

YAPAY TATLANDIRICILARIN VÜCUT AĞIRLIĞI VE İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sevinç EŞER DURMAZ¹, Alev KESER²

¹Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

²Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

Dünya genelinde şeker üretimi 19. yüzyıldan bu yana önemli düzeyde artmıştır ve 1950'li yıllarda besinlerde rafine şeker yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Şekere kıyasla daha az enerji ve daha yoğun tatlı tadı sağlayan tatlandırıcıların, obezitenin önlenmesine ve tedavisine, ideal vücut ağırlığının korunmasına katkı sağladığı, böylece tatlandırıcı tüketimine eğilimin arttığı bildirilmiştir. Şekerden daha tatlı olmalarının yanı sıra enerji içeriklerinin çok düşük olması ya da olmaması nedeniyle, tatlandırıcıların sağlığı olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Bununla birlikte yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda tatlandırıcıların, besin tüketim durumuna ve metabolizma üzerine farklı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Uzun süre tatlandırıcı tüketiminin enerji homeostazını ve iştah metabolizmasını etkilediği, yeme isteğini artırdığı, bozulmuş kan glukoz regülasyonuna ve insülin direncine neden olduğu ileri sürülmektedir. Ancak tatlandırıcıların özellikle insanlar üzerindeki metabolik etkileri son derece tartışmalıdır. Bu nedenle derleme olarak hazırlanan bu çalışmada, günümüzde yaygın olarak kullanılan, enerji içermeyen tatlandırıcıların obezite ve insülin direnci üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yapay tatlandırıcı, vücut ağırlığı, obezite, insülin direnci, iştah

EFFECTS OF ARTIFICIAL SWEETENERS ON BODY WEIGHT AND INSULIN

RESISTANCE

ABSTRACT

Worldwide sugar production has increased significantly since the 19th century, and in the 1950s, refined sugar was widely used in foods. It has been reported that sweeteners, which provide less energy and more intense sweet taste compared to sugar, contribute to the prevention and treatment of obesity, the maintenance of ideal body weight, thereby increasing the tendency to consume sweeteners. The fact that the energy content is very low or is not considered to be due to the fact that sweeteners are sweeter than sugar, which affects the health positively. As a result of these scientific studies, it is stated that sweeteners affect food consumption and metabolism in various forms. It has long been suggested that consumption of sweeteners affects energy homeostasis and appetite metabolism, increases appetite, leads to impaired blood glucose regulation and insulin resistance. However, the metabolic effects of sweeteners, especially on humans, are highly controversial. Therefore, in this study prepared as a review, aimed to discuss the effect of non-energy sweeteners commonly used today on obesity and insulin resistance.

Key Words: Artificial sweetener, body weight, obesity, insulin resistance, appetite

İletişim/Correspondence:

Sevinç EŞER DURMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

KIRIKKALE

E- posta: sevincer21@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 23.02.2018

Kabul Tarihi/ Accepted: 10.06.2018

GİRİŞ

Milattan önce (MÖ) 7000 yılından kalan mağara resimleri, insanoğlunun tatlıya düşkünlüğünün insanlık tarihi kadar eski olduğunu göstermektedir. Bal üretimi, eski Mısır mezarlarında resmedilmiş, Araplar MÖ 375 yılında da şeker kamışının rafine edilmesinden bahsetmişlerdir (1). Dünya genelinde şeker üretimi 19. yüzyıldan bu yana önemli düzeyde artmıştır ve 1950'li yıllarda rafine şeker besinlerde yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu süreçte işlenmiş besinlere erişim artmış, yaşam tarzı daha sedanter olmuş ve obezite prevalansı artmaya başlamıştır (2). Buna bağlı olarak obezite ile ilişkili kronik hastalıkların (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve bazı kanser türleri, vb.) mortalite oranı da artmıştır. Vücut ağırlığı artışına, obeziteye, diyabete ve metabolik sendroma neden olan önemli bir faktörün şeker, şeker içeren yiyecek ve içecek tüketimi olduğu bildirilmiştir (3). Bu nedenle şeker tüketimine bağlı sağlık sorunlarını azaltmak için yapay tatlandırıcı tüketimine eğilim, tüm yaş gruplarında artmıştır.

Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliğine göre yapay tatlandırıcı, sofralık tatlandırıcılarda veya gıdalarda tatlı tat vermek amacıyla kullanılan maddeler olarak tanımlanmaktadır (4). Tatlandırıcılar, şekerden birkaç kat daha tatlı olup, besinlere eklendiklerinde düşük düzeyde enerji sağlarlar veya hiç enerji sağlamazlar. Besinlerde ve içeceklerde kullanılmak üzere Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından güvenilirliği onaylanan, enerji içermeyen tatlandırıcılar; aspartam, asesülfam potasyum, advantam, neotam, sakkarin, stevya ve sükralozdur (5).

Tatlandırıcılar, günümüzde şeker ya da şeker alternatifleri şeklinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak tatlandırıcıların özellikle insanlar üzerinde metabolik etkileri son derece tartışmalıdır (3). Bu derleme yazıda, enerji içermeyen

tatlandırıcıların obezite ve insülin direnci üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Tatlandırıcıların İştah ve Enerji Alımı Üzerine Etkileri

Düşük enerjili tatlandırıcı tüketiminin iştahı artırdığı hipotezi ilk olarak Blundell ve Hill (6), tarafından ileri sürülmüştür. Blundell ve Hill aspartam içeren içecek tüketen bireylerde, su ya da glukozlu içecek tüketen bireylere göre açlık duygusunun arttığını belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, glukozun iştahı baskıladığı, ancak aspartamın iştahı uyardığı bildirilmiştir. Tatlı solüsyonların (üç tatlandırıcı; sakkarin, aspartam, asesülfam K ve eşit tatlı tadına sahip glukoz) duyusal ve iştah üzerine etkilerini ortaya çıkarmak amacıyla yapılan diğer bir çalışmada; tatlı solüsyonun tüketiminden bir saat sonra bir test öğünü ile iştah, besin tercihi ve enerji alımı izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, test öğününden önce tatlandırıcı kullanımının açlık duygusunu artırdığı, özellikle aspartam tüketiminden 30-60 dk sonra açlıkta ve yeme isteğinde önemli düzeyde artış olduğu belirlenmiştir (7).

Yapay tatlandırıcılardan sakkarin tüketiminin aşırı yemek tüketimine neden olduğu, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi bazı hormonların salınımını azalttığı ve bozulmuş kan glukoz regülasyonuna neden olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca tatlandırıcıların, kemirgenlerde ve insanlarda bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek kan glukoz düzeyini etkilediği belirlenmiştir (8). Tatlandırıcı ve sukroz tüketiminin enerji alımı üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla 30 sağlıklı erkek bireyin dahil edildiği bir çalışmada, tatlandırıcılı içecek tüketen bireylerin toplam enerji alımları ile sukroz içeren içecek tüketen bireylerin toplam enerji alımları arasında fark saptanmamıştır. Ancak tatlandırıcı içeren içecek tüketen bireylerin sonraki öğünde enerji

alımının diğer gruba göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (9).

Şekerli içecek tüketimi ile ağırlık kazanımı ve diğer olumsuz sağlık sonuçları arasındaki ilişkiye dayalı olarak, toplumdaki bireyler şeker alımını azaltmak için yapay, besin değeri olmayan tatlandırıcı içeren içecek ve besin tüketimine yönelmiştir. Ancak tatlandırıcılar, fizyolojik olarak etkisiz bileşikler değildir. Tatlandırıcı tüketiminin enerji dengesini ve metabolik fonksiyonu etkileyebilecek potansiyel biyolojik mekanizmaları, hormon salınımı, bilişsel süreçleri, bağırsak mikrobiyotası ve tat reseptörleri üzerindeki etkileri araştırılmalıdır (3). Ayrıca çocukluk dönemindeki tatlandırıcı tüketimi, yetişkin dönemdeki tatlı tercihlerini etkileyebilmektedir. Bu konu üzerindeki çalışmalar, tatlandırıcı alımının azaltılmasının üzerine odaklanmanın, hafif şişmanlık ve obezite ile mücadelede önemli bir strateji olabileceğini işaret etmektedir (8, 10-12).

