

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

(DOKTORA TEZİ)

**TİP 2 DİYABETLİ BİREYLERDE BESLENME EĞİTİMİNİN
SERUM İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ, GLUKOZ VE
LİPİD METABOLİZMASI İLE ANTROPOMETRİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

BUĞU USANMA KOBAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. AYŞE KUBAT ÜZÜM**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BESLENME DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmama başladığım günden itibaren bana her konuda yol gösteren; tökezlediğim her noktada destek olup yendien motive eden değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Kubat Üzüml'e, doktora eğitimim boyunca bilimsel duruşunu ve vizyonunu örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlhan Satman'a, eğitim sürecimde her zaman yol gösteren sayın Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ'a, laboratuvar çalışmalarında destek olan sayın Prof. Dr. Sema Genç'e ve tezimin hazırlık sürecinde yardımını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nın tüm çalışanlarına;

İlk günden beri eğitimime devam edebilmem için şartları uygun hale getirmeye çalışan canım aileme, başaracağıma hep inanan eşim Doç Dr Orkun Koban'a; ve özellikle kendilerinden uzak durup tez yazdığım günlerde yaşlarından beklenmeyecek bir olgunluk göstererek sabreden çocuklarım Ela ve Ali Yalman'a teşekkür ederim.

Dr. BuğuşANMA KOBAN

İstanbul , 2022

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	4
2.2. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE).....	5
2.2.1. Endojen AGE Üretimi.....	5
2.2.2. Ekzojen AGE kaynakları	7
2.2.3. Besinlerdeki AGE miktarı ve diyetin vücuttaki AGE düzeyine etkisi.....	8
2.2.4. İleri glikasyon son ürünlerinin etki mekanizmaları	12
2.2.4.1. Plazmadaki ve ekstraselüler alandaki proteinler üzerine direkt etki	12
2.2.4.2. Reseptör aracılı etkiler	13
2.3. Tip 2 diyabetin kronik komplikasyonlarının ileri glikasyon son ürünleri ile ilişkisi	14
2.3.1. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları	15
2.3.2. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları.....	15
2.3.2.1. Diyabetik Nefropati.....	16
2.3.2.2. Diyabetik Nöropati.....	16
2.3.2.3. Diyabetik Retinopati	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR.....	21
4.1. Hasta ve kontrol grubunda başlangıç ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	21
4.2. Hasta ve kontrol gruplarının kısa dönem sonuçlarının değerlendirilmesi	27

4.3. Hasta ve kontrol gruplarının uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi	28
4.4. Hasta ve kontrol gruplarının kısa ve uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması: ..	29
4.5. Katılımcıların kısa ve uzun dönem diyet uyumunun değerlendirilmesi	30
5. TARTIŞMA	34
5.1. Bazal ölçümlerin değerlendirilmesi	34
5.2. Diyetle serum AGE düzeyi değişimi ve çalışmamızdaki sonuçlar	37
5.3. Çalışmamızın zayıf ve güçlü yönleri	40
KAYNAKLAR	42
HAM VERİLER	51
FORMLAR	52
PATENT HAKKI İZNİ	55
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	56

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Bazı besinlerin içerdikleri AGE değerleri	11
Tablo 2. Antropometrik bulguların çalışma süresince değişimleri	23
Tablo 3. Biyokimyasal parametrelerin çalışma süresince değişimleri	24
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda bazal ileri glikasyon son ürünleri düzeylerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının bazal AGE düzeylerinin diğer ölçümler ile korelasyonu.....	26
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının AGE oluşumunu arttıran pişirme yöntemlerini kullanma sıklığının karşılaştırılması	31
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının diyet uyum puanlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 8. Çeşitli değişkenlerin kısa dönem ve uzun dönem fark değişimlerinin diyet uyum puanıyla ilişkilerine ait korelasyon sonuçları.....	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. AGE oluşum mekanizmaları	6
Şekil 2. Besinlerde aroma ve renk oluşumunun AGE reaksiyonları ile ilişkisi.....	10
Şekil 3. AGE reseptörleri.....	14



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

1-5 AG	: 1-5 Anhidroglusitol
ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
AGE	: İleri glikasyon son ürünü
BÇ	: Bel çevresi
BKİ	: Beden kütle indeksi
CEL	: Karboksietillizin
CML	: Karboksimetillizin
C-pep	: C- peptid
cRAGE	: Proteoliz ile ayrılan RAGE
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
esRAGE	: Endojen salınan RAGE
GLUT – 4	: Glukoz taşıyıcı tip 4
GOLD	: Glioksallizin dimer
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMGB1	: Yüksek mobilite grup kutusu 1
IAPP	: Adacık amiloid polipeptidi
IL	: İnterlökin
ISRE	: Interferon sensitif cevap elemanı
KB	: Kan basıncı
KÇ	: Kalça çevresi
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MG	: Metilglioksal
MOLD	: Metilglioksallizin dimer
mRNA	: Mesajcı RNA
NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
RAGE	: İleri glikasyon son ürünü reseptörü
ROS	: Reaktif oksijen türleri

TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü – β
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör – α
TURDEP-II	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı-II
UPR	: Katlanmamış apoptotik protein
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VYO	: Vücut yağ oranı



ÖZET

Usanma Koban, B. (2022). Tip2 diyabetli bireylerde beslenme eğitiminin serum ileri glikasyon son ürünleri, glukoz ve lipid metabolizması ile antropometrik parametreler üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

AMAÇ: Diyabet, sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Özellikle uzun dönem komplikasyonlarının kontrol altına alınması bakımından, bireylere tıbbi beslenme önerileri sunmak önemli bir adımdır. Bu çerçevede kalori ayarlanması, yağ, şeker ve tuz kısıtlaması yaygın bir yöntemdir. Besinlerin ileri glikasyon son ürünü (AGE) içeriğinin düzenlenmesi de son yıllarda önemsenmektedir. Çalışmamızda sağlıklı ve diyabetli bireylerde düşük AGE’li beslenmenin kısa ve uzun dönem metabolik etkilerinin saptanması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 18-65 yaş arası; 30 sağlıklı gönüllü ile 30 diyabet hastası çalışmaya dahil edilmiştir. İlk görüşmeden iki hafta sonra kısa dönem, üç ay sonra uzun dönem değerlendirme için vizitler planlanmıştır. Katılımcılara düşük AGE’li beslenme prensipleri anlatılarak antropometrik ölçümleri kaydedilmiştir. Her vizitte açlık plazma glukoz, HbA1c, insülin, 1-5 AG, C-peptid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, CRP, AGE, metilglioksal, karboksimetillizin ve sRAGE tetkikleri tekrarlanmıştır. Sonuçları gruplar arası ve kısa/uzun dönem olmak üzere, besin tüketim kayıtlarına dayanarak kıyaslanmıştır. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2019-33269.

BULGULAR: Katılımcıların 42’si kadın (%70), 18’i erkektir (%30). Yaş ortalaması diyabet grubunda 52,60±9,34 ve kontrol grubunda 40,20±4,3’tür. Başlangıç ölçümlerde açlık kan glukozu, HbA1c, insülin, C-peptid, CRP, total kolesterol ve HDL-kolesterol diyabetli grupta dahayüksekken, AGE, CML, MG ve sRAGE sağlıklı grupta yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Kısa dönemde her iki grupta kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) azalmış; hastalarda MG yükselmiş ve 1,5 AG düşmüş, kontrol grubunda AGE, CML, MG ve sRAGE düşmüştür ($p<0,05$). Uzun dönemde hastalarda CML düşmüş ve MG yükselmişken ($p<0,05$), kontrol grubunda AGE değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

SONUÇ: Diyetle tüketilen AGE miktarının azalması, metabolik parametreleri ve serum AGE değerlerini etkileyebilmektedir. Bu etkinin netleşmesi açısından daha fazla geniş çaplı randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: İleri glikasyon son ürünleri, diyabet, beslenme, diyet.

ABSTRACT

Usanma Koban, B. (2006). The effects of nutritional education on serum advanced glycation end products, glucose and lipid metabolism and anthropometric parameters in type 2 diabetes individuals. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Internal Medicine. Doctoral Thesis. İstanbul.

AIM: Diabetes is a disease with an increasing frequency. It is an important step to offer medical nutrition recommendations to individuals, especially in terms of controlling long-term complications. In this context, calorie adjustment, fat, sugar and salt restriction are common methods. Regulation of the advanced glycation end product (AGE) content of foods has also been given importance in recent years. In our study, it is aimed to determine the short and long term metabolic effects of low AGE diet in healthy and diabetic individuals.

MATERIAL AND METHODS: 18-65 years old; 30 healthy volunteers and 30 diabetic patients were included in the study. Visits were scheduled for short-term evaluation two weeks after the first interview, and for long-term evaluation three months later. The principles of low-AGE nutrition were explained to the participants and their anthropometric measurements were recorded. Fasting plasma glucose, HbA1C, insulin, 1,5 AG, C-peptide, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, CRP, AGE, methylglyoxal, carboxymethyllysine and sRAGE tests were repeated at each visit. Results were compared between groups and short/long term, based on food consumption records. This work was supported by the Scientific Research Projects Unit of İstanbul University. Project No: TDK-2019-33269

RESULTS: Of the participants, 42 (70%) were female and 18 (30%) were male. The mean age was 52.60 ± 9.34 in the diabetes group and 40.20 ± 4.3 years in the control group. In basal measurements, fasting blood glucose, HbA1c, insulin, C-peptide, CRP, total cholesterol and HDL-cholesterol were higher in the diabetes group; while AGE, CML, MG, and sRAGE were higher in the healthy group ($p < 0.05$). In the short term, weight and body mass index (BMI) decreased in both groups; MG increased and 1-5 AG decreased in patients; AGE, CML, MG and sRAGE decreased in the control group ($p < 0.05$). While CML decreased and MG increased ($p < 0.05$) in patients in the long term, no significant change was found in AGE values in the control group.

CONCLUSION: The decrease in the amount of AGE consumed in the diet may affect the metabolic parameters and serum AGE values. More randomized-controlled clinical trials with large sample size are needed to clarify this effect.

Keywords: Advanced glycation end products, diabetes, nutrition, diet.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus insan tarihinde bilinen en eski hastalıklardan biridir, öyle ki yaklaşık 3000 yıllık Mısır yazmalarında bile bu hastalığa değinilen metinlere rastlanmıştır. Patofizyolojik temellerinin ortaya çıkarılması ise 18. ve 19. yüzyıllardaki çalışmalara dayanmaktadır (1). Bu denli eski ve üzerinde yüzyıllardır çalışılmakta olan hastalığın prevalansı ise tüm gelişmelere rağmen halen artmaya devam etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada diyabet prevalansı 18 yaş üstü bireylerde 2014 yılında %8,5' e ulaşmıştır (2). Ayrıca 2030 yılı itibariyle dünyada yaklaşık 439 milyon tip 2 diyabet hastası olacağı öngörülmektedir (3). Bunun yanı sıra, günümüzde diyabet ile ilişkisi kanıtlanmış olup; girift metabolik mekanizmalar aracılığı ile benzer komplikasyonlara yol açan obezitenin de prevalansı, diyabete benzer şekilde giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre obezite prevalansı dünyada % 13' e ulaşmıştır (4).

Yapılan araştırmalar göstermektedir ki, dünyada diyabet hastalarının yaklaşık % 80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (5). Ülkemizdeki çalışmalara bakıldığında ise 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı-II (TURDEP-II) çalışmasında diyabet prevalansı % 13,7, obezite sıklığı ise % 32 olarak bildirilmiştir. Ayrıca 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı % 90, obezite ise % 44 oranında artmıştır; bu perspektiften bakıldığında günümüzde Türkiye'deki diyabet sıklığının daha da artmış olduğu düşünülmektedir (6,7).

Gerek Türkiye'de gerek dünyada artan diyabet ve obezite sıklığı, hastalığın önlenmesi ve yönetimi bakımından birincil ve ikincil koruma yöntemlerine ağırlık verilmesi gerektiğini gözler önüne sermektedir. Dolayısıyla, toplumun diyabet ve obezite ile ilgili farkındalığının artırılması ve hastalığın önlenmesine yönelik çevresel faktörlerin düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır. Özellikle diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının önüne geçilmesi ve hücresel hasarının kontrol altına alınması bakımından, obeziteyi engellemek ve bu bağlamda bireylere tıbbi beslenme önerileri çerçevesinde yönlendirici olmak, atılması gereken temel adımlardan biridir.

Tıbbi beslenme tedavisi çerçevesinde tüm dünyada yaygın olarak uygulanan yöntem, düşük glisemik indeksli besinlerin tercih edilmesi ve kalori ayarlamasının

kişinin ihtiyaçlarına göre düzenlenmesi şeklinde olmaktadır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar; besinlerin ileri glikasyon son ürünü (AGE) içeriklerinin de patofizyolojik mekanizmaların tetiklenmesi bakımından önemli olduğunu ve beslenme planlamasında düşük AGE' li gıdaların tercih edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (8).

AGE' ler; glikotoksin olarak da adlandırılan ve obezite, diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetersizliği, Alzheimer hastalığı ve sarkopeni gibi pek çok kronik hastalık patogeneğinde önemli rol oynayan oksidan maddelerdir. İleri glikozillenmiş ürünler vücudumuzdaki proteinler, lipidler veya nükleik asitlerin serbest bir amino grubuna fruktoz, galaktoz ve glukoz gibi monosakkaridlerin bağlanması (non-enzimatik glikasyon) ile fizyolojik olarak üretilirler. Hiperglisemi veya oksidatif stres gibi durumlarda, normal metabolizmanın bir parçası olarak AGE oluşumu başlar ancak bunların dolaşıma karışarak dokulara ulaşması patolojiktir. AGE' lerin patolojik etkileri oksidatif stresi uyarma kabiliyetleri, hücre yüzey reseptörüne bağlanarak veya proteinlerle çapraz bağ kurup yapı ve fonksiyonlarını değiştirerek oksidatif stres ve inflamasyonu artırabilme yetenekleri ile ilişkilidir (9). En iyi bilinenleri protein ve lipid glikooksidasyonu ile meydana gelebilen nispeten daha stabil olan Nε-karboksimetilizin (CML) ve oldukça reaktif olan metilglioksal (MG)' dir. Yiyeceklerde bulunan veya gliko proteinlerin sindirimiyle açığa çıkan glikasyon ürünleri bağırsak bakterileri tarafından kullanılır, sonra da ya absorbe olur ya da dışkı yoluyla atılırlar. Emilen glikasyon ürünleri ise metabolize edilmeden ya idrarla atılır ya da dokudabirikirler. AGE ler inflamatuvar hücreler üzerindeki reseptörlerine (RAGE) bağlanıp NFκB artışı yaratarak sistemik inflamasyon ve oksidatif strese yol açarlar. Yine monosit ve makrofajlardan, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL- 6) ve "insulin-like growth-factor-1" (IGF-1) sekresyonunu aktive eder (8,9).

İleri glikasyon son ürünleri yiyecekler içinde de bulunabilir ve yiyeceklerin işlenmesi, saklanması ve pişirilmesine bağlı olarak miktarları artabilir ve AGE oluşumunda yiyeceklerin pişirilme süresinden ziyade, sıcaklık ve pişirme metodu çok daha kritik öneme sahiptir. Yüksek ısıda, ızgarada kısa sürede pişirmek yerine, düşük ısıda, suda haşlayarak uzun sürede pişirmenin daha az AGE oluşturduğu gösterilmiştir (10). Bunun dışında besinlerin AGE miktarı; pH durumu, su ve yağ miktarı ve içerdiği demir, bakır gibi metallerin oranıyla da ilişkilidir (8).

Bu bilgiler ışığında, diyabete yönelik tıbbi beslenme tedavisine düşük AGE’li beslenme önerilerinin eklenmesinin, diyabet nedenli ve yaşlanmayla artan oksidatif stres ve inflamasyona bağlı komplikasyonların engellenmesinde rol oynayabileceği ortaya çıkmaktadır.

Tıbbi beslenme tedavisi kapsamında hastaların glisemik indeks, glisemik yük ve kalori hesabı gibi kavramların yanı sıra düşük ileri glikasyon son ürünü içeren gıdalar ve pişirme yöntemleri konusunda bilinçlendirilmesi uzun dönem komplikasyonların yönetiminde etkin bir rol oynayabilir. Bu noktadan hareketle yaptığımız çalışmada; verilen eğitimin, hastalarda beslenme yoluyla alınan karbonil miktarının azaltılmasında etkili olup olmadığı, azalan AGE düzeylerinin glisemik, metabolik ve antropometrik parametreler ile ilişkisi ve eğitimin beslenme davranışında yarattığı değişikliğin kısa ve uzun süreli kalıcılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet; başlangıçta insülin direnci, insülin üretiminde azalma ve nihayetinde beta hücre yetersizliğine varan, “insüline karşı duyarsızlaşma” ile karakterize olan; kronik ve ilerleyici bir hastalıktır.

İnsülin direnci, insüline bağlı hücresel sinyal kaskadının aktive olmasını ve dolayısıyla hücresel mekanizmaların tetiklenmesini bozan bir patolojidir. Tip 2 diyabet ise, özellikle iskelet kasında, karaciğerde ve adipöz dokuda insülin direnci ile başlayarak ilerleyen bir patolojik süreç sonunda ortaya çıkmaktadır (11). Hastalığın ilerlemesi ile birlikte insülinin glukoz homeostazını sağlamada yetersiz olması sonucu gerek açlık gerek tokluk glisemi düzeyleri yükselmektedir (12).

Patogenez organ bazında incelendiğinde; iskelet kasında insülin direnci, insülin bağımlı glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) protein fonksiyonunda bozulma, glukoz depolanmasında ve oksidasyonunda azalma ve mitokondriyal fonksiyonlarda aksaklık nedeniyle regülasyon sağlanamamasıdır. Karaciğerde ise açlıkta artan glukoz yapımı ve glukoneogenezin bastırılmasında yetersizlik dikkati çekmektedir. Adipöz dokuda insülin aracılı taşımadaki bozulmanın yanı sıra, lipid alımında azalma, lipoliz ve inflamasyonun baskılanmasında yetersizlik görülmekte ve bu nedenle plazma serbest yağ asitleri ile sitokinlerin düzeyinde artış saptanmaktadır (11). Artan serbest yağ asidi düzeyi ve proinflamatuvar sitokinlerin yapım ve salgıdaki fazlalık, adipöz doku makrofajlarının aktivasyonunu ile tip 2 diyabet ve obezitenin metabolik etkilerinde bir kesişim noktası olarak karşımıza çıkmaktadır (13).

