

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

**DIYABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN BİREYLERDE SERUM
İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGEs) İLE BESLENME
DURUMLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dyt. Sedat ARSLAN

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

“Belki hiç birşey yolunda gitmedi. Ama hiçbir şey de beni yolumdan etmedi!” cümlesi bu tezin hikayesini güzel özetleyen bir cümle. Uzun bir yolculuğun sonunda ulaşılan güzel bir hediye benim için...

Bu uzun yolculuğumuzda sabır, anlayış, hoşgörüsü ile her zaman yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Gülhan SAMUR’a,

Tez izleme komitesinde görev alarak değerli katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Aylin AYZAZ ve Prof. Dr. Hilal YILDIRAN’a,

Çalışmanın gerçekleşmesinde destekleri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarından Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR’a,

Tez çalışmamın her aşamasında yol arkadaşlığı ettiğim Dr. Dila KIRAĞI’ya,

Çalışmamın gerçekleşmesinde lojistik destek sağlayan Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Botanik Anabilim dalı ekibine, Dr. Ceren Arıtuluk ve Prof. Dr. İrem ÇANKAYA’ya

Tez çalışmam süresince destekleri için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü’ndeki hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Her an desteklerini, enerjilerini evlatlarından eksik etmeyen, sıkıntılı anlarda hep yanımda olarak bu zorlu süreci daha kolay atlatmamı sağlayan değerlilerim babam Orhan ARSLAN, anneciğim Güllüzar ARSLAN, canım kardeşim Betül ARSLAN, sevgili Vedat ARSLAN ve yengem Sabriye ARSLAN’a

Tez çalışmam sırasında hayatımıza giren dünyalar tatlısı yeğenim Asel Mira ARSLAN’a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Araş. Gör. Sedat ARSLAN

ÖZET

Arslan, S., Diyabetik Makula Ödemi Olan Bireylerde Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) İle Beslenme Durumları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2020. Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik retinopatinin tüm evrelerinde görülebilen, görme bozukluklarına ve körlüğe sebep olan bir hastalıktır. Kötü yönetilen diyabetin retinopatiye yol açma olasılığı daha yüksektir ve beslenme tedavisiyle glisemik kontrolü iyileştirmenin, diyabetik retinopatinin önlenmesinde etkili olduğu belirtilmiştir. Kötü glisemik kontrollü hastalarda endojen AGEs üretimi gerçekleştiği gibi dışarıdan besinlerle diyet AGE (dAGE) alımı da gerçekleşmektedir. Bu çalışma, diyabetik bireylerde serum AGEs, çözünebilir AGE reseptörü (sRAGE) ve bireylerin dAGE alımları ile DMÖ arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen DMÖ tanısı almamış 40 diyabetli birey (14 erkek, 26 kadın) ve DMÖ tanısı almış 50 birey (20 erkek, 30 kadın) olmak üzere toplam 90 tip-2 diyabetik birey ile yapılmıştır. Optik koherens tomografi (OKT) ile santral foveal kalınlık (SFK) muayenesi yapılan bireylere sosyodemografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, besin tüketim miktarlarını ve sıklıklarını değerlendirmeye yönelik anket formu uygulanarak diyet toplam antioksidan kapasitesi ve glisemik indeks ile yükü hesaplanmış, antropometrik ölçümleri (bel, kalça, boyun, ağırlık, boy) ve fiziksel aktivite kayıtları alınmıştır. Bireylerden alınan serum örneklerinde AGEs (karboksimetil lizin (CML)), sRAGE düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir. DMÖ grubunun yaş ortalaması $62,6 \pm 8,4$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $58,7 \pm 7,8$ yıl olarak belirlenmiştir. DMÖ grubunun AGEs düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre AGEs düzeylerindeki bir birimlik artış DMÖ riskini 1,22 kat arttırmaktadır ($p < 0,05$). sRAGE düzeyleri DMÖ grubunda daha yüksek bulunmuştur ancak gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Diyetle AGEs alımı DMÖ grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). dAGE alımındaki bir birimlik artışın DMÖ riskini 1,24 kat arttırdığı saptanmıştır ($p < 0,05$). Vaka grubunda diyet glisemik indeksi ile dAGE arasında önemli bir ilişki bulunmazken ($p > 0,05$) diyet glisemik yük (GY) ile dAGE arasında düşük orta derecede pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,333$ $p = 0,018$). DMÖ grubunun boyun çevresi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve ($p < 0,05$). Boyun çevresi (OR:1,24, GA:1,08-1,41; $p < 0,001$) ve bel çevresindeki (OR:1,06, $p < 0,05$) artışların DMÖ riskini arttırdığı saptanmıştır. Diyetin yüksek total antioksidan kapasitesinin olması DMÖ riskini 2,38 kat azalttığı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu çalışmada, DMÖ ile AGEs, dAGE, boyun çevresi ve bel çevresi arasında pozitif ilişki bulunurken sRAGE düzeyleri ile DMÖ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Özellikle diyabetli bireylerde dAGE alımının sınırlanması diyabet komplikasyonlarının gelişimini ve DMÖ'yü önlemek açısından etkili olabilir. Bu sonuçların geçerliliği için kontrollü beslenme müdahalelerini içeren çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik makula ödemi, ileri glikasyon son ürünleri, beslenme, çözünebilir ileri glikasyon son ürünleri reseptörleri, total oksidan seviye

ABSTRACT

Arslan, S., Evaluation of The Relationship Between Serum Advanced Glycation End Products (AGEs) And Nutritional Status In Individuals With Diabetic Macular Edema, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2020. Diabetic macular edema (DME) is a disease that can be seen at all stages of diabetic retinopathy, causing visual impairment and blindness. Uncontrolled (or poorly controlled) diabetes is more likely to cause retinopathy, and improving glycemic control with nutritional intake has been reported to be effective in preventing diabetic retinopathy. In patients with poor glycemic control, endogenous AGEs are produced. Also, dietary intake of exogenous AGE (dAGE) takes place along with nutrients. Therefore, this study was carried out with 90 type-2 diabetic individuals, 40 (14 male, 26 female) of whom were not diagnosed with DME and 50 (20 male, 30 female) individuals who were diagnosed with DME, followed up at the Department of Ophthalmology, Hacettepe University Faculty of Medicine to examine the relationship between serum AGEs, sRAGE and dAGE intake of individuals and DME disease. The individuals who underwent central foveal thickness (SFK) examination with optical coherence tomography (OCT) were administered a questionnaire to evaluate their sociodemographic characteristics, nutritional habits, dietary glycemic index, glycemic load and dietary total antioxidant capacity were calculated with food consumption records and food frequency questionnaire. Anthropometric measurements (waist, hips, height, weight, height) and physical activity records were taken. In serum samples from individuals, AGEs (carboxymethyl lysine (CML)), sRAGE levels were analyzed by ELISA method. The mean age of the DME group was 62.6 ± 8.4 , and the mean age of the control group was 58.7 ± 7.8 . AGEs levels of the DME group were found to be statistically significantly higher than the control group ($p < 0.05$). According to the logistic regression analysis results of our study, one unit increase in AGEs levels increases the risk of DME 1.22 times ($p < 0.05$). sRAGE levels were higher in the DME group, but there was no statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$). Dietary intake of AGEs intake was statistically significantly higher in the DME group ($p < 0.05$). It was found that one unit increase in dAGE intake increased the risk of DME by 1.24 times ($p < 0.05$). While there was no significant relationship between diet glycemic index and dAGE in the case group ($p > 0.05$), a low moderately positive correlation was found between dietary glycemic load (GL) and dAGE ($r = 0.333$ $p = 0.018$). Increases in the neck circumference (OR: 1.24, CI: 1,08-1,41; $p < 0.001$) and around the waist (OR: 1.06, $p < 0.05$) were found to increase the risk of DME disease. High total antioxidant capacity of the diet has been found to reduce the risk of DME by 2.38 times ($p < 0.001$). In this study, a positive correlation was found between DME and AGEs, dAGE, neck circumference, and waist circumference. In particular, limiting the intake of DAGE in individuals with diabetes may be effective in preventing the development of diabetes complications and DME. There was no significant relationship between sRAGE levels and DME. For the validity of these results, studies including controlled nutrition interventions are needed.

Key Words: Diabetic macular edema, advanced glycation end products, nutrition, soluble advanced glycation end products receptors, total oxidant status

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
1.1 Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Diabestes Mellitus	5
2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi	5
2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	6
2.1.3. Diabetes Mellitus Sınıflandırması	7
2.1.4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	7
2.2. Diyabetik Retinopati	8
2.2.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi	8
2.2.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri	9
2.2.3. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması	10
2.3. Diyabetik Makula Ödemi	11
2.3.1. Diyabetik Makula Ödemi Epidemiyolojisi	11
2.3.2. Diyabetik Makula Ödemi Risk Faktörleri	13
2.3.3. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflandırması	14
2.3.4. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi	14
2.3.5. Diyabetik Retinopati ve Klinik Anlamlı Makula Ödeminin İnsidansı ve Progresyonuna Etki Eden Faktörler	16
2.4. Diyabetik Retinopati ve Makula Ödeminin Patogenezi	20

2.4.1. Diyabetik Retinopati ve Makula Ödemi Patogenezinde Anatomik Lezyonlar	20
2.4.2. Diyabetik Retinopati ve Makula Ödemi Patogenezinde Biyokimyasal Mekanizmalar	21
2.4.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücrelere ve Dokulara Olumsuz Etkileri	24
2.4.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Retina Üzerine Etkileri	25
2.4.5. Oksidatif Stres Belirteçleri	26
2.4.6. Total Oksidatif Seviye (TOS)	26
2.4.7. Total Antioksidan Seviye (TAS)	27
2.4.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	27
2.4.9. Antioksidanlar ve Diyabet	27
2.4.10. Antioksidanlar ve Retina	27
2.5. AGEs, sRAGE, Diyet AGE ve Sağlık Üzerine Etkileri	28
2.5.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs)	28
2.5.2. Diyet AGE ve Vücutta AGE Birikimini Önlemede Diyetin Rolü	34
2.5.3. Serum RAGE (sRAGE)	40
3. BİREYLER VE YÖNTEM	45
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	45
3.2. Araştırmanın Genel Planı	46
3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	47
3.3.1. DMÖ Muayenesi	47
3.3.2. Anket Formu	47
3.3.3. Antropometrik Ölçümler	48
3.3.4. Besin Tüketim Durumunun Saptanması	48
3.3.5. Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Analizi	50
3.3.6 Verilerin İstatistiksel Açından Değerlendirilmesi	52
4. BULGULAR	53
4.1. Bireylere Ait Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi	53
4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları	58
4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Fiziksel Aktivite Durumları	61
4.4 Bireylerin Biyokimyasal Bulgularınının Değerlendirilmesi	67

4.5. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi	69
4.5.1. Besin Tüketim Sıklıklarının Değerlendirilmesi	69
4.5.2. Besin Tüketim Kayıtlarının Değerlendirilmesi	77
5. TARTIŞMA	92
5.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi	92
5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi	95
5.3. Bireylerin Fiziksel Aktivite ve Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	95
5.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi	97
5.5. AGEs, sRAGE ve dAGE ile DMÖ Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	98
5.6. Antioksidan Düzeyleri ve Alımları ile DMÖ Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	101
5.7. Beslenme ve DMÖ Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	104
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	109
6.1. Öneriler	114
7. KAYNAKLAR	115
8. EKLER	
EK 1. Etik Kurul Onayı	
EK 2. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu	
EK 3. Anket Formu	
EK 4. Orjinallik Ekran Çıktısı	
EK 5. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGEs	İleri Glikasyon Son Ürünleri
APG	Açlık Kan Glikozu
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CML	N ^e -(Carboxylmethyl)-L-Lysine
DAG	Diaçilgliserol
dAGE	Diyetle Alınan İleri Glikasyon Son Ürünleri
DCCT	Diyabeti Kontrol Ve Komplikasyonları Çalışması
DM	Diabetes Mellitus
DMÖ	Diyabetik Makula Ödemi
DR	Diyabetik Retinopati
DYA	Doymuş Yağ Asitleri
ELISA	Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Analizi
esRAGE	Endojen Salgılanan Rage
ETDRS	Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
Gİ	Glisemik İndeks
GY	Glisemik Yük
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KRB	Kan-Retina Bariyeri
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDA	Malondialdehit
MESA	Çok-Etnikli Ateroskleroz Çalışması
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NO	Nitrik Oksit
NPDR	Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati
OAD	Oral Anti Diyabetik

OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
OKT	Optik Koherens Tomografi
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PG	Plazma Glikozu
PKC	Protein Kinaz C
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RAGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri İçin Reseptörler
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RPE	Retinal Pigment Epitel
SDH	Sorbitol Dehidrojenaz
SFK	Santral Foveal Kalınlık
SİMES	Singapur Malay Gözü Çalışması
sRAGE	Çözünebilir İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
T1DM	Tip 1 Diyabet
T2DM	Tip 2 Diyabet
TAS	Total Antioksidan Seviye
TOS	Total Oksidatif Seviye
	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite Ve Endokrinolojik
TURDEP-I	Hastalıklar Prevalans Çalışması I
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
WESDR	Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. RPE ve intraretinal sıvı üzerinde biriken subretinal sıvı (SRS) varlığı	15
2.2. DMÖ oluşum mekanizması	16
2.3. Yüksek glukoz ve aldoz redüktaz ilişkili reaksiyonlar	22
2.4. PKC yolu ve etkileri	23
2.5. Serbest oksijen radikallerinin etkileri	25
2.6. AGE oluşumundaki farklı yollar.	29
2.7. Maillard reaksiyonu ve gıdalarda bulunan AGE'ler (CEL: karboksietil lizin CML: karboksimetil lizin MG-H1: N ^δ - (5-hidro-5-metil-4-imidazolon-2-il) -L- ornitin.	35

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. DM tanı kriterleri	6
2.2. Diyabetin etiyolojik olarak sınıflandırılması	7
2.3. Diyabetik retinopati için risk faktörleri	10
2.4. Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması	11
2.5. Düşük ve yüksek AGE içeriğine sahip farklı pişirme yöntemleriyle pişirilmiş yiyecekler	38
2.6. AGE-kısıtlı diyetle ilgili klinik çalışmalar	39
4.1. Bireylerin genel özelliklerine göre dağılımı	55
4.2. Bireylerin sigara kullanma durumlarına göre dağılımı	56
4.3. Bireylerin OAD ve insülin kullanma durumu	57
4.4. Bireylerin ailede diyabet öyküsü duruma göre dağılımı	58
4.5. Bireylerin ana ve ara öğün tüketim ve öğün atlama durumuna göre dağılımı	60
4.6. Bireylerin fiziksel aktivite ve spor yapma durumlarına göre dağılımı	62
4.7. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin ortalama dağılımları $X \pm SD$ (alt-üst)	64
4.8. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi	66
4.9. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları $X \pm SD$	67
4.10. Bireylerin serum AGE, sRAGE ve diyet AGE alım değerleri (alt-üst) Medyan (iqr)	68
4.11. Bireylerin serum TAS, TOS, OSİ ve diyet total antioksidan kapasitelerinin değerlendirilmesi alt-üst, Medyan (iqr)	69
4.12. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre dağılımı	71
4.13. Bireylerin günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının ortalama, standart sapma, alt-üst değerleri $X \pm SD$ (alt-üst)	78
4.14. Bireylerin enerji ve besin öğeleri alımlarının gereksinmeyi karşılama yüzdelerinin ortalama, standart sapma, alt-üst değerleri $X \pm SD$ (alt-üst)	82
4.15. Bireylerin diyet glisemik indeks ve glisemik yük sınıflamasına göre dağılımı ve ortalama değerleri	85
4.16. Bireylerin dAGE alımlarına göre bulgularının değerlendirilmesi ($<10000 - \geq 10000$) $X \pm SD$ (alt-üst)	87
4.17. Diyet glisemik indeks ve glisemik yük değerleri ile antropometrik ölçümler ve AGE, sRAGE, dAGE arasındaki ilişki	88
4.18. AGE, sRAGE ve dAGE ile bazı parametreler arasındaki ilişki	89
4.19. Bazı risk faktörleri ve DMÖ oluşum riski regresyon analizi	91

1. GİRİŞ

1.1 Kuramsal Yaklaşımlar

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımında, dokuların insüline olan cevabında ya da bu faktörlerin ikisinde birden bozukluk yaşanması sonucunda ortaya çıkan kronik seyirli metabolik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2014 yılında küresel olarak 422 milyon diyabet hastası yetişkinin bulunduğunu tahmin etmektedir (1). DM, oftalmolojinin tüm dallarını ilgilendirir. Diyabetik retinopati (DR) ilk defa 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR) tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarında DR prevalansını sırasıyla %71 ve %47 olarak bildirmiştir (2, 3). DR, başlıca nonproliferatif DR (NPDR) ve proliferatif DR (PDR) olarak iki alt sınıfa ayrılır. Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik retinopatinin tüm evrelerinde görülebilir. WESDR'de, 25 yıl içinde tip 1 diyabetli olguların 25 yıl içinde %29'luk bir kısmında DMÖ geliştiği; aynı ekibin bir diğer çalışmasında insülin kullanmakta olan tip 2 diyabet olgularının %25,4'ünde, kullanmayanların %13,9'unda DMÖ geliştiği bildirilmiştir (2, 3).

Early Treatment Diabetic Retinopathy Çalışması (ETDRS) tarafından klinik olarak anlamlı makula ödemi tanımı yapılmıştır. Buna göre; makula merkezinde veya merkezin 500 µm çevresinde retinal kalınlaşma, makula merkezinde veya merkezin 500 µm çevresinde, retinal kalınlaşma ile birlikte olan sert eksüdalar, herhangi bir bölümü makulaya bir disk çapı (1500 µm) mesafede bulunan, bir disk çapı veya daha büyük olan retinal kalınlaşma alanı klinik olarak anlamlı makula ödemi olarak tanımlanmıştır (4).

DMÖ'nün patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür ve esas olarak kan-retina bariyerin (KRB) bozulmasının sonucudur, bu da hücreler arası alanda sıvı ve serum makromoleküllerinin birikmesine yol açmaktadır. Perisitler ve endotelial hücrelerin hızlanmış apoptozisi, hücresiz kılcal damarlar, bazal membran kalınlaşması ve kapiler tıkanıklıkların tümü, endotel hasara ve KRB'nin bozulmasına katkıda bulunur (5).

Kötü yönetilen diyabetin retinopatiye yol açması daha olasıdır ve beslenme tedavisi ile glisemik kontrolü iyileştirmenin diyabetik retinopatinin önlenmesinde

yararlı olabileceği belirtilmiştir. Çalışmalar, hiperglisemi ve diyabet süresinin retinopatinin en güçlü belirteci olduğunu göstermişlerdir (6-8).

Hiperglisemi, polyol yolu, enzimatik olmayan protein glikasyonu, protein kinaz C'nin aktivasyonu, heksozamin yolağının aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ve hipoksi İndüklenebilir faktörün indüksiyonu gibi birçok yoldan etkileyerek retinopatinin gelişmesine neden olabilmektedir (6-8). Bu mekanizmalardan biri; enzimatik olmayan protein glikasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) hızlanmış birikimi; retinal kılcal perisitlerin kaybıyla sonuçlanmasının yanı sıra inflamasyona, oksidatif strese ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) aktivasyonuna da yol açmaktadır (6-8).

AGE'ler, proteinler, lipoproteinler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ile non-enzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir. Protein glikasyonu, şekerin karbonil grubu ile proteinin serbest amino grubunun Schiff bazı oluşturmasıyla başlamakta ve sonraki dönemlerde Amadori ürünlerine dönüşmekte amadori ürünleri ise daha sonra dikarbonil bileşiklerin ve sonrasında da haftalar içerisinde AGE'lere dönüşmektedir. AGE oluşumunda diğer bir mekanizma ise diyabette artmış olan oksidatif strese bağlı olarak şeker veya lipidlerin oksidasyonu sonucunda ara ürün olarak reaktivitesi yüksek dikarbonil bileşiklerinin (3-deoksiglukozon, glyoxal, metilglyoxal gibi) oluşumudur. Dikarbonil bileşikler genel olarak glikoliz ara ürünlerinden, glikasyona uğramış proteinlerin degradasyonundan ve lipidlerin peroksidasyonundan oluşabilmektedir. Bu yollara ilave olarak metilglyoxal, keton cisimlerinin metabolizması ve treonin katabolizması yolları ile de az miktarda oluşabilmektedir. Dikarbonil bileşikler yüksek kimyasal aktiviteye sahiptir ve çok küçük yoğunluklarda bile direkt olarak proteinlerin terminal aminoasit rezidüsüyle reaksiyona girerek AGE oluşumuna yol açabilmektedir. AGE oluşumunda önemli diğer bir mekanizma ise polyol yolağıdır. Diyabete bağlı olarak ortaya çıkan yüksek miktarda glikozun bir kısmı önce sorbitole, sonrasında ise bir AGE ara ürünü olan 3-deoksi- glukozon'a dönüşüp AGE oluşumuna katılmaktadır (9, 10).

AGE'ler DM komplikasyonlarında iki farklı yol ile rol oynamaktadır. Birincisi; ekstrasellüler matriksin yapısında bulunan proteinler arasında çapraz bağlar oluşturup matriksin yapısını ve fonksiyonlarını bozarak, ikincisi; AGE'lerin hücrelerde mevcut

reseptörlerine bağlanmasıyla bazı sinyal yollarını aktive ederek çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin sentezine ve salınmasına yol açarak birçok metabolik değişikliklere sebep olmaktadır. AGE'ler başlıca; ileri glikasyon son ürünleri için reseptörler (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE), çöpçü reseptörler (Class A, CD36, class B tip1, LOX-1, FEEL-1, FEEL-2), AGE-R1 (oligosakkaril transferaz-48), AGE-R2, AGE-R3 (Galektin-3) isimli reseptörlere bağlanmaktadır. En aktif olan RAGE, başlıca mono nükleer fagositler, endotel hücresi, düz kas hücresi ve astrositlerde bulunmakla birlikte normal damar ve dokularda da çok az eksprese edilmektedirler. RAGE, AGE'ler dışında inflamatuvar sitokinler, amfoterin, amiloid- β ve diğer fibriler proteinler ile uyarılabilmektedir. RAGE ekspresyonu diyabet ve inflamasyonda artmaktadır (11).

Günümüzde gıdanın lezzetini, raf ömrünü artırmak ve gıda kaynaklı hastalıkları önlemek üzere gıdalara ısıl işlem uygulanması kaçınılmaz olmaktadır. Gıdalarda yüksek miktarda bulunan karbonhidratlar ve proteinler arasında gelişen reaksiyonlar (Maillard reaksiyonları) sonucu ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşmaktadır. Diyetle alınan AGE'ler, birçok kronik hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde etkili olabilen patojenik bileşiklerdir. İnsanlar ve deney hayvanlarında yapılan son çalışmalar diyet AGE'lerinin emildiğini ve vücut AGE havuzuna büyük ölçüde katkı sağladığını göstermektedir. Yüksek sıcaklık ve düşük nem derecelerinde diyet AGE oluşumunu tetiklemektedir (12-14).

1.2. Amaç ve Varsayımlar

Bu çalışma, diyabetik bireylerde oksidatif hasarın ve komplikasyonlarının oluşumunda AGE'lerin önemli rolü göz önüne alındığında, DMÖ olan hastaların serum ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve RAGEs düzeyleri ile diyet AGEs alımı arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve bu parametrelerin DMÖ gelişimine ve şiddetine etkisini belirlenmesi amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür. Ayrıca yapılan güncel literatür taramasında bu yönde çok fazla çalışmaya rastlanılmadığından bu alana ışık tutmak bu çalışmanın diğer amaçlarından biridir.

Hipotezler

1. Diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan hastaların serum AGE ve sRAGE düzeyleri diyabetik makula ödemi olmayan bireylere göre yüksektir.
2. Diyabetik makula ödemi olan hastaların diyetle AGE alım miktarları DMÖ'ü olmayan bireylere göre yüksektir.
3. Diyabetik makula ödemi olan hastaların diyet glisemik indeks ve glisemik yükü DMÖ'ü olmayan bireylere göre yüksektir.
4. Diyet AGE alımı ve diyet glisemik indeksi/glisemik yükü ile serum AGE ve sRAGE düzeyleri arasında ilişki vardır.
5. Bireylerin antropometrik ölçümleri (ağırlık, bel çevresi, boyun çevresi, vb.) ve beden kütle indeksleri (BKİ) ile serum AGE ve sRAGE düzeyleri ve diyet AGE alım miktarları arasında ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus (DM) insülin salgısında ve/veya insülinin aktivitesinde bozukluk nedeniyle gelişen, hiperglisemi ile karakterize olan metabolik bir hastalıktır. Diyabete bağlı ortaya çıkan kronik hiperglisemi farklı organların, özellikle gözlerin, böbreklerin, sinirlerin, kalbin ve kan damarlarının hasarlanmasına neden olmaktadır. Çeşitli patolojik süreçler diyabetin gelişiminde rol oynamaktadır. Bunlar, insülin eksikliğine neden olan pankreas beta hücrelerinin otoimmün olarak yıkımından, insülin aktivitesine karşı gelişen dirence kadar uzanmaktadır. Diyabetik hastalarda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temel nedeni, insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersizliğidir. Hastalarda, insülin sekresyonunda yetersizlik ve insülinin hedef dokulardaki aktivitesinde bozukluk çoğunlukla aynı anda görülmektedir. Hiperglisemiye neden olan birincil bozukluk genellikle tam olarak belirlenememektedir (15)

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2015 yılında diyabete bağlı oluşan komplikasyonlardan dolayı dünyada her 6 saniyede 1 kişinin, toplamda 5 milyon kişinin hayatını kaybettiğini, yaklaşık yarısının ise hastalığının farkında olmadığını bildirmektedir. IDF 2017 raporunda ise, tüm dünyada her yıl 20-79 yaş arası 4 milyon erişkinin, diyabete bağlı nedenlerden dolayı hayatını kaybettiği, bu yaş grubundaki bütün ölüm nedenleri arasında %10,7 gibi bir orana sahip olduğu, gerekli önlemler alınmazsa diyabetin her geçen gün daha fazla insanın sağlığını etkileyeceği bildirilmektedir (16).

Dünya geneline bakıldığında 20-79 yaş arası erişkinlerin %8,8'inin diyabetik olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkeler değerlendirildiğinde DM tanılı hastaların %87-91'i Tip 2 DM, %7-12'si Tip 1 DM, %1-3'ü ise diğer nedenlere bağlı DM tanısı almıştır (16). Çeşitli ülkeler ya da toplumlar arasında da diyabetin görülme sıklığı farklılık göstermektedir. IDF 2017'ye göre en fazla diyabetli bireyin yaşadığı ülkeler içinde 114 milyon diyabetli birey ile Çin birinci sıradadır. Ardından 73 milyon diyabetli birey ile Hindistan ve 30 milyon diyabetli birey ile Amerika Birleşik

Devletleri (ABD) gelmekte olup 2045 yılı içinde en fazla diyabetlinin yaşadığı ilk üç ülke olacakları öngörülmektedir (16).

Türkiye’de de durum dünya verileri ile benzerlik göstermekte, diyabet prevalansı ve hasta sayısı hızla artmaktadır. Ülkemizde yapılan en büyük saha çalışması olan, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I) sonucuna göre Türkiye’de 1998-2010 yılları arasında %7,2 olan diyabet görülme oranı, TURDEP-II sonucuna göre 2013 yılında % 13,7’ye (kaba oran %16,5) yükselmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu’na göre, Avrupa Bölgesinde Türkiye’nin %12,8 prevalansa sahip olduğu, Rusya ve Almanya’dan sonra en fazla diyabetlinin yaşadığı üçüncü ülke olduğu, 2045 yılında dünya genelinde en fazla diyabetlinin yaşayacağı ilk 10 ülkeden biri ve prevalansının %16,5 olacağı öngörülmektedir (16, 17).

2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

“American Diabetes Association” tarafından yayınlanan “Standarts of Medical Care in Diabetes-2018” kılavuzuna göre tanı kriterleri belirtilmiştir (15).

Tablo 2.1’de belirtilen dört kriterden herhangi birisi ile DM tanısı konulabilir.

Tablo 2.1. DM tanı kriterleri (15)

APG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L) (Açlık son 8 saat içinde kalori alımı olmaması şeklinde tanımlanmıştır)
OGTT sırasında 2. saat PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (75g anhidroz glukoz su içinde çözündürülerek WHO tarafından tanımlanan şekilde OGTT yapılmalıdır)
HbA1C \geq 6.5%(48 mmol/mol) (Test NGSP sertifikalı bir laboratuvarında ve DCCT ölçüm standartlarına göre yapılmalıdır)
Klasik hiperglisemi semptomları mevcut olan veya hiperglisemik krizdeki hastada rastgele bakılan PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L)..

APG: açlık plazma glukozu, **PG:** plazma glukozu, **OGTT:** oral glukoz tolerans testi, **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü, **NGSP:** National Glycohemoglobin Standardization Program, **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial

2.1.3. Diabetes Mellitus Sınıflandırması

DM etiyolojik olarak Tip1 DM, Tip2 DM, diğer spesifik diyabet türleri ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) şeklinde 4 temel grupta incelenmektedir (Tablo 2.2.) (15).

Tablo 2.2. Diyabetin etiyolojik olarak sınıflandırılması (15)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Tip 1 diyabet (otoimmün β-hücre yıkımı nedeniyle, genel olarak mutlak insülin eksikliğine yol açmaktadır.) 2. Tip 2 diyabet (insülin direncinin arka planında genellikle ilerleyici β-hücrelerinin insülin sekresyonu kaybı vardır.) 3. Gestasyonel diyabet (gebelikten önce açıkça belirgin olmayan, gebelikte ikinci veya üçüncü trimesterde teşhis edilmekte olan diyabet.) 4. - Monojenik diyabet sendromları gibi diğer nedenlerden kaynaklanan spesifik diyabet tipleri (Yenidoğan diyabeti ve gençlerin erişkin tipi diyabeti [MODY] gibi), - Ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) - İlaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (örneğin, HIV / AIDS tedavisi veya organ nakli sonrası glukokortikoid kullanımı gibi)
--

2.1.4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetik hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar akut komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlar olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (18).

- Akut Metabolik Komplikasyonlar
 1. Diyabetik ketoasidoz
 2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom
 3. Laktik asidoz
 4. Hipoglisemi
- Kronik Vasküler Komplikasyonlar
 - A. Mikrovasküler komplikasyonlar
 1. Diyabetik retinopati
 2. Diyabetik nefropati
 3. Diyabetik nöropati
 - B. Makrovasküler komplikasyonlar

1. Koroner arter hastalığı
2. Serebrovasküler hastalık
3. Periferik vasküler hastalık

Tip 2 DM hastalarında, diyabete bağlı komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. Asya, Afrika, Güney Amerika ve Avrupa'da 28 ülkenin değerlendirildiği bir çalışmada Tip 2 DM tanılı hastaların yarısında mikrovasküler komplikasyonların ve %27'sinde makrovasküler komplikasyonların görüldüğü belirlenmiştir (19).

2.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), diyabetin spesifik bir mikrovasküler komplikasyonudur ve yetişkin çalışma nüfusu ve yaşlılar dahil olmak üzere birçok ülkede genel popülasyonda görme kaybının önde gelen nedenidir (20-23). Şiddetli DR derecesinde olan hastaların; yaşam kaliteleri düşük, fiziksel, sosyal ve duygusal refahları azalmıştır (24).

Tedavi olmadığında DR ilerleyicidir, anormal yeni retinal kan damarlarının ortaya çıkmasından önce non-proliferatif DR orta ve daha sonra şiddetli non-proliferatif DR'ye geçiş yaparak ilerlemektedir. Eş zamanlı olarak, retinopatinin herhangi bir aşamasında, makulada (retinanın merkezfokal noktası) sızıntı ve ödem ile hastalar da diyabetik maküler ödem (DMÖ) gelişebilir. DR'ye bağlı görme kaybı makula ödeme, maküler iskemiye, yeni damarlardan gelişen hemorajiye, traksiyonel retina dekolmanına, diyabetik optik nöropatiye veya neovasküler glokoma bağlı olarak gelişebilir (25, 26).

Diyabetli bireylerin yaklaşık % 30'unda DR mevcut olsa da, bunların sadece % 5-10'u görme için tehdit edici aşama olan proliferatif DR ve diyabetik makula ödemi (DMÖ) aşamalarında bulunmaktadır. Bununla birlikte, bireysel yaşam boyu DR görülme riski, tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda % 50-60 ve tip 1 diyabetli (T1DM) olanlarda yaklaşık olarak % 90 olarak bildirilmiştir (27, 28).

2.2.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi

Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması (WESDR) gibi oftalmoloji alanındaki klasik epidemiyolojik çalışmalar, T1DM veya T2DM'li

popülasyonlarda, DR, DMÖ ve proliferatif DR prevalansı hakkında uzun süreli uzunlamasına veriler sağlamıştır (27-30). WESDR, diyabetli kişilerin yaklaşık % 75'inin tanıdan 10 yıl sonra DR geliştirdiğini ve başlangıçta DR olanlarda yaklaşık üçte ikisinin DR'nin daha şiddetli evreleri geliştirdiğini bildirmiş, bunların % 20'sinin ise proliferatif DR veya DMÖ geliştirdiği bildirilmiştir (31). Benzer şekilde, diğer ülkelerde, özellikle Avrupa ve Asya'da % 20 ila % 50 arasındaki yaygınlık tahminleri bildirilmiştir (32-38).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, zaman içinde DMÖ'nün prevalansının arttığını göstermiştir. Sonuç olarak, DMÖ, T2DM'deki en yaygın görme bozukluğu nedeni olarak proliferatif DR'yi geride bırakmıştır. Son ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Anketi'nde DMÖ, diyabet hastaları arasında proliferatif DR'nin iki katı daha fazla tespit edilmiştir. Bu durumun diyabet tedavisindeki gelişmeler nedeniyle DR'nin gerilemesi nedeniyle de oluşmuş olabileceği söylenmiştir (26).

2.2.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

DR gelişimi için en tutarlı risk faktörleri uzun süreli diyabet, hiperglisemi ve hipertansiyondur (Tablo 2.3.) (27-29, 39).

Dislipideminin bir risk faktörü olduğunu gösteren güçlü patofizyolojik nedenler olmasına rağmen (40), geleneksel lipit ölçümleri (toplam kolesterol ve trigliserit) kullanılarak ölçülen dislipidemi ile DR arasındaki ilişki çalışmalarda tutarlı olarak belgelenmemiştir (41, 42). Bununla birlikte, artan kanıtlar geleneksel olmayan lipit ölçümlerinin (örneğin, apolipoprotein A ve B) total kolesterol ve trigliserit düzeylerine göre daha güçlü DR risk markerları olduğu fikrini desteklemektedir (43, 44).

DR için diğer sistemik risk faktörleri arasında diyabetik nefropati (45), obezite (46), anemi (47) ve sistemik inflamasyon belirteçleri ve endotel disfonksiyonu mevcuttur (44-48).

Tablo 2.3. Diyabetik retinopati için risk faktörleri (49)**Ortak ve belirlenmiş risk faktörleri**

-**Hiperglisemi:** Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) serum seviyelerinde % 1 azalma, diyabetik retinopati (DR) gelişimi riskinde yaklaşık % 35 azalma, DR ilerlemesinde % 15–25 azalma, görmeyi tehdit edici DR'de % 25 azalma ve körlükte % 15 azalma ile ilişkilidir.

-**Hipertansiyon:** Sistolik kan basıncındaki 10 mm Hg'lik bir azalma, DR ilerlemesinde yaklaşık % 40-50'lik bir azalma, lazer tedavisi ihtiyacı ve görme kaybındaki azalma ile ilişkilidir.

-**Diyabet süresi:** ≥ 20 yıl diyabet süresi, hastaların % 50-90'ında DR gelişimi ile ilişkilidir.

-**Katarakt ameliyatı:** Katarakt ameliyatı, DR ilerlemesi ve DMÖ gelişimi riskinde artış ile ilişkilidir.

-**Yaşam evreleri:** Hamilelik ve ergenlik artmış DR ilerlemesi riski ile ilişkilidir.

-**Nefropati:** diyabetik nefropati, DR ile yakından ilişkilidir.

Daha az yaygın veya daha az belirlenmiş risk faktörleri

Dislipidemi: biyolojik olarak makul ancak dislipidemi ile DR arasındaki ilişkilerin farklı çalışmalarında tutarsız olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar DR riskinin artan trigliserit düzeyleriyle ilişkili olduğunu bildirsede diyabetik maküler ödem riskinin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) artışı ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Obezite: Artmış bel / kalça oranı ve beden kütle indeksi (BKİ) DR riski ile ilişkilidir.

Anemi: anemi ve DR riski arasında güçlü fakat nadir bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

İnflamatuar belirteçler: tutarsız ilişkiler bildirilmiştir.

İrk: Hispanik ve Güney Asya popülasyonları tutarsız sonuçlar bildirilmiştir.

Genetik faktörler: Çok az sayıda genetik risk belirteci tanımlanmıştır.

2.2.3. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

DR, dilate oftalmolojik muayene bulgularına ve retinada anormal olarak gelişen kan damarlarının varlığına göre iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.4.) (50).

I. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

II. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Tablo 2.4. Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması (49)

<i>Durum</i>	<i>Klinik Bulguları</i>
DR yok	Anormallik yok
Hafif NPDR	Sadece mikroanevrizmalar
Orta evre NPDR	Aşağıdakilerden herhangi biri varsa; Mikroanevrizmalar Retinal leke veya nokta hemorajileri Sert sızıntılar, yün lekeleri
Ağır NPDR	Dört kadranda retinal hemoraji ve/veya Mikroanevrizma ve/veya En az 2 kadranda venöz boncuklanma ve/veya
Proliferatif DR	Neovaskülarizasyon ve/veya Vitröz ve/veya Ön retinal kanama ve/veya

2.3. Diyabetik Makula Ödemi

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), 2010 yılında dünya genelinde yaklaşık 21 milyon kişiyi etkileyen, diyabetik hastalarda görme kaybının önde gelen nedeni ve diyabetik hastalarda en sık görülen görme kaybı nedenidir (51, 52). DMÖ tipik olarak çalışma çağındaki yetişkinleri etkilemektedir ve bu nedenle sağlık sistemine sadece doğrudan maliyetler sağlamakla kalmaz, aynı zamanda verim kaybı nedeniyle ortaya çıkan dolaylı maliyetlere de sebep olmaktadır (51, 53).

2.3.1. Diyabetik Makula Ödemi Epidemiyolojisi

DMÖ prevalansı diyabetik popülasyon arasında değişmekte olup, tip 1 diyabetlilerde % 14.3 ve tip 2 diyabetlilerde % 5.6 olarak bildirilmiştir. Diyabet süresi DMÖ için bir risk faktörüdür, 10 yıldan az süredir diyabetli olanların % 3.2'sini, 20 yıldan uzun bir süredir diyabetli olanların ise % 20.0'ını etkilemektedir (52).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında 1980-2008 arası ABD, Avustralya, Avrupa ve Asya'da yapılan 35 ayrı çalışmanın birleştirilmiş sonuçlarına göre global

prevalans 20-79 yaş arasında DR için %34.6, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) için %7.0 ve DMÖ için %6.8 bulunmuştur. Tüm prevalans bulguları diyabet süresinden bağımsız şekilde T1DM'da T2DM'dan daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada bir diğer hesaplama ile 2010 dünya nüfusu göz önüne alındığında dünyada 93 milyon DR ve 21 milyon DMÖ olduğu belirtilmiştir. DR ve DMÖ prevalansları erkek ve kadınlarda benzer, çeşitli etnik gruplar arasında ise farklı bulunmuştur. En sık Afrika kökenli Amerikalılarda en az ise Asyalılarda ortaya çıktığı gösterilmiştir. DMÖ prevalansı Asyalılarda %5, beyaz ırkta %8.4, Afrika kökenli Amerikalılarda ise %10.4 olarak hesaplanmıştır. Prevalanstaki etnik farklılıklar alt popülasyonların tıbbi olanaklara ulaşımı, risk faktörlerine olan duyarlılıkları veya genetik farklılıkları nedeniyle olabileceği belirtilmiştir. Bu olgulardaki görme kaybının ne kadarından DMÖ'nün sorumlu olduğu tam olarak belirlenmemiş olsa da diyabetik nüfusta ciddi bir sorun olduğu kesin olarak belirtilmiştir (52).

DMÖ prevalansında rol oynayan etkenler olarak diyabetin tipi, süresi, tanı sırasındaki yaşı ve insülin tedavisi önemlidir. DMÖ T1DM'de daha yüksek oranda, yaklaşık %14, T2DM'de ise yaklaşık %6 görülür. Ancak T2DM sıklığının çok daha fazla olması nedeniyle DMÖ nedeniyle karşımıza gelen olguların büyük çoğunluğu T2DM olgularıdır. DMÖ T2DM olgularında ve tüm diyabetik popülasyonda ilk sıradaki görme kaybı nedenidir. Görme üzerindeki etkilerinin yanı sıra DR ve DMÖ birlikte bulunan diğer diyabetik organ komplikasyonlarının da işaretleridir (39).