Tatlandırıcıların İnsülin Sekresyonu Üzerine Etkileri

Yakın zamana kadar tatlandırıcılar, şeker yerine kullanılan, ancak enerji içermeyen ve glisemik etkisi olmayan sağlıklı bir alternatif olarak düşünülüyordu (13-15). Ancak son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, tatlandırıcı tüketiminin obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet gelişme riskinde artışa neden olduğunu göstermektedir (16-18). Vücutta metabolize olmayan tatlandırıcıların metabolik disregülasyon üzerindeki etkisini; glukoz ve enerji homeostazını kontrol etmeye katkıda bulunan öğrenilen yanıtları etkileyerek ve bağırsak mikrobiyotasını değiştirmek suretiyle glukoz intoleransı oluşturarak gösterdikleri düşünülmektedir. Ayrıca glukoz emiliminde ve insülin sekresyonunda rol alan, sindirim sistemi boyunca ekspres edilen tatlı tadı reseptörleri ile etkileşime

girerek bu duruma katkı sağladıkları düşünülmektedir (16-19).

Tatlandırıcıların akut tüketiminin, özellikle az miktarda sükraloz (24 mg/200 ml su) içeren içecek tüketiminin, sağlıklı çocuklarda ve obez yetişkinlerde, GLP-1 sekresyonunu önemli düzeyde artırdığı saptanmıştır (18). Yaygın olarak kullanılan tatlandırıcılardan biri olan sükralozun, glisemik yanıtı etkilediği, aşırı plazma glukoz konsantrasyonu ve glukozun indüklediği insülin sekresyonunu artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca sükraloz sindiriminin obez bireylerde glukoz bağımlı insülin tropik peptid (GIP) konsantrasyonunu ve glukozun indüklediği insülin sekresyonunu artırdığı böylece akut sükraloz alımının insülin direncine yol açabileceği öne sürülmüştür. Çalışmada, obez bireyler sükraloz tükettiklerinde, su tüketimi ile aynı glisemik yanıtı elde edebilmek için normal insülin konsantrasyonundan %20 daha fazla insüline gereksinim duymuşlardır. Çalışma verileri, normal koşullarda tatlandırıcı kullanmayan obez bireylerde, sükralozun kan glukoz düzeyini ve insülin yanıtını etkilediğini göstermiştir (20). Tatlandırıcı ve sukroz tüketiminin kan glukozu ve insülin yanıtı üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, tatlandırıcı ve sukroz içeren içecek tüketen bireylerin 1. saatte her 15 dakikada bir, ikinci saatte her 30 dakikada bir ölçülen kan glukozu düzeyinin ve insülin yanıtlarının benzer olduğu saptanmıştır (9).

Yapay tatlandırıcıların insülin salınımını etkileme durumunun incelendiği bir diğer çalışmada, sükralozun bir saat içerisinde insülin sekresyonunu uyardığı saptanmıştır. Benzer şekilde asesülfam-K daha fazla olmak üzere, sakkarin de insülin sekresyonunu artırmıştır. Mannitol diğer tatlandırıcılar ile aynı miktarda (50 mM) verildiğinde, insülin düzeyini etkilememiştir. Sakkarin, asesülfam-K ve sükraloz, glukoz ile indüklenen insülin sekresyonunu artırmıştır (21). Bireylerde

tatlandırıcı kullanımı ile kan glukoz kontrolü arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, daha önce hiç tatlandırıcı kullanmamış yedi sağlıklı yetişkin birey bir hafta süresince izlenmiş, günlük 5 mg/kg sakkarin (Günlük Kabul Edilebilir Alım/ADI miktarı) tüketmeleri sonucunda, bireylerin 5. ve 7. günlerdeki glisemik yanıtlarının 1. ve 4. günlerdeki glisemik yanıtlarına kıyasla önemli derecede azaldığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda; hem farelerde, hem de insanlarda tatlandırıcı kullanımının glukoz intoleransı riskini artırdığı, bu olumsuz etkilerin bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin ve fonksiyonunun iyileştirilmesiyle azaltılabileceği bildirilmiştir (22).

