

# Tip 2 diyabet patofizyolojisinde tatlı tat reseptörlerinin rolü ve antidiyabetik ilaçların bu reseptörler üzerine etkileri



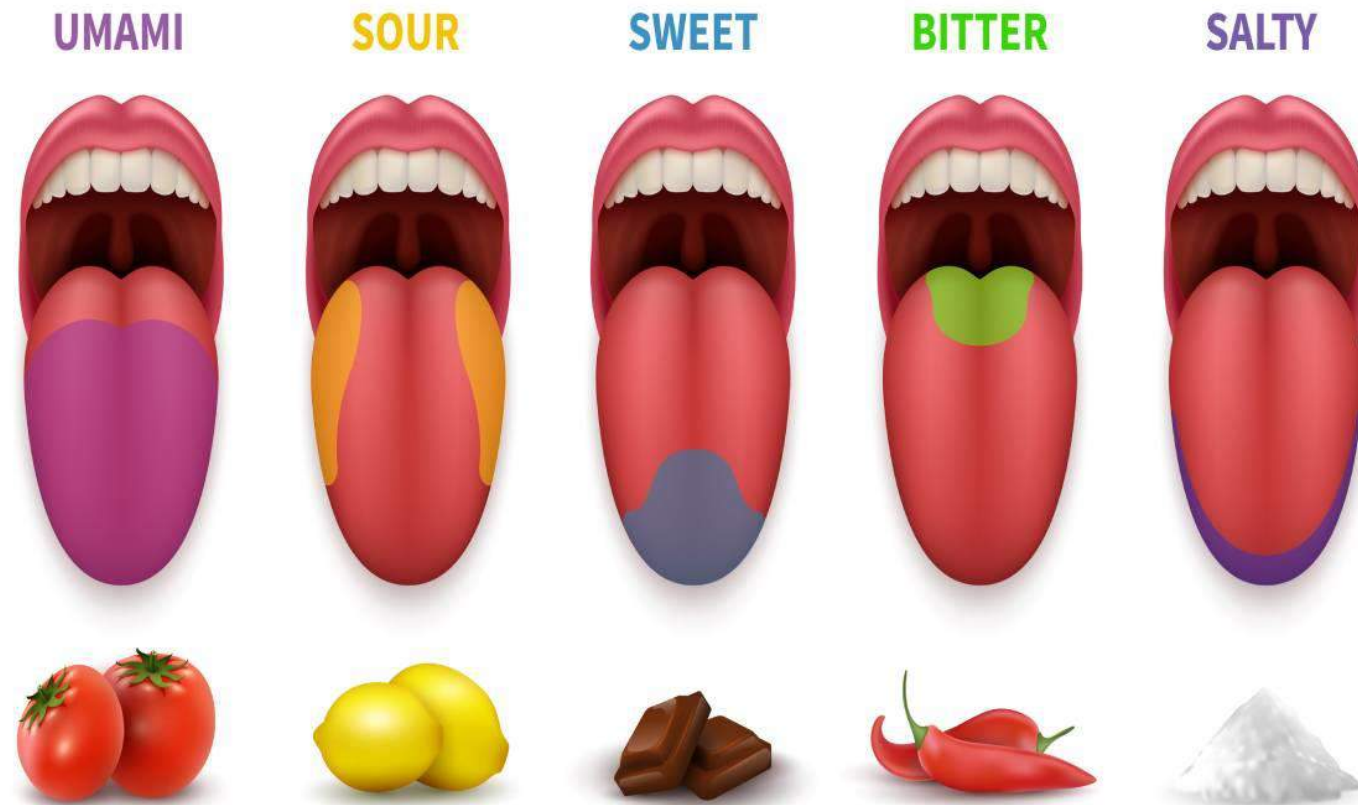
Dr. Zafer Pekkolay  
Dicle Üniversitesi, Diyarbakır  
57.Ulusal Diyabet kongresi

# Sunum planı

- Tatlı tat reseptörleri&normal fizyoloji
- Tatlı tat reseptörleri& diyabet patofizyolojisi
- Antidiyabetik ilaçlar ve tatlı tat reseptörleri

# **Tatlı tat reseptörleri&normal fizyoloji**

# Tatlar



# Tatlı tat reseptörleri

- Sweet taste receptors(STR)
- T1R2 (taste type 1 receptor, member 2)/T1R3(taste type 1 receptor, member 3)tatlı tat reseptörü,
- Dildeki tat tomurcuklarında eksprese edilir ve burada besinlerin enerji açısından zengin olan karbonhidratlarının saptanması

Sweet	T1R2+T1R3	Sugar†	Sucrose, fructose, glucose, maltose
		Artificial sweeteners	Saccharin, acesulfame-K, cyclamate‡, aspartame‡
		D-amino acids	D-Phenylalanine, D-alanine, D-serine (also some selective L-amino acids)
		Sweet proteins‡	Monellin, thaumatin, curculin

# Tatlı tat reseptörleri

- Tatlı tat reseptörü, glisemiği yalnızca pankreasta insülin salgılanması yoluyla doğrudan değil, aynı zamanda glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) veya GLP-1 ve glukagon benzeri peptit-2'nin salgılanması yoluyla dolaylı olarak ince bağırsakta düzenlemek için bir **glukoz sensörü** görevi görür.
- Tatlı moleküller, dilin tat hücrelerinde eksprese edilen iki G protein-bağımlı reseptör (GPCR), T1R2 (taste type 1 receptor, member 2)/T1R3 (taste type 1 receptor, member 3) tatlı bir heterodimeri tarafından algılanır.

# Tatlı tatlara karşı çekiciliğimiz

- Atalarımızdan miras
- Hayatta kalma, enerji ihtiyacı açısından önemli
- Eskiden tatlı tatlar az, zor ulaşılır
- Tarım ve teknolojideki gelişmeler: karbonhidratlardan zengin gıdalar çok fazla ve ulaşmak çok kolay: T2DM, Obezite, NASH

# Tat duyusunun önemi

- Gıda seçimi
- Bir sensör( besin mi? toksin mi?)
- Tatlı tat: Enerji kaynağı kh'ların alımına rehberlik eder
- İştah açıcı uyarı(Umami): Esansiyel aminoasit alımı
- Tuz: uygun elektrolit dengesi
- Ekşi ve acı, potansiyel olarak zararlı ve / veya zehirli kimyasalların alımına karşı uyarır.