Birçok ülkede DR sadece çalışan yaş grubunda (20-65) değil daha ileri yaşlarda da sık görme kaybı nedenidir. ABD'de erişkin diyabetiklerin yaklaşık %29'unda DR ve %3'ünde DMÖ bulunur. Toplumda, 40-64 yaş ve 65 yaş üzerinde de prevalans oranları benzerdir. Türkiye'de ise 2014 nüfusu göz önüne alınırsa 20 yaş üzerinde %13.7 prevalansı ile 6.620.000 diyabetik olduğu hesaplanabilir. DMÖ prevalansı ise Asyalılardaki prevalans ve global prevalans değerleri alınırsa (%5.0-6.8) 330-450.000 arası bir yada iki gözünde DMÖ olan olgu olduğu tahmini yapılabilir (26).

Az sayıda popülasyon tabanlı çalışmada DR ve DMÖ'nün insidansı ve ilerlemesi ile ilgili bilgi vardır. Bunlar arasında en önemli yeri olan 'The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy' (WESDR) 15 yıllık diyabetiklerde 10 yıllık takip süresinde DMÖ insidansının T1DM'de %20, insülin kullanan

(insülin+)T2DM'da %25, insülin kullanmayan (insülin-) T2DM'da ise %14 olarak bildirilmiştir (31).

WESDR'de 25 yıllık takipte ise T1DM'da hemen tüm olgularda DR gelişmiş (%97), bunların %42'sinde PDR, %29'unda DMÖ ve %17'sinde ise klinik olarak önemli diyabetik makula ödemi (KÖDMÖ) gelişmiştir (2). DMÖ'de ilerleme, hastalığın süresi, kötü glisemik kontrol ve T2DM'de insülin gereksinimi ile ilişkilidir. İnsülin tedavisi, süre ve kötü kontrolden daha belirleyicidir (54, 55).

Daha yakın zamanda tanı konulan T1DM'da PDR ve DMÖ prevalans ve insidanslarının düştüğüne dair bulgular vardır. WESDR'de DMÖ ve PDR insidansı son 13 yılda (1994-2007) ilk 12 yıldan (1980-1992) daha düşüktür (56).

'Blue Mountains Eye Study' ise Avustralya'da 1992-94 arasında DR prevalansı T2DM'de %29 ve 1997-2000 arasında ise %33 iken daha yakın zamanda görülen olgularda orta ve ileri DR ve PDR prevalansı daha düşük bildirilmiştir (57). Danimarka'da DMÖ insidansı tanıdan 15 yıl sonra 1965-1969 ve 1970-1974 arası tanı konulanlarda sırasıyla %11, %12, 1975-1979 arası tanı konulanlarda ise %5 bulunmuştur (58). Wong 2009 yılında T1DM ve T2DM olgularında değişik zaman dönemlerinde DR'ye ilerlemeyi incelemiş, 1985'ten bu yana PDR'ye ciddi görme kaybına ilerlemede azalma saptamıştır. Bu retinopati risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasına, retinopatinin daha erken farkına varılmasına, gerekli tedavinin daha erken verilmesine, hiperglisemi, hipertansiyon ve serum lipitlerinin daha iyi yönetilmesine bağlanabilir (59). Ancak tüm çalışmalar bu azalmayı göstermemektedir. İspanya'da 1993 ve 2006 yılında iki diyabetik grubu inceleyen bir araştırmada T1DM ve T2DM'da iki ayrı zaman süresinde prevalanslar benzer bulunmuştur (60).

2.3.2. Diyabetik Makula Ödemi Risk Faktörleri

DMÖ kısmen önlenebilen önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Bu nedenle risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekir. DR ve DMÖ için risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olarak ikiye ayrılmaktadır (61).

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- Süre
- Yaş
- Genetik

- Etnik özellikler
- Gebelik
- Puberte
- Değiştirilebilen Risk Faktörleri*
- Beslenme
- Hiperglisemi
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Sigara
- Nefropati

2.3.3. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflandırması

ETDRS tarafından klinik olarak anlamlı makula ödemi tanımı yapılmıştır.

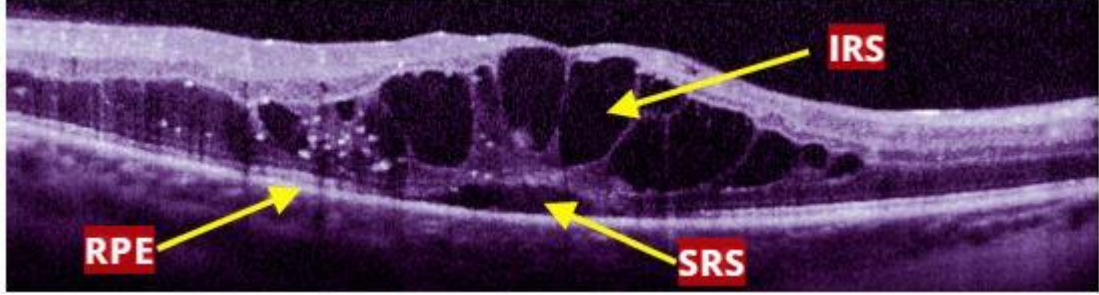
Buna göre;

- Makula merkezinde veya merkezin 500 mikron retinal kalınlaşma,
- Makula merkezinde veya merkezin 500 mikronunda, retinal kalınlaşma ile birlikte olan sert eksüdalar,
- Herhangi bir bölüm makulaya bir disk alanı (1500)m) merkezde bulunan, bir disk bölümü veya daha büyük olan retinal kalınlaşma alanı klinik olarak anlamlı makula ödemi tanımlanmıştır (62).

2.3.4. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi

DMÖ'nün patofizyolojisi, hipergliseminin tetiklediği mekanik ve biyokimyasal yolları içeren çok faktörlü ve karmaşık bir durumdur. DMÖ'de makula ödeme ve diğer eksudatif retina koşullarına yol açan en yaygın yol kan-retina bariyerinin (KRB) parçalanmasıdır (63). KRB nöral dokunun homeostazını korumak üzere var olan iç KRB ve dış KRB'den oluşur. İç KRB, retinal endotel hücreleri, etrafındaki bazal lamina, perisitler, astrositler ve mikroglia arasındaki sıkı bağlantılarla oluşturulmuştur. Dış KRB, retinal pigment epitel (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. KRB'nin bütünlüğünün bozulmasıyla, plazmada çözünmüş maddelerin interstisyel boşluklara sızmasına neden olarak ozmotik basıncın artmasıyla ödem

oluşmasına neden olmaktadır. Daha sonra bu sıvı retinanın altındaki ve içindeki çeşitli boşluklarda birikmektedir (Şekil 2.1.) (63-65).



Şekil 2.1. RPE ve intraretinal sıvı (IRS) üzerinde biriken subretinal sıvı (SRS) varlığı (66)

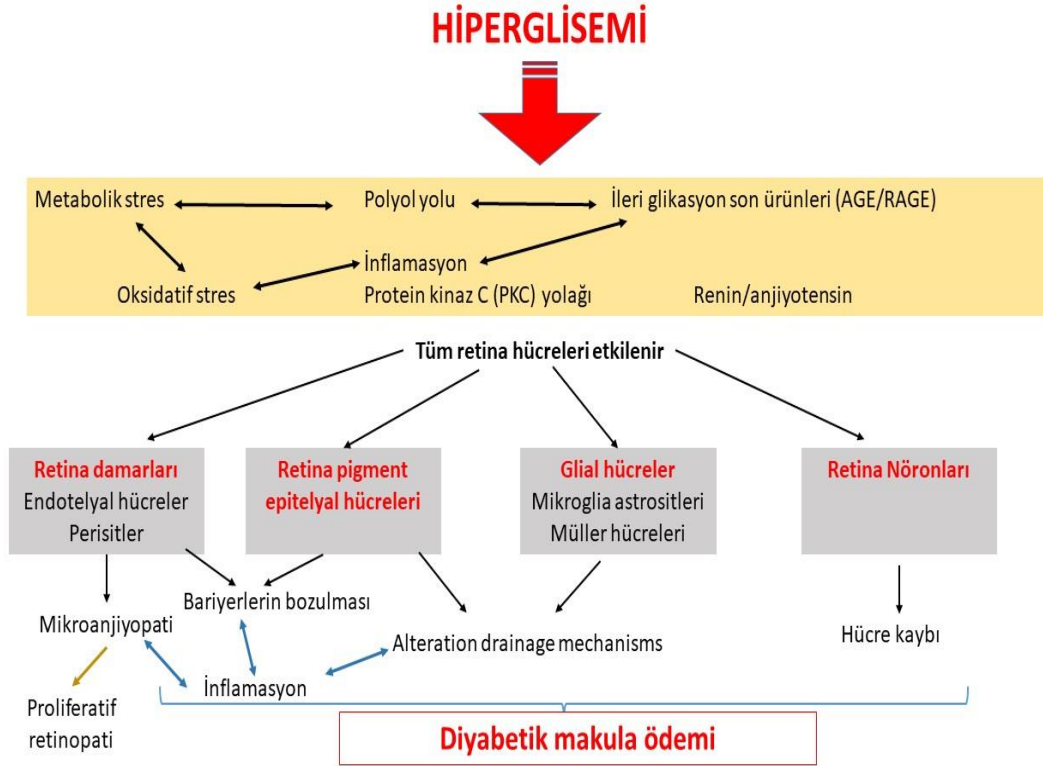
Diyabetik retinopatide KRB'nin bozulması; kronik hiperglisemi nedeniyle inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımının bir sonucudur. Hiperglisemi aracılı tanımlanmış çeşitli biyokimyasal yollar bu faktörlerin oluşumunu teşvik etmektedir. Bu mekanizmalar; polyol yolu üzerinden artan akış, aktif protein kinaz C (PKC) ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumudur (67).

Aldoz redüktaz aşırı glikozu polyol yolunda sorbitole çevirerek azaltmak için NADPH kullanır. Sorbitolün bir kısmı NAD + kullanımıyla sorbitol dehidrojenaz tarafından fruktoza oksitlenirken, büyük bir kısmı değişmeden kalmaktadır. Bu yolda NADPH tüketimi, glutasyon ve diğer serbest radikal temizleyicilerin yenilenmesini önleyerek hücre üzerindeki oksidatif stresi arttırmaktadır. Hiperglisemik durumlarda diasilgliserol artar ve retina da yüksek konsantrasyonda β isoformu bulunan PKC'yi aktive eder. Aktive PKC- β , hipoksiye yol açan retina vasküler geçirgenliğine aracılık eder ve VEGF sinyal yollarını yükselterek daha sonraları KRB bozulmasına öncülük etmektedir (68, 69).

Hiperglisemi ayrıca, plazma proteinlerinin ve bazal laminanın enzimatik olmayan glikasyonuna neden olur ve bu da AGE'lerin üretimine neden olmaktadır. AGE'lerin vitrözde birikmesi, kollajenin çapraz bağlanmasına neden olarak anormal bir derecede yapışık vitreoretinal arayüze yol açmaktadır (70).

Bu mekanik güçler DMÖ oluşumuna katkıda bulunmaktadır. AGE'ler ayrıca Müller hücrelerinde bulunan reseptörlere bağlanarak, inflamatuvar sitokinlerin ve

vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) transkripsiyonunu arttıran nükleer faktör-kB'nin up-regülasyonuna neden olur (10). KRB fonksiyonu, integrinler gibi transmembran proteinlerinin AGE aracılı değişimlerinden doğrudan etkilenebilmektedir (63). DMÖ'nün patofizyolojisi şematik olarak Şekil 2.2.'da gösterilmiştir.



Şekil 2.2. DMÖ oluşum mekanizması (71)

2.3.5. Diyabetik Retinopati ve Klinik Anlamlı Makula Ödeminin İnsidansı ve Progresyonuna Etki Eden Faktörler

DMÖ insidansı, DR'nin şiddeti, yüksek HbA1c düzeyi ve diyabetin süresi ile doğrudan ilişkilidir. DR'de progresyon ile birlikte makula ödemi insidansı artmaktadır (31). DMÖ gelişimine ve progresyonuna etkili faktörler, DMÖ'nün DR ile doğrudan ilişkisi nedeni ile ortak olarak değerlendirilmektedir (31, 72).

Genetik Faktörler: Diyabetik tek yumurta ikizlerinde, DR'nin ortaya çıkma yaşı ve progresyon özelliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir ancak DR ile güçlü ilişkisi olan spesifik bir gen tespit edilememiştir (73).

Cinsiyet: Tip 1 DM tanılı hastalarda, tanı sonrası 4., 10. ve 14. yıllarda değerlendirme yapıldığında DR insidansı ve progresyonu açısından cinsiyetler arası anlamlı fark görülmemiştir (27, 74, 75). Tip 1 DM tanılı erkeklerde, kadınlara göre proliferatif DR sıklığı daha yüksek bulunmuştur (27). Tip 2 DM tanılı hastalar prevalans, 10 yıllık insidans ve proliferatif DR progresyonu açısından değerlendirildiğinde her iki cinsiyet arası anlamlı fark saptanmamıştır (74, 76).

Yaş: 30 yaş altında tanı almış tip 1 diyabetiklerde yapılan bir çalışmada DMÖ prevalansı, 10-14 yaşlar arasında %0,15-19 yaşlar arasında %2,0, 20-29 yaşlar arasında %12,8 ve 30-44 yaşlar arasında %14,8 olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada Tip 2 diyabetiklerde 30-44, 45-59, 60-74 ve 75 üstü yaşlardaki gruplar değerlendirilmiş ve prevalans sırası ile %0, %1,7, %3,7 ve %6,5 olarak bulunmuştur. Hep tip 1 hem de Tip 2 diyabetik hastalarda yaş arttıkça DR görülme sıklığı ile birlikte DMÖ görülme sıklığı artmaktadır (29).

Diyabetin Süresi: Diyabetik komplikasyonlar ve risk faktörleri değerlendirildiğinde, en tutarlı ilişki diyabet süresi ile DR ve DMÖ prevalansı ve şiddeti arasında bulunmuştur (27).

Tanı Yaşı: WESDR çalışmasında DR insidansı ve progresyonu ile hastanın tanı yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (27, 77). Buna karşın, sadece Tip 2 DM tanılı ve diğer risk faktörleri benzer olan hastaları değerlendirilerek yapılmış başka bir çalışmada, ileri yaşta tanı almış hastaların, genç yaşta tanı almış hastalara göre DR ve DMÖ riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (78).

Glisemik Kontrol: Plazma glikoz düzeyinin yüksek olması, birçok metabolik yolu aktive veya inhibe ederek DR oluşumunu başlatan en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Tip 1 DM hastaları değerlendirildiğinde; 4 yıl takipte HbA1c düzeyleri %12'nin üzerinde olan hastalarda, HbA1c düzeyleri %12'nin altında olanlara göre 3,2 kat daha fazla DR görüldüğü bildirilmiştir (79).

Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT)

Tip 1 DM tanılı 1441 hasta 6.5 yıl takip edilmiştir. Yoğun kan glikoz düzeyi kontrolü ile konvansiyonel kan glikoz düzeyi kontrolü yapılan hastalar erken vasküler ve nörolojik komplikasyonların gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar başlangıçta DR olup olmamasına göre de iki gruba ayrılmıştır. Yoğun kan glikoz düzeyi kontrolü yapılan, DR'si olmayan hastalarda DR gelişim riskinin konvansiyonel gruba göre %76 azaldığı ve DR'si olan hastalarda ise progresyon riskinin %54 azaldığı gösterilmiştir. Diyabetin erken döneminde yoğun kan glikoz düzeyi kontrolü ile DR insidansı ve progresyonu anlamlı olarak azalırken, geç tedavi uygulananlarda aynı etki gözlenmemiştir (80).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS):

Yeni tanı alan 3867 T2DM'li 12 yıl boyunca takip edilmiştir. İnsülin veya sülfonilüre ile sıkı plazma glikoz düzeyi regülasyonu yapılan hastalar ile konvansiyonel plazma glikoz düzeyi regülasyonu yapılan hastalar, diyabetin komplikasyonları açısından değerlendirilmiştir. Sıkı plazma glikoz düzeyi regülasyonu yapılan grupta DR'nin progresyon riskinin %21 azaldığı ve DR tedavisinde lazer fotokoagülasyon uygulama ihtiyacının %29 azaldığı görülmüştür (81).

Hipertansiyon: Hipertansiyonun DR progresyonu üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır ve etkisini oksidatif stres ve inflamasyonu artırarak yapmaktadır (82).

T1DM hastalarında tanı anında diyastolik kan basıncının yüksek olmasının, kan şekeri düzenlenmesinden ayrı olarak DR ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir ve tanı anında normal diastolik kan basıncına sahip olan, 4 yıl sonra ilk ölçülen değerlerine kıyasla artış görülen hastalarda da DR progresyonunun kötüye gittiği görülmüştür. Tip 2 DM tanılı, sistolik kan basıncı 125 mm Hg üzerinde olan hastalarda, sistolik kan basıncı 125 mm Hg altında olan hastalara göre 3 kat daha fazla DR görüldüğü tespit edilmiştir ve hipertansif hastalarda ortalama sistolik kan basıncının her 10 mm Hg azaltılmasının diyabete bağlı herhangi bir komplikasyon oranını %12, DR gibi mikrovasküler komplikasyon oranını ise %13 azalttığı saptanmıştır (81).

Proteinüri ve Diyabetik Nefropati: Diyabetik nefropatinin prevalansı ile DR'nin ortaya çıkışı arasında yakın ilişki olduğu ve KBY nedeni ile diyaliz tedavisi almakta olan veya böbrek transplantasyonu yapılmış olan bireylerde makula ödeminin daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir (27, 76). Bazı çalışmalarda ise böbrek transplantasyonu sonrasında DR bulgularında gerileme veya stabilizasyon olduğu belirlenmiştir (83, 84). Tip 1 diyabetlilerde, başlangıçta proteinürisi olanlarda dört yıl boyunca proliferatif retinopati gelişme riskinin, başlangıçta proteinürisi olmayanlara kıyasla 2.32 kat fazla olduğu saptanmıştır (85). DR varlığı, hem Tip 1, hem de Tip 2 DM hastalarında, diyabetik nefropati riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (86).

Hiperlipidemi: Makula ödemi, diyabetik hastalarda görme kaybının önemli bir nedenidir ve retinada lipoprotein birikimi olan sert eksudaların görülmesi, makula ödemi ile ilişkilidir. Artmış plazma lipitlerinin, retinada görülen sert eksudalar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). ETDRS sonuçlarına göre, başlangıçtaki yüksek serum lipit düzeyleri (trigliserit, düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein), makulada sert eksudaların görülme sıklığının artışı ve görme keskinliğinin azalması ile ilişkilidir (88).

Sigara: Sigara kullanımı, diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığını, diyabetik nefropati gelişim riskini artırmakta ve progresyonunu olumsuz etkilemektedir (89). Fakat sigara kullanımının DR üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir. On yıllık DR insidansı, DR'nin progresyonu veya makula ödemi gelişimi ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişkili bulunmamıştır (90).

Beden Kütle İndeksi (BKİ): BKİ, insülin kullanmayan T2DM'li hastalarda, DR görülmesi veya şiddeti ile ters ilişkilidir. Başlangıçta obez olan Tip 2 DM hastalarında (erkekler için $BKİ > 31.0 \text{ kg/m}^2$ ve kadınlar için $BKİ > 32,1 \text{ kg/m}^2$), BKİ normal olanlara göre DR'nin progresyon riskinin %35 fazla olduğu ve proliferatif DR gelişme olasılığının %41 daha yüksek olduğu görülse de istatistiksel anlamda önemli bulunmamıştır (91).

2.4. Diyabetik Retinopati ve Makula Ödeminin Patogenezi

2.4.1. Diyabetik Retinopati ve Makula Ödemi Patogenezinde Anatomik Lezyonlar

Perisit Kaybı

Perisitler, mikrovasküler otheregölasyonda önemli rol oynayan kontraktıl hücrelerdir. Perisitlerin kaybı, DR'nin en erken ve en spesifik bulgularından biridir. Perisitlerin kaybı, vasküler hücrelerin arasındaki temasın kaybına ve iç kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açmaktadır (92). Bu durum, klinik olarak görülebilen venöz genişleme ve venöz boncuklanma oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Vasküler hücrelerin arasındaki temas kaybı da, klinik olarak görülebilen mikroanevrizmaların gelişmesiyle sonuçlanmaktadır (93).

Kapiller Bazal Membranda Kalınlaşma

Kapiller bazal membranda kalınlaşma, DR'de görülmektedir ve elektron mikroskobu ile saptanabilmektedir. Bazal membranda kalınlaşmaya yol açan biyokimyasal mekanizma halen bilinmemektedir ancak aldoz redüktaz ve sorbitol yolağının rolü olduğu gösterilmiştir (94, 95).

Mikroanevrizmalar

DR'nin en erken klinik bulgusu mikroanevrizmadır ve ışık mikroskobu ile retina kılcal damarlarının üzüm benzeri veya iğsi şekilli dilatasyonları olarak görülmektedir (96). Perisit kaybı, kapiller duvarın zayıflamasına neden olarak, zayıf noktalardan mikroanevrizmaların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (97).

Kan-Retina Bariyerinde Bozulma

Vasküler endotelyal hücreler arası sıkı bağlantıların (zonula occludens) hasarlanması, kan-retina bariyerinde bozulmaya ve vasküler geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Bu durum diyabetik hastalarda görme kaybının önde gelen nedeni olan makula ödemi gelişimine yol açmaktadır (98). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), iç kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açan önemli mediyatörlerdendir.

Sıçanlarda intravitreal VEGF enjeksiyonu ile, serbest radikal olan NO üretiminde artış ve vasküler endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda bozulma olduğu gösterilmiştir (99). Retina vasküler geçirgenliğini etkileyen bir diğer önemli mekanizma kallikrein-kinin sistemini içermektedir. Kemirgenlerde, plazma kallikreininin vitreusta aktive olması sonucunda retinal vasküler geçirgenliğin arttığı saptanmıştır ve benzer şekilde kallikrein-kinin sisteminin inhibisyonu ile retinal vasküler sızıntıda azalma olduğu görülmüştür (100).

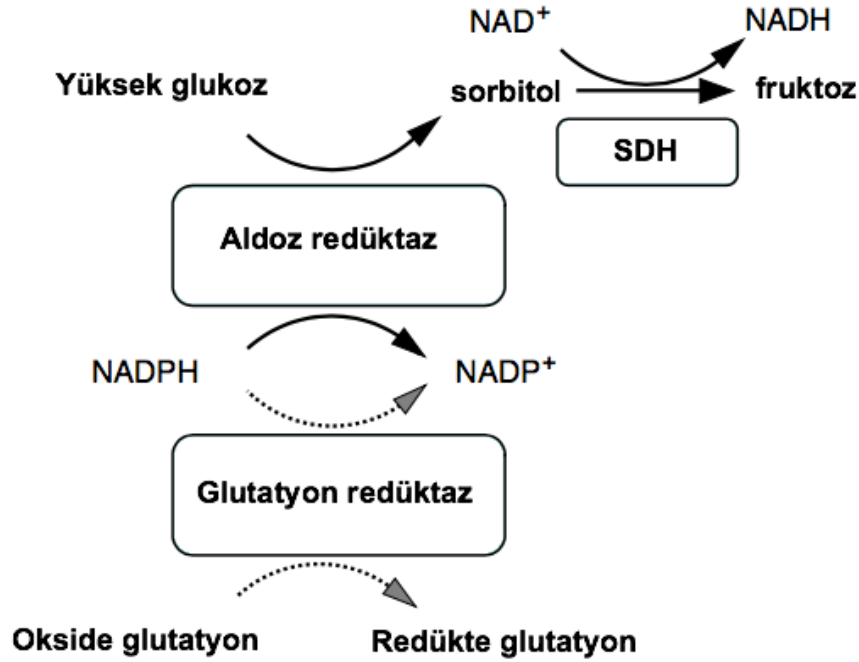
2.4.2. Diyabetik Retinopati Ve Makula Ödemi Patogenezinde Biyokimyasal Mekanizmalar

Kronik hipergliseminin DR dahil olmak üzere diyabetin tüm mikrovasküler komplikasyonlarına yol açan başlıca etiyolojik faktör olduğu bilinmektedir fakat etki ettiği biyokimyasal mekanizmalar halen araştırılmaktadır. Diyabetik sıçanların retinalarında, inflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin artışı ile birlikte lökosit aktivasyonunun arttığı gözlenmiştir. Retinadaki kapiller duvarlara lökosit adezyonunun artması ile birlikte kapiller staz gelişmekte ve sonuç olarak hipoksik ortam oluşmaktadır (101).

Aldoz Redüktaz

Hücre içi glikoz seviyesinde yükselme, aldoz redüktaz yolunda aktivasyona neden olur (Şekil 2.3.). Aldoz redüktaz enzimi glukoz gibi aldoz şekerlerini, sorbitol gibi şeker alkollerine indirger ve kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH) indirgenmiş formunu kullanır. Glikoz sorbitol'e indirgendikten sonra sorbitol dehidrojenaz (SDH) ile fruktoza dönüştürülür. SDH reaksiyonu yavaştır ve hücre içinde biriken sorbitol plazma membranından hücre dışı alana kolayca geçemez. Normoglisemik ortamda, glikoz, aldoz redüktaz enzimine zayıf bir substrattır ve bu yol inaktiftir. Hiperglisemik ortamda ise glukoz metabolizmasının diğer enzimatik yollarının doyması ile birlikte aldoz redüktaz yolu aktive olmaya başlamaktadır. Lens epitel hücreleri yüksek düzeyde aldoz redüktaz eksprese etmektedir ve hiperglisemik ortamda sorbitol birikiminin, diyabetik hastalarda katarakt gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (102). Hiperglisemik ortamda aldoz redüktaz aktivitesindeki artış ile hücre içi NADPH azalır. NADPH, Nitrik Oksit (NO)

sentezinde kullanılmaktadır. NADPH'ın azalması ile hücre içi redoks dengesi değişir ve endotel hücrelerinden güçlü bir vazodilatatör olan NO üretimi azalır. NO'nin azalması sonucunda kan akımında azalma meydana gelir. İskemik ve hipoksik ortam oluşur. Benzer şekilde, SDH aktivitesindeki artışa bağlı olarak NADH/NAD⁺ oranı artmaktadır. Bu durum oksidatif stres artışına ve hücre hasara yol açmaktadır (103).

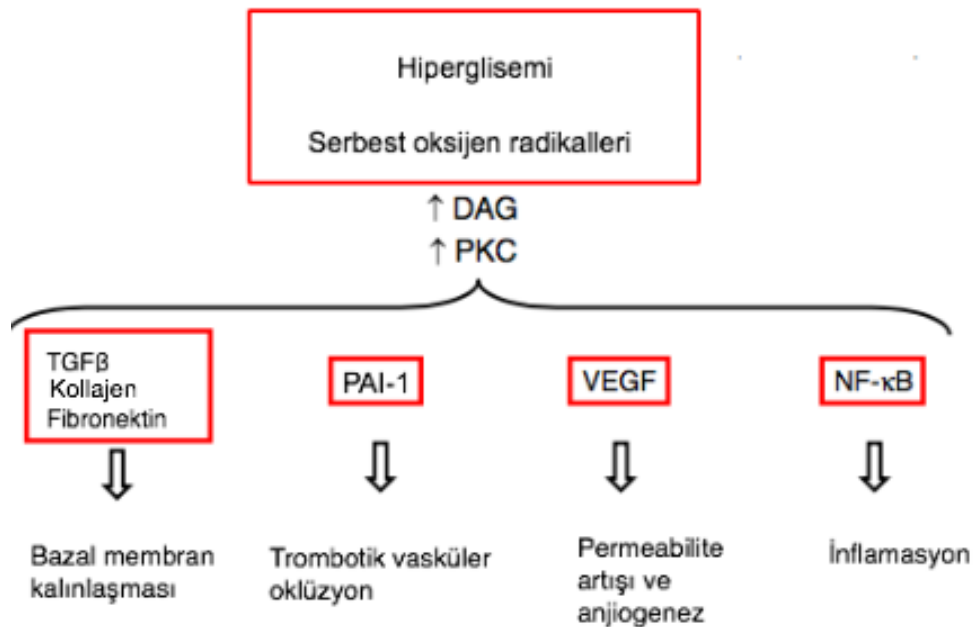


Şekil 2.3. Yüksek glukoz ve aldoz redüktaz ilişkili reaksiyonlar (104)

Protein Kinaz C (PKC) Yolu

PKC, aldoz redüktaz yolundan bağımsız olarak diyabet komplikasyonlarının bir çoğunun gelişiminde rol oynayan bir enzimdir. Fosfolipaz C'nin aktivasyonu sonucunda hücre içi Ca²⁺ ve diaçilgliserol (DAG) 'da bir artış olur ve bu da PKC'nin aktivasyonu ile sonuçlanır. Hiperglisemik ortamda PKC patolojik olarak aktive olur (Şekil 2.4.). Yüksek glukoz seviyelerinde glikolitik yol aktive olur ve hücre içi gliseraldehit-3 fosfat seviyesi artar. Gliseraldehit-3-fosfat, gliserol-3-fosfat yolu ile DAG'ın de novo sentezini arttırabilir (105). Artan DAG, PKC'yi aktive eder. PKC'nin aktivasyonu ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve serbest oksijen radikallerinin etkisi ile de oluşabilir (106).

Vasküler hasara neden olan PKC aktivasyonunun patolojik etkileri, vasküler geçirgenliğin artması, NO regülasyonunun bozulması, damar duvarlarına lökosit adezyonunun artması ve kan akımında değişikliklere neden olması olarak sıralanabilir (107, 108). PKC'nin aşırı aktivasyonu, retinal damarlarda değişikliklere neden olan VEGF'in aşırı üretimine de yol açabilir bununla birlikte MAP kinaz (mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz) veya NF- κ B (nükleer faktör - kappa B) gibi farklı sinyal yollarını da etkileyebilmektedir (109). PKC; TGF β (tümör büyüme faktörü – beta), PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1), VEGF gibi bir çok proinflatuar mediatör ve büyüme faktörünün ekspresyonuna ve kollajen, fibronektin gibi proteinlerin üretimine neden olmaktadır (110, 111).



Şekil 2.4. PKC yolu ve etkileri (104)

İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs)

AGE'ler kendilerine özel reseptörlerine bağlanarak da serbest radikallerin artışına neden olur ve oksidatif stresi artırır. Bunun yanı sıra serbest radikal artışı da hücre içi AGE oluşumunu arttırmaktadır. AGE'lerin, retina pigment epitel hücrelerinin apoptozunu aktive ettiği ve mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (112). AGE'ler ayrı başlıkta daha detaylı olarak açıklanmıştır.

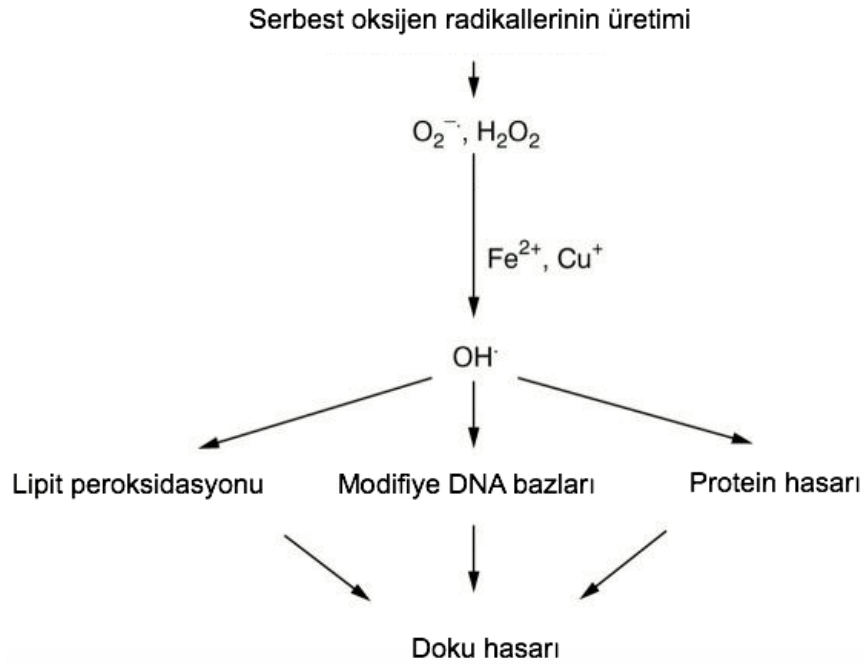
Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Hiperglisemik ortamda artan serbest oksijen radikalleri; lipit, protein ve nükleik asit gibi ögelerle etkileşime girerek membranın bütünlüğünde kayıplara, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere, genetik mutasyonlara yol açmaktadır. Organizmanın serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkilerini önleyebilmek amacıyla bu radikalleri ortadan kaldıran bazı enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri mevcuttur. Serbest oksijen radikallerinin oluşumunda bir artış veya temizlenmesinde/uzaklaştırılmasında bir azalma vücuttaki dengeyi bozar ve bu durum “oksidatif stres” olarak adlandırılmaktadır. Diyabet, artmış bir oksidatif stres durumudur.

Serbest oksijen radikalleri, dış orbitalarında bir ya da daha fazla sayıda eşlenmemiş elektron içeren moleküller yapılarıdır. Oksijenden tek elektron indirgenmesi sonucunda oluşmaktadırlar (113).

2.4.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücrelere ve Dokulara Olumsuz Etkileri

Serbest oksijen radikalleri lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA, RNA gibi moleküller ile reaksiyona girerek, hücre ve doku hasarına neden olmaktadır (Şekil 2.5.). Hücre membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri, serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek peroksidasyona uğramaktadırlar. Gelişen lipit peroksidasyonu hücre membranının hem akışkanlığını hem de geçirgenliğini bozarak hücre ve hücre içi organellerin membranlarında geri dönüşümsüz olarak hasara neden olmaktadır, bu durum hücre içi iyon dengesizliği ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, serbest oksijen radikalleri proteinleri, DNA ve RNA gibi molekülleri modifiye ederek birçok patolojik sürece ve sinyal iletiminde bozulmaya neden olabilmektedir (114).



Şekil 2.5. Serbest oksijen radikallerinin etkileri (114)

2.4.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Retina Üzerine Etkileri

Retina özellikle yüksek oksijen tüketimi ve yüksek oranda çoklu doymamış yağ asitleri içermesi nedeni ile oksidatif strese karşı oldukça hassastır. Retina pigment epitelinde yüksek ışık maruziyeti ve fagositoz retinanın oksidatif yüküne katkıda bulunmaktadır. Fotoreseptörlerin devir hızı yüksektir, dış segment disklerinin yaklaşık %10'u her gün yenilenmektedir. Fotoreseptör dış segment disk membranları, özellikle zengin çoklu doymamış yağ asitleri içeriği nedeni ile serbest oksijen radikalleri tarafından peroksidasyona uğramaktadır ve yapıları bozulmaktadır. Bu etkilenme yüksek düzeyde metabolik aktivitenin olduğu merkezi retinada, özellikle makulada ve ışık maruziyetinin arttığı durumlarda daha fazladır (115).

Maküler pigmentler olan lutein ve zeaksantin, retinayı serbest oksijen radikallerine karşı korumaktadır. Lutein ve zeaksantin, reaktif olan singlet oksijen molekülünü etkisiz hale getirir ve fotoreseptörlere etkili olan, yüksek oranda hasara neden olabilen mavi ışığı, optik bir filtre gibi davranarak engelleyebilir (116).

2.4.5. Oksidatif Stres Belirteçleri

Oksidatif stres belirteçleri, serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek yapısı değişen moleküller ve artmış oksidatif stres sonucunda miktarı değişen antioksidan moleküller olarak iki grupta değerlendirilebilir. Bu belirteçler serumda, plazmada, idrarda, ekzokrin salgı bezlerinden üretilen gözyaşı, tükürük gibi salgılarda çeşitli kimyasal yöntemler kullanılarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için genellikle sıvı veya gaz kromatografisi - kütle spektrometresi, enzim bağlı immüno assay (ELISA) ve immünokimyasal teknikler kullanılmaktadır (117).

DM'de sıklıkla kullanılan oksidatif stres belirteçleri (118);

Reaktif oksijen ve nitrojen türleri: Hidrojen peroksit, NO, peroksitler, hipokloröz, peroksinitrit, singlet oksijen

Lipit peroksidasyon ürünleri: MDA, hidroperoksitler, konjuge dienler, izoprostanlar, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS)

DNA oksidasyon ürünleri: Modifiye bazlar, 8-oxo-2'deoksiguanozin

Primer protein oksidasyon ürünleri: Dihidroksifenilalanin, o-tirozin, 3-klorotirozin, 3-nitrotirozin, disülfidler, metiyonin sülfoksit, Valin, Lösin

Sekonder protein oksidasyon ürünleri: AGEs, pentosidine, piroller, iskemi modifiye albumin (İMA)

Enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar: Bakır, çinko, SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz, protein tiyol disülfid oksidoredüktaz, vitamin E, vitamin C.

2.4.6. Total Oksidatif Seviye (TOS)

Serumda veya diğer vücut sıvılarında farklı oksidan moleküllerin düzeyleri ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Fakat oksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik değildir. Ayrı ayrı ölçüm yapmak yerine total ölçüm yapmanın daha pratik ve yararlı olabileceği düşünülmüştür (119). TOS ölçümü için birçok metot geliştirilmiştir. İn vitro TOS ölçümü için kolorimetrik, spektrofotometrik, florometrik metotlar yaygın olarak kullanılmaktadır (119).

2.4.7. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Farklı antioksidan moleküllerin düzeyleri serum veya diğer vücut sıvılarında ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Fakat antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik değildir ve ayrı ayrı ölçüm yapıldığında antioksidan moleküllerin aditif etkisi de değerlendirilememektedir (120). Total antioksidan kapasite (TAS) ölçümü için birçok metot geliştirilmiştir. İn vitro TAS ölçümü için kolorimetrik, spektrofotometrik, florometrik metotlar yaygın olarak kullanılmaktadır (121).

2.4.8. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

OSİ, TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranı şeklinde tanımlanmıştır ve oksidatif stres derecesinin bir göstergesidir. Genellikle karşılaştırmalar için kullanılmaktadır. OSİ düzeyi için standart bir değer yoktur (122).

2.4.9. Antioksidanlar ve Diyabet

Diyabetik hastalar için diyet önerileri öncelikli olarak normal kan şekerinin korunmasına yöneliktir. Genellikle karbonhidratların, doymuş yağların, tuz alımının azaltılması ve düşük glisemik indeksli, lifli besinlerin alımının artırılması önerilmektedir. Diyet ile antioksidan alımı ve glikoz metabolizması arasındaki ilişki hala tartışmalı olmak ile birlikte serbest oksijen radikallerinin glikoz metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir (123).

2.4.10. Antioksidanlar ve Retina

Besinlerde doğal olarak bulunan bazı bileşikler retina hastalıklarına karşı koruyucu olabilmektedir. Pek çok sebzenin bileşiminde bulunan bir izotiyosiyanat olan sülforafanın nöroprotektif etkileri olduğu bilinmektedir. Sülforafanın tiyoredoksin indüksiyonuna neden olarak fotoreseptör hücrelerinde H₂O₂ kaynaklı hasarı önlediği belirlenmiştir (124). Bir baharat olan zerdeçalın NF-κB yolunu inhibe ettiği ve inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (125). Zerdeçalın ayrıca antioksidan enzimlerin ekspresyonunu da arttırdığı belirtilmiştir (126) ve diyet ile zerdeçal suplementasyonunun ratlarda ışık kaynaklı retinal hasarı önlediği saptanmıştır (127). Diyabetik ratlarda zerdeçal suplementasyon tedavisinin

retinada Müller hücre kaybına karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir (128). Bitki kaynaklı polifenol ailesinin bir başka üyesinin, kırmızı şarapta bir bileşik olan resveratrolün, oksidatif hasarı ve RPE (retina pigment epiteli) proliferasyonunu in vitro olarak azalttığı gösterilmiştir (129).

2.5. AGEs, sRAGE, Diyet AGE ve Sağlık Üzerine Etkileri

2.5.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs)

AGE'ler, amino asitlerdeki indirgen şekerler ile serbest amino grupları arasındaki rastgele reaksiyondan kaynaklanan geniş ve heterojen bir bileşik grubudur. Aslında bu klasik "Maillard reaksiyonudur", ancak artık AGE'lerin proteinlere (Şekil 2.9.) kovalent olarak bağlanan reaktif aldehytler oluşturmak amacıyla şekerlerin, lipidlerin ve amino asitlerin oksidasyonu dahil olmak üzere çeşitli diğer reaksiyonlarla üretilebildiği bilinmektedir. Genellikle ölçülen ve iyi tanımlanmış iki AGE, karboksimetilysin ve metilglükoksal türevleridir (130).