Romo-Romo ve ark. (23), tarafından hazırlanan sistematik bir derlemede, tatlandırıcı kullanımı ile metabolik hastalık gelişimi (özellikle tip 2 diyabet) arasında ilişki olduğunu, tatlandırıcı tüketiminin teşvik edilmemesi gerektiği, ancak kabul edilebilir günlük alım miktarına (ADI) dikkat edildiği sürece şeker yerine kullanılabilmesi de belirtilmiştir.

Bu araştırma sonuçları tatlandırıcıların bağırsak hormonlarının salgılanması üzerine etkilerine bağlı olarak insülin yanıtını artırabildiğini göstermektedir. Ayrıca kronik kullanımına bağlı olarak oluşabilecek insülin direnci ile birlikte iştahın ve besin alımının artmasının, ağırlık artışına neden olacağı bildirilmiştir (24). Ancak konu ile ilgili araştırma sayısı yeterli olmadığı için özellikle uzun süre tatlandırıcı tüketiminin etkilerinin belirlenmesi konusunda çalışmaların yapılması önemlidir.

Tatlandırıcıların Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

Tatlandırıcıların vücut ağırlığı üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışmalarda, enerji alımını azaltılabileceğini ve ağırlık kaybına katkı sağlayabileceklerini gösterilmiştir(13, 14, 25). Şekerli içecek ve tatlandırıcı

içeren içecek tüketiminin ağırlık değişimine etkilerini karşılaştıran araştırmalar sonucunda; tatlandırıcı içeren içecek tüketiminin 3-16 hafta süresince vücut ağırlığı üzerinde etkili olduğu, şekerli içecek tüketen bireylerin vücut ağırlığının ve vücut yağ oranının arttığı saptanmıştır (14, 26). Tip 2 diyabet için risk faktörü olarak kabul edilen şekerli içecek tüketimi ve alternatif olarak tatlandırıcı içeren içecek tüketiminin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, şekerli içecek tüketiminin tip 2 diyabet riskini önemli düzeyde artırdığı saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada, tatlandırıcı tüketiminin de bireylerin sağlık durumu, ağırlık değişimi, diyet ve beden kütle indeksi (BKİ) gibi faktörler üzerindeki etkilerine bağlı olarak, tip 2 diyabetin gelişmesinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (27).

Kesitsel çalışmaların bazıları tatlandırıcı kullanımı ile obezite arasında ilişki olduğunu gösterirken (18, 28-30) bazı çalışmalar ilişkinin olmadığını ileri sürmektedir (31, 32). Ancak son yıllarda, tatlandırıcı kullanımının doyumluk sağlamamaları, iştah artışına neden olmaları ve enerji alımında artışa neden olması konularına odaklanılmıştır. Yapılan bir çalışmada şekerli içecekler yerine tatlandırıcı içeren içecek tüketiminin bireylerde enerji alımında yol açtığı saptanmıştır. Bu durumun özellikle tatlandırıcı içeren içeceklerin enerji içeriği yoğun besinler ile tüketildikleri zaman ortaya çıktığı belirlenmiştir (29, 33, 34). Çalışmalar, enteroendokrin hücrelerinde yer alan tip 1 reseptör 2 (T1R2) ve tip 1 reseptör 3 (T1R3) tat reseptörlerinin hem ağızda hem de bağırsaklarda mevcut olduğu ve glukoz emilimini kolaylaştırdığını göstermiştir (35-37). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, tatlandırıcıların barsaklarda yer alan tat reseptörleri tarafından glukoz gibi algılandığı, GLP-1 ile GIP sekresyonunda artışa neden olarak glukoz emilimini artırdıkları saptanmıştır. Araştırmanın

sonucunda, tatlandırıcı kullanımının barsaklardan glukoz emilimini artırarak ağırlık artışına yol açabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, bağırsaklarda ya da diğer organlarda glukoz emilimini etkileyen başka mekanizmaların da olabileceği ifade edilmiştir (38). Başka bir çalışmada, düşük karbonhidrat içeren diyet ile birlikte sükröz içeren su verilen ratlarda, kontrol grubuna kıyasla sodyum glukoz taşıyıcı-1 (SGLT-1) salınımının iki kat arttığı saptanmıştır. Çalışmada tatlı reseptörlerinin sadece monosakkaritlerin varlığında değil, tatlandırıcıların varlığında da duyarlılık gösterdiği ifade edilmiştir (39).