## 5.Tat : Umami

- Lezzeti algılayan tat
- Et ürünleri, domates, soya sosu
- İştah açıcı, lezzetli, hoş giden
- Leziz, iştah açan
- Umamiyi algılayan tat reseptörleri glutamat ile uyarılır.
- Monosodyum glutamat (MSG)(E 621) Çin tuzu

## 5.Tat : Umami: Yedikçe yediren

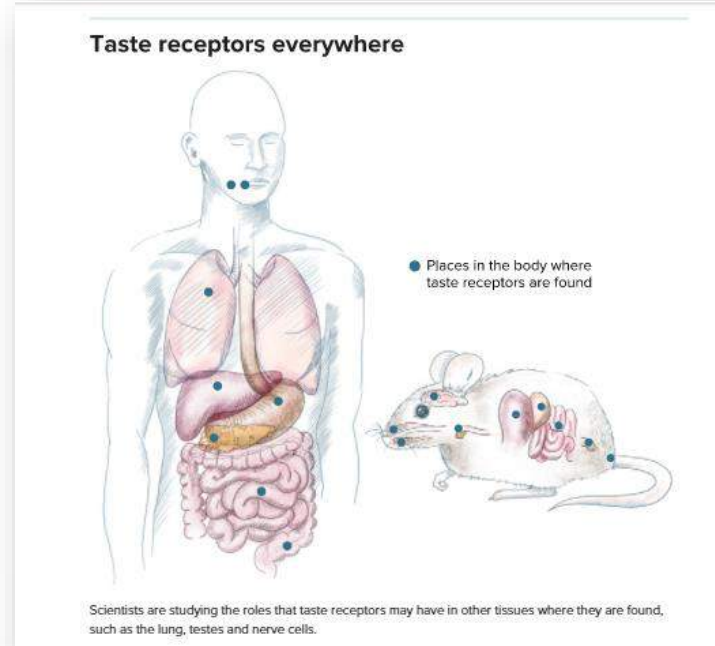


# İleriki yıllarda...

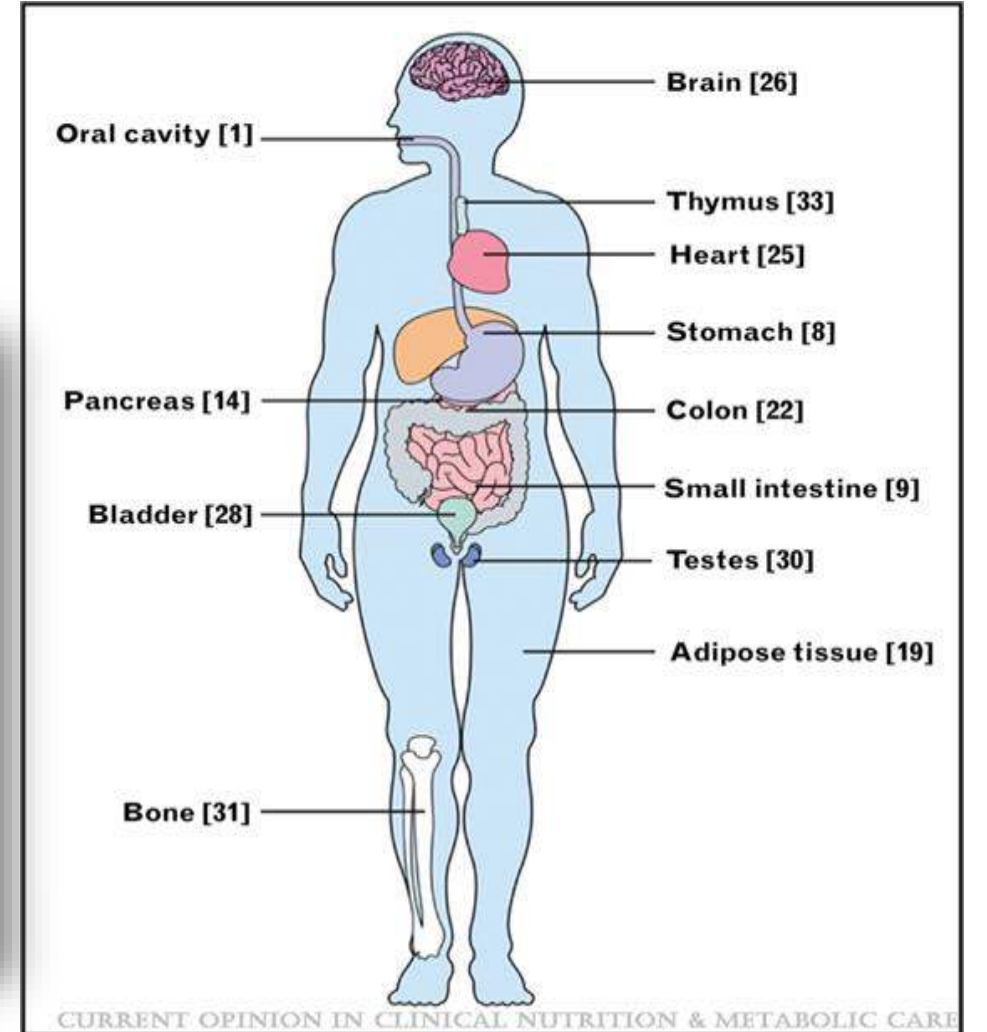
- 6.tat : serbest yağ asidi
- 7.tat: su tadı

- Ekstra-oral dokularda tatlı tat reseptörleri mevcut
- Pankreas ve gastrointestinal dokularda, tatlı tat reseptörü şekeri algılama, glikoz homeostazı ve tokluk hormonu salınımında rol oynar.
- Beyin: Tatlı tat, duyuusal zevke yol açan oldukça pozitif bir hedonik değer, ödül
- Diğer dokular: araştırılıyor