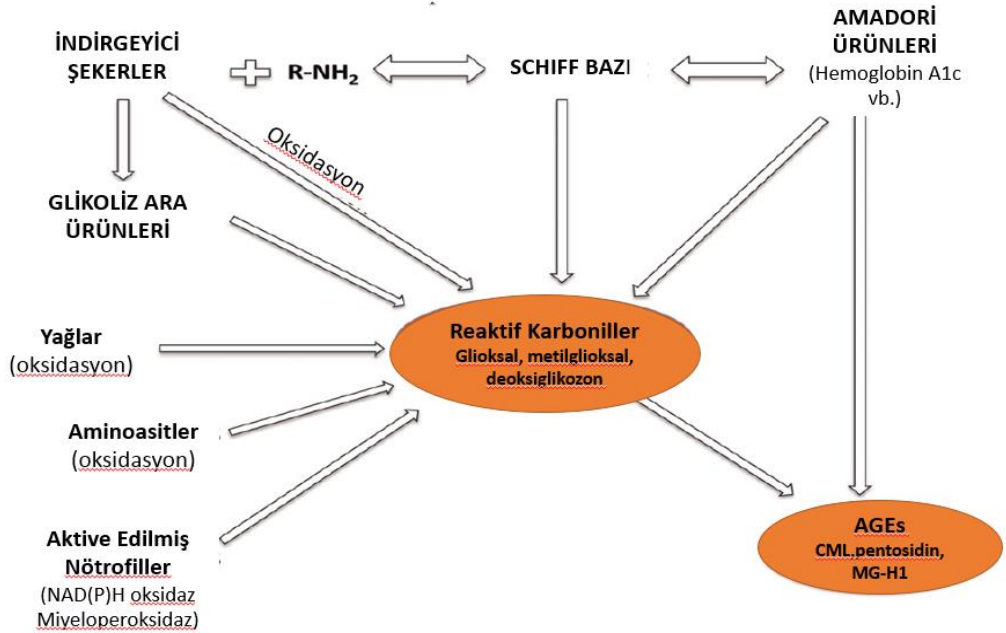
AGE'ler klinik bilimde önemlidir çünkü bunlar oksidatif stres (OS) ve inflamasyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik böbrek hastalığı (KBY) ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çoğu kronik hastalığa neden olan süreçlerle ilişkilidir. AGE'ler oksidatif strese neden olur, ancak oksidatif stres de aynı zamanda AGE oluşumuna neden olmaktadır (130).

AGE'ler ilk defa diyabet hastalığında hiperglisemi nedeniyle fazla miktarda oluşan endojen bileşikler olarak tanımlanmıştır (131). Artık hiperglisemi olmasa dahi artmış oksidatif stres durumunda üretilebildikleri net bir şekilde bilinmektedir. Dahası ekzojen AGE'lerle (çoğunlukla besinlerden ve tütünden üretilen) ilgili giderek artan kanıtlar, ekzojen AGE'lerin hem yapı hem fonksiyon olarak endojen AGE'lerden ayırt edilemez hale geldikleri vücudun AGE havuzuna önemli miktarda katkıda bulunduğunu göstermektedir (132).

Protein glikasyonu; şekerdeki karbonil grupları ile proteindeki serbest amino gruplarının birleşerek Schiff bazı oluşturması ile başlar. Schiff bazı saatler içinde gerçekleşir sonra da günler içerisinde de Amadori ürünlerine dönüşmektedir. Amadori ürünleri ise dikarbonil bileşiklerine daha sonra haftalar içinde de AGE'lere dönüşmektedir (Şekil 2.6.) (133). Amadori ürünleri oluşana kadar ki kısım geri dönüşümlüdür ancak ileri aşamaların geri dönüşümü yoktur. Glikasyon, genellikle

erken dönemlerde konsantrasyona bağlıdır, o yüzden ki diyabette yapımı artmaktadır. AGE oluşumundaki diğer mekanizmada ise diyabette artan oksidatif stres nedeniyle şeker veya lipidlerin oksidasyonu, ara ürün olarak reaktivitesi yüksek 3-deoksiglukozon, glyoxal ve metilglyoxal gibi düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşiklerinin oluşumudur. Dikarbonil bileşikler genellikle glikoliz ara ürünlerinden, glikasyona uğramış proteinlerin degradasyonundan ve lipidlerin peroksidasyonundan oluşabilmektedir (133).

Besinlerde AGE oluşum hızını belirleyen başlıca faktörler; besin kompozisyonu (protein > yağ > karbonhidrat), sıcaklık uygulanma süresi, nem, pH ve eser metallerin varlığıdır (134, 135). Bu yüzden farklı pişirme yöntemleri, besin kompozisyonunu değiştirmeye ihtiyaç duymaksızın besinin AGE içeriğini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Örneğin, aynı miktarda tavuk eti, aynı süre boyunca ancak farklı pişirme yöntemleriyle işleme tabi tutulduğunda, çok farklı AGE içeriği üretilecektir. Genel olarak, yüksek ısıda, uzun süre ve kuru koşullar altında pişirilen hayvandan elde edilen besinlerin en yüksek AGE içeriğine sahip olacakları bildirilmiştir (134, 135).



Şekil 2.6. AGE oluşumundaki farklı yollar (133).

AGE'lerin Moleküler Farmakolojisi

AGE'ler patolojiyi 2 ana mekanizma ile indüklemektedir (130). Birincisi, daha önce değinildiği gibi AGE'ler proteinleri çapraz bağlar ve doğrudan yapısını ve dolayısıyla özelliklerini ve işlevlerini değiştirmektedir. İkincisi, AGE'ler, birçok reseptör ve reseptör aracılı mekanizmalar yoluyla hücre içi sinyalleri aktive ederek, reaktif oksijen türlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına yol açmaktadır. En iyi çalışılmış AGE reseptörlerinden biri RAGE'dir (136, 137).

AGE'ler enzimatik parçalanma ve reseptörler vasıtasıyla vücutta parçalanır ve böbrekler tarafından atılmaktadır. Vücutta büyük yıkımlarda görev alan enzimler glioksalaz I ve II sistemlerini içermektedirler. İleri glikasyon son ürün reseptörü 1 (AGER1), AGE'leri bağlayan, içselleştiren ve parçalayan bir AGE reseptörüdür (138).

AGE'leri tanımasının yanı sıra, RAGE S100/calgranulin ailesi proinflamatuvar sitokin-benzeri araçlarını da içeren çok sayıda farklı ligandları bağlar ve vitamininin hücre nekrozu üzerine salınan bir nükleer protein olan yüksek mobilite grubu B1 vitamini hücre dışı olduğunda proinflamatuvar aktiviteler gösterebilmektedir (136, 137).

Bu nedenle RAGE, ismine rağmen, inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan çoklu ligand bir reseptör olduğu düşünülmektedir. RAGE, sağlıklı dokularda bazal seviyelerde ifade edilmesine rağmen, NF-kB'nin sürekli aktivasyonu yoluyla klasik bir amplifikasyon halkası ile ekspresyonunun belirgin şekilde arttırıldığı ve patolojik durumlarda bulunan artmış ligand konsantrasyonlarının tetiklediği gösterilmiştir (139).

Birçok RAGE ligandı patojenle ilişkili moleküler modeller veya tehlike ile ilişkili moleküler modeller olarak sınıflandırılmıştır. RAGE'nin doğuştan gelen bağışıklıkta önemli bir role sahip olduğunu gösterilmektedir (140).

AGEs ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Son zamanlarda yapılan araştırmalar incelendiğinde (141, 142), Alzheimer, Parkinson ve Pick, Prionopatiler ve amiyotropik lateral skleroz hastalığı gibi diğer daha az yaygın hastalıklar da dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta bireylerin merkezi sinir sisteminin beyin ve diğer organlarında yaşla ilişkili bir biçimde birikmekte olduğu görülmüştür (143).

AGE'ler belirgin patoloji bulunan bölgelerde hedef dokuda birikmektedir (örn. Alzheimer'deki hipokampal bölgeler, Parkinson'daki substantia nigra ve ventral omurga, Amyotrofik lateral sklerozda kordon). Mümkün olduğunda bu AGE'lerin hem immünolojik hem de kimyasal yöntemlerle (ör. MS kanıtları) kanıtlanması ve ayrıca proteomik yaklaşımlarla tamamlanması gerekir. Örneğin, arjirofillik tahıl demansında, toplam proteinler değerlendirildiğinde karboksimetilysin birikimi anlamlı bir artış göstermemektedir. Bu nedenle, total AGE tutarlarının yanı sıra, spesifik AGE proteom hotspot'ları ile ilgili bilgiler de önemlidir (144).

Değerlendirilen nörodejeneratif süreçlerin çoğunda, AGE konsantrasyonundaki değişiklikler yalnızca hedef bölgelerde değil aynı zamanda anatomik olarak uzak bölgelerde de görülmüştür. Örneğin, Pick demans veya Parkinson hastalığında patolojik olarak korunan bölgeler (okspital korteks ya da oksijen korteksi gibi) de artan glikoksitatif hasar göstermektedir. Bu, AGE oluşumuna yol açan biyokimyasal anormalliklerin merkezi sinir sistemindeki birçok farklı doku ve lokasyonda mevcut olduğunu düşündürmektedir (145).

Hangi ürünlerin üretiminde Maillard reaksiyonu kullanıldığına ilişkin niteliksel bilgi edinmek de oluşmakta olan AGE'lerin kaynağını anlamaya yardımcı olabilir. Bir glioksal türev veya karboksietilisin olarak bir karboksimetilysin, bir metilglikoksal türev olarak ölçmek, bu AGE öncüllerinin nörodejenerasyon progresyonuna göreceli katkısını değerlendirmek için önemlidir. Önemli olarak, metilglikoksal ve türevleri, örneğin karboksietilisin, glikolizin yan ürünleridir. Bu nedenle, Alzheimer ve diğer hastalıklarda mevcut olanlar gibi düşük glikoliz akısı seviyeleri, metilglikoksalın daha düşük değerlerine ve potansiyel olarak, metilglikoksalge bağlı AGE'lerin kararlı durum konsantrasyonlarının daha düşük olmasına yol açabilmektedir (146).

Birçok çalışma, nörodejenerasyonda, ekzojen (beslenme) kökenli olan metilglikoksal ve glioksalın potansiyel etkileri üzerine odaklanmıştır (147). Kuhla ve ark. Alzheimer hastaları ve demans hastalarının beyin omurilik sıvılarını karşılaştırmış ve bu AGE öncülleri arasında büyük farklılıklar gözlememişlerdir. Bununla birlikte, fare modellerindeki deneysel bir kanıt, glioksalaz I'in P301L transgenik farelerin temporal korteks piramidal nöronlarında aşırı eksprese edildiğini ortaya koymaktadır (148). Bu, hem endojen hem de ekzojen AGE öncüllerinin nöronlara ve glial hücrelere

ulaştıklarını, bunun potansiyel olarak zararlı etkilerini gösterdiklerini ileri sürmektedir. İlginç olarak, yeni veriler, diyetten biyolojik olarak temin edilebilen metilglükoksalin, insan beyin endotel hücrelerinin katenin ve claudin-5 hücre altı dağılımı üzerindeki etkisiyle geçirgenliğinde bir artışa neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, diyetdeki AGE'ler veya öncülleri kan-beyin bariyerinin seçici geçirgenliğini kaybetmeye neden olabilir. Netekim, son veriler bu yeni hipotezi desteklemektedir (142). Metilglükoksal'dan zengin bir diyetle maruz kalan hayvan modellerinin değerlendirilmesi ve yaşlı bireylerde bilişin uzunlamasına değerlendirilmesi, glikotoksinlerin biliş kaybına katkıda bulunabileceğini kuvvetle ileri sürmektedir. Bu deneylerde, yazarlar, diyetel AGE'lerin etkilerini, alzheimer hastalığının fare modelinde bir disintegrin ve metaloproteaz-domain içeren protein 10 yoluyla b-amiloid ve plakların üretimini arttırdığı gösterilen azaltılmış sirtuin 1 ifadesi vasıtasıyla etkileyebilir sonucundan hareketle metilglükoksalin sirtuin 1 mRNA seviyeleri ile ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir (149).

Diyetel AGE'lerin ya da AGE öncüllerinin nörodejenerasyonda rolünü ayırt etmek için açık olarak, daha fazla çalışma gerekmektedir, ancak mevcut veriler, nöronal işlev bozukluğundaki sonuçlarının hipotezini desteklemektedir. Metabolik faktörlerin (ör. insülin direnci) nörodejenerasyonda artık önemli olduğu gerçeği, bu ilişkiyi güçlendirmeye katkıda bulunmaktadır (150).

AGEs ve Kronik Böbrek Hastalığı

AGE düzeyleri, KBY ilerledikçe artar, böbrek AGE atımında önemli bir rol oynamaktadır (151); Renal proksimal tübül hücreleri AGE'leri emmekte ve bunları katabolize etmektedir (152). AGE birikimine sadece temizliğin azalması değil, aynı zamanda endojen AGE oluşumu ya da diyetle AGE alımı da sebep olabilmektedir. AGE oluşumu, nemli ısı ile pişirme, pişirme sürelerini azaltarak, daha düşük sıcaklıklarda pişirme ve limon suyu veya sirke gibi asidik maddeler kullanarak azaltılabilmektedir (135). AGE'ler böbrekte dahil olmak üzere canlı organlara zarar veren stabil bileşiklerdir. Bir başka deyişle, AGE'ler üremik toksinler olarak işlev görürler (153). Vlassara ve diğ. AGE ile zenginleştirilmiş edilmiş sıçan albümininin intravenöz yolla verilmesinin albüminüri ve glomerüloskleroz ile sonuçlandığını bildirmiştir (130). AGE'lerin vasküler kalsifikasyon ve endotel disfonksiyonuna neden

olduğu da bilinmektedir (154, 155). İmmunhistokimyasal çalışmalar, AGE'lerin mezangiyal bölgede, glomerüler kılcak duvarlarda ve arteriyel duvarlarda sağlıklı böbreklere kıyasla diyabetik nefropati de daha fazla biriktiğini ortaya koymuştur (156, 157). AGE'lerin oluşumu sadece kan şekeri seviyeleri tarafından değil, aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif stresle de düzenlenmektedir (158, 159). Kronik böbrek hastalarında oksidatif stres arttıkça, AGE birikimi daha fazla olur. AGE reseptörünün (RAGE) uyarılması, oksidatif stres düzeylerini arttıran NADPH oksidaz ve mitokondriyal yolakların aktivasyonu yoluyla ROS düzeylerini de arttırmaktadır (160-162). Liu ve ark., AGE-RAGE sisteminin, diyabetik nefropatide endoplazmik retikulum (ER) strese bağlı p21 sinyalizasyonunun aktivasyonu yoluyla proksimal tübüler epitel hücrelerinin erken yaşlanmasına neden olduğunu bildirmiştir (163).

AGEs ve Diyabet

DM, ilerleyen evrelerinde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Yüksek glikoz düzeylerinde dolaşımda ya da dokularda proteinler ile enzimatik olmayan glikasyon ile AGEs oluşumu gerçekleştiği bilinmektedir. AGEs, hücrelerin yapılarını, fonksiyonlarının değiştirerek, sitokinler ve büyüme faktörlerinin sentez ve salınmasına neden olmaktadır. Böylece AGEs DM'de hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyon gelişimine sebep olmaktadır. İleri glikasyon inhibisyonunun nefropati, retinopati ve nöropati gibi diyabet komplikasyonlarını azaltıcı etkileri saptanmıştır. İleri glikasyonun azaltılmasının diyabette görülen nöropati, retinopati ve nefropati gibi komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir (133).

Diyabetik retinopati körlüğün en yaygın sebebi olmakla birlikte bu hastalıkta görülmekte olan ilk patolojik değişim perisit kayıplarıdır. AGE'ler ise AGE reseptörü taşıyan perisitlere toksiktir. Perisitlerin kaybı yaşandığı zaman, bazal membran kalınlaşır, endotel hücreler zedelenir anjiogeneze ve trombogeneze eğilim gösterirler. Yapılan bir çalışma perisit ve vasküler endotel hücrelerinde RAGE mRNA seviyelerinin up-regüle olduğunu göstermektedir (164). Retinal hücrelerin AGE'ye maruz kalması kuvvetli mitojen olan vasküler endotelial büyüme faktörün (vascular endothelial growth factor, VEGF) gen ekspresyonunu arttırmaktadır. Artan VEGF

seviyeleri anjiyogenez ve neovaskülerizasyonu uyarmaktadır. Yapılmış in vitro çalışmalar AGE'lerin VEGF aracılığıyla hücre içi hücre adezyon molekulu-1'in salınımına neden olarak retinal mikrovasküler endotel hücrelerine lökosit adezyonunu arttırdığı bildirilmiştir. AGEs bildirilen etkilerine ek olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerin salınımını da arttırmaktadır. Bu sitokinler monosit ve makrofajların migrasyonunu arttırmak dışında düz kas hücre proliferasyonunu da arttırarak plak oluşumunu hızlandırmaktadır. Bunlar dışında AGE'nin T lenfositler üzerindeki RAGE reseptörüne bağlanması γ -interferon yapımını uyararak doku hasarına yol açmaktadır (164).

Fiziksel Aktivitenin AGE'ler Üzerindeki Rolü

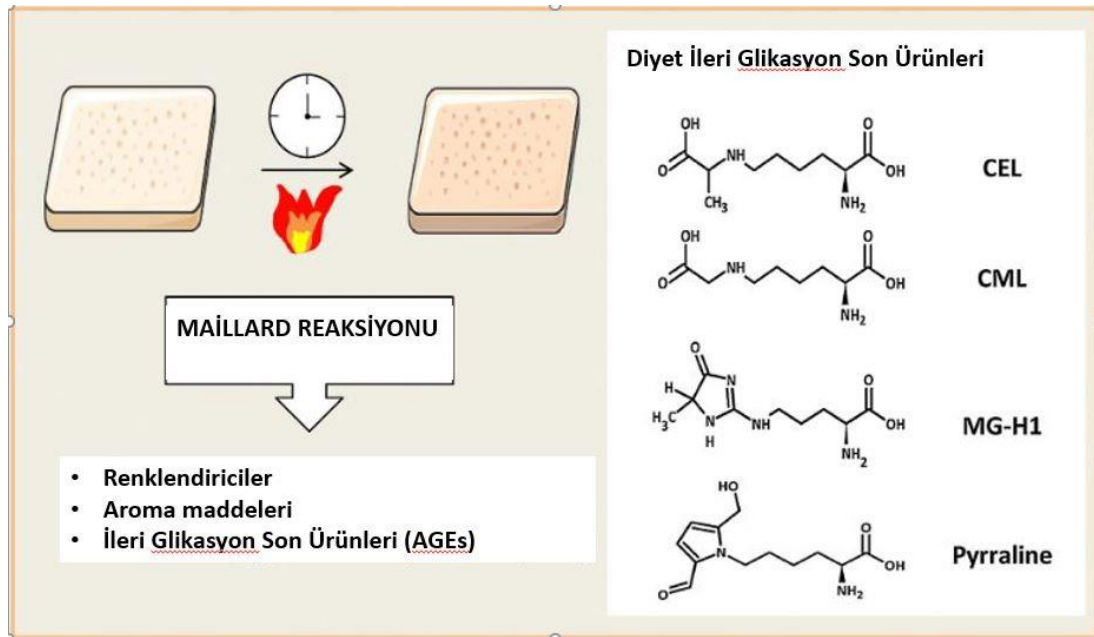
Fiziksel aktivitenin yararlı metabolik değişiklikleri indükleyerek yararlı etkilerinin olacağı bildirilmiştir. Birçok araştırmacı, serebral vasküler hastalığın sekonder önlenmesinde egzersizin farmasötiklere göre daha yararlı olduğunu ve diyabet gelişimini önlemede ilaçlar kadar etkili olduğunu, ayrıca egzersizin ilaçlarla karşılaştırıldığında çok ucuz olduğunu belirttiğini göstermiştir (165, 166). Aerobik egzersizin çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde insülin direncini geliştirdiğini açık bir şekilde gösterilmiştir (167). 6 aydan uzun fiziksel aktivite içeren müdahale çalışmasında, iyi glikoz kontrolü ve düşük serum lipitleri ile antropometrik ölçümlerde önemli gelişme ve önemli sağlık yararları göstermiştir. Egzersizin dolaşımdaki AGE'lerin yoğunlaşmalarını azalttığı da gösterilmiştir. Tai chai programını 12 ay boyunca haftada iki defa uygulayan sağlıklı kilolu yetişkin bireylerde serum AGE konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (168).

2.5.2. Diyet AGE ve Vücutta AGE Birikimini Önlemede Diyetin Rolü

Termal işleme yöntemi gıda üretiminde yaygın bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Yüksek sıcaklıkta işleme teknikleriyle, bazı gıda ürünlerinde lezzet verici ve renk değişimi sağlayan arzu edilen maddeler oluşmaktadır: kahve, kakao ve tahılların kavrulması, keklerin ve ekmeğin pişirilmesi bu yiyeceklerin 'kalitesini' arttırmaktadır. Oluşumlarının altında yatan mekanizma, bir indirgeyici şekerin karbonil grubu ile bir proteinin bir serbest amino grubu arasındaki reaksiyonla

başlayan bir dizi enzimatik olmayan reaksiyonun terimi olan Maillard reaksiyonu olarak adlandırılır (169). Bu reaksiyon ve gıdalarda bulunan AGE'ler Şekil 2.7.'de gösterilmiştir.

Maillard reaksiyon ürünlerinin (MRPs) oluşumu ve gıda depolanmasından kaynaklanan renk oluşumu, süt ve beyaz çikolata gibi bazı gıdalar için amaçlanan bir etki değildir. Aromaların ve renklendiricilerin oluşumuna ek olarak, Maillard reaksiyonu, muhtemelen kanserojen akrilamid ve mutajenik heterosiklik aromatikaminlerin oluşumuna da neden olmaktadır. Ayrıca Maillard reaksiyonu, yüksek derecede reaktif aldehytlerin oluşumuna neden olan reaksiyonları başlatır (örn. Strecker aldehydleri ve dikarbonilleri). Bunlar da biyomoleküller ile reaksiyona girerek; N^ε-(carboxymethyl)-L-lysine (CML), N^ε-(carboxylethyl)-L-lysine (CEL), pirolin veya metilglisokal türevli N^δ-(5-hidro-5-metil-4-imidazolon-2-yl)-L-ornithine (MG-H1) gibi hidroimidiazolon'ların üretimine neden olmaktadır. Bu ürünler, gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler) grubuna aittir (170).



Şekil 2.7. Maillard reaksiyonu ve gıdalarda bulunan AGE'ler (171) CEL: karboksietil lizin CML: karboksimetil lizin MG-H1: N^δ-(5-hidro-5-metil-4-imidazolon-2-il)-L-ornitin.

Diyetteki glikasyonun gıda özelliklerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Protein glikasyonu, köpük kalitesini, jelleşme veya emülsifiye edici özellikleri etkileyebilmektedir (172). Bununla birlikte, aminoasitlerin ve proteinlerin modifikasyonları da biyoyararlanımlarını sınırlamaktadır. Çoğunlukla glikasyon, serbest lizin veya arginin tortuları üzerinde gerçekleşir, ancak sistein, triptofan ve histidin tortuları da, uygun glikasyon hedefi olabilmektedir (173). Lizin ve triptofan esansiyel amino asitler olduğundan, bu, gıda ürününün besleyici değerini düşürebilmektedir. 1981'de Maillard reaksiyonunun gıda işleme ve depolama sırasında değil, aynı zamanda insan vücudunda da meydana geldiği gösterilmiştir (174). in vivo olarak Maillard reaksiyonu, AGE'lerin oluşumuna yol açan tek mekanizmadır. Yaşlanmayla birlikte AGE düzeylerinin arttığı gösterilse de bu durum daha çok yüksek kan şekeri düzeylerine sahip diyabet hastalarında gösterilmiştir (175, 176). AGE'lerin oluştuğu ve AGE ile modifiye edilmiş proteinlerin in vivo biriktiği keşfedildikten sonra, AGE'lerin biyolojik etkileri, bu ürünlerin sadece birikmesinin değil, aynı zamanda varlığının da zararlı potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. AGE'lerin, bazı mekanizmalar aracılığıyla yaşa bağlı değişimlere ve diyabetik komplikasyonlara katkıda bulunduğu tartışılmaktadır: Bir yandan, glikasyon, proteinlerin yapısını ve işlevini doğrudan değiştirirken, bazı ürünler de çeşitli hücre sinyal yollarını aktive eden hücresele reseptörler için ligand görevi görmektedir. Daha sonraları da, diyetdeki AGE'lerin ayrıca insanın AGE havuzuna katkıda bulunup bulunmadığı ve bunun insan sağlığı üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı soruları ortaya çıkmıştır (171).

Diyet AGE Veritabanları

AGE'lerin oluşumunun gıdalarda meydana geldiği keşfedildikten sonra, AGE tespiti için analitik yöntemler oluşturulmuş ve AGE'ler çok çeşitli gıda ürünlerinde analiz edilmiştir. Gıdalar ve bunların CML içeriğini gösteren ilk veri tabanı 2004 yılında CML'ye karşı bir monoklonal antikor kullanılarak ELISA yöntemiyle CML ölçümüne dayanılarak yayınlanmıştır (134). Bu veri tabanı 250 gıdanın CML içeriğini içermektedir ve yüksek CML içeren gıda ürünlerinin protein ve yağ bakımından zengin olduğu, düşük CML seviyesine sahip gıdaların ise karbonhidrat açısından zengin ürünleri kapsadığı gösterilmiştir. CML gibi AGE'ler karbonhidratlardan oluştuğu için bu beklenmedik bir durum olarak ortaya çıkmıştır. CML veri tabanı,

pişirme yöntemlerinin etkisi de dahil olmak üzere 2010 yılında 549 gıdaya genişletilmiştir (135). 2012 yılında, 257 gıdanın CML içeriğinin UPLC-MS / MS tarafından tespit edildiği başka bir besin maddesi listesi yayınlanmıştır (177). Bu analitik yöntemle dayanarak, tahıllar en yüksek CML içeriğine ve meyve ve sebzeler de en düşük CML içeriğine sahip olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, besinlerin CML, CEL ve MG-H1'in içeriğini içeren bir veri tabanı da mevcuttur. 190 gıda maddesinin protein fraksiyonu UPLC-MS / MS metodu ile analiz edilmiştir ve bu da CML, CEL ve MG-H1'in tek seferde saptanmasını mümkün kılmıştır. Bu veri tabanına göre, yüksek sıcaklıklarda işlenmiş konserve etler ve fındık veya tahıl ürünleri en yüksek ve tereyağı, kahve, meyve ve sebzeler en düşük AGE içeriğine sahip olduğu gösterilmiştir (178).

Tüm veri tabanlarında, meyve ve sebze AGE içeriğinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, bazı gıdaların CML içeriğiyle ilgili güçlü farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, tereyağı gibi yüksek yağlı ürünlerde CML içeriği değişmiştir: UPLC-MS / MS yöntemiyle hiçbir CML saptanmazken (178), ELISA yöntemiyle çok yüksek CML seviyeleri ölçülmüştür (134, 135). Ancak karbonhidrat açısından zengin gıdalarda da farklılıklar gözlenmiştir: tahıllar, bisküviler için kurabiyeler yüksek CML içeriği UPLC-MS / MS metodu ile ölçülürken (177, 178) ELISA ölçümlerinde bu ürünlerde nispeten düşük CML seviyeleri saptanmıştır (134, 135).

İki analitik yöntem arasındaki tutarsızlık, Niquet-Léridon ve arkadaşlarının çalışmalarında, seçilen 24 gıdada LC-MS / MS ve ELISA yöntemleriyle CML seviyelerini analiz ederek değerlendirdiklerinde bir kez daha doğrulanmıştır. Yine yüksek yağlı ürünlerin CML seviyelerinin ELISA yöntemiyle daha yüksek, karbonhidrattan zengin ürünlerin CML seviyelerinin ise daha düşük bulunduğu gösterilmiştir (179).

Son zamanlarda, 20 gıda maddesinin CML seviyeleri 3 farklı ELISA yöntemi ve HPLC-ITMS / MS ile tespit edilmiştir. En yüksek CML konsantrasyonları et ürünlerinde tespit edilmiştir. Buna karşılık, süt ve tahıl ürünlerinin yanı sıra sebze ve meyvelerde düşük CML konsantrasyonları tespit edilmiştir (180).

Şu anda, Goldberg ve ark. / Uribarri ve ark. hazırlamış oldukları veri tabanları diyet AGE alımını hesaplamak için en sık kullanılan veri tabanlarıdır (171).

Vurgulandığı gibi, bazı gıdalar için AGE içeriğinin fazla veya az tahmin edilmesi söz konusudur, bu nedenle diyetin AGE içeriğini sadece bir temel olarak belirlemek gerekmektedir (171).

Son zamanlarda Dresden Teknik Üniversitesi Kimya ve Gıda Kimyası Bölümü, AGE'lerin teorik oluşumu ve diyet alımı hakkında daha fazla bilgi sağlamak için analitik veriler toplamaya başlamıştır. Üniversitenin ana sayfasındaki AGE veri tabanı (<https://lemchem.file3.wcms.tu-dresden.de>), ana gıda gruplarına ayrılan gıdalardaki farklı AGE konsantrasyonlarının sağlandığı bir platformdur. Üniversite, araştırmacıları, kimyasal analiz verileriyle veri tabanını genişletmesi için davet edilmektedir (171).

Besinlerdeki AGE Miktarlarını Belirleyen Faktörler

Gıdalarda AGE miktarını belirleyen, besin pişirme yöntemleri gibi faktörler hakkında bilgi birikimine sahip olmak, tüketilen gıdaların türünü ve miktarını değiştirmeden besin AGE içeriğini azaltacak mutfak tekniklerini kullanmamızı sağlamaktadır (Tablo 2.5) (135).

Tablo 2.5. Düşük ve yüksek AGE içeriğine sahip farklı pişirme yöntemleriyle pişirilmiş yiyecekler (181)

Yüksek AGE (kU)		Düşük AGE (kU)	
Yiyecek türü	AGEs	Yiyecek türü	AGEs
Sığır eti (kızarmış)	9522	Sığır eti (haşlanmış)	2443
Tavuk eti (kavrulmuş)	5975	Tavuk eti (haşlanmış))	2232
Sığır eti (ızgara)	10143	Sığır eti (haşlanmış)	6736
Kuzu eti (ızgara)	2188	Kuzu eti (haşlanmış)	1096
Somon (ızgara)	3012	Somon (buğulama)	2063
Patates (kızarmış)	694	Patates (haşlanmış))	17

Düşük bir AGE diyeti tasarlarlarken/sunarken esas alınması gereken kavram, AGE içeriğini belirleyen, gıdanın besin kompozisyonu değil pişirme tarzı olmalıdır. Örneğin, pişirme esnasında yiyecek nemini muhafaza eden buğulanma veya buharda pişirme, kızartma veya ızgaradan çok daha az AGE üretmektedir. Marinasyon, aynı

zamanda gıdanın yerel pH'ını düşürerek (limon veya sirkenin pH etkisiyle) AGE azaltıcı bir etkiye sahiptir (181).

Değişik dönemlerde farklı ülkelerdeki farklı popülasyonlara, yukarıda tarif edildiği gibi düşük AGE diyetinin getirilmesinin etkilerini tanımlayan yayınlanmış verilerin sonuçları Tablo 2.6.'da özetlenmiştir. Diyabetli ancak KBY olmayan hastalar da dahil olmak üzere genç ve yaşlı sağlıklı bireyler, diyabetli olmayan ancak KBB hastaları müdahaleyle birlikte dolaşımdaki AGE konsantrasyonlarında önemli bir düşüş göstermişlerdir. Bir çalışma (182) dışında, serum AGE konsantrasyonlarındaki bu azalma, inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyon belirteçlerinde de eşzamanlı bir azalmaya eşlik etmiştir. Dahası, insülin direnci olan hastalarda, düşük AGE diyeti aslında HOMA tarafından değerlendirilen insülin duyarlılığını geliştirmiştir (183, 184).

Tablo 2.6. AGE-kısıtlı diyetle ilgili klinik çalışmalar

Yazar, Yıl	Popülasyon	Çalışma dizaynı	Sonuçlar
Vlassara et al., 2002 (185)	Diyabetli (ABD)	2 paralel grup (yüksek ve düşük AGE)	sAGEs'lerde düşüş ve oksidatif stres ile inflamasyon markerlarında azalma
Uribarri et al., 2003 (186)	SDBY, Diyabet yok (ABD)	2 paralel grup (yüksek ve düşük AGE)	sAGEs'lerde düşüş ve inflamasyon markerlarında azalma
Vlassara et al., 2009 (187)	Sağlıklı ve KBY, diyabet yok (ABD)	2 paralel grup (yüksek ve düşük AGE)	sAGEs'lerde düşüş ve oksidatif stres ile inflamasyon markerlarında azalma
Uribarri et al., 2010 (135)	Diyabetli (ABD)	2 paralel grup (yüksek ve düşük AGE)	sAGEs, OS, inflamasyon ve HOMA'da düşüş
Birlouez-Aragon, et al. 2010 (188)	Sağlıklı (Fransa)	2 paralel grup (yüksek ve düşük AGE)	sAGEs ve HOMA'da düşüş
Luevano-Contreras et al. 2013 (189)	Tip 2 DM (Meksika)	2 paralel grup (yüksek ve düşük AGE)	sAGEs ve ağırlıkta düşüş
Semba et al., 2014 (182)	Sağlıklı (ABD)	2 paralel grup (yüksek ve düşük AGE)	sAGEs'te düşüş var. inflamasyon ve endotelial disfonksiyonda değişim yok
Mark et al., 2014 (184)	Kilolu kadınlar (Danimarka)	2 paralel grup (yüksek ve düşük AGE)	Üriner AGEs ve HOMA da düşüş
Macias-Cervantes et al. 2015 (190)	Kilolu ve obez erkekler (Meksika)	3 paralel grup (diet + egzersiz)	sAGEs ve ağırlıkta düşüş

Şu anda, ELISA ile ölçülen gıda karboksimetilysin içeriği ile en yaygın kullanılan veri tabanı New York'ta yaratılmıştır. Bu veri tabanının kullanımı ile, New York City bölgesinden sağlıklı yetişkinlerden oluşan bir grupta ortalama diyetel AGE alımının 14.700 ± 6.680 kilo ünite/g AGE olduğu tespit edilmiştir (135). Bu bilginin

üzerine, yüksek veya düşük AGE diyetinin geçici bir tanımı, günlük ortalama AGE alımının 15.000 AGE kilo üniteden önemli ölçüde daha fazla veya daha az olup olmadığına bağlı olacaktır.

Besin tüketim sıklığı ile diyet AGE alımının tahmin edilebilmesi ileride yapılacak klinik çalışmaları kolaylaştıracaktır. Diyetle AGE alımını hesaplamının ekstra zorluğu ise diyetteki AGE'lerin genellikle geleneksel besin tüketim kayıtlarında tanımlanmayan pişirme yöntemlerine bağımlı olmasıdır. Diyet alımını ölçmek için çeşitli araçlar bulunur. Ağırlık ölçümü ile birlikte 7 günlük besin tüketim kaydı, gerçek alım miktarlarının hesaplanmasında oldukça makul bir yöntem sağlar, ancak katılımcılar için çok zaman alıcıdır (191). Besin tüketim sıklığı anketleri, besin tüketim kaydına iyi bir alternatiftir, çünkü katılımcının zaman yükünü azaltır ve belirli bir diyet bileşenini ölçerken çok yararlıdır. AGE'lere özgü bir besin tüketim sıklığı anketinin tasarlanması ve geçerliliğinin yapılması zaman alıcı olabilir. Ancak güvenilir ve geçerli bir besin tüketim sıklığı anketine sahip olmak, diyetsel AGE'ler ve diyabet ya da diğer ilgili sağlık sorunları arasındaki bağlantıların doğruluğunu artıracak, çalışmalar sırasında katılımcının yükünü azaltacak ve besin tüketim kayıtlarının analiziyle harcanan süreyi azaltacaktır. Dolayısıyla, besin tüketim sıklığı diyetle AGE alımını hesaplamaya yardımcı olarak, beslenme bozukluklarının zamanında ve masrafsız bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olabilir (191).

Luevano-Contreras ve ark. (189) diyetteki AGE'lere özgü bir besin tüketim sıklığı anketi tasarlamış ve güvenilirliğini ve geçerliliğini değerlendirmiştir. Tasarım için, 30 denekten alınan normal alım verileri kullanılmıştır. Nihai araç 90 gıda maddesi içermekte ve son bir yıldaki alımı ölçmektedir. Güvenilirlik ve geçerliliği değerlendirmek için, tip 2 diyabetli 20 katılımcı, besin tüketim sıklığı ile 7 günlük besin tüketim kayıtlarını iki kez doldurmuşlardır. Bu besin tüketim sıklığı iyi güvenilirlik göstermiş olup yaş ortalaması 56,6 olan tip 2 diyabetlilerde oluşturulmuştur. Farklı popülasyonlarda kullanılabilmesi için daha fazla validasyona ihtiyaç vardır.

2.5.3. Serum RAGE (sRAGE)

İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE), hücre yüzeyi moleküllerinin immünoglobulin süper ailesinin çok bantlı bir sinyal transdüksiyon reseptörüdür.

RAGE ilk olarak enzimatik olmayan yollar ile glikasyondan ve protein, lipit ve DNA amino gruplarının oksidasyonundan üretilen heterojen bir ürün grubu olan AGEs için bir reseptör olarak tanımlanmıştır (192). Makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri de dahil birçok bağışıklık hücresi tarafından üretilir ve birkaç ligand sınıfı ile etkileşimde bulunur (193, 194). Mevcut durumda bilinen RAGE ligandları; yüksek hareketlilik grubu kutu-1 (HMGB1), İlerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler) ve S100 / calgranulin ailesinin üyelerini kapsamaktadır.

AGE'ler normal metabolik yaşlanma sırasında organik olarak birikmektedir ancak oluşumları hiperglisemi, oksidan stres ve iltihaplanma ortamında hızlanmaktadır (195). AGE ile ilişkili hücrel bozulmalara aracılık edebilen bir reseptör olarak ilk tanımlanmasından bu yana, RAGE'nin sadece uzun süreli diyabetik komplikasyonlarda değil, aynı zamanda nörodejeneratif hastalıklar, akut ve kronik inflamatuvar bozukluklar ve kanserde de rol oynamakta olduğu bildirilmiştir (162). Gözlemler RAGE'nin inflamasyon ve amiloidozlarla ilişkili AGE-dışı ligandları bağladığı gözlemleri ve inflamatuvar mekanizmaların komplikasyonların kritik bileşenleri olması sebebiyle diyabet ve komplikasyonlarının varlığının glikozun zararlı etkilerinden çok daha fazlasını içerdiği görüşüyle tutarlı bir durum sergilemektedir. Daha fazla araştırma, retina komplikasyonlarını görsel olarak tehdit eden altta yatan inflamasyonla ilişkilendirdiğinden RAGE'nin retinadaki AGE ve AGE dışı ligand birikiminin sonuçlarını kışkırtabileceği veya çoğaltabileceği kavramı RAGE aracılı retina pertürbasyon mekanizmalarını incelemek ve RAGE antagonizmini ilgili retinal bozukluklar için olası bir tedavi olarak araştırmak için gerekçe oluşturmuştur (192).

RAGE, vasküler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositler dahil olmak üzere çok sayıda hücrenin zarlarında düşük seviyelerde temel düzeyde bulunur (162). Göze özgü olarak, RAGE, kornea endotel hücreleri, nöral retinanın birkaç hücresi ancak özellikle Müller hücreleri, vasküler endotel hücreleri ve RPE hücreleri içinde tanımlanmıştır (196-200). Embriyonik gelişimde ve diabetes mellitus, inflamatuvar bozukluklar, vasküler hasar ve nörodejenerasyon gibi biyolojik hastalıklarda, RAGE'nin lokal hücrel ekspresyonu, ligandları hücrel aktivasyonu daha da sürdürmek için reseptörün ekspresyonunu hızla çoğaltırken dramatik bir şekilde artmaktadır. İmmünoglobulin süper familyasının bir üyesi olan RAGE, hücre dışı bir ligand bağlayıcı V-C-C alanı, bir transmembran yayılma alanı ve RAGE aracılı

sinyal transdüksiyonu için gerekli olan oldukça negatif yüklü bir sitoplazmik kuyruktan oluşmaktadır. RAGE'nin biyolojik etkisi, hücre içi transdüksiyon yollarını aktive etme kabiliyeti ile doğrudan ilişkilidir ve ligand / RAGE aktivasyonunda çok sayıda çeşitli sinyalleme kaskadları tanımlanmıştır (162). Hücre yüzeyi reseptörünün hücre dışı alanını içeren RAGE'nin çözünür izoformları da dolaşımda ve gözün vitreus boşluğu dahil diğer organ sistemlerinde bulunmaktadır. RAGE'nin hücre dışı ligand bağlanma alanı ile çözünür RAGE (sRAGE), RAGE ligandları için deneysel tuzak görevi görmek, RAGE antagonizminin etkilerini incelemek için bir bakulovirüs ekspresyon sisteminde üretilmiştir (201).

AGEs çözünebilir reseptörlerinin (sRAGE) düşük seviyelerde olması, hastalık durumunun göstergesi olabileceği öne sürülmektedir. Ancak bazı hastalık durumlarında sRAGE düzeyleri artmaktadır. Bu çelişkili sonuçlar, düşmüş sRAGE düzeylerinin hastalıklarda bir belirteç olarak kullanılması konusunda şüphe uyandırmaktadır.