Tip 2 diyabette karakteristik durumlardan biri de pankreatik adacık hücrelerindeki yetersizliktir (11). Her ne kadar bu durum beta hücrelerinin kaybı ile paralel algılanıyor olsa da, son yıllarda temelinde çok daha komplike bir biyolojik süreç olduğu ortaya konmuştur (14). Gerek obezitede, gerek tip 2 diyabette görülen hiperglisemi ve hiperlipidemi, insülin direncinin yanında kronik inflamasyona yol açmaktadır. Böylece özellikle adacık hücreleri, glukotoksisite, lipotoksisite ve glukolipotoksisite nedeniyle zarar görürken; bir yandan da endoplasmik retikulumda katlanmamış apoptotik protein (UPR) yolağı indüklendiğinden hasar derinleşmektedir (14, 15). Bununla birlikte sürekli yüksek kan glisemi düzeyi, beta hücrelerindeki proinsülin ve adacık amiloid polipeptidlerinin (IAPP) üretimini arttırmaktadır. Bu şekilde yanlış katlanmış insülin ve

IAPP'nin artışı ise reaktif oksijen stresini arttırarak proapoptotik sinyalleri başlatmakta, proinsülin mRNA yıkımı ve interlökin-1 (IL-1) salınımı ile makrofajları aktive ederek lokal adacık hücre harabiyetine yol açmaktadır (12, 14).

Özetle; fizyolojik şartlar altında, metabolizmanın ihtiyacı doğrultusunda ayarlanan insülin salınımı; adacık hücre organizasyonunun ve hücreler arası haberleşmenin sekteye uğraması sonucu uygun şekilde düzenlenememektedir. Defektif insülin üretimi ve salınımı neticesinde ise tip 2 diyabetin metabolik temeli atılmaktadır (12).

2.2. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

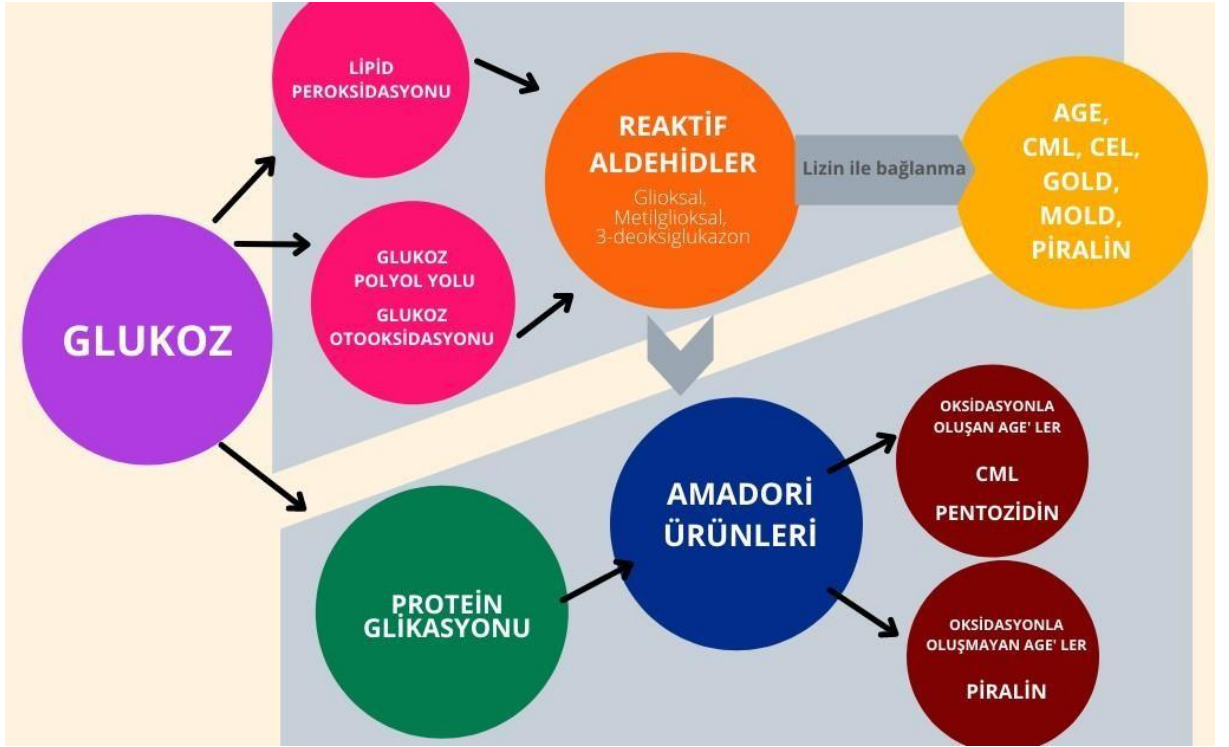
İleri glikasyon son ürünleri indirgeciyici şekerlerin karbonil grupları ile, proteinler, okside lipidler veya nükleik asitlerin serbest amino grupları arasında gerçekleşen bir non-enzimatik reaksiyon sonucu ortaya çıkan bileşiklerdir (9). Bu bileşikler 20. yüzyılın başında tanımlanan Maillard reaksiyonları ile ortaya çıkmakla birlikte, özellikle yaşlanma, kronik metabolik hastalıklar ve kanser ile ilişkileri yıllar sonra açıklanabilmiştir. Hastalıklar ile AGE'ler arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşmasında birtakım güçlükler bulunmaktadır: AGE kaynaklarının çok çeşitli olması, bazı AGE'lerin insanda saptanabilecek şekilde oluşumunun uzun yılları bulması, spesifik AGE'leri tespit edecek ve bunların miktarını belirleyecek hassas yöntemlerin kısıtlılığı, AGE'lerin çok çeşitli hedeflerinin olması ve AGE birikimi ile oluşan patolojiyi özetleyen çalışmaların sınırlı olması gibi (16). Tüm bu nedenlerle AGE'lerin hastalıklarla direkt bağlantılarının açıklanması güçleşmekle birlikte bu alanda çalışmalar hızla devam etmektedir.

İleri glikasyon son ürünleri vücutta endojen olarak üretildiği gibi, vücuttaki miktarları sigara veya özellikle bazı besinlerin tüketimi gibi ekzojen yollarla da artabilir.

2.2.1. Endojen AGE üretimi

İleri glikasyon son ürünleri oluşumu fizyolojik koşullarda tüm dokularda ve vücut sıvılarında; glukoz, fruktoz veya herhangi bir reaktif dikarbonilin protein ile etkileşime girebildiği ortamda, intraselüler veya ekstraselüler olarak gerçekleşebilen normal bir reaksiyondur (16, 17). Bugün için AGE oluşumu ile ilgili belirlenmiş olan yollar Şekil 1' de gösterilmiştir.

1. Sakkaridlerin degradasyonu ile meydana gelen oto-oksidatif glikozilasyon
2. Schiff baz fragmantasyonu ve ardından Amadori ürünleri oluşumu
3. Fruktozamin degradasyonu
4. Oksoaldehid bileşiklerin, karbonhidrat redüksiyonu ve lipid peroksidasyonu aracılığı ile direkt reaksiyonu (17, 18).



Şekil 1. AGE oluşum mekanizmaları

(Fournet ve ark. çalışmasından uyarlanmıştır.) (18)

AGE: İleri glikasyon son ürünü, CML: Nε-karboksimetillizin,

CEL:Karboksietillizin, GOLD: Glioksal lizin dimer, MOLD: Metilglioksal lizin dimer

İleri glikasyon son ürünlerinin Mailard reaksiyonu ile ortaya çıkması başlıca üç aşamalıdır.

1. Schiff bazlarının oluşumu: Bu aşamada, bir amino asidin (sıklıkla lizin, arjinin ya da sistein), lipidin veya nükleik asidin serbest amino grubu ile glukoz birleşir ve Schiff bazları meydana gelir. Bu reaksiyon postprandiyal glisemi yükselmesinin ardından saatler içinde gerçekleşir ve-geri dönüşümlü bir reaksiyondur (19).

2. Amadori ürünlerinin oluşumu: Schiff bazları oldukça labil olduklarından hızlıca yeniden düzenlenerek Amadori ürünlerini meydana getirir (ketoamin ya da fruktozaminler). Bu ürünler bir miktar daha stabil olmakla birlikte reaksiyon halen geri dönüşümlüdür. Reaksiyondaki şekerin glukoz olduğu durumda oluşan ürün fruktozil-lizin olmaktadır (16). Amadori ürünlerinin en iyi bilineni ise Hemoglobin A1c (HbA1c)' dir; hemoglobinin beta zincirindeki valin ile glukozun bağlanması sonucu ortaya çıkmaktadır (20).
3. Son aşamada Amadori ürünleri organizmada birikmeye başlar. İzomerizasyon, epimerizasyon ve hidrojen bağlanması gibi çeşitli reaksiyonlara girer ve kovalent bağlar ile proteinlere bağlanarak bunların tersiyer ve kuarterner yapılarını değiştirerek AGE' leri oluşturur (21, 22). Fizyolojik şartlarda bu ürünlerin oluşması haftalar, hatta yıllar sürebilecek iken; hiperglisemi, oksidatif stres ve ısı artışı gibi durumlarda saatler kadar hızlı olabilir (23). Oluşan AGE'ler çevrelerinde bulunan özellikle uzun ömürlü proteinlere (kolajen, lens proteini, hemoglobin ve elastin gibi) bağlanırlar (22).

2.2.2. Ekzojen AGE kaynakları

İleri glikasyon ürünleri, vücuda ekzojen olarak besinler ile veya tütün kullanımı yoluyla alınırlar. Sigara içen kişilerde, glukotoksinler duman ile birlikte alveollere girer, oradan gerek kana karışarak gerekse akciğer hücrelerinde endojen yolda olduğu gibi glikasyona uğrayarak AGE'leri açığa çıkarır (17). İlk olarak 1997 yılında yapılan bir çalışma ile oral olarak alınan AGE'lerin diyabetik nefropatideki etkisi belirlendikten sonra, ekzojen AGE'ler daha çok dikkat çekmeye başlamıştır (24–26).

Vücuttaki total AGE yükünün, endojen sentez haricinde ekzojen olarak vücuda giren maddelerle de arttığını gösteren çalışmalar, 1990'lı yıllarda ses getirmeye başlamıştır. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar göstermiştir ki, oral yolla alınan AGE'lerin yaklaşık % 10'u intestinal yoldan emilmekte olup bunun sadece % 30'u üriner yolla atılmaktadır (25).

Gıdalar üzerinde yapılmış araştırmalar AGE' lerin gerek işlenmiş gerek doğal gıdalarda bulunabildiğini göstermektedir (26). Besinlerdeki AGE miktarını ölçmek üzere çeşitli yöntemlerle çalışmalar yapılmış ve birtakım veri tabanları oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu veri tabanlarının çoğu gıdaların CML ve MG miktarları temel alınarak düzenlenmiştir. İlk veri tabanı Scheijen ve ark. tarafından geliştirilmiş olup CML miktarlarının kromatografi ve spektrometri yöntemiyle kaydedildiği veri tabanıdır (27). Bundan sonra çalışmalar, çeşitli araştırmacılar tarafından genişletilmiş olmakla birlikte,

kullanılan yöntemlerin çeşitliliği nedeniyle sonuçlar arasında farklılıklar görülebilmektedir (26). Karboksimetillizin miktarları ile tanımlanan ilk veri tabanının üzerine, 2010 ve 2014 yılında liste genişletilmiş ve faktörlere pişirme yöntemlerinin etkisi de eklenerek kaydedilmiştir (28, 29). Günümüzde bunlara ek olarak MG miktarına göre düzenlenmiş bir veri tabanı daha mevcuttur (26, 30).

2.2.3. Besinlerdeki AGE miktarı ve diyetin vücuttaki AGE düzeyine etkisi

Günümüzde gıdalardaki AGE miktarlarının belirlenmiş olduğu tüm veri tabanlarındaki ortak sonuç, çiğ sebze ve meyvelerdeki AGE miktarlarının ihmal edilecek düzeyde düşük olduğudur (26). Genel hatlarıyla incelendiğinde, en yüksek AGE değerine rastlanan besinler yüksek ısıda işlem görmüş hayvansal gıdalar ve kuruyemişlerdir. Beslenme tarzları açısından incelendiğinde, modern batı tipi beslenme yağlardan, işlenmiş hayvansal gıdalardan, tatlandırılmış atıştırmalıklardan ve rafine tahıllardan zengindir. Akdeniz tipi beslenme ise doymuş yağdan görece fakir, sebze ve meyve ağırlıklı ve minimal pişirme aşamalarını benimsemiş bir beslenme şeklidir. Bu noktadan hareketle batı tipi beslenmenin Akdeniz tipi beslenmeye kıyasla daha çok AGE oluşumuna yol açtığı rahatlıkla söylenebilir (31, 32). Doğal olarak protein ve karbonhidratı bir arada bulunduran besinlerde AGE oluşumuna eğilimin yüksek olduğu tahmin edilebilmektedir. Literatür verileri de bu iki farklı tip beslenme şeklinde diyetle alınan AGE miktarında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir (31, 33, 34).

Her ne kadar yağlarda gram başına mevcut AGE miktarı daha fazla olsa da besinler arasında en yüksek AGE miktarı et ürünlerinde saptanmıştır. Çünkü bu yiyeceklerin porsiyonları, yağlardan daha büyüktür (10, 35). Hayvansal gıdalarda en çok dana eti ve parmesan gibi yağlı peynirlerde AGE bulunmaktadır. Yumurta ve kuzu eti nispeten daha az AGE içermektedir. Yüksek yağlı sürülebilir gıdaların (tereyağı, bazı peynirler, mayonez gibi) AGE içeriği yüksektir. Karboksimetillizin özelinde incelendiğinde, işlenmiş tahıllarda ve süt ürünlerinde CML miktarının yüksek olduğu görülmüştür (36). Sızma ve pürifikasyon metodları nedeniyle sıvı yağlarda ve özellikle kavrulmuş yemişlerde de AGE miktarı yüksek olabilmektedir. Diyetteki yüksek yağ

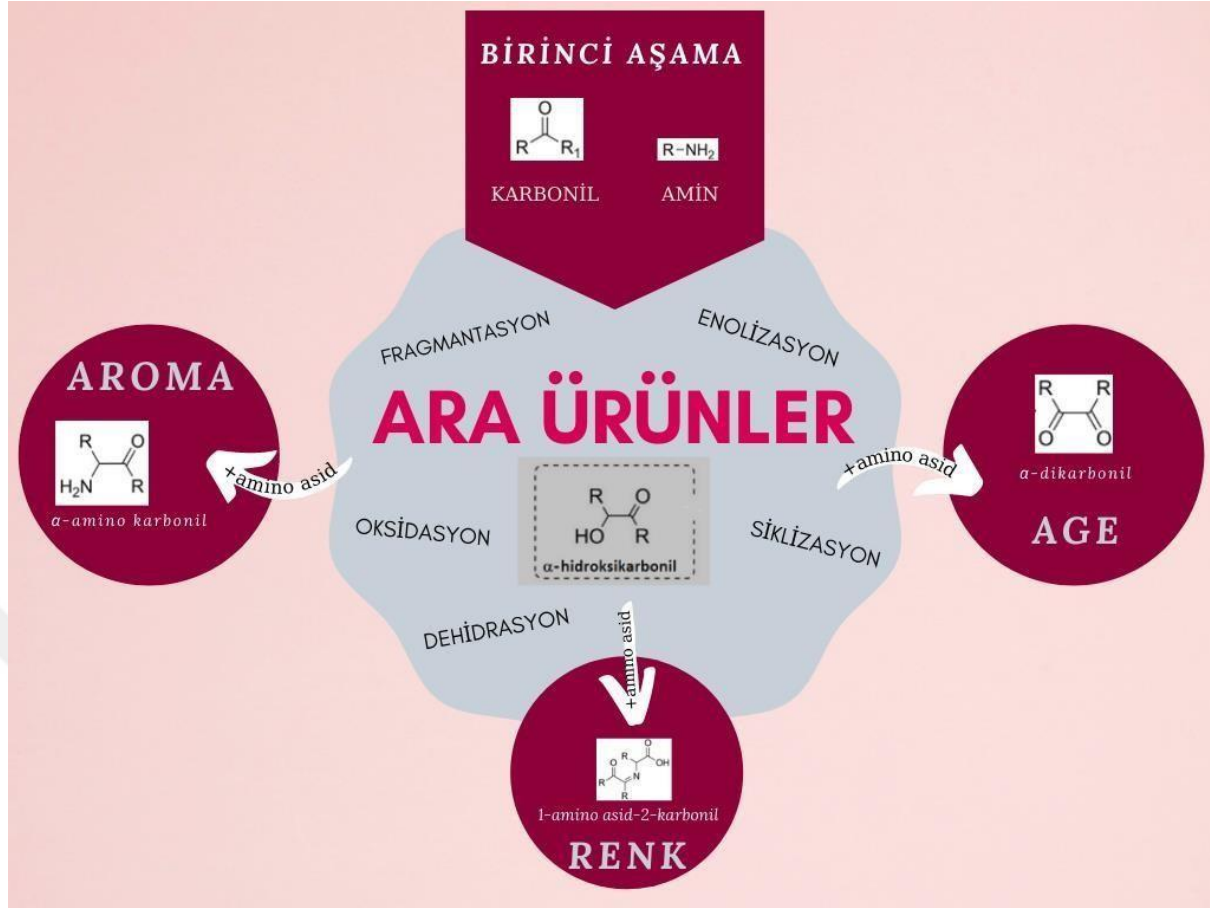
içeriğinin serum AGE düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran bazı çalışmalar, tüketilen yağ miktarının kandaki AGE düzeyine anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varırken, yüksek doymamış yağ içeren diyetlerin AGE değerlerini düşürdüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (37–39).

