

**T.C.**  
**İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**  
**BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI**

**DİYABETİN TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNDE**  
**SIKLIKLA YER ALAN GALETALARIN TEK BAŞINA**  
**VE BAZI ÇAY TÜRLERİ İLE BERABER SİNDİRİMİNİN**  
**AGE VE MDA OLUŞTURMA BAKIMINDAN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sümeyye KILIÇ**

**İstanbul**  
**Mart - 2022**

**T.C.**  
**İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**  
**BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI**

**DİYABETİN TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNDE SIKLIKLA YER**  
**ALAN GALETALARIN TEK BAŞINA VE BAZI ÇAY TÜRLERİ**  
**İLE BERABER SİNDİRİMİNİN AGE VE MDA OLUŞTURMA**  
**BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Sümeyye KILIÇ**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Sabiha Zeynep Aydenk KÖSEOĞLU**

**İstanbul**

**Mart - 2022**

## TEZ ONAYI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Sabiha Zeynep Aydenk KÖSEOĞLU

Üye Prof. Dr. Muhittin TAYFUR

Üye Prof. Dr. Kürşad TÜRKDOĞAN

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Metin TOPRAK  
Enstitü Müdürü

## BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Diyabetin Tıbbi Beslenme Tedavisinde Sıklıkla Yer Alan Galetaların Tek Başına ve Bazı Çay Türleri ile Beraber Sindirimini AGE ve MDA Oluşturma Bakımından Karşılaştırılması**” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

Sümeyye KILIÇ

## ÖN SÖZ

Yaptığım araştırmanın her aşamasında bana destek ve yardımcı olan çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Sabiha Zeynep Aydenk Köseoğlu'na, laboratuvarında yaptığım çalışmalarda bana yardımcı olan Uzm. Dyt. Ömer Faruk Mızrak'a ve hayatımın her alanında olduğu gibi yüksek lisans eğitimim ve tez sürecim boyunca da benden desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

**Sümeyye KILIÇ**

**İstanbul - 2022**



## ÖZET

# DİYABETİN TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNDE SIKLIKLA YER ALAN GALETALARIN TEK BAŞINA VE BAZI ÇAY TÜRLERİ İLE BERABER SİNDİRİMİNİN AGE VE MDA OLUŞTURMA BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Sümeyye KILIÇ

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez danışmanı: Doç. Dr. Sabiha Zeynep Aydenk Köseoğlu

Mart, 2022 - 121 Sayfa

Çalışma, diyabetli bireylerin tıbbi beslenme tedavilerinde sıklıkla yer verilen besinlerden galetaların tüketiminin ileri glikasyon son ürünleri (AGE) öncüleri olan metilglioksal (MGO) ve glioksal (GO) ile malondialdehit (MDA) düzeyleri üzerine etkilerini; diyabetin tıbbi beslenme tedavisindeki önemini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Yapılan bu araştırmada İstanbul'da farklı marketlerden bazı galeta türleri alınarak İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi (İZÜ) Ar-Ge laboratuvarında HPLC yöntemi ile AGE ve MDA içerikleri tespit edilmiştir. Sindirim sırasında ve antioksidandan zengin siyah ya da yeşil çayla birlikte alınması durumunda AGE ve MDA düzeylerinin nasıl etkilendiği belirlenmiştir. Galeta örneklerine ait GO ve MGO değerlerinin sırasıyla 114 ile 210 µg/100 g ve 86 ile 500 µg/100 g arasında olduğu saptanmıştır. MDA değerleri ise 123 ile 274 µg/100 g aralığında bulunmuştur. Non-parametric Spearman korelasyon analiziyle ürünlerin sahip olduğu yağ ve doymamış yağ değerleri arttıkça GO, MGO ve MDA değerlerinin de artma yönüne doğru ilerlediği belirlenmiştir. Alınan örneklerde sindirim sonrası GO ve MGO miktarlarının %200'den fazla arttığı tespit edilse de çayla birlikte alınan bazı örneklerde bu değerlerin düştüğü veya stabil kaldığı görülmüştür. Bu veriler ışığında, diyabetli bireylerin tıbbi beslenme tedavisinde yer alan galetaların tek başına değil, antioksidan içeren özellikle yeşil çay beraberliğinde tüketiminin daha sağlıklı olacağı konusunda diyetisyenlerin önerilerde bulunmaları uygun olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, Galetalar, AGE, MDA, Çay

## ABSTRACT

# COMPARİSON OF USAGE OF BREADSTİCKS, WHICH İS FREQUENTLY USED İN MEDİCAL NUTRİTION TREATMENT OF DİABETES, ALONE AND ALONG WITH SOME TYPES OF TEA İN TERMS OF AGE AND MDA FORMATION

**Sümeyye Kılıç**

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sabiha Zeynep Aydenk Köseoğlu March,

2022 - 121 Pages

The aim of the study was examining the effects of the consumption of breadsticks on the levels of malondialdehyde (MDA) and methylglyoxal (MGO) and glyoxal (GO) and which are the precursors of advanced glycation end products (AGE). Dietary AGEs can change the AGE concentration in serum by contributing to the amount of AGE in the circulation. So the amount of AGE in the serum can be reduced by making careful food choices, changing the way of cooking, adding green tea and plants containing phenolic antioxidants to the diet. In this study, AGE and MDA contents were determined by HPLC method in a laboratory of IZU, by purchasing some types of breadsticks from different markets in Istanbul. It has been determined how AGE and MDA levels are affected during digestion and when taken with antioxidant-rich black or green tea. The GO and MGO values of the breadstick samples were found to be between 114 and 210  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  and between 86 and 500  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ , respectively. MDA values were found in the range of 123 to 274  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ . With the Non-parametric Spearman correlation analysis, it was determined that as the fat and unsaturated fat values of the products increased, the GO, MGO and MDA values also moved in the direction of increasing. Even though it was determined that the GO and MGO amounts increased by more than 200% in the samples taken after digestion, it was observed that these values decreased or remained stable in some samples taken with tea. In the light of these data, it may be appropriate for dietitians to make suggestions that it would be healthier to consume breadsticks not alone, but along with antioxidant-containing green tea.

**Keywords:** Diabetes, Breadsticks, AGE, MDA, Tea

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....	ii
ÖN SÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
SEMBOLLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
GİRİŞ .....	1
<b>BİRİNCİ BÖLÜM</b>	
<b>LİTERATÜR TARAMASI .....</b>	<b>3</b>
1.1.Diyabet .....	3
1.1.1. Diyabetin Tanımı .....	3
1.1.2. Diyabetin Epidemiyolojisi .....	3
1.1.3. Diyabetin Sınıflandırılması .....	5
1.1.3.1. Tip 1 Diyabet.....	5
1.1.3.2. Tip 2 Diyabet.....	6
1.1.3.3. Gestasyonel Diyabet Meliitus (GDM) .....	7
1.1.3.4. Diğer Spesifik Türler .....	7
1.1.4. Diyabetin Etiyolojisi .....	8
1.1.4.1. Genetik .....	9
1.1.4.2. Beslenme .....	11
1.1.4.2. Oksidatif Stres .....	14
1.1.5. Diyabetin Tanı Kriterleri.....	25
1.1.5.1. Fiziksel Bulgular .....	25

1.1.5.2. Biyokimyasal Parametreler .....	26
1.1.6. Diyabetin Komplikasyonları .....	27
1.1.6.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları .....	27
1.1.6.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	30
1.1.7. Diyabetin Tedavisi .....	33
1.1.7.1 Diyabetin Medikal Tedavisi.....	34
1.1.7.1 Diyabetin Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	40
1.1.7.3. Diyabet ve Egzersiz.....	48
1.1.7.4. Diyabet Eğitimi .....	51
1.2.Biyoerişilebilirlik .....	52

## **İKİNCİ BÖLÜM**

<b>MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>54</b>
2.1. Materyaller .....	54
2.1.1. Örnekler.....	54
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler .....	54
2.1.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler .....	54
2.2. Metotlar .....	55
2.2.1. MGO ve GO Tayini .....	55
2.2.2. MDA Tayini .....	55
2.2.3. İn vitro MGO, GO ve MDA Sindirilebilirlik Tayini.....	56
2.2.4. İn vitro Siyah Çay ve Yeşil Çay ile Birlikte MGO, GO ve MDA Sindirilebilirlik Tayini.....	56
2.2.5. İstatistiksel Analiz ve Kalite Kontrol.....	57

## **ÜÇÜNCÜ BÖLÜM**

<b>BULGULAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>58</b>
-----------------------------------	-----------

## **DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

<b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>71</b>
-------------------------------	-----------

<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>73</b>
-----------------------	-----------

**ÖZGEÇMİŞ** ..... **122**



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.1: Diabetes Melitusun Etiyolojik Sınıflandırması .....	5
Tablo 1.2: Diyabetin Tanı Kriterleri .....	26
Tablo 1.3: GDM Tanı Kriterleri.....	27
Tablo 1.4: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri .....	36
Tablo 2.1: Çalışmaya Alınan Örnekler ve Özellikleri .....	54
Tablo 3.1: Çalışmaya Alınan Örneklerin Besin Değeri İçerikleri.....	58
Tablo 3.2: Çalışmaya Alınan Örneklerin GO ve MGO Değeri .....	59
Tablo 3.3: Çalışmaya Alınan Örneklerin Toplam Yağ, Doymamış Yağ ve Karbonhidrat İçerikleri ile GO ve MGO Değeri.....	60
Tablo 3.4: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi, Sonrası ve Sindirilebilirlik GO Karşılaştırılması.....	62
Tablo 3.5: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi, Sonrası ve Sindirilebilirlik MGO Karşılaştırılması .....	62
Tablo 3.6: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi ve Sonrası, Siyah ve Yeşil Çayla Birlikte Sindirim Sonrası GO Sindirilebilirlik Değeri.....	63
Tablo 3.7: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi ve Sonrası, Siyah ve Yeşil Çayla Birlikte Sindirim Sonrası MGO Sindirilebilirlik Değeri .....	64
Tablo 3.8: Çalışmaya Alınan Örneklerin GO Sindirilebilirlik Yüzdeleri Karşılaştırması .....	65
Tablo 3.9: Çalışmaya Alınan Örneklerin MGO Sindirilebilirlik Yüzdeleri Karşılaştırması.....	65
Tablo 3.10: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi ve Sonrası MDA Değeri ve Sindirilebilirlikleri .....	67
Tablo 3.11: Çalışmaya Alınan Örneklerin Toplam Yağ, Doymamış Yağ, Karbonhidrat İçerikleri ve MDA Değeri.....	67
Tablo 3.12: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Sonrası, Siyah ve Yeşil Çayla Beraber Sindirimleri Sonrası MDA Değeri .....	69
Tablo 3.13: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Sonrası, Siyah ve Yeşil Çayla Beraber Sindirimleri Sonrası MDA Sindirilebilirlikleri .....	69