AGE'lerin RAGE ile bağlanması DR'de endotel disfonksiyonuna ve kan-retina bariyeri BRB'nin bozulmasına yol açar. Bir RAGE transgenik fare modelinde, AGEs / RAGE etkileşiminin lökostazi ve BRB yıkımını indüklediği gösterilmiştir (202). AGEs / RAGE etkileşiminin oksidatif stresi (203), pro-enflamatuar sitokinlerin salınmasını (204) ve vasküler endotelial büyüme faktörü-A VEGF-A'nın artan ekspresyonunu (205) tetiklediğine ve retinada daha fazla diyabetik BRB yıkımına ve nöronal dejenerasyona yol açtığına inanılmaktadır. İn vitro olarak, AGE'lerin ve hipergliseminin neden olduğu retina nöronal hücre ölümünün zamana ve doza bağlı bir şekilde meydana geldiği ve ROS aktivasyonu yoluyla aracılık ettiği gösterilmiştir, bu da oksidatif stresin AGE / RAGE etkileşiminin bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Hem AGE'lerin hem de ROS'un muhtemelen PI3 kinaza bağımlı yolların aracılık ettiği retinal ganglion hücre dejenerasyonunu indüklediği gösterilmiştir (206).

sRAGE Düzeylerinin Arttığı Hastalıklar/Durumlar

Koroner arter hastalığı veya aterosklerotik problemi olan T2DM'lilerde serum sRAGE seviyeleri yüksek bulunmuştur (207, 208). T2DM'de sRAGE seviyeleri kontrol grubundakilere kıyasla yüksek bulunmuştur (209). Öte yandan T2DM'li

hastalarda kontrol grubundakilere göre daha düşük sRAGE seviyeleri görüldüğü rapor edilmiştir (210). Challier ve ark (211), sRAGE seviyelerinin diyabet hastası olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman T1DM'de daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. T1DM'lilerde daha yüksek sRAGE düzeylerinin, fatal ve non-fatal kardiyovasküler kırk hastalıkla alakalı olduğu bildirilmiştir (212). Yüksek sRAGE seviyeleri, böbrek fonksiyon bozukluğunda, özellikle de son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda raporlanmıştır (213, 214). T1DM'de sRAGE plazma seviyeleriyle makro ve mikrovasküler komplikasyonlar ve renal disfonksiyon arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (215). Azalmış renal fonksiyonlu hastalarda artmış sRAGE düzeyleri raporlanmıştır. Son dönem böbrek hastalığı ile alakalı renal fonksiyon bozukluğu, serum sRAGE seviyelerini etkilemektedir (216). Bu veriler T1DM ve T2DM'lilerde sRAGE düzeylerinin artmış olduğunu bildirmektedir.

sRAGE Düzeylerinin Azaldığı Hastalıklar/Durumlar

Birçok çalışma, DM olmayan erkek bireylerde KAH ve aterosklerotik hastalığı bulunanlarda sRAGE seviyelerinin daha düşük olduğunu bildirmiştir (217-222). KAH ve ateroskleroza ek olarak hiperkolesterolemi, esansiyel hipertansiyon ve Alzheimer hastalığı ile vasküler demansta da düşük sRAGE seviyeleri raporlanmıştır (222-225). sRAGE seviyeleri, KOAH hastalarında belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (226, 227). Bu veriler, diyabetik olmayan hastalarda sRAGE düzeylerinin azaldığını göstermektedir.

Hastalık Durumunda Dolaşımdaki AGEs Düzeylerinin Değişimi

KAH hastalarında AGEs serum seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (221, 228, 229). T1DM hastalarında AGEs düzeyleri %20 ila %30 daha yüksek bulunmuştur ve KAH ya da mikroalbuminürinin eşlik ettiği T2DM hastalarında %40-100 daha yüksek olduğu saptanmıştır (230, 231). Kilhovd ve ark (231), diyabeti bulunmayan kontrol gruplarıyla karşılaştırılan T2DM'lilerde serum AGEs seviyelerinin artmış olduğunu ve koroner kalp hastalığı (KKH) olan T2DM'lilerde, KKH olmayan gruba göre yine serum AGEs seviyelerinin arttığını raporlamışlardır. AGEs seviyelerinin KAH veya böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip hastalarda, diyabetin varlığından bağımsız olarak arttığını bildirilmiştir (232, 233). Hemodiyaliz

alan DM hastalarının AGEs seviyelerinin, normoalbuminüri ve mikroalbuminüri olan hastalara göre 6 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (234). AGEs düzeyleri, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda, kontrol grubuna göre 5 ila 100 kat daha yüksek bulunmuştur (235-237). Endojen AGEs miktarları, AGEs oluşumu (hiperglisemi ve oksidatif stres) ve AGEs renal atılım düzeyine göre belirlenmektedir. AGE'lerin oluşumu ve birikimi, diyabetin hızlandırılmış formlarında görülmektedir. Diyabetik nefropatide serum AGEs seviyelerinin artması, diyabetle endojen AGEs oluşumunun artmasından ziyade böbrekle atılımın azalması nedeniyle gerçekleştiği bildirilmiştir (234). Böbrek fonksiyon bozukluğu, DM ve DM olmayan olgularda AGEs klirensini azaltmaktadır (238).

AGE-RAGE Aksı ile İlişkili Hastalıklar için Önerilen Biyomarkerlar

sRAGE tek başına bir hastalığın evrensel biyobelirteci olmayabilir, çünkü serum seviyeleri bazılarında yükselirken diğerlerinde azalabilmektedir. AGE – RAGE eksenini üç bileşeni içerir: AGE'ler, hücre reseptörleri RAGE'ler, dolaşımdaki reseptörü sRAGE. İnsanlarda, hücre reseptörü RAGE'yi ölçmek mümkün değildir. Bununla birlikte, AGE'ler, sRAGE ve serumda ölçülebilir. sRAGE ve haricindeki diğer aktörler AGE-RAGE sistemi ile ilişkili hastalıklar için evrensel biyobelirteç denkleminde önemsenmelidir. Sadece düşük sRAGE bir hastalık biyo-belirteci olarak kabul edilirse, diyabet ve böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında, serumda arttığı için biyobelirteç özelliğini kaybeder (239).

Artan sRAGE seviyelerine rağmen, diyabetlilerde komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu, serum AGEs artışının sRAGE artışından daha fazla olması nedeniyle gerçekleşmektedir. Hastalık biyobelirteci oluşturmak için hem AGEs hem de dolaşımdaki RAGE'leri kullanarak evrensel bir formül oluşturmanın, bilimsel açıdan daha doğru olacağı düşünülmektedir. Hastalığın biyobelirteçleri için birleşik formül, AGEs / sRAGE olmalıdır. Bu formülün, AGE-RAGE eksenini ile ilişkili hastalıklar için biyobelirteç olarak, tek başına sRAGE veya AGEs'den daha iyi olacağı düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerde serum sRAGE seviyeleri endojen salgılanan esRAGE'den 5 kat daha fazla olması sebebiyle, AGEs/sRAGE oranını kullanmanın AGEs/ esRAGE oranına göre çok daha iyi bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (240).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, vaka ve kontrol gruplarını içeren tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışma olarak planlanmış olup, Temmuz 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmanın oftalmolojik muayene, tanı, anket uygulama ve antropometrik ölçümler kısmı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, serum AGE ve RAGE analizleri ise özel bir laboratuvarında yapılmıştır.

Araştırma GO 18/562 proje no. ve GO 18/562-20 karar no. ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.06.2018 tarihinde değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur (EK-1).

Araştırmanın örneklem büyüklüğü, daha önceden yapılan çalışmaların sonuçlarından yararlanılarak tip 1 hata düzeyi $\alpha=0.05$ ve tip 2 hata düzeyi $\beta=0.20$ olmak üzere testin gücü $1-\beta=0.80$ olarak alınıp istatistiksel olarak güç analizi NCCS PAS 11 programı ile hesaplanmıştır. Buna göre, DMÖ tanısı almış (vaka grubu, $n=50$ kişi (20 erkek, 30 kadın)) ve DMÖ tanısı almamış (kontrol grubu, $n=40$ kişi (14 erkek, 26 kadın)) toplam 90 gönüllü diyabetik birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Vaka grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Özel beslenme durumu olmamak
3. Tip 2 DM tanısının olması ve en az bir anti-diyabetik ajan kullanıyor olmak
4. Tip 2 DM ile birlikte hipertansiyon dışında başka bir ek hastalığın olmaması ve hipertansiyonu olan hastalar için hipertansiyonun regüle olması (sistolik kan basıncının <140 mm Hg ve diyastolik kan basıncının <85 mm Hg olması)
5. HÜTF Göz Hastalıkları Retina Birimi'nde DMÖ tanısı almış olmak
6. Çalışma günü çekilen OKT tetkikine göre en az bir göz için SFK değerinin ≥ 300 μm olması
7. Retinayı etkileyebilecek DR ve/veya DMÖ dışında herhangi bir hastalığın olmaması

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Özel beslenme durumu olmamak
3. Tip 2 DM tanısının olması ve en az bir anti-diyabetik ajan kullanıyor olmak
4. Tip 2 DM ile birlikte hipertansiyon dışında başka bir ek hastalığın olmaması ve hipertansiyonu olan hastalar için hipertansiyonun regüle olması (sistolik kan basıncının <140 mm Hg ve diyastolik kan basıncının <85 mm Hg olması)
5. DMÖ ve/veya DR öyküsünün olmaması ve bireyin çalışmaya dahil edildiği gün yapılan muayenesinde DMÖ ve/veya DR bulgusunun olmaması
6. Retinayı etkileyebilecek herhangi bir hastalığın olmaması
7. OKT çekilmesini engelleyen kornea, lens veya vitreusta opasifikasyon olmaması olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

Tip 2 DM tanısının olmaması, 18 yaşından küçük olmak, Tip 2 DM tanısı olup herhangi bir anti-diyabetik ajan kullanmadan sadece diyet ile kan glukozu regülasyonu yapılıyor olması, vaka grubu için DMÖ ve/veya DR dışında retinayı etkileyebilecek herhangi bir hastalığın olması, kontrol grubu için retinayı etkileyebilecek herhangi bir hastalığın olması, OKT çekilmesini engelleyen kornea, lens veya vitreusta opasifikasyon olması, DM ve/veya hipertansiyon dışında herhangi bir sistemik hastalığın olması, göz cerrahisi öyküsü, gözünde körlük olması, gözünde enfeksiyon bulunması, yeni diyabet tanısı almış (<1 yıl) bireyler ve özel beslenme durumu olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Araştırmaya dahil edilecek bireylere çalışmanın kapsamıyla ilgili bilgiler verilmesinin ardından katılımcıların çalışmaya dahil olacaklarına dair “Araştırma Amaçlı Çalışma için Aydınlatılmış Onam Formu” aracılığıyla beyanı alınmıştır (EK-2).

Araştırmaya dahil edilen bireylerin optik koherens tomografi (OKT) çekimleri ve santral foveal kalınlıkları (SFT) değerlendirmeleri doktor tarafından yapılarak

diyetisyene (araştırmacı) yönlendirilmiştir. Sosyodemografik özelliklerini, beslenme alışkanlıklarını belirlemek için hazırlanmış olan anket formu (EK-3) katılımcılara yüzyüze görüşme tekniğiyle araştırmacı tarafından uygulanmış olup bazı antropometrik ölçümler de yine araştırmacı tarafından ölçülmüştür. Katılımcıların hastalık türü, aşaması ve tanı süreleri hastane hasta bilgi sistemindeki dosyalarından alınmıştır.

3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. DMÖ Muayenesi

Doktor tarafından tüm katılımcılardan detaylı sistemik ve oftalmolojik öykü alındıktan sonra, ETDRS eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyi ölçülmüştür. Biyomikroskop ile ön segment muayenesi ile pupil dilatasyonu sonrası 90 D lens ile fundus muayenesi yapılmıştır. SFK değerlendirilmesi için spektral domain OKT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) çekimi uygulanmıştır. Minimum sekiz saat açlıktan sonra, saat 8.00 ile 10.00 aralığında tüm katılımcılardan HÜTF Göz Hastalıkları Polikliniği'nde antekübital bölgeden yaklaşık 5 ml periferik venöz kan EDTA'lı hemogram tüpe alınmıştır.

3.3.2. Anket Formu

Bireylere uygulanan anket formu altı bölümden oluşmaktadır:

1. Bölüm: Anketin 1. kısmında bireylerin çeşitli sosyodemografik özellikleri, OAD ve insülin kullanım ile sigara kullanma alışkanlıkları sorgulanmıştır.

2. Bölüm: Anketin 2. kısmında bireylerin beslenmeyle ilgili alışkanlıkları (ana-ara öğün tüketme durumları, besin pişirme yöntemleri) sorgulanmıştır.

3. Bölüm: Anketin 3. kısmında fiziksel aktiviteleri sorgulanmış olup 24 saatlik fiziksel aktivite kayıtları alınmıştır.

4. Bölüm: Anketin 4. kısmında bireylerin birtakım antropometrik ölçümleri (boy uzunluğu, ağırlık, bel ve kalça çevresi, boyun çevresi) gibi ölçümler kayıt altına alınmıştır.

5. Bölüm: Anketin 5. kısmında dAGE ve dTAK alımını saptamak amacıyla "miktarlı besin tüketim sıklığı" formu kullanılmıştır.

6. Bölüm: Anketin 6. Kısımında katılımcıların besin tüketimlerini saptayabilmek amacıyla “üç günlük besin tüketim kayıt formu” (2 günü hafta içi, 1 günü hafta sonu olacak şekilde) yer almaktadır.

3.3.3. Antropometrik Ölçümler

Katılımcıların vücut ağırlıkları 100 grama hassas tartıyla katılımcılar karnı aç iken, hafif giysilerle ve ayakkabısız ölçülerek kaydedilmiştir. Katılımcıların boy uzunlukları; araştırmacının temin etmiş olduğu duvara monte boy ölçer aracılığıyla katılımcı dikey pozisyonunda Frankfurt düzleminde durmakta iken (kulak kanalı ile orbita alt sınırı aynı hizada, bakışlar yere paralel iken) ölçülmüştür (241). BKİ, vücut ağırlığının boy metrekaresine bölünmesi formülüyle hesap edilmiştir. BKİ'nin değerlendirilmesi DSÖ'nün geliştirmiş olduğu BKİ sınıflandırması temelinde değerlendirilmiştir. Bu sınıflandırma $BKİ < 18.50 \text{ kg/m}^2$ zayıf, $18.5-24.99 \text{ kg/m}^2$ arasındakiler normal, $25.0-29.99 \text{ kg/m}^2$ arasındakiler hafif şişman ve 30 kg/m^2 ve üzerindekiyse şişman olarak tanımlanmıştır (242).

Katılımcıların bel çevreleri, en alttaki kaburga kemiğiyle kristailiak arası bulunup, orta noktasından geçmekte olan kısım mezür aracılığıyla ölçülmüştür. Bel çevresi ve kronik hastalık ilişkisinde; kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve daha üzerinde olması, erkeklerde ise 102 cm ve daha üzerinde olması yüksek risk sınıfı olarak belirlenmiştir. Bireylerin kalça çevresi, katılımcının sol yan tarafından en yüksek noktadan esnemeyen mezür aracılığıyla ölçülmüştür. Bel-kalça oranı, kadınlar için 0.85 üzerinde olduğunda, erkekler içinse 0.90 üzerinde olduğunda kronik hastalık görülme oranı artmaktadır (241).

Katılımcıların boyun çevreleri hasta uyanık ve ayakta iken krikotiroid membranın superior kenarı hizasından ölçülerek saptanmıştır.

Araştırmaya katılan bireylerden 24 saatlik fiziksel aktivite kayıtları alınmıştır. Fiziksel aktivite türleri için belirlenmiş olan fiziksel aktivite değerleri bireylerin kaydettiği aktivite süreleri ile çarpılmıştır.

3.3.4. Besin Tüketim Durumunun Saptanması

Besin tüketim sıklığı, günlük enerji ve besin öğeleri tüketimini saptamaya yönelik biri hafta sonuna gelecek şekilde ve arka arkaya 3 günlük besin tüketim kaydı

alınıp Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu (243) ve standart yemek tarifleri (244) kullanılarak tüketilen besinlerin porsiyon ve miktarları belirlenmiştir. Bireylerin diyetle aldıkları günlük ortalama enerji ve besin öğeleri miktarı Hohenhim Üniversitesi, Stuttgart, Almanya’da geliştirilmiş Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS) 7.1 bilgisayar paket programı ile hesaplanmıştır (245). Bireylerin yaşa ve cinsiyete göre enerji ve besin öğelerini karşılama durumları Türkiye’ye Özgü Beslenme Rehberi esas alınarak hesaplanmış ve gereksinmeyi karşılama yüzdelerinin ortalaması alınmıştır (246). Geriye dönük son 1 ay içerisindeki besin tüketim sıklığını hesaplamak amacıyla besin tüketim sıklığı formu araştırmacı tarafından uygulanmıştır (247).

Diyetin toplam AGE miktarı, besin tüketim sıklığı sonuçları kullanılarak Uribarri, Jaime ve diğ. (135)’nin 549 adet temel besinin toplam AGE içeriğini saptayarak veritabanı oluşturmak amacı ile yapmış oldukları geniş bir çalışmanın verileri kullanılarak tahmini olarak belirlenmeye çalışılmıştır. Bahsi geçen kaynakta her bir besin için verilen 100 gram besinin içerdiği AGE miktarları çalışmamızda günlük diyetle alınan AGE miktarı olarak kullanılmış, yaklaşık diyet toplam AGE miktarları hesap edilmiştir.

Diyetin toplam antioksidan kapasitesi katılımcılara uygulanan ve geçmişe dönük olarak son bir ay içindeki besin tüketim sıklığı durumunu değerlendiren “miktarlı besin tüketim sıklığı anketinin” (EK-3) sonuçları değerlendirilerek hesaplanmıştır. Hesaplama için Carlsen ve ark. (248)’nin demir iyonu indirgeyici antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle 2010 yılında oluşturdukları 3000’den fazla besinin değerlendirildiği ve her besin için değerlendirilen 100 g besinin içerdiği antioksidan miktarının belirlenmiş olduğu çalışmanın verileri kullanılmıştır. Bireylerin miktarlı besin tüketim sıklığı anketinde gruplandırılan besinlerin tüketim miktarlarından yaklaşık antioksidan aktivite değerleri mmol/gün olarak hesaplanmıştır.

Diyetin glisemik indeksi ve glisemik yükü besin tüketim kaydından yararlanılarak hesaplama yolu ile değerlendirilmiştir. Her bir besinin glisemik indeks ve glisemik yük değeri için, Atkinson ve diğ. (249), Uluslararası Besinlerin Glisemik İndeksleri ve Yükleri çalışmasında yer alan tablodan beyaz ekme referans olmak üzere ortalama değerler kullanılmıştır. Öğün glisemik indeksi, karbonhidrat içeren her besinin GI değeri ile besinin karbonhidrat içeriğinin öğündeki toplam karbonhidrat

miktarına bölünmesi ile elde edilen toplam karbonhidrat oranı ile çarpılarak hesaplanmıştır. Ortalama günlük Gİ değeri ise ara ve ana öğünlerdeki glisemik indeks değerlerinin toplanarak tüketilen öğün sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir. Diyetin glisemik indeksi değerlendirilirken $G\dot{I} < 70$ ise düşük ve orta, ≥ 70 ise yüksek olarak kabul edilmiştir (250).

$$\text{Glisemik indeks (karışık öğün)} = (G\dot{I}_1) (TKO_1) + (G\dot{I}_2) (TKO_2) + (G\dot{I}_3) (TKO_3)$$

1, 2, 3: Karbonhidrat içeren besinler

$G\dot{I}_1, G\dot{I}_2$ ve $G\dot{I}_3$: Karbonhidrat içeren her besinin Gİ

C_1, C_2 ve C_3 : Karbonhidrat içerikleri (g)

$C_1 + C_2 + C_3$: Öğünün toplam karbonhidrat miktarı (TKM) (g)

C_1/TKM (g) , C_2/TKM (g) , C_3/TKM (g): Her besinin içerdiği karbonhidratın toplam karbonhidrata oranı (TKO).

Ortalama Günlük Gİ = (Gİ sabah + Gİ kuşluk + Gİ öğle + Gİ ikindi + Gİ akşam + Gİ gece) / 6 şeklinde hesaplanmıştır.

Günlük toplam alınan GY miktarları tüketilen hem ara hem ana öğünlerde hesaplanmış olan glisemik yük miktarlarının toplamıyla elde edilmiştir. $GY < 120$ olması düşük ve orta, ≥ 120 olması yüksek olarak sınıflandırılmıştır (250, 251).

Glisemik Yük:

$$\text{Glisemik Yük (GY)}_1 (\text{Karışık öğün}) = (G\dot{I}_1) \times (C_1) / 100$$

$$\text{Glisemik Yük (GY)}_2 (\text{Karışık öğün}) = (G\dot{I}_2) \times (C_2) / 100$$

$$\text{Glisemik Yük (GY)}_3 (\text{Karışık öğün}) = (G\dot{I}_3) \times (C_3) / 100$$

Günlük Toplam GY Miktarı = GY sabah + GY kuşluk + GY öğle + GY ikindi + GY akşam + GY gece şeklinde hesaplanmıştır.

Besin₁ Gİ x (besin₁ CHO içeriği / toplam CHO miktarı) + Besin₂ Gİ x (besin₂ CHO içeriği / toplam CHO miktarı) + = diyet Gİ

Glisemik Yük = Diyet Gİ x Karbonhidrat Miktarı (g)/100 şeklinde hesaplanmıştır.

3.3.5. Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Analizi

Bireylerden düz tüpe alınmış olan kanlar, 30 dakika bekletildikten sonra serum AGE (karboksimetil lizin) ve serum RAGE, TAS ve TOS ölçümleri için 1000 rpm'de

15 dakika santrifüj edilmiştir. Örneklerin serum kısmı ayrılmıştır ve örnekler ependorflara konularak çalışma gününe kadar Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Laboratuvarı'nda bulunan -80°C derin dondurucuda saklanmıştır.

Araştırma sürecinde toplanan serum örnekleri soğuk zincir korunarak DiaGen Biyoteknolojik Sistemler Sağlık Hizmetleri ve Otomasyonu şirketine ulaştırılarak, şirketin biyologları ile birlikte Biotek 800TS cihazında enzim işaretli immün yöntem "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testi yapılmıştır.

Örneklerin analizi yapılırken serum AGE için Human CML Elisa Kit 96 test ve serum RAGE için Human RAGE Elisa Kit 96 test kitleri kullanılmıştır. İnsan da en kolay saptanabilen ve en çok miktarda bulunan AGE çeşidi olduğu için AGE parametresi olarak karboksimetil lizin (CML) bakılmıştır. İnsan CML'sinin saptanabilir minimum dozu tipik olarak 15.6 pg / ml'den azdır.

Sandviç ELISA prensibine dayalı metotta serum örneklerinde belirlenmek istenen proteinler antijen olarak kabul edilmekte ve söz konusu proteine karşı üretilen antikorlar plakadaki kuyucukların dibine kovalent olarak bağlanmaktadır. Böylelikle serum örnekleri ilave edildiğinde antijen (protein) antikorlara bağlanmaktadır. Ardından, proteine bağlanacak enzim işaretli sekonder antikor ilave edilmektedir ve antikor-antijenantikor'dan oluşan sandviç kompleks oluşturulmaktadır. Bağlanmayan antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır ve enzim substratı ilave edilir. Örnek içindeki antijen ile orantılı olarak renkli ürün oluşumu gerçekleşir ve renk yoğunluğuna göre antijen (protein) konsantrasyonu hesaplanır (252).

Serum TAS düzeyi Erel tarafından geliştirilen bir yöntem kullanılarak belirlenmiştir (253). Ölçüm için Relassay marka ticari kit kullanılmıştır (Relassay, Türkiye). Serum örneklerindeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli olan 2,2'-azino-bis3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit (ABTS) radikalini, renksiz ABTS formuna çevirmektedir. 660nm absorbandsda oluşan değişim TAS düzeyi ilişkilidir. Serum örneklerinde bulunan antioksidanların miktarı ile ilişkili olan renk şiddeti spektrofotometrik olarak, otomatik analizörde ölçülmüştür. Kitin kalibrasyonu, E vitamini analogu olan "trolox equivalent (eqv.))" adı verilen stabil antioksidan standart solüsyonu ile yapılmış olup sonuçlar mmol trolox eqv./litre (L) olarak ölçülmüştür.

Serum TOS düzeyi Erel tarafından geliştirilen bir yöntem kullanılarak belirlenmiştir (254). Ölçüm için Relassay marka ticari kit kullanılmıştır (Relassay,

Türkiye). Serum örneklerinde bulunan oksidanlar, ferröz iyon-odianisidin kompleksini ferrik iyonu okside etmektedir. Bu iyonların asidik ortamda ksilenol oranj ile oluşturduğu renk yoğunluğu TOS düzeyi ile ilişkilidir. Serum örneklerinde bulunan oksidanların miktarı ile ilişkili olan renk şiddeti spektrofotometrik olarak, otomatik analizörde ölçülmüştür. Ölçülen TOS değerleri hidrojen peroksit ile kalibre edilmiş ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$ olarak değerlendirilmiştir.

Oksidatif stresin bir göstergesi olan OSİ, TAS değeri $\mu\text{mol/L}$ 'ye çevrildikten sonra, TOS'un TAS'a bölünmesi ile hesaplanmıştır (255).

$$\text{OSİ (arbitrary unit)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eqv./L})$$

3.3.6 Verilerin İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilirken SPSS (Statistical Package for Social Science) 23.0 istatistik program uygulamasından faydalanılmıştır. Çalışmamızın katılımcılarından alınan ölçümlerden belirlenen veriler için ortalama, standart sapma, alt-üst değerleri hesaplanmıştır. Sayılarla belirlenen verilerin, sayı yüzde tabloları ile dağılımları verilmiştir. Sürekli veriler değerlendirilirken öncelikle Kolmogorov Smirnow testi ile normal dağılım gösterip göstermediği tespit edilmiştir. Katılımcıların normal dağılan veri grupları parametrik olan testlerle, normal dağılmayan veri grupları non-parametrik istatistiksel testler aracılığıyla analiz edilmiştir. DMÖ tanısına sahip vaka grubuyla DMÖ tanısı almamış diyabetli bireylerden oluşan kontrol grubu arasındaki farklar parametrik olan ve sürekli veriler için bağımsız iki örneklem t testi, non-parametrik veriler için ise Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Ölçümler ile saptanan sayısal verilerin sunumunda tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm standart sapma kullanılmıştır. Sayısal veriler arasında korelasyon belirlenirken, iki değişken de normal dağılıyorsa Pearson korelasyon katsayısı, iki değişkenden en az biri normal dağılmıyorsa Spearman korelasyon katsayısından faydalanılmıştır. Yaşa göre düzeltilmiş, DMÖ oluşumuyla bazı bileşenler arasındaki OR (Odds Ratio) hesaplamasında bağımlı değişken 2 kategori içeriyorsa ikili lojistik regresyon (Binary lojistik regresyon analizi) kullanılmıştır. Elde edilen katsayıların işareti pozitif ise değişkenin riski arttırdığı, negatif ise değişkenin riski azalttığı şeklinde yorumlanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığı, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir (256).

4. BULGULAR

4.1. Bireylere Ait Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 50 (20 erkek, 30 kadın) DMÖ tanısı almış birey (vaka) ve 40 (14 erkek, 26 kadın) DMÖ tanısı almamış tip-2 diyabetli birey (kontrol) olmak üzere toplam 90 birey katılmıştır. Bireylerin genel özelliklerine göre dağılımları Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Bireylerin cinsiyet dağılımları incelendiğinde, çalışmaya katılanların %62.2'sinin kadın, %37.8'inin erkek olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan bireylerden vaka grubundakilerin %60,0'ı kadın, %40,0'ı erkek iken, kontrol grubundaki bireylerin %65,0'i kadın ve %35,0'i erkektir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Bireylerin yaş dağılımları incelendiğinde %22.2'si 55 yaşından küçük, %20,0'si 55-60 yaş, %26,7'si 60-65 yaş ve %31,1'i ≥ 65 yaş grubunda yer almaktadır ve yaş grupları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Çalışmaya katılan bireylerden vaka grubunun yaş ortalaması $62,6\pm 8,4$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $58,7\pm 7,8$ yıl olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Bireylerin medeni durumlarına göre dağılımlarına bakıldığında; vaka grubundaki bireylerin %96,0'sı evli, %2,0'si bekar ve %2,0'si boşanmış/dul iken, kontrol grubundaki bireylerin %92,5'i evli, %2,5'i bekâr, %5,0'i boşanmış/dul olarak belirlenmiştir. Bireylerin medeni durumları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bireylerin eğitim durumları incelendiğinde; vaka grubundaki bireylerin %8,0'i okur-yazar değil, %10,0'u okur-yazar, %34,0'ü ilkökul mezunu, %8,0'i ortaokul mezunu, %30,0'u lise mezunu ve %10,0'u yüksekokul mezunu iken, kontrol grubundaki bireylerin %5,0'i okur-yazar değil, %5,0'i okur-yazar, %45,0'i ilkökul mezunu, %12,5'i ortaokul mezunu, %25,0'i lise mezunu ve %7,5'inin yüksekokul mezunu olduğu saptanmıştır. Bireylerin eğitim durumları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Aynı şekilde bireylerin

eğitim süreleri ortalamaları arasında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bireylerin mesleklerine göre dağılımlarına bakıldığında; vaka grubundaki bireylerin %46,0'sı ev hanımı, %44,0'ü emekli, %2,0'si serbest meslek, %6,0'sı memur ve %2,0'si işçi iken, kontrol grubundaki bireylerin %55,0'i ev hanımı, %25,0'i emekli, %17,5'i memur ve %2,5'inin işçi olduğu saptanmıştır. Bireylerin meslekleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Bireylerin diyabet süreleri arasındaki fark incelendiğinde; vaka grubunun diyabet süresi ortalaması kontrol grubuna göre yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo 4.1. Bireylerin genel özelliklerine göre dağılımı

Genel Özellikler	Vaka (n=50)		Kontrol (n=40)		Toplam (n=90)		P
	S	%	S	%	S	%	
Cinsiyet							
Kadın	30	60,0	26	65,0	56	62,2	0,627 ^a
Erkek	20	40,0	14	35,0	34	37,8	
Yaş Grupları (yıl)							
<55	9	18,0	11	27,5	20	22,2	0,010 ^a
55-60	5	10,0	13	32,5	18	20,0	
60-65	15	30,0	9	22,5	24	26,7	
>65	21	42,0	7	17,5	28	31,1	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Yaş ortalaması ($\bar{x}\pm S$) (alt-üst)	62,6 \pm 8,4 (36,0-82,0)		58,7 \pm 7,8 (44,0-82,0)		60,9 \pm 8,4 (36,0-82,0)		0,024 ^c
Medeni durum							
Evli	48	96,0	37	92,5	85	94,5	0,791 ^b
Bekâr	1	2,0	1	2,5	2	2,2	
Boşanmış/Dul	1	2,0	2	5,0	3	3,3	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Eğitim durumu							
Okur-yazar değil	4	8,0	2	5,0	6	6,7	0,807 ^b
Okur-yazar	5	10,0	2	5,0	7	7,8	
İlkokul	17	34,0	18	45,0	35	38,9	
Ortaokul	4	8,0	5	12,5	9	10,0	
Lise	15	30,0	10	25,0	25	27,8	
Yüksekokul	5	10,0	3	7,5	8	8,8	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Toplam eğitim süresi (alt-üst) Medyan (iqr)	(0-15) 5 (6)		(0-13) 5 (6)		0-15 5 (6)		0,852 ^d
Meslek							
İşçi	1	2,0	1	2,5	2	2,2	0,132 ^b
Memur	3	6,0	7	17,5	10	11,1	
Serbest meslek	1	2,0	0	0,0	1	1,1	
Emekli	22	44,0	10	25,0	32	35,6	
Ev Hanımı	23	46,0	22	55,0	45	50,0	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Diyabet Süresi (alt-üst) medyan (iqr)	(3-40) 15 (10,8)		(2-23) 9 (8,8)		2-40 12 (11,3)		<0,001 ^d

^aPearson ki-kare testi, ^bFisher's exact test, ^cBağımsız örneklem t testi, ^dMann Whitney U testi (p<0,05), iqr; çeyrekler arası açıklık

Bireylerin sigara kullanma durumlarına göre dağılımları Tablo 4.2.'de verilmiştir. Vaka grubundaki bireyler sigara kullanma durumlarına göre değerlendirildiğinde %54,0'ü sigara kullanmıyor, %10,0'u sigara kullanıyor ve %36,0'sı ise daha önce sigara kullanıp bırakmış iken, kontrol grubundaki bireylerin ise %70,0'i sigara kullanmayan, %7,5'i sigara kullanan ve %22,5'i daha önce sigara kullanıp bırakmış bireylerden oluştuğu saptanmıştır. İki grup arasında sigara kullanım durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05). Çalışmaya katılan gruptan vaka grubunda sigara kullanmış kişilerin sigara içme süresi ortalaması 25,4 \pm 10,8 yıl, kontrol grubunun sigara içme süresi ortalaması

26,1±13,9 yıl olarak belirlenmiş olup sigara içme süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bireylerin sigara içme süreleri değerlendirildiği zaman vaka grubundaki sigara kullanan bireylerin %62,0'sinin 10 yıl ve daha az süre, %8,0'inin 11-20 yıl, %6,0'sının 21-30 yıl, %24,0'ünün 30 yıldan fazla süre sigara kullandığı, kontrol grubundaki sigara kullanan bireylerin ise %75,0'inin 10 yıl ve daha az süre, %10,0'unun 11-20 yıl, %15,0'inin 30 yıldan fazla süreyle sigara kullandığı saptanmıştır ($p>0,05$). Bireylerin alkol tüketim durumları da sorgulanmıştır ancak çalışmaya katılan bireylerin hiçbirinin alkol tüketmediği saptanmıştır.

Tablo 4.2. Bireylerin sigara kullanma durumlarına göre dağılımı

	Vaka (n=50)		Kontrol (n=40)		Toplam (n=90)		p
	S	%	S	%	S	%	
Sigara kullanım durumu							
Kullanan birey	5	10,0	3	7,5	8	8,9	0,314 ^b
Kullanmayan birey	27	54,0	28	70,0	55	61,1	
Bırakmış birey	18	36,0	9	22,5	27	30,0	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Sigara İçme Süresi (yıl) ($\bar{x}\pm S$)	25,4±10,8		26,1±13,9		25,7±11,7		0,879 ^c
<10	31	62,0	30	75,0	61	67,8	0,323 ^b
11-20	4	8,0	4	10,0	8	8,9	
21-30	3	6,0	-	-	3	3,3	
>30	12	24,0	6	15,0	18	20,0	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	

^aFisher's Exact test, ^bBağımsız iki örneklem t testi ($p<0,05$)

Tablo 4.3.'te verilen bireylerin oral anti diyabetik (OAD) ve insülin kullanım durumları değerlendirildiğinde; vaka grubundaki bireylerin %58,0'inin OAD kullandığı ve %42,0'sinin kullanmadığı tespit edilirken, kontrol grubundaki bireylerin %90,0'ının OAD kullandığı ve %10,0'unun kullanmadığı saptanmıştır. OAD kullanma durumu kontrol grubunda vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Bireylerin insülin kullanım durumları değerlendirildiği zaman; vaka grubundaki bireylerin %74,0'ünün insülin kullandığı ve %26,0'sının kullanmadığı görülürken, kontrol grubundaki bireylerin 27,5'inin insülin kullandığı ve %72,5'inin kullanmadığı saptanmıştır. İki grubun insülin kullanım durumları açısından istatistiksel

olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ve vaka grubunun insülin kullanma durumu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Bireylerin insülin kullanma süreleri değerlendirildiği zaman, vaka grubunun insülin kullanma medyanı 12,0 yıl ve çeyrekler açıklığı (iqr) 9,0 yıl iken kontrol grubunun insülin kullanma medyanı 5,5 yıl ve çeyrekler açıklığı 6,5 yıl olarak bulunmuştur ve vaka grubunun insülin kullanma süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

İnsülin kullanım dozları açısından bireyler değerlendirildiğinde; vaka grubunun kullandıkları insülin dozu medyanı 50,0 ünite ve çeyrekler açıklığı 33,0 iken kontrol grubunda kullanılan insülin medyanı 20,0 ünite ve çeyrekler açıklığı 9,0 olarak bulunmuş olup vaka grubunun kullanmış olduğu insülin dozu kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.3. Bireylerin OAD ve insülin kullanma durumu

	Vaka (n=50)		Kontrol (n=40)		Toplam (n=90)		p
	S	%	S	%	S	%	
OAD kullanım durumu							
Kullanıyor	29	58,0	36	90,0	65	72,2	
Kullanmıyor	21	42,0	4	10,0	25	27,8	0,001 ^a
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
İnsülin kullanım durumu							
Kullanıyor	37	74,0	11	27,5	48	53,3	
Kullanmıyor	13	26,0	29	72,5	42	46,7	<0,001 ^a
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
İnsülin kullanım süresi (yıl) (alt-üst) medyan (iqr)	3,0-31,0 12,0 (9,0)		2,0-23,0 5,5 (6,5)		2,0-31,0 10,0 (9,0)		0,021 ^b
İnsülin kullanım dozu (ünite) (alt-üst) medyan (iqr)	13,0-184,0 50,0 (33,0)		14,0-112,0 20,0 (9,0)		13,0-184,0 36,0 (39,0)		0,005 ^b

^aPearson ki-kare testi, ^bMann Whitney U testi ($p<0,05$)

Bireylerin ailede diyabet öyküsü olma durumlarına göre dağılımı Tablo 4.4.'te gösterilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin %86,0'sının ailesinde diyabet öyküsü bulunurken kontrol grubunun %72,5'inin ailesinde diyabet öyküsü bulunmaktadır. İki grubun ailesinde diyabet öyküsü bulunma durumu değerlendirildiğinde vaka grubunun ailesinde diyabet öyküsü bulunma oranı kontrol grubuna göre klinik olarak anlamlı derecede yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p<0,05$).