NICOLLE R. FULLER

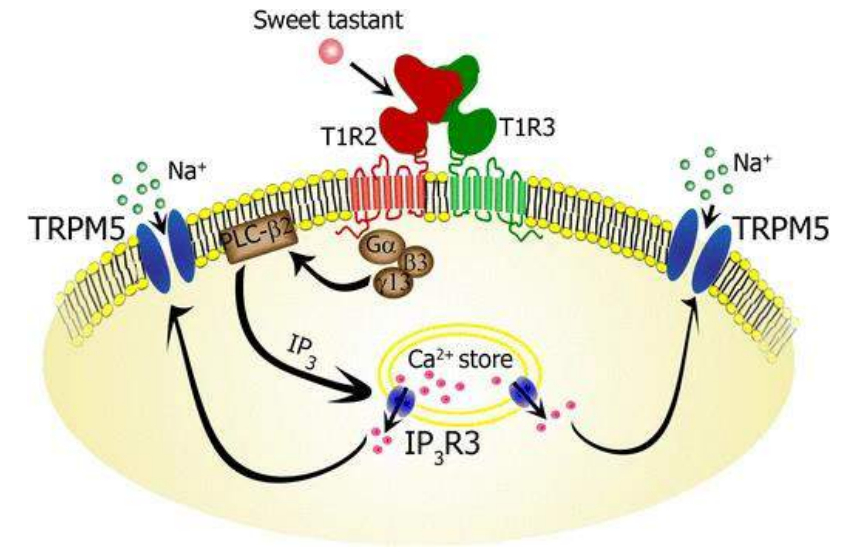
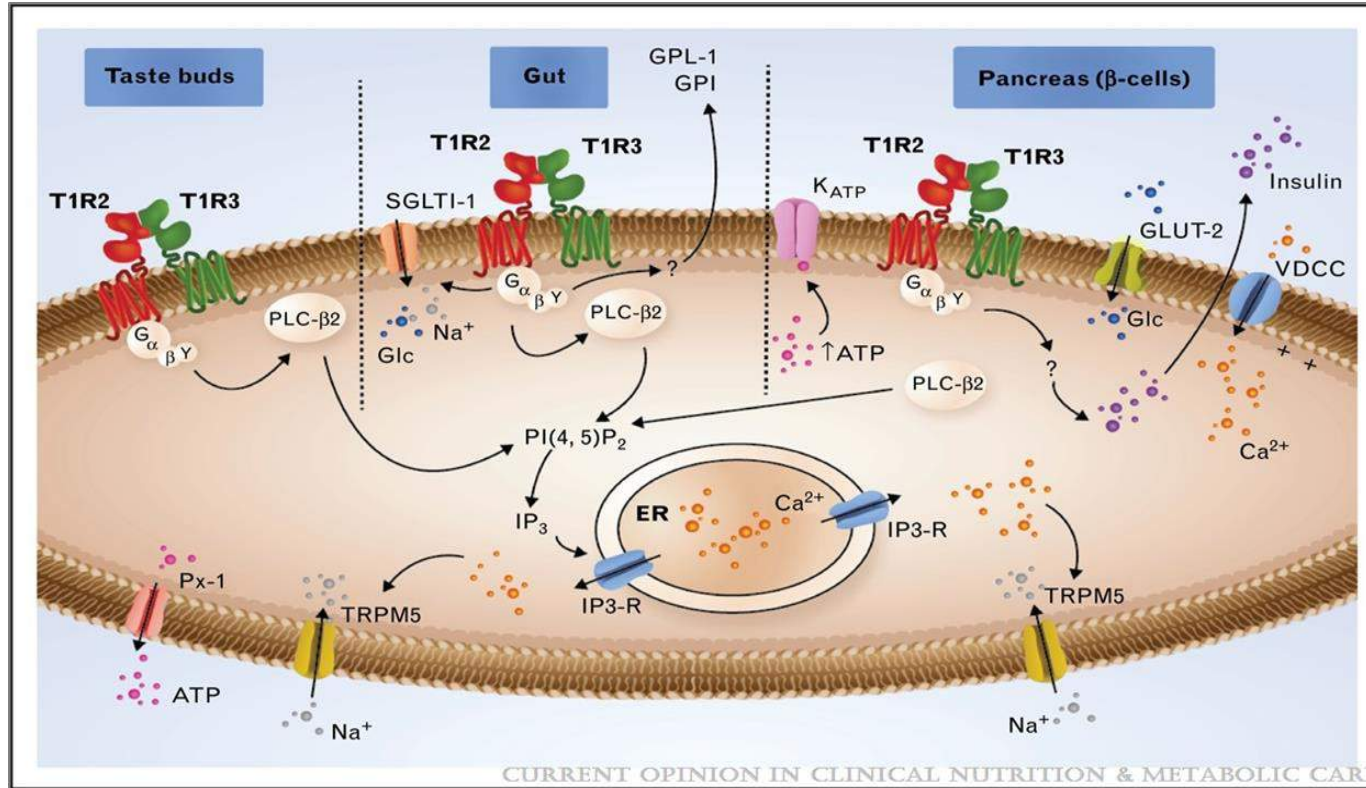


## Tat reseptörleri sadece ağız içinde değil

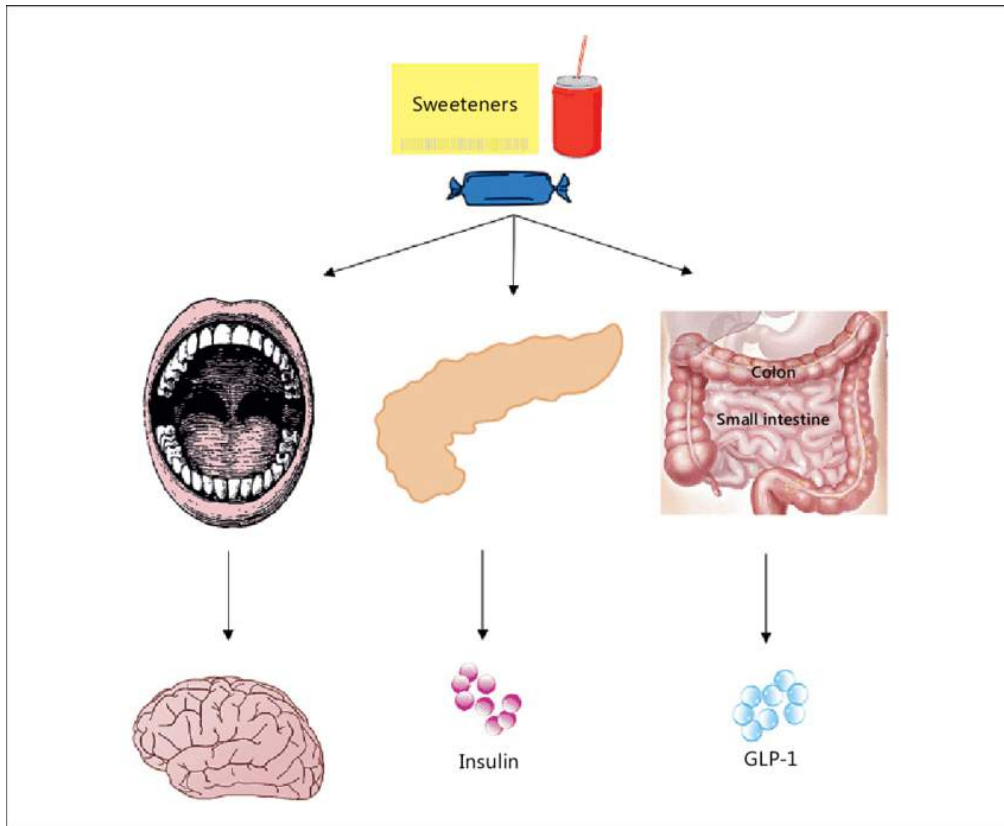


- Laffitte, Anni; Neiers, Fabrice; Briand, Loïc Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care17(4):379-385, July 2014.