## SEMBOLLER LİSTESİ

%: Yüzde

°C: Santigrat Derece

dk: Dakika

dl: Desilitre

g: Gram

kg: Kilogram

kcal: Kilokalori

ku: Kilo Ünite

L: Litre

M: Molar

m<sup>2</sup>: Metrekare

mg: Miligram

ml: Mililitre

mm: Milimetre

nm: Nanometre

rpm: Revolutions Per Minute (Dakikadaki Devir Sayısı)

U: Ünite

µg: Mikrogram

µl: Mikrolitre

## KISALTMALAR LİSTESİ

- 3-DG: 3-deoksiglikozon  
4-HNE: 4-hidroksinonenal  
8-OHG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin  
ADA: Amerikan Diyabet Derneği  
AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri  
AKŞ: Açlık Kan Şekeri  
BGT: Bozulmuş Glikoz Tolerasyonu  
CAT: Katalaz  
CRP: C-Reaktif Protein  
DKA: Diyabetik Ketoasidoz  
DM: Diyabet Mellitus  
DPP-4: Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
ELISA: İmmünoassay Olarak Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi  
FLD: Floresan Saptama  
GC-MS: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi  
GDM: Gestasyonel Diyabet Mellitus  
GIP: İnsülinotropik Polipeptid  
Gİ: Glisemik İndeks  
GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1  
GLUT4: Glikoz Taşıyıcı Tip 4  
GO: Glioksal  
GPx: Glutasyon Peroksidaz  
GWAS: Genom Çapında İlişki Çalışmaları  
GY: Glisemik Yük  
HbA1C: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c  
HBV: Hepatit B Virüsü  
HIIT: Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz  
HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi  
IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği  
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu  
IL-1  $\beta$ : İnterlökin-1 Beta

IL-6: İnterlökin-6  
KATP: ATP'ye Bağlı Potasyum Kanalları  
KEL: Karboksietil-Lizin  
KKH: Koroner Kalp Hastalığı  
KML: Karboksimetil-Lizin  
KVH: Kalp Damar Hastalığı  
MDA: Malondialdehit  
MGO: Metilglioksal  
MR: Maillard Reaksiyonu  
MS/MS: Tandem Kütle Spektrometresi Tespiti  
NFκB: Nükleer Faktör Kappa B  
NO: Nitrik Oksit  
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi  
PAH: Periferik Arter Hastalığı  
PPAR-γ: Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör γ  
PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri  
RAGE: AGE'ler için Hücre Yüzeyi Reseptörü  
RAS: Renin-Anjiyotensin Sistemi  
RCS: Reaktif Karbonil Türleri  
ROS: Reaktif Oksijen Türleri  
SGLT-2: Sodyum-Glikoz Kotransporter İnhibitörleri  
SOD: Süperoksit Dismutaz  
SUR: Sülfonilüre Reseptörleri  
TBA: Tiyobarbitürik Asit  
TCAA: Triklorasetik Asit  
TGF- β: Dönüştürücü Büyüme Faktörü- Beta  
TNF-α: Tüme Nektroz Faktörü- α  
TURDEP: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması  
TZD: Tiazolidindion  
UPLC-MS/MS: Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi  
UV: Ultraviyole  
α-GI: α-glikozidaz İnhibitörleri

## GİRİŞ

Diyabet; zamanla kalpte, kan damarlarında, gözlerde, böbreklerde ve sinirlerde ciddi hasara yol açan yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (ADA, 2021). Dünya çapında yaklaşık 422 milyon diyabet hastası bulunmaktadır (WHO, 2021). Ülkemizde diyabet sıklığı ise son 12 yılda %90 oranında artış göstermiştir ve ülkemizde diyabetin en önemli toplum sağlığı sorunlarından biri olduğu görülmektedir (<http://www.diabetcemiyeti.org/c/turdep-2-sonuclarinin-ozeti>, 2021). Deney hayvanlarıyla oluşturulan diyabet modellerinde ve epidemiyolojik çalışmalarda hem tip 1, hem tip 2 diyabetli hastalarda Malondialdehit (MDA) ve İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) öncüleri olan metilglioksal (MGO) ve glioksal (GO) düzeyleri yüksek bulunmuştur. AGE'ler hücre içi oksidatif stresi yükselterek diyabetin komplikasyonlarına katkıda bulunan maddelerdir (Nowotny, vd., 2015).

Diyetteki AGE'ler aynı zamanda dolaşımdaki AGE miktarının da değişmesine neden olur ve diyetteki AGE alımı ile AGE'lerin serum konsantrasyonu arasında bir korelasyon vardır (Kim, vd., 2020). Diyabetik fare modellerinde diyabetik komplikasyonların gelişiminde AGE oranı düşük diyetlerin koruyucu etkileri bildirilmiştir (Rajan, vd., 2018).

Şimdiye kadar çok sayıda çalışmada AGE'lerin en sık tespit edildiği besinler; peynirler, et ürünleri ve yağlar incelenmiştir. Ancak unlu mamuller hakkında yayınlanmış veriler azdır (Uribarri, vd., 2010). Literatürde bazı besinlerin AGE düzeyleri bilinmemekte ancak emilim ve biyoyararlanım düzeyleri ile ilgili bilgiler yetersiz kalmaktadır (Poulsen, vd., 2013). Besin seçiminin dikkatli bir şekilde yapılması, pişirme şeklinin değiştirilmesi, yeşil çay ve fenolik antioksidanları içeren bitkilerin diyetle eklenmesi ile diyetle AGE ve MDA'ların düzeyi azaltılabilir (Del Castillo, vd., 2020; Steppeler, vd., 2016). Yapılan çalışmalarla birçok maddenin AGE ve MDA oluşumunu engellediği raporlanmıştır. Daha yakın zamanlarda ise araştırmacılar özellikle MGO ve GO'nun doğal fenolik bileşikler tarafından temizleyici etkisini ortaya koymuşlardır. (Wang ve Ho, 2012; Omodanisi, Aboua ve Oguntibeju, 2017). Yapılan bazı çalışmalarda ise yeşil çaydaki fenolik bileşiklerin AGE oluşumunu azalttığına rastlanmıştır (Sharma, vd., 2015).

Bu çalışmanın amacı diyabet tedavisinde sıklıkla tercih edilen değişik türde galetaların laboratuvar ortamında AGE ve MDA içeriklerini tespit edip; sindirim sırasında ve antioksidandan zengin siyah ya da yeşil çayla birlikte alınması durumunda AGE düzeylerinin nasıl değiştiğini göstermektir.



# BİRİNCİ BÖLÜM

## LİTERATÜR TARAMASI

### 1.1. Diyabet

#### 1.1.1. Diyabetin Tanımı

Diyabet; pankreastan insülin salgılanmasındaki yetersizlikle veya insülinin hücrelere etkisinin azalması sonucu, sürekli kan şekeri yüksekliği ile karakterize olan; karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmalarının bozukluğu şeklinde seyreden metabolik ve kronik bir hastalıktır (ADA, 2021). Diyabet; poliüri, polidipsi ve polifaji bulgularıyla görülür. Böbrek yetmezliği, diyabetik kalp hastalığı, felç, nefropati ve retinopati ise kronik komplikasyonları arasındadır (Tao, Shi ve Zhao, 2015).

#### 1.1.2. Diyabetin Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre; dünyada büyük kısmı düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan yaklaşık 422 milyon diyabet hastası bulunmaktadır ve diyabet, dünyada önde gelen ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (WHO, 2021). DSÖ tarafından 21. yüzyılın epidemisi olarak kabul edilen ve toplumların yaşam tarzındaki değişikliklerle birlikte tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan diyabet gün geçtikçe daha da önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir (Yılmaz, vd., 2018).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tahmini verilerine göre 2000 yılında 20-79 yaş aralığında diyabetli hastaların sayısı 150 milyon iken 2025'te diyabetli hasta sayısının 438 milyona ulaşacağı öngörülse de şu anki hasta sayısı bu tahmini çoktan aşmıştır. IDF, 2030'a kadar 578 milyon ve 2045'e kadar dünyada 700 milyon diyabetli yetişkin olacağını tahmin etmektedir. IDF'nin 2019 yılında yayınladığı Diyabet Atlası verilerine göre tüm dünyada 20-79 yaş grubunda diyabet prevalansı %8.3 olarak hesaplanmıştır. Diyabetli bireylerin yaklaşık %30'u 65 yaş ve üstüdür. 20 yaş altındaki tip 1 diyabetli hasta sayısı ise 1.1 milyon'un üzerindedir. Dünyadaki her 6 doğumdan 1'i gestasyonel diyabetten etkilenmektedir. Buna ilaveten dünyada diyabetli her iki hastadan birinin hastalığının varlığından haberi yoktur. Dünyada 374 milyon yetişkin birey ise bozulmuş glikoz toleransına (BGT) sahiptir. 2030 yılında pre-diyabetik

nüfusun 485 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yetişkin kadınlarda tahmini diyabet prevalansı erkeklere göre biraz daha düşüktür (%9,0'a karşı %9,6). Diyabet prevalansının 2030 yılına kadar her iki cinsiyette de artması beklenmektedir.

Dünya genelinde diyabet prevalansının ve diyabetli yaşlı hasta sayının artışı ile diyabete yönelik sağlık harcamaları da artmıştır. IDF, diyabete yönelik yıllık küresel sağlık harcamasını 760 milyar ABD doları olarak hesaplamaktadır. Diyabetin doğrudan maliyetinin 2030 yılında %9.2 oranında artış göstereceği tahmin edilmektedir (IDF, 2021). Diyabet hastalarının bakım maliyeti, kişi başına düşen ortalama diğer sağlık bakım harcamalarının en az 3.2 katı olup, komplikasyonların varlığında ise 9.4 katına kadar çıkmaktadır (Khan, vd., 2020).

Her üç diyabetliden ikisi kentsel alanda yaşamakta olup dünyadaki coğrafi profile bakıldığında Orta Doğu ve Kuzey Afrika Bölgeleri %12.2 ile yetişkinlerde en yüksek prevalansa sahiptir. Afrika bölgesi ise düşük şehirleşme seviyeleri ve yetersiz beslenme sebebi ile %4.7 ile en düşük prevalansa sahiptir. Ülkeler bazında bakıldığında nüfus büyüklüklerinin fazla olması sebebiyle; Çin (116 milyon), Hindistan (77 milyon) ve ABD (31 milyon) en fazla diyabetli hasta sayısına sahip ülkeler olarak en üst sıralarda yer almışlardır (IDF, 2021). Endonezya, Malezya, Tayland ve Vietnam gibi Güneydoğu Asya ülkelerinde diyabet prevalansı son yirmi yılda yükselmiştir. Batı Avrupa gibi gelişmiş bölgelerde ise alınan birçok halk sağlığı önlemlerine rağmen diyabet prevalansı artmaya devam etmekte ve diyabet artış hızı yavaşlamamaktadır (Khan, vd., 2020). Avrupa ülkeleri arasında en yüksek diyabet prevalansına sahip olan ülke %11.1 ile Türkiye'dir. IDF tahminlerine göre 2045 yılında Türkiye'nin 11.2 milyona ulaşan sayıyla dünyada diyabet görülme oranı en yüksek 10 ülke arasına gireceği düşünülmektedir (IDF, 2021).