Bireylerin ailesindeki diyabetli bireyler yakınlık açısından değerlendirildiğinde iki grupta da ailedeki diyabetli yakının vaka grubunda %41,9 ve kontrol grubunda

%51,7 ile anne olduğu saptanmıştır ve iki grubun ailesinde sahip oldukları diyabetli yakınlarının oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya katılan bireylerin hepsinin aynı zamanda hipertansiyon hastası olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.4. Bireylerin ailede diyabet öyküsü duruma göre dağılımı

	Vaka (n=50)		Kontrol (n=40)		Toplam (n=90)		p
	S	%	S	%	S	%	
Ailede diyabetli birey var olma durumu							
Var	43	86,0	29	72,5	72	80,0	0,098 ^a
Yok	7	14,0	11	27,5	18	20,0	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Diyabetli birey yakınlığı							
Anne	18	41,9	15	51,7	33	45,8	0,852 ^b
Baba	7	16,3	3	10,3	10	13,9	
Kardeş	13	30,1	7	24,1	20	27,8	
Amca	-	0,0	1	3,5	1	1,4	
Teyze	1	2,3	-	-	1	1,4	
Hala	2	4,7	2	6,9	4	5,6	
Dede	2	4,7	1	3,5	3	4,2	
Toplam	43	100,0	29	100,0	72	100,0	

^aPearson ki-kare testi, ^bFisher's exact test

4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları

Bireylerin ana ve ara öğün tüketim durumları ve öğün atlama durumlarına ait bilgiler Tablo 4.5.'de verilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin %66,0'sı 3 ana öğün, %34,0'ü 2 ana öğün tüketmekte iken, kontrol grubundaki bireylerin %67,5'i 3 ana öğün, %32,5'i 2 ana öğün tüketmektedir. Bireylerin ana öğün tüketme durumlarına göre iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bireylerin ara öğün tüketim durumlarına göre inceleme yapıldığında; vaka grubundaki bireylerin %48,0'inin hiç ara öğün tüketmediği, %20,0'sinin 1 ara öğün tükettiği, %20,0'sinin 2 ara öğün tükettiği, %12,0'sinin 2'den fazla ara öğün tükettiği görülürken kontrol grubunda ise bireylerin %50,0'sinin ara öğün tüketmediği, %32,5'inin 1 ara öğün tükettiği, %7,5'inin 2 ara öğün tükettiği ve %10,0'unun 2'den fazla ara öğün tükettiği belirlenmiştir. İki grubun ara öğün tüketim durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vaka grubundaki bireylerin % 60,0'mın, kontrol grubundaki bireylerin ise %52,5'inin hiç öğün atlamadığı görülmektedir. Öğün atlama durumu açısından iki

grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$). En çok atlanan öğün ise vaka grubunda %85,0 ile kontrol grubunda ise %100,0 ile öğle öğünü olarak saptanmıştır. Atlanan öğün grubu değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Bireylerin ana ve ara öğün tüketim ve öğün atlama durumuna göre dağılımı

	Vaka (n=50)		Kontrol (n=40)		Toplam (n=90)		p
	S	%	S	%	S	%	
Ana öğün sayısı							
2	17	34,0	13	32,5	30	33,3	0,881 ^a
3	33	66,0	27	67,5	60	66,7	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Ara öğün							
Hiç	24	48,0	20	50,0	44	48,9	0,273 ^a
1	10	20,0	13	32,5	23	25,6	
2	10	20,0	3	7,5	13	14,4	
>2	6	12,0	4	10,0	10	11,1	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Öğün atlama durumu							
Evet	17	34,0	13	32,5	31	34,4	0,566 ^b
Bazen	3	6,0	6	15,0	8	8,9	
Hayır	30	60,0	21	52,5	51	56,7	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Hangi öğünü atlarsınız							
Sabah	2	10,0	-	-	2	5,1	0,356 ^b
Öğle	17	85,0	19	100,0	36	92,3	
Akşam	1	5,0	-	-	1	2,6	
Toplam	20	100,0	19	100,0	39	100,0	

^aPearson ki-kare testi, ^bFisher's exact test

4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Fiziksel Aktivite Durumları

Çalışmaya katılan bireylerin fiziksel aktivite durumları ve fiziksel aktivite kayıtlarına göre dağılımı Tablo 4.6. da gösterilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin sadece %14,0'ünün spor/egzersiz yaptığı belirlenirken kontrol grubundaki bireylerin %42,5'inin spor/egzersiz yaptığı saptanmıştır. Bireylerin spor/egzersiz yapma durumları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup kontrol grubunun spor/egzersiz yapma oranı vaka grubuna oranla yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Bireylerin ortalama spor/egzersiz süreleri incelendiğinde vaka grubunun ortalama spor yapma medyanı 30 dakika/gün, kontrol grubunun ortalama spor yapma medyanı 45 dakika/gün olarak bulunmuştur. İki grubun spor yapma süreleri karşılaştırıldığında kontrol grubundaki bireylerin vaka grubundaki bireylere göre spor yapma sürelerinin fazla olduğu, klinik olarak anlamlı olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Bütün gruplar içinde bireylerin en çok enerjiyi oturarak yapılan aktiviteler grubunda harcadığı görülmektedir. Sadece ayakta ofis işleri grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubunun ayakta ofis işleri grubunda harcadığı enerji vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Bireylerin fiziksel aktivite kaydına göre günlük toplam harcadıkları enerji değerlendirildiğinde vaka grubunun toplam fiziksel aktivite harcaması ortalama $1794,4\pm 141,9$ kkal ve kontrol grubunun toplam fiziksel aktivite harcaması ortalama $1827,8\pm 117,6$ kkal olarak bulunmuştur ve iki grubun toplam fiziksel aktivite harcaması ortalamaları arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Bireylerin fiziksel aktivite ve spor yapma durumlarına göre dağılımı

	Vaka (n=50)		Kontrol (n=40)		Toplam (n=90)		p
	S	%	S	%	S	%	
Spor/Egzersiz yapma durumu							
Hayır	43	86,0	23	57,5	66	73,3	0,002 ^a
Evet	7	14,0	17	42,5	24	26,7	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Ortalama Spor süresi (dk) (alt-üst) medyan	30,0-60,0 30,0		30,0-60,0 45,0		30,0-60,0 35,0		0,075 ^b
Spor/Egzersiz türü							
Yürüyüş	7	100,0	17	100,0	24	100,0	
Fiziksel Aktivite Kaydı (kkal/gün) (alt-üst) medyan							
Uyku, uzanarak dinlenme	120,0-780,0 (540,0)		300,0-840,0 (480,0)		120,0-840,0 (480,0)		0,159 ^b
Oturarak yapılan aktiviteler	576,0-1440,0 (864,0)		432,0-1296,0 (792,0)		432,0-1440,0 (792,0)		0,174 ^b
Ayakta ofis işleri	0,0-96,0 (0,0)		0,0-768,0 (0,0)		0,0-768,0 (0,0)		<0,001 ^b
Ayakta ev işleri	0,0-1260,0 (378,0)		0,0-1008,0 (252,0)		0,0-1260,0 (378,0)		0,650 ^b
Yavaş yürüme	0,0-132,0 (0,0)		0,0-132,0 (0,0)		0,0-132,0 (0,0)		0,709 ^b
Toplam Enerji Harcaması	1794,4±141,9		1827,8±117,6		1809,0±13,9		0,235 ^c

^aPearson ki-kare testi, ^bMann Whitney U testi, ^cBağımsız örneklem t testi, (p<0,05)

Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı ortalamaları incelendiğinde vaka grubunun vücut ağırlığı ortalaması $85,5 \pm 17,0$ kg iken kontrol grubunda $81,5 \pm 14,4$ kg olarak Tablo 4.7.'de gösterilmiştir. İki grubun vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bireyler BKİ ortalamalarına göre değerlendirildiğinde; vaka grubunun BKİ ortalaması $33,1 \pm 7,2$ kg/m^2 ve kontrol grubunun BKİ ortalaması $31,6 \pm 5,8$ kg/m^2 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun BKİ ortalaması vaka grubuna göre düşük bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grupların boy uzunluğu ortalamaları arasında da istatistiksel anlamda önemli bir fark belirlenmemiştir ($p > 0,05$). İki grubun bel çevresi, kalça çevresi ve bel-kalça oranı ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Boyun çevresi ortalamaları incelendiğinde; vaka grubunun boyun çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Vaka grubunun boyun çevresi ortalaması $41,7 \pm 4,1$ cm ve kontrol grubunun boyun çevresi ortalaması $38,4 \pm 3,8$ cm olarak saptanmıştır.

Tablo 4.7. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin ortalama dağılımları (alt-üst)

Antropometrik Ölçümler	Vaka (n=50)		Kontrol (n=40)		p ¹	p ²
	Erkek (n=20)	Kadın (n=30)	Erkek (n=14)	Kadın (n=26)		
Vücut ağırlığı (kg) ($\bar{x}\pm S$)	82,7±15,3 (60,0-120,0)	87,4±18,1 (57,0-118,0)	82,7±15,3 (65,0-96,0)	80,8±16,5 (57,0-111,0)	0,726	0,186
Boy uzunluğu (cm)	167,8±7,1 (150,0-179,0)	157,0±6,3 (148,0-171,0)	168,4±5,8 (158,0-180,0)	156,5±6,4 (145,0-170,0)	0,861	0,863
BKI (kg/m ²)	29,4±5,0 (20,8-39,6)	35,5±7,5 (22,6-50,4)	29,2±3,5 (22,2-32,6)	33,0±6,4 (23,3-46,8)	0,793	0,257
Boyun çevresi (cm)	40,6±3,9 (34,0-48,0)	42,4±4,0 (35,0-51,0)	38,4±3,4 (35,0-46,0)	38,3±4,1 (32,0-48,0)	0,070	<0,001
Bel çevresi (cm)	99,4±8,5 (82,0-114,0)	110,6±13,0 (89,0-135,0)	100,2±6,4 (88,0-112,0)	106,5±7,9 (89,0-120,0)	0,674	0,263
Kalça çevresi (cm)	102,9±7,0 (93,0-115,0)	115,8±13,4 (94,0-143,0)	104,9±6,1 (94,0-115,0)	114,3±10,8 (99,0-135,0)	0,261	0,711
Bel/Kalça oranı	0,97±0,1 (0,84-1,1)	0,96±0,1 (0,89-1,1)	0,96±0,3 (0,91-1,0)	0,93±0,1 (0,84-1,1)	0,585	0,204

Mann Whitney U testi (p<0,05), BKI: Beden kütle indeksi, p¹ Vaka grubu ve kontrol erkek gruplar arası p değeri, p² Vaka grubu ve kontrol grubu kadın gruplar arası p değeri

Bireylerin WHO beden kütle indeksi sınıflandırmasına göre, bel çevresi ölçümleri ve bel/kalça oranlarına göre dağılımları Tablo 4.8.'de verilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin %12,0'si normal, %24,0'ü hafif şişman, %30,0'u I. derece obez, %16,0'sı II. derece obez, ve %18,0'i III. derece obez olarak tespit edilirken vaka grubundaki bireylerin %15,0'i normal, %17,5'i hafif şişman, %47,5'i I. derece obez, %10,0'u II. derece obez ve %10,0'u III. derece obez olarak bulunmuştur. BKİ sınıflandırmaları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bireylerin bel çevresine göre dağılımlarına bakıldığında vaka grubundaki bireylerin %76,0'sının, kontrol grubundaki bireylerin %80'inin riskli grupta olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Vaka grubundaki bireyler bel/kalça oranına göre değerlendirildiğinde %68,0'inin riskli grupta olduğu görülürken bu oran kontrol grubunda %62,5'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

Antropometrik Ölçümler	Vaka (n=50)		Kontrol (n=40)		Toplam (n=90)		p
	S	%	S	%	S	%	
Beden kütle indeksi (kg/m²)							
18,5-24,9	6	12,0	6	15,0	12	13,3	
25-29,9	12	24,0	7	17,5	19	21,2	
30-34,9	15	30,0	19	47,5	34	37,8	0,409 ^a
35-39,9	8	16,0	4	10,0	12	13,3	
>40	9	18,0	4	10,0	13	14,4	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Bel Çevresi (cm)							
Normal (kadınlar <88, erkekler <102)	12	24,0	8	20,0	20	22,2	
Riskli (kadınlar ≥88, erkekler ≥102)	38	76,0	32	80,0	70	77,8	0,650 ^a
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Bel/Kalça							
Normal (kadınlar <0,85, erkekler <1,00)	16	32,0	15	37,5	31	34,4	0,298 ^a
Riskli (kadınlar ≥0,85, erkekler ≥1,00)	34	68,0	25	62,5	59	65,6	0,211 ^b
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	0,658 ^b
Boyun Çevresi (cm)							
Normal (kadınlar <37, erkekler <40)	10	20,0	19	47,5	29	32,2	
Riskli (kadınlar ≥37, erkekler ≥40)	40	80,0	21	52,5	61	67,8	0,005 ^a
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	

^aPearson ki-kare testi, ^bFisher's exact test

4.4 Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Bireylerin biyokimyasal bulgularına ilişkin dağılımları Tablo 4.9.'da verilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin açlık kan şekeri ortalamaları $158,1 \pm 66,1$ mg/dL olarak bulunmuş olup kontrol grubunun $150,0 \pm 43,3$ mg/dL olan ortalamasından yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığında vaka grubunun $7,4 \pm 1,0$ mmol/mol olan HbA1c ortalaması, kontrol grubunun $7,0 \pm 0,9$ olan ortalamasına göre yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Bireylerin total kolesterol düzeyleri incelendiğinde vaka grubunun total kolesterol ortalaması $180,3 \pm 30,4$ ve kontrol grubunun total kolesterol ortalaması $183,4 \pm 29,9$ mg/dL olarak bulunmuştur. İki grubun total kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Yine iki grubun HDL ve LDL ortalamaları değerlendirildiğinde vaka grubunun HDL ortalaması $44,6 \pm 11,2$, LDL ortalaması $151,6 \pm 70,1$ iken kontrol grubunun HDL ortalaması $46,5 \pm 11,6$, LDL ortalaması $117,1 \pm 34,8$ olarak saptanmış olup iki grubun HDL ve LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Serum kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında iki grubun serum kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ($\bar{x} \pm S$)

Biyokimyasal Bulgular	Vaka (n=50)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=90)	p
Açlık kan şekeri (mg/dL)	$158,1 \pm 66,1$	$150,0 \pm 43,3$	$154,5 \pm 56,9$	0,484 ^a
HbA1c (mmol/mol)	$7,4 \pm 1,0$	$7,0 \pm 0,9$	$7,2 \pm 1,0$	0,042 ^a
Total kolesterol (mg/dL)	$180,3 \pm 30,4$	$183,4 \pm 29,9$	$181,7 \pm 30,1$	0,628 ^a
HDL kolesterol (mg/dL)	$44,6 \pm 11,2$	$46,5 \pm 11,6$	$45,5 \pm 11,4$	0,429 ^a
LDL kolesterol (mg/dL)	$116,8 \pm 26,3$	$117,1 \pm 34,8$	$116,9 \pm 30,2$	0,968 ^a
Trigliserit (mg/dL)	$151,6 \pm 70,1$	$146,6 \pm 75,4$	$149,3 \pm 72,1$	0,746 ^a
Serum kalsiyum (mg/dL)	7,8-10,6	8,0-10,4	7,8-10,6	
alt-üst Medyan (iqr)	9,6 (0,9)	9,6 (0,5)	9,6 (0,7)	0,312 ^b

^aBağımsız iki örneklem t testi, ^bMann Whitney U testi ($p < 0,05$)

Bireylerin serum AGE, sRAGE ve Diyet AGE alımları Tablo 4.10.'da gösterilmiştir. Bireylerin serum AGE değerleri değerlendirildiğinde; vaka grubundaki bireylerin serum AGE medyanı $451,7$ ng/mL ve çeyrekler açıklığı $425,0$ ng/mL iken

kontrol grubundaki bireylerin serum AGE medyanı 422,5 ve çeyrekler açıklığı 120,0 ng/mL olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki bireylerin serum AGE değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

sRAGE düzeyleri değerlendirildiğinde vaka grubunun sRAGE medyanı 186,2 pg/mL ve çeyrekler açıklığı 111,0 pg/mL olarak bulunurken kontrol grubunun sRAGE medyanı 159,7 pg/mL ve çeyrekler açıklığı 62,6 pg/mL olduğu saptanmıştır ve iki grubun sRAGE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bireylerin besinlerle ekzojen olarak tükettikleri diyet AGE miktarları karşılaştırıldığında vaka grubunun diyet AGE tüketiminin medyanı 11,465 kU/g ve çeyrekler açıklığı 6392,0 kU/g olarak bulunurken kontrol grubunda diyet AGE tüketimi medyanı 8074,0 kU/g ve çeyrekler açıklığı 4619,0 kU/g olarak saptanmıştır. İki grubun diyet AGE tüketimleri incelendiğinde vaka grubunun diyet AGE tüketimi vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). AGE/sRAGE oranına bakıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Bireylerin serum AGE, sRAGE ve diyet AGE alım değerleri (alt-üst) Medyan (iqr)

	Vaka (n=50)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=90)	p
AGE (ng/mL) (cml)	162,4-1565,0 451,7 (425,0)	150,0-1474,1 422,5 (120,0)	150-1565 425,4	0,023 ^a
sRAGE (pg/mL)	79,6-743,2 186,2 (111,0)	67,2-727,9 159,7 (62,6)	67,2-743,2 176,5	0,169 ^a
Diyet Toplam AGE (kU/g) (cml)	4575,0-18041,0 11465,0 (6392,0)	3597,0-15984,0 8074,0 (4619,0)	3597,0-18041,0 9167,0	0,005 ^a
AGE/sRAGE	0,51-9,52 2,69 (3,77)	0,83-13,18 2,42 (1,33)	0,51-13,18 2,53	0,342 ^a

^aMann Whitney U testi ($p<0,05$)

Bireylerin serum antioksidan ve diyet toplam antioksidan alım değerleri Tablo 4.11.'de gösterilmiştir. İki grubun total antioksidan seviyeleri (TAS) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında total oksidan seviyesine (TOS) bakıldığında vaka grubunun TOS medyanı 4,7 μ mmol H₂O₂ Equiv/L ve çeyrekler açıklığı 2,9 μ mmol H₂O₂ Equiv/L iken kontrol grubunun TOS medyanı 3,6 μ mmol H₂O₂ Equiv/L ve çeyrekler açıklığı 1,7 μ mmol H₂O₂

Equiv/L olarak tespit edilmiş olup vaka grubunun TOS değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Bireylerin oksidatif stres indeksi (OSİ) ortalamaları değerlendirildiğinde vaka grubunun OSİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Diyet total antioksidan alımları değerlendirildiğinde vaka grubunun total antioksidan alım medyanı 2,3 mmol/gün ve çeyrekler açıklığı 0,7 mmol/gün olarak bulunurken kontrol grubunun total antioksidan alım medyanı 3,6 mmol/gün ve çeyrekler açıklığı 0,6 mmol/gün olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun diyet total antioksidan alım miktarı vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.11. Bireylerin serum TAS, TOS, OSİ ve diyet total antioksidan kapasitelerinin değerlendirilmesi alt-üst, Medyan (iqr)

Antioksidan Değerleri	Vaka (n=50)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=90)	p
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	1,1-1,8 1,5 (0,3)	1,1-1,9 1,5 (0,3)	1,1-1,9 1,5	0,226
TOS (μ mmol H ₂ O ₂ Equiv/L)	2,5-16,3 4,7 (2,9)	1,3-9,0 3,6 (1,7)	1,3-16,3 3,9	0,001
OSİ (Arbitrary Unit)	0,2-1,2 0,3 (0,2)	0,1-0,5 0,2 (0,1)	0,1-1,2 0,3	<0,001
Diyet Total Antioksidan (mmol/gün)	0,7-4,6 2,3 (0,7)	2,5-5,6 3,6 (0,6)	0,7-5,6 2,7	<0,001

Mann Whitney U testi

4.5. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi

4.5.1. Besin Tüketim Sıklıklarının Değerlendirilmesi

Bireylerin besin tüketim sıklığına göre dağılımları Tablo 4.12.'de verilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin %40,0'nın hiç süt tüketmediği görülürken kontrol grubunda hiç süt tüketmeyenlerin oranı %52,5 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin tamamı değerlendirildiğinde %45,6'sının hiç süt tüketmediği saptanmıştır. Yoğurt tüketimlerine bakıldığında, vaka grubundaki bireylerin %50,0'sinin her gün,

%24,0'ünün haftada 3-4 gün yoğurt tükettiği, kontrol grubundaki bireylerin ise %50,0'sinin her gün ve %20,0'sinin haftada 3-4 gün yoğurt tükettiği saptanmıştır.

Vaka grubundaki bireylerin %6,0'sı hiç kırmızı et tüketmezken kontrol grubunda bu oran %10,0 olarak bulunmuş olup vaka grubunun %36,0'sı haftada 1-2 gün kırmızı et tüketirken kontrol grubunun %42,5'i haftada 1-2 gün kırmızı et tükettiği belirlenmiştir. Kümes hayvanları ile balık ve su ürünleri tüketimleri iki grupta da benzer oranlarda dağılmaktadır. Vaka grubunda sakatat tüketme sıklığı daha yüksek olmakla birlikte vaka grubunda hiç sakatat tüketmeyenlerin oranı %76,0 ve kontrol grubunda bu oran %85,0 olarak saptanmıştır. Hazır et ürünleri tüketimi ve yumurta tüketimleri de yine iki grupta benzer olarak dağılmakla birlikte vaka grubunda hiç yumurta tüketmeyenlerin oranı %6,0 iken kontrol grubunda yumurta tüketmeyen birey bulunmamaktadır. Taze baklagiller tüketimi iki grupta benzer olmakla birlikte kurubaklagil tüketimi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda haftada 1-2 gün kurubaklagil tüketenlerin oranı %42,5 ve vaka grubunda haftada 1-2 gün kurubaklagil tüketenlerin oranı %34,0 olarak kontrol grubundan düşük bulunmuştur.

Vaka grubundaki bireylerin yumuşak çekirdekli meyveleri her gün tüketme oranı %38,0 iken kontrol grubunda bu oran %57,5 ile daha yüksek bulunmuştur. Yine turunçgil tüketimlerine bakıldığı zaman vaka grubundaki bireylerin %68,0'inin hiç turunçgil tüketmediği buna karşın bu oranın kontrol grubunda %17,5 olduğu saptanmıştır. Yeşil yapraklı sebze tüketimi incelendiğinde vaka grubunun %36,0'sının hiç tüketmediği görülürken bu oranın kontrol grubunda 12,5 olduğu saptanmıştır. Çay tüketimleri incelendiği zaman kontrol grubundaki bireylerin %97,5'inin vaka grubundaki bireylerin ise %84,0'ünün her gün tükettiği belirlenmiştir.

Tablo 4.12. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre dağılımı

Besinler	Hergün		Haftada 5-6		Haftada 3-4		Haftada 1-2		15 günde 1 kez		Ayda 1 kez		Hiç tüketmiyor	
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
Süt														
Vaka	9	18,0	-	-	4	8,0	6	12,0	5	10,0	6	12,0	20	40,0
Kontrol	4	10,0	1	2,5	2	5,0	7	17,5	3	7,5	2	5,0	21	52,5
Toplam	13	14,4	1	1,1	6	6,7	13	14,4	8	8,9	8	8,9	41	45,6
Yoğurt														
Vaka	25	50,0	2	4,0	12	24,0	7	14,0	1	2,0	2	4,0	1	2,0
Kontrol	20	50,0	4	10,0	8	20,0	6	15,0	1	2,5	1	2,5	-	-
Toplam	45	50,0	6	6,7	20	22,2	13	14,4	2	2,2	3	3,3	1	1,1
Peynir														
Vaka	47	94,0	1	2,0	1	2,0	1	2,0	-	-	-	-	-	-
Kontrol	36	90,0	1	2,5	1	2,5	1	2,5	1	2,5	-	-	-	-
Toplam	83	92,2	2	2,2	2	2,2	2	2,2	1	1,1	-	-	-	-
Kırmızı Et														
Vaka	2	4,0	-	-	14	28,0	18	36,0	10	20,0	3	6,0	3	6,0
Kontrol	5	12,5	1	2,5	5	12,5	17	42,5	5	12,5	3	7,5	4	10,0
Toplam	7	7,8	1	1,1	19	21,1	35	38,9	15	16,7	6	6,7	7	7,8
Kümes Hayvanları														
Vaka	1	2,0	5	10,0	13	26,0	15	30,0	8	16,0	2	4,0	6	12,0
Kontrol	4	10,0	2	5,0	4	10,0	14	35,0	6	15,0	6	15,0	4	10,0
Toplam	5	5,6	7	7,8	17	18,9	29	32,2	14	15,6	8	8,9	10	11,1
Balık ve Su Ürünleri														
Vaka	-	-	-	-	1	2,0	4	8,0	4	8,0	8	16,0	33	66,0
Kontrol	-	-	-	-	1	2,5	2	5,0	3	7,5	6	15,0	28	70,0
Toplam	-	-	-	-	2	2,2	6	6,7	7	7,8	14	15,6	61	67,8

Tablo 4.12. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre dağılımı (devamı)

Besinler	Hergün		Haftada 5-6		Haftada 3-4		Haftada 1-2		15 günde 1 kez		Ayda 1 kez		Hiç tüketmiyor	
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
Sakatatlar														
Vaka	-	-	-	-	-	-	1	2,0	4	8,0	7	14,0	38	76,0
Kontrol	-	-	-	-	-	-	3	7,5	1	2,5	2	5,0	34	85,0
Toplam	-	-	-	-	-	-	4	4,4	5	5,6	9	10,0	72	80,0
Hazır et ürünleri														
Vaka	1	2,0	-	-	-	-	2	4,0	2	4,0	4	8,0	41	82,0
Kontrol	-	-	-	-	1	2,5	1	2,5	2	5,0	3	7,5	33	82,5
Toplam	1	1,1	-	-	1	1,1	3	3,3	4	4,4	7	7,8	74	82,2
Yumurta														
Vaka	16	32,0	2	4,0	18	36,0	8	16,0	2	4,0	1	2,0	3	6,0
Kontrol	14	35,0	3	7,5	15	37,5	8	20,0	-	-	-	-	-	-
Toplam	30	33,0	5	5,6	33	36,7	16	17,8	2	2,2	1	1,1	3	3,3
Taze baklagiller														
Vaka	-	-	2	4,0	12	24,0	23	46,0	12	24,0	1	2,0	-	-
Kontrol	-	-	-	-	12	30,0	14	35,0	10	25,0	4	10,0	-	-
Toplam	-	-	2	2,2	24	26,7	37	41,1	22	24,4	5	5,6	-	-
Kurubaklagiller														
Vaka	-	-	-	-	14	28,0	17	34,0	16	32,0	3	6,0	-	-
Kontrol	-	-	-	-	11	27,5	17	42,5	10	25,0	2	5,0	-	-
Toplam	-	-	-	-	25	27,8	34	37,8	26	28,9	5	5,6	-	-
Yumuşak Çekirdekli meyveler														
Vaka	19	38,0	7	14,0	10	20,0	4	8,0	5	10,0	2	4,0	3	6,0
Kontrol	23	57,5	3	7,5	10	25,0	4	10,0	-	-	-	-	-	-
Toplam	42	46,7	10	11,1	20	22,2	8	8,9	5	5,6	2	2,2	3	3,3

Tablo 4.12. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre dağılımı (devamı)

Besinler	Hergün		Haftada 5-6		Haftada 3-4		Haftada 1-2		15 günde 1 kez		Ayda 1 kez		Hiç tüketmiyor		
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	
Sert çekirdekli meyveler															
Vaka	1	2,0	2	4,0	-	-	1	2,0	1	2,0	2	4,0	43	86,0	
Kontrol	1	2,5	-	-	2	5,0	-	-	2	5,0	-	-	35	87,5	
Toplam	2	2,2	2	2,2	2	2,2	1	1,1	3	3,3	2	2,2	78	86,7	
Üzümsü meyveler															
Vaka	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	100,0	
Kontrol	-	-	1	2,5	-	-	1	2,5	1	2,5	-	-	37	92,5	
Toplam	-	-	1	1,1	-	-	1	1,1	1	1,1	-	-	87	96,7	
Tropikal meyveler															
Vaka	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	100,0	
Kontrol	1	2,5	-	-	-	-	1	2,5	4	10,0	4	10,0	30	75,0	
Toplam	1	1,1	-	-	-	-	1	1,1	4	4,4	4	4,4	80	88,9	
Turunçgiller															
Vaka	-	-	1	2,0	4	8,0	6	12,0	3	6,0	2	4,0	34	68,0	
Kontrol	3	7,5	6	15,0	14	35,0	8	20,0	2	5,0	-	-	7	17,5	
Toplam	3	3,3	7	7,8	18	20,0	14	15,6	5	5,6	2	2,2	41	45,6	
Zeytin															
Vaka	33	66,0	3	6,0	2	4,0	1	2,0	2	4,0	2	4,0	7	14,0	
Kontrol	27	67,5	2	5,0	4	10,0	6	15,0	-	-	-	-	1	2,5	
Toplam	60	66,7	5	5,6	6	6,7	7	7,8	2	2,2	2	2,2	8	8,9	
Sert kabuklu meyveler															
Vaka	4	8,0	1	2,0	3	6,0	5	10,0	12	24,0	15	30,0	10	20,0	
Kontrol	3	7,5	-	-	1	2,5	12	30,0	9	22,5	9	22,5	6	15,0	
Toplam	7	7,8	1	1,1	4	4,4	17	18,9	21	23,3	24	26,7	16	17,8	

Tablo 4.12. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre dağılımı (devamı)

Besinler	Hergün		Haftada 5-6		Haftada 3-4		Haftada 1-2		15 günde 1 kez		Ayda 1 kez		Hiç tüketmiyor		
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	
Yeşil yapraklı sebzeler															
Vaka	1	2,0	-	-	-	-	1	2,0	6	12,0	24	48,0	18	36,0	
Kontrol	-	-	-	-	4	10,0	6	15,0	17	42,5	8	20,0	5	12,5	
Toplam	1	1,1	0	0,0	4	4,4	7	7,8	23	25,6	32	35,6	23	25,6	
Turpgiller															
Vaka	-	-	-	-	-	-	2	4,0	7	14,0	16	32,0	25	50,0	
Kontrol	-	-	-	-	-	-	2	5,0	3	7,5	7	17,5	28	70,0	
Toplam	-	-	-	-	-	-	4	4,4	10	11,1	23	25,6	53	58,9	
Meyvesi yenen sebzeler															
Vaka	28	56,0	9	18,0	8	16,0	1	2,0	-	-	1	2,0	3	6,0	
Kontrol	23	57,5	9	22,5	7	17,5	-	-	-	-	-	-	1	2,5	
Toplam	51	56,7	18	20,0	15	16,7	1	1,1	-	-	1	1,1	4	4,4	
Soğanlı sebzeler															
Vaka	2	4,0	3	6,0	14	28,0	16	32,0	9	18,0	5	10,0	1	2,0	
Kontrol	2	5,0	5	12,5	9	22,5	13	32,5	6	15,0	2	5,0	3	7,5	
Toplam	4	4,4	8	8,9	23	25,6	29	32,2	15	16,7	7	7,8	4	4,4	
Yumru sebzeler (patates hariç)															
Vaka	-	-	-	-	5	10,0	6	12,0	8	16,0	23	46,0	8	16,0	
Kontrol	-	-	1	2,5	3	7,5	10	25,0	1	2,5	13	32,5	12	30,0	
Toplam	-	-	1	1,1	8	8,9	16	17,8	9	10,0	36	40,0	20	22,2	
Patates ve ürünleri															
Vaka	1	2,0	1	2,0	11	22,0	24	48,0	10	20,0	2	4,0	1	2,0	
Kontrol	1	2,5	10	25,0	20	50,0	6	15,0	3	7,5	-	-	-	-	
Toplam	2	2,2	11	12,2	31	34,4	30	33,3	13	14,4	2	2,2	1	1,1	

Tablo 4.12. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre dağılımı (devamı)

Besinler	Hergün		Haftada 5-6		Haftada 3-4		Haftada 1-2		15 günde 1 kez		Ayda 1 kez		Hiç tüketmiyor	
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
Beyaz ekmek														
Vaka	26	52,0	-	-	7	14,0	1	2,0	-	-	-	-	16	32,0
Kontrol	29	72,5	-	-	2	5,0	-	-	-	-	-	-	9	22,5
Toplam	55	61,1	-	-	9	10,0	1	1,1	-	-	-	-	25	27,8
Tam tahıllı/kepekli ekmek														
Vaka	17	34,0	-	-	5	10,0	2	4,0	-	-	-	-	26	52,0
Kontrol	12	30,0	-	-	2	5,0	-	-	-	-	-	-	26	65,0
Toplam	29	32,2	-	-	7	7,8	2	2,2	-	-	-	-	52	57,8
Tahıllar														
Vaka	-	-	9	18,0	12	24,0	22	44,0	6	12,0	-	-	1	2,0
Kontrol	3	7,5	8	20,0	21	52,5	8	20,0	-	-	-	-	-	-
Toplam	3	3,3	17	18,9	33	36,7	30	33,3	6	6,7	-	-	1	1,1
Diğer tahıllar														
Vaka	-	-	-	-	-	-	1	2,0	1	2,0	2	4,0	46	92,0
Kontrol	1	2,5	-	-	-	-	2	5,0	2	5,0	2	5,0	33	82,5
Toplam	1	1,1	-	-	-	-	3	3,3	3	3,3	4	4,4	79	87,8
Kek pasta bisküvi														
Vaka	1	2,0	1	2,0	2	4,0	-	-	2	4,0	2	4,0	42	84,0
Kontrol	-	-	-	-	3	7,5	7	17,5	2	5,0	3	7,5	25	62,5
Toplam	1	1,1	1	1,1	5	5,6	7	7,8	4	4,4	5	5,6	67	74,4
Meyve suyu														
Vaka	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4,0	48	96,0
Kontrol	1	2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39	97,5
Toplam	1	1,1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2,2	87	96,7

Tablo 4.12. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre dağılımı (devamı)

Besinler	Hergün		Haftada 5-6		Haftada 3-4		Haftada 1-2		15 günde 1 kez		Ayda 1 kez		Hiç tüketmiyor	
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
Kahve														
Vaka	11	22,0	-	-	4	8,0	8	16,0	2	4,0	2	4,0	23	46,0
Kontrol	10	25,0	-	-	6	15,0	5	12,5	1	2,5	3	7,5	15	37,5
Toplam	21	23,3	-	-	10	11,1	13	14,4	3	3,3	5	5,6	38	42,2
Siyah Çay														
Vaka	42	84,0	-	-	-	-	3	6,0	-	-	1	2,0	4	8,0
Kontrol	39	97,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2,5
Toplam	81	90,0	-	-	-	-	3	3,3	-	-	1	1,1	5	5,6
Bitkisel Sıvı Yağ														
Vaka	49	98,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2,0
Kontrol	40	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam	89	98,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,1
Margarin														
Vaka	6	12,0	-	-	-	-	-	-	1	2,0	3	6,0	40	80,0
Kontrol	2	5,0	-	-	-	-	2	5,0	3	7,5	2	5,0	31	77,5
Toplam	8	8,9	-	-	-	-	2	2,2	4	4,4	5	5,6	71	78,9
Tereyağı														
Vaka	27	54,0	1	2,0	2	4,0	7	14,0	1	2,0	2	4,0	10	20,0
Kontrol	23	57,5	-	-	4	10,0	6	15,0	1	2,5	1	2,5	5	12,5
Toplam	50	55,6	1	1,1	6	6,7	13	14,4	2	2,2	3	3,3	15	16,7
Şeker bal reçel														
Vaka	3	6,0	-	-	1	2,0	1	2,0	-	-	1	2,0	44	88,0
Kontrol	3	7,5	-	-	3	7,5	-	-	-	-	1	2,5	33	82,5
Toplam	6	6,7	-	-	4	4,4	1	1,1	-	-	2	2,2	77	85,6

4.5.2. Besin Tüketim Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Bireylerin günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri Tablo 4.13.'de verilmiştir. Enerji, Protein (g), CHO (g), CHO (% E), tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), omega-3, omega-6, kolesterol, A vitamini, E vitamini, B₁ vitamini, sodyum, magnezyum, fosfor, demir, çinko ve bakır alımı ortalamaları bakımından vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunun enerjinin proteinden gelen yüzdesi değeri vaka grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubunun yağ (g) alım ortalaması ve enerjinin yağdan gelen yüzdesi yağ (% E) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Doymuş yağ asidi alımları değerlendirildiğinde vaka grubunun doymuş yağ asidi alım ortalamalarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Lutein + Zeaksantin alımları değerlendirildiğinde vaka grubunun alım düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Vitamin alımları değerlendirildiğinde C vitamini, B₂ vitamini, B₆ vitamini, folik asit alımı ortalamaları bakımından vaka grubunun alım düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunun kalsiyum alım düzeyi vaka grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Posa, B₁₂ vitamini ve karoten alımları değerlendirildiğinde kontrol grubunun posa alım ortalaması vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4.13. Bireylerin günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının ortalama, standart sapma, alt-üst değerleri X±SD (alt-üst)

Enerji ve Besin Öğeleri	Vaka (n=50)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=90)	p
Enerji (kkal)	1472±467,4 (701,3-2700,5)	1405±384,7 (750,0-2651,0)	1442,8±431,6 (701,3-2700,5)	0,500*
Protein (g)	62,6±26,0 (24,1-135,1)	68,6±29,2 (30,3-179,6)	65,3±27,5 (24,1-179,6)	0,249*
Protein(% E)	16,6±5,0 (3,0-32,0)	19,0±5,4 (4,0-28,0)	17,7±5,3 (3,0-32,0)	0,011
CHO (g)	159,5±61,8 (64,3-371,1)	156,9±42,9 (69,5-257,9)	158,3±53,9 (64,3-371,1)	0,609*
CHO (% E)	42,2±11,2 (12,0-66,0)	44,9±11,1 (9,0-62,0)	43,4±11,2 (9,0-66,0)	0,124
Yağ (g)	63,4±24,2 (17,8-137,6)	53,8±19,3 (20,9-107,4)	59,1±22,5 (17,8-137,6)	0,042*
Yağ (% E)	36,9±10,0 (8,0-53,0)	32,4±8,5 (11,0-48,0)	34,9±9,6 (8,0-53,0)	0,011*
Doymuş yağ asidi(g)	21,4±8,8 (5,9-47,2)	14,9±6,7 (6,3-40,1)	18,5±8,6 (5,9-47,2)	<0,001*
MUFA(g)	19,6±8,6 (4,4-49,8)	17,7±7,5 (5,2-36,3)	18,8±8,1 (4,4-49,8)	0,247*
PUFA(g)	16,7±8,2 (4,3-43,3)	16,0±6,7 (5,2-30,2)	16,4±7,6 (4,3-43,3)	0,658
Omega 3 (g)	1,0±0,7 (0,3-3,6)	1,2±0,9 (0,5-4,5)	1,1±0,8 (0,3-4,5)	0,376*
Omega 6 (g)	15,5±7,8 (3,2-39,3)	14,8±6,2 (4,5-28,3)	15,2±7,1 (3,2-39,3)	0,628
Kolesterol (mg)	265,4±194,1 (17,2-821,4)	241,5±158,9 (14,7-789,4)	254,8±178,8 (14,7-821,4)	0,523*
Posa (g)	20,3±107 (6,7-61,6)	22,6±8,4 (9,4-41,3)	21,3±9,8 (6,7-61,6)	0,069*

Tablo 4.13. Bireylerin günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının ortalama, standart sapma, alt-üst değerleri $X \pm SD$ (alt-üst) (devamı)

Enerji ve Besin Öğeleri	Vaka (n=50)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=90)	p
A vitamini(mcg)	1015,3±967,7 (192,2-5516,4)	1070,8±946,5 (297,9-5202,7)	1039,9±953,4 (192,2-5516,4)	0,751*
Karoten(mcg)	4,2±5,7 (0,3-31,1)	5,2±5,8 (0,7-31,1)	4,7±5,7 (0,3-31,1)	0,063*
Lutein + Zeaksantin*	-	5,5±14,0 (0,0-48,0)	2,5±9,7 (0,0-48,0)	0,005*
E vitamini(mg)	17,2±8,9 (2,6-41,5)	17,8±7,5 (6,4-34,5)	17,5±8,3 (2,6-41,5)	0,543*
C vitamini(mg)	106,5±78,7 (4,3-376,9)	144,2±71,2 (59,1-323,5)	123,2±77,4 (4,3-376,9)	0,003*
B1 vitamini(mg)	0,8±0,3 (0,3-1,6)	0,9±0,3 (0,4-1,7)	0,8±0,3 (0,3-1,7)	0,252*
B2 vitamini(mg)	1,1±0,4 (0,4-2,2)	1,4±0,4 (0,6-3,0)	1,2±0,4 (0,4-3,0)	0,001
B6 vitamini(mg)	1,2±0,4 (0,3-2,3)	1,5±0,5 (0,9-3,1)	1,3±0,5 (0,3-3,1)	0,006
B12 vitamini(mcg)	4,0±3,6 (0,2-19,9)	5,6±4,7 (0,6-19,1)	4,7±4,2 (0,2-19,9)	0,079*
Folik asit(mcg)	299,1±118,8 (93,9-700,0)	405,3±132,1 (194,2-686,6)	346,3±135,1 (93,9-700,0)	<0,001
Sodyum(mg)**	1799,0±703,3 (657,2-3441,8)	1765,0±919,0 (668,0-6430,5)	1783,9±801,7 (657,2-6430,5)	0,609*
Kalsiyum (mg)	573,1±211,9 (300,0-1114,4)	733,4±261,1 (385,9-1640,7)	644,4±247,0 (300,0-1640,7)	0,002
Magnezyum(mg)	247,5±94,1 (88,0-491,5)	264,2±84,2 (121,8-471,2)	254,9±89,7 (88,0-491,5)	0,299*

Bağımsız iki örneklem t testi ($p < 0,05$), **Sonradan eklenen tuz hariç

Tablo 4.13. Bireylerin günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının ortalama, standart sapma, alt-üst değerleri $X \pm SD$ (alt-üst) (devamı)

Enerji ve Besin Öğeleri	Vaka (n=50)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=90)	p
Fosfor(mg)	936,8±342,9 (373,9-1803,4)	1004,7±371,8 (448,4-2480,2)	966,9±355,6 (373,9-2480,2)	0,394
Demir(mg)	9,9±3,9 (4,1-18,9)	10,3±3,8 (4,1-19,4)	10,1±3,9 (4,1-19,4)	0,673*
Çinko(mg)	9,4±4,5 (3,3-23,1)	10,1±4,6 (4,6-22,8)	9,7±4,5 (3,3-23,1)	0,433*
Bakır (mg)	1,3±0,5 (0,7-2,4)	1,4±0,6 (0,6-4,3)	1,3±0,6 (0,6-4,3)	0,166*
D vitamini (µg)	4,4±1,5 (0,0-5,5)	1,5±1,3 (0,0-6,4)		0,839
Niasin (mg)	26,3±11,9 (10,6-57,6)	23,1±11,0 (6,3-52,6)		0,179
Selenyum (µg)	0,05±0,3 (0,0-1,8)	0,04±0,3 (0,0-2,2)		0,886

Bağımsız iki örneklem t testi, *Mann Whitney U testi (p<0,05)

Tablo 4.14.'de bireylerin enerji ve besin ögelerini karşılama yüzdeleri karşılaştırılmıştır. Vaka grubundaki bireylerin enerji karşılama yüzdesi $72,6 \pm 20,6$ iken kontrol grubundaki bireylerin $69,1 \pm 16,9$ olarak saptanmıştır ve iki grubun enerji karşılama yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Protein alımları değerlendirildiğinde vaka grubunun protein karşılama yüzdesi $100,6 \pm 40$, kontrol grubunun protein karşılama yüzdesi $111,3 \pm 44,8$ olarak bulunmuştur ancak iki grubun protein karşılama yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Bireylerin A vitamini, D vitamini, E vitamini, B1 vitamini, niasin, fosfor, magnezyum, demir, çinko, n-3 yağ asidi, n-6 yağ asidi karşılama yüzdeleri değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kontrol grubunun C vitamini karşılama yüzdesi ($160,2 \pm 79,1$) ve B₂ vitamini karşılama yüzdesi ($117,8 \pm 38,0$) iken vaka grubunda C vitamini ($118,3 \pm 87,4$) ve B₂ vitamini ($92,6 \pm 31,7$) olarak saptanmış olup kontrol grubunun karşılama yüzdeleri vaka grubunun karşılama yüzdelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Yine kontrol grubunun B₆ vitamini, folik asit, kalsiyum alım düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Vaka grubunun posa alımı karşılama yüzdesi, B₁₂ vitamini alımı karşılama yüzdesi değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.14. Bireylerin enerji ve besin ögeleri alımlarının gereksinmeyi karşılama yüzdelerinin ortalama, standart sapma, alt-üst değerleri ($\bar{x}\pm S$) (alt-üst)

Enerji ve Besin Ögeleri	Vaka (n=50)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=90)	p
Enerji	72,6±20,6 (36,6-129,4)	69,1±16,9 (39,1-114,8)	71,1±19,0 (36,6-129,4)	0,475
Protein	100,6±40,4 (41,3-200,1)	111,3±44,8 (51,7-266,1)	105,3±42,5 (41,3-266,1)	0,200
Posa	83,9±43,3 (32,0-271,6)	96,3±39,8 (39,4-196,9)	89,4±42,0 (32,0-271,6)	0,084
A vitamini	129,2±111,8 (27,5-612,9)	139,9±127,3 (33,1-743,3)	134,0±118,3 (27,5-743,3)	0,586
D vitamini	15,1±13,2 (0,2-63,7)	14,7±12,7 (0,0-50,5)	14,9±12,9 (0,0-63,7)	0,776
E vitamini	114,5±59,2 (17,2-276,7)	118,8±50,0 (42,8-230,3)	116,4±55,1 (17,2-276,7)	0,543
C vitamini	118,3±87,4 (4,8-418,8)	160,2±79,1 (65,7-359,4)	136,9±85,9 (4,8-418,8)	0,003
B1 vitamini	69,8±25,1 (26,4-144,6)	76,1±23,8 (40,0-145,0)	72,6±24,6 (26,4-145,0)	0,219
B2 vitamini	92,6±31,7 (36,9-169,1)	117,8±38,0 (57,3-274,6)	103,8±36,6 (36,9-274,6)	0,001
Niasin	155,2±72,5 (44,9-347,4)	178,9±79,5 (75,5-402,4)	165,7±76,4 (44,9-402,4)	0,108

Tablo 4.14. Bireylerin enerji ve besin öğeleri alımlarının gereksinmeyi karşılama yüzdelerinin ortalama, standart sapma, alt-üst değerleri (devamı)

Enerji ve Besin Öğeleri	Vaka (n=50)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=90)	p
B ₆ vitamini	78,9±28,7 (24,6-136,2)	101,9±35,3 (53,5-238,5)	89,1±33,7 (24,6-238,5)	0,002
B ₁₂ vitamini	165,2±149,6 (7,5-827,1)	231,2±195,9 (25,0-795,8)	194,5±173,9 (7,5-827,1)	0,079
Folik asit	74,8±29,7 (23,5-175,0)	101,3±33,0 (48,6-171,7)	86,6±33,8 (23,5-175,0)	<0,001
Kalsiyum	48,5±18,8 (25,0-110,0)	62,2±23,0 (32,2-136,7)	54,6±21,8 (25,0-136,7)	0,002
Fosfor	133,8±49,0 (53,4-257,6)	143,5±53,1 (64,1-354,3)	138,1±50,8 (53,4-354,3)	0,394
Magnezyum	69,2±26,2 (27,5-149,4)	75,3±24,6 (38,1-124,2)	71,9±25,5 (27,5-149,4)	0,194
Demir	96,6±38,0 (41,4-189,4)	100,5±39,2 (40,5-193,9)	98,3±38,4 (40,5-193,9)	0,715
Çinko	89,4±41,5 (32,8-209,8)	97,1±41,7 (45,7-207,6)	92,9±41,6 (32,8-209,8)	0,355
Omega 3 yağ asidi	80,7±50,6 (26,4-321,8)	96,6±74,2 (33,1-411,8)	87,8±62,3 (26,4-411,8)	0,670
Omega 6 yağ asidi	127,1±64,0 (22,7-338,0)	123,1±53,2 (39,4-233,2)	125,3±59,2 (22,7-338,0)	0,884

Mann Whitney U testi (p<0,05)

Grupların diyet glisemik indeks (Gİ), glisemik yük (GY) değerleri ortalamaları ile glisemik indeks ve yük dağılımları Tablo 4.15.'de verilmiştir. Vaka grubunun diyet glisemik indeks değerinin $65,6 \pm 12,3$ ve kontrol grubunun glisemik indeks ortalamasının $61,8 \pm 12,9$ olduğu belirlenmiştir ve iki grubun Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Vaka grubundaki bireylerin %44,0'ünün kontrol grubundaki bireylerin ise %25,0'inin glisemik indeks ortalaması ≥ 70 grubundadır ve glisemik indeksleri yüksek olarak ifade edilmektedir ve bu aradaki fark vaka grubunda istatistiksel olarak olmasa da klinik olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,061$).