# Tat reseptörleri nerde nasıl çalışır?



# Normal fizyoloji



## T1Rs guide the consumption and efficient assimilation of carbohydrates



### Oral cavity

- T1Rs detect carbohydrates and/or amino acids to inform food selection



### Intestine

- T1Rs detect carbohydrates to stimulate GLP-1 secretion and glucose absorption

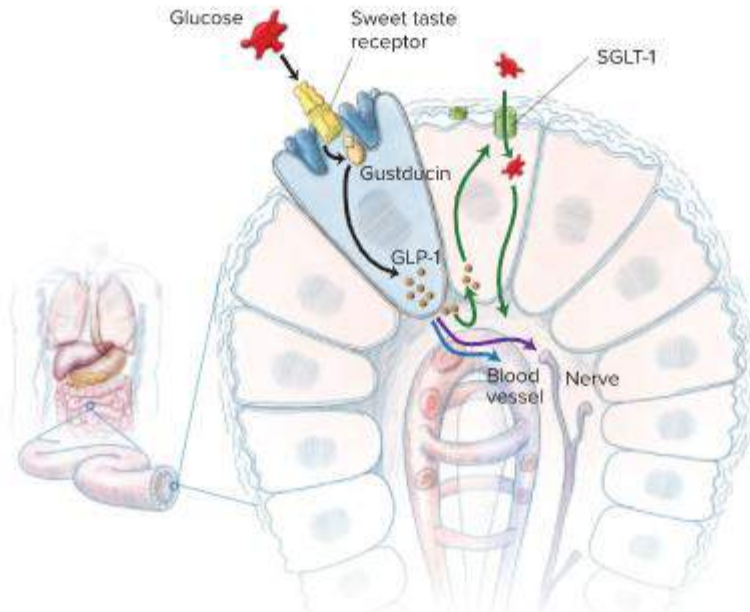


### Pancreas

- GLP-1 potentiates insulin secretion to facilitate blood glucose clearance
- T1Rs signal the presence of glucose in the blood to stimulate insulin secretion and blood glucose clearance

# Normal fizyoloji&Gisteki reseptörler

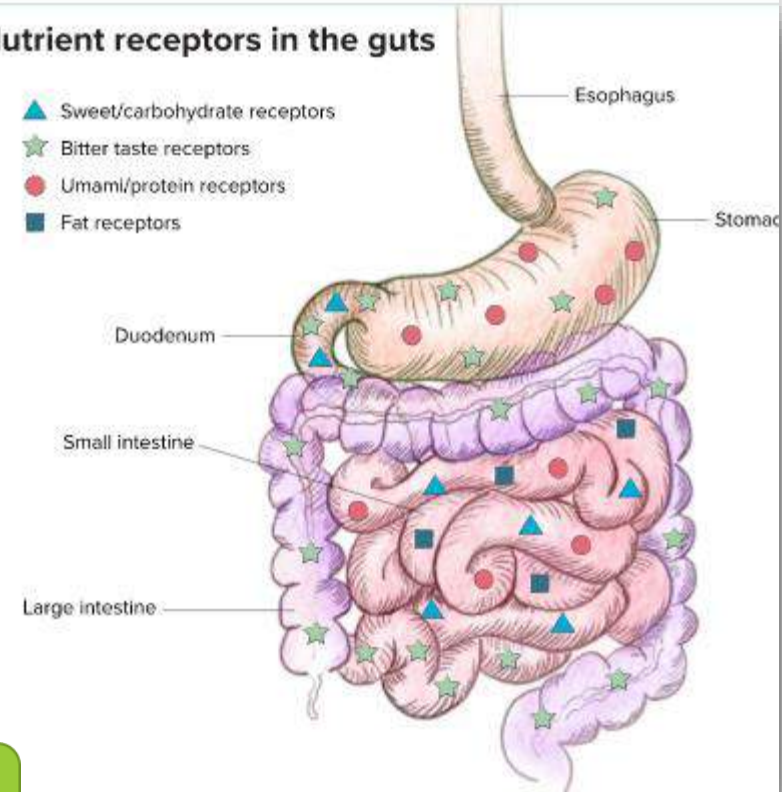
## Processing glucose



When glucose binds to sweet taste receptors on cells in the intestinal wall, the receptors act through an intermediate, gustducin, to trigger release of hormones such as GLP-1. This, in turn, upregulates glucose transporter molecules such as SGLT-1, which take up the sugars. Sugars enter the blood. GLP-1 also acts on nerve cells to induce satiety, the feeling that causes someone to stop eating.