TURDEP-I (1997-1998) sonuçlarına göre Türk erişkin toplumunda diyabet prevalansı %7.2 olarak tespit edilmişken, 2010 yılında aynı örnekleme yapılan TURDEP-II çalışmasında, ülke genelinde 20 yaş üzerindeki 26.499 kişi incelenmiş ve tip 2 diyabet prevalansının geçen yıllara göre önemli ölçüde artarak %13.7'ye ulaştığı belirtilmiştir. Kadınlar ve erkeklerde cinsiyet yönünden incelendiğinde prevalans olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diyabet prevalansı bölgesel olarak bakıldığında; Kuzey Anadolu'da %14.5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18.2 ile en fazladır (<http://www.diabetcemiyeti.org/c/turdep-2-sonuclarinin-ozeti>, 2021).

TURDEP-I çalışmasında %6.7 olarak hesaplanan BGT prevalansı ise %106 oranında artarak %13.8'e ulaşmıştır (Özer, 2019). TURDEP-II çalışması sonuçlarına göre diyabetlilerin %45.5'i hastalıklarının farkında değildir (Arpacı, Olgun ve Eren, 2019). Tip 2 diyabet, küresel diyabet yükünün %87 ila %91'ini oluştururken Tip 1 diyabet, küresel diyabet yükünün %7 ila %12'sini oluşturur ve insidansı büyük ölçüde yerleşim bölgesine göre farklılık göstermektedir (Koye, vd., 2018).

### 1.1.3. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabetin bütün türlerinde kronik plazma glikoz yüksekliği mevcut olsa da hastalarda komplikasyon geliştirme ve ilerleme oranları yönünden birbirlerinden farklılıklar görülebilir (ADA, 2021). Genelde, diyabet ile ilgili kurumların hepsi, klinik araştırma ve deneylerden elde ettikleri dataları baz alarak diyabetin tanı, tarama ve sınıflamasına ait önerilerini sıklıkla yeniden belirlemektedir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) diyabetin klinik ve etiyolojik tiplerini 1997 yılında raporlamıştır (Uygun ve Yavuz, 2017).

Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması Tablo 1.1'de görülmektedir. (TEMD, 2019)

**Tablo 1.1: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması**

---

I. Tip 1 Diyabet
A. İmmün aracılıklı
B. İdiyopatik
II. Tip 2 Diyabet
III. Gestasyonel Diabetes Mellitus
IV. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri
A. $\beta$ -hücre fonksiyonlarının genetik defekti
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
D. Endokrinopatiler
E. İlaç veya kimyasal ajanlar
G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

---

#### 1.1.3.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet (Tip 1 DM) "insüline bağlı diyabet" veya "genç diyabet" olarak da adlandırılmış olup, pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün yıkımından dolayı vücudun yetersiz insülin üretmesinden kaynaklanmaktadır (Tao, Shi ve Zhao, 2015; De

Ferranti, vd., 2015). Otoimmün bir hastalık olan tip 1 DM tanısında; immün sistemde oluşan hasarın belirteçleri olarak serumda adacık hücre otoantikörleri, insülin otoantikörleri, glutamik asit dekarboksilaz antikörleri, tirozin fosfotaza karşı otoantikörler ve anti-fogrin antikörleri gibi parametrelerin ölçümü kullanılabilir. Tip 1 diyabetin oluşumunda; immün faktörlerin yanı sıra genetik faktörler ve henüz tam olarak kanıtlanmamış birçok çevresel faktörün rol aldığı düşünülmektedir (TEMD, 2019). Tip 1 diyabetli hastalar diğer diyabet türlerinde olduğu gibi, genellikle belirgin yüksek kan şekeri düzeyleri ve diyabetin akut semptomları olan poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (aşırı susama) ve polifaji (aşırı yeme) şikayetleri ile tanılınsalar bile çoğunlukla çok daha kötü bir tablo olan ketoasidoz ile (hastaların 1/3'ü) başvururlar. (Uygur ve Yavuz, 2017).

Yaklaşık olarak diyabetik hastaların %5-10'u tip 1 diyabetlidir. Genellikle çocukluk ve ergenlik çağında görülen tip 1 diyabet, bu yaş grubunda en sık rastlanan kronik hastalıklardan biridir. Hastalığın görülme sıklığı ve oranı ülkelere göre farklı olup, son yıllarda bu oranlarda bir pik görülmektedir. Dünyada ortalama olarak, 180 milyon Tip 1 DM tanısı almış çocuk ve ergen olduğu sanılmaktadır. Tip 1 diyabetin oluşumundaki sorun insülin eksikliği olduğundan, 1920'de insülinin bulunmasını takiben hastalara insülin desteği verilmeye başlanmış ve bu şekilde tedavi edilerek, çocukların yetişkin döneme kadar gelebilmeleri sağlanmıştır (Kardaş, vd., 2020; TEMD, 2019).

### **1.1.3.2. Tip 2 Diyabet**

Tip 2 diyabet, ADA'ya göre "insüline bağımlı olmayan diyabet" veya "yetişkin başlangıçlı diyabet" olarak tanımlanmış olup, giderek artan insülin direnci ve zamanla azalan insülin salınımı ile görülmektedir (ADA, 2021). Tip 2 diyabetin ortaya çıkışı genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olup dünyadaki diyabetik hastaların %90'ı tip 2 diyabetlidir ve bu oran coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Fakat, 1980 yılının ardından globalleşen dünyada; sedanter yaşam tarzı ve aşırı şeker ve yağ içeren yüksek enerjili besinlere olan ilginin artmış olmasına bağlı olarak oluşan obezite prevalansındaki yükselişin sonucunda ülkelerde tip 2 diyabetin insidansı ve prevalansı artmıştır (Chatterjee, Khunti ve Davis, 2017; Sami, vd., 2017). Tip 2 DM, dünyadaki ölüm nedenleri arasında 10. sırayı almaktadır (yaklaşık yılda 1,6 milyon insan ölmektedir). Hiperglisemi ve oksidatif strese yol açması nedeniyle dünyada erken ölüm sebepleri arasında 3. risk faktörü olarak bilinmektedir. (Oguntibeju, 2019). Bu

hastalarda insüline yanıt verme ile ilgili sorun olduğundan, buna bağlı olarak insülin direnci meydana gelmekte ve pankreatik  $\beta$  hücrelerinin hastalığın başında insülin salgısını arttırması nedeniyle insülin direnci ilerleyerek  $\beta$ -hücrelerinde hasara yol açmaktadır (Rochette, vd., 2014). Bu durumda tip 2 diyabetli hastalarda insülin seviyeleri normal, hatta yüksek gibi görünse de salınan insülin kan glikoz değerlerini düzenleyecek düzeyde olmamaktadır. İnsülinin etkinliği; ideal kiloya ulaşılması ve yanı sıra hipergliseminin farmakolojik olarak tedavisi ile sağlanıp, sürdürülebilir ve bu şekilde diyabet komorbiditelerinin görülme riski düşürülebilir. (TEMED, 2019).

### **1.1.3.3. Gestasyonel Diyabet Mellitus (GDM)**

ADA tanımına göre gestasyonel diyabet; gebelik öncesi dönemde bulunmasa da gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde (24.-28. haftalarda) tanı alan, diyabet türüdür. Gebeliğin önemli komplikasyonlarından olan GDM, gebeliklerin %18'inde rastlanabilen ve bu dönem ve sonrasında komplikasyonlar nedeniyle önemlilik gösteren bir olgudur (Mahajan, vd., 2019). GDM'li anneden doğan bebeklerde; omuz distozisi, yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan hiperbilirubinemi, fetal anomaliler, makrozomi ve intrauterin fetal ölüm gibi komplikasyonlar artan hiperglisemi sonucu ortaya çıkabilecek sonuçlar olup, annede ise; sezeryan, preeklampsi, erken doğum ve hipertansiyon gibi komplikasyonların görülme riski yüksektir (ADA, 2021). Dünyadaki obezite ve tip 2 DM prevalansının artmasına bağlı olarak GDM sıklığı da son 50 yılda artış göstermiştir. Yapılan son çalışmalara göre; 10 yıllık dönemde GDM insidansının düşük ve orta gelirli ülkelerde, yüksek gelirli ülkelere göre daha hızlı arttığı saptanmıştır. Gebelik sırası ve öncesinde beslenme şekli ve alışkanlıkları gestasyonel diyabetin ortaya çıkmasını ve ilerlemesini etkileyen faktörler arasında en başta geldiğinden sağlıklı beslenme; gestasyonel diyabetin önlenmesi ve regülasyonunda en etkin yoldur (Mustad, vd., 2020).

### **1.1.3.4. Diğer Spesifik Türler**

Diğer diyabet türleri genel anlamda pankreas ile ilgili sorunları takiben ortaya çıkan kan şekerinde yükseklikle tanı alan diyabet hastalıklarıdır (Uygur ve Yavuz, 2017). Bunlardan bazıları olarak; pankreasın ekzokrin hastalıkları, endokrinopatiler, insülin

fonksiyonundaki genetik bozukluk,  $\beta$  hücre fonksiyonundaki genetik bozukluklar, enfeksiyonlar, immün nedenli diyabetin nadir görülen formları, ilaç ve kimyasal ajanlar ve diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar sayılabilir (TEMD, 2019).

#### **1.1.4. Diyabetin Etiyolojisi**

Hem tip 1 DM, hem de tip 2 DM prevalansının hızlı artışı bu hastalıklarda genetik etkilerin yanı sıra, çevresel faktörlerin de önemli bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (Skyler, vd., 2017). Tip 1 DM'nin patogenezi birçok otoimmün hastalıkta da olduğu multifaktöriyel olup, genetik ve çevresel risk faktörlerinin bir kombinasyonunu ve ayrıca birçok tetikleyici olayı içerir (Oram ve Redondo, 2019). Tip 1 DM'nin önlenmesi için önemli olduğu belirtilen ve göz önünde bulundurulması gereken birçok çevresel faktör arasında; obezite, toksinler, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, bazı vitamin eksiklikleri, çocukluk çağında meyve veya inek sütünün erken tüketimi, viral enfeksiyonlar ve gluten hassasiyeti sayılabilir (Ardestani, vd., 2018). Küresel olarak en yaygın görülen hastalıklardan biri olan tip 2 DM'nin etiyolojisi de tip 1 DM gibi karmaşık olsa da beslenme alışkanlıkları ve hareketsiz yaşam tarzının özellikle gelişmekte olan ülkeler arasında hızla artmakta olan diyabet insidansının ana sebepleri olduğu düşünülmektedir (Sami, vd., 2017).