Vaka grubunun glisemik yük değerinin $101,0 \pm 49,2$ ve kontrol grubunun glisemik yük ortalamasının ise $94,3 \pm 36,2$ olduğu saptanmıştır. Vaka grubunun glisemik yük ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulursa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Vaka grubundaki bireylerin %20'sinin glisemik yükü yüksek olarak tanımlanan 120 değerinin altında bulunurken bu oran kontrol grubunda %27,5 olarak saptanmıştır ve iki grubun glisemik yük sınıflandırmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.15. Bireylerin diyet glisemik indeks ve glisemik yük sınıflamasına göre dağılımı ve ortalama değerleri

	Vaka (n=50)		Kontrol (n=40)		Toplam (n=90)		p
	S	%	S	%	S	%	
Glisemik İndeks							
Düşük ve Orta (<70)	28	56,0	30	75,0	58	64,4	0,061 ^a
Yüksek (≥70)	22	44,0	10	25,0	32	35,6	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Ortalama Glisemik İndeks ($\bar{x}\pm S$)	65,6±12,3		61,8±12,9		63,9±12,6		0,158 ^b
Glisemik Yük							
Düşük ve Orta (<120)	40	80,0	29	72,5	69	76,7	0,403 ^a
Yüksek (≥120)	10	20,0	11	27,5	21	23,3	
Toplam	50	100,0	40	100,0	90	100,0	
Ortalama Glisemik Yük ($\bar{x}\pm S$)	101,0±49,2		94,3±36,2		98,0±43,8		0,730 ^c

^aPearson ki-kare testi, ^bBağımsız iki örneklem t testi, ^cMann Whitney U testi (p<0,05)

Bireylerin dAGE alımlarına (<10000 kU ve ≥ 10000 kU) göre bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.16.'da gösterilmiştir. Bireyler günlük dAGE alım miktarlarına göre 10000 kesim noktasından ayrıldığında yaş, BKİ, TAS, TOS, diyet toplam antioksidan kapasite, HbA1c, açlık kan glikozu (AKŞ), AGE, sRAGE, diyabet süresi, HDL, total kolesterol, trigliserit, boyun çevresi ve serum kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). LDL seviyeleri değerlendirildiğinde 15000 kU'den daha az dAGE alımı olan grupta LDL'nin 10000 kU ve daha fazla dAGE alımı olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Boyun çevresi tüm bireyler arasında değerlendirildiğinde dAGE alımı 10000 ve üzerinde olanların <10000 olanlara göre boyun çevreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Kontrol grubundaki bireyler dAGE alımlarına göre incelendiğinde 10000 kU ve daha fazla diyet AGE alımı olan bireylerin diyet toplam antioksidan kapasitelerinin 10000 kU'den az dAGE tüketimi olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Kontrol grubunda dAGE alımı 10000 ve üstünde olan bireylerin boyun çevresi $41,1\pm 4,8$ cm olarak tespit edilmiş olup dAGE alımı 10000 altında olanların ki ise $37,4\pm 3,0$ cm olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda dAGE alımı 10000 altı olan bireylerin boyun çevresi 10000 üstü olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Vaka grubundaki bireyler dAGE alımlarına göre incelendiğinde dAGE alım miktarlarına göre hiçbir bulguda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.16. Bireylerin dAGE alımlarına göre bulgularının değerlendirilmesi (<10000 - ≥10000) ($\bar{x}\pm S$) (alt-üst)

Klinik özellikler	Vaka		Kontrol		Toplam		p1	p2	p3
	<10000 (n=23)	≥10000 (n=27)	<10000 (n=30)	≥10000 (n=10)	<10000 (n=53)	≥10000 (n=37)			
Yaş (yıl)	59,5±7,5	56,0±8,6	63,1±6,7	62,3±9,7	61,1±7,3	60,6±9,7	0,938	0,091	0,039
BKİ (kg/m ²)	30,9±5,0	33,9±7,6	34,4±8,0	31,9±6,4	32,4±6,6	32,5±6,7	0,886	0,267	0,886
TAS	1,5±0,2	1,6±0,3	1,5±0,2	1,5±0,2	1,5±0,2	1,5±0,2	0,866	0,522	0,389
TOS	3,9±1,5	3,3±1,3	4,9±1,7	5,4±2,9	4,3±1,6	4,8±2,7	0,403	0,435	0,292
Diyet TAK	3,4±0,6	4,0±0,6	2,2±0,7	2,4±0,6	2,9±0,9	2,8±1,0	0,494	0,012	0,255
HbA1c	7,4±1,1	6,9±0,7	7,1±1,0	7,2±0,9	7,3±1,0	7,1±0,9	0,501	0,145	0,675
APG	163,9±45,6	157,2±63,9	148,0±49,6	148,5±71,5	157,0±47,6	150,9±68,7	0,249	0,574	0,838
Serum AGE	454,7±231,5	471,5±274,1	708,2±436,9	575,4±376,2	564,7±356,0	547,3±351,0	0,468	0,673	0,110
sRAGE	190,3±84,9	179,9±65,6	179,5±54,6	272,6±190,6	185,6±72,9	247,6±170,5	0,225	0,888	0,155
Diyet AGE	7159,8±1724,3	13024,6±1380,3	7472,2±1475,2	13977,2±2166,8	7295,4±1613,5	13719,7±2012,7	0,001	0,001	0,001
Diyabet süresi	9,7±6,2	8,6±4,4	17,5±9,5	14,8±8,6	13,1±8,6	13,1±8,1	0,912	0,766	0,274
Total kolesterol	197,8±29,9	181,8±32,5	171,0±20,2	172,9±30,1	186,2±29,2	175,3±30,5	0,089	0,206	0,876
HDL	43,5±11,0	42,7±8,9	46,7±10,9	47,6±12,9	44,9±11,0	46,3±12,0	0,646	0,839	0,733
LDL	139,0±31,8	115,9±32,0	105,1±18,7	102,7±21,1	124,3±31,6	106,3±24,8	0,004	0,061	0,661
Trigliserit	166,0±84,8	145,9±55,4	139,0±58,8	140,9±72,8	154,3±75,2	142,3±67,8	0,520	0,731	0,838
Serum kalsiyum	9,6±0,8	9,4±0,7	9,4±0,5	9,6±0,6	9,5±0,7	9,5±0,6	0,980	0,502	0,325
Boyun çevresi	41,6±4,1	41,8±4,1	37,4±3,0	41,1±4,8	39,2±4,1	41,6±4,2	0,011	0,035	0,799

^{p1}Toplam gruplar arası p değeri, ^{p2}Kontrol grubunun <10000 ve ≥10000 gruplar arası p değeri, ^{p3}Vaka grubunun <10000 ve ≥10000 gruplar arası p değeri, Mann Whitney U testi (p<0,05)

Tablo 4.17.'de Gİ ve GY değerleri ile bireylerin antropometrik ve AGE, sRAGE ve dAGE değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Vaka grubunun diyet GY'si ile diyet AGE arasında pozitif ve “düşük orta derecede korelasyon” bulunmuştur ($p<0,05$). Yine vaka grubunun diyet GY'si ile BKİ ve bel çevresi arasında negatif ve “düşük orta derecede korelasyon” bulunmuştur ($p<0,05$). Diyet glisemik indeksi ve BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, AGE, sRAGE ve dAGE arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.17. Diyet glisemik indeks ve glisemik yük değerleri ile antropometrik ölçümler ve AGE, sRAGE, dAGE arasındaki ilişki

	Glisemik indeks				Glisemik Yük			
	Vaka		Kontrol		Vaka		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p
BKİ (kg/m²)	0,114	0,430 ^a	-0,170	0,294 ^a	-0,333	0,018 ^a	-0,051	0,757 ^a
Bel çevresi	0,123	0,394 ^b	-0,080	0,626 ^b	-0,338	0,016 ^b	0,018	0,910 ^b
Bel/Kalça oranı	0,103	0,478 ^a	0,041	0,802 ^a	0,076	0,599 ^a	0,056	0,732 ^a
Serum AGE	0,117	0,419 ^a	0,100	0,539 ^a	-0,061	0,673 ^a	-0,218	0,176 ^a
Diyet AGE	0,187	0,194 ^b	0,022	0,895 ^b	0,333	0,018 ^b	0,246	0,126 ^b
Serum RAGE	-0,243	0,089 ^a	0,201	0,215 ^a	-0,023	0,873 ^a	-0,232	0,149 ^a

^aSpearman korelasyon katsayısı, ^bPearson korelasyon katsayısı

Tablo 4.18.'de Serum AGE, sRAGE ve dAGE ile boyun çevresi, bel/kalça oranı, TOS, OSİ ve sRAGE arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Vaka grubunda AGE ve TOS arasında negatif “düşük orta derecede korelasyon” bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubunda AGE ve OSİ arasında da negatif “düşük veya önemsiz korelasyon” bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubundaki bireylerin AGE ve sRAGE düzeyleri incelendiğinde bu iki parametre arasında pozitif “orta derecede korelasyon” bulunmuştur ($p<0,001$).

Vaka grubunda sRAGE ile bel/kalça oranı arasında pozitif, TOS, OSİ arasında negatif “düşük orta derecede korelasyon” saptanmıştır ($p<0,05$). Vaka grubunda dAGE ve parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda AGE ve sRAGE arasında pozitif “orta derecede korelasyon” bulunmuştur ($p<0,001$). Yine kontrol grubunda dAGE ve boyun çevresi arasında da pozitif “düşük orta derecede korelasyon” saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.18. AGE, sRAGE ve dAGE ile bazı parametreler arasındaki ilişki

	Serum AGE				Serum RAGE				Diyet AGE			
	Vaka		Kontrol		Vaka		Kontrol		Vaka		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Boyun Çevresi	-0,192	0,181	-0,086	0,596	-0,031	0,831	-0,334	0,035	0,003	0,982	0,361	0,022
Bel/Kalça oranı	0,203	0,157	0,036	0,827	0,392	0,005	0,006	0,972	0,043	0,765	0,059	0,716
TOS	-0,315	0,026	-0,046	0,780	-0,332	0,018	-0,056	0,733	0,002	0,987	-0,025	0,877
OSİ	-0,291	0,040	-0,048	0,769	-0,311	0,028	-0,089	0,585	0,040	0,783	-0,113	0,488
Serum RAGE	0,578	<0,001	0,530	<0,001	1,000	-	1,000	-	-0,126	0,383	0,027	0,866
BKİ	-0,029	0,840	0,052	0,749	-0,198	0,168	-0,155	0,339	-0,080	0,582	0,179	0,268
Bel Çevresi	-0,138	0,340	0,154	0,344	-0,173	0,229	-0,071	0,662	-0,121	0,401	0,120	0,460

Spearman korelasyon katsayısı, Boyun çevresi (cm), TOS ($\mu\text{mmol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L), OSİ (Arbitrary Unit), Serum RAGE (pg/mL)

Tablo 4.19.'da yaşa göre düzeltilmiş olarak istatistiksel lojistik regresyon analizi yöntemiyle bazı risk faktörleri vaka ve kontrol grupları arasında değerlendirilmiş ve DMÖ oluşum riskine ait sonuçları gösterilmiştir. Buna göre, serum kalsiyum ve TAS parametreleri ve hastalığa yakalanma riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

İnsülin kullanım süresi (OR:1,15, $p= 0,063$) ve glisemik indeksin (OR:1,03, $p=0,088$) DMÖ'ye yakalanma riskini arttırdığına dair istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir.

DMÖ riskini arttıran parametreler incelendiği zaman; diyabet süresinin artmasının hastalık riskini 1,12 kat ($p<0,05$) arttırdığı, boyun çevresi uzunluğunun bir santim artmasının hastalık riskini 1,24 ($p<0,001$) kat arttırdığı, diyet AGE alımının her birimlik artışının hastalık riskini 1,24 kat ($p<0,05$) arttırdığı, TOS düzeylerinin yüksek olmasının hastalık riskini 1,63 kat ($p<0,05$) arttırdığı, OSI'deki bir birimlik artışın hastalık riskini 1,11 kat ($p<0,001$) arttırdığı, diyet yağ alım yüzdesinin enerjiden gelen oranının yüksek olmasının hastalık riskini arttırdığı (OR:1,05, $p<0,05$), doymuş yağ asidi alımındaki her birimlik artışın hastalık riskini 1,13 kat ($p< 0,001$) arttırdığı, kısa zincirli yağ asitleri tüketimindeki artışın hastalık riskini 3,70 kat ($p<0,05$) arttırdığı, orta zincirli yağ asitleri tüketimindeki artışın hastalık riskini 5,43 kat ($p<0,05$) arttırdığı saptanmıştır. Bel çevresi uzunluğunun artmasının da hastalık riskini arttırdığı (OR:1,06, $p<0,05$) saptanmıştır.

Serum AGE düzeylerindeki bir birimlik artışın hastalık riskini 1,22 kat arttırdığı saptanmış olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). sRAGE düzeylerindeki artışın da hastalık riskini 1,16 kat arttıracığı saptansa da bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastalık riskini azaltan parametreler incelendiğinde; düzenli spor yapmanın hastalık riskini 3,83 kat azalttığı saptanmıştır (OR:0,26, $p<0,05$). Diyet total antioksidan kapasitesinin yüksek olmasının hastalık riskini 2,38 kat azalttığı bulunmuştur (OR:0,42, $p<0,001$). K vitamini, folat, C vitamini ve kalsiyum alımı arttıkça hastalık riskinin %1 azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$). B₂ vitamini alımının artmasının hastalık riskini 6,25 kat, B₆ vitamini alımının hastalık riskini 4,76 kat azalttığı saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.19. Bazı risk faktörleri ve DMÖ oluşum riski regresyon analizi

	OR	%95GA	p
Düzenli spor yapma	0,26	0,02-1,83	0,011
Diyabet Süre (yıl)	1,12	1,0-1,2	0,002
İnsülin kullanım süre (yıl)	1,15	0,99-1,33	0,063
Boyun çevresi (cm)	1,24	1,08-1,41	0,001
Diyet AGE (kU/gün)	1,24	1,08-1,42	0,03
Serum kalsiyum (mg/dL)	0,54	0,20-1,48	0,23
Diyet total AOX (mmol/gün)	0,42	0,11-0,15	<0,001
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0,29	0,03-2,59	0,267
TOS (µmmol H₂O₂ Equiv/L)	1,63	1,18-2,26	0,003
OSİ (Arbitrary Unit)	1,11	1,04-1,17	0,001
Glisemik indeks	1,03	0,99-1,07	0,088
Yağ (%)	1,05	1,00-1,10	0,037
K vitamini (mg)	0,99	0,99-1,0	0,029
B₂ vitamini (mg)	0,16	0,04-0,57	0,005
B₆ vitamini (mg)	0,21	0,07-0,65	0,007
Folat (mg) (mcg)	0,99	0,99-1,0	<0,001
C vitamini (mg)	0,99	0,99-1,0	0,013
Kalsiyum (mg)	0,99	0,99-1,0	0,003
Doymuş yağ asidi (g)	1,13	1,06-1,21	<0,001
Kısa zincirli yağ asitleri (g)	3,70	1,41-9,74	0,008
Orta zincirli yağ asitleri (g)	5,43	1,58-18,63	0,007
Serum AGE (ng/mL)	1,22	1,03-1,43	0,021
Serum RAGE (pg/mL)	1,16	0,81-1,67	0,424
Bel Çevresi (cm)	1,06	1,01-1,13	0,027

*Lojistik Regresyon Analizi

5. TARTIŞMA

5.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Diabetes mellitus (DM), kronik metabolik bir hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık 451 milyon kişiyi etkilemektedir ve 2045 yılında etkilenenlerin sayısının 693 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (257). TURDEP-I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması – I) sonuçlarında Türkiye’de 2002 yılında DM’nin yaklaşık %7 oranında görüldüğü belirlenmiştir (258). TURDEP-II’nin, DM prevalansını değerlendirdikleri ve 2013 yılında yayınlanan sonuçlarına göre, Türkiye’de DM prevalansı %16,5’e yükselmiştir (17). Bu sonuçlara göre DM ve komplikasyonları tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi bizim ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetli hastalarda yaygın mikrovasküler komplikasyonlardır ve görme keskinliği (GK) üzerinde ani ve zayıflatıcı bir etkiye sahip olarak sonunda körlüğe yol açabilmektedir (259).

Hastalar ne kadar uzun süre diyabet hastasıysa, DR prevalansının da o kadar yüksek olduğu görülmektedir (260). Diyabet, ortalama yaşam süresini ortalama 8 yıl azaltmakta ve diyabetli hastaların %50’si froma kardiyovasküler olaylardan ölmektedir (261). Bu hastalarda DMÖ, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi 2 kat arttırmaktadır (262).

Diabetes mellituslu hastalarda kan glukoz konsantrasyonlarının ortalama artışı ve dejeneratif mikrovasküler değişikliklerin gelişmesi ilişkili bulunmuştur (263, 264). Diyabetik retinopatide olduğu gibi kronik hiperglisemiyi doku hasarı ile ilişkilendiren bir mekanizma, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumu ve birikmesidir (265). Bu nedenle, ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) diyabette gözlenen hızlanmış mikro ve makrovaskülopatiye katkıda bulunabilmektedir (266).

Diyabetiklerde glisemik kontrolün belirleyicilerden biri olan ve 3 aylık ortalama plazma glikozu seviyelerini temsil eden HbA1c düzeylerinin yüksek olması, artmış DMÖ riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (267). DMÖ gelişiminde risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan, 40 yaş ve üzerinde 1038 diyabetik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada cinsiyet ve yaşın DMÖ prevalansı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada diyabet süresinin daha uzun olması ve HbA1c değerinin

yüksek olması DMÖ gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (268). Bu çalışmada DMÖ tanılı ve DMÖ tanısı almamış hastalar kıyaslandığında cinsiyet dağılımları arasında literatürle uyumlu olarak istatistiksel bir fark bulunmazken ($p>0,05$), literatürden farklı olarak yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. DMÖ grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgu, yaşlanmayla birlikte meydana gelen dejeneratif değişiklikler ve yaş ortalaması daha fazla olan hasta grubunun diyabet süresinin de fazla olması ile açıklanabilir. Yine Varma ve diğ. yaptığı çalışmada eğitim durumunun DMÖ'ye sahip olma durumu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde grupların medeni durum, eğitim durumu ve meslek dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.1.)

Klein ve diğ. (27) ile Varma ve diğ. (268) yaptığı iki çalışma da daha uzun diyabet süresi ile DMÖ arasında pozitif ilişki göstermişlerdir. Bu çalışmada da benzer şekilde uzamış diyabet süresi DMÖ için bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca lojistik regresyon analizi sonucuna göre çalışmamızda diyabet süresindeki bir birimlik artışın hastalık riskini 1,12 kat arttırdığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Sigara içmenin oksidatif stresi arttırdığı ve sigarayı bırakmanın oksidatif durum üzerindeki olumlu etkisi bilinmektedir. Sigara kullanımı olan sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışmada, serum MDA düzeyleri ölçülmüş ve sigara bıraktıktan 4 hafta sonra MDA düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (269) ($p<0,001$). Sigaranın serumda lipit peroksidasyon ürünü olan MDA artışına neden olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada sigara kullanımının serumdaki antioksidan mikronutrientleri azalttığı gösterilmiştir (270). Ayrıca Varma ve diğ. yaptığı çalışmada da sigara içmenin DMÖ için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (268). Ancak DMÖ ve sigara arasındaki ilişki hala net olarak anlaşılammıştır. Bazı çalışmalar sigara ve DMÖ arasında bir ilişki olduğunu bildirirken (271-273), diğer çalışmalar (90, 274, 275) anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması'ndan (WESDR) verilerin analizi, sigara içme durumunun DR'nin insidansı ve 4 yıl içinde ilerlemesi ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (275). Benzer şekilde WESDR'nin 25 yıllık verilerinin daha yeni bir analizi, diyabet tanısından sonra 15 yıldan fazla sigara içen diyabetik kişilerde makula ödemi insidansının daha yüksek oranda ilişkisini bulmuştur ancak bu ilişkinin çok değişkenli

analizlerde anlamlı olmadığı bulunmuştur (2). Bu çalışmada da sigara ve DMÖ ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalarla örtüşen şekilde; sigara ve DMÖ arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

İnsülin tedavisi hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabette glisemik kontrolün önemli bir parçası olabilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, insülin uygulamasının bazı hastalarda diyabetik retinopati ve DMÖ riskini artırabildiğini göstermiştir (276-278). Poulaki ve diğ. (277) yaptığı bir hayvan çalışmasında, diyabetik sıçanlarda akut, yoğun insülin tedavisi, artan VEGF ekspresyonu yoluyla BRB bozulmasına neden olma konusunda en büyük etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Henricsson ve diğ. (276) 333 insülinle tedavi edilen hastada oral ilaçlara kıyasla insülin tedavisi ile % 100 artmış DMÖ (bağıl risk 2.0) riski bulmuştur. Benzer şekilde Zapata ve diğ. (278) kontrollere göre, insülin tedavisi alan Tip 2 diyabetlilerde makula kalınlığında artış olduğu bulunmuştur ($p = 0.036$, OR 1.4). Çalışmamızda da literatürle örtüşen şekilde insülin kullanan bireylerde DMÖ görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Yine aynı şekilde insülin kullanma süreleri ve insülin kullanım dozu açısından değerlendirildiği zaman da vaka grubunun insülin kullanma süresinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca bu çalışmada insülin kullanım süresinin artmasının DMÖ riskini 1,15 kat arttırdığı klinik olarak anlamlı bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,063$). Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda oral anti-diyabetiklere (OAD) kıyasla insülin tedavisi alanların DMÖ ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Olası etki mekanizmaları arasında artan VEGF ekspresyonu veya insülinin vazoreaktif etkileri ve zaten hasar görmüş bir BRB'yi daha da tehlikeye atan glisemik kontrolde ani iyileşme olarak yer almaktadır. Bu nedenle, insülin uygulaması diyabet tedavisinde önemli olmakla birlikte, oküler yan etkilerini ve DMÖ'deki potansiyel rolünü dikkate almak önemlidir.

Kanada'da DMÖ üzerine 18 yaşından büyük 8368 diyabet hastasıyla yapılan kohort bir çalışmada, ailede diyabet öyküsü ve DMÖ gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (279). Bu çalışmada ise aksine ailede diyabet öyküsü ve DMÖ arasında klinik olarak anlamlı sayılabilecek ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır ($p>0,05$).

5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Düzenli yeme alışkanlıklarının kan şekeri kontrolünde önemli bir rol oynadığı ve özellikle kahvaltıyı atlayan düzensiz beslenme alışkanlıklarının tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (280). Literatürde öğün atlama ve DMÖ gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışmada bireylerin ana öğün atlayıp atlamadıkları, hangi öğünü atladıkları araştırılmış olup, öğün atlama ve DMÖ arasında bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

5.3. Bireylerin Fiziksel Aktivite ve Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Fiziksel aktivitenin kan basıncını, trigliseritler dahil serum lipitlerini azalttığı ve glisemik kontrolü geliştirdiği iyi bilinmektedir (281). Umpierre ve diğ. (282) daha iyi yapılandırılmış egzersiz eğitiminin, Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) yönergelerini (haftada ≥ 150 dakika) karşılamamanın ve yalnızca fiziksel aktivite (FA) tavsiyesi almanın T2DM hastalarında daha fazla HbA1c düşüşü ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Boniol ve diğ. (283) benzer bir sonuca ulaşarak FA'nın glisemik kontrolü geliştirerek DR üzerindeki etkisinin olası bir mekanizmasını düşündürmektedir. DMÖ ve fiziksel aktivite ilişkisi üzerine spesifik bir çalışma literatürde bulunmamakla birlikte bu çalışmada egzersiz yapma durumu ile DMÖ arasında negatif bir ilişki saptanmıştır ($p=0,002$). Bu çalışmada düzenli fiziksel aktivitenin DMÖ riskini 3,83 kat azalttığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Yüksek beden kütle indeksi (BKİ) ile artmış DR riski arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar sonuçsuzdur. Örneğin, WESDR, obezite ile progresyon ve DR'nin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığını rapor etmiştir. Aksine, Singapur Malay Gözü Çalışması (SiMES), yüksek BKİ'ye (25 kg/m^2) sahip olanların DR veya klinik olarak anlamlı DMÖ olma olasılığının daha düşük olduğunu bulmuştur. Avustralya'da 492 bireyle yapılan bir çalışmada yüksek BKİ ve artmış DR riski arasında ilişki bulunmuştur ($OR=1,06$, $p=0,02$). Bu çalışmada DMÖ tanısı almış ve almamış gruplar arasında BKİ açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu farklılıklar, konsensüs eksikliği, metodolojik farklılıklar, çalışma katılımcılarındaki farklılıklar, kapsamlı antropometrik ölçümlerin eksikliği ve yetersiz klinik örneklem büyüklüğü ile açıklanabilir.

Üst vücut subkutan yağ dokusu, genel ve abdominal obezitenin ötesinde metabolik bozukluklar için ek risk teşkil edebilmektedir (284). Boyun çevresi, üst vücut subkutan yağ dağılımının muadil göstergesidir ve çeşitli metabolik risk faktörleri ile yakından ilişkilidir (285). Finlandiya’da yapılan ve 21 çalışmanın sistematik derlemesini ve meta-analizini yayınlayan bir çalışmanın sonucuna göre boyun çevresinin doğrusal olarak açlık kan şekeri (AKŞ) ile marjinal olarak ilişkili olduğunu göstermiştir ($\beta = 0.008$, $P = 0.09$); ancak serum açlık insülin seviyesinin HOMA-IR ve HbA1c ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (286). Bu bilgilerden yola çıkılarak DR’ye sahip ve DR olmayan hastalarla yapılan bir çalışmada boyun çevresi ve DR ilişkisi araştırılmıştır ve boyun çevresinin (OR, 1.05;% 95 CI, 1.00 –1.10; $p= 0.03$) herhangi bir DR ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu ayrıca boyun çevresinin (OR, 1.04 95% CI, 1.01-1.08; $P 0.04$) artan DR şiddet seviyeleri ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (287). Bu çalışmada da DMÖ ve boyun çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca çalışmaya katılan bütün bireyler dAGE alımlarına göre değerlendirildiğinde tüm bireylerde ve kontrol alt grubunda ≥ 10000 dAGE alımı olan bireylerin boyun çevresi <10000 dAGE alımı olan bireylerinkinden yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Boyun çevresi ölçümü DMÖ tanı ve tedavisinde bir tahmin parametresi olarak kullanılabilir. Yine çalışmamızda dAGE alımı ve boyun çevresi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve kontrol grubunda dAGE ile boyun çevresi arasında düşük orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır ($r= 0,361$ $p=0,022$). Bu bulgu dAGE alımı yüksek olan bireylerin boyun çevresinin yüksek olabileceğini ve diyabet komplikasyonlarına yakalanma risklerinin arttığını gösteren başka bir bulgu olarak önemlidir. Ayrıca lojistik regresyon analizi sonuçlarımıza göre çalışmamızda boyun çevresindeki bir santimlik artışın hastalık riskini 1,24 kat arttırdığı tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Bel çevresi ve bel/kalça oranı visseral adipoz doku için iyi markerlardır. Diyabetik retinopati de visseral adipozite ile ilişkilidir (288). Yapılan iki çalışmada bel çevresi ve bel/kalça oranı ile DR/DMÖ arasında ilişki incelenmiştir ve erkeklerde bir ilişki bulunmaz iken kadınlarda bel çevresi ve bel/kalça oranı ile DMÖ gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (OR, 3.49 [% 95 CI, 1.50-8.10] ve OR, 2.68 [% 95 CI, 1.28-5.62]) (288, 289). Bu çalışmada bireylerin bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı dağılımları ve DMÖ arasında bir ilişki hem total gruplarda hem de cinsiyet alt

gruplarında tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ancak lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre bel çevresi uzunluğunun artması DMÖ riskini arttırmaktadır (OR: 1,06 [% 95 CI, 1,01-1,13] $p<0,05$).

5.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Diyabetiklerde glisemik kontrolün belirleyicilerden biri olan ve 3 aylık ortalama plazma glikozu seviyelerini temsil eden HbA1c düzeylerinin yüksek olması, artmış DMÖ riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (267). DMÖ gelişiminde risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan, 40 yaş ve üzerinde 1038 diyabetik hastanın değerlendirildiği çalışmada HbA1c değerinin yüksek olması DMÖ gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (268). Yine Ankara'da 54 hasta ile yapılan bir çalışmada DMÖ grubunda HbA1c düzeyleri DMÖ olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (290). Çalışmamızda HbA1c düzeyi DMÖ olmayan grupta en düşük değerde, DMÖ olan grupta ise en yüksek değerde saptanmıştır. Gruplar arasında HbA1c düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p= 0,042$). Aynı şekilde açlık plazma glikozu (APG) düzeyinin kontrol grubundaki hastalarda, DMÖ grubundaki hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür fakat istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p= 0,484$).

Dislipidemi DR ile ilişkilendirilmiştir, ancak proliferatif DR formuna ilerlemeyle ilişkili değildir. Aslında, serum lipitlerinin retina mikrovaskülerindeki geçirgenlik değişiklikleriyle lipoprotein yataklarının ekstrasvasküler birikimine yol açtığını düşündüğünden, DR ve DMÖ için bir risk faktörü olduğu bildirilse de DMÖ ve DR patogenezindeki kesin rolü tartışmalıdır. Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, toplam kolesterol, trigliseritler (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün, DMÖ'lülerde DMÖ olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir (291). Serum lipitlerinin diyabetik retinopati (88) ve maküler ödem (292) lezyonlarının insidansı ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur, ancak bazı çalışmalarda, bu ilişki önemli ortak değişkenler için ayarlandıktan sonra bu ilişki gözlenmemiştir (293).

Bu çalışmada serum lipit profili ve DMÖ arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Yapılan bu çalışmada serum lipitlerinin DMÖ varlığıyla ilişkisinin olmaması, total, LDL ve HDL kolesterol dahil olmak üzere serum lipitleri ve DR

arasında bir ilişki göstermeyen daha önce yapılmış multi-etnik ateroskleroz çalışmasının (MESA) (25) ve Avustralya Diyabet, Obezite ve Yaşam Tarzı Çalışması (AusDiab) (294) verileriyle uyumludur. Ancak çalışmamızın lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre diyet yağ alım yüzdesinin yükselmesi DMÖ riskini 1,05 kat, doymuş yağ asidi alımının artması DMÖ riskini 1,13 kat, kısa zincirli yağ asitleri alımının artması DMÖ riskini 3,7 kat, orta zincirli yağ asitlerinin alımının artması DMÖ riskini 5,43 kat arttırmaktadır ($p<0,05$)

Diyet AGE'lerinin zenginleştirilmiş plazma AGE havuzunun önce lipoprotein metabolizmasını bozması ve bu hastalarda daha fazla LDL-kolesterol üretimine yol açması mümkündür (295). Tayvan'da 118 bireyle yapılan, yüksek dAGE alımı ve yükselmiş LDL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulan bir çalışmadan (295) farklı olarak çalışmamızda tüm bireyler günlük dAGE alımlarına göre ≥ 10000 kU/gün ve < 10000 kU/gün olarak ayrılıp değerlendirildiklerinde düşük dAGE grubunun LDL düzeyleri yüksek dAGE alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu beklenmeyen durum örneklem sayısının küçük olması nedeniyle gerçekleşmiş olabilir, bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

5.5. AGEs, sRAGE ve dAGE ile DMÖ Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Diyabet ve diğer kronik hastalıkların mevcut salgınlarının, diyetle ve diğer yaşam tarzı davranışlarında değişiklik yaratan çevresel ve toplumsal dinamiklerle ilişkili olduğundan endişe duyulmaktadır (296, 297). Bu tür değişikliklerin diyabete nasıl yol açtığı çok güncel bir sorundur. Bu bağlamda, ileri glikasyon son ürünleri ve dolaşımdaki AGE düzeyleri bakımından zengin gıdaların artan üretim ve tüketimi giderek daha fazla ilgi görmektedir (298). Diyabetli hastalarda çeşitli AGE moleküllerinin serum seviyeleri yükselir ve bu düzeyler komplikasyonları ve mortaliteyi öngörebilir (151, 299).

Yüksek seviyelerde ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) DR'de nedensel bir rol oynadığına inanılmaktadır (300). Hiperglisemde AGE düzeyleri yükselir ve diyabetik hastaların ve deneysel diyabetik sıçanların retinalarında immünoreaktif AGE'ler tespit edilir ve tip 1 diyabetik hastalarda AGE ile modifiye olmuş kollajen

seviyeleri, HbA1c seviyelerinin ayarlanmasından sonra bile DR'nin uzun süreli ilerlemesini muhtemel hale getirmektedir (301-303). Yapılan vaka-bazlı bir çalışma, serumdaki AGE düzeylerinin diyabetik retinopatinin klinik ilerlemesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (304). Birçok rapor bir dizi hastalıkla tanımlanmış AGE molekülünü ölçmüş olsa da, diğerleri KML, pentosidin veya hidroimidazon için eklenmiş özgü antikorlar veya kimyasal analizler kullanmışlar ve diyabetik retinopati ile serum AGE arasında ilişki bulmuştur (305-307). Bazı çalışmaların diyabetik hastalarda AGE düzeyleri ile retinopati arasında herhangi bir korelasyon göstermediği de kabul edilmelidir ancak bu eşitsizlik hasta popülasyonlarındaki farklılıklar, nefropati varlığı ve / veya AGE miktarının tayini için tekdüze olmayan yöntemler kullanılmasıyla ilişkili olabilir (305, 308). Bu çalışmada da ELISA yöntemiyle serumda CML analizi yapılmıştır ve DMÖ grubunun AGE düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,023$). Çalışmamızın lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre AGE düzeylerindeki bir birimlik artış DMÖ riskini 1,22 kat arttırmaktadır ($p<0,05$).

Gelişmiş glikasyon ürünleri (AGEs) ve bunların reseptörü (RAGE), diyabette komplikasyonların gelişiminde önemli rol almaktadır (201, 309, 310). RAGE'nin dolaşımdaki çözünür formu sRAGE, bu reseptörün etkinliğini ters olarak yansıtmakta olduğu düşünülmektedir. sRAGE kanda AGE'lerin zararlı etkisini nötralize ederek hastalıklara karşı bir koruyucu molekül olduğu düşünülmektedir (311). Bu da RAGE araçlı patogenezlerde, sRAGE'nin önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir (312).

Tip 2 diyabet hastalarında, sRAGE düzeylerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Çalışmaların çoğunda, tip 2 diyabet hastalarında, sRAGE düzeyleri düşük olarak saptanırken, bazılarında da yüksek olarak saptanmaktadır (207, 217, 313, 314). Falcone C ve diğ.'nin (315) çalışmasında, sRAGE düzeyi, diyabet hastalarında, diyabet olmayanlara göre düşük olarak saptanmıştır. Katakami N ve diğ.'nin (316) çalışmasında, Tip 1 diyabet hastalarında, DM olmayanlara göre sRAGE düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Koyama H ve diğ.'nin (317) çalışmasında, sRAGE düzeyi, DM hastalarında diyabet olmayanlara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Bir çalışma, sRAGE'nin DR'ye duyarlılıkta bireysel varyasyonları belirtmek için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (305). Bu çalışmada sRAGE DMÖ

grubunda daha yüksek bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamız da sRAGE düzeylerindeki bir birimlik artışın DMÖ riskini 1,16 kat arttıracığı saptansa da bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hayvansal kaynaklı gıdaların aşırı pişirilmesinden kaynaklanan dAGE'lerin toksik etkileri, kronik böbrek hastalığı ve yaşlanma sırasında farklı patolojik koşullarda zaten bildirilmiştir. Ayrıca, hayvan modelleri üzerinde yapılan daha önceki bir çalışma, kronik bir dAGE alımı, arteriyel sertlik, endotel disfonksiyonu ve RAGE bağımlı bir yaşlanma arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (10, 318). Bu ilişki, tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Negrean ve arkadaşları tarafından da desteklenmiştir: yazarlar, yüksek dAGE içeren bir öğünden sonra makrovasküler fonksiyonda (brakiyal arter akışına bağlı dilatasyon) akut bir bozulma gözlemlemiş olup bu bozulma, mikrovasküler fonksiyon bozukluğu (cilt mikrovasküler hiperemik kan akımı değişikliği) ve serum AGE konsantrasyonunun artması ve endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres belirteçleri ile paralel bulunmuştur. Yazarlar, kronik yüksek dAGE diyetinin zamanla kalıcı bir endotelial disfonksiyona yol açabileceğini ve bu nedenle diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonunun gelişmesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (319).