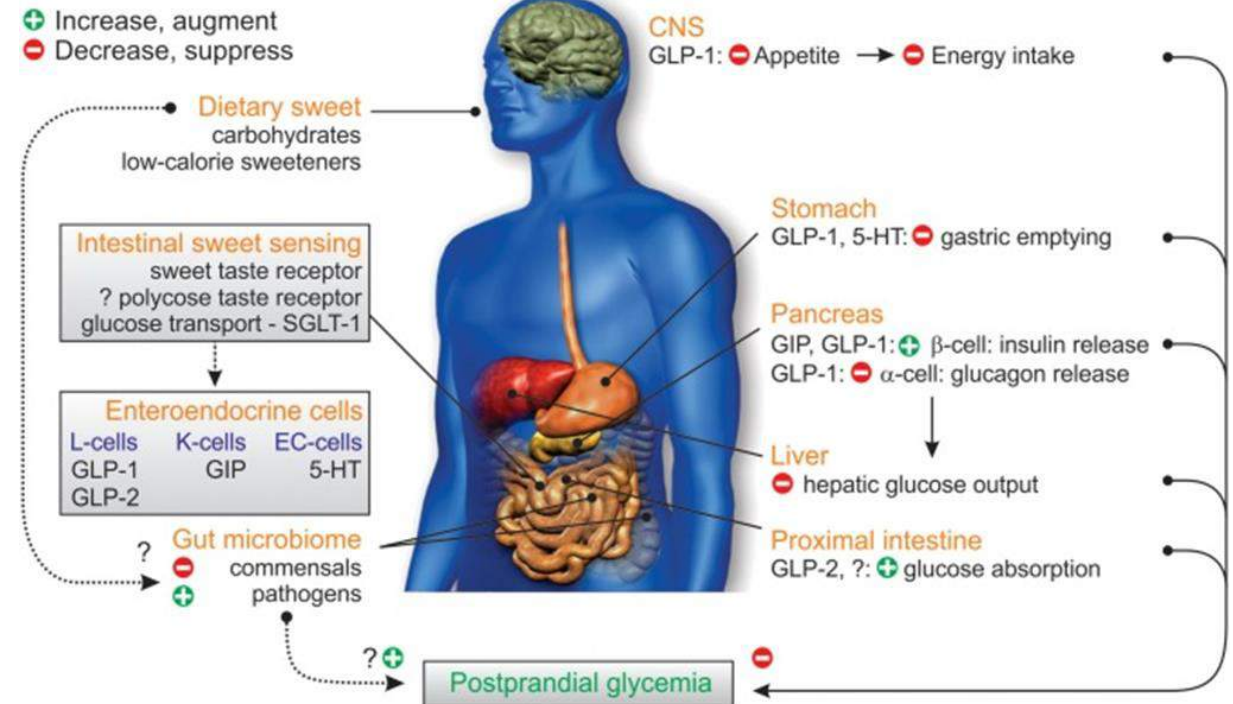
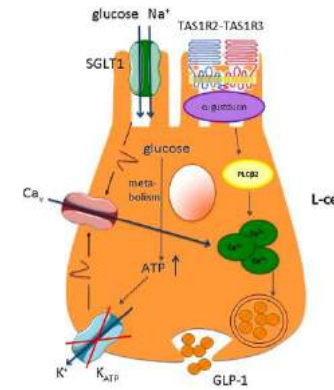
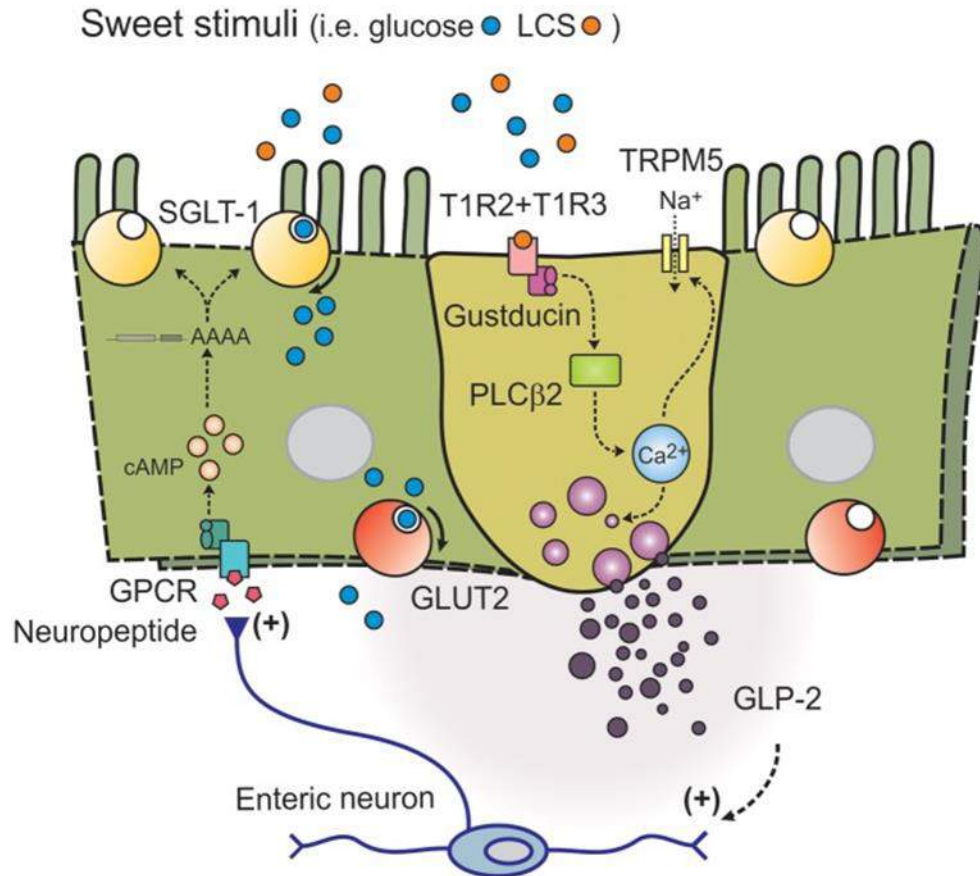
## Nutrient receptors in the guts

- ▲ Sweet/carbohydrate receptors
- ★ Bitter taste receptors
- Umami/protein receptors
- Fat receptors



NICOLLE R. FULLER

- Enteroendokrin h uce
- SGLT-1, GLUT-2





# Tat reseptörleri&bağırsakta

- Çeşitli araştırmalar, bağırsak T1R2/T1R3'ün sindirim sisteminden gelen doğal şekerlere ve yapay tatlandırıcılara tepki verdiğini, glikoz emilimini ve glukagon benzeri peptit 1'in (GLP-1) salınımını düzenlediği gösterilmiştir.
- Tatlı tat reseptörleri (STR'ler) glukoz homeostazında inkretin salgısını ve glikoz emilimini düzenleyerek yer alır.

# Tat reseptörleri&pankreas

- Pankreas T1R2/T1R3, kandaki doğal şekerlere ve yapay tatlandırıcılara yanıt vererek insülin salgısını düzenler
- Han, P. F., Bagenna, B., & Fu, M. (2019). The sweet taste signaling pathways in the oral cavity and the gastrointestinal tract affect human appetite and food intake a review. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 70, 125–135.

# Bağırsak&STR

- Bağırsak STR'leri, SGLT-1 ve GLUT-2 yoluyla glikoz emilimini düzenlerken,
  - pankreas STR'leri, bağırsak-pankreatik ekseninde GLP-1/GLP-1R sinyal yolu aracılığıyla insülin salgılanmasını teşvik eder.
- 
- Young, R. L., Sutherland, K., Pezos, N., Brierley, S. M., Horowitz, M., Rayner, C. K., & Blackshaw, L. A. (2009). Expression of taste molecules in the upper gastrointestinal tract in humans with and without type 2 diabetes. *Gut*, 58, 337–346.

# Bağırsakta glikoz emilimi

- Bağırsakta glikoz emilimi, sodyum-glikoz yardımcı taşıyıcı 1 (SGLT-1) ve glikoz taşıyıcı 2 (GLUT2) dahil olmak üzere esas olarak glikoz taşıyıcıları tarafından gerçekleştirilir.
  - SGLT1, ince bağırsağın apikal zarı boyunca sodyuma bağımlı, aktif glikoz alımından sorumludur.
  - GLUT2, bağırsak epitel hücrelerinde enterositlerden kana glikoz akışına aracılık eder.
- 
- (Kreuch, D., Keating, D. J., Wu, T., Horowitz, M., Rayner, C. K., & Young, R. L. (2018). Gut Mechanisms Linking Intestinal Sweet Sensing to Glycemic Control. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 741.)