Yağ ve protein grubuna nazaran karbonhidratlarda AGE düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun altında yatan nedenin, bu besinlerde su miktarının fazla olması ve içeriğinde antioksidan ve vitaminlerin bolca bulunması olduğu düşünülmektedir. Sebzeler, meyveler ve ekmek en az AGE içeren besinler arasında sayılabilir. Ancak bisküviler az yağlı ekmeklere kıyasla 10 kat fazla AGE içerebilmektedir (9).

İçerdiği su miktarı fazla olan yoğurt, dondurma gibi süt ürünlerindeki AGE düzeyleri de görece düşük bulunmuştur (9, 35).

Besinlerin doğal AGE içeriklerinin yanı sıra, vücuttaki inflamatuvar süreçleri tetikleyecek düzeyde bir AGE yüküne neden olan bir başka faktör de gıdaların işlenmesi ya da pişirilmesi sırasında uygulanan yöntemlerdir. Maillard reaksiyonlarını etkileyen faktörler göz önünde bulundurulduğunda; reaksiyonun zamanı, uygulanan ısı miktarı ve erişilen sıcaklık, ortamdaki reaktanların konsantrasyonu, su varlığı ve pH seviyesi reaksiyonun hızını etkilemektedir (35, 40). Kabaca 10°C sıcaklık artışında Maillard reaksiyonu yaklaşık 2 kat artmaktadır. Buna karşılık, ortamda su miktarının fazla olması, reaktanları dilüe ederek süreci yavaşlatmaktadır (41). Modern gıda üretim sektöründe; gerek raf ömrünün uzaması, gerek lezzetin ve aromanın artması gerek gıda güvenliğinin sağlanması açısından ısı işlemler sıklıkla kullanılan yöntemlerdir (31). Örnek olarak kavanozlanmış veya kurutulmuş çorba karışımları, kurutulmuş konserve etler ve benzeri ürünler yüksek miktarda karbonhidrat ve protein içerdiklerinden, ısı işlemler esnasında hızlıca Maillard reaksiyonlarına girmektedir (26, 41).

Bunun haricinde, işlenen gıdalara aroma ve renk verilmesi de Maillard reaksiyonunda açığa çıkan çeşitli büyüklük ve kimyasal yapıdaki ara ürünler sayesinde olmaktadır. Örneğin renksiz ya da açık sarı ve kimyasal olarak doymamış bir ara ürün olan pre-melanoidin, geçirdiği zincirleme reaksiyonlar sonucunda kahverengimsi melanoidine dönüşmektedir ve söz konusu bu reaksiyonlar AGE oluşumunda gerçekleşenler ile simültane şekilde meydana gelmektedir (41). Reaksiyonların renk ve aroma tarafına mı yoksa patolojik AGE yoluna mı ilerleyeceği konusunda belirleyici prekürsörler olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur (Şekil 2) (41, 42).



Şekil 2. Besinlerde aroma ve renk oluşumunun AGE reaksiyonları ile ilişkisi

(Poulsen ve ark. çalışmasından uyarlanmıştır.) (41)

AGE: İleri glikasyon son ürünü

Endüstriyel gıda işleme yöntemleri haricinde, herhangi bir besin maddesinin günlük tüketimde nasıl pişirildiği veya ne tür işlemlerden geçtiği de AGE oluşumu açısından önem arz etmektedir. Izgara, kavurma, közleme, kızartma gibi besini yüksek ısıya maruz bırakan işlemler AGE oluşumunu arttırmaktadır (34). Yüksek ısı ve uzun süreli pişirme yöntemi ile hazırlanan gıdalarda AGE miktarları fazladır (9, 26). Özellikle kuru ısı ile hazırlanan yiyeceklerde AGE oluşumu çiğ gıdalara göre 10 ila 1000 kat artmaktadır. Yüksek yağlı ve protein içeren hayvansal gıdaların pişirilmesinde oluşan AGE düzeyleri, karbonhidrat ağırlıklı besinler ve sebzelerin pişirilmesine göre çok daha yüksektir (9, 10). Bazı besinlerin içerdikleri AGE miktarı, mevcut veri tabanlarındaki kayıtlara göre Tablo 1’de verilmektedir.

Tablo 1. Bazı besinlerin içerdikleri AGE değerleri*

BESİNLER	AGE kU/100gr	PORSİYON (gr)	AGE kU/porsiyon
Kavrulmuş badem	6650	30	1995
Çiğ kaju	2723	30	817
Kavrulmuş kaju	9807	30	2942
Çiğ dana eti	707	90	2199
Haşlanmış dana eti	2443	90	2199
Kızartılmış dana eti	10058	90	9052
Kavrulmuş dana eti	7479	90	6731
Haşlanmış tavuk eti (1 saat)	1123	90	1011
Limonla haşlanmış tavuk eti	957	90	861
Fırında pişmiş tavuk eti (45 dk)	6639	90	5975
Yumurta sarısı (10 dk pişmiş)	1193	15	159
Yumurta sarısı (12 dk pişmiş)	1680	15	252
Yumurta beyazı (10 dk pişmiş)	43	30	13
Yumurta beyazı (12 dk pişmiş)	63	30	19
Mısır gevreği	233	30	70
Yulaf ezmesi	13	30	4
1 dilim beyaz ekmek	83	30	25
1 dilim beyaz ekmek (kızarmış)	107	30	32
1 dilim tam buğday ekmeği	103	30	31
1 dilim tam buğday ekmeği (kızarmış)	137	100	41
Havuç	10	100	10
Izgara havuç	226	100	226
YAĞLAR	AGE kU/100 ml	PORSİYON (ml)	AGE kU/porsiyon
Mısırözü yağı	2400	5	120
Zeytinyağı	11900	5	595
Soğuk sıkım zeytinyağı	10810	5	197
Ayçiçek yağı	3940	5	636

* Besinlerin içerdikleri AGE değerleri CML içerikleri baz alınarak ölçülmüştür.

Tablodaki değerler Uribarri ve ark. tarafından düzenlenen veritabanından alınmıştır.

Yiyeceklerin hazırlanmasında yüksek ısı kullanılmasının haricinde, AGE oluşumunu etkileyen başka faktörler de bulunmaktadır. Örneğin yiyecekteki su miktarı AGE oluşumunu değiştirmektedir. Daha sulu pişirilen yemeklerde veya haşlama veya buharda pişirme yöntemlerinde daha az AGE meydana gelirken; nemsiz, kuru pişirme yöntemlerinde AGE miktarı fazladır (9, 26).

Gıdaların pH değerleri de AGE miktarını etkileyebilmektedir. Yüksek pH' a sahip yiyeceklerde (pH en fazla 10 olacak şekilde) bulunan proteinler temel yapısal formlarında ve şekerler ise redüktan formda olduklarından reaksiyona daha açıktırlar (26). Asidik ortamda Maillard reaksiyonu çok daha yavaş olmaktadır (35).

Yiyeceklerin pişirilme öncesi marinasyonu da AGE miktarlarını etkileyebilmektedir. Örneğin kızartma sonrası yemeğe yeşil limon ya da sirke eklenmesi ile AGE düzeyinin düştüğü görülmüştür (35, 36, 43). Pişirme esnasında kullanılan çeşitli baharatların da AGE seviyesine etkileri araştırılmıştır. Bitkisel kaynaklı, özellikle fenolik bileşiklerden zengin birtakım ürünlerin, yüksek antioksidan özellikleri nedeniyle AGE oluşumunu önlediğine dair yayınlar mevcuttur. Metilglioksal düzeylerinin ölçümü ile yapılmış bir çalışmada; yenibahar, karanfil, kekik, yıldız anason, karabiber ve kimyon başta olmak üzere yiyeceklere eklenen baharatların AGE oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (44). Hayvan deneylerinde tarçın takviyesi ile AGE ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde azalma saptanan çalışmalar mevcuttur fakat insanlarla yapılmış çalışmalarda bu sonuçlar doğrulanmamıştır (45).

2.2.4. İleri glikasyon son ürünlerinin etki mekanizmaları

2.2.4.1. Plazmadaki ve ekstraselüler alandaki proteinler üzerine direkt etki

AGE'ler, vücuttaki proteinlere/lipoproteinlere kovalent bağlar ile geri dönüşümsüz şekilde bağlanarak bu proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirebilmektedir (31). Gerçekleşen glikasyon; proteinlerin moleküler konformasyonunu değiştirir, reseptör fonksiyonlarını etkiler ve enzimatik aktivitelerini bozar. Bunun yanı sıra enzimatik proteolizin bozulması ve degradasyonun engellenmesi kolajen ve elastin başta olmak üzere birçok ekstraselüler proteinin birikimine yol açarak hücre büyümesi ve adezyon gibi fonksiyonlarda bozulmaya yol açar (17). Bu durum özellikle uzun ömürlü yapısal proteinlerin bol olduğu parankimal organların bazal membranları ve fibröz yapılarında birikme ile sonuçlanarak bu organların fonksiyonlarına zarar verebilir.

AGE'lerin direkt etki ile verdiği hasara örnek olarak; Apolipoprotein B'ler üzerindeki glike-LDL partiküllerinin ateroskleroza artırması gösterilebilir. Glike-LDL birikimi ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hasarın ötesinde, örneğin retinada yığılması ile özellikle diyabetik hastalarda retinopatiye zemin hazırlayabilmektedir (23).

Nöronlarda AGE birikimi Alzheimer Hastalığı'na ve diyabetik nöropatiye yol açabilmektedir (21, 46). Kolajende AGE'lerin birikmesi, çözünürlüğü ve rijiditeyi değiştirerek özellikle renal bazal membranda elastisite ve iyonik yükü etkilemekte ve böylece renal fonksiyonlara zarar vermektedir (17, 47). Kemikteki birikim ise kemiğin frajilitesini artırmakta, kemiğin gücünü ve sertliğini bozmaktadır (48–50).

2.2.4.2. Reseptör aracılı etkiler

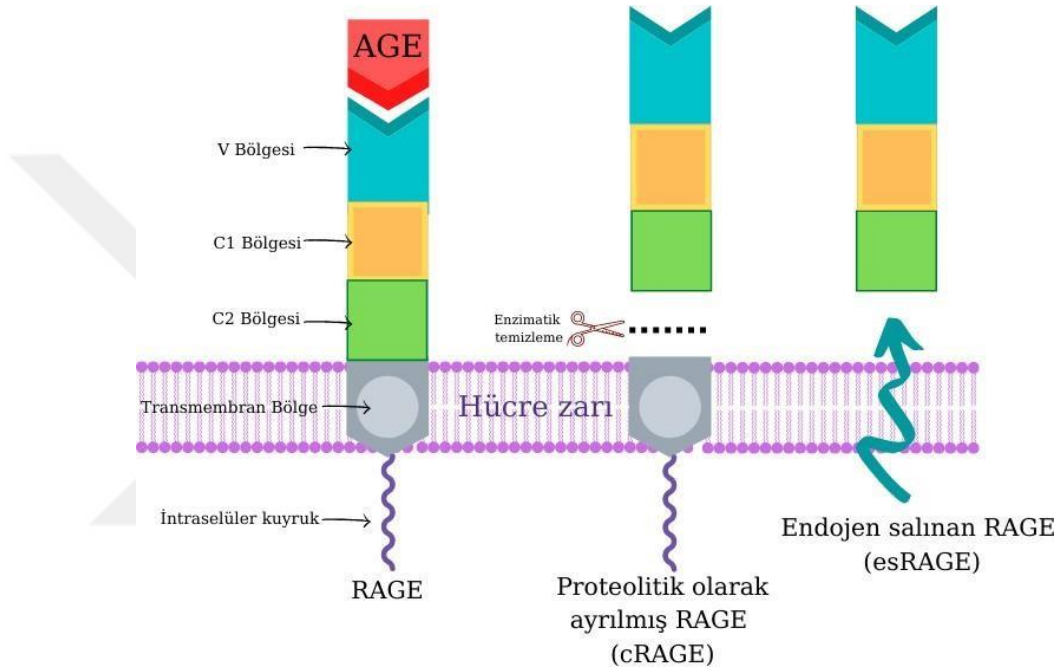
AGE'ler hücrede kendilerine ait özel bir reseptöre (RAGE) bağlanarak ve bu reseptör aracılığıyla hücre içi sinyalleri yöneterek inflamasyonu tetikleme yoluyla da etki edebilmektedir. Diyabet de dahil olmak üzere birçok kronik hastalık komplikasyonunun ortaya çıkmasında temel faktörün AGE-RAGE etkileşimi olduğu düşünülmektedir (17, 31).

RAGE, majör histokomptabilite kompleksi III (MHC-III) üzerinden eksprese olan, immünglobülin süperailesi üyesi bir hücre yüzey molekülüdür (51). Bu nedenle yapımı başta monosit, makrofaj, proksimal tübül hücreleri, podositler, düz kas hücreleri, nöronlar, osteoklast ve osteoblastlar olmak üzere birçok hücrede gerçekleşir (17, 21, 50). Bununla birlikte RAGE'ler birçok hücrede kısıtlı sayıda bulunurken diyabet, nörodejeneratif, otoimmün ya da inflamatuvar hastalık gibi durumlarda sayıları artmaktadır. Bununla birlikte birçok AGE plazmada normal şartlarda RAGE'leri aktive edecek konsantrasyonlara ulaşmadığından inflamatuvar süreçleri tetiklemeyebilir (52). AGE'ler için tanımlanmış farklı reseptörler olsa da diğerleri çöpçü (scavenger) reseptör görevi görürken RAGE bunlardan farklıdır (53, 54).

RAGE'lerin üç ekstraselüler immünglobülin bölgesi (V, C1, C2), bir transmembran heliks yapısı ve bir sitozolik kuyruğu bulunur. AGE'ler V bölgesine doza bağlı ve doyurulabilir şekilde bağlanır (51, 54). Reseptör ile AGE bağlandıktan sonra sitoplazmik kuyruğa mesaj iletilir ve çeşitli transkripsiyon faktörleri (NF- κ B, nükleer faktör kappa-B ve ISRE, interferon sensitif cevap elemanı gibi) salgılanır. Ardından proinflamatuvar sitokinlerin (tümör nekrosis faktör- α , IL-1, IL-6, vb) sentezi artar (21). Reseptör-AGE interaksyonu ile reaktif oksijen türlerinde (ROS) de artış meydana gelir. Bu olay bir kısır döngüye yol açarak AGE'lerin daha fazla üretilmesine neden olur. Ayrıca inflamatuvar hücreler, AGE'lerin biriktiği alanlara ulaştığında birtakım nonAGE-RAGE ligandlar da oluşur (örn. S100/calgranulin ve HMGB1) ve böylece RAGE'ler farklı yollardan da aktive olmuş olur (54).

Bir diğer AGE reseptörü ise çözünebilir RAGE (sRAGE)'dir. Birisi proteoliz ile ayrılan RAGE (cRAGE) ve endojen olarak salınan RAGE (esRAGE) olmak üzere iki tip sRAGE bulunur.

Solubl-RAGE'lerin transmembran ve sitozolik kısımları bulunmaz, dolaşımda serbestçe gezerler. Daha çok AGE'ler için bir tuzak görevi gören bu reseptörler intraselüler sinyalleri etkilemez, AGE-RAGE etkilerine karşı sitoprotektif olarak görev yapar (Şekil 3) (51, 55).



Şekil 3. AGE reseptörleri

(Prasad ve Mishra çalışmasından uyarlanmıştır.) (56)

AGE: İleri glikasyon son ürünü

RAGE: AGE Reseptörü

2.3. Tip 2 diyabetin kronik komplikasyonlarının ileri glikasyon son ürünleri ile ilişkisi

Diyabetin kronik komplikasyonlarının temelini oluşturan vasküler patolojiler hem morbiditenin hem de mortalitenin önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar ciddi bir glisemi kontrolü ile komplikasyonların önüne geçilmesi kısmen mümkün olsa da, yapılan çalışmalara göre yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarının %50' sinde nefropatik, %31' inde ise retinopatik değişiklikler halihazırda oluşmuştur (57). Son yıllarda bu komplikasyonların oluşumunda AGE'lerin önemi dikkat çekmekte ve gerek AGE birikimini gerekse reseptör aracılı patolojik reaksiyonları durdurmak ya da azaltmaya yönelik tedavi seçenekleri araştırılmaktadır.

2.3.1. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada mortalitenin en sık sebebi olmakla birlikte, diyabet hastalarında bozulan glisemik ve lipidemik parametreler ve kronik inflamasyonun da etkisi ile erken yaşta ölümün önde gelen sebebi olmaktadır. Özellikle artmış ateroskleroz, miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve inme riski diyabet hastalarında oldukça yüksektir. Diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişme sıklığı, diyabet olmayan kişilere oranla 2-6 kat daha yüksek bulunmuştur (58).

Diyabette vasküler komplikasyonların gelişiminde en erken bulgu endotel disfonksiyonudur. Diyabetli kişilerde nitrik oksid sentezinde azalma olduğundan bu maddenin vazodilatatör rolünün yanı sıra monosit/makrofaj adezyonu, trombosit agregasyonu ve antiinflamatuvar etkilerinde de azalma meydana gelmektedir.

Kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında insülin direnci ve kronik inflamasyonun yanı sıra ileri glikasyon son ürünlerinin de rolü bulunmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri reseptörlerine bağlandıklarında IL-1, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler ve prokoagülan faktörlerin sentezi artmaktadır. Bu faktörler aracılığıyla önce oksidatif stres artmakta, ardından nitrik oksid sentezi beraberinde reaktif oksijenin bu madde ile etkileşimi sonucunda peroksinitrit meydana gelmektedir. Bu molekül nedeniyle oluşan protein nitrasyonu, DNA hasarı ve vasküler hücre apoptozunu beraberinde getirmektedir (23). Sözü edilen kaskad, inflamatuvar reaksiyonlara katkıda bulunarak oksidatif stresi daha da arttırmakta ve aterosklerotik değişikliklerin ilerlemesine yol açarak bir kısır döngüye neden olmaktadır.