Tatlandırıcıların ağırlık kazanımına yol açabileceği mekanizma, yoğun tatlı tat ile alınan düşük enerji arasındaki uyumsuzluk sonucu iştah kontrolünün sağlanamaması ile ilgilidir. Bu nedenle tatlandırıcıların iştahı artırıp, ağırlık kazanımına yol açabileceği düşünülmektedir (40). Vanselow ve ark. (28) tarafından yapılan kohort çalışmada, beş yaş üzeri çocuklarda tatlandırıcı kullanımı ile ağırlık artışı arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak yapılan farklı gözlemsel ve deneysel çalışmalar, şeker ve tatlandırıcı içeren içecek tüketiminin çocuklarda ve yetişkinlerde ağırlık artışına neden olduğunu göstermiştir (30, 41, 42). Şeker ve tatlandırıcı içeren içecek tüketimindeki artışın son 30 yılda artan obezite prevalansına katkı sağladığı düşünülmektedir. Çalışmalarda; içecekler ile alınan enerjinin yok sayıldığı ve bir sonraki öğünde besin alımının arttığı görülmüştür. Bununla birlikte bazı epidemiyolojik çalışmalar, tatlandırıcı içeren içecek tüketiminin obezite ve ilişkili metabolik hastalık riskini artırabileceğini vurgulamaktadır (41, 43, 44).

Uzun süre tatlandırıcı kullanımının ağırlık kazanımı üzerine etkisini araştırmak amacıyla 1979-1988 yılları arasında yapılan bir çalışma sonucunda; kullanılan tatlandırıcı miktarı arttıkça bireylerin BKİ

değerinin arttığı belirlenmiştir. Kontrol grubunda ortalama BKİ artışının $+1.01 \text{ kg/m}^2$, tatlandırıcı kullanan grupta ise $+1.78 \text{ kg/m}^2$ olduğu saptanmıştır (11).

Adolesanlarda şekerli içecek tüketiminin ağırlık değişimine etkisini araştıran bir çalışmada; şeker içeren içecek tüketiminin neden olduğu ağırlık artışının yanısıra, tatlandırıcı içeren soda tüketen adölesanların da bir yılın sonunda vücut ağırlıklarının arttığı belirlenmiştir (45). Adölesan bireylerde yapılan vaka kontrol çalışmasında; başlangıçta BKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda 25 haftalık müdahale süresince şeker içeren içecekler yerine enerji içermeyen tatlandırıcı içecek tüketimi ile BKİ değerinde anlamlı olarak azalma olduğu ancak BKİ değeri normal olan bireylerdeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (41).

Amerika Kanser Topluluğu gönüllü kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların %21.6'sının tatlandırıcı kullandıkları, başlangıç ağırlıklarından bağımsız olarak çalışma süresince tatlandırıcı kullanan kadınların ağırlık artışının, kullanmayanlara göre yaklaşık %2.7 oranında daha fazla olduğu belirlenmiştir (33).

Suez ve arkadaşları, diyabetik olmayan 381 bireyde tatlandırıcı kullanımı ile metabolik sendromun klinik parametreleri arasında pozitif ilişki olduğunu saptamıştır (22). Aynı çalışmada vücut ağırlığı, bel/kalça oranı, açlık kan glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve yüksek serum alanin aminotransferaz (ALT) değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki belirlenmiştir. Kuk ve Brown (46), NHANES III çalışmasına katılan 2856 yetişkin bireyde tatlandırıcı kullanımının obezite ve glukoz toleransı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Tatlandırıcı kullanan (sakkarin ya da aspartam) obez bireylerde, açlık glukoz yanıtının ve glukoz toleransının daha kötü olduğu saptanmıştır. Ayrıca aspartam tüketimi ile

BKİ arasında pozitif yönde bir ilişki belirlenmiştir.