# Bağırsak STR'leri

- Bağırsağa gelen şekeri algılama/uyarı oluşturma
- Glikoz emilimini uyarır
- L hücresi, K hücrelerinden GLP-1, GLP-2 salınımı
- GLP-1 vagal uyarı, tokluk hissi

# **Tatlı tat reseptörleri& diyabet patofizyolojisi**

## TİP2 DM&TAT RESEPTÖRLERİ

- Gözlemsel çalışmalarda Tip 2 Diyabetik hastalarda tat duyarlılığı azalmıştır.
- Özellikle tatlı tatlara duyarlılık azalmıştır.
- Sürekli tatlı yemeği istediğinin nedeni olabilir mi?

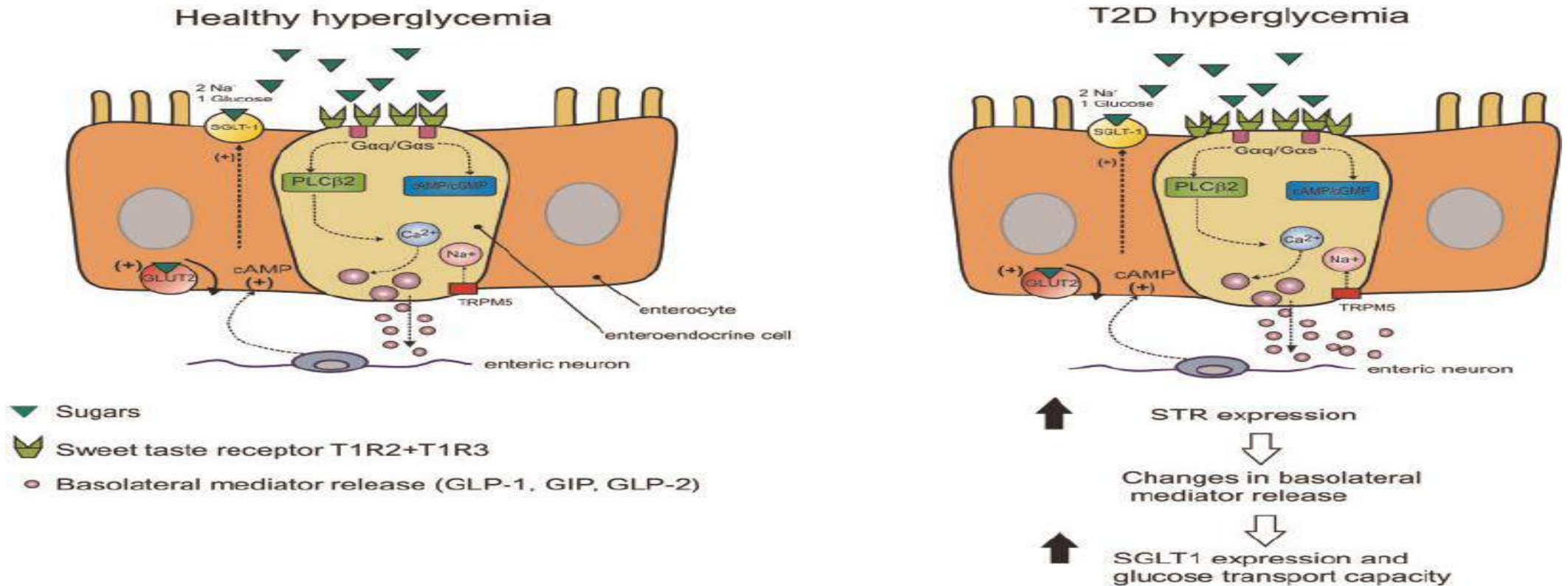
- S. Wasalathanthri, P. Hettiarachchi, S. Prathapan **Sweet taste sensitivity in pre-diabetics, diabetics and normoglycemic controls: A comparative cross sectional study** BMC Endocrine Disorders, 14 (2014), p. 67

## T2DM de STR ler

- T1R2, T1R3, TRPM5 ve  $\alpha$  gustducin gibi bağırsak STR  **sinyal moleküllerinin aktivasyonu bozulmuştur**
- T2DM deneklerinde kan şekeri konsantrasyonu ile ters orantılı olduğunu bulunmuştur.
- T2DM hastalarında **yetersiz GLP-1 sekresyonu ve artmış glukoz taşıyıcı ekspresyonu** gözlemlenmiştir.
- ([Young et al., 2009](#), [Dyer et al., 1997](#), [Dyer et al., 2002](#)).



# DM bağırsakta glikozu algılayamama artmış glukoz emilimi



# Tatlı tat reseptörleri: Diyabet patofizyolojisinde

- Dilde azalmış tatlı tat algısı

# Tatlı tat reseptörleri: Diyabet patofizyolojisinde

- Dilde azalmış tatlı tat algısı
- Bağırsakta glikozu algılayamamaya bağlı glukoz sensör artışı aşırı glikoz emilimi

# Tatlı tat reseptörleri: Diyabet patofizyolojisinde

- Dilde azalmış tatlı tat algısı
- Bağırsakta glikozu algılayamamaya bağlı glukoz sensör artışı aşırı glikoz emilimi
- Azalmış GLP-1 salgısı

# Tatlı tat reseptörleri: Diyabet patofizyolojisinde

- Dilde azalmış tatlı tat algısı
- Bağırsakta glikozu algılayamamaya bağlı glukoz sensör artışı aşırı glikoz Emilimi
- Azalmış GLP-1 salgısı
- Pankreas: bozulmuş insülin salgısı

# Tatlı tat reseptörleri: Diyabet patofizyolojisinde

- Dilde azalmış tatlı tat algısı
- Bağırsakta glikozu algılayamamaya bağlı glukoz sensör artışı aşırı glikoz emilimi
- Azalmış GLP-1 salgısı
- Pankreas: bozulmuş insülin salgısı
- Azalmış doygunluk hissi