AGE'lerin kardiyovasküler sistemde yol açtıkları diğer patolojilerden biri de platelet aktivasyonu ve agregasyonda artış ile birlikte doku faktörü ekspresyonu üzerinden prokoagulan kaskadın tetiklenmesidir (59). Bunun haricinde plak neovaskülarizasyonu, vasküler kalsifikasyonlarda artış ve düz kas proliferasyonu da AGE'lerin tetiklediği patolojik faktörler arasında sayılmaktadır (60, 61).

2.3.2. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları

Makrovasküler komplikasyonların diyabet hastalarında birincil mortalite sebebi olmasına karşın, mikrovasküler komplikasyonlar da uzun dönemde hayat kalitesini düşüren önemli bir komorbid durumdur. İskelet kaslarının aksine, mikrodolaşımdaki endotelial hücreler insüline bağımlı olduklarından hiperglisemi ile doku içine ciddi bir glukoz akışı meydana gelmektedir. Bu bağlamda mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkış mekanizmaları makrovasküler olaylardan farklılık gösterebilmektedir (62, 63).

2.3.2.1. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati, bazal membran kalınlaşması, mezengiumun genişlemesi,

filtrasyonun azalması, albüminüri ve sonunda böbrek yetersizliği ile karakterize bir patolojidir (64). Hiperglisemi ile birlikte AGE artışı, TGF- β (dönüştürücü büyüme faktörü- β) salınımı ile kolajen sentezini arttırır ve bu da bazal membran kalınlaşmasına sebep olur. Hem AGE hem de kolajen birikimi glomeruler filtrasyonu bozar. Bunun yanı sıra mezengial hücrelerde bulunan RAGE'ler nedeniyle reseptör aracılı inflamatuvar yollar burada da tetiklenir. Filtrasyonun ve eksresyonun bozulması ile AGE formuna geçmiş olan peptidlerin kandaki seviyesi artar ve bu durum da diyabetik nefropatinin ilerlemesine katkıda bulunur (64).

2.3.2.2. Diyabetik nöropati

Diyabetin kronik bir komplikasyonu olarak periferik sinirlerde aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyon meydana gelir. Buradaki temel faktör miyelinin glikasyona uğramasıdır. Glike miyelin, makrofajlar tarafından fagosite edilir ve proteazlar salgılanarak demiyelinizasyon gerçekleşir (64, 65).

2.3.2.3. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati, artmış damar proliferasyonu, vasküler oklüzyon, angiogenez, mikroanevrizmalar, retinada kanama ve infarktlarla giden bir mikrovasküler komplikasyondur (64). In vitro çalışmalarda, AGE ile karşılaşan retinal endotelde vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) arttığı ve buna bağlı olarak nitrik oksid üretiminin hızlandığı görülmüştür (66). Ayrıca diyabetli hastaların retinal damarlarının etrafında AGE birikimlerine rastlanmış, vitröz kolajende glikasyon saptanmış, kataraktlı lenslerde glikozilasyon ürünlerinde artış olduğu görülmüştür. Bununla birlikte diyabetik keratopati ve posterior vitröz ayrışma gibi patolojilerde de AGE'lerin etkisi olduğu düşünülmektedir (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Aralık 2018 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Diyabet Polikliniği'ne başvuran hastalar ile yürütülmüştür. 18-65 yaş arası; ciddi bir kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan (atrial fibrilasyon, inme, iskemik kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, kalp yetersizliği), kronik obstruktif akciğer hastalığı olmayan, sigara içmeyen, böbrek ya da karaciğer yetersizliği bulunmayan, malabsorpsiyon ya da kronik pankreatiti bulunmayan, romatolojik hastalık öyküsü olmayan, son bir ay içinde ciddi akut hastalık, malignite veya alkol kötüye kullanım öyküsü olmayan, insülin kullanmayan ve daha önce diyabetli ve beslenme ilkeleri ile ilgili eğitim almış olan 30 gönüllü diyabet hastası ve kontrol grubunda 30 sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir.

Katılımcının anlayabileceği dilde, tıbbi kelimelerden arındırılmış olarak hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu tüm gönüllülerden alınmıştır.

Katılımcılarla ilk görüşme ardından iki hafta sonra kısa dönem değerlendirme ve üç ay sonra uzun dönem değerlendirme için toplam üç ziyaret planlanmıştır.

İlk vizitte, katılımcıların kendilerine ve eğer yemekleri bir başkası pişiriyor ise hazırlayan kişilere, yüz yüze görüşme tekniği ile Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMED) önerilerine uygun kompozisyonda hazırladığımız bir tıbbi beslenme tedavisi eğitimi verilmiştir. Bu eğitim; Microsoft Powerpoint programında hazırlanmış, yaklaşık 20 dakika süren ve sonunda hastalarla soru cevap etkinliği ile konunun pekiştirildiği bir sunum olarak düzenlenmiştir. Tercih edilmesi gereken doğal düşük AGE'li gıdalar (bitkisel besin ağırlıklı) vurgulanmış; pişirme yöntemlerinden de haşlama, buharda pişirme, sulu yemek hazırlıklarına dikkat çekilmiştir. Kızartma, kavurma ve ızgara tercih edilmemesi gerektiği anlatılmıştır. Bunun yanı sıra marinasyon teknikleri, yemeklere eklenebilecek baharatlar veya pH'yı düşürmeye yönelik limon ya da sirke gibi ek malzemeler hakkında da bilgi verilmiştir.

Katılımcıların kan basınçları kalibre bir sfigmomanometre ile ölçülmüş, boy ve kiloları ölçülerek BKİ kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Bel çevresi, kalça çevresi ölçülerek bel kalça oranı (BKO) belirlenmiştir. Vücut yağ miktarları TANITA BC-420 MA total vücut analizi tartısı ile biyoelektrik impedans yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

Gönüllülerin ilk vizitte 12 saatlik sabah açlıkta kan örnekleri alınmıştır. Alınan örneklerden glukoz, HbA1c, insülin, C-peptid, lipid paneli (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid) ve CRP aynı gün İstanbul Üniversitesi İstanbul

Tıp Fakültesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche Cobas 8000 (c 702) Tokyo, Japan otoanalizöründe çalışılmıştır. Plazma glukoz konsantrasyonu hekzokinaz yöntemi ile, serum trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesteroldektrokemiluminesens yöntemi ile, serum CRP düzeyleri immünotürbidimetrik yöntemle belirlenmiştir.

LDL-kolesterol Friedewald formülü ile hesaplanmış, TG değeri yüksek ise (>400 mg/dl)direkt ölçülmüş ve sonuçlar kaydedilmiştir. Serum AGE, karboksimetillizin (CML), metilglioksal (MG), sRAGE, 1,5 anhidroglusitol (1,5 AG) için kan örnekleri ise, tüm vizitler tamamlandıktan sonra toplu şekilde çalışılması için santrifujlenerek -80°C 'de saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra hepsi aynı gün çözündürülerek çalışılmıştır. Katılımcılar, ilk vizitten iki hafta sonra kontrole çağrılmış ve bu süreçte kendilerine anlatılan beslenme düzenine uyumlarının izlenebilmesi açısından, bir beslenme günlüğü tutmaları istenmiştir.

İki hafta sonraki vizitte, ilk vizitte olduğu gibi antropometrik ölçümler tekrarlanmış ve kan örnekleri alınarak ilk vizitteki muameleler uygulanmıştır. Diyete uyumu artırmak amacıyla beslenme eğitimi bu vizitte gözden geçirilmiş ve iki haftalık süre içerisinde diyetle ilgili aksaklık görülen noktalar değerlendirilerek uyum düzeyi puanlanmıştır. Katılımcıların diyete uyum puanının hesaplanabilmesi için haftalık tüketilen kızartma, kavurma ve fırında pişirilmiş yiyeceklerden oluşan öğün sayısı <3 ve ≥ 3 olarak not edilmiştir. Ayrıca katılımcıların kendi uyumunu değerlendirmesi açısından kendilerine 1-10 arasında bir puan vermeleri istenmiştir.

Katılımcılar beslenme günlüğü tutmaya devam etmek koşuluyla ilk vizitten 3 ay sonra yeniden kontrole çağırılmıştır. Üç ay sonraki son vizitte yeniden kan örneklerialınmış ve antropometrik ölçümleri kaydedilmiştir. Beslenme günlükleri değerlendirilmiş ve 3 aylık süredeki beslenme uyumları not edilmiştir.

Tüm katılımcıların her üç viziti tamamlandıktan sonra, -80°C 'de saklanmış olan kan örnekleri çözündürülerek belirlenen parametreler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışılmıştır. AGE ilişkili değerlerin ölçümü için Advanced Glycation End Products ELISA Kit, Human Carboxymethyllysine ELISA Kit, Human Methylglyoxal ELISA Kit, sRAGE ELISA Kit ve Human 1,5 Anhydroglucitol ELISA kit kullanılmıştır.

Serum AGE düzeylerinin belirlenmesinde yarışmalı sandviç ELISA yöntemi uygulandı (Bioassay Technology Laboratory Cat. No E0003Hu.). Testin standart eğri aralığı $10-4000$ ng/L ve sensitivitesi $5,23$ ng/l idi. Kitin intra ve interassay yüzde CV'leri sırasıyla $<8\%$ ve $<10\%$ idi.

Serum CML düzeylerinin belirlenmesinde yarışmalı sandviç ELISA yöntemi

uygulandı (Bioassay Technology Laboratory Cat.No E1413Hu.). Testin standart eğri aralığı 20-3000 ng/ml ve sensitivitesi 9, 52 ng/ml idi. Kitin intra ve interassay yüzde CV' leri sırasıyla <%8 ve <%10 idi.

Serum MG düzeylerinin belirlenmesinde yarışmalı sandviç ELISA yöntemi uygulandı (Bioassay Technology Laboratory Cat.No E4106Hu.). Testin standart eğri aralığı 0,5-200 ng/ml ve sensitivitesi 0,24 ng/ml idi.Kitin intra ve interassay yüzde CV' leri sırasıyla <%8 ve <%10 idi.

Serum sRAGE düzeylerinin belirlenmesinde yarışmalı ELISA yöntemi uygulandı (Bioassay Technology Laboratory Cat.No E0027Hu.). Testin standart eğri aralığı 0,05-20 ng/ml ve sensitivitesi 0,01 ng/ml idi.Kitin intra ve interassay yüzde CV' leri sırasıyla <%8 ve <%10 idi.

Serum 1,5-AG düzeylerinin belirlenmesinde yarışmalı sandviç ELISA yöntemi uygulandı (Bioassay Technology Laboratory Cat.No E0027Hu.). Testin sensitivitesi 0,01 ng/ml idi. Kitin intrave interassay yüzde CV'leri sırasıyla <%10 ve <%10 idi.

Araştırmanın etik kurul onayı 04.05.2018 tarihinde, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no:840).

İstatistiksel yöntem: Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekans (n, %) tabloları şeklinde; hasta ve kontrol gruplarına ait sürekli değişkenler ise (ortalama±standart sapma) şeklinde verilmiştir.

Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, Kolmogorov-Smirnov değerleri $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı analizler nonparametrik testler kullanılarak yapılmıştır. Diyet uyum puanları ile kısa dönem ve uzun dönem parametrelerinin fark değişimleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için nonparametrik testlerden Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Çeşitli sayısal parametreler ile hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek için nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında çeşitli parametrelerin kısa ve uzun dönem ortalamaları arasında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek için nonparametrik testlerden Wilcoxon testi kullanılmıştır. Son olarak ise kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Chi-square ve Fisher's exact testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllünün 42'si kadın (%70), 18'i erkektir (%30). Yaş ortalaması hasta grubunda $52,60 \pm 9,34$ ve kontrol grubunda $40,20 \pm 4,3$ yıl idi. Ortalama diyabet süreleri ise $9,70 \pm 7,30$ yıl (3 ay-26 yıl) idi.

4.1. Hasta ve kontrol grubunda başlangıç ölçümlerinin değerlendirilmesi

Hastaların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde, ilk vizitteki vücut ağırlıkları ortalama $92,80 \pm 23,18$ kg ve BKİ ortalaması $33,7 \pm 7,27$ kg/m² dir. Bel ve kalça çevresi ortalamaları sırası ile $111,70 \pm 15,75$ cm ve $118,70 \pm 14,67$ cm; bel-kalça oranı ortalama $0,93 \pm 0,07$ olarak hesaplanmıştır. Vücut yağ oranı (VYO) ortalaması ise ilkvizitte $\%38,85 \pm 10,09$ saptanmıştır.

Kontrol grubuna bakıldığında ise; ilk ölçümde ortalama ağırlık $68,78 \pm 13,41$ kg ve BKİ ortalaması $27,37 \pm 4,63$ kg/m², ortalama bel çevresi $85,23 \pm 20,04$ cm, kalça çevresi ortalaması $97,93 \pm 13,80$ cm idi. Vücut yağ oranı ortalaması ise $30,50 \pm 5,78$ olarak hesaplanmıştır.

Hasta ve kontrol grupları incelendiğinde; başlangıçtaki vücut ağırlığı ($92,80 \pm 23,18$ kg ve $68,78 \pm 13,41$ kg; $p < 0,001$), BKİ ($33,70 \pm 7,27$ kg/m² ve $27,37 \pm 4,63$ kg/m²; $p < 0,001$), bel çevresi ($111,70 \pm 15,75$ cm ve $85,23 \pm 20,04$ cm; $p < 0,001$), kalça çevresi ($118,70 \pm 14,67$ cm ve $97,93 \pm 13,80$ cm; $p < 0,001$), VYO ($\%38,85 \pm 10,09$ ve $\%30,50 \pm 5,78$; $p = 0,001$), açlık plazma glukozu (APG) ($134,06 \pm 43,35$ mg/dl ve $77,92 \pm 11,49$ mg/dl; $p < 0,001$), HbA1c ($\%6,72 \pm 1,53$ ve $\%4,98 \pm 0,66$; $p < 0,001$), 1,5-AG ($13,23 \pm 2,29$ ng/ml ve $11,22 \pm 3,18$ ng/ml; $p = 0,003$), insülin ($13,40 \pm 7,30$ µg/ml ve $4,96 \pm 1,77$ µg/ml; $p < 0,001$), C-peptid ($2,76 \pm 1,01$ ng/ml ve $1,83 \pm 0,60$ ng/ml; $p < 0,001$), CRP ($4,86 \pm 5,89$ mg/l ve $1,49 \pm 0,79$ mg/l; $p = 0,006$), total kolesterol ($205,63 \pm 37,61$ mg/dl ve $184,22 \pm 30,18$ mg/dl; $p = 0,033$), HDL-kolesterol ($49,61 \pm 14,20$ mg/dl ve $37,13 \pm 11,81$ mg/dl; $p = 0,001$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. İlk değerlendirmede; bu parametrelerin ölçümleri kontrol gruplarına kıyasla hastalarda daha yüksek bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubunun bazal antropometrik ölçümlerinin değerlendirmesi Tablo 2'de, biyokimyasal kan parametrelerinin değerlendirmesi ise Tablo 3'te özetlenmektedir.

Hasta ve kontrol grubunun başlangıçtaki AGE ilişkili parametreleri karşılaştırıldığında; kontrol grubunda AGE ($1191,29 \pm 569,67$ ng/l ve $501,13 \pm 618,59$ ng/l; $p < 0,001$), CML ($660,32 \pm 460,53$ ng/l ve $411,62 \pm 343,16$ ng/l; $p = 0,046$), MG ($81,91 \pm 41,26$ ng/l ve $27,86 \pm 45,10$ ng/l; $p < 0,001$) ve sRAGE ($8,70 \pm 3,53$ ng/l ve $62 \pm 3,41$ ng/l; $p < 0,001$) hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki AGE, CML, MG ve sRAGE bazal düzeyleri Tablo 4’te özetlenmiştir.