Tip 2 DM için genel olarak kabul görmüş olan risk faktörleri arasında; erkek cinsiyet, ailede tip 2 DM öyküsü bulunması, etnik köken, yaşlılık, düşük sosyo-ekonomik durum, GDM öyküsü, inflamasyon, hareketsiz yaşam tarzı, metabolik sendrom göstergeleri (artmış bel çevresi, yüksek kan basıncı ve dislipidemi), fazla kilolu veya obez olmak (Vücut Kitle İndeksi -VKİ-  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), yüksek miktarda şeker ve doymuş yağ tüketimi ve düşük lif içeren sağlıksız beslenme alışkanlıkları, oksidatif stres, statinler, tiyazidler, diüretikler ve beta blokerler gibi bazı ilaçların kullanımı, sigara kullanımı ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna ek olarak psikososyal stres ve depresyon durumu bulunmaktadır (Zheng, Ley ve Hu, 2018; Laakso, 2019; Oguntibeju, 2019). Gestasyonel diyabet etiolojisi ve oluşumu ise tam olarak açıklanamamıştır. GDM oluşumunda rol oynayan faktörler genel olarak tip 2 DM ile benzer olsa da GDM oluşumu bireylerin gebelik gibi özel bir süreçte olması nedeniyle tip 2 DM'ye kıyasla çevresel faktörlerden daha fazla etkilenir (Feng, vd., 2018). Risk faktörlerinden bazıları; ilerlemiş anne yaşı, gebelik öncesi yüksek vücut kitle indeksine

sahip olmak, beyaz olmayan etnik köken, obezite, gebeliğin 24. haftasından önce 10 kilodan fazla almış olmak, ailede tip 2 DM öyküsü bulunması, daha önceki gebeliklerde GDM öyküsü ve sigara kullanımı olarak sayılabilir. Buna ek olarak; önceki doğumlardaki olumsuz gebelik sonucu, glikozüri, makrozmik bir bebek doğurmuş olmak, HBV enfeksiyonu veya mevcut gebelikte büyük fetüsün var olması da GDM oluşumunda kabul edilen risk faktörleri arasında yer almaktadır (Dirar ve Doupis, 2017; Feng, vd., 2018; Ley, vd., 2016).

#### **1.1.4.1. Genetik**

Kalıtsal bir poligenik hastalık olan tip 1 diyabetin görülme riski; monozigotik ikizlerden birinde diyabet varsa % 30-70, kardeşlerden birinde hastalık varsa % 6-7 ve ebeveynlerden birinde hastalık varsa %1-9 olarak hesaplanmaktadır (Di Meglio, Evans-Molina ve Oram, 2018). Tip 1 diyabetin genetik keşfi ağırlıklı olarak hastalığın genetik riskinin neredeyse yarısını oluşturduğu sanılan kromozom 6'daki oldukça polimorfik insan lökosit antijeni HLA bölgesine odaklanmıştır. Bazı HLA gruplarının varlığı, artmış tip 1 DM riski ile ilişkilendirilmiştir. Ancak genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS); şu ana kadar HLA dışında da tip 1 DM riskine katkıda bulunan 60'tan fazla lokus tanımlamıştır (Oram ve Redondo, 2019). Tip 1 diyabetli hastalarda büyük ölçekli dizileme çabaları tam olarak başarılı bir şekilde gerçekleştirilmemiş olsa da HLA gibi varlığı bilinen lokusların hedeflenen dizilemesine ek olarak PTPN22'de mRNA birleştirmeyi bozan nadir varyantlar kümesi de tanımlamıştır (Cole ve Florez, 2020). Bu varyantlar genel olarak hastalık gelişiminde önemli olan yolları vurgular ve hastalığın otoimmün yapısını yansıtan timüs bezleri, bağışıklık sisteminin diğer hücreleri ve pankreas  $\beta$  hücreleri ile ilişkilendirilmiştir. Risk tahmini ve kalıtsallığa ek olarak bu genler, tip 1 DM'nin moleküler mekanizmaları için önemli ipuçları olarak kabul edilmektedir. Tip 1 DM'nin ayrıntılı mekanizmaları çoğunlukla tam olarak bilinmemektedir (Ardestani, vd., 2018). Otoimmünitinin geliştirilmesinde anahtar rol oynayan lokuslar arasında HLA-DQB1, HLA-DRB1 ve HLA-DQA1 ile HLA-DR ve HLA-DQ allel genleri gösterilmektedir (Dariya, vd., 2019). İnsan lökosit antijen sisteminde birincil hastalık riski belirleyicisi, antijen sunumundan sorumlu Sınıf II DQ molekülünün  $\beta$  zincirini kodlayan DQB1 genidir. Komşu DQA1 ve DRB1 gen varyantları ile kombinasyon halindeki allelleri, riskli olarak tanımlanan DR-DQ

haplotiplerini oluşturur. İki duyarlılık haplotipinin heterozigot kombinasyonu ise en yüksek hastalık riskini temsil eder ve beyaz insanlarda hastalık kalıtsallığının yaklaşık %50'si ile ilişkilidir. DR15-DQ6 haplotipi ise koruyucudur. Farklı etnik grupların farklı HLA ilişkileri ve riskleri bulunabilir (Toniolo, vd., 2019). Bir yandan, monozigotik ikizlerde diyabetik uyumun %100'den daha düşük olması ve özellikle son yıllarda daha düşük genetik riskli gruplarda tip 1 DM insidansındaki artış ise bu hastalığın oluşumunda çevresel faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin otoimmün  $\beta$ -hücre yıkımına neden olacak şekilde nasıl etkileşime girdiği ise hala tam olarak ortaya konmamıştır (Oram ve Redondo, 2019).

Yakın akrabası gibi kendisiyle yakından ilişkili aileden birinin tip 2 diyabet hastası olması durumunda bir birey için artan bir tip 2 DM görülme riski bulunmaktadır (Boles, Kandimalla ve Reddy, 2017). Yapılan önceki çalışmalar tip 2 DM riskinin, diyabetli bir ebeveyni bulunan bireylerde en az iki kat, diyabetli iki ebeveyni bulunan bireylerde ise dört kat daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bunun yanında, tip 2 DM uyum oranının monozigotik ikizlere karşı dizigotik ikizlerde daha yüksek olduğu raporlanmıştır (Aasbjerg, vd., 2020). Yaşam boyu tip 2 DM geliştirme riskinin; eğer ebeveynlerin birinde tip 2 DM varsa %40 olduğu ve taraflardan annenin hastalığı varsa bu riskin daha yüksek olduğu bilinmektedir (Skyler, vd., 2017). Son 35 yılda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda tip 2 DM kalıtsallığının genetik varyantlarını bulmak için yapılan çok sayıda çalışmalar; aile temelli bağlantı analizi ve aday gen yaklaşımından ibaretti. GWAS çalışmalarının başlatılmasıyla, tip 2 diyabetle ilişkili yeni lokusların belirlenmesi ve kopyalanmasında hızla ilerleme sağlanmıştır. (Khan, vd., 2019; Ley, vd., 2016). GWAS çalışmalarında yapılan analizlerle tip 2 diyabet geliştirmeye yatkın olan 200'den fazla genomik bölge yani risk üzerinde küçük kümülatif etkileri olan yaygın alleller olduğu tespit edilmiştir (Toniolo, vd., 2019). GWAS çalışmaları; tip 2 DM, glikoz seviyeleri veya insülin seviyeleri ile ilişkili genetik varyantları tanımlamıştır; ancak bu varyantlar hastalık kalıtsallığının %15'inden daha fazlasını açıklayamamaktadır. Epigenetik, hastalık heterojenliği ve gen-gen etkileşimleri dahil olmak üzere tip 2 DM'nin kalıtsallığının çoğunu açıklamak için pek çok olasılık vardır. Tip 2 DM varyantlarının büyük bir kısmı kodlanamayan genomik bölgelerdedir (Skyler, vd., 2017). Tip 2 DM lokuslarından ikisi azalmış insülin sekresyonuyla, üçü obezite ile karakterize edilen insülin direnci ile ilişkili olarak bulunmuştur (Kolb ve Martin, 2017). KCNQ1 gibi bazı varyantlar, büyük

olasılıkla ebeveynin etkisini göstermektedir. KCNQ1 taşıyan annelerin çocuklarının azaltılmış fonksiyonel yağ hücre kitlesi ile doğması ve dolayısıyla insülin direncine maruz kaldıklarında insülin salgılanmasını daha az artırmaları beklenmektedir. SLC30A8 gibi fonksiyon kaybı mutasyonlarına sahip tip 2 DM'den koruyan ve tip 2 diyabet için potansiyel yeni ilaç hedefleri sunabilecek ender varyantların araştırılması ise özellikle ilgi çekici bir alan olabilir (Skyler, vd., 2017). Tip 2 diyabette genetik ve çevresel faktörler; insülin duyarlılığı, yağ depolanması, iştah düzenlemesi ve  $\beta$  hücre yetmezliği arasındaki etkileşimi düzenlemektedir. Bu nedenle diyabete yatkın gen varyantları taşıyan kişilerin kusurlu bağışıklık savunmalarına ve  $\beta$ -hücre defektlerine sahip olmaları muhtemeldir (Toniolo, vd., 2019).

#### **1.1.4.2. Beslenme**

Genellikle enerji yoğunluğu fazla olan Batı tarzı bir diyet ile birlikte hareketsiz yaşam tarzının, diyabetin en önemli sebepleri arasında olduğu kabul edilmektedir. Bu iki faktör, artan diyabet insidansı ile yakından bağlantılı olan dünyadaki mevcut obezite salgınının da sorumlusu olarak gösterilmektedir (Kolb ve Martin, 2017). Obezite; temel olarak yetersiz ve dengesiz beslenme veya aşırı beslenme (hem doğum öncesi hem de doğum sonrası) yanında azalmış fiziksel aktivitenin sonucu olarak enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlikten kaynaklanan aşırı yağ birikimi ile karakterize olan karmaşık bir tıbbi hastalıktır (Sayın, vd., 2019; Parrillo, vd., 2019). DSÖ'ye göre obezitenin saptanmasında kullanılması gereken yöntemlerden biri, bireyin boyunun kilosunun karesine oranı olan VKİ'nin hesaplanmasıdır.  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ve üstü olması obezite olarak tanımlanmıştır.  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olması ise fazla kilolu olmaya işaret etmektedir. Ayrıca, bel çevresi veya bel-kalça oranı ile değerlendirilen aşırı yağlanma da abdominal obezitenin göstergesi olabilir (Zheng, Ley ve Hu, 2017). DSÖ tarafından raporlanan verilere göre, dünya çapında obezite görülme sıklığı 1975'ten beri neredeyse üç kat artış göstermiştir. Dünyada 340 milyon çocuk ve ergenin ve yaklaşık olarak 2 milyar yetişkinin fazla kilolu veya obez olduğu tahmin edilmektedir (Sevencan ve Özkan, 2019). Ülkemizde yapılan TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarına göre 1997-1998 yılları arasında obezite prevalansı erkeklerde %13.2, kadınlarda %32.9 iken 2010 yılında prevalans artmış olup; erkeklerde %27.3, kadınlarda %44.2 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizdeki genel obezite prevalansı ise

%32 olarak bulunmuştur (Sayın, vd., 2019). Obezite; sadece dünya çapında en sık görülen diyabet tipi olan tip 2 DM oluşumunda değil, aynı zamanda diyabete bağlı komplikasyonlarının gelişiminde de etkisi olan önemli bir çevresel faktördür. Artan bilimsel kanıtlar obez veya fazla kilolu olmanın tip 1 DM'deki rolüne de işaret etmektedir. Obezite, diyabet hastalığının farklı aşamalarında önemli patofizyolojik etkileri ortaya çıkarmaktadır (Chobot, vd., 2018). Bebekken fazla kilo alımı ise daha sonra çocukluk döneminde tip 1 DM gelişmesi açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Ardestani, vd., 2018).