# **Antidiyabetik ilaçlar ve tatlı tat reseptörleri**

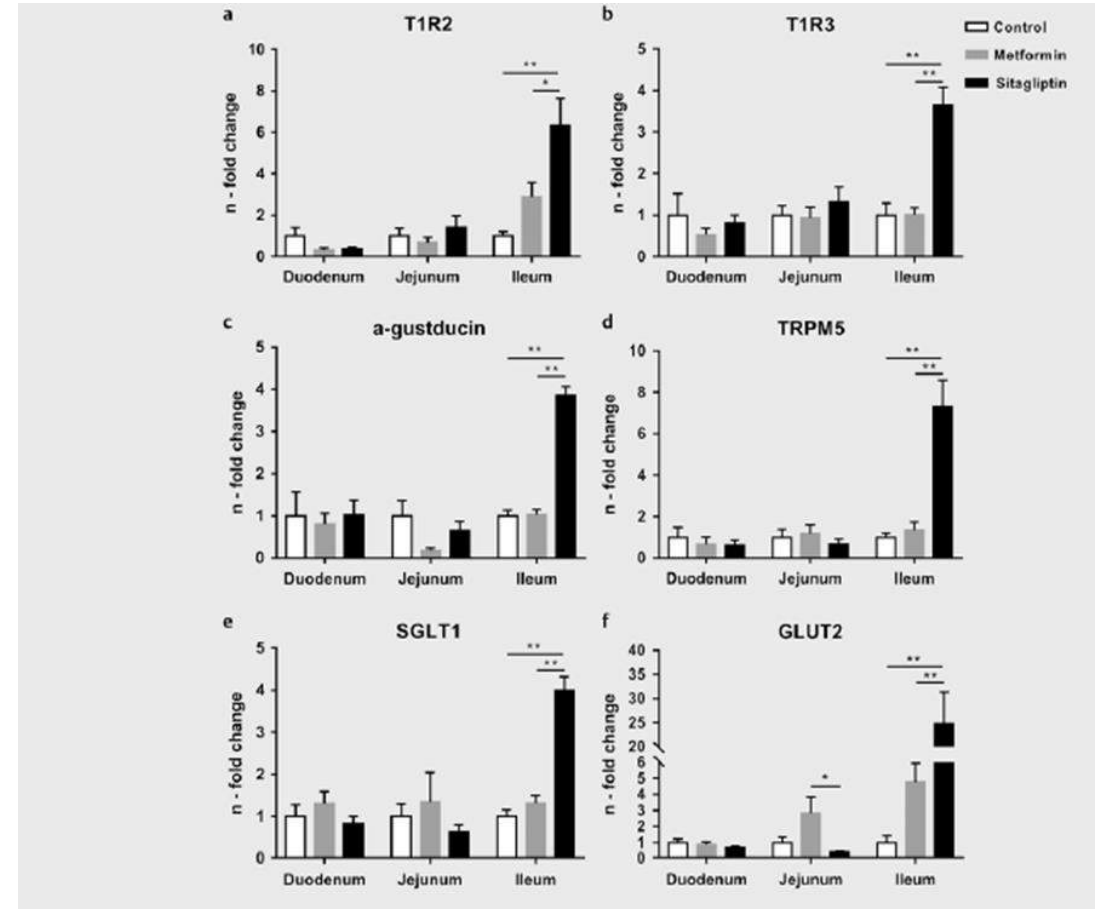
## Effects of Metformin and Sitagliptin Monotherapy on Expression of Intestinal and Renal Sweet Taste Receptors and Glucose Transporters in a Rat Model of Type 2 Diabetes

- Diyabet tedavisinde sık kullanılmaktalar
- STR ve bağı moleküller üzerine olan etkileri belli değil
- Deneysel çalışma
- Diyabetik ratlar: 4 hafta boyunca random MET; SIT; Salin
- Açlık glikozu, HOMAIR, STR, SGLT-1, GLUT 2
- Bağırsak ve böbrek etkileri



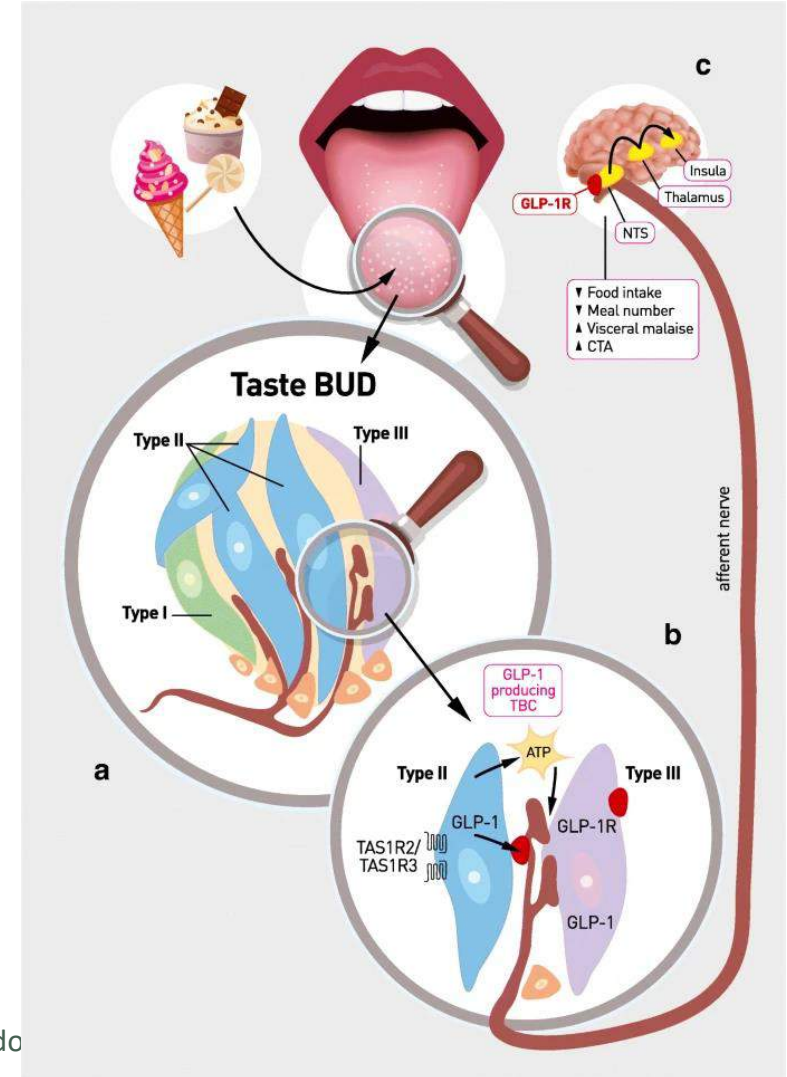
# Sitagliptin & metformin

- MET, SIT açlık glikozunu azaltıyor
- Sitagliptin belirgin olarak STR'lerin bağırsaktaki etkinliğini artırıyor.
- Metforminde aynı etkinlik yok
- Metformin bağırsakta GLUT2 düzeyini artırıyor.
- Hem MET hemde SIT renal glukoz transporterleri azaltıyor.