Hastaların AGE ilişkili ölçümlerinin diğer parametrelerle korelasyonu incelendiğinde; hasta grubunda AGE değerleri ile hiçbir parametre arasında korelasyon saptanmamıştır. CML ölçümleri ile total kolesterol ve 1,5 AG düzeyleri arasında zayıf düzeyde bir pozitif korelasyon (sırası ile $r = 0,372$, $p = 0,043$ ve $r = -0,488$, $p = 0,006$) saptanmıştır. MG düzeyleri diastolik kan basıncı ile körele bulunmuştur ($r = 0,424$, $p = 0,020$). sRAGE düzeyleri ise APG ($r = 0,365$, $p = 0,048$), total kolesterol ($r = 0,547$, $p = 0,002$), LDL-kolesterol ($r = 0,443$, $p = 0,013$) ve 1,5AG ($r = -0,467$, $p = 0,009$) düzeyleri ile anlamlı şekilde koreledir. Bazal AGE ilişkili ölçümler ile diğer parametrelerin korelasyonu Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 2. Antropometrik bulguların çalışma süresince değişimleri

	Bazal		2. hafta		3. ay	
	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD
Sistolik KB (mmHg)	133,93±15,06 ^a	125±5,40 ^{a,β}	131,87±13,46	124,13±5,79 ^φ	130,23±13,69	127,17±4,68 ^{β,γ,φ}
Diastolik KB (mmHg)	83,27±10,28	84,43±5,41	84,07±4,98	83,67±5,6	85,00±7,99	85,57±4,03
Vücut ağırlığı (kg)	92,80±23,18 ^{b,c}	68,78±13,42 ^{b,γ,δ}	92,24±23,08 ^c	68,10±13,29 ^{γ,ψ}	91,00±21,41	69,46±13,55 ^{ψ,δ,¥}
BKİ (kg/m ²)	33,70±7,27 ^{b,c}	27,38±4,64 ^{b,γ,δ}	33,51±7,18 ^c	27,11±4,59 ^{γ,ψ}	33,14±6,70	27,65±4,69 ^{ψ,δ,¥}
Bel çevresi (cm)	111,70±15,76 ^{b,c,d}	85,23±20,05 ^b	110,50±13,81 ^c	85,73±20,08	112,53±21,02 ^d	85,73±20,08
Kalça çevresi (cm)	118,70±14,68 ^b	97,93±13,81 ^{b,γ,δ}	118,03±14,33	96,56±13,61 ^{γ,ψ}	117,9±13,38	97,33±13,72 ^{ψ,δ,¥}
Bel kalça oranı (cm/cm)	0,94±0,07 ^d	0,87±0,14 ^{γ,β}	0,93±0,06	0,88±0,15 [¥]	0,92±0,07 ^d	0,88±0,14 [¥]
VYO (%)	38,85±10,09 ^{a,c}	30,51±5,78 ^{γ,δ}	38,03±10,22 ^c	30,23±5,73 ^{γ,ψ}	38,07±9,89	32,35±6,13 ^{ψ,δ,¥}

Bazal değerlendirilmede hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması^a p<0,05, ^b p<0,001

Hasta grubunun bazal ve 2. hafta karşılaştırması; ^c p<0,05

Hasta grubunun bazal ve 3. ay karşılaştırması; ^d p<0,05, ^e p<0,001

Hasta grubunun 2. hafta ve 3. ay karşılaştırması; ^f p<0,05, ^g p<0,001

Kontrol grubunun bazal ve 2. hafta karşılaştırması; ^h p<0,001

Kontrol grubunun bazal ve 3. ay karşılaştırması; ⁱ p<0,05, ^j p<0,001

Kontrol grubunun 2. hafta ve 3. ay karşılaştırması; ^k p<0,05, ^l p<0,001

Bazal değerlerin karşılaştırılması: Mann whitney U Test

Bazal, kısa ve uzun dönem ölçümlerinin karşılaştırılması: Wilcoxon Test

KB: Kan basıncı BKİ: Beden kitle indeksi VYO: Vücut yağ oranı

SD:Standart sapma

Tablo 3. Biyokimyasal parametrelerin çalışma süresince değişimleri

	Bazal		2. hafta		3. ay	
	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD
Glukoz (mg/dl)	134,07±43,35 ^b	77,92±11,49 ^{b,¥, ̂, ε}	134,30±48,13	63,90±9,42 ^{ε, ψ, ¥}	128,07±47,02	83,06±12,25 ^{ψ, δ}
İnsülin (µg/ml)	13,40±7,31 ^b	4,97±1,78 ^{b, ε, ¥, ̂}	13,84±8,52	4,81±1,72 [¥]	12,58±7,54	4,77±1,70 ^{ψ, δ}
C-peptid ng/ml)	2,76±1,01 ^b	1,84±0,6 ^{b, ε, ¥, ̂}	2,85±1,23	1,78±0,58 ^{ε, ψ, ¥}	2,97±1,17	1,77±0,58 ^{ψ, δ}
HbA1c (%)	6,73±53 ^{b, f}	4,98±0,66 ^{b, β, ε, ̂}	6,71±1,52 ^e	4,98±0,66 ^{ε, φ}	6,23±1,48 ^{e, f}	4,77±1,70 ^{β, δ, φ}
1,5 AG (µg /ml)	13,23±2,30 ^{a, c, f}	11,23±3,18 ^{a, ε, ¥, ̂}	11,64±1,98 ^c	10,89±3,09 ^{ε, ψ, ¥}	11,16±3,17 ^{e, f}	10,78±3,06 ^{ψ, δ}
Total kolesterol (mg/dl)	205,63±37,62 ^a	184,22±30,19 ^{a, ε, ¥, ̂}	203,70±38,43	178,7±29,28 ^{ε, ψ, ¥}	206,37±36,24	176,91±28,99 ^{ψ, δ}
HDL-kolesterol (mg/dl)	49,61±14,21 ^a	37,13±11,82 ^{a, ε, ¥, ̂}	50,50±14,21 ^e	36,02±11,46 ^{ε, ψ, ¥}	48,08±11,79 ^e	35,66±11,35 ^{ψ, δ}
LDL-kolesterol (mg/dl)	123,33±27,81	126,21±26,92 ^{ε, ¥, ̂}	126,85±31,41	122,43±26,11 ^{ε, ψ, ¥}	121,70±25,98	121,20±25,85 ^{ψ, δ}
Trigliserid (mg/dl)	167,47±117,12	128,43±35,49 ^{ε, ¥, ̂}	161,95±88,52	105,31±29,11 ^{ε, ψ, ¥}	164,17±90,73	136,90±37,84 ^{ψ, δ}
CRP (mg/l)	4,87±5,89 ^a	1,49±0,79 ^{a, ε, ¥, ̂}	5,94±7,11	1,45±0,77 ^{ε, ψ, ¥}	5,27±5,56	1,43±0,76 ^{ψ, δ}

Bazal değerlendirmede hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması ^a p<0,05, ^b p<0,001

Hasta grubunun bazal ve 2. hafta karşılaştırması; ^c p<0,05

Hasta grubunun bazal ve 3. ay karşılaştırması; ^d p<0,05, ^f p<0,001

Hasta grubunun 2. hafta ve 3. ay karşılaştırması; ^e p<0,05, ^λ p<0,001

Kontrol grubunun bazal ve 2. hafta karşılaştırması; [¥] p<0,001

Kontrol grubunun bazal ve 3. ay karşılaştırması; ^β p<0,05, [̂] <0,01

Kontrol grubunun 2. hafta ve 3. ay karşılaştırması; ^φ p<0,05, ^ψ p<0,001

Bazal değerlerin karşılaştırılması : Mann Whitney U Test

Bazal, kısa ve uzun dönem ölçümlerin karşılaştırılması : Wilcoxon Test

HbA1c: Hemogloblin A1c, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, CRP: C reaktif protein, SD:Standart sapma

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda bazal ileri glikasyon son ürünleri düzeylerinin karşılaştırılması

	Bazal		2. hafta		3. ay	
	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol grubu Ortalama±SD	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol grubu Ortalama±SD	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol grubu Ortalama±SD
AGE (ng/l)	501,13±618,60 ^b	1191,29±569,67 ^{ε, ¥, δ}	492,00±542,88 ^b	1155,55±552,58 ^{ε, ψ, ¥}	524,56±497,72	1144±547,05 ^{ψ, δ}
CML (ng/ml)	411,63±343,16 ^{a, d}	660,32±460,54 ^{a, ε, ¥, δ}	410,65±328,3	640,51±446,72 ^{ε, ψ, ¥}	280,27±126,8 ^d	634,11±442,25 ^{ψ, δ}
MG (ng/ml)	27,86±45,10 ^{b, c, d}	81,91±41,27 ^{b, ¥, δ}	34,59±46,28 ^c	79,46±40,03 ^{ε, ψ, ¥}	32,98±30,92 ^d	78,66±39,63 ^{ψ, δ}
sRAGE (ng/ml)	4,63±3,41 ^b	8,70±3,54 ^{b, ¥, δ}	4,24±3,44	8,44±3,43 ^{ε, ψ, ¥}	3,41±1,23	8,35±3,40 ^{ψ, δ}

Bazal değerlendirilmede hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması ^a p<0,05, ^b p<0,001

Hasta grubunun bazal ve 2. hafta karşılaştırması; ^c p<0,05

Hasta grubunun bazal ve 3. ay karşılaştırması; ^d p<0,05

Hasta grubunun 2. hafta ve 3. ay karşılaştırması; ^ε p<0,05, ^λ p<0,001

Kontrol grubunun bazal ve 2. hafta karşılaştırması; ^ψ p<0,001

Kontrol grubunun bazal ve 3. ay karşılaştırması; ^δ p<0,05, ^φ <0,01

Kontrol grubunun 2. hafta ve 3. ay karşılaştırması; ^ψ p<0,001

Bazal değerlerin karşılaştırılması : Mann Whitney U test

Bazal, kısa ve uzun dönem ölçümlerin karşılaştırılması: Wilcoxon test

AGE: İleri glikasyon son ürünü, CML:Karboksimetillizin, MG:Metilgliksal, sRAGE:Soluble , AGE reseptörü, SD:Standart sapma

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının bazal AGE düzeylerinin diğer ölçümler ile korelasyonu

HASTA			KONTROL	
AGE				
Diastolik KB			r=0,614	p<0,001
VYO			r=0,383	p=0,037
APG			r=0,437	p=0,016
A1C			r=0,392	p=0,032
İnsülin			r=0,571	p=0,001
Total kolesterol			r=0,563	p=0,001
LDL-kolesterol			r=0,372	p=0,043
CML				
BÇ			r=-0,425	p=0,019
BKO			r=-0,454	p=0,012
A1C			r=0,418	p=0,022
Total kolesterol	r=0,372	p=0,043		
1,5 AG	r=-0,488	p=0,006		
MG				
Diastolik KB	r=0,424	p=0,020		
Total kolesterol			r=0,470	p=0,009
LDL-kolesterol			r=0,466	p=0,009
Trigliserid			r=0,494	p=0,006
sRAGE				
VYO			r=0,390	p=0,033
APG	r=0,365	p=0,048	r=0,442	p=0,015
Total kolesterol	r=0,547	p=0,002		
LDL-kolesterol	r=0,443	p=0,013		
1,5 AG	r=-0,467	p=0,009		

AGE: İleri glikasyon son ürünü, KB: Kan basıncı, VYO:Vücut yağ oranı, APG:Açlık plazma glukozu, BÇ:Bel çevresi, BKO:Bel-kalça oranı, 1,5AG: 1,5 anhidroglusitol, SRAGE:solubl AGE reseptörü, MG: Metilglioksal CML:Karboksimetillizin, A1C: Hemogloblin A1C

Kontrol grubunda ise serum AGE değerleri ile diyastolik kan basıncı ($r=0,614$, $p<0,001$), vücut yağ oranı ($r=0,383$, $p=0,037$), APG ($r=0,437$, $p=0,016$), HbA1c düzeyi ($r=0,392$, $p=0,032$), insülin ($r=0,571$, $p=0,001$), total kolesterol ($r=0,563$, $p=0,001$) ve LDL-kolesterol ($r=0,372$, $p=0,043$) ölçümleri arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon vardır. CML ile bel çevresi ($r=-0,425$, $p=0,019$), bel- kalça oranı ($r=-0,454$, $p=0,012$) ile negatif yönde zayıf ve HbA1c ($r=0,418$, $p=0,022$) ile pozitif yönde zayıf koreledir. MG ile total kolesterol ($r=0,470$, $p=0,009$), LDL-kolesterol ($r=0,466$, $p=0,009$) ve trigliserit ($r=0,494$, $p=0,006$) arasında anlamlı zayıf korelasyon mevcuttur. sRAGE düzeyleri ile vücut yağ oranı ($r=0,390$, $p=0,033$) ve açlık plazma glukozu ($r=0,442$, $p=0,015$) düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

4.2. Hasta ve kontrol gruplarının kısa dönem sonuçlarının değerlendirilmesi

Hastaların ilk vizitten 15 gün sonraki ölçümleri değerlendirildiğinde, kan basıncı değerlerinde bazal ölçümlere göre anlamlı bir farklılık gözlenmezken; vücut ağırlığı ($92,80\pm 23,18$ kg ve $92,24\pm 23,08$ kg; $p=0,036$), BKİ ($33,70\pm 7,27$ kg/m² ve $33,51\pm 7,18$ kg/m²; $p=0,025$), bel çevresi ($111,70\pm 15,76$ cm ve $110,50\pm 13,82$ cm $p=0,046$), vücut yağ oranı ($\%38,85\pm 10,09$ ve $\%38,03\pm 10,22$; $p=0,008$) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Biyokimyasal parametrelerden anlamlı değişkenlik gösteren tek ölçüm 1,5AG olup bazal değere göre bir azalma görülmüştür ($13,23\pm 2,30$ µg/ml ve $11,64\pm 1,98$ µg; $p=0,001$). AGE ilişkili değerlerden istatistiksel açıdan anlamlı fark görülen tek değer metilglioksaldır ve bazal değere göre yükseldiği görülmüştür ($27,86\pm 45,10$ ng/ml ve $34,59\pm 46,28$ ng/ml; $p=0,006$).

Kontrol grubunun kısa dönem sonundaki ölçümleri incelendiğinde; vücut ağırlığı ($68,78\pm 13,42$ kg ve $68,10\pm 13,29$ kg; $p<0,001$), BKİ ($27,38\pm 4,64$ kg/m² ve $27,11\pm 4,59$ kg/m²; $p<0,001$), kalça çevresi ($97,93\pm 13,81$ cm ve $96,56\pm 13,61$ cm; $p<0,001$), vücut yağ oranı ($\%30,51\pm 5,78$ ve $\%30,23\pm 5,73$; $p<0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Bel kalça oranı ortalaması ise bu ölçümde bazale göre daha yükselmiştir ($0,87\pm 0,14$ ve $0,88\pm 0,15$; $p<0,001$) (Tablo 2). Biyokimyasal parametrelerden açlık plazma glukozu ($77,92\pm 11,49$ mg/dl ve $63,90\pm 9,42$ mg/dl; $p<0,001$), C-peptid ($1,84\pm 0,6$ ng/ml ve $1,78\pm 0,58$ ng/ml; $p<0,001$), 1,5AG ($11,23\pm 3,18$ ng/ml ve $10,89\pm 3,09$ ng/ml; $p<0,001$), CRP ($1,49\pm 0,79$ mg/l ve $1,45\pm 0,77$ mg/l; $p<0,001$), total kolesterol ($184,22\pm 30,19$ mg/dl ve

178,70±29,28 mg/dl; $p<0,001$), HDL-kolesterol (37,13±11,82mg/dl ve 36,02±11,46 mg/dl; $p<0,001$), LDL-kolesterol (126,21±26,92 mg/dl ve 122,43±26,11mg/dl; $p<0,001$), trigliserid (128,43±35,49 mg/dl ve 105,31±29,11 mg/dl; $p<0,001$) değerleri ilk ölçüme kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür (Tablo 3). Ayrıca AGE (1191,29±29 ng/ml ve 1155,55±552,58 ng/ml; $p<0,001$), CML (660,32±460,54 ng/ml ve 640,51±446,72 ng/ml; $p<0,001$), MG (81,91±41,27 ng/ml ve 76,46±40,03 ng/ml; $p<0,001$) ve sRAGE (8,70±3,54 ng/ml ve 8,44±3,43 ng/ml; $p<0,001$) ölçümlerinde de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar meydana gelmiştir (Tablo 4).

4.3. Hasta ve kontrol gruplarının uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi

Hastaların ilk vizitten 3 ay sonra yapılan değerlendirmelerinde, antropometrik ölçümlerden yalnızca bel çevresi (111,7±15,76 cm ve 112,53±21,02 cm; $p=0,038$) ve bel kalça oranı (0,94±0,007 ve 0,92±0,007; $p=0,037$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ve ilk ölçüme kıyasla bel çevresi daha yüksek, bel kalça oranı daha düşük bulunmuştur. Temel biyokimyasal değerlerden HbA1c (%6,73±53 ve %6,23±1,48; $p<0,001$) ve 1,5AG (13,32±2,30 ng/ml ve 11,16±3,17ng/ml; $p<0,001$) bu ölçümde daha düşük bulunurken diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. AGE ilişkili ölçümlerde ise, CML düzeyi bazale göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük (411,63±343,16 ng/ml ve 280,27±126,8 ng/ml; $p=0,037$), MG değeri ise daha yüksektir (27,86±45,10 ng/ml ve 32,98±30,92 ng/ml; $p=0,18$).

Kontrol grubunun uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde, kalça çevresinin azaldığı (97,93±13,81 cm ve 97,33±13,72 cm; $p<0,001$), buna karşılık sistolik kan basıncının (125,00±5,40 mmHg ve 127,17±4,68 mmHg; $p=0,007$), vücut ağırlığının (68,78±13,42 kg ve 69,46±13,55 kg; $p<0,001$), beden kitle indeksinin (27,38±4,64 kg/m² ve 27,65±4,69 kg/m²; $p<0,001$), bel kalça oranının (0,87±0,14 ve 0,88±0,14; $p=0,002$) ve vücut yağ oranının (%30,51±5,78 ve %32,35±6,13; $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür (Tablo 2). Kan değerlerinden HbA1c (%4,98±0,66 ve %4,77±1,70; $p=0,002$), insülin (4,97±1,78 µU/ml ve 4,77±1,70 µU/ml; $p<0,001$), C-peptid(1,84±0,60 ng/ml ve 1,77±0,58 ng/ml; $p<0,001$), 1-5 AG (11,23±3,18 µg/ml ve 10,78±3,06 µg/ml; $p<0,001$), CRP (1,49±0,79 mg/l ve 1,43±0,76 mg/l; $p<0,001$), total kolesterol (184,22±30,19 mg/dl ve 176,91±28,99 mg/dl; $p<0,001$), HDL-kolesterol (37,13±11,82 mg/dl ve 35,66±11,35 mg/dl; $p<0,001$), LDL-kolesterol (126,21±26,92 mg/dl ve 121,20±25,85 mg/dl; $p<0,001$) düzeyleri azalmış fakat açlık plazma glukozu (77,92±11,49 mg/dl ve 83,06±12,25 mg/dl; $p<0,001$) ve trigliserid(128,43±35,49 mg/dl ve 136,90±37,84 mg/dl; $p<0,001$) düzeyi ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (Tablo 3). Bununla birlikte tüm AGE ilişkili parametreler istatistiksel olarak

anlamli şekilde azalmiştir. AGE ($1191,29 \pm 569,67$ ng/ml ve $1144,00 \pm 547,05$ ng/ml; $p < 0,001$), CML $660,32 \pm 460,54$ ng/ml ve $634,11 \pm 442,25$ ng/ml; $p < 0,001$), MG ($81,91 \pm 41,27$ ng/ml ve $78,66 \pm 39,63$ ng/ml; $p < 0,001$) ve sRAGE ($8,70 \pm 3,54$ ng/ml ve $8,35 \pm 3,40$ ng/ml; $p < 0,001$) (Tablo 4).