Diyetteki AGE'lerin diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişimindeki rolü tartışmalıdır ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar, ısıl işleme artmış dAGE'lerin uzun süreli azaltılmasının insülin direncini azalttığını, yara iyileşmesinin bozulmasını iyileştirdiğini ve diyabeti ve ilgili vasküler ve böbrek komplikasyonları gelişimini hayvan modellerinde engellediğini bildirmiştir (320, 321). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak dAGE alımı DMÖ grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). Ayrıca lojistik regresyon analizi sonuçlarımıza göre dAGE alımındaki artışın DMÖ riskini 1,24 kat arttırdığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Günlük diyet AGE alımı, farklı yaştaki sağlıklı insanlar ve metabolik sendrom ve diabetes mellitus ve böbrek hastalığı gibi kronik hastalıklara sahip insanlar için hesaplanmıştır. Çalışma popülasyonunun sağlık durumu göz önüne alındığında, günlük diyet AGE'lerinin alımı 4000 ila 24.000 kU/gün arasında değişmektedir. Sağlıklı insanlar için günlük yaklaşık 9000-23.000 kU/gün AGE alımı belirlenmiştir (130, 158, 186). Değerler arasındaki yüksek tutarsızlığın bir nedeni, farklı diyet kayıt

yöntemlerinin kullanılmasıdır. Bu çalışmada DMÖ grubunun dAGE alım medyanı 11.465 kU/gün, kontrol grubunun medyanı ise 8074 kU/gün olarak saptanmıştır.

Tutarlı bir şekilde, birkaç çalışma AGE/sRAGE oranının ateroskleroz [14], endotel disfonksiyonu [15], hipertiroidizm [16] ve son evre böbrek hastalığı [17] gibi yaşa bağlı hastalıklarla ilişkili tek başına AGE ölçümlerinden daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Böylece, AGE/sRAGE oranının azalmasının tek başına diğer tüm bileşenlerden daha eğilimli olduğu ileri sürülmüştür [18]. Bununla birlikte, literatür taramasına göre, DMÖ hastaları için de geçerli olup olmadığını araştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çalışmamızda DMÖ ve DMÖ tanısı almamış hastaların AGE/sRAGE oranlarını değerlendirilmiştir ve AGE/sRAGE ile DMÖ arasında önemli bir istatistiksel ilişki saptanmamıştır ($p=0,342$).

5.6. Antioksidan Düzeyleri ve Alımları ile DMÖ Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

DR ve DMÖ patogenezinde birçok kompleks mekanizma rol oynamaktadır. Diyabetin diğer kronik mikrovasküler komplikasyonlarında olduğu gibi DR patogenezinde de oksidatif stres artışının önemli rol oynadığı bilinmektedir ve birçok çalışmada gösterilmiştir (322, 323). Fakat patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve patogenezi belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Hiperglisemik ortamda oksidatif stresin artışı, protein kinaz C (PKC)'nin aktivasyonunu arttırmaktadır (324). Bu durum diğer dokularda olduğu gibi retinada da görülmektedir. Retinal PKC'nin aktivasyonu neovaskülarizasyonun uyarılması, endotel proliferasyonu, vasküler geçirgenlik artışı ve apoptozun uyarılması gibi DR'de gözlenen retinal değişikliklerin oluşumuna neden olmaktadır (69, 325). Diyabetik ratların DR'ye bağlı lezyonlarının bulunduğu bölgedeki retina kapillerlerinde PKC aktivitesinin, sağlıklı ratların retina kapillerlerine göre neredeyse 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (326). Naseem ve ark. (327) yaptığı çalışmada diyabetik ratlarda, kontroller ile kıyaslandığında retina damarlarında perisit sayısının daha az olduğu, endotel hücrelerinin perisitlere oranının arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte trolox verilen diyabetik ratlarda ise perisit kaybının anlamlı olarak daha az olduğu ve diyabetik ratlardaki perisit kaybının antioksidan etkili trolox ile önlenebileceği belirtilmiştir. Diyabetik retinada, kontrollere göre SOD, glutatyon

redüktaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. DR'si olan Tip 2 diyabetikler ve sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği bir çalışmada serumda antioksidan etkileri olan SOD ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile E vitamini düzeylerinin, DR'si olan Tip 2 diyabetiklerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada serumda oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilen Malondialdehit (MDA) sonuçları ise DR'si olan grupta daha yüksek saptanmıştır (328).

Bu çalışmada, DMÖ olan ve SFK ölçümü 300 µm'nin üzerinde olan hastalar ile daha önce DMÖ öyküsü olan ancak son 6 ayda DMÖ saptanmamış ve herhangi bir intravitreal ilaç enjeksiyonu yapılmamış, SFK ölçümü 300 µm'nin altında olan hastaların serumunda oksidatif stres belirteçleri olan TAS ve TOS düzeyleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak ise DR veya DMÖ saptanmamış ve SFK ölçümleri 300 µm'nin altında olan diyabetik hastalar değerlendirilmiştir. TOS'un DMÖ grupta, DMÖ olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Hastaların serum TAS düzeyleri değerlendirildiğinde SFK ölçümü 300 µm'nin üzerinde olan DMÖ grubunda TAS düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiş ancak DMÖ olmayan gruba karşılaştırıldığında bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p= 0,226$). Ayrıca çalışmamızda TOS düzeyindeki artışın DMÖ riskini 1,63 kat arttırdığı saptanmıştır ($p<0,05$).

İleri glikasyon son ürünleri (AGEs), SOD'u inaktive etmektedir ve antioksidan savunma sistemini bozmaktadır (329). Bu çalışmamıza benzer olarak Yokoi ve ark.'nın (330) vitreusta oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmalarında, DMÖ olan hastaların vitreusunda sağlıklı kontrollere göre oksidatif stres artışının bir göstergesi olan AGEs düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmada vitreusta TAS'ın DR'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu ve vitreus AGEs düzeylerinin TAS düzeyi ile ters korele olduğu gösterilmiştir (330). Bu çalışmamızın tersine, artmış SOD ve antioksidan kapasite değerlerinin DR ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (331). Bu fark belkide DR'de retinadaki redoks dengesinin varyasyonu ile ilişkili olabilir. Oksidatif stres arttıkça, antioksidan kapasite başlangıçta kompensatuar olarak artıyor olabilir. Ancak ilerleyen dönemde koruyucu antioksidan mekanizmalar yoğun kullanıma bağlı olarak tükeniyor olabilir.

OSİ, oksidatif stresin bir göstergesidir ve TOS'un TAS'a bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Çalışmamızda DMÖ olan grupta OSİ'nin, DMÖ olmayan gruba ve kontrollere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca OSİ'nin bir birimlik artışının hastalık riskini 1,11 kat arttırdığı saptanmıştır ($p<0,001$).

Antioksidan kaynağı olan meyve ve sebze ağırlıklı beslenmenin vücudu oksidatif hasara ve insülin direncine karşı koruduğu bilinmektedir (123). Diyet ile E vitamini ve C vitamini gibi antioksidan alımının, insülin duyarlılığını arttırdığı, açlık ve toklukta plazma glikozunu ve HbA1c seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (332, 333). Literatürde antioksidanların diyet veya suplementasyon ile alımının diyabetik komplikasyonlara etkisini değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır. N-asetilsistein ve a-lipoik asit gibi antioksidanların diyabet komplikasyonlarını azalttığı belirlenmiştir (334, 335). Doğal olarak besinlerde bulunan bu antioksidanların diyet ile alınmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir. Diyet ile bir antioksidan olan glutatyon alımının, diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan nefropati ve nöropati gelişimine karşı koruyucu etkileri olduğu görülmüştür (336).

Diyabetik hastalarda E vitamini suplementasyonunun retinal kan akımını arttırdığı ve hemodinamik bozuklukları düzelttiği saptanmıştır (118). Ancak Mayer-Davis ve diğ (337), Tip 2 diyabetiklerde yaptıkları bir çalışmada hem diyet hem de suplementasyon ile vitamin E, vitamin C ve beta-karoten alımının DR gelişimine karşı koruyucu bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Benzer olarak bir başka çalışmada da diyet ve suplementasyon ile vitamin C ve vitamin E alımının DR prevalansı ile ilişkili olmadığı görülmüştür (338). Çalışmamızda bireylerin diyetle toplam antioksidan alımları değerlendirildiğinde; DMÖ grubunun diyetle toplam antioksidan alımının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Yine çalışmamızda kontrol grubunda yüksek dAGE alımı ve düşük dAGE alımı olan bireyler kıyaslandığında düşük dAGE alımı olan bireylerin diyet total antioksidan kapasiteleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Lojistik regresyon analizimize göre diyet total antioksidan alımı yüksek olan bireylerin DMÖ olma riski 2,38 kat daha az bulunmuştur (OR: 0,42, $p<0,001$).

5.7. Beslenme ve DMÖ Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Akdeniz diyeti meyve, sebze, kepekli tahıllar, bitki proteinleri, balık ve az yağlı süt ürünleri bakımından zengin bir diyettir ve tip 2 diyabet riskinin azaltılması ve tip 2 diyabetli insanlarda glisemik kontrol, vücut ağırlığı kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (339, 340). Diyabetik retinopati gelişimi ile ilişkili olarak, glisemik kontrol en önemli faktör olduğundan Akdeniz diyetinin glisemik kontrol üzerindeki yararlı etkileri (7, 341, 342) veya belki de lipit profilleri üzerindeki etkileri yoluyla retinopatinin önlenmesinde avantajlı olması mümkün görünmektedir.

Diyet makrobesin öğeleri ve DR ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Hem toplam yağ (343, 344), trans yağ (344), toplam doymuş yağ (DYA) (343, 344), hem de bireysel DYA alımları (344), bir çalışma dışında, retinopati ile ilişkili bulunmamıştır. Sasaki ve diğ. (343), MUFA'nın retinopatiyle etkilerini gözlemlemezken, Alcubierre ve diğ. (344) MUFA ve oleik asidin retinopati ile ters ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Bazı kanıtlar PUFA alımının retinopatiyi önlemede yararlı olduğunu düşündürmektedir (343, 345, 346), ancak bir çalışmada herhangi bir ilişki görülmemiştir (344). N-3 PUFA takviyesinin, diyabetik hayvan modellerinin retinasında diyabet ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkili retinal hücresel kılcal damarların sayısını azalttığı gösterilmiştir (347, 348) ancak PUFA'ların etkilerini ayrı ayrı incelemenin gerekli olabileceğini, etkilerinin grup içinde ve hatta alt gruplar içinde farklılık gösterebileceğini söyleyen bir çalışmada bulunmaktadır (349). Bu çalışmada DMÖ grubunda toplam yağ, doymuş yağ asidi tüketimi ile diyet enerjisinin yağdan gelen yüzdesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p < 0,05$). MUFA, PUFA ve omega-6 yağ asidi ile toplam kolesterol tüketimi değerlendirildiğinde yine DMÖ grubunda yüksek bulunsada da kontrol grubunun tüketimi ile istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). N-3 yağ asidi tüketimi değerlendirildiğinde ise kontrol grubunun n-3 yağ asidi tüketimi DMÖ grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Posa tüketimi ile ilgili olarak, iki çalışma retinopati ile bir ilişki bulamamıştır ancak Hindistan'da yapılan bir çalışma ters bir ilişki gözlemlenmiştir (344, 350, 351). Gözlenen farklılıklar, popülasyonlardaki kültürel ve etnik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Posa alımının, tip 2 diyabetli Japonlar da dahil olmak üzere tip

2 diyabetli kişilerde glisemik kontrolü geliştirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunun posa tüketimi DMÖ grubuna göre yüksek ve klinik olarak anlamlı bulunsa da istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bir fark saptanmamıştır ($p=0,069$).

Yüksek C vitamini alımı prospektif bir çalışmada azalmış retinopati riski ile ilişkili bulunmuştur (350); ancak bu negatif ilişki iki kesitsel çalışmada bildirilmemiştir (337, 338). Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Çalışması (NHANES III) katılımcıları arasında yapılan kesitsel bir çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ve sadece C vitamini takviyesi kullanıcılarının hariç tutulmasından sonra serum C vitamini ve retinopati arasında ters bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (352). Bu çalışmada kontrol grubunun C vitamini tüketimi ($144,2\pm 71,2$ mg), DMÖ grubunun C vitamini tüketiminden ($106,5\pm 78,7$ mg) yüksek bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$).

Genel olarak, çalışmalar E vitamini ve retinopati arasında bir ilişki bulamamıştır (337, 338, 350). Yine de, E vitamini, insülin ile tedavi edilmeyen insanlarda (337), oral hipoglisemik ajanlar alan kişilerde (338) ve kesitsel bir çalışmada glikoz kontrolü zayıf olanlarda (353) retinopati olasılığı ile pozitif ilişkiler göstermiştir ancak bir kohort çalışmasında ilişki bulunmamıştır (350). Sistematik bir derleme, iki çalışmanın diyabetli kişilerde E vitamini düzeyleri ile retinopati olmayanlara göre bir ilişki göstermediğini ancak bir çalışma retinopatili diyabetli kişilerde retinopatisi olmayan diyabetli insanlara göre daha yüksek E vitamini düzeyleri olduğunu bildirmiştir (354). Bu çalışmada günlük E vitamini tüketimleri incelendiğinde DMÖ grubunun E vitamini tüketiminin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,543$).

Kesitsel bir çalışmada ne D vitamini alımı ne de D vitamini veya balık yağı takviyeleri retinopati ile ilişkili bulunmamıştır (355). Bununla birlikte, D vitamini eksikliği olanların aynı çalışmada % 61 daha yüksek retinopati olasılığına (355) ve diğer 14 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde de % 27 daha yüksek retinopati oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (356). Çalışmamızda günlük D vitamini karşılama yüzdeleri açısından iki grup arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Karotenoidler ile ilgili olarak, lutein alımı retinopati ile anlamlı derecede ilişkili değildir (357). Ancak, prospektif bir çalışmada luteinin serum konsantrasyonları, proliferatif olmayan diyabetik retinopatisi olan diyabetli kişilerde, retinopatisi olmayan diyabetlilerden daha düşük olarak saptanmıştır (358). Ayrıca kesitsel bir çalışma, yüksek kombine lutein / zeaksantin ve likopen plazma konsantrasyonunun diyabetik retinopati riskine karşı yararlı etkileri olduğunu öne sürmüştür (359). Çeşitli çalışmalarda karoten ile ilgili olarak, daha yüksek β -karoten alımı hem azalmış risk ile ilişkilendirilmiştir hem de retinopati ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (337, 350). Çalışmamızda bireylerin karoten alımları ve Lutein+Zeaksantin alımları da değerlendirilmiş olup; karoten alımı kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur ve aradaki fark klinik olarak anlamlı olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,063$). DMÖ grubunda Lutein+Zeaksantin tüketimi kontrol grubuna göre düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$).

Çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizine göre K vitamini, folat, C vitamini ve kalsiyum alımı arttıkça DMÖ riskinin %1 azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Ayrıca literatürde bulunmayan ancak çalışmamızda araştırdığımız bazı vitamin ve mineraller değerlendirildiğinde; B₂, B₆ ve folik asit alımlar kontrol grubunda DMÖ grubuna göre daha yüksektir ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). B₁, B₁₂, sodyum, magnezyum, demir, çinko, bakır ve fosfor tüketimleri açısından DMÖ ve kontrol grubu arasında bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Kalsiyum tüketimi DMÖ grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Türkiye Besin ve Beslenme Rehberi'ne göre değerlendirdiğimizde DMÖ grubunun B₂, B₆ ve folik asit tüketimlerinin günlük önerilen alım miktarlarını karşılamadığı saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca lojistik regresyon analizine göre çalışmamızda B₂ ve B₆ vitaminlerinin tüketimlerinin artmasının DMÖ riskini sırasıyla 6,25 kat ve 4,76 kat azalttığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Kan şekeri konsantrasyonu homeostatik bir düzenleyici sistem tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Glikoz metabolizması için bu belirleyiciler arasında, diyet kaynaklı glisemi en büyük günlük varyasyonu teşkil eder. Bu nedenle, karbonhidrat içeren gıdaların postprandiyal glisemik potansiyele göre sınıflandırılması için fizyolojik bir ölçü olan glisemik indeksin (GI) diyabet ve kardiyovasküler hastalık (CVD) gibi birçok hastalıkla ilişkili olması şaşırtıcı değildir (7). Retina, çift kan

kaynakları ve hızlı glikoz ve oksijen tüketimi ile insan vücudundaki en metabolik olarak aktif dokudur. Retinadaki glikoz homeostazisinin retina sağlığı ve hastalığında önemli bir rol oynaması şaşırtıcı değildir. Diyabetli kişilerde, kan şekerini düzenlemede başarısızlık, hücrelerde ve dokularda biyokimyasal anormalliklere yol açmaktadır (360). Dünya çapında 28 laboratuvarı kapsayan iki laboratuvarlar-arası çalışma, GI'yi ölçmek için mevcut yöntemin, düşük GI gıdalarını (GI 55 ve altı) yüksek GI gıdalarından (GI 70 ve üstü) ayırt edebilecek kadar güvenilir olduğunu göstermiştir (361, 362). Bu çalışmada GI 70 altı olanlar düşük ve orta glisemik indeks kategorisine, GI 70 ve üstü olanlar yüksek glisemik indeks kategorisine alınmıştır. Literatürde DMÖ'lü hastaların diyetlerinin GI ve GL düzeyleri üzerine yapılan bir çalışma bulunmamıştır. Bu çalışmada DMÖ grubunda yüksek GI diyet tüketenlerin oranı (%44) kontrol grubuna (%25) göre daha fazla ve klinik olarak anlamlıydı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,061$). Yine çalışmamızda grupların diyet GY'si değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda lojistik regresyon analizine göre yüksek glisemik indeksin DMÖ riskini arttırdığına dair klinik olarak anlamlı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sonuç elde edilmiştir (OR:1,03, $p=0,088$).

Çalışmamızda diyet GI ve GY değerleri ile bireylerin antropometrik ve AGE, sRAGE ve dAGE değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Vaka grubunda diyet GY ile dAGE arasında düşük orta derecede pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,333$ $p=0,018$). Yine vaka grubunun GY düzeyleri ile BKİ ($r= -0,333$ $p=0,018$) ve bel çevreleri ($r=-0,338$ $p=0,016$) arasında düşük orta derece negatif korelasyon bulunmuştur. Glisemik indeks ve BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, AGE, sRAGE ve dAGE arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamıza katılan bireyler genelde geleneksel pişirme yöntemlerini kullanmasına ve dışardan hazır ürünler çok tüketmemesine rağmen yüksek dAGE alımı DMÖ grubunda daha yaygın olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmada yüksek dAGE alımının bir nedeni, bu gıda maddelerinde yüksek sıcaklıklarda dAGE üretebilecek zaten ticari olarak işlenmiş bazı gıda bileşenleri bulunması olabilir. Bu gıdalara örnek olarak ticari olarak hidrojenle doyurulmuş yağlar (363, 364), şeker (365) ile buğday ve yüksek sıcaklıkta öğütülmüş ve / veya işlenmiş mısır unu olabilir

(363, 364). Bu gıda maddeleri, toplumumuzun temel beslenme düzeninin ana bileşenleridir.

Genel olarak çalışmamızda DMÖ grubunun dAGE alımı $10,985 \pm 3768$ kU/gün ve kontrol grubunun dAGE alımı 8626 ± 3044 kU/gün (toplam aralık: 3597-18,041 kU/gün) olarak bulunmuştur ve bu sonuç daha önce yapılmış bazı çalışmalardaki (189, 190) günlük alım miktarlarına (4000-24,000 kU/gün) yakın olsa da biraz daha düşük miktarlarda saptanmıştır. Macías-Cervantes ve diğ. (190) Meksika'lı bireylerde (30-55 yaş) ortalama 14.311 kU / gün alımı bildirilmiştir. Benzer şekilde, başka bir çalışmacı (158) sağlıklı New York'luların 14.700 kU / gün dAGE alımına sahip olduklarını bildirmiştir. Bununla birlikte, çalışmamızdaki bireylerin dAGE alımları, İranlılar (9,686 kU / gün) (365) ve Meksikalılar için başka bir çalışmada (366) (10,240 kU / gün) rapor edilenlere daha benzer dAGE alımlarına sahipti. Çalışmamızdaki bireylerin dAGE alımının literatürdeki çoğu çalışmanın altında olmasının bir sebebi çalışmamızdaki bireylerin yaş ortalamasının daha yüksek olması ve diyabet hastası olmasından kaynaklanmaktadır. Literatürde dAGE alımını inceleyen geniş çalışmaların çoğu toplumda sağlıklı insanlar üzerinde ve orta yaş üzerinde yapılmış çalışmalardır. İlerleyen yaş ve hastalıklar nedeniyle besin alımındaki azalma dAGE alımının azalmasına da yol açıyor olabilir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında yaş farkının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olması ve yine iki grubun diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması bu çalışmanın limitasyonlarıdır.

Çalışmamızda ayrıca AGE, sRAGE, dAGE ile boyun çevresi, bel/kalça oranı, TOS, OSİ ve sRAGE arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Vaka grubunda AGE ve TOS arasında düşük orta derecede negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0,315$ $p = 0,026$). Yine vaka grubunda AGE ve sRAGE arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0,578$ $p < 0,001$). Vaka grubunda sRAGE ve bel/kalça oranı arasında pozitif ($r = 0,392$ $p = 0,005$) korelasyon görülürken sRAGE ile TOS ($r = -0,332$ $p = 0,018$) ve OSİ ($r = -0,311$ $p = 0,028$) arasında negatif düşük orta derecede korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda AGE ve sRAGE arasında orta derece pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0,530$ $p < 0,001$). Bu korelasyonlar serum AGE düzeyi arttıkça sRAGE düzeylerinin de arttığını teorik bilgiyle uyumlu olarak göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, DMÖ tanısı almış 50 hasta ve DMÖ tanısı almamış 40 diyabetli hasta yer almıştır. DMÖ ile beslenme, diyet glisemik indeksi ve yükü, diyet AGE alımı, serum AGE ve sRAGE, antioksidanlar, antropometrik ölçümler arasındaki olası ilişki değerlendirilerek şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışmaya katılan bireylerin ağırlık ortalamaları incelendiğinde vaka grubunun vücut ağırlığı ortalaması $85,5 \pm 17,0$ kg iken kontrol grubunda $81,5 \pm 14,4$ kg dir. İki grubun vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).
2. Bireyler BKİ ortalamalarına göre değerlendirildiğinde; vaka grubunun BKİ ortalaması $33,1 \pm 7,2$ kg/m^2 ve kontrol grubunun BKİ ortalaması $31,6 \pm 5,8$ kg/m^2 dir. Kontrol grubunun BKİ ortalaması vaka grubuna göre düşük bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).
3. İki grubun boy ortalamaları arasında da istatistiksel anlamda önemli bir fark belirlenmemiştir ($p > 0,05$).
4. İki grubun bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).
5. Vaka grubunun boyun çevresi ortalaması $41,7 \pm 4,1$ cm ve kontrol grubunun boyun çevresi ortalaması $38,4 \pm 3,8$ cm dir. Boyun çevresi ortalamaları incelendiğinde; vaka grubunun boyun çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).
6. Vaka grubundaki bireylerin %12,0'si normal, %24,0'ü hafif şişman, %30,0'u I. derece obez, %16,0'sı II. derece obez, ve %18,0'i III. derece obez olarak tespit edilirken vaka grubundaki bireylerin %15,0'i normal, %17,5'i hafif şişman, %47,5'i I. derece obez, %10,0'u II. derece obez ve %10,0'u III. derece obez olarak bulunmuştur. BKİ sınıflandırmaları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

7. Bireylerin bel çevresine göre dağılımlarına bakıldığında vaka grubundaki bireylerin %76,0'sının, kontrol grubundaki bireylerin %80'inin riskli grupta olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).
8. Vaka grubundaki bireyler bel/kalça oranına göre değerlendirildiğinde %68,0'inin riskli grupta olduğu görülürken bu oran kontrol grubunda %62,5'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
9. Vaka grubundaki bireylerin açlık kan şekeri ortalamaları $158,1\pm66,1$ mg/dL olarak bulunmuş olup kontrol grubunun $150,0\pm43,3$ mg/dL olan ortalamasından yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
10. HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığında vaka grubunun $7,4\pm1,0$ mmol/mol olan HbA1c ortalaması, kontrol grubunun $7,0\pm0,9$ olan ortalamasına göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
11. Bireylerin serum AGE değerleri değerlendirildiğinde; vaka grubundaki bireylerin serum AGE medyanı $451,7$ ng/mL ve çeyrekler açıklığı $425,0$ ng/mL iken kontrol grubundaki bireylerin serum AGE medyanı $422,5$ ve çeyrekler açıklığı $120,0$ ng/mL olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki bireylerin serum AGE değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
12. sRAGE düzeyleri değerlendirildiğinde vaka grubunun sRAGE medyanı $186,2$ pg/mL ve çeyrekler açıklığı $111,0$ pg/mL olarak bulunurken kontrol grubunun sRAGE medyanı $159,7$ pg/mL ve çeyrekler açıklığı $62,6$ pg/mL olduğu saptanmıştır ve iki grubun sRAGE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
13. Bireylerin besinlerle ekzojen olarak tükettikleri diyet AGE miktarları karşılaştırıldığında vaka grubunun diyet AGE tüketiminin medyanı $11,465$ kU/g ve çeyrekler açıklığı $6392,0$ kU/g olarak bulunurken kontrol grubunda diyet AGE tüketimi medyanı $8074,0$ kU/g ve çeyrekler açıklığı $4619,0$ kU/g olarak saptanmıştır. İki grubun diyet AGE tüketimleri

incelendiğinde vaka grubunun diyet AGE tüketimi vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

14. AGE/sRAGE oranına bakıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
15. İki grubun total antioksidan seviyeleri (TAS) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
16. Gruplar arasında total oksidan seviyesine (TOS) bakıldığında vaka grubunun TOS medyanı 4,7 $\mu\text{mmol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L ve çeyrekler açıklığı 2,9 $\mu\text{mmol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L iken kontrol grubunun TOS medyanı 3,6 $\mu\text{mmol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L ve çeyrekler açıklığı 1,7 $\mu\text{mmol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L idir. Vaka grubunun TOS değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
17. Bireylerin oksidatif stres indeksi (OSİ) ortalamaları değerlendirildiğinde vaka grubunun OSİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
18. Diyet total antioksidan alımları değerlendirildiğinde vaka grubunun total antioksidan alım medyanı 2,3 mmol/gün ve çeyrekler açıklığı 0,7 mmol/gün olarak bulunurken kontrol grubunun total antioksidan alım medyanı 3,6 mmol/gün ve çeyrekler açıklığı 0,6 mmol/gün olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun diyet total antioksidan alım miktarı vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
19. Vaka grubunun diyet glisemik indeks değerinin $65,6\pm 12,3$ ve kontrol grubunun glisemik indeks ortalamasının $61,8\pm 12,9$ olduğu belirlenmiştir ve iki grubun Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
20. Vaka grubundaki bireylerin %44,0'ünün kontrol grubundaki bireylerin ise %25,0'inin glisemik indeks ortalaması ≥ 70 grubundadır ve glisemik indeksleri yüksek olarak ifade edilmektedir ve bu aradaki fark vaka grubunda istatistiksel olarak olmasa da klinik olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,061$).

21. Vaka grubunun glisemik yük değerinin $101,0 \pm 49,2$ ve kontrol grubunun glisemik yük ortalamasının ise $94,3 \pm 36,2$ olduğu saptanmıştır. Vaka grubunun glisemik yük ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulunsa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).
22. Vaka grubundaki bireylerin %20'sinin glisemik yükü yüksek olarak tanımlanan 120 değerinin altında bulunurken bu oran kontrol grubunda %27,5 olarak saptanmıştır ve iki grubun glisemik yük sınıflandırmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).
23. Bireyler günlük dAGE alım miktarlarına göre 15000 kesim noktasından ayrıldığında yaş, BKİ, TAS, TOS, diyet toplam antioksidan kapasite, HbA1c, açlık kan glikozu (AKŞ), AGE, sRAGE, diyabet süresi, HDL, LDL, trigliserit ve serum kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).
24. Bireyler günlük dAGE alım miktarlarına göre 10000 kesim noktasından ayrıldığında yaş, BKİ, TAS, TOS, diyet toplam antioksidan kapasite, HbA1c, açlık kan glikozu (AKŞ), AGE, sRAGE, diyabet süresi, HDL, total kolesterol, trigliserit, boyun çevresi ve serum kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).
25. Boyun çevresi tüm bireyler arasında değerlendirildiğinde dAGE alımı 10000 ve üzerinde olanların <10000 olanlara göre boyun çevreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).
26. Vaka grubunun diyet GY'si ile diyet AGE arasında pozitif ve "düşük orta derecede korelasyon" bulunmuştur ($p < 0,05$).
27. Yine vaka grubunun diyet GY'si ile BKİ ve bel çevresi arasında negatif ve "düşük orta derecede korelasyon" bulunmuştur ($p < 0,05$).
28. Diyet glisemik indeksi ve BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, AGE, sRAGE ve dAGE arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).
29. Vaka grubunda AGE ve TOS arasında negatif "düşük orta derecede korelasyon" bulunmuştur ($p < 0,05$).
30. Vaka grubunda AGE ve OSİ arasında da negatif "düşük veya önemsiz korelasyon" bulunmuştur ($p < 0,05$).

31. Vaka grubundaki bireylerin AGE ve sRAGE düzeyleri incelendiğinde bu iki parametre arasında pozitif “orta derecede korelasyon” bulunmuştur ($p<0,001$).
32. Vaka grubunda sRAGE ile bel/kalça oranı arasında pozitif, TOS, OSİ arasında negatif “düşük orta derecede korelasyon“ saptanmıştır ($p<0,05$).
33. Vaka grubunda dAGE ve parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).
34. Kontrol grubunda AGE ve sRAGE arasında pozitif “orta derecede korelasyon” bulunmuştur ($p<0,001$).
35. Yine kontrol grubunda dAGE ve boyun çevresi arasında da pozitif “düşük orta derecede korelasyon“ saptanmıştır ($p<0,05$).
36. Boyun çevresi uzunluğunun bir santim artması hastalık riskini 1,24 ($p<0,001$) kat arttırmaktadır.
37. Diyet AGE alımının her birimlik artışı hastalık riskini 1,24 kat ($p<0,05$) arttırmaktadır.
38. TOS düzeylerinin yüksek olması hastalık riskini 1,63 kat ($p<0,05$) arttırmaktadır.
39. OSİ düzeyindeki birimlik artışı hastalık riskini 1,11 kat ($p<0,001$) arttırmaktadır.
40. Bel çevresi uzunluğunun artmasının da hastalık riskini arttırdığı (OR:1,06, $p<0,05$) saptanmıştır.
41. Serum AGE düzeylerindeki bir birimlik artışın hastalık riskini 1,22 kat arttırdığı saptanmış olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).
42. sRAGE düzeylerindeki artışın da hastalık riskini 1,16 kat arttıracığı saptansa da bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

6.1. ÖNERİLER

Toplumda diyabet ve komplikasyonlarının insan sağlığına etkileri yapılan birçok çalışma ile vurgulanmaktadır. Ayrıca kötü glisemik kontrolün ve dengesiz beslenmenin hem hiperglisemi hem AGEs aracılığıyla diyabetin komplikasyonlarına aracılık ettiği bilinmektedir. Bu araştırma, diyabetli hastalarda beslenmenin, diyet glisemik indeks ve yükünün, diyet total antioksidan alımının, yaşam tarzının, antropometrik ölçümlerin, AGEs ve sRAGE'lerin DMÖ gelişimi üzerine olan etkilerini hep birlikte ele alan uluslararası düzeyde yapılan ilk çalışma olarak yer almaktadır. Literatürde yer alan diğer çalışmalar genel olarak diyabetik retinopati ve AGEs ilişkisini ya da diyabetli bireylerde dAGE alımını ayrı olarak incelemektedir. Bu çalışmanın en önemli farkı ise DMÖ hastaları ile yapılan kontrollü bir çalışma olması ve serum AGEs, sRAGE, diyet AGE, glisemik indeks, glisemik yük ve antioksidanların birlikte değerlendirmesi bakımından gelecekte planlanacak çalışmalara örnek oluşturacak nitelikte olmasıdır. Bu çalışma ile diyabetli hastalarda dAGE alım miktarlarına yönelik beslenme önerileri geliştirilmesine yüksek düzeyde katkı vermesi beklenmektedir. Ayrıca AGEs ve sRAGE düzeylerinin DR ve DMÖ gibi diyabet komplikasyonlarını tahmin etmek için bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına dair bilgilere katkıda bulunmaktadır. Yine boyun çevresi gibi bazı antropometrik ölçümlerin diyabet hastalarında etkin kullanılmasının DMÖ hastalığını tahmin edip önleyebilmek açısından önemli olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Bunlara bağlı olarak, diyabetli bireylerin hastalığı kontrol altında tutabilmesi için doğru beslenme planı ile glisemik kontrolünün istenen hedefler arasında tutulmasına katkı sağlamak amacıyla bireye özgü beslenme programlarının alanında uzman diyetisyenler tarafından yapılması önem taşımaktadır. Besin seçiminin dikkatli bir şekilde yapılması ve pişirme şeklinin değiştirilmesi ile diyetle AGE'lerin düzeyi azaltılabilir. Genel olarak, yağ, kırmızı et, ayakta atıştırılacak besinler ve işlenmiş besin içeriğinin azaltıldığı, sebze ve meyve, tam tahıl, yağsız et ve balık gibi besinlerin artırıldığı bir diyet dAGE alımını günlük alınması gereken maksimum miktarın altında tutacaktır. Aynı zamanda bu tarz bir diyet diyabet komplikasyonlarına karşı da koruyucu etki sağlayabilir. Bu çalışmanın sonuçlarının genel olarak geçerli bilgi düzeyine ulaştırılması için daha geniş örneklerde kontrollü çalışmalarla tekrarlanmasına gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016. WHO Library ISBN 978 92 4156525 7. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503.
3. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-68.
4. ETDRSR Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5):786-806.
5. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW, editors. *Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy*. Semin Ophthalmol; 1999: Taylor & Francis.
6. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9. e1.
7. Chiu C-J, Taylor A. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011;30(1):18-53.
8. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:343560.
9. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1420-32.
10. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605.
11. Ding Q, Keller JN. Evaluation of rage isoforms, ligands, and signaling in the brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2005;1746(1):18-27.
12. Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(39):15888-93.
13. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;60:10-37.

14. Prasad C, Imrhan V, Marotta F, Juma S, Vijayagopal P. Lifestyle and advanced glycation end products (AGEs) burden: its relevance to healthy aging. *Aging and Disease*. 2014;5(3):212.
15. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
16. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;128:40-50.
17. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
18. Önmez A. Diabetes Mellitus'ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017;7(2):117-9.
19. Litwak L, Goh S-Y, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A 1 chieve study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2013;5(1):57.
20. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(13):1227-39.
21. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2010;376(9735):124.
22. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(1):63-70.
23. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;105(6):998-1003.
24. Fenwick E, Pesudovs K, Rees G, Dirani M, Kawasaki R, Wong T, et al. The impact of diabetic retinopathy: understanding the patient's perspective. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(6):774-82.
25. Wong TY, Klein R, Islam FA, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;141(3):446-55. e1.
26. Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304(6):649-56.
27. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of Ophthalmology*. 1984;102(4):520-6.
28. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of

- diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Archives of Ophthalmology*. 1984;102(4):527-32.
29. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.
 30. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII: The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1801-15.
 31. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XV: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7-16.
 32. Bertelsen G, Peto T, Lindekleiv H, Schirmer H, Solbu MD, Toft I, et al. Tromsø eye study: prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2013;91(8):716-21.
 33. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(1):64-8.
 34. Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(10):6827-33.
 35. Raman R, Rani PK, Racheppalle SR, Gnanamoorthy P, Uthra S, Kumaramanickavel G, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in India: Sankara Nethralaya diabetic retinopathy epidemiology and molecular genetics study report 2. *Ophthalmology*. 2009;116(2):311-8.
 36. Wang FH, Liang YB, Zhang F, Wang JJ, Wei WB, Tao QS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan Eye Study. *Ophthalmology*. 2009;116(3):461-7.
 37. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1869-75.
 38. Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, Wu R, Ikram MK, Wang JJ, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2119-24.
 39. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Current Diabetes Reports*. 2012;12(4):346-54.
 40. Lim LS, Wong TY. Lipids and diabetic retinopathy. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2012;12(1):93-105.
 41. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, Fenwick E, Dirani M, Wong TY, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(10):7464-9.

42. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(3):910-8.
43. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Kawasaki R, Jenkins A, Shaw J, et al. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids. *Diabetes Care*. 2011;34(2):474-9.
44. Sasongko M, Wong T, Nguyen T, Shaw J, Jenkins A, Wang J. Novel versus traditional risk markers for diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2012;55(3):666-70.
45. Wong CW, Wong TY, Cheng C-Y, Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney International*. 2014;85(6):1290-302.
46. Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Survey of Ophthalmology*. 2007;52(2):180-95.
47. Conway BN, Miller RG, Klein R, Orchard TJ. Prediction of proliferative diabetic retinopathy with hemoglobin level. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(11):1494-9.
48. Nguyen TT, Alibrahim E, Islam FA, Klein R, Klein BE, Cotch MF, et al. Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1704-9.
49. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simo R. Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16012.
50. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5):786-806.
51. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16–64 years), 1999–2000 with 2009–2010. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004015.
52. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
53. Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, et al. Costs and quality of life in diabetic macular edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *Journal of Ophthalmology*. 2014;2014.
54. Chen E, Looman M, Laouri M, Gallagher M, Van Nuys K, Lakdawalla D, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(7):1587-97.
55. Hirai FE, Knudtson MD, Klein BE, Klein R. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(4):700-6.

56. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes*. 2010;59(8):1853-60.
57. Cugati S, Kifley A, Mitchell P, Wang JJ. Temporal trends in the age-specific prevalence of diabetes and diabetic retinopathy in older persons: population-based survey findings. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;74(3):301-8.
58. Rossing K, Jacobsen P, Rossing P, Lauritzen E, Lund-Andersen H, Parving H-H. Improved visual function in IDDM patients with unchanged cumulative incidence of sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1998;21(11):2007-15.
59. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2307-13.
60. Romero-Aroca P, Fernández-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M. Diabetic retinopathy epidemiology in type II diabetic patients. Effect of the changes in the diagnostic criteria and stricter control of the diabetes between 1993 and 2005 on the incidence of diabetic retinopathy. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2007;82(4):209-18.
61. Topbaş S. Diyabetik Makula Ödemi: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Maliyet. *Journal of Retina Vitreus*. 2015;23(0)
62. Özdek Ş, Yalçın G. Diyabetik Makula Ödeminde Yeni İsimlendirme ve Sınıflama. *Turkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics*. 2013;6(1):43-50.
63. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Progress in retinal and eye research*. 2013;34:19-48.
64. Dong N, Xu B, Chu L, Tang X. Study of 27 aqueous humor cytokines in type 2 diabetic patients with or without macular edema. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125329.
65. Funk M, Schmidinger G, Maar N, Bolz M, Benesch T, Zlabinger GJ, et al. Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab. *Retina*. 2010;30(9):1412-9.
66. Bahrami B, Zhu M, Hong T, Chang A. Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance. *Diabetologia*. 2016;59(8):1594-608.
67. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(Supplement 2):S31-S7.
68. Evcimen ND, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacological Research*. 2007;55(6):498-510.
69. Aiello LP, Bursell S-E, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein

- kinase C in vivo and suppressed by an orally effective β -isoform-selective inhibitor. *Diabetes*. 1997;46(9):1473-80.
70. Stitt AW, Moore JE, Sharkey JA, Murphy G, Simpson D, Bucala R, et al. Advanced glycation end products in vitreous: Structural and functional implications for diabetic vitreopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1998;39(13):2517-23.
 71. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018;63:20-68.
 72. Varma R, Choudhury F, Klein R, Chung J, Torres M, Azen SP, et al. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy and macular edema: the Los Angeles Latino Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;149(5):752-61. e3.
 73. Rema M, Saravanan G, Deepa R, Mohan V. Familial clustering of diabetic retinopathy in South Indian Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 2002;19(11):910-6.
 74. Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks KJ: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1994;1(1):2.
 75. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(4):506-13.
 76. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Archives of Ophthalmology*. 1989;107(2):244-9.
 77. Anderson J. Department of Clinical Investigation Annual Research Progress Report, Fiscal Year 1984. Volume 1. Brooke Army Medical Center Fort Sam Houston Tx; 1984.
 78. Ballard D, Melton L, Dwyer M, Trautmann J, Chu C, O'Fallon W, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care*. 1986;9(4):334-42.
 79. Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Archives of Ophthalmology*. 1997;115(3):351-6.
 80. Control D, Groupa CTR. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *The Journal of Pediatrics*. 1994;125(2):177-88.
 81. UPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-53.