Yüksek bir VKİ ile birlikte değerlendirilen aşırı adipozite, tip 2 DM için en güçlü risk faktörüdür ve insülin direnciyle sonuçlanan birçok metabolik bozukluk ile ilişkilidir (Zheng, Ley ve Hu, 2017). İnsülin direnci varlığında pankreas  $\beta$  hücrelerinin insülin salgılama yeteneğinin azalmasıyla önce BGT, daha sonra tip 2 DM gelişir (Kleinert, vd., 2018). İnsanlar ihtiyaçtan daha fazla besin tükettiğinde, mevcut fazlalık besinler vücutta öncelikle yağ ve glikojen formunda depolanır. Besinlerle alınan fazla glikoz, kasta ve karaciğerde glikojen olarak depolanabilir. Diyet ile alınan ihtiyaçtan fazla yağ ise öncelikli olarak derinin altında ve organların çevresinde bulunan adipositlerde birikir (Malone ve Hansen, 2018; Verma ve Hussain, 2017). İskelet kası, artan glikojen senteziyle sonuçlanan ve insülinle uyarılan durumlarda glikoz alımından sorumlu ana dokudur. Karaciğer; glukoneogenez ve glikojenoliz olaylarını düzenleyerek normal glikoz seviyelerinin korunmasında önemli bir rol oynar. Normalde insülin, karaciğerdeki glikoz üretimini baskılar ve glukoneogenezi kodlayan genleri inhibe eder. İnsülin, yağ hücrelerinde ise hızlandırılmış lipolizi önler. Fazla karbonhidrat ve proteinin tüketilmesi ile endojen insülin salınımı uyarılır, vücuttaki fazla glikoz ise yağ olarak depolanmış olur (Laakso, 2019). İnsülin direncinden tip 2 diyabete doğru ilerleme görülürken obez bireylerde aşırı beslenmeden kaynaklı ortaya çıkan glikoz üretimi ve kronik olarak insülinin aşırı salgılanması ile yağ üretimi ve yağın adipositlerde depolanması için ideal anormal bir ortam sağlanmış olur. Zaman geçtikçe kas hücrelerinin yağ asitlerine aşırı maruz kalması ve pankreas adacık hücrelerinin normal glikoz toleransını devam ettirebilmek için yeterli insülin üretme kapasitesinin de azalması ile tip 2 diyabet meydana gelmiş olur (Malone ve Hansen, 2018). Diyabet hastalığının tedavisinde en sık tercih edilen yöntem olan enerji kısıtlaması, karaciğer ve iskelet kasında insülin duyarlılığını arttırmaktadır. İnsülin salgılanmasındaki bozukluklar, pre-diyabet ve yeni başlayan tip 2 diyabette enerji kısıtlaması ve kilo

kaybı ile giderilebilir (Skyler, vd., 2017). Tıbbi beslenme tedavisinin yanında bireylere yeme farkındalığı kazandırarak davranış değişikliğinin oluşturulması ile vücut ağırlığının denetimi ve buna bağlı yaşam boyu yüksek hayat kalitesi sağlanabilir (Sayın, vd., 2019).

Günümüzde küresel olarak yaşanan şehirleşme ve ekonomik büyüme beraberinde günlük kalori alımında artış ve genel diyet kalitesinde düşüğe yol açan değişiklikleri getirirken fast food tarzı besinlere ve büyük süpermarketlere erişilebilirlik artarken Bu dünya genelinde yüksek kalori içeriğine sahip sağlıksız diyetler, yüksek oranda rafine edilmiş karbonhidratlar, şekerli içecekler, sağlıksız yağlar ve işlenmiş et tüketimi aşırı boyutlara gelmiş ve obezite ile tip 2 DM de salgın seviyesine ulaşmıştır. (Özbayer, Yağcı ve Kurt, 2018; Ley, vd., 2014). Tüketilen besinlerin seçimi obezite ile güçlü bir şekilde bağlantılı olup bu sadece besinin miktarı ile değil, aynı zamanda diyetin içeriği ve kalitesi açısından da ilişkilidir (Oguntibeju, 2019). Yapılan araştırmalara göre diyetin kalitesi, vücut ağırlığından bağımsız olarak diyabetin önlenmesine de katkıda bulunabilir (Ley, vd., 2016). Başlıca klinik araştırmalar, yoğun yaşam tarzı müdahalelerinin diyabet insidansını kontrol gruplarına kıyasla yaklaşık %60 oranında düşürebileceğini göstermiştir (Wang, vd., 2016). Literatürde birkaç diyet modelinin hem tip 2 DM'nin önlenmesi hem de yönetimi için yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu diyet modellerinin ortak noktası yüksek miktarda bitkisel besin düşük miktarlarda hayvansal, yüksek yağlı ve işlenmiş besin içermeleridir (Georgoulis, Kontogianni ve Yiannakouris, 2014). ADA tarafından da önerildiği gibi, tip 2 DM'ye karşı koruyan sağlıklı bir diyet modeli; meyveler, sebzeler, rafine edilmemiş tahıllar, kabuklu kuruyemişler ve baklagiller açısından zengindir (ADA, 2021). Doymuş yağ ile trans yağ içeren besinlerin ve yüksek glisemik indeksli karbonhidratların; doymamış yağlar içeren besinler ve daha düşük glisemik indeksli ve daha yüksek lif içeriğine sahip karbonhidratlar ile değiştirilerek tüketilen yağların ve karbonhidratların kalitesinin iyileştirilmesi de önemlidir. (Wang ve Hu, 2018). DSÖ'ye göre diyabeti önlemek için, doymuş yağ asidi tüketiminin toplam enerji alımının %10'undan daha azı ile sınırlandırılması ve yeterli diyet lifi alımının (günde minimum 20 g) sağlanması gerekmektedir. Basit karbonhidratların tüketiminin ise toplam alınan enerjinin %10'undan daha azına düşürülmesi önerilmektedir (WHO, 2021). Lif içeriği bakımından zengin olan meyve ve sebzeler; flavonoidler, antioksidan bileşikler (karotenoidler, C ve E vitamini), folat ve potasyum kaynağı besin gruplarındandır.

Diyet lifi, karbonhidratların emilimini geciktirme bakımından daha düşük yemek sonrası kan şekeri ve insülin seviyelerine neden olacağından; gelişmiş insülin duyarlılığı, gelişmiş pankreas  $\beta$ -hücresi insülin salgılama kapasitesi ve azalmış tip 2 DM gelişme riski ile ilişkilidir. Ayrıca yüksek diyet lifi alımı; tokluk hissini artırır ve enerji yoğunluğu yüksek besinlerin tüketimini azaltıp diyabet için yerleşik bir risk faktörü olan obezite riskinin azalmasına neden olabilir (Wang, vd., 2016; Sami, vd., 2017). GDM riskini arttıran beslenme faktörleri de tip 2 DM ile benzerdir. Kırmızı et, işlenmiş et, rafine edilmiş tahıllar ve şekerli içeceklerin tüketimini içeren Batı tarzı beslenme modeli ve düşük lifli beslenmeyle birlikte aşırı kilo alımının yüksek oranda GDM ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Dursun ve Kızıltan, 2019; Dirar ve Doupis, 2017).

#### **1.1.4.2. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres, hücrenin doğal antioksidan savunmasının üstesinden gelen reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücre içi varlığından kaynaklanır (Rendra, vd., 2018). Aşırı üretim veya yetersiz uzaklaştırmadan dolayı dolaşımda yüksek seviyelere ulaşan ROS, oksidatif stresi meydana getirir. Ana ROS kaynakları, oldukça kararsız ve reaktif süperoksit radikali ile hidroksil radikali ve daha az reaktif ve daha zayıf olan hidrojen peroksit molekülleridir (Thakur, Kumar ve Kumar, 2017). Genel olarak oksidatif stres, ROS seviyesini yükselten oksidan maddeler ile hücrelerdeki antioksidan maddeler arasında dengesizlik olduğunda ortaya çıkmaktadır (Rendra, vd., 2018). Oluşan oksidatif stres sonucu DNA, RNA, protein ve lipit gibi hücresel bileşenlerin hasara uğraması, yapısı ve işlevlerinin bozulması; bozulmuş enerji metabolizması, değişime uğramış hücre sinyalleme, hücresel işlev bozukluğu ve iltihaplanmaya yol açar (Newsholme, vd., 2016). Tip 2 diyabetin gelişimine dair artan kanıtlar, ROS oluşumu ve oksidatif stresin; insülin direncinin patogenezinin, bozulmuş insülin sekresyonundan ve bozulmuş glikoz toleransından, anormal hepatik glikoz üretiminden ve nihayetinde ortaya çıkan tip 2 DM'den sorumlu olan ana nedensel faktörlerden biri olduğunu ortaya koymuştur (Rehman ve Akash, 2017).

Son yıllarda oksidatif stresten kaynaklı diyabet, kalp-damar hastalıkları ve kanser gibi hastalıkların sık görülmesinden kaynaklı olarak bu hastalıklara sahip bireylerle yapılan birçok çalışmada oksidatif stresi gösteren pek çok belirteç tanımlanmıştır. Reaktif türlerin hücre bileşenleriyle girdikleri reaksiyonlar sonucu oluşan metabolitler,

oksidatif hasar tayininde sıklıkla kullanılan belirteçlerdir. Lipit, protein ve DNA hasarı sırasında oluşan son ürün veya ara ürünler, vücutta veya dokularda meydana gelen oksidatif hasara ilişkin bilgi verebilir. Bu ürünlerin lipitlerle girdiği tepkimelerin sonunda ortaya çıkan lipit peroksidleri, kanda ve idrarda gözlemlenebilen reaktif yan ürünlerin oluşumuna dahil olabilirler (Çetiner ve Rakıcıoğlu, 2020). Hiperglisemik bir durum; oksidatif stres kaynaklı DNA hasar belirteçleri olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), 4-hidroksinonenal (4-HNE), 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiguanozin ve malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyonunun ara ürünlerinin kandaki düzeylerinde artışa yol açabilir; antioksidan enzimlerin kapasitesi (özellikle katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), ve glutatyon peroksidaz (GPx)) ise aktivitelerini düşürebilir (Seyyedebrahimi, vd., 2018; Oguntibeju, 2019).