4.4. Hasta ve kontrol gruplarının kısa ve uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması:

Hasta grubunda kısa ve uzun dönem sonuçları karşılaştırıldığında, antropometrik ölçümler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Biyokimyasal parametrelerden sadece HDL-kolesterol ($50,50 \pm 14,21$ mg/dl ve $48,08 \pm 11,79$ mg/dl; $p = 0,035$) ve HbA1c ($\%6,71 \pm 1,52$ ve $\%6,23 \pm 1,48$ $p = 0,001$) değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır; HDL-kolesterol ve Hb1Ac ortalamaları 2.ölçüme kıyasla 1.ölçümde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3). AGE ilişkili parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Kontrol grubunun sonuçlarında ise, sistolik kan basıncı ($124,13 \pm 5,79$ mmHg ve $127,17 \pm 4,68$ mmHg; $p = 0,001$), vücut ağırlığı ($68,10 \pm 13,29$ kg ve $69,46 \pm 13,55$; $p < 0,001$), BKİ ($27,11 \pm 4,59$ kg/m² ve $27,65 \pm 4,69$ kg/m²; $p < 0,001$), kalça çevresi ($96,56 \pm 13,61$ cm ve $97,33 \pm 13,72$ cm; $p < 0,001$), VYO ($\% 30,23 \pm 5,73$ ve $\%32,35 \pm ,13$; $p < 0,001$) ölçümleri uzun dönemde kısa döneme kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (Tablo 2). Açlık plazma glukozu ($63,90 \pm 9,42$ mg/dl ve $83,06 \pm 12,25$ mg/dl; $p < 0,001$), total kolesterol ($178,7 \pm 29,28$ mg/dl ve $176,91 \pm 28,99$; $p < 0,001$) ve trigliserid ($105,31 \pm 29,11$ mg/dl ve $136,90 \pm 37,84$ mg /dl; $p < 0,001$) anlamlı şekilde yükselmiş; HDL-kolesterol ($36,02 \pm 11,46$ mg/dl ve $35,66 \pm 11,35$ mg/dl; $p < 0,001$), LDL-kolesterol ($122,43 \pm 26,11$ mg/dl ve $121,20 \pm 25,85$ mg/dl; $p < 0,001$), insülin ($4,81 \pm 1,72$ µU/ml ve $4,77 \pm 1,70$ µU/ml; $p < 0,001$), C-peptid ($1,78 \pm 0,58$ ng/ml ve $1,77 \pm 0,58$; $p < 0,001$), 1,5-AG ($10,89 \pm 3,09$ µg /ml ve $10,78 \pm 3,06$ µg /ml; $p < 0,001$) ve

CRP ($1,45 \pm 0,77$ mg/l ve $1,43 \pm 0,76$ mg/l; $p < 0,001$) ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür (Tablo 3).

AGE ilişkili parametrelerde ise, AGE ($1155,55 \pm 552,58$ ng/ml ve $1144 \pm 547,05$ ng/ml; $p < 0,001$), CML ($640,51 \pm 446,72$ ng/ml ve $634,11 \pm 442,25$ ng/ml; $p < 0,001$), MG ($79,46 \pm 40,03$ ng/ml ve $78,66 \pm 39,63$ ng/ml; $p < 0,001$), sRAGE ($8,44 \pm 3,43$ ng/ml ve $8,35 \pm 3,40$ ng/ml; $p < 0,001$) değerleri uzun dönem sonunda kısa döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 4).

4.5. Katılımcıların kısa ve uzun dönem diyet uyumunun değerlendirilmesi

Hasta grubunda toplam 24 kişinin, kontrol grubunda ise 18 kişinin kısa ve uzun dönemde haftada en az 3 gün olacak şekilde beslenme günlüğü kayıtları mevcuttu. AGE içeriği yüksek öğün tüketimi bakımından beslenme günlükleri ve kişilerin beyanı esas alınarak haftalık tüketim sıklıkları değerlendirildiğinde gerek hasta gerekse kontrol grubunda katılımcıların çoğu kızartma, kavurma ya da fırınlama yöntemlerini haftada 3 öğünden daha nadiren tercih ediyordu. Bu üç yöntem arasında görece daha sık tercih edileni kavurma yöntemi idi. Katılımcıların kısa ve uzun dönemdeki pişirme yöntemi tercihleri Tablo 7’de sunulmaktadır.

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının AGE oluşumunu arttıran pişirme yöntemlerini kullanma sıklığının karşılaştırılması

Pişirme yöntemi	Grup		p
	Hasta N(%)	Kontrol N(%)	
Kızartma-kısa dönem (kez/hafta)			
<3	28 (48,3)	30 (51,7)	0,492*
≥3	2 (100,0)	0 (0,0)	
Fırın-kısa dönem			
<3	21 (48,8)	22 (51,2)	1,000
≥3	9 (52,9)	8 (47,1)	
Kavurma-kısa dönem			
<3	22 (50,0)	22 (50,0)	1,000
≥3	8 (50,0)	8 (50,0)	
Kızartma-uzun dönem			
<3	28 (48,3)	30 (51,7)	0,492*
≥3	2 (100,0)	0 (0,0)	
Fırın-uzun dönem			
<3	22 (45,8)	26 (54,2)	0,333
≥3	8 (66,7)	4 (33,3)	
Kavurma-uzun dönem			
<3	19 (42,2)	26 (57,8)	0,072
≥3	11 (73,3)	4 (26,7)	

Pearson Chi-Square Test, *: Fisher Exact Test

Tablo 7’de de görüldüğü gibi, hasta ve kontrol grupları arasında gerek kısa dönemde gerek uzun dönemde bu üç pişirme yöntemini kullanma sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Beslenme günlüklerinin yanı sıra, hastaların diyetle uyumlarının en düşük 0 en yüksek 10 puan olacak şekilde kendileri tarafından puanlanması karşılaştırıldığında; kısa dönemde diyetle uyum skorları hastalara kıyasla kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Uzun dönem puanlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının diyet uyum puanlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu Ort±SD	Kontrol grubu Ort±SD	p
Diyet Uyum Puanı -kısa dönem	7,07±1,70	8,13±1,32	0,013
Diyet Uyum Puanı -uzun dönem	6,63±1,77	7,60±1,88	0,053

Mann Whitney U test , $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı,
Ort: Ortalama, SD:Standart sapma

Katılımcıların gerek kısa dönem gerek uzun dönem ölçümlerindeki değişikliklerin diyet uyum puanları ile korelasyonu incelenmiştir. Buna göre, kısadönemdeki diyet uyum puanları ile glisemi ($r=0,312$; $p=0,015$), total kolesterol ($r=0,313$; $p=0,015$), HDL-kolesterol ($r=0,295$; $p=0,022$), trigliserid ($r=0,294$; $p=0,022$) ve AGE ($r=0,279$; $p=0,031$) fark değişimleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Bununla birlikte, uzun dönemdeki diyet uyum puanları ile kilo ($r=0,321$; $p=0,012$), BKİ ($r=0,372$; $p=0,003$), C-peptid ($r=0,356$; $p=0,005$) ve AGE ($r=0,281$; $p=0,003$) fark değişimleri arasında da pozitif yönde istatistikçe anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Korelasyon sonuçları Tablo 9’de özetlenmektedir.

Tablo 8. Çeşitli değişkenlerin kısa dönem ve uzun dönem fark değişimlerinin diyet uyum puanıyla ilişkilerine ait korelasyon sonuçları

Parametre		Kısa Dönem Diyet Uyumu	Uzun Dönem Diyet Uyumu
Sistolik KB (mmHg)	r	0,149	0,093
	p	0,257	0,482
Diyastolik KB (mmHg)	r	0,092	0,091
	p	0,486	0,490
Kilo (kg)	r	0,217	0,321*
	p	0,096	0,012
BKİ (kg/m ²)	r	0,247	0,372**
	p	0,057	0,003
Bel çevresi (cm)	r	-0,195	-0,017
	p	0,136	0,896
Kalça çevresi (cm)	r	0,165	0,196
	p	0,209	0,134
Bel kalça oranı (cm/cm)	r	-0,198	-0,212
	p	0,13	0,105
Vücut yağ oranı (%)	r	0,093	0,033
	p	0,479	0,805
Açlık plazma glukoza (mg/dl)	r	0,312*	0,008
	p	0,015	0,954
C-peptid (ng/mL)	r	0,245	0,356**
	p	0,059	0,005
CRP (mg/L)	r	-0,082	0,079
	p	0,535	0,548
Total kolesterol (mg/dL)	r	0,313*	0,204
	p	0,015	0,118
HDL-kolesterol(mg/dL)	r	0,295*	0,045
	p	0,022	0,734
LDL-kolesterol (mg/dL)	r	0,162	0,062
	p	0,215	0,640
Trigliserid (mg/dL)	r	0,294*	0,112
	p	0,022	0,394
AGE (ng/L)	r	0,279*	0,281*
	p	0,031	0,003
CML (ng/mL)	r	0,039	-0,084
	p	0,768	0,524
MG (ng/mL)	r	0,179	0,106
	p	0,17	0,420
sRAGE (ng/mL)	r	-0,045	0,012
	p	0,734	0,925
1,5 AG (µg/ml)	r	-0,024	0,066
	p	0,853	0,618

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

5. TARTIŞMA

5.1. Başlangıç ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tip 2 diyabet hastalarında, birçok komorbiditenin görülmesine zemin hazırlayan metabolik patolojiler eşlik etmektedir. Literatür verileri incelendiğinde tip 2 diyabet hastalarında sıklıkla görülen komorbid durumların başında; hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir (68–70). Bizim çalışmamızda da hastaların başlangıç ölçümleri değerlendirildiğinde, tamamında BKİ'nin normalin üzerinde olduğu görülmüştür. Bel çevresi ölçümleri incelendiğinde kadınların % 90,47'si, erkeklerin %100'ünde bel çevresi normalin üzerindeydi. Kan basıncı ölçümlerine bakıldığında hastaların %53,3'inde sistolik KB 130 mmHg'nin, % 40'ında ise diyastolik KB 85'in üzerindeydi (71). Diyabeti öngörmeye BKİ'den daha önemli olabileceği öne sürülen vücut yağ oranına bakıldığında, tüm hastalarda VYO optimal değer üzerindeydi (72).

Türkiye'de yapılmış olan ve 1633 diyabetli hastadaki komorbiditeleri inceleyen bir çalışmada, hastaların % 33,7' sinde HbA1c değeri % 7' nin altında bulunmuştur. Aynı çalışmada ortalama LDL-kolesterol değeri kadınlarda 118,0 mg/dl, erkeklerde 111,3 mg/dl; trigliserid değeri kadınlarda 169,4 mg/dl, erkeklerde 143,7 mg/dl olarak ölçülmüştür (68). Bizim çalışmamızda da ilk ölçümdeki HbA1c ortalaması %6,72 olup kadınlarda LDL-kolesterol ortalaması 122,04 mg/dl, erkeklerde 126,33 mg/dl'dir. Çalışmamızda bazal trigliserid değerleri kadınlarda 135,08 mg/dl erkeklerde 243,03 mg/dl bulunmuştur. TURDEP-II sonuçlarına bakıldığında da çalışmamızdakine benzer şekilde kadınlarda erkeklerden daha düşük trigliserid seviyeleri olduğu görülmektedir (7). Literatürde AGE ölçümleri için çeşitli teknikler kullanılmıştır. Dokularda ve sıvılarda AGE ölçümü için yaygın olarak kullanılan bir metod, AGE-spesifik floresans yöntemidir. Bunun haricinde in vivo ve in vitro kullanılabilen yöntemler arasında ELISA, immünohistokimyasal boyama, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) veya gaz/sıvı kromatografisi kullanılabilmektedir (73). Kullanılan yöntemlere göre yapılan ölçümler farklılık gösterebilmektedir, örneğin bir yöntem ile MG değeri dahayüksek çıkma eğilimde iken bir diğerinde daha düşük bulunabilir (26, 41). Bizim çalışmamızda kullanılan ELISA yöntemi genel olarak serum AGE, CML, MG ve sRAGE ölçümünde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (9,10,17,41). Bununla birlikte, AGE ölçümü için standart bir yöntem ve kullanılan evrensel bir birim olmayışı çalışmalararası sonuçların kıyaslanmasında zorluk çıkarmaktadır (74). Literatürde mU/ml biriminde verilen sonuçların yanı sıra bizim çalışmamızda olduğu gibi ng/ml türünde sonuç veren

araştırmalar da bulunmaktadır. sRAGE ölçümleri için ise genellikle pg/ml birimi kullanılmıştır.

Diyabetik bireylerde serum AGE, CML, MG ve sRAGE değerlerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Hatta metabolik sendrom ilişkili tüm patolojilerde AGE'lerin başlıca sorumlu moleküller olduğu düşünülmektedir (75). Gerek dokuda ölçümlerine gerek serum düzeylerine bakıldığında diyabet ve ilişkili durumlarda ciddi bir AGE akümüasyonu göze çarpmaktadır. Örnek olarak, Ono ve ark. tarafından yürütölmüş bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre AGE düzeyleri yüksek bulunmuştur (76). Scheijen ve ark.'ın yürüttüğübir başka çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda MG, glioksal ve 3-deoksiglukazon değerlerinin yükseldiğı gösterilmiştir (77). Kilhovd ve ark. CML ve AGE düzeylerinin diyabetli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir (78). Okura ve ark. ise diyabet hastalarında CML düzeyini sağlıklı bireylerden yüksek bulurken, MG düzeylerinde anlamlı bir fark saptamamışlardır (79). Bunlardan başka birçok farklı çalışmada da diyabet ile serum AGE düzeylerinde yükselme ilişkisini ortaya koyan sonuçlar elde edilmiştir (80–83). Benzer şekilde obezite de serum AGE düzeylerinin yükseldiğı bir başka patolojik durumdur (84). Bunun dışında, obezite ya da diyabeti olmayan kişiler ile yürütölmüş çalışmalarda da serum AGE değerlerinin insölin direnci ile korele olması, prediyabetik kişilerde de AGE düzeyinin yükseldiğini kanıtlamaktadır (85,86). Kostolanska ve ark. tarafından tip 1 diyabetli çocuklarla yürütölmüş olan bir çalışmada, uzun süreli glisemik kontrolün de AGE düzeyleri üzerinde etkili olduğı görölmüştür. Kötü glisemik kontrolü olan hastaların serum AGE düzeyleri, sağlıklı kontrollerin ölçümlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunurken; iyi glisemik kontrolü olanlarda kontrol grubu ile anlamlı bir fark saptanmamıştır (87). Bunun yanı sıra başlangıç ölçümlerinin diğerk biyokimyasal parametrelerle incelenmesi sonucunda, iyi glisemik kontrollü hastalarda HbA1c ve serum AGE düzeyleriarasında pozitif bir korelasyon bulunsa da; HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile yapılan karşılaştırmada herhangi bir ilişki bulunmamıştır (87). Bizim çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak AGE ilişkili dört parametrenin başlangıç serum düzeylerinin ortalaması kontrol grubunda diyabet hastalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebepleri arasında hastaların iyiglisemik kontrollü olmaları, tümünün üçüncü basamak sağlık kuruluşunda ve bir referans merkezde takip ediliyor olmaları, önemli bir kısmının halihazırda diyabet tedavisine yönelik bir beslenme düzeni içerisinde olması; her ne kadar düşük AGE' li beslenme prensipleri önceliklendirilmemiş olsa da sebzedenden zengin Akdeniz tipi beslenmenin serum AGE değerlerine etki etmiş olabileceğı sayılabilir.

Literatürde oral antidiyabetiklerin çeşitli mekanizmalarla AGE oluşumunu inhibe ettiği ve RAGE ekspresyonunu azalttığını gösteren hayvan deneyleri mevcuttur (88). Örneğin glinidler, gliseraldehidin proteinlerle birleşmesini engelleyerek AGE oluşumunu azaltabilir. Nateglinid ile yapılmış bir çalışmada diyabetik ratlarda AGE ve RAGE düzeyinde azalma olduğu görülmüştür (89). PPAR- γ agonistlerinin (özellikle rosiglitazon) sRAGE düzeyini arttırdığına yönelik yayınlar mevcuttur (90,91). Sülfonilürelerin ATP bağımlı K⁺ kanallarını kapatarak AGE akümüülasyonunu önlediği düşünülmektedir (88). Ratlarda glikazidin RAGE ekspresyonunu azalttığı, glimepiridin ise gliserolün aktivitesini baskılayarak AGE düzeyini düşürdüğü ve doku hasarını engellediğini gösteren yayınlar bulunmaktadır (92,93). Metforminle yapılmış çalışmalarda, MG ile bağlanarak onu inaktive ettiği, AGE akümüülasyonunu önlediği ve RAGE düzeylerini düşürdüğüne yönelik sonuçlar elde edilmiştir (94,95). Dipeptidil peptidaz (DPP-4) inhibitörlerinden sitagliptin, diyabetik ratlarda RAGE düzeyini düşürmüş, vildagliptin ise hem AGE hem RAGE miktarını azaltmıştır (96,97). GLP-1 reseptör agonistlerinin hem RAGE ekspresyonunu azalttığı hem de RAGE ile bağlanarak aktivasyonu önlediğine yönelik veriler bulunmaktadır (98,99). SGLT-2 inhibitörlerinin (empagliflozin) ise ratlarda AGE-RAGE sinyalinin aktivitesini engellediğini ve MG düzeyini azalttığını ileri süren yayınlar mevcuttur (100). Bizim çalışmamıza katılan hastaların ise tamamı metformin veya metformin içeren kombinasyon tedavisi almaktaydı. Sülfonilüre grubu ilaçlarda gliklazid kullanan 6 kişi (%20) ve repaglinid kullanan 1 kişi (%3,3) mevcuttu. Hastaların 4'ü pioglitazon (%13,3), 2'si sitagliptin (%6,7) ve 3'ü vildagliptin içeren kombinasyon tedavileri almaktaydı. Bu veriler ışığında çalışmamızdaki diyabetli hasta grubunda ilaç kullanımı ve düzenli hekim-diyetisyen takibinde olmanın bazal AGE ve sRAGE düzeylerini etkilediği düşünülebilir.

5.2. Diyetle serum AGE düzeyi değişimi ve çalışmamızdaki sonuçlar

Yayınlanmış birçok çalışmaya göre, serum AGE ve reseptör düzeylerinin başta diyabet ve metabolik sendrom ilişkili diğer hastalıkların uzun dönem komplikasyonları olmak üzere; inflamatuvar hastalıklar, alerji temelli hastalıkları, Alzheimer, polikistik over ve diğer ovulasyon bozuklukları gibi birçok durumda etkisi gösterilmiştir (16,17,75,101). Bununla birlikte diyetle alınan AGE'lerin; kandaki inflamatuvar belirteçler, serum AGE ve reseptör değerlerine olan etkisi tartışmalıdır (26). Bunun yanı sıra, yapılmış çalışmalar, diyetle alınan AGE'lerin ancak yaklaşık %10'unun gastrointestinal sistemden emilerek vücuttaki AGE havuzuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (24).