82. Pinto CC, Silva KC, Biswas SK, Martins N, Lopes De Faria JB, Lopes De Faria JM. Arterial hypertension exacerbates oxidative stress in early diabetic retinopathy. *Free Radical Research*. 2007;41(10):1151-8.
83. Berman DH, Friedman EA, Lundin AP. Aggressive ophthalmological management in diabetic end-stage renal disease: a study of 31 consecutively referred patients. *American Journal of Nephrology*. 1992;12(5):344-50.
84. Laatikainen L, Summanen P, Ekstrand A, Groop L. Ophthalmological follow-up of diabetic patients after kidney transplantation. *German Journal of Ophthalmology*. 1993;2(1):24-7.
85. Klein R, Moss SE, Klein BE. Is Gross Proteinuria a Risk Factor for the Incidence of Proliferative Diabetic Retinopathy? *Ophthalmology*. 1993;100(8):1140-6.
86. Villar G, Garcia Y, Goicolea I, Vazquez J. Determinants of development of microalbuminuria in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 1999;25(3):246-54.
87. Duncan L, Cullen J, Ireland J, Nolan J, Clarke B, Oliver M. A three-year trial of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1968;17(7):458-67.
88. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(9):1079-84.
89. Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani S, Zanella M, et al. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*. 2001;14(6):337-42.
90. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1996;103(9):1438-42.
91. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes?: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157(6):650-6.
92. Shepro D, Morel N. Pericyte physiology. *The FASEB Journal*. 1993;7(11):1031-8.
93. Aiello LP, Cavallerano J, Bursell S-E. Diabetic eye disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 1996;25(2):271-91.
94. Das A, Frank RN, Zhang NL, Samadani E. Increases in collagen type IV and laminin in galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening—prevention by an aldose reductase inhibitor. *Experimental Eye Research*. 1990;50(3):269-80.
95. Frank RN, Keirn RJ, Kennedy A, Frank KW. Galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening: prevention by Sorbinil. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1983;24(11):1519-24.

96. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns: IV. Diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1961;66(3):366-78.
97. Lindahl P, Johansson BR, Levéen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*. 1997;277(5323):242-5.
98. Wallow I, Engerman R. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1977;16(5):447-61.
99. Lakshminarayanan S, Antonetti DA, Gardner TW, Tarbell JM. Effect of VEGF on retinal microvascular endothelial hydraulic conductivity: the role of NO. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2000;41(13):4256-61.
100. Phipps JA, Clermont AC, Sinha S, Chilcote TJ, Bursell S-E, Feener EP. Plasma Kallikrein Mediates Angiotensin II Type 1 Receptor-Stimulated Retinal Vascular Permeability. *Hypertension*. 2009;53(2):175-81.
101. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell S-E, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *The American Journal of Pathology*. 2001;158(1):147-52.
102. Kinoshita JH. Mechanisms initiating cataract formation proctor lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1974;13(10):713-24.
103. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radical Biology and Medicine*. 1994;16(3):383-91.
104. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes—part I: pathways of vascular disease in diabetes. *Vascular Pharmacology*. 2011;54(3-6):68-74.
105. Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*. 1992;258(5082):607-14.
106. Taher MM, Garcia JG, Natarajan V. Hydroperoxide-induced diacylglycerol formation and protein kinase C activation in vascular endothelial cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1993;303(2):260-6.
107. Nagpala PG, Malik AB, Vuong PT, Lum H. Protein kinase C β 1 overexpression augments phorbol ester-induced increase in endothelial permeability. *Journal of Cellular Physiology*. 1996;166(2):249-55.
108. Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyamoto K, Nishiwaki H, et al. PKC- β inhibitor (LY333531) attenuates leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2000;41(9):2702-6.
109. Tomlinson D. Mitogen-activated protein kinases as glucose transducers for diabetic complications. *Diabetologia*. 1999;42(11):1271-81.
110. Feener EP, Xia P, Inoguchi T, Shiba T, editors. Angiotensin II-Induced Plasminogen Activator Inhibitor Expression. *Progression of Chronic Renal Diseases: International Symposium, Shizuoka, May 20-23, 1995*; 1996: Karger Medical and Scientific Publishers.

111. Studer RK, Craven PA, DeRubertis FR. Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. *Diabetes*. 1993;42(1):118-26.
112. Wang X-L, Yu T, Yan Q-C, Wang W, Meng N, Li X-J, et al. AGEs promote oxidative stress and induce apoptosis in retinal pigmented epithelium cells RAGE-dependently. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015;56(2):449-60.
113. Basaga H. Biochemical aspects of free radicals. *Biochemistry and Cell Biology*. 1990;68(7-8):989-98.
114. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Medicine*. 1987;107(4):526-45.
115. Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg Jr P, Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2000;19(2):205-21.
116. Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*. 2000;45(2):115-34.
117. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015;23(14):1144-70.
118. Jakus V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2000;101(10):541-51.
119. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;286(3):R431-R44.
120. Rice-Evans C, Miller NJ. [241 Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods in Enzymology*. 234: Elsevier; 1994. p. 279-93.
121. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000;29(11):1106-14.
122. Yücel H, Türkdöğän KA, Zorlu A, Aydın H, Kurt R, Yılmaz MB. Association between oxidative stress index and post-CPR early mortality in cardiac arrest patients: A prospective observational study. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15(9):737.
123. Avignon A, Hokayem M, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants: do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? *Nutrition*. 2012;28(7-8):715-21.
124. Tanito M, Agbaga M-P, Anderson RE. Upregulation of thioredoxin system via Nrf2-antioxidant responsive element pathway in adaptive-retinal neuroprotection in vivo and in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007;42(12):1838-50.

125. Abe Y, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacological Research*. 1999;39(1):41-7.
126. Scapagnini G, Colombrita C, Amadio M, D'Agata V, Arcelli E, Sapienza M, et al. Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006;8(3-4):395-403.
127. Mandal MNA, Patlolla JM, Zheng L, Agbaga M-P, Tran J-TA, Wicker L, et al. Curcumin protects retinal cells from light-and oxidant stress-induced cell death. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;46(5):672-9.
128. Zuo Z-F, Zhang Q, Liu X-Z. Protective effects of curcumin on retinal Müller cell in early diabetic rats. *International Journal of Ophthalmology*. 2013;6(4):422.
129. King RE, Kent KD, Bomser JA. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. *Chemico-Biological Interactions*. 2005;151(2):143-9.
130. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Current Diabetes Reports*. 2014;14(1):453.
131. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
132. Cai W, Zhu L, Peppas M, He C, Vlassara H. Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction. *Molecular Medicine*. 2002;8(7):337-46.
133. Parmaksız İ. Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri (Derleme). *Marmara Medical Journal*. 2011;24:141-8
134. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(8):1287-91.
135. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010;110(6):911-6. e12.
136. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999;97(7):889-901.
137. Hori O, Brett J, Slattery T, Cao R, Zhang J, Chen JX, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphotericin B: amphotericin B mediates neurite outgrowth and co-expression of RAGE and amphotericin B in the developing nervous system. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(43):25752-61.
138. Cai W, He JC, Zhu L, Lu C, Vlassara H. Advanced glycation end product (AGE) receptor 1 suppresses cell oxidant stress and activation signaling via EGF receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(37):13801-6.

139. Bierhaus A, Schiekhofer S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert PM, Chen J, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- κ B. *Diabetes*. 2001;50(12):2792-808.
140. Rojas A, Pérez-Castro R, González I, Delgado F, Romero J, Rojas I. The emerging role of the receptor for advanced glycation end products on innate immunity. *International Reviews of Immunology*. 2014;33(1):67-80.
141. Martínez A, Portero-Otin M, Pamplona R, Ferrer I. Protein targets of oxidative damage in human neurodegenerative diseases with abnormal protein aggregates. *Brain Pathology*. 2010;20(2):281-97.
142. Cai W, Uribarri J, Zhu L, Chen X, Swamy S, Zhao Z, et al. Oral glycotoxins are a modifiable cause of dementia and the metabolic syndrome in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(13):4940-5.
143. Ilieva EV, Ayala V, Jové M, Dalfó E, Cacabelos D, Povedano M, et al. Oxidative and endoplasmic reticulum stress interplay in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2007;130(12):3111-23.
144. Ilieva EV, Kichev A, Naudí A, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otín M. Mitochondrial dysfunction and oxidative and endoplasmic reticulum stress in argyrophilic grain disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2011;70(4):253-63.
145. Ilieva EV, Naudí A, Kichev A, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otín M. Depletion of oxidative and endoplasmic reticulum stress regulators in Pick disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(10):1302-10.
146. Phillips SA, Thornalley PJ. The formation of methylglyoxal from triose phosphates: investigation using a specific assay for methylglyoxal. *European Journal of Biochemistry*. 1993;212(1):101-5.
147. Kuhla B, Lüth HJ, Haferburg D, Boeck K, Arendt T, Münch G. Methylglyoxal, glyoxal, and their detoxification in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1043(1):211-6.
148. Chen F, Wollmer MA, Hoerndli F, Münch G, Kuhla B, Rogaev EI, et al. Role for glyoxalase I in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(20):7687-92.
149. Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. **RETRACTED: SIRT1 Suppresses β -Amyloid Production by Activating the α -Secretase Gene ADAM10.** Elsevier; 2010.
150. Talbot K, Wang H-Y, Kazi H, Han L-Y, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(4):1316-38.
151. Goh S-Y, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1143-52.

152. Miyata T, Ueda Y, Horie K, Nangaku M, Tanaka S, de Zeeuw D, et al. Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine. *Kidney International*. 1998;53(2):416-22.
153. Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(2):354-70.
154. Inagi R. Glycative stress and glyoxalase in kidney disease and aging. Portland Press Ltd.; 2014.
155. Vlassara H, Fuh H, Makita Z, Krungkrai S, Cerami A, Bucala R. Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: a model for diabetic and aging complications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(24):12043-7.
156. Tanji N, Markowitz GS, Fu C, Kislinger T, Taguchi A, Pischetsrieder M, et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(9):1656-66.
157. Horie K, Miyata T, Maeda K, Miyata S, Sugiyama S, Sakai H, et al. Immunohistochemical colocalization of glycoxidation products and lipid peroxidation products in diabetic renal glomerular lesions. Implication for glycoxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *The Journal of Clinical Investigation*. 1997;100(12):2995-3004.
158. Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(4):427-33.
159. Lee HB, Yu M-R, Yang Y, Jiang Z, Ha H. Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(suppl 3):S241-S5.
160. Wautier M-P, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier J-L. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2001;280(5):E685-E94.
161. Coughlan MT, Nguyen T-V, Penfold SA, Higgins GC, Thallas-Bonke V, Tan SM, et al. Mapping time-course mitochondrial adaptations in the kidney in experimental diabetes. *Clinical Science*. 2016;130(9):711-20.
162. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SSD, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology*. 2005;15(7):16R-28R.
163. Liu J, Huang K, Cai G-Y, Chen X-M, Yang J-R, Lin L-R, et al. Receptor for advanced glycation end-products promotes premature senescence of proximal

- tubular epithelial cells via activation of endoplasmic reticulum stress-dependent p21 signaling. *Cellular Signalling*. 2014;26(1):110-21.
164. Yamagishi S-i. Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes. *Experimental Gerontology*. 2011;46(4):217-24.
 165. Brooks JH, Ferro A. The physician's role in prescribing physical activity for the prevention and treatment of essential hypertension. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2012;1(4):1-9.
 166. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2012.
 167. Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertiato F, et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2014;30(4):257-68.
 168. Goon J, Aini AN, Musalmah M, Anum MY, Nazaimoon WW, Ngah WW. Effect of Tai Chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults. *Journal of Physical Activity and Health*. 2009;6(1):43-54.
 169. Nursten HE. *The Maillard reaction: chemistry, biochemistry, and implications*: Royal Society of Chemistry; 2005.
 170. Delgado-Andrade C, Seiquer I, Navarro MP, Morales FJ. Maillard reaction indicators in diets usually consumed by adolescent population. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2007;51(3):341-51.
 171. Nowotny K, Schröter D, Schreiner M, Grune T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Research Reviews*. 2018;47:55-66.
 172. Oliver CM, Melton LD, Stanley RA. Creating proteins with novel functionality via the Maillard reaction: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2006;46(4):337-50.
 173. Münch G, Schickanz D, Behme A, Gerlach M, Riederer P, Palm D, et al. Amino acid specificity of glycation and protein-AGE crosslinking reactivities determined with a dipeptide SPOT library. *Nature Biotechnology*. 1999;17(10):1006-10.
 174. Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic browning in vivo: possible process for aging of long-lived proteins. *Science*. 1981;211(4481):491-3.
 175. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015;5(1):194-222.
 176. Nowotny K, Jung T, Grune T, Höhn A. Reprint of "Accumulation of modified proteins and aggregate formation in aging". *Experimental Gerontology*. 2014;59:3-12.

177. Hull GL, Woodside JV, Ames JM, Cuskelly GJ. N ϵ -(carboxymethyl) lysine content of foods commonly consumed in a Western style diet. *Food Chemistry*. 2012;131(1):170-4.
178. Scheijen JL, Clevers E, Engelen L, Dagnelie PC, Brouns F, Stehouwer CD, et al. Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food Chemistry*. 2016;190:1145-50.
179. Niquet-Léridon C, Jacolot P, Niamba C-N, Grossin N, Boulanger E, Tessier FJ. The rehabilitation of raw and brown butters by the measurement of two of the major Maillard products, N ϵ -carboxymethyl-lysine and 5-hydroxymethylfurfural, with validated chromatographic methods. *Food Chemistry*. 2015;177:361-8.
180. Gómez-Ojeda A, Jaramillo-Ortíz S, Wrobel K, Wrobel K, Barbosa-Sabanero G, Luevano-Contreras C, et al. Comparative evaluation of three different ELISA assays and HPLC-ESI-ITMS/MS for the analysis of N ϵ -carboxymethyl lysine in food samples. *Food Chemistry*. 2018;243:11-8.
181. Yılmaz B, Karabudak E. Besinlerdeki İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Azaltma Yöntemleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2016;44(3):280-8.
182. Semba RD, Gebauer SK, Baer DJ, Sun K, Turner R, Silber HA, et al. Dietary intake of advanced glycation end products did not affect endothelial function and inflammation in healthy adults in a randomized controlled trial. *The Journal of Nutrition*. 2014;144(7):1037-42.
183. Uribarri J, Cai W, Ramdas M, Goodman S, Pyzik R, Chen X, et al. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1610-6.
184. Mark AB, Poulsen MW, Andersen S, Andersen JM, Bak MJ, Ritz C, et al. Consumption of a diet low in advanced glycation end products for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care*. 2014;37(1):88-95.
185. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(24):15596-601.
186. Uribarri J, Peppia M, Cai W, Goldberg T, Lu M, He C, et al. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(3):728-31.
187. Vlassara H, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Yong A, Chen X, et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(11):4483-91.

188. Birlouez-Aragon I, Saavedra G, Tessier FJ, Galinier A, Ait-Ameur L, Lacoste F, et al. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91(5):1220-6.
189. 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. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2012:12-40.
190. Macías-Cervantes MH, Rodríguez-Soto JMD, Uribarri J, Díaz-Cisneros FJ, Cai W, Garay-Sevilla ME. Effect of an advanced glycation end product-restricted diet and exercise on metabolic parameters in adult overweight men. *Nutrition*. 2015;31(3):446-51.
191. Block G. A review of validations of dietary assessment methods. *American Journal of Epidemiology*. 1982;115(4):492-505.
192. Barile GR, Schmidt AM. RAGE and its ligands in retinal disease. *Current Molecular Medicine*. 2007;7(8):758-65.
193. Schmidt AM, Du Yan S, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2000;1498(2-3):99-111.
194. Schmidt AM, Du Yan S, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *The Journal of Clinical Investigation*. 2001;108(7):949-55.
195. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product N (epsilon)-(carboxymethyl) lysine in human tissues in diabetes and aging. *The Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(3):457-68.
196. Kaji Y, Amano S, Usui T, Oshika T, Yamashiro K, Ishida S, et al. Expression and function of receptors for advanced glycation end products in bovine corneal endothelial cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(2):521-8.
197. Soulis T, Thallas V, Youssef S, Gilbert RE, McWilliam B, Murray-McIntosh R, et al. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia*. 1997;40(6):619-28.
198. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(8):2916-24.
199. Howes KA, Liu Y, Dunaief JL, Milam A, Frederick JM, Marks A, et al. Receptor for advanced glycation end products and age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(10):3713-20.
200. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, et al. VEGF164 (165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial

- responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(2):368-74.
201. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran LJ, Chow WS, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nature Medicine*. 1998;4(9):1025-31.
 202. Kaji Y, Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Moore TC, Moore J, et al. Inhibition of diabetic leukostasis and blood-retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(2):858-65.
 203. Knels L, Worm M, Wendel M, Roehlecke C, Kniep E, Funk RH. Effects of advanced glycation end products-inductor glyoxal and hydrogen peroxide as oxidative stress factors on rat retinal organ cultures and neuroprotection by UK-14,304. *Journal of Neurochemistry*. 2008;106(4):1876-87.
 204. Wang AL, Albert C, He QH, Tso MO. AGEs mediated expression and secretion of TNF alpha in rat retinal microglia. *Experimental Eye Research*. 2007;84(5):905-13.
 205. Okamoto T, Yamagishi S-i, Inagaki Y, Amano S, Koga K, Abe R, et al. Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *The FASEB Journal*. 2002;16(14):1928-30.
 206. Kobayashi T, Oku H, Komori A, Okuno T, Kojima S, Obayashi H, et al. Advanced glycation end products induce death of retinal neurons via activation of nitric oxide synthase. *Experimental Eye Research*. 2005;81(6):647-54.
 207. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, Hitman G, Neil A, Livingstone S, et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes*. 2011;60(9):2379-85.
 208. Fujisawa K, Katakami N, Kaneto H, Naka T, Takahara M, Sakamoto F, et al. Circulating soluble RAGE as a predictive biomarker of cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):425-8.
 209. Tan K, Shiu S, Chow W, Leng L, Bucala R, Betteridge D. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(11):2756-62.
 210. Tam XH, Shiu SW, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ, Tan KC. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. *Clinical Science*. 2011;120(2):81-9.
 211. Challier M, Jacqueminet S, Benabdesselam O, Grimaldi A, Beaudoux J-L. Increased serum concentrations of soluble receptor for advanced glycation endproducts in patients with type 1 diabetes. *Clinical Chemistry*. 2005;51(9):1749-50.

212. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I, Schalkwijk CG, Prins MH, Parving H-H, et al. Higher plasma soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) levels are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Diabetes*. 2010;59(8):2027-32.
213. Kalousová M, Hodková M, Kazderová M, Fialová J, Tesař V, Dusilová-Sulková S, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;47(3):406-11.
214. Basta G, Leonardis D, Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Gaetano L, et al. Circulating soluble receptor of advanced glycation end product inversely correlates with atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*. 2010;77(3):225-31.
215. Nin J, Ferreira I, Schalkwijk C, Prins M, Chaturvedi N, Fuller J, et al. Levels of soluble receptor for AGE are cross-sectionally associated with cardiovascular disease in type 1 diabetes, and this association is partially mediated by endothelial and renal dysfunction and by low-grade inflammation: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2009;52(4):705-14.
216. Hammady M, EL Khashab S, Halim H, Rashed L, Hussein M. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in non-diabetic hemodialysis patients and chronic kidney disease. *The Medical Journal of Cairo University*. 2012;80(2).
217. Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Buzzi MP, Belvito C, Cuccia M, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(5):1032-7.
218. Lindsey JB, De Lemos JA, Cipollone F, Ayers CR, Rohatgi A, Morrow DA, et al. Association between circulating soluble receptor for advanced glycation end products and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1218-20.
219. Hudson BI, Moon YP, Kalea AZ, Khatri M, Marquez C, Schmidt AM, et al. Association of serum soluble receptor for advanced glycation end-products with subclinical cerebrovascular disease: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Atherosclerosis*. 2011;216(1):192-8.
220. Selvin E, Halushka MK, Rawlings AM, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Coresh J, et al. sRAGE and risk of diabetes, cardiovascular disease, and death. *Diabetes*. 2013;62(6):2116-21.
221. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, Basran RS, Pearce C, Orvold J, et al. Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients. *International Journal of Angiology*. 2009;18(04):187-92.
222. McNair ED, Wells CR, Mabood Qureshi A, Basran R, Pearce C, Orvold J, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a

- predictor of restenosis following percutaneous coronary intervention. *Clinical Cardiology*. 2010;33(11):678-85.
223. Santilli F, Bucciarelli L, Noto D, Cefalù AB, Davì V, Ferrante E, et al. Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: effects of statins. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007;43(9):1255-62.
 224. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Calcagnino M, Buzzi MP, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2005;23(9):1725-9.
 225. Emanuele E, D'Angelo A, Tomaino C, Binetti G, Ghidoni R, Politi P, et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of Neurology*. 2005;62(11):1734-6.
 226. Miniati M, Monti S, Basta G, Cocci F, Fornai E, Bottai M. Soluble receptor for advanced glycation end products in COPD: relationship with emphysema and chronic cor pulmonale: a case-control study. *Respiratory Research*. 2011;12(1):37.
 227. Smith DJ, Yerkovich ST, Towers MA, Carroll ML, Thomas R, Upham JW. Reduced soluble receptor for advanced glycation end-products in COPD. *European Respiratory Journal*. 2011;37(3):516-22.
 228. Basta G, Berti S, Cocci F, Lazzerini G, Parri S, Papa A, et al. Plasma N-ε-(carboxymethyl) lysine levels are associated with the extent of vessel injury after coronary arterial stenting. *Coronary Artery Disease*. 2008;19(5):299-305.
 229. Taki K, Takayama F, Tsuruta Y, Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2006;70(1):218-24.
 230. Sharp P, Rainbow S, Mukherjee S. Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabetic Medicine*. 2003;20(7):575-9.
 231. 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*. 1999;22(9):1543-8.
 232. Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1620-3.
 233. Selvaraj N, Bobby Z, Das AK, Ramesh R, Koner BC. An evaluation of level of oxidative stress and protein glycation in nondiabetic undialyzed chronic renal failure patients. *Clinica Chimica Acta*. 2002;324(1-2):45-50.
 234. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, Nawata H, Kawano K, Ochi H. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2000;49(8):1030-5.

235. Raj DS, Lim G, Levi M, Qualls C, Jain SK. Advanced glycation end products and oxidative stress are increased in chronic allograft nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(1):154-60.
236. Papanastasiou P, Grass L, Rodela H, Patrikarea A, Oreopoulos D, Diamandis EP. Immunological quantification of advanced glycosylation end-products in the serum of patients on hemodialysis or CAPD. *Kidney International*. 1994;46(1):216-22.
237. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(12):836-42.
238. Miyata T, de Strihou CvY, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney International*. 1999;55(2):389-99.
239. Villegas-Rodríguez ME, Uribarri J, Solorio-Meza SE, Fajardo-Araujo ME, Cai W, Torres-Graciano S, et al. The AGE-RAGE Axis and its relationship to markers of cardiovascular disease in newly diagnosed diabetic patients. *PloS One*. 2016;11(7).
240. Gök S. Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Serumda Gelişmiş Glikasyon Ürünlerinin Çözünür Reseptörü (SRAGE) Seviyesi. tez.yok.gov.tr: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi; 2019.
241. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı*. 2008:67-141.
242. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
243. Rakıcıoğlu N, Acar Tek, N., Ayaz, A., Pekcan G. *Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar (3. bs.)*. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık; 2012.
244. *Türk Mutfağı Standart Yemek Tarifeleri*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2003.
245. Schmid M. Beslenme Bilgi Sistemi BeBİS 7.0 paket programı. Entwickelt an der Universital Hohenheim, Stuttgart2011.
246. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. www.bdb.hacettepe.edu.tr/TOBR_kitap.pdf. 2015.
247. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. Ayşe Baysal ve diğ. (Ed.) *Diyet El Kitabı (Yenilenmiş 5. Baskı, s. 67-141)*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2008.
248. Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bøhn SK, Dragland S, Sampson L, et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition journal*. 2010;9(1):3.
249. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2281-3.
250. Joint F. WHO Expert consultation. Carbohydrates in human nutrition, Geneva. Food and Agriculture Organization. World Health Organization. 1998.

251. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(3):627-37.
252. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*: Elsevier Health Sciences; 2012.
253. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
254. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
255. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clinical Biochemistry*. 2007;40(5-6):287-91.
256. Hayran M. Hayran M. *Sağlık araştırmaları için temel istatistik 1st ed* Ankara: Omega yayınları. 2011.
257. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;138:271-81.
258. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
259. Cohen SR, Gardner TW. *Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Retinal Pharmacotherapeutics*. 55: Karger Publishers; 2016. p. 137-46.
260. Wass JA, Stewart PM. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*: Oxford University Press; 2011.
261. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971–1993. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1138-45.
262. Nguyen-Khoa B-A, Goehring EL, Werther W, Fung AE, Do DV, Apte RS, et al. Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2012;12(1):11.
263. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994;43(6):836-41.
264. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol*. 23: Elsevier; 1992. p. 1-34.
265. Hammes H-P, Weiss A, Hess S, Araki N, Horiuchi S, Brownlee M, et al. Modification of vitronectin by advanced glycation alters functional properties in vitro and in the diabetic retina. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 1996;75(3):325-38.

266. Diabetes UP. Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
267. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin, Kennedy-Martin T, et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye*. 2004;18(10):963-83.
268. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(11):1334-40.
269. Ergüder İB, Ergüder T, Özkan C, Bozkurt N, Soylu K, Devrim E, et al. Short-term effects of smoking cessation on blood antioxidant parameters and paraoxonase activity in healthy asymptomatic long-term cigarette smokers. *Inhalation Toxicology*. 2006;18(8):575-9.
270. Alberg AJ. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*. 2002;180(2):121-37.
271. Paetkau ME, Boyd T, Winship B, Grace M. Cigarette smoking and diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1977;26(1):46-9.
272. Walker J, Cove D, Beevers D, Dodson P, Leatherdale B, Fletcher R, et al. Cigarette smoking, blood pressure and the control of blood glucose in the development of diabetic retinopathy. *Diabetes Research (Edinburgh, Scotland)*. 1985;2(4):183-6.
273. Mühlhauser I, Sawicki P, Berger M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(8):500-2.
274. Klein R, Klein BE, Davis MD. Is cigarette smoking associated with diabetic retinopathy? *American Journal of Epidemiology*. 1983;118(2):228-38.
275. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1991;14(2):119-26.
276. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1997;14(2):123-31.
277. Poulaki V, Qin W, Joussem AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge J, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1 α and VEGF. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(6):805-15.
278. Zapata MA, Badal J, Fonollosa A, Boixadera A, García-Arumí J. Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;94(9):1230-2.
279. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. Prevalence, demographics, and treatment characteristics of visual impairment due to diabetic macular edema in a representative Canadian cohort. *Journal of Ophthalmology*. 2012;2012.

280. You H-S, Lee J-H, Choi W-J, Lee J-W. Relationship between Skipping Meals and Impaired Fasting Glucose in Non-Diabetic Korean Adults. *Korean Journal of Family Practice*. 2017;7(6):824-9.
281. Leasher J, Bourne R, Flaxman S, Jonas J, Keeffe J, Naidoo K, et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1643-9.
282. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-9.
283. Boniol M, Dragomir M, Autier P, Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol*. 2017;54(11):983-91.
284. Yajnik C. The lifecycle effects of nutrition and body size on adult adiposity, diabetes and cardiovascular disease. *Obesity Reviews*. 2002;3(3):217-24.
285. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr*. 2009;28(1):46-51.
286. Saneei P, Shahdadian F, Moradi S, Ghavami A, Mohammadi H, Rouhani MH. Neck circumference in relation to glycemic parameters: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11(1):50.
287. Dirani M, Xie J, Fenwick E, Benarous R, Rees G, Wong TY, et al. Are obesity and anthropometry risk factors for diabetic retinopathy?: the diabetes management project. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(7):4416-21.
288. Man REK, Sabanayagam C, Chiang PP-C, Li L-J, Noonan JE, Wang JJ, et al. Differential association of generalized and abdominal obesity with diabetic retinopathy in Asian patients with type 2 diabetes. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(3):251-7.
289. Verdes G, Calvo P, Bartol-Puyal F, Jiménez-Sanmartín M, Abadía B, Lardiés B, et al. PT04. 3: Visceral Adiposity is a Risk Marker of Diabetic Macular Edema in Women. *Clinical Nutrition*. 2017;36:S37.
290. Ucgun NI, Yildirim Z, Kilic N, Guersel E. The importance of serum lipids in exudative diabetic macular edema in type 2 diabetic patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1100(1):213-7.
291. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1820-7.

292. Miljanovic B, Glynn R, Nathan D, Manson J, Schaumberg D. Serum lipid levels and diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(13):3099-.
293. Klein BE, Klein R, Moss SE. Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger-onset diabetes of long duration? *American Journal of Ophthalmology*. 1999;128(5):652-4.
294. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, De Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1731-7.
295. Chao P-c, Huang C-n, Hsu C-c, Yin M-c, Guo Y-r. Association of dietary AGEs with circulating AGEs, glycated LDL, IL-1 α and MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. *European Journal of Nutrition*. 2010;49(7):429-34.
296. Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases—. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;84(2):289-98.
297. Oggioni C, Lara J, Wells J, Soroka K, Siervo M. Shifts in population dietary patterns and physical inactivity as determinants of global trends in the prevalence of diabetes: An ecological analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(10):1105-11.
298. Vlassara H, Striker GE. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(9):526.
299. Kilhovd B, Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Torjesen P, Hanssen K, et al. Increased serum levels of advanced glycation endproducts predict total, cardiovascular and coronary mortality in women with type 2 diabetes: a population-based 18 year follow-up study. *Diabetologia*. 2007;50(7):1409-17.
300. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol*. 2003;75(1):95-108.
301. 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. *The American Journal of Pathology*. 1997;150(2):523.
302. Hammes H-P, Alt A, Niwa T, Clausen J, Bretzel R, Brownlee M, et al. Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 1999;42(6):728-36.
303. Thornalley P, Battah S. N. Ahmed, Karachalias N, Agalou S, Babaei-Jadidi R, Dawnay A: Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochem J*. 2003;375:581-92.
304. Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, Yasuda T, Kawano K, Tsukada Y. Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1998;41(2):131-7.

305. Sugiyama S, Miyata T, Ueda Y, Tanaka H, Maeda K, Kawashima S, et al. Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: an advanced glycation end product. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(9):1681-8.
306. Yamaguchi M, Nakamura N, Nakano K, Kitagawa Y, Shigeta H, Hasegawa G, et al. Immunochemical quantification of crossline as a fluorescent advanced glycation endproduct in erythrocyte membrane proteins from diabetic patients with or without retinopathy. *Diabetic Medicine*. 1998;15(6):458-62.
307. Fosmark DS, Torjesen PA, Kilhovd BK, Berg TJ, Sandvik L, Hanssen KF, et al. Increased serum levels of the specific advanced glycation end product methylglyoxal-derived hydroimidazolone are associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006;55(2):232-6.
308. Heidland A, Sebekova K, Schinzel R. Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001;38(4):S100-S6.
309. Stern DM, Du Yan S, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes. *Ageing Research Reviews*. 2002;1(1):1-15.
310. Schmidt AM, Hasu M, Popov D, Zhang JH, Chen J, Yan S, et al. Receptor for advanced glycation end products (AGEs) has a central role in vessel wall interactions and gene activation in response to circulating AGE proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(19):8807-11.
311. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Watanabe T, Yamamoto H. Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes-induced vascular injury. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2005:0503040001-.
312. Santilli F, Vazzana N, Bucciarelli LG, Davi G. Soluble forms of RAGE in human diseases: clinical and therapeutical implications. *Current Medicinal Chemistry*. 2009;16(8):940-52.
313. Nakamura K, Yamagishi Si, Adachi H, Kurita-Nakamura Y, Matsui T, Yoshida T, et al. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2007;23(5):368-71.
314. Basta G, Del Turco S, Navarra T, Mazzarisi A, Cocci F, Coceani M, et al. Inverse association between circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end-products and coronary plaque burden. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2012:10561.
315. Basta G, Sironi AM, Lazzerini G, Del Turco S, Buzzigoli E, Casolaro A, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4628-34.
316. Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, Matsuoka T-a, Sakamoto Ky, Nakatani Y, et al. Decreased endogenous secretory advanced glycation end product receptor in type 1 diabetic patients: its possible association with diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2716-21.

317. Koyama H, Yamamoto H, Nishizawa Y. RAGE and soluble RAGE: potential therapeutic targets for cardiovascular diseases. *Molecular Medicine*. 2007;13(11-12):625-35.
318. Grossin N, Wautier J. Protein glycation and endothelium dysfunction. *Journal de la Societe de Biologie*. 2007;201(2):175-84.
319. Negrean M, Stirban A, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C, et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(5):1236-43.
320. Hofmann SM, Dong H-J, Li Z, Cai W, Altomonte J, Thung SN, et al. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes*. 2002;51(7):2082-9.
321. Di Pino A, Currenti W, Urbano F, Mantegna C, Purrazzo G, Piro S, et al. Low advanced glycation end product diet improves the lipid and inflammatory profiles of prediabetic subjects. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1098-108.
322. Kowluru R. Diabetes-induced elevations in retinal oxidative stress, protein kinase C and nitric oxide are interrelated. *Acta Diabetol*. 2001;38(4):179-85.
323. Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia: VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes*. 2001;50(8):1938-42.
324. Suarez-Pinzon WL, Szabó C, Rabinovitch A. Development of autoimmune diabetes in NOD mice is associated with the formation of peroxynitrite in pancreatic islet β -cells. *Diabetes*. 1997;46(5):907-11.
325. Oikawa T, Shimamura M, Ashing H, Nakamura O, Kanayasu T, Morita I, et al. Inhibition of angiogenesis by staurosporine, a potent protein kinase inhibitor. *The Journal of Antibiotics*. 1992;45(7):1155-60.
326. Kowluru RA, Jirousek MR, Stramm L, Farid N, Engerman RL, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia: V. Relationship between protein kinase C and ATPases. *Diabetes*. 1998;47(3):464-9.
327. Leal E, Santiago A, Ambrosio A. Old and new drug targets in diabetic retinopathy: from biochemical changes to inflammation and neurodegeneration. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*. 2005;4(4):421-34.
328. Sharma D, Singh S, Dwivedi S. Status of Oxidative Stress and Antioxidant in Diabetic Retinopathy of Type-2 Diabetic Subjects.
329. Arai K, Maguchi S, Fujii S, Ishibashi H, Oikawa K, Taniguchi N. Glycation and inactivation of human Cu-Zn-superoxide dismutase. Identification of the in vitro glycated sites. *Journal of Biological Chemistry*. 1987;262(35):16969-72.
330. Yokoi M, Yamagishi S, Takeuchi M, Ohgami K, Okamoto T, Saito W, et al. Elevations of AGE and vascular endothelial growth factor with decreased total

- antioxidant status in the vitreous fluid of diabetic patients with retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2005;89(6):673-5.
331. Kanwar M, Chan P-S, Kern TS, Kowluru RA. Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(8):3805-11.
332. Manning PJ, Sutherland WH, Walker RJ, Williams SM, De Jong SA, Ryalls AR, et al. Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2166-71.
333. Dakhale GN, Chaudhari HV, Shrivastava M. Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2011;2011.
334. Lin J, Bierhaus A, Bugert P, Dietrich N, Feng Y, Vom Hagen F, et al. Effect of R-(+)- α -lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2006;49(5):1089-96.
335. Zherebitskaya E, Akude E, Smith DR, Fernyhough P. Development of selective axonopathy in adult sensory neurons isolated from diabetic rats: role of glucose-induced oxidative stress. *Diabetes*. 2009;58(6):1356-64.
336. Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *The Journal of Nutrition*. 2002;132(5):897-900.
337. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Reboussin BA, Rushing J, Marshall JA, Hamman RF. Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy: the San Luis Valley Diabetes Study. *Ophthalmology*. 1998;105(12):2264-70.
338. Millen AE, Klein R, Folsom AR, Stevens J, Palta M, Mares JA. Relation between intake of vitamins C and E and risk of diabetic retinopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(5):865-73.
339. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*. 2015;18(7):1292-9.
340. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;69(11):1200-8.
341. Cheung N, Mitchell P, Wong T. Diabetic retinopathy. *Lancet [Internet]*. 2010;376 (9735): 124–36.
342. Phillip Ellis T, Hassan Choudhury R, Kaul K, Chopra M, Maria Kohner E, Mary Tarr J, et al. Diabetic retinopathy and atherosclerosis: is there a link? *Current Diabetes Reviews*. 2013;9(2):146-60.
343. Sasaki M, Kawasaki R, Rogers S, Man REK, Itakura K, Xie J, et al. The associations of dietary intake of polyunsaturated fatty acids with diabetic

- retinopathy in well-controlled diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(12):7473-9.
344. Alcubierre N, Navarrete-Muñoz EM, Rubinat E, Falguera M, Valls J, Traveset A, et al. Association of low oleic acid intake with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Nutrition & Metabolism*. 2016;13(1):40.
345. Sala-Vila A, Díaz-López A, Valls-Pedret C, Cofán M, García-Layana A, Lamuela-Raventós R-M, et al. Dietary marine ω -3 fatty acids and incident sight-threatening retinopathy in middle-aged and older individuals with type 2 diabetes: prospective investigation from the PREDIMED trial. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(10):1142-9.
346. Roig-Revert MJ, Lleo-Perez A, Zanon-Moreno V, Vivar-Llopis B, Marin-Montiel J, Dolz-Marco R, et al. Enhanced oxidative stress and other potential biomarkers for retinopathy in type 2 diabetics: beneficial effects of the nutraceutical supplements. *BioMed Research International*. 2015;2015.
347. Tikhonenko M, Lydic TA, Opreanu M, Calzi SL, Bozack S, McSorley KM, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids prevent diabetic retinopathy by inhibition of retinal vascular damage and enhanced endothelial progenitor cell reparative function. *PLoS One*. 2013;8(1).
348. Shen J-h, Ma Q, Shen S-g, Xu G-T, Das UN. Effect of α -linolenic acid on streptozotocin-induced diabetic retinopathy indices in vivo. *Archives of Medical Research*. 2013;44(7):514-20.
349. Dow C, Mangin M, Balkau B, Affret A, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, et al. Fatty acid consumption and incident type 2 diabetes: an 18-year follow-up in the female E3N (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) prospective cohort study. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(10):1807-15.
350. Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, et al. Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2013;204-11.
351. Ganesan S, Raman R, Kulothungan V, Sharma T. Influence of dietary-fibre intake on diabetes and diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya-Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (report 26). *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2012;40(3):288-94.
352. Millen AE, Gruber M, Klein R, Klein BE, Palta M, Mares JA. Relations of serum ascorbic acid and α -tocopherol to diabetic retinopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*. 2003;158(3):225-33.
353. Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkötter C, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(3):628-37.

354. Lee C-TC, Gayton EL, Beulens JW, Flanagan DW, Adler AI. Micronutrients and diabetic retinopathy: A systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(1):71-8.
355. Millen AE, Sahli MW, Nie J, LaMonte MJ, Lutsey PL, Klein BE, et al. Adequate vitamin D status is associated with the reduced odds of prevalent diabetic retinopathy in African Americans and Caucasians. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):128.
356. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2017;52:S39-S44.
357. Sahli MW, Mares JA, Meyers KJ, Klein R, Brady WE, Klein BE, et al. Dietary intake of lutein and diabetic retinopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Ophthalmic Epidemiology*. 2016;23(2):99-108.
358. Koushan K, Rusovici R, Li W, Ferguson LR, Chalam KV. The role of lutein in eye-related disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1823-39.
359. Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, O'Dea K. Plasma carotenoids and diabetic retinopathy. *British Journal of Nutrition*. 2008;101(2):270-7.
360. Cohen L, Noell W, Graymore C. *Biochemistry of the Retina*. New York: Academic Press; 1965.
361. Wolever TM, Brand-Miller JC, Abernethy J, Astrup A, Atkinson F, Axelsen M, et al. Measuring the glycemic index of foods: interlaboratory study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(1):247S-57S.
362. Wolever T, Vorster H, Björck I, Brand-Miller J, Brighenti F, Mann J, et al. Determination of the glycaemic index of foods: interlaboratory study. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(3):475-82.
363. Aalaei K, Sjöholm I, Rayner M, Tareke E. The impact of different drying techniques and controlled storage on the development of advanced glycation end products in skim milk powders using isotope dilution ESI-LC-MS/MS. *Food and Bioprocess Technology*. 2017;10(9):1704-14.
364. Rodríguez JM, Balich LL, Concha MJ, Mizón C, Barnett DB, Acevedo GB, et al. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. *Nutricion Hospitalaria*. 2015;31(6):2511-7.
365. Angoorani P, Ejtahed H-S, Mirmiran P, Mirzaei S, Azizi F. Dietary consumption of advanced glycation end products and risk of metabolic syndrome. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2016;67(2):170-6.
366. Mendoza-Herrera K, Aradillas-García C, Mejía-Díaz MA, Alegría-Torres JA, Garay-Sevilla M, Luevano-Contreras C. Association of dietary advanced glycation end products with metabolic syndrome in young Mexican adults. *Medicines*. 2018;5(4):128.