent diets contain more sodium than rats need. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(2):F428-31.
191. Martin AA. Why can't we control our food intake? The downside of dietary variety on learned satiety responses. *Physiol Behav*. 2016;162:120-9.
192. Stubbs RJ, Whybrow S. Energy density, diet composition and palatability: influences on overall food energy intake in humans. *Physiol Behav*. 2004;81(5):755-64.
193. Naim M, Kare MR. Sensory and postingestive components of palatability in dietary obesity: an overview. In *Chemical senses. Appetite Nutr Metab (Lond)*. 1991;4:109-25.
194. Ludwig DS, Willet WC, Volek JS, Neuhouser ML. Dietary fat: From foe to friend? *Science*. 2018;362:764-770.
195. Bray GA, Paeratakul S, Popkin BM. Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies. *Physiol Behav*. 2004;83(4):549-55.
196. Hu S, Wang L, Yang D, Li L, Togo J, Wu Y, et al. Dietary Fat, but Not Protein or Carbohydrate, Regulates Energy Intake and Causes Adiposity in Mice. *Cell Metab*. 2018;28(3):415-31 e4.
197. Hariri N, Gougeon R, Thibault L. A highly saturated fat-rich diet is more obesogenic than diets with lower saturated fat content. *Nutr Res*. 2010;30(9):632-43.
198. Jones PJ, Schoeller DA. Polyunsaturated:saturated ratio of diet fat influences energy substrate utilization in the human. *Metabolism*. 1988;37:145-51.
199. Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. The influence of the type of dietary fat on postprandial fat oxidation rates: monounsaturated (olive oil) vs saturated fat (cream). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:814-21.
200. Yang JH, Chang JS, Chen CL, Yeh CL, Chien YW. Effects of different amounts and types of dietary fatty acids on the body weight, fat accumulation, and lipid metabolism in hamsters. *Nutrition*. 2016;32(5):601-8.
201. Jones PJ, Ridgen JE, Phang PT, Birmingham CL. Influence of dietary fat polyunsaturated to saturated ratio on energy substrate utilization in obesity. *Metabolism*. 1992;41(4):396-401.
202. Clandinin MT, Wang LC, Rajotte RV, French MA, Goh YK, Kielo ES. Increasing the dietary polyunsaturated fat content alters whole-body utilization of 16:0 and 10:0. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(5):1052-7.
203. Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998;1(6):559-63.
204. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(1):52-67.
205. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2018;128(2):545-55.
206. Fattore E, Botta F, Agostoni C, Bosetti C. Effects of free sugars on blood pressure and lipids: a systematic review and meta-analysis of nutritional isoenergetic intervention trials. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(1):42-56.

207. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2012;346:e7492.
208. Lanaspaa MA, Kuwabaraa M, Andres-Hernandoa A, Lia N, Cicerchia C, Jensen T, ve ark. High salt intake causes leptin resistance and obesity in mice by stimulating endogenous fructose production and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(12):3138-3143.
209. Allison SJ. Metabolism: High salt intake as a driver of obesity. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):285.
210. Libuda L, Kersting M, Alexy U. Consumption of dietary salt measured by urinary sodium excretion and its association with body weight status in healthy children and adolescents. *Public Health Nutr*. 2012;15(3):433-41.
211. Lee M, Sorn SR, Lee Y, Kang I. Salt Induces Adipogenesis/Lipogenesis and Inflammatory Adipocytokines Secretion in Adipocytes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1).
212. Anthony TG, Mirek ET, Bargoud AR, Phillipson-Weiner L, DeOliveira CM, Wetstein B, ve ark. Evaluating the effect of 20-hydroxyecdysone (20HE) on mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in the skeletal muscle and liver of rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(12):1324-8.
213. Gil-Cardoso K, Gines I, Pinent M, Ardevol A, Terra X, Blay M. A cafeteria diet triggers intestinal inflammation and oxidative stress in obese rats. *Br J Nutr*. 2017;117(2):218-29.
214. Rajpathak SN, Gunter MJ, Wylie-Rosett J, Ho GY, Kaplan RC, Muzumdar R, ve ark. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(1):3-12.
215. Haywood NJ, Slater TA, Matthews CJ, Wheatcroft SB. The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes. *Mol Metab*. 2019;19:86-96.
216. Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. *Biochem Pharmacol*. 2015;93(4):409-17.
217. Zhang Y, Yuan M, Bradley KM, Dong F, Anversa P, Ren J. Insulin-like growth factor 1 alleviates high-fat diet-induced myocardial contractile dysfunction: role of insulin signaling and mitochondrial function. *Hypertension*. 2012;59(3):680-93.
218. Tamer F, Ulug E, Akyol A, Nergiz-Unal R. The potential efficacy of dietary fatty acids and fructose induced inflammation and oxidative stress on the insulin signaling and fat accumulation in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2020;135:110914.
219. Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(4):E581-91.
220. Luque RM, Liu Z, Patil IY, Jiang T, Sancheti H, Walsh JP, ve ark. High-Fat Diet Induces Hepatic Insulin Resistance and Impairment of Synaptic Plasticity. *Plos One*. 2015;10(5):e0128274.
221. Prada PO, Zecchin HG, Gasparetti AL, Torsoni MA, Ueno M, Hirata AE, ve ark. Western diet modulates insulin signaling, c-Jun N-terminal kinase activity, and insulin receptor substrate-1ser307 phosphorylation in a tissue-specific fashion. *Endocrinology*. 2005;146(3):1576-87.

222. Brandt N, De Bock K, Richter EA, Hespel P. Cafeteria diet-induced insulin resistance is not associated with decreased insulin signaling or AMPK activity and is alleviated by physical training in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(2):E215-E24.
223. Sellmann C, Priebs J, Landmann M, Degen C, Engstler AJ, Jin CJ, et al. Diets rich in fructose, fat or fructose and fat alter intestinal barrier function and lead to the development of nonalcoholic fatty liver disease over time. *J Nutr Biochem.* 2015;26(11):1183-92.