Tatlandırıcı içeren tüm besinlerin tüketim miktarlarının detaylı olarak kaydedildiği bir çalışmada, 1453 katılımcı 1984-2012 yılları arasında takip edilmiştir. Sonuçta düşük enerjili tatlandırıcıların uzun süreli kullanımı ile artan obezite, abdominal obezite ve tip 2 diyabet prevalansı arasında bir ilişki saptanmıştır. Uzun süre düşük enerjili tatlandırıcı kullanan bireylerde tatlandırıcı kullanmayanlara göre BKİ ve bel çevrelerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın başlangıcında obez olmayan ancak tatlandırıcı kullanan bireylerde, obezite insidansının önemli düzeyde arttığı, vücut ağırlığının denetiminde besinlerin enerji içeriğinin yerine vücudun bu besinlere verdiği yanıtın izlenmesi gerektiği, besinlerin yeme davranışını, enerji kullanımına katkıda bulunan enteroendokrin ve nöroendokrin yollarla etkileşime giren bağırsak mikrobiyolojisini etkilediği ifade edilmiştir (47).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tatlandırıcı kullanımının metabolizma üzerine etkileri farklı çalışmalarla değerlendirilmiştir. Tatlandırıcıların genel olarak metabolize edilmemesi ve uzun dönemde insan vücudundaki etkilerinin tam olarak aydınlatılamamasından dolayı elde edilen çalışma sonuçları çelişkilidir. Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda, uzun süreli tatlandırıcı tüketiminin enerji homeostazını ve iştah metabolizmasını etkilediğini, yeme isteğini artırdığını, bozulmuş kan glukoz regülasyonuna ve insülin direncine yol açtığını ileri sürülmüştür. Bu nedenle tatlandırıcı tüketiminin uzun süreli etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için randomize kontrollü, prospektif insan çalışmalarının yapılması önemli bir gerekliliktir.

KAYNAKLAR

1. Giesse JH. Alternative sweeteners and bulking agents. *Food Technology*. 1993; 1: 114-115, 118, 120-122.
2. Edwards C, Rossi M, Corpe C, Butterworth P, Ellis P. The role of sugars and sweeteners in food, diet and health: Alternatives for the future. *Trends in Food Science & Technology*. 2016; 56: 158-166.
3. Burke M, Small D. Physiological mechanisms by which non-nutritive sweeteners may impact body weight and metabolism. *Physiology & Behavior*. 2015; 152: 381-388.
4. Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği
<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/09/20170922-4.htm> Erişim tarihi: 17.03.2018
5. U.S FDA. High intensity sweeteners. Güncelleme: 19.12.2017 Erişim Tarihi: 17.03.2018
<https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm397716.htm>
6. Blundell J, Hill A. Paradoxical effects of an intense sweetener (Aspartame) on appetite. *Lancet*. 1986; 1: 1092-1093.
7. Rogers P, Carlyle J, Hill A, Blundell J. Uncoupling sweet taste and calories: Comparison of the effects of glucose and three intense sweeteners on hunger and food intake. *Physiology & Behavior*. 1988; 43: 547-555.
8. Swithers S. Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity. *Appetite*. 2015; 93: 85-90.
9. Tey S, Salleh N, Henry J, Forde C. Effects of aspartame, monk fruit, stevia and sucrose sweetened beverages on postprandial glucose, insulin and energy intake. *International Journal of Obesity*. 2016; 225: 1-21.
10. Blundell J, Green S. Effect of sucrose and sweeteners on appetite and energy intake. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996; 20: 12-17.
11. Fowler S, Williams K, Resendez R, Hunt K, Hazuda H, Stern M. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity*. 2008; 16: 1894-1900.
12. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 89: 1-14.
13. Blackburn G, Kanders B, Lavin P, Keller S, Whatley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997; 5: 409-418.
14. Raben A, Vasilaras T, Moller A, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in

overweight subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002; 76: 721–729.

15. Mozaffarian D, Hao T, Rimm E, Willett W, Hu F. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364: 2392-2404.

16. Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinology Metabolism*. 2013; 24 :431–441.

17. Swithers S, Laboy A, Clark K, Cooper S, Davidson T. Experience with the high-intensity sweetener saccharin impairs glucose homeostasis and GLP-1 release in rats. *Behavioural Brain Research*. 2012; 233: 1–14.