Her besinde belli oranda çeşitte AGE bulunmaktadır. Bu nedenle tüketilen besinlerle düzenli olarak metabolizmaya AGE girişi olmaktadır. İnsanlarda günlük ortalama AGE tüketimini belirlemeye yönelik yapılmış araştırmalara göre, sağlıklı bir insanın günlük ortalama 1200-2000 kU AGE tükettiği tahmin edilmektedir (26). Diyabet hastalarının tüketim kayıtları mevcut besin veri tabanları ile karşılaştırıldığında ise bu miktar günlük 4000-24000kU' ye çıkmaktadır (8,102). Tüketilen AGE miktarının hesaplandığı çalışmalarda, katılımcıların genellikle 3 günlük tüketim kayıtları temel alınmış olmakla birlikte, tüketim kaydı yöntemlerindeki farklılıklar da çalışmaların sonuçlarını etkileyebilmektedir (26). Örneğin Luévano- Contreras ve ark. tarafından yapılmış ve CML tüketim miktarının araştırıldığı çalışmada, bir gıda tüketim sıklığı anketi oluşturularak sonuçlar bu ankete göre yorumlanmıştır (103). Benzer şekilde, literatürdeki müdahale çalışmalarında diyetin belirlenmesinde de farklılıklar bulunmaktadır. Gruplara sabit ve standardize menülerin verildiği çalışmalar olduğu gibi bizim çalışmamıza benzer şekilde beslenme önerileri ve bu önerilere uyumun takibi ile yürütülmüş araştırmalar da mevcuttur (104).

Diyetle alınan AGE'lerin antropometrik ve biyokimyasal etkilerini inceleyen çalışmaların çoğu ya hayvanlar üzerinde yürütülmüş ya da kohort veya kesitsel çalışmalar olmuştur. İnsanlarda yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler ise halen kısıtlıdır (104).

Diyetle alınan AGE'lerin antropometrik ölçümlerin yanı sıra inflamatuvar ve diyabet ilişkili parametrelere etkisinin incelendiği çalışmalarda birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Harcourt ve ark. tarafından fazla kilolu erkek farelerle modellenmiş bir çalışmada, iki hafta sonunda gerek düşük gerek yüksek AGE'li diyetle

beslenen gruplarda BKİ ve vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik olmamıştır (105). Di Pino ve ark. tarafından prediyabetik hastalarda yürütülmüş 24 haftalık bir çalışmada ise, gerek düşük AGE'li diyetle gerek standart diyetle beslenen grupta, hem 12 hafta sonundaki ara değerlendirmede hem de 24 hafta sonunda beden kitle indeksinde düşme görülmüştür. Fakat gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (34). Sohoulı ve ark. tarafından yapılan meta analize göre, düşük AGE'li beslenme sonucunda izlem süresinden bağımsız olarak beden kitle indeksinde azalma meydana gelmektedir. Bununla birlikte bel çevresi ölçümlerinde katılımcının obezite derecesinden olmasından bağımsız olarak düşük AGE'li diyet sonucunda azalma görülmektedir (106). Bizim çalışmamızda ise 2 haftalık süre sonunda hem hasta hem kontrol grubunda vücut ağırlığı ve BKİ azalmış, fakat uzun dönemde diyabet grubunda bel çevresi; kontrol grubunda ise vücut ağırlığı, BKİ, VYO ve BKO'da artış gözlemlenmiştir. Ayrıca diyabetli hasta grubunda bel çevresi 2. haftada azalırken, uzun dönemde ilave bir azalma saptanmamıştır. Dolayısıyla sonuçların uzun dönemde kalıcı olmadığı görülmektedir. Diyet uyumu ile korelasyonu incelendiğinde ise tüm katılımcılarda uzun dönemde diyet uyum puanının yüksek olması ile vücut ağırlığı ve BKİ'de artış arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Diyetteki AGE miktarı ile KB ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde, 1775 katılımcının besin sıklığı anketi üzerinden değerlendirildiği Tahran Lipid ve Glukoz Çalışması'nda (TLGS) yüksek AGE alımı ile hipertansiyon arasında hem kadınlarda hem erkeklerde pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (107). Bizim çalışmamızda ise kısa dönemde hastaların KB'de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmazken uzun dönemde kontrol grubunda ortalama KB yükselmiştir. İnflamatuvar parametreler ve kronik hastalık belirteçlerinin değişimini inceleyen çalışmalara bakıldığında Semba ve ark.'ın çalışmasında 6 hafta boyunca bir gruba yüksek bir gruba düşük AGE'li diyet uygulandıktan sonra CRP' de anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, total kolesterol ve HDL-kolesterolde de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. LDL-kolesterol değerinde ise 6 hafta sonunda düşük AGE'li beslenen grupta yükselme olmuş fakat yüksek AGE alan grupta anlamlı bir fark gözlenmemiştir (108). Vlassara ve ark. tarafından 24 sigara içmeyen diyabetli hastanın 2 ve 6 haftalık sonuçlarının gözlemlendiği çalışmada ise 2 haftalık süre sonunda glukoz kontrolünde, kolesterol ve triglisrid değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Altı hafta sonunda açlık glisemisi hafif azalmış olsa da HbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (109). Cai ve ark.'ın MG'den zengin besleyerek takip ettikleri obez olmayan fareler ile yaptıkları çalışmada, 2 hafta sonunda adipozite, insülin direnci ve inflamatuvar belirteçlerde yükselme gözlenmiştir (110). Baye ve ark. tarafından yapılmış meta-analize göre, düşük AGE'li diyetle beslenmek izlem süresinden

bağımsız olarak insülin direncini iyileştirmektedir. Bunun yanı sıra, bazal insülin düzeyi yüksek olanlarda insülinde düşüşe de yol açmaktadır. Fakat düşük AGE' li beslenme, açlık plazma glukoza ve HbA1C'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. LDL-kolesterol düzeyleri diyabetli gruplarda izlem süresinden bağımsız olarak düşmekle birlikte, total kolesterol değerleri diyabeti olmayan gruplarda anlamlı şekilde azalmaktadır (111). Başka bir derlemede ise uzun süreli AGE'den fakir beslenmenin insülin direnci ve LDL-kolesterol düzeyini düşürdüğü belirtilmektedir (112). Bizim çalışmamızda; 15 günlük izlem sonunda diyabetli grupta anlamlı bir değişim saptanmamış, sağlıklı grupta ise APG, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve CRP değerleri anlamlı şekilde düşmüştür. Üç ay sonundaki kontrolde ise diyabetli grupta yine anlamlı bir değişim belirlenmemiş, kontrol grubunda CRP, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL- kolesterol düşerken APG ve trigliserid düzeyleri yükselmiştir.

Diyetle tüketilen AGE'lerin serum AGE değerlerine olan katkısı oldukça tartışmalıdır. Örneğin Degen ve ark., diyetten gelen metilglioksalin metabolik geçişini araştırdıkları çalışmada, bu molekülün gastrointestinal sistemdeki amino grupları ile hızlı reaksiyonu nedeniyle dolaşıma geçemediğini bildirmişlerdir (113). Bu nedenle diyetten gelen MG düzeyinin kandaki etkisinin ihmal edilebilir seviyede olduğu ileri sürülmektedir. Sağlıklı bireylerde serbest CML'nin dolaşımdaki düzeylerinde bir etki görülmesi için ise ancak son 24 saat içerisindeki AGE tüketiminin etkili olabileceği de bir başka görüştür (24). Buna karşılık birçok otöre göre beslenme ile alınan moleküller, vücuttaki AGE havuzunun oluşmasında önemli bir ekzojen kaynak oluşturmaktadır (25,67,109,110).

Gerek yiyeceklerde gerekse vücuttaki AGE düzeylerini inceleyen çalışmalarda en sık kullanılan molekül CML'dir. CML emilimi, metabolizması ve vücuttan atılmasını inceleyen Delgado-Andrade'ye göre, molekül serbest formunda intestinal sistemden basit difüzyonla emilmekte ve bu emilimle birlikte fekal ya da üriner ekskresyonu oral yoldan alım miktarından etkilenmektedir (36). Birlouez-Aragon ve ark.'ın 62 sağlıklı gönüllü ile yürüttükleri çalışmada, bir gruba düşük AGE içeren bir gruba ise standart Fransız beslenmesi ile uyumlu diyet vermişlerdir. Dört hafta süren çalışma boyunca diyet içerikleri standardize edilmekle birlikte pişirme metodları değiştirilerek katılımcılara bu yemekler sunulmuştur. AGE ölçümü CML üzerinden yapılmıştır. Bu çalışmada yüksek AGE içeren gıdalarla beslenen gruptakındaki CML seviyesi anlamlı şekilde yükselmiştir (114). Uribarri ve ark.'ın 189 diyaliz hastasının beslenme kayıtlarındaki AGE miktarı tahminlerinden yola çıkarak elde ettikleri verilerde de serum CML değerlerinin alınan AGE miktarı ile korele olduğu görülmüştür (102). Buna benzer bir başka sonuç Vlassara ark. tarafından yürütülmüş araştırmada da elde edilmiştir (109). Bir diğer

çalışmada ise 172 sağlıklı gönüllünün beslenme kayıtlarına göre serum AGE değerlerinin ölçülmüş, diyetle alınan AGE düzeyi ile serum CML ve MG değerlerinde ilişki saptanmıştır (115). Buna karşılık Semba ve ark. çalışmasında 6 haftalık düşük AGE içeren diyet sonrasında serum CML düzeyleri azalmakla birlikte, yüksek AGE ile beslenen grupta buna paralel bir artış gözlenmemiştir (108). Piroddi ve ark. tarafından kronik böbrek yetersizliği hastalarının diyet kayıtları ile serum CML düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada da diyetdeki CML miktarının serum seviyesini etkilemediği sonucuna varılmıştır (39). Nomi ve ark. ise 9 kişide 10 saatlik açlık sonrasında ve yüksek AGE'li bir öğünden 120 ve 180 dk sonra serum AGE değerlerini incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre öğün sonrası MG değerleri yükselmiş fakat CML ve CEL değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (116). Bizim çalışmamızda da, diyabetli hastalarda kısa dönemde total AGE ve CML düzeyleri azalmış olmakla birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Fakat MG düzeyi anlamlı şekilde yükselmiştir. Kontrol grubunda ise AGE, CML, MG ve sRAGE değerlerinde düşme görülmüştür. Uzun dönemde ise hastalarda CML düşmüş, MG artmıştır. Kontrol grubunun uzun dönemde AGE ilişkili değerlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. sRAGE değerleri her iki grupta uzun ya da kısa dönemde anlamlı derecede değişiklik göstermemiştir.

5.3. Çalışmamızın zayıf ve güçlü yönleri

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Literatürdeki AGE düzeyini ölçen diyet müdahaleli araştırmalarda; küçük örnekleme yapılmasının, izlem ve katılımcı görüşmelerinin kısıtlı olmasının, yetersiz randomizasyonun ve diyet kayıtlarındaki aksaklıkların, araştırma kalitesini düşürebildiği görülmüştür (26). Bizim çalışmamızda da örneklem sayısı görece küçüktür. Her ne kadar 3 günlük diyet kayıtları ile diyet uyumu yorumlanmışsa da kayıtlarda 3 ay gibi bir sürede olabilen aksamalar uzun dönem verilerini yorumlamayı zorlaştırmıştır. Uzun dönemde hastaların diyet uyumunda kısa döneme göre zorlaşmıştır. Hastaların beslenme düzeni açısından verilmiş beslenme eğitimi doğrultusunda genel prensipler çerçevesinde bir plan oluşturmuştur. Türk yemeklerinin içerdiği AGE miktarları ile ilgili yeterli bir bilgi olmaması nedeniyle, hastaların genel yaklaşıma uygun beslenmesi ile uyum yorumlanmıştır. Standard bir menü düzenlenen çalışmalara kıyasla çalışmamızda hastaların aldıkları AGE miktarı tamamen bireysel uyumla ilişkili olduğundan sonuçlar yeterince kesin olmamaktadır.

Bununla birlikte çalışmamızın güçlü yanları bulunmaktadır. Literatürde ileri glikasyon son ürünlerinin diyetle ilişkisini incelemiş olan çalışmalar genellikle hayvan deneyleri üzerinden olup insanlarla yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Ülkemizdeki bu alanda

yapılan ilk diyetle müdahale çalışmasıdır. Çalışmamızda diyabetik bireylerlesağlıklı bireylerin antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreleri ve AGE ilişkili değerleri hem iki grup arasında hem de beslenme eğitimi sonrası kısa ve uzun dönemler arasında kıyaslanmaktadır. Bu bakımdan sağlıklı bireylerin AGE düzeyleri hakkında da bilgi veriyor olmakla birlikte bu grubun diyet uyumunu ve diyetin etkilerini de izleme olanağı sunmaktadır. Sonuç olarak, günümüzde başta diyabet olmak üzere kronik hastalıkların önlenmesi ve mevcut hastalığın komplikasyonlarının yavaşlatılması için; hastalara sağlıklı beslenme prensipleri kazandırmanın önemi otoritelerce vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü'nün kronik hastalıklardan korunma önerileri halen kalori kısıtlaması ile şeker, yağ ve tuzdan fakir beslenme şeklindedir. Yapılmış çalışmalarda, diyetle AGE' lerin azaltılması gerek dokularda birikimin önlenmesi gerekse reseptör aracılı olan veya olmayan yollardan inflamatuvar yolların aktivasyonu sebepli doku hasarlanmasının önüne geçilmesi bakımından faydalı görülmektedir. Diyabetik hastaların yanı sıra sağlıklı kişilerde de diyetle alınan AGE' lerin kronik hastalık riski açısından önemini netleştirmek üzere daha fazla katılımcı ile randomize kontrollü çalışmalar yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi Med J. Nisan 2002;23(4):373-8.
2. World Health Organization. Diabetes, Fact Sheeth. 2017.
3. Chamnan P, Simmons RK, Forouhi NG, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, vd. Incidence of Type 2 Diabetes Using Proposed HbA1c Diagnostic Criteria in the European Prospective Investigation of Cancer–Norfolk Cohort. Diabetes Care. Nisan 2011;34(4):950-6.
4. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet. [İnternet]. WHO; 2018. Erişim adresi: file:///C:/Users/Admin/Zotero/storage/MT4GZH73/obesity-and-overweight.html
5. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. Oman Med J. Temmuz 2012;27(4):269-73.
6. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, vd. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 01 Eylül 2002;25(9):1551-6.
7. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, vd. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. Şubat 2013;28(2):169-80.
8. Luévano-Contreras C, Garay-Sevilla ME, Wrobel K, Malacara JM, Wrobel K. Dietary advanced glycation end products restriction diminishes inflammation markers and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Biochem Nutr. Ocak 2013;52(1):22-6.
9. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, vd. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. J Am Diet Assoc. Haziran 2010;110(6):911-916.e12.
10. Goldberg T, Cai W, Peppia M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, vd. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. J Am Diet Assoc. Ağustos 2004;104(8):1287-91.
11. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Physiol Bethesda Md. 01 Mart 2018;33(2):138-50.
12. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, vd. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 30 Ağustos 2020;21(17):E6275.
13. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. Aralık 2006;444(7121):860-7.

14. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, vd. β -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment. *Diabetes Care*. 01 Haziran 2014;37(6):1751-8.
15. Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 09 Ağustos 2019;19(9):81.
16. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, vd. The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: bridging association and causality. *Cell Metab*. 04 Eylül 2018;28(3):337-52.
17. Chen JH, Lin X, Bu C, Zhang X. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutr Metab*. 10 Ekim 2018;15:72.
18. Fournet M, Bonté F, Desmoulière A. Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging. *Aging Dis*. Ekim 2018;9(5):880-900.
19. Botros N, Sluik D, van Waateringe RP, de Vries JHM, Geelen A, Feskens EJM. Advanced glycation end-products (AGEs) and associations with cardio-metabolic, lifestyle, and dietary factors in a general population: the NQplus study. *Diabetes Metab Res Rev*. Temmuz 2017;33(5).
20. Ansari NA, Dash D. Amadori glycated proteins: role in production of autoantibodies in diabetes mellitus and effect of inhibitors on non-enzymatic glycation. *Aging Dis*. Şubat 2013;4(1):50-6.
21. Salazar J, Navarro C, Ortega Á, Nava M, Morillo D, Torres W, vd. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 06 Temmuz 2021;18(14):7236.
22. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim JJ. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*. 17 Aralık 2019;9(12):888.
23. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Mol Metab*. Nisan 2014;3(2):94-108.
24. Guilbaud A, Niquet-Leridon C, Boulanger E, Tessier FJ. How Can Diet Affect the Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Human Body? *Foods Basel Switz*. 06 Aralık 2016;5(4):E84.
25. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, vd. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10 Haziran 1997;94(12):6474-9.
26. Nowotny K, Schröter D, Schreiner M, Grune T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res Rev*. Kasım 2018;47:55-66.
27. Scheijen LJLM, Clevers E, Engelen L, Dagnelie PC, Brouns F, Stehouwer CDA, vd. Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-

performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food Chem.* 01 Ocak 2016;190:1145-50.

28. Chen G, Smith JS. Determination of advanced glycation endproducts in cooked meat products. *Food Chem.* 01 Şubat 2015;168:190-5.

29. Kislinger T, Humeny A, Pischetsrieder M. Analysis of protein glycation products by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Curr Med Chem.* Ağustos 2004;11(16):2185-93.

30. Wellner A, Huettl C, Henle T. Formation of Maillard Reaction Products during Heat Treatment of Carrots. *J Agric Food Chem.* 27 Temmuz 2011;59(14):7992-8.

31. Zhang Q, Wang Y, Fu L. Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* Eylül 2020;19(5):2559-87.

32. Ames JM. Evidence against dietary advanced glycation endproducts being a risk to human health. *Mol Nutr Food Res.* Eylül 2007;51(9):1085-90.