Oksidatif stres ve inflamasyonun başlaması ile ilgili bilinen mekanizmalardan biri de makrobesinlerin özellikle karbonhidrat ve yağların tüketimidir. Bu besinlerin aşırı tüketilmesi sonucunda tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda görülen glikoz ve lipidlerin dolaşımdaki yüksek seviyeleri; ektopik lipid birikimini indükler ve iskelet kası ile diğer insüline duyarlı dokularda ROS üretimini artırır (Dandona ve Graham, 2018; Newsholme, vd., 2016). ROS oluşumu ve çoklu doymamış yağ asitlerinin sebep olduğu lipid peroksidasyonun artması ve ayrıca hücrel ve moleküler düzeyde iltihaplanmanın görülmesi; güçlü insülin salgılayıcı olan Nükleer Faktör Kappa B'nin (NF $\kappa$ B) bağlanması ve yanı sıra Tümör Nekroz Faktörü-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), İnterlökin-1 Beta (IL-1  $\beta$ ) ve PAI-1 gibi protrombotik faktörleri içeren sitokinlerin salınımını arttıran proinflamatuvar araçların ekspresyonunda da artış görülür (Dandona ve Graham, 2018). Karaciğer ve iskelet kası dokularında veya bağışıklık hücrelerinde görülen kronik inflamasyondan dolayı hücrelerin insüline yeterince yanıt veremiyor oluşu inflamasyonun tip 1 DM ve tip 2 DM'nin ilerlemesinde kilit bir rolü olduğunu kanıtlamaktadır (Newsholme, vd., 2016). Hem deneysel hem de klinik çalışmalardaki artan kanıtlar, kronik inflamasyon ve anormal serbest radikal oluşumunun diyabet sırasında hiperglisemiye bağlı metabolik değişikliklerin ve görülen komplikasyonların ana neden ve sonuçlarından biri olduğunu göstermektedir (Thakur, Kumar ve Kumar, 2017). Çeşitli oksidatif stres kaynaklı diyabetle ilişkili komplikasyonlar arasında nöropati, nefropati, retinopati ve kardiyovasküler komplikasyonlar sayılabilir (Rehman ve Akash, 2017).

Hipergliseminin uzun süreler devam etmesi sonucu oluşumu artan ve diyabet komplikasyonlarının patofizyolojisinde ve oksidatif stres oluşumunda aktif rol oynayan gruplardan biri de glikozların proteinler, lipitler ve diğer makromoleküller ile çapraz bağlanmasıyla ortaya çıkan ileri glikasyon son ürünleridir (AGE'ler) (Çetiner ve Rakıcıoğlu, 2020; Rendra, vd., 2018). Diyabet hastalarında dolaşımdaki glikoz düzeyleri, AGE öncülleri ve oksidatif stres konsantrasyonunun artması nedeniyle AGE oluşumu sağlıklı bireylere göre hızlanmış olur. Tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarının serum ve dokularında AGE düzeyleri yüksek bulunmakta olup yapılan çalışmalar, diyabetik dokularda AGE birikimi ile diyabetik komplikasyonların ilişkili olduğunu açıklamaktadır (Nowotny, vd., 2015). GDM'li bireylerde ise aşırı serbest radikal üretimi; proteinleri, DNA'yı ve lipitleri etkileyerek şiddetli hücre hasarı meydana getirebilirken fetüste oksidatif strese bağlı olarak biyokimyasal anormallikler görülebilmektedir (Dursun ve Kızıltan, 2019).

#### ***a) İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)***

AGE'ler; bağışıklık, endotelial ve epitel hücreler dahil olmak üzere çok çeşitli farklılaşmış hücrelerde bulunan reseptörleriyle bağlanıp ROS üretimini artırarak oksidatif strese ve kronik inflamasyona neden olabilir (Yang, vd., 2019; Angoorani, vd., 2016). Diyabette artan glikoz düzeylerinin doku hasarına yol açtığı mekanizmalar ile TNF- $\alpha$  ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (TGF- $\beta$ ) ve NF- $\kappa$ B gibi sinyal moleküllerinin üretimi artmış olur, nitrik oksit (NO) üretimi ise azalırken sonuç olarak ROS oluşumu gözlenir. Kronik hiperglisemi ile lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın doğrudan glikasyonunun yanı sıra; AGE üretiminde de artış gözlemlenir (Jud ve Sourij, 2019). Aynı şekilde ROS üretimindeki artış da AGE'lerin oluşumunu indükleyebilir, böylece oksidatif stres ile AGE'ler arasında bir kısır döngü oluşturabilir (Yang, vd., 2019).

AGE'lerin üretiminde glikasyon, oksidasyon, karbonilasyon yolları etkili olmaktadır. AGE oluşumunda esas yol, proteinler ve karbonhidratlar arasında; amino asitlerin (lizin, arjinin gibi) serbest amino grupları veya proteinlerin terminal amino grupları ile şekerlerin (glikoz, fruktoz, riboz ve diğerleri) okso grupları arasında meydana gelen Maillard Reaksiyonu'dur (MR) (Vıçıl ve Ulutaş, 2020). Besinlerin içeriğinde yüksek miktarlarda bulunan karbonhidratlar ve proteinler arasında

gerçekleşen MR sonucu AGE'ler meydana gelmektedir (Arslan, vd., 2020). MR; günümüzde gıda endüstrisinde ürünlerin lezzetini, dokusunu, saklanmasını ve güvenliğini arttırmak için yaygın olarak kullanılan işlemler sırasında sıkça ortaya çıkmaktadır (Zhang, Wang ve Fu., 2020). Besinlerin lezzetini ve raf ömrünü arttırmak ve besinlerden kaynaklanan hastalıkları önlemek için besinlerin ısıl işleminden geçmesi gerekmektedir (Arslan, vd., 2020). Çünkü yemek pişirme uygulamaları, insanın evrimi ile birlikte çığ et yemekten düşük ateşte pişirmeye ve daha sonra karamelize etme veya etleri şeker ve baharatlarla koruma gibi yüksek ateşte pişirmeye kadar ilerlemiştir. Izgara, kavurma ve derin kızartma gibi yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilen pişirme teknikleri; yiyecekte istenen lezzet ve dokunun oluşumuna etki ettiğinden tercih edilmektedir (Gill, vd., 2019). Günümüz beslenme modellerinde, çoğu besinin aroma ve renk özellikleri oluşan MR ürünleriyle yakından ilişkilidir. 1912'de Fransız kimyager Louis-Camille Maillard gıdalar üzerine yaptığı araştırmada indirgen şeker moleküllerinin, proteinler ve amino asitler üzerindeki lizin yan zincirleri ve amin grupları ile kimyasal olarak reaksiyona girerek kahverengileşmeye yol açtığını bulmuştur ve tepkime bu nedenle "Maillard Reaksiyonu" olarak adlandırılmıştır (Lin, Wu ve Yen, 2018). Genel olarak, bu tepkime sürecinde üç aşama bulunmaktadır. Glikasyon olarak adlandırılan ilk aşama; geri dönüşümlü ve kararsız bir Schiff bazı üretmek için karbonhidratların; protein, lipid veya nükleik asitlerin amino gruplarına kovalent bağlanmasıyla gerçekleşirken daha sonra, Schiff bazı daha kararlı bir Amadori ürününe dönüşebilir. Amadori ürünleri ise 3-deoksiglikozon (3-DG), glioksal (GO) ve metilglioksal (MGO) içeren yüksek derecede reaktif karbonil türleri (RCS) oluşturmak için dehidrasyona ve yeniden düzenlenmeye tabi tutulup bu bileşikler dikarboniller veya oksoaldehitler olarak da bilinir (Sharma, vd., 2015). MR'nin son adımında nihayet AGE'ler; oksidasyon ve dikarbonillerin özellikle ROS ile etkileşimleri gibi başka kimyasal reaksiyonlar sonucunda meydana gelmiş olur (Jud ve Sourij, 2019). AGE öncülleri olarak adlandırılan dikarboniller; proteinlerin lizin ve arjinin zincirleriyle reaksiyona girerek AGE'leri üretir. (Lin, Wu ve Yen, 2018). AGE oluşumunda reaksiyona giren karbonil grubu genellikle indirgeyici bir şekerdir. AGE oluşumuna disakkaritler (maltoz ve laktoz), oligo- ve polisakkaritlerin yanı sıra pentozları (örneğin ette) indirgeyen monosakkaritler de (glikoz ve fruktoz) katılır (Poulsen, vd., 2013). Doğal olarak oluşan indirgen şekerler arasında dolaşımda yüksek seviyelerde bulunan glikoz; dolaşımda daha düşük seviyelerde bulunan fruktoz, glikoz-6-fosfat veya gliseraldehit-3-fosfatın aksine en yavaş glikasyon oranını sergiler

(Vlassara ve Uribarri, 2014). Dikarbonillerden MGO ve GO'nun hücre içi birikimi oldukça toksiktir, çünkü bu bileşikler güçlü glikasyon ajanları olup AGE oluşumunu hızlandırır (Wetzels, vd., 2017). Yapılan son çalışmalar da MGO'nun bu şekerlere kıyasla 20.000 kata kadar daha reaktif bir AGE öncüsü olduğunu ortaya koymuştur (Guilbaud, vd., 2016; Maessen, Stehouwer ve Schalkwijk, 2015). MGO ve GO; esas olarak hücrelerdeki anaerobik glikolizde oksidatif olmayan mekanizmalar ile veya çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonu ile oluşur (Sharma, vd., 2015; Hellwig, vd., 2018). Dikarbonil gruplarının oluşumu ve bozunma reaksiyonları; gıdalardaki renk, aroma ve özellikle lezzet oluşumuyla bağlantılıdır (Hellwig, vd., 2018; Wang ve Ho, 2012).

Besinlerde yaygın olarak bulunan AGE'ler ve AGE öncüleri; Nε-karboksimetil-lizin (KML), Nε-1-karboksietil-lizin (KEL), pirralin, GO, MGO, imidazolon (3-deoksiglikozon-arginin- imidazolon) ve pentosidin olarak sayılabilir (Fishman, vd., 2018; Demirel ve Yıldırım, 2018). Bugüne kadar 40'tan fazla AGE tanımlanmış ve karakterize edilmiştir (Zhang, vd., 2020). İlk keşfedilen AGE olan KML; en yaygın şekilde üzerinde çalışma yapılan iyi bir AGE belirteçidir (Lin, Wu ve Yen, 2018). KEL, MGO'nun lizin ile reaksiyonundan üretilir ve GO'nun lizin ile reaksiyonundan oluşan KML'nin homoloğudur. Pirralin; lizinin Nε-amino grubunu içeren bir pirol türevidir ve gıda maddelerinde başka bir yaygın AGE olduğu varsayılmaktadır. Pentosidin ise bir lizin ve bir argininin bir pentoz ile birbirine bağlandığı çapraz bağlanan bir amino asittir. Argininin, oksoaldehitler MGO, GO ve 3-DG ile reaksiyonları; MGO'dan türetilmiş hidroimidazolonlar (MG-H1, MG-H2 ve MG-H3), GO'dan türetilmiş hidroimidazolon (G-H1) üretir ve 3- DG'den türetilmiş dihidroksiimidazolin (3DG-H1) oluşturur (Zhang, vd., 2020).