# GLP-1

- GLP-1 dilde tat tomurcuğunun altında sentezlenir
- GLP-1 reseptörü tat tomurcuğunun yakınında
- Tat algısında etkili
- Diyabet, obezite ve yaşlanma ile tat algısı bozulur
- Diyabette oral GLP-1 azalır, tatlı tat algısında azalma
- Leptin dildeki tat reseptör aktivitesini azaltır.
- Dildeki GLP-1 aktivasyonu
- Diyabet ve obezite tedavisi için yeni bir alternatif?



# Tatlı tat reseptörleri bozulduğunda

- Diyabete meyil var
- Tatlı tat reseptörlerini tamamen inhibe etmek diyabeti düzeltir mi?

Controlled Clinical Trial > J Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar;100(3):968-76.

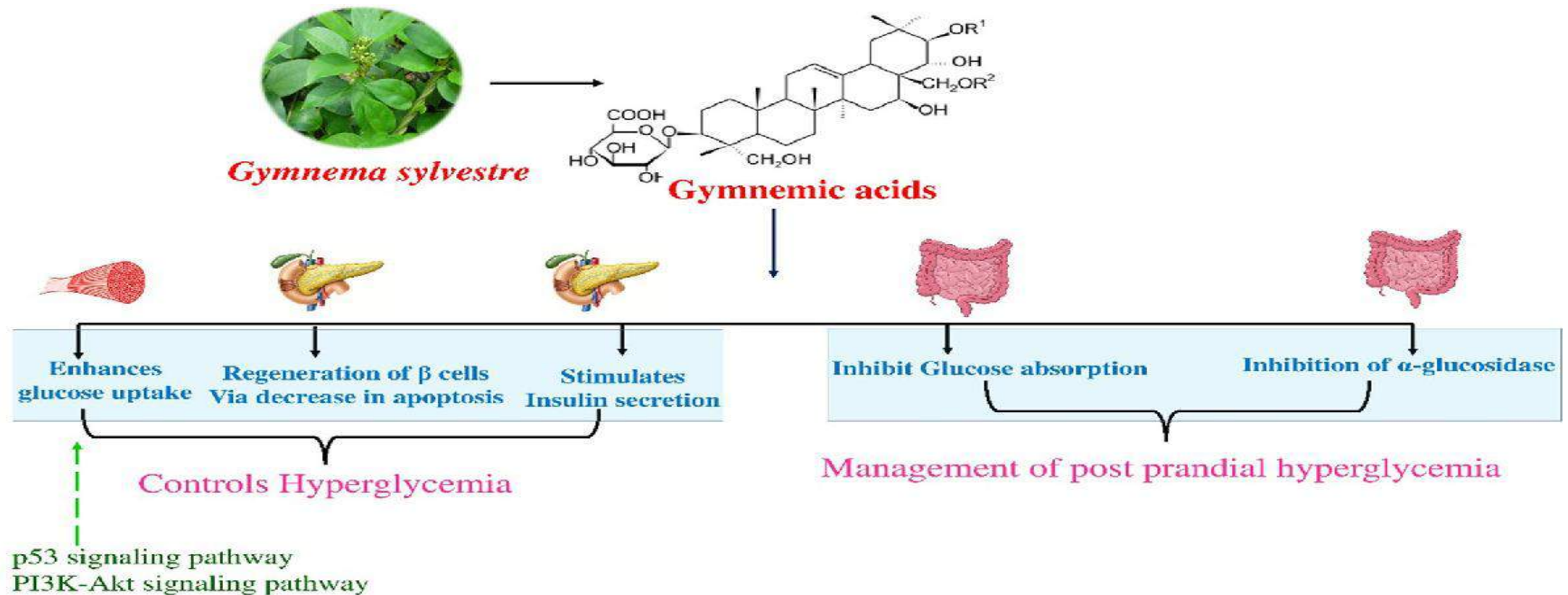
doi: 10.1210/jc.2014-3144. Epub 2014 Nov 25.

## **Accelerated intestinal glucose absorption in morbidly obese humans: relationship to glucose transporters, incretin hormones, and glycemia**

Nam Q Nguyen <sup>1</sup>, Tamara L Debrececi, Jenna E Bambrick, Bridgette Chia, Judith Wishart, Adam M Deane, Chris K Rayner, Michael Horowitz, Richard L Young

- Morbid obezlerde
- Proksimal bağırsak glukoz emilimi hızlanır
- Bu durum artan SGLT-1 ekspresyonu ile ilişkilidir
- Hiperglisemi, hiperinsülinemi
- Bağırsakta artmış glukoz emilimi: Diyabet ve obezite patogenezi karşılayabilir mi?

# Doğal tatlı tat reseptör inhibitörü: *Gymnema Sylvestre*(Gurmar)



Schematic representation of Probable molecular mechanism for anti-diabetic effect of *G. sylvestre*

## Gıda katkısı olarak Tatlı tat reseptör inhibitörü:Lactisole(T1R3 antagonist)

- Geniş etkili bir tatlı antagonist olan laktizol, şekerlerin, protein tatlandırıcıların ve yapay tatlandırıcıların tatlı tadını bastırır.
- Laktizolün başlıca kullanımı, büyük miktarlarda şeker içeren jöleler, reçeller ve benzeri meyve ürünlerindedir.
- Bu ürünlerde şekerin tatlılığını bastırarak meyve aromalarının ortaya çıkmasını sağlar.
- Kahve çekirdeğinde var.

## Bitirirken...

- Tatlı tat reseptörleri ekstra oral dokularda şekeri algılama, glikoz metabolizmasında ve tokluk hissi oluşmasında önemlidir.
- Diyabette tatlı tat reseptörlerinin fonksiyonunda bozulma
- Artmış glukoz transporterler, Azalmış GLP-1, azalmış tat alma duyusu
- Glukoz emilim artışı: SGLT-1 , GLUT 2 artışı: sorumlu GLP-2?

## Bitirirken...

- Sitagliptin bağırsakta/böbrekte bozulmuş yapıyı düzeltebilir.
- Metformin böbrekte renal glikoz transporterleri azaltıyor.
- Mikrobiyatanın düzeltilmesi STR fonksiyonlarını düzeltebilir.
- Tatlı tat reseptörlerinin pankreas ve bağırsaktaki işlevleri diyabet tedavisi için tatlı tat reseptör inhibitörü kullanımı bir umut olabilir.
- GLP-1 analogları, DPP-4 inhibitörleri, SGLT-2 inhibitörleri işe yarayabilir.
- Randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



# Teşekkürler



zafer.pekkolay@dicle.edu.tr