33. Henle T. AGEs in foods: do they play a role in uremia? *Kidney Int Suppl.* Mayıs 2003;(84):S145-147.

34. Di Pino A, Currenti W, Urbano F, Mantegna C, Purrazzo G, Piro S, vd. Low advanced glycation end product diet improves the lipid and inflammatory profiles of prediabetic subjects. *J Clin Lipidol.* Eylül 2016;10(5):1098-108.

35. Sharma C, Kaur A, Thind SS, Singh B, Raina S. Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol.* Aralık 2015;52(12):7561-76.

36. Delgado-Andrade C. Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food Funct.* 20 Ocak 2016;7(1):46-57.

37. Davis K, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Adams-Huet B, Imrhan V. Contribution of dietary advanced glycation end products (AGE) to circulating AGE: Role of dietary fat. *Br J Nutr.* 22 Eylül 2015;114:1-10.

38. Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro GM, Camargo A, Jimenez-Lucena R, Delgado-Lista J, Marin C, vd. Dietary fat quantity and quality modifies advanced glycation end products metabolism in patients with metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res.* Ağustos 2017;61(8).

39. Piroddi M, Palazzetti I, Quintaliani G, Pilolli F, Montaldi M, Valentina V, vd. Circulating levels and dietary intake of the advanced glycation end-product marker carboxymethyl lysine in chronic kidney disease patients on conservative predialysis therapy: a pilot study. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* Temmuz 2011;21(4):329-39.

40. Vlassara H, Uribarri J. Glycooxidation and diabetic complications: modern lessons and a warning? *Rev Endocr Metab Disord.* Ağustos 2004;5(3):181-8.

41. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, vd. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol.* Ekim 2013;60:10-37.
42. Yaylayan VA, Haffenden L, Chu FL, Wnorowski A. Oxidative pyrolysis and postpyrolytic derivatization techniques for the total analysis of maillard model systems: investigation of control parameters of maillard reaction pathways. *Ann N Y Acad Sci.* Haziran 2005;1043:41-54.
43. Shen CY, Lu CH, Wu CH, Li KJ, Kuo YM, Hsieh SC, vd. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Molecules.* 27 Kasım 2020;25(23):5591.
44. Starowicz M, Zieliński H. Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation by High Antioxidant-Leveled Spices Commonly Used in European Cuisine. *Antioxidants.* 15 Nisan 2019;8(4):100.
45. Talaei B, Amouzegar A, Sahranavard S, Hedayati M, Mirmiran P, Azizi F. Effects of Cinnamon Consumption on Glycemic Indicators, Advanced Glycation End Products, and Antioxidant Status in Type 2 Diabetic Patients. *Nutrients.* 08 Eylül 2017;9(9):E991.
46. Sato T, Shimogaito N, Wu X, Kikuchi S, Yamagishi S ichi, Takeuchi M. Toxic advanced glycation end products (TAGE) theory in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* Temmuz 2006;21(3):197-208.
47. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* Ekim 2005;289(4):F645-659.
48. Leng H, Reyes MJ, Dong NX, Wang X. EFFECT OF AGE ON MECHANICAL PROPERTIES OF THE COLLAGEN PHASE IN DIFFERENT ORIENTATIONS OF HUMAN CORTICAL BONE. *Bone.* Ağustos 2013;55(2):288-91.
49. Wang X, Bank RA, TeKoppele JM, Agrawal CM. The role of collagen in determining bone mechanical properties. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* Kasım 2001;19(6):1021-6.
50. Asadipooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *J Endocr Soc.* 01 Ekim 2019;3(10):1799-818.
51. Xue J, Rai V, Singer D, Chabierski S, Xie J, Reverdatto S, vd. Advanced Glycation End Product Recognition by the Receptor for AGEs. *Structure.* Mayıs 2011;19(5):722-32.
52. Thornalley PJ, Battah S, Ahmed N, Karachalias N, Agalou S, Babaei-Jadidi R, vd. Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochem J.* 01 Kasım 2003;375(Pt 3):581-92.

53. Lu C, He JC, Cai W, Liu H, Zhu L, Vlassara H. Advanced glycation endproduct (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10 Ağustos 2004;101(32):11767-72.
54. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation endproducts: from precursors to RAGE: round and round we go. *Amino Acids*. Nisan 2012;42(4):1151-61.
55. Prasad K. Is there any evidence that AGE/sRAGE is a universal biomarker/risk marker for diseases? *Mol Cell Biochem*. Ocak 2019;451(1-2):139-44.
56. Prasad K, Mishra M. AGE-RAGE Stress, Stressors, and Antistressors in Health and Disease. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc*. Mart 2018;27(1):1-12.
57. Ali A, Iqbal F, Taj A, Iqbal Z, Amin MJ, Iqbal QZ. Prevalence of Microvascular Complications in Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes. *Pak J Med Sci*. 2013;29(4):899-902.
58. Dunn WB, Goodacre R, Neyses L, Mamas M. Integration of metabolomics in heart disease and diabetes research: current achievements and future outlook. *Bioanalysis*. Ekim 2011;3(19):2205-22.
59. Takenaka K, Yamagishi S ichi, Matsui T, Nakamura K, Imaizumi T. Role of advanced glycation end products (AGEs) in thrombogenic abnormalities in diabetes. *Curr Neurovasc Res*. Şubat 2006;3(1):73-7.
60. Yamagishi S ichi, Matsui T. Smooth muscle cell pathophysiology and advanced glycation end products (AGEs). *Curr Drug Targets*. Temmuz 2010;11(7):875-81.
61. Suga T, Iso T, Shimizu T, Tanaka T, Yamagishi S ichi, Takeuchi M, vd. Activation of receptor for advanced glycation end products induces osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(8):670-83.
62. Setter SM, Campbell RK, Cahoon CJ. Biochemical pathways for microvascular complications of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. Aralık 2003;37(12):1858-66.
63. Filla LA, Edwards JL. Metabolomics in diabetic complications. *Mol Biosyst*. 2016;12(4):1090-105.
64. Ahmed N. Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. Ocak 2005;67(1):3-21.
65. Vlassara H, Striker GE. Advanced Glycation Endproducts in Diabetes and Diabetic Complications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Aralık 2013;42(4):697-719.
66. Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R, Archer DB, Vlassara H. Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *Am J Pathol*. Şubat 1997;150(2):523-31.
67. Peppia M, Vlassara H. Advanced glycation end products and diabetic complications: A General overview. *HORMONES*. 15 Ocak 2005;4(1):28-37.

68. Akın S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 01 Ekim 2020;14(5):431-4.
69. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, vd. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. Temmuz 2016;32(7):1243-52.
70. Abdulghani HM, AlRajeh AS, AlSalman BH, AlTurki LS, AlNajashi NS, Irshad M, vd. Prevalence of diabetic comorbidities and knowledge and practices of foot care among diabetic patients: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2018;11:417-25.
71. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2018. 10. bs. Ankara: TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ; 2018.
72. Macek P, Biskup M, Terek-Derszniak M, Stachura M, Krol H, Gozdz S, vd. <p>Optimal Body Fat Percentage Cut-Off Values in Predicting the Obesity-Related Cardiovascular Risk Factors: A Cross-Sectional Cohort Study</p>. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 12 Mayıs 2020;13:1587-97.
73. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 16 Mart 2015;5(1):194-222.
74. Mitsuhashi T, Vlassara H, Founds HW, Li YM. Standardizing the immunological measurement of advanced glycation endproducts using normal human serum. *J Immunol Methods*. 22 Ağustos 1997;207(1):79-88.
75. Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced Glycation End Products: Building on the Concept of the “Common Soil” in Metabolic Disease. *Endocrinology*. 01 Ocak 2020;161(1):bqz006.
76. Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, Yasuda T, Kawano K, Tsukada Y. Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. Ağustos 1998;41(2):131-7.
77. Scheijen LJ, Schalkwijk CG. Quantification of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in blood and plasma by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: evaluation of blood specimen. *Clin Chem Lab Med*. 01 Ocak 2014;52(1):85-91.
78. Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P, Hanssen KF. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*. Eylül 1999;22(9):1543-8.
79. Okura T, Ueta E, Nakamura R, Fujioka Y, Sumi K, Matsumoto K, vd. High Serum Advanced Glycation End Products Are Associated with Decreased Insulin Secretion in Patients with Type 2 Diabetes: A Brief Report. *J Diabetes Res*. 12 Haziran 2017;2017:e5139750.

80. Wang Z, Jiang Y, Liu N, Ren L, Zhu Y, An Y, vd. Advanced glycation end-product N ϵ -carboxymethyl-Lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes. *Atherosclerosis*. Nisan 2012;221(2):387-96.
81. Vlassara H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev*. Aralık 2001;17(6):436-43.
82. Yaffe K, Lindquist K, Schwartz AV, Vitartas C, Vittinghoff E, Satterfield S, vd. Advanced glycation end product level, diabetes, and accelerated cognitive aging. *Neurology*. 04 Ekim 2011;77(14):1351-6.
83. Jerums G, Panagiotopoulos S, Forbes J, Osicka T, Cooper M. Evolving concepts in advanced glycation, diabetic nephropathy, and diabetic vascular disease. *Arch Biochem Biophys*. 01 Kasım 2003;419(1):55-62.
84. Gaens KHJ, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG. Advanced glycation endproducts and its receptor for advanced glycation endproducts in obesity. *Curr Opin Lipidol*. Şubat 2013;24(1):4-11.
85. Tahara N, Yamagishi SI, Matsui T, Takeuchi M, Nitta Y, Kodama N, vd. Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independent correlates of insulin resistance in nondiabetic subjects. *Cardiovasc Ther*. Şubat 2012;30(1):42-8.
86. Tan KCB, Shiu SWM, Wong Y, Tam X. Serum advanced glycation end products (AGEs) are associated with insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*. Temmuz 2011;27(5):488-92.
87. Kostolanská J, Jakus V, Barák L. HbA1c and serum levels of advanced glycation and oxidation protein products in poorly and well controlled children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. Mayıs 2009;22(5):433-42.
88. Xiong W, Zhou Z, Zhang X. Hypoglycemic Drugs and Advanced Glycation End products. *ARC J Diabetes Endocrinol* [İnternet]. 2019 [a.yer 04 Aralık 2021];5(1). Erişim adresi: <https://www.arcjournals.org/pdfs/ajde/v5-i1/2.pdf>
89. Kitahara Y, Takeuchi M, Miura K, Mine T, Matsui T, Yamagishi S. Glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs). A novel biomarker of postprandial hyperglycaemia in diabetic rats. *Clin Exp Med*. Eylül 2008;8(3):175-7.
90. Nenna A, Nappi F, Avtaar Singh SS, Sutherland FW, Di Domenico F, Chello M, vd. Pharmacologic Approaches Against Advanced Glycation End Products (AGEs) in Diabetic Cardiovascular Disease. *Res Cardiovasc Med*. Mayıs 2015;4(2):e26949.
91. Prasad K, Tiwari S. Therapeutic Interventions for Advanced Glycation-End Products and its Receptor- Mediated Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2017;23(6):937-43.
92. Nakamura I, Oyama J ichi, Komoda H, Shiraki A, Sakamoto Y, Taguchi I, vd. Possible effects of glimepiride beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol*. 14 Ocak 2014;13:15.

93. Zhao Z, Zhao C, Zhang XH, Zheng F, Cai W, Vlassara H, vd. Advanced glycation end products inhibit glucose-stimulated insulin secretion through nitric oxide-dependent inhibition of cytochrome c oxidase and adenosine triphosphate synthesis. *Endocrinology*. Haziran 2009;150(6):2569-76.
94. Beisswenger PJ. Methylglyoxal in diabetes: link to treatment, glycaemic control and biomarkers of complications. *Biochem Soc Trans*. Nisan 2014;42(2):450-6.
95. Borg DJ, Forbes JM. Targeting advanced glycation with pharmaceutical agents: where are we now? *Glycoconj J*. Ağustos 2016;33(4):653-70.
96. Lee TI, Kao YH, Chen YC, Huang JH, Hsu MI, Chen YJ. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-sitagliptin modulates calcium dysregulation, inflammation, and PPARs in hypertensive cardiomyocytes. *Int J Cardiol*. 15 Ekim 2013;168(6):5390-5.
97. Matsui T, Nishino Y, Takeuchi M, Yamagishi S ichi. Vildagliptin blocks vascular injury in thoracic aorta of diabetic rats by suppressing advanced glycation end product-receptor axis. *Pharmacol Res*. Mayıs 2011;63(5):383-8.
98. Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, Maeda S, Nishino Y, Takeuchi M, vd. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression. *Am J Pathol*. Ocak 2013;182(1):132-41.
99. Nguyen DV, Linderholm A, Haczku A, Kenyon N. Glucagon-like peptide 1: A potential anti-inflammatory pathway in obesity-related asthma. *Pharmacol Ther*. Aralık 2017;180:139-43.
100. Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Kashani F, Roohani S, vd. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. *Redox Biol*. Ekim 2017;13:370-85.
101. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1.
102. Uribarri J, Peppia M, Cai W, Goldberg T, Lu M, Baliga S, vd. Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Eylül 2003;42(3):532-8.
103. Luévano-Contreras C, Durkin T, Pauls M, Chapman-Novakofski K. Development, relative validity, and reliability of a food frequency questionnaire for a case-control study on dietary advanced glycation end products and diabetes complications. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;
104. Clarke RE, Dordevic AL, Tan SM, Ryan L, Coughlan MT. Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 01 Mart 2016;8(3):125.
105. Harcourt BE, Sourris KC, Coughlan MT, Walker KZ, Dougherty SL, Andrikopoulos S, vd. Targeted reduction of advanced glycation improves renal function in obesity. *Kidney Int*. Temmuz 2011;80(2):190-8.

106. Sohoulı MH, Sharifi-Zahabi E, Lari A, Fatahi S, Shidfır F. The impact of low advanced glycation end products diet on obesity and related hormones: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 17 Aralık 2020;10(1):22194.
107. Mirmiran P, Yousefi R, Mottaghi A, Azizi F. Advanced glycation end products and risk of hypertension in Iranian adults: Tehran lipid and glucose study. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 30 Mayıs 2018;23:43.
108. Semba RD, Gebauer SK, Baer DJ, Sun K, Turner R, Silber HA, vd. Dietary intake of advanced glycation end products did not affect endothelial function and inflammation in healthy adults in a randomized controlled trial. *J Nutr.* Temmuz 2014;144(7):1037-42.
109. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, vd. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 Kasım 2002;99(24):15596-601.
110. Cai W, Gao QD, Zhu L, Peppı M, He C, Vlassara H. Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction. *Mol Med Camb Mass.* Temmuz 2002;8(7):337-46.
111. Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, Moran LJ, de Courten B. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep.* 23 Mayıs 2017;7:2266.
112. Kellow NJ, Savige GS. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* Mart 2013;67(3):239-48.
113. Degen J, Vogel M, Richter D, Hellwig M, Henle T. Metabolic Transit of Dietary Methylglyoxal. *J Agric Food Chem.* 30 Ekim 2013;61(43):10253-60.
114. Birlouez-Aragon I, Saavedra G, Tessier FJ, Galinier A, Ait-Ameur L, Lacoste F, vd. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Am J Clin Nutr.* Mayıs 2010;91(5):1220-6.
115. Uribarri J, Cai W, Peppı M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, vd. Circulating Glycotoxins and Dietary Advanced Glycation Endproducts: Two Links to Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Nisan 2007;62(4):427-33.
116. Nomi Y, Kudo H, Miyamoto K, Okura T, Yamamoto K, Shimohiro H, vd. Free advanced glycation end product distribution in blood components and the effect of genetic polymorphisms. *Biochimie.* 01 Aralık 2020;179:69-76.

HAM VERİLER

FORMLAR**TAKİP FORMU****İLK MUAYENE****TARİH:**

İsim:

Dosya no:

Tel no:

Protokol:

Y Kadın

☐ Erkek

Yaş:

Diyabet yaşı:

Diyabet süresi :

Gelişinde

Kan Basıncı:

Boy:

Kilo:

BKİ:

Bel çevresi:

Kalça çevresi:

BKO:

Vücut Yağ Oranı:

Laboratuvar:

Glukoz:

HbA1C:

İnsülin:

C-peptid:

Total Kol:

HDL-K:

LDL-K:

VLDL-K:

Trigliserid:

CRP:

1,5-AG:

AGE:

CML:

MG:

sRAGE:

1.VİZİT**TARİH:**

İsim:

Dosya no:

Tel no:

Protokol:

Kan Basıncı:

Boy:

Kilo:

BKİ:

Bel çevresi:

Kalça çevresi:

BKO:

Vücut Yağ Oranı:

Laboratuvar:

Glukoz:

HbA1C:

İnsülin:

C-peptid:

Total Kol:

HDL-K:

LDL-K:

VLDL-K:

Trigliserid:

CRP:

1,5-AG:

AGE:

CML:

MG:

sRAGE:

DİYETE UYUM PUANI :

PIŞIRME YÖNTEMLERİ SIKLIĞI / HAFTA:

KAVURMA:

KIZARTMA:

FIRIN:

2. VİZİT**TARİH:**

İsim:

Dosya no:

Tel no:

Protokol:

Kan Basıncı:

Boy:

Kilo:

BKİ:

Bel çevresi:

Kalça çevresi:

BKO:

Vücut Yağ Oranı:

Laboratuvar:

Glukoz:

HbA1C:

İnsülin:

C-peptid:

Total Kol:

HDL-K:

LDL-K:

VLDL-K:

Trigliserid:

CRP:

1,5-AG:

AGE:

CML:

MG:

sRAGE:

DİYETE UYUM PUANI :

PIŞIRME YÖNTEMLERİ SIKLIĞI / HAFTA:

KAVURMA:

KIZARTMA:

FIRIN:

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TİP2 DİYABETLİ BİREYLERDE BESLENME EĞİTİMİNİN SERUM
İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ, GLUKOZ VE LİPİD
METABOLİZMASI İLE ANTROPOMETRİK PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 9	% 5	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Istanbul Medipol Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
4	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
5	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

www.ichastaliklarihemsireligi.com