AGE'ler vücutta oksidatif stres veya karbonil stres yani RCS'lerin vücutta metabolize edilemeyip birikmesi yoluyla oluşabilirler. Serbest dolaşımdaki glikozlarla temas eden kollajen gibi uzun ömürlü proteinler; endojen AGE'leri oluştururken eksojen AGE kaynakları ise pişmiş veya işlenmiş yiyecekleri ve içecekleri içeren besin maddeleri ve tütün ürünleridir. İnsan vücudundaki toplam AGE yükü; endojen olarak sentezlenenler, tütün ve hava yoluyla vücuttan alınanlar ve diyet kaynaklı olanların toplamıdır. Eksojen AGE'ler, AGE havuzuna endojen AGE'lerden daha fazla katkıda

bulunurlar ve ayrıca vücutta daha yüksek oranda inflamatuvar yanıtı neden olurlar (Gill, vd., 2019; Bhat, vd., 2019; Navarro, vd., 2014).

Diyetteki AGE'lerin kısmen emildiğine ve vücutta tutulduğuna, bir kısmının ise idrarla atıldığına dair birçok kanıt bulunmaktadır (Stirban ve Tschöpe, 2015). Diyetteki AGE'lerin vücudun AGE havuzuna olan katkısı ilk olarak öğünde AGE alımından sonra serum ve idrardaki KML'nin ölçülmesi ile incelenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda AGE'lerin %10-30'unun emildiği ve bunun sadece %30'unun idrar ile dışarı atıldığı saptanmıştır. Bu elde edilen sonuçlar, diyetteki AGE'lerin önemli bir kısmının vücutta tutulmasının muhtemel olduğunu ortaya koymuştur (Kellow ve Coughlan, 2015; Guilbaud, vd., 2016; Nowotny, vd., 2018). Literatürde insanlar ve hayvanlar ile yapılmış birçok çalışmada diyetle AGE alımı ile dolaşımdaki AGE düzeyleri arasında bir ilişki olduğu ortaya koymuş olup AGE düzeyi yüksek yiyeceklerle beslenmenin dolaşımdaki AGE düzeylerini arttırdığı görülmektedir (Vıcıl ve Ulutaş, 2020; Kim, vd., 2020). AGE'lerin vücutta oluşumu normal metabolizmanın bir parçasıdır, ancak dokularda ve dolaşımda aşırı yüksek AGE düzeylerinin oluşması patojen olabilir (Sharma, vd., 2015). AGE'ler; göz, karaciğer, böbrek, üreme dokuları, beyin, damar sistemi, kas ve kemik dokuları dahil olmak üzere hemen hemen her dokuda birikebilir. Vücutta biriken AGE'lerin patojenik yönü AGE'ler için hücre yüzeyi reseptörüne (RAGE) bağlanarak hücrelerde oksidatif stresi teşvik etme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır. AGE'lerin, RAGE'ler ile etkileşimi birden fazla sinyali aktive eder ve bu da NF- $\kappa$ B düzeyini artırır. s-RAGE ise RAGE'nin iç veya trans-membran kısımlarından yoksun bir RAGE formudur. Bu RAGE formu ayrıca serumda dolaşabilir ve sırayla intrinsik sinyalleri indüklemeyen AGE'leri bağlar, bu da AGE-RAGE etkileşiminin potansiyel olarak engellenmesine yol açar. Hücre yüzey reseptörlerinin; TNF- $\alpha$ , İnterlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin sürekli yukarı regülasyonu gözlenirken; bağışıklık dengesi etkilenir, kronik inflamasyon teşvik edilir, doku hasarı oluşur, doku proteinlerinin fonksiyonel özellikleri değişir ayrıca sayısız hastalığın gelişimi hızlanmış olur (Maher, 2012; Fishman, vd., 2018; Esmaeili, vd., 2021; Lin, Wu ve Yen, 2018). Deneysel diyabetik hayvan modellerinde ve hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastaların vücutlarında AGE oluşum hızının, AGE öncülerinin varlığına paralel olarak önemli ölçüde arttığı raporlanmıştır (Bellier, vd., 2019; Schumacher, vd., 2018; Sergi, vd., 2021). Literatürdeki birçok çalışmada AGE öncüleri GO ve MGO'nun kontrol

grubuna kıyasla diyabetli hastaların kan plazmalarında daha yüksek olduğu saptanmış olup artmış AGE seviyeleri, nefropati ve nöropati gibi birçok mikrovasküler diyabetik komplikasyonla ilişkilendirilmiştir (Schumacher, vd., 2018; Fishman, vd., 2018; Esmaceli, vd., 2021; Lin, Wu ve Yen, 2018). Dolaşımda AGE seviyelerinin yükselmesi; ateroskleroz, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon için de bir risk faktörüdür (Dallak, vd., 2019). Bütün bunlara dayanarak diyetle alınan AGE miktarını azaltarak dolaşımdaki AGE düzeylerinde kalıcı bir düşüş elde etmek ve dolayısıyla AGE ile ilişkili hastalık risklerini azaltmanın mümkün olduğu varsayılmaktadır (Lotan, vd., 2020).

AGE'ler; besinlerin pişirilmesi, işlenmesi ve depolanması sırasında meydana gelen MR sonucunda oluşmaktadır. Besinlerin sahip oldukları AGE düzeyleri; protein, yağ ve karbonhidrat içeriklerine bağlı olarak (protein > yağ > karbonhidrat) değişmekte olup bunun yanı sıra AGE düzeylerine ağırlıklı olarak etki eden faktörler arasında tercih edilen pişirme sıcaklığı ve yöntemi bulunmaktadır. (Uribarri, vd., 2015; Sergi, vd., 2021). Sıcaklıktaki bir artış MR hızını artırırken; pişirme sırasında azalan nem, artan pH ve kısa bir süre içinde yüksek sıcaklıkların uygulanması da doğal olarak AGE oluşumunu hızlandırmaktadır (Kellow ve Coughlan, 2015). Kuru ısıda pişirilen veya kızartılan besinlerdeki AGE miktarı, buharda pişirilen veya kaynatılan besinlerden daha yüksek olduğu için modern diyetler; AGE içeriği bakımından zengin kabul edilmekte olup modern diyetlerin AGE düzeylerine büyük ölçüde katkıda bulunan besinler arasında ısıl işlem veya alkalin işlem görmüş tahıl bazlı ürünler (bisküviler, unlu mamuller ve kahvaltılık tahıllar), süt tozu ve peynir, kavru olarak veya kızartılarak pişirilmiş et, tavuk veya balık, yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren gazlı alkolsüz içecekler, AGE'leri ve bunların karbonil öncüllerini kolaylıkla ürettiklerinden alkollü içecekler ve fermente gıdalar gösterilmektedir (Sukino, vd., 2018; Snelson ve Coughlan, 2019).

Uribarri ve meslektaşlarının yapmış oldukları çalışmalarla hazırladıkları veritabanı, besinlerin AGE düzeylerini tahmin etmek için değerli bir kaynak olup diyet ile AGE alımının nasıl azaltılacağına dair önerileri içermektedir (Stirban ve Tschöpe, 2014). 549 besinin KML analizini içeren veri tabanı, KEL ve MG-H1 gibi diğer AGE'leri KML'ye paralel olarak analiz ederken; bu ürünlerin miktarlarının besinlerde farklılık gösterdiği tespit edilmiş olup çalışmada ayrıca MGO türevlerinin miktarı da belirlenip

seçilen besinlerde daha yüksek konsantrasyonlar gösterdiği saptanmıştır. KML'de olduğu gibi, protein ve yağ oranı yüksek yiyecekler, karbonhidrat açısından zengin yiyeceklerden daha yüksek miktarlarda MGO içermektedir. Gram ağırlık başına daha fazla yağ içeren et grubun ise en yüksek AGE düzeylerine sahip besin grubu olarak göze çarpmaktadır. Tam yağlı Amerikan Peyniri ve parmesan gibi daha yüksek yağ içeren ve yılanmış peynirler; yağı azaltılmış mozzarella, %2 yağ içeren cheddar, köy peyniri gibi daha düşük yağ içeren besinlere göre daha fazla yüksek AGE miktarına sahiptir. En yüksek AGE düzeyleri; tereyağı, krem peynir, margarin ve mayonez gibi yüksek yağlı besinler ve ardından kuruyemişlerde tespit edilmiştir.

Et ve yağ gruplarına kıyasla, karbonhidrat grubundaki besinler genellikle daha yüksek su içeriği veya daha yüksek antioksidan ve vitamin seviyelerine sahip olmaları nedeniyle daha düşük miktarlarda AGE içermekteyken karbonhidratlar arasında görülen en yüksek AGE seviyeleri; kraker, cips ve kurabiye gibi kuru ısıyla işlenmiş besinlerde gözlemlenmiştir. Bunun nedeni muhtemelen kuru ısı işlem sırasında AGE miktarına önemli oranda katkıda bulunan tereyağı, sıvı yağ, peynir, yumurta ve fındık gibi bileşenlerin eklenmesidir. Tahıl, ekmeke, sebze ve meyveler, süt ve kurubaklagil grupları yağ ilavesi yapılmadığı sürece en düşük AGE düzeylerini gösteren besinler arasında kabul edilirken yoğurt, puding ve dondurma gibi yüksek nem içeriğine sahip sütlü besinler de beklenildiği gibi diğer besinlere kıyasla düşük AGE düzeylerine sahiptirler (Uribarri, vd., 2010)

Vlassara ve Uribarri (2014) tarafından yapılan çalışmada sağlıklı deneklerin tahmini diyetle AGE alım düzeyleri ortalama olarak 15.000 AGE kU/gün olarak hesaplanmıştır.

Klasik kromatografik ve immünokimyasal yöntemler dahil olmak üzere AGE'leri analiz etmek için bir dizi analitik yaklaşım bulunmaktadır. Yaygın kromatografik yöntemler arasında ultraviyole veya floresan saptama (FLD) ile yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve tandem kütle spektrometresi tespiti (MS/MS) ile ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC-MS/MS) olup bunlara ek olarak, gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ve immünoassay olarak enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) de kullanılır. Karşılaştırıldığında, LC-MS / MS ve UPLC-MS / MS, herhangi bir türevlendirme aşaması olmaksızın yüksek bir hassasiyet sağladığından besinler ve biyolojik örneklerin AGE seviyelerinin belirlenmesinde

yaygın olarak kullanılmaktadır. Öte yandan ELISA, spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak KML ve MG türevleri gibi diyet AGE'lerinin ölçümü için geliştirilmiş olup ELISA için sonuçlar, AGE ünite birimi / 100 g gıda olarak rapor edilirken; LC-MS / MS'den elde edilen kantitatif sonuçlar, konsantrasyonlar şeklinde ifade edilir (mg / kg gibi). Sonuç olarak, iki yöntemi doğrudan karşılaştırmak zordur. ELISA ile tespit edilen miktarların daha yüksek seviyelerde bulunma sebebi, ELISA yönteminin sadece AGE'lere özgü olmaması, tüm MR ürünlerini hedeflemesi olabilir. Ancak tespit hızı nispeten daha hızlıdır ve bu nedenle çok sayıda numuneyi taramak için kullanılabilir. Genel olarak HPLC ve GC-MS, yüksek hassasiyet ve kolay çalışma avantajına sahiptir ancak GC-MS kullanıldığında numunelerin türevlendirmeye ihtiyacı olduğundan bu, türevlerin kararsızlığıyla sonuçlanabilir (Zhang, vd., 2020; Wei, Liu ve Sun, 2018; Nowotny, vd., 2018).

AGE'lerin neden olduğu komplikasyonları inhibe etmeye yönelik terapötik strateji, vücutta AGE birikiminin azaltılması veya birikiminin inhibe edilmesine yönelik olmalıdır. Aminoguanidin, en iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan AGE inhibitörüdür. Metformin ve piridoksamin gibi birkaç sentetik organik bileşiğin de aminoguanidin gibi çok iyi karbonil yakalama kapasitelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Tiamin ve benfotiamin, serbest radikal yakalayıcı ajanlar (karnosin, flavonoid bakımından zengin bitki özleri, kurkumin) ve şelatlama özellikli AGE inhibitörleri (karnozin, servastatin, temokaprilat, tenilsetam, piridoksamin gibi), anti-glikasyon özelliklerine sahip enflamatuar ilaçlar (örn. tenilsetam, diklofenak, aspirin), AGE inhibisyon aktivitesine sahip renoprotektif ilaçlar (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjyotensin-II reseptör blokerleri, hidralazin) da AGE'lerin oluşumunu inhibe eden maddeleri içerir. Diyetle alınan AGE miktarlarını azaltmak için ise AGE bakımından zengin yiyecekler, AGE içeriği düşük yiyeceklerle değiştirilmelidir. MR ve dolayısıyla AGE oluşumunu hızlandırdıklarından dolayı; besinlerin işlenmesi ve pişirilmesinde yüksek sıcaklıklar, düşük nem ve alkali pH tercih edilmemelidir. Diyete meyve ve sebzelerden elde edilebilecek, karbonil yakalama düzeyi yüksek antioksidanların eklenmesi de kullanılabilir diğer bir yöntemdir (Stirban, Gawlowski ve Roden, 2013; Sowndharrajan, vd., 2018; Bellier, vd., 2019; Riberio, vd., 2019)

### ***b) Malondialdehit (MDA)***

Vücutta oluşan oksidatif stres sonucu ROS üretiminin hızla artışı; hücresel organellerin, DNA'nın ve enzimlerin hasar görmesine ve ROS saldırısı için önemli bir hedefi temsil eden biyomoleküllerden lipidlerin peroksidasyonunun artmasına neden olabilir (Bacanlı, vd., 2017; Hilary, vd. 2017). Serbest radikaller, lipid peroksidasyonunu indüklemek için PUFA'lara saldırırken PUFA'ların parçalanmasıyla hücre zarının akışkanlığında değişiklikler meydana gelir ve nihayetinde hücre hasarı ve parçalanması gerçekleşerek doku hasarı görülür (Al-Gubory, vd., 2015; Omodanisi, Aboua ve Oguntibeju, 2017). PUFA'ların serbest radikal saldırısına uğramasıyla ketonlar, alkoller ve aldehitler gibi ikincil ürünlere kolayca ayrılan hidroperoksitler gibi birincil oksidasyon ürünleri ortaya çıkmış olur (Sobral, vd., 2020). Lipid peroksidasyon ürünleri olan aldehitler, ketonlar, alkoller, asitler ve hidrokarbonlar; lezzet, renk ve dokuda istenmeyen değişikliklere ve besinlerin besin değerlerinde azalmaya sebep olarak besinin genel kalitesini kötüleştirir (Jung, Nam ve Jo, 2016).

Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak hücre zarında görülen önemli değişiklikler birçok hastalığın patogenezinde rol oynar. Bu reaksiyonlar, lipid fonksiyonlarında değişikliğe neden olarak metabolik ve nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Yapılan birçok çalışmada; tip 2 diyabet, obezite, metabolik sendrom ve BGT olan kişilerde artmış lipid peroksidasyonu gözlemlenmiştir (Bouhajja, vd., 2017). MDA ve HNE; DNA ve proteinlerle eklentiler oluşturduğu bilinen, yağ asitlerinin oksidasyonundan türetilen reaktif aldehitlerdir (Hilary, vd., 2017; Smriti, vd., 2015). MDA'nın mutajenitesi ve karsinojenitesi hayvanlarda olduğu kadar memeli hücrelerinde de doğrulanmıştır (Bussche, vd., 2014). MDA geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak proteinler ve fosfolipidlerle tepkimeye girmektedir. Özellikle kardiyovasküler sistemdeki kollajen, MDA'nın aracılık ettiği çapraz bağlar ile sertleşmekte ve yeniden yapılanmaya karşı dirençli hale gelmektedir (Hacığlu ve Bahtiyar, 2019). Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda yüksek MDA düzeylerinin glikozu uyaran insülin sekresyonunu engellediği gösterilmiştir (Bouhajja, vd., 2017).

Lipid peroksidasyonuna maruz kalan hücrelerde bu reaksiyonun aşamalarının yan ürünlerinden ve oksidatif stres göstergelerinden biri olan MDA seviyelerinde artış görülmektedir (Hilary, vd., 2017; Smriti, vd., 2015). Eritrositlerin, zarlarındaki yüksek lipid içeriği ve demir ve bakır gibi geçiş metallerinin varlığından dolayı bu tür oksidatif hasara maruz kalma olasılıkları daha yüksektir (Hilary, vd., 2017). Obezler, hipertansif hastalar, tip 2 ve gestasyonel diyabet hastalarının eritrositlerinde MDA konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Arribas, vd., 2016; Ahmad, vd., 2013; Bouhajja, vd., 2017; Gunawardena, vd., 2019). Ayrıca diyabetik hastalarda yüksek MDA düzeylerinin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Hacıoğlu ve Bahtiyar'ın (2019) yapmış olduğu çalışmada komplikasyonları bulunan diyabetik hastalarda MDA seviyelerinin daha yüksek olduğu belirtilmiş olup diyabetli bireylerde; protein glikasyonundan dolayı lipid peroksidasyonunun artmış olabileceği varsayılmaktadır. Kan ve idrardaki MDA ve HNE seviyelerinin; sindirim sırasındaki lipid peroksidasyondan dolayı diyet faktörlerinden oldukça etkilendiği kabul edilmektedir (Sobral, vd., 2020; Steppeler, vd., 2016). Bu nedenle literatürde bulunan çalışmalarda nispeten yüksek PUFA ve hem pigment içeriklerine sahip olan ve oksidatif reaksiyonların gelişmesine açık olan et ve et ürünlerinin MDA içerikleri tespit edilirken yapılan çalışmalarla genelde sindirim sırasında MDA düzeylerinin arttığı ortaya konmuştur (Soglia, Baldi ve Petracci, 2020; Sobral, vd., 2020). Besinlerdeki MDA içeriği tespiti için genellikle iyi bir hassasiyet göstermesinden dolayı tiyobarbitürik asit (TBA) testi kullanılmaktadır. İki TBA molekülü asidik koşullar altında bir MDA molekülü ile reaksiyona girer ve MDA-TBA eklentisi, 532-535 nm'de bir spektrofotometre üzerinde tespit edilebilen pembe / kırmızı bir kromojen oluşturur. MDA, asetonitril ilave edilen et ürünlerinden ekstrakte edilerek UV / VIS detektörü ile HPLC ile doğrudan ölçülür (Jung, Nam ve Jo, 2016).

Doymamış yağ oranı ve toplam yağ içeriği düşük olan besinlerin tüketimiyle gastrointestinal sistemde nispeten düşük seviyelerde aldehitler ve MDA oluşacağından bu besinlerin tercih edilmesi önerilmektedir (Steppeler, vd., 2016). Polifenoller, flavonoidler, flavonoller, vitaminler, glukasyon,  $\alpha$ -tokoferoller,  $\beta$ -karoten ve karotenoidler gibi antioksidan kaynağı fitokimyasalların oksidatif stresin sebep olduğu hasarı temizleyip, MDA seviyelerini düşürebileceği bilinmektedir (Omodanisi, Aboua ve Oguntibeju, 2017). Besinlerin antioksidan içeriklerinin yanında tuz içerikleri ve

kullanılan pişirme yöntemi de MDA düzeyine etki etmektedir (Steppeler, vd., 2016). Örneğin, Sobral ve arkadaşları (2020) yapmış oldukları çalışmada çiğ etin, pişmiş etten; kekik ilavesi yapılarak antioksidan seviyesi yükseltilmiş etin, normal etten daha düşük MDA seviyelerine sahip olduğunu bildirmiştir.

### **1.1.5. Diyabetin Tam Kriterleri**

#### **1.1.5.1. Fiziksel Bulgular**

Genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkan ve vücudun yeterli insülin üretemediği tip 1 diyabette görülen yaygın semptomlar: polifaji (aşırı yeme), poliüri (sık idrara çıkma) ve polidipsi (aşırı yeme)'dir. Hastalık yetişkinlikte ise kilo kaybı ve poliüri semptomlarıyla kendini gösterir (Dariya, vd., 2019; Cervino, vd., 2019). Tip 1 DM'li hastalarda bu semptomlar çoğunlukla birkaç hafta içinde gelişerek hızla ilerken bu nedenle diyabetin acil ve ciddi bir komplikasyonu olan diyabetik ketoasidoz (DKA) ile hastaneye başvuran hastaların oranı ise yaklaşık %20 olarak hesaplanmıştır.

Tip 2 diyabetli olup, kan şekeri yüksek olan kişilerde ise;

- Poliüri,
- Polidipsi,
- Polifaji,
- Ağız kuruluğu,
- Cilt yaralarının geç iyileşmesi,
- Kuru ve kaşıntılı bir cilt,
- Sık sık enfeksiyon gelişmesi,
- Ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma görülür.

Ancak bu semptomlar zaman içinde ve yavaş yavaş ortaya çıkar. Tip 2 diyabeti olan hastalarda genellikle başlarda belirti görülmeyebileceğinden dolayı hastalık, gerçek başlangıcından yıllar sonra fark edilebilir; hatta bazen diyabete bağlı komplikasyonlar geliştiğinde ancak tanı konabilir (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021).

### 1.1.5.2. Biyokimyasal Parametreler

Risk değerlendirmesine göre asemptomatik ve klinik bulguların bazılarına sahip olan semptomatik hastalara bazı testler yapılarak diyabet için kesin tanı konulabilir. Bunun için bireyin kan glikoz seviyesinin belirli bir değere eşit veya üzerinde olması gerekir. ADA'ya göre diyabet veya prediyabet; Açlık Kan şekeri (AKş), Standart (75 gram glikozlu 2 saatlik) Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT), ve glikozillenmiş hemoglobın A1c (HbA1c) gibi Tablo 1.2'de listelenen plazma kriterlerine göre teşitis edilir. Kesin diyabet tanısı konulmadan önce testler muhakkak tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. Bu testlerin bireyler için 3-6 ayda bir tekrarlanması tavsiye edilmektedir (ADA, 2021).

**Tablo 1.2: Diyabetin Tanı Kriterleri**

Test	Sonuç	Tanı
AKş	100 mg/dL	Normal
	100-125 mg/dL	BGT
	126 mg/dL	