18. Pepino M. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiology & Behavior*. 2015; 152: 450–455.

19. Ahren B, Holst J. The cephalic insulin response to meal ingestion in humans is dependent on both cholinergic and noncholinergic mechanisms and is important for postprandial glycemia. *Diabetes*. 2001; 50: 1030-1038.

20. Pepino M, Tiemann C, Patterson B, Wice B, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care*. 2013; 36: 2530–2535.

21. Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, et al. Sweet taste receptor expressed in pancreatic β -cells activates the calcium and cyclic amp signaling systems and stimulates insulin secretion. *Plos One*. 2009; 4: 1-11.

22. Suez J, Korem T, Zeevi D, Schapira G, Thaiss C, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014; 000: 1-5.

23. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas C, Brito-Cordova G, Diaz R, Valentin D, Almeda-Valdes P. Effects of the non-nutritive sweeteners on glucose metabolism and appetite regulating hormones: Systematic review of observational prospective studies and clinical trials. *Plos One*. 2016; 11: 1-17.

24. Fernstrom JD. Non-nutritive sweeteners and obesity. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2015; 6: 119–136.

25. Peters J, Beck J, Cardel M, Wyatt H, Foster G, Pan Z, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity*. 2016; 24: 297-304.

26. Tordoff M, Alleva A. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high fructose corn syrup on food intake and body weight. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1990; 51: 963-969.

27. Koning L, Malik V, Rimm E, Willett W, Hu F. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 93: 1321–1327.

28. Vanselow MS, Pereira MA, Neumark Sztainer D, Ratz SK. Adolescent beverage habits and changes in weight over time: findings from Project EAT. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 90: 1489–1495.

29. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 89: 1–14.

30. Manyema M, Veerman L, Chola L, Tugendhaft A, Sartorius B, Labadarios D et al. The potential impact of a 20% tax on sugar-sweetened beverages on obesity in South African adults: A mathematical model. *Plos One*. 2014; 9: 1-10.

31. Tate D, Mcgrievy G, Lyons E, Stevens J, Erickson K, Polzien K et al. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95: 555–563.

32. Miller P, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014; 100: 765–777.

33. Stelman S, Garfinkel L. Artificial sweetener use and one year weight change among women. *Preventive Medicine*. 1986; 15: 195-202.

34. Roberts J. The paradox of artificial sweeteners in managing obesity. *Current Gastroenterology Reports*. 2015; 17: 1.

35. Dyer J, Salmon KSH, Zibrik L, Shirazi Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochemical Society Transactions*. 2005; 33: 302–305.

36. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *PNAS*. 2007; 104: 15069–15074.

37. Janssen P, Rotondo A, Mule F, Tack J. Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 37: 18–36.

38. Shirazi Beechey SP, Moran AW, Batchelor DJ, Daly K, Alammahi M. Glucose sensing and signalling; regulation of intestinal glucose transport. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2011; 70: 185–193.

39. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KSH, Ilegems E, Daly K et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺ - glucose cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104: 15075-15080.

40. Ludwig DS. Artificially sweetened beverages: cause for concern. *JAMA*. 2009; 302: 2477–2478.
41. Ebbeling C, Feldman H, Osganian S, Chomitz V, Ellenbogen S, Ludwig D. Effects of decreasing sugar sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: A randomized, controlled pilot study. *Pediatrics*. 2006; 117: 673-680.
42. Malik V, Schulze M, Hu F. Intake of sugar sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 84(2): 274–288.
43. Malik V, Popkin B, Bray G, Despres J, Willett W, Hu F. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2477–2483.
44. Malik V, Hu F. Sweeteners and risk of obesity and type 2 diabetes: The role of sugar-sweetened beverages. *Current Diabetes Reports*. 2012; 12: 195–203.
45. Berkey C, Rockett H, Field A, Gillman M, Colditz G. Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obesity Research*. 2004; 12: 778-788.
46. Kuk JL, Brown RE. Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016; 41: 795–798.
47. Chia C, Shardell M, Tanaka T, Liu D, Gravenstein K, Simonsick E et al. Chronic low-calorie sweetener use and risk of abdominal obesity among older adults: A cohort study. *Plos One*. 2016; 11: 1-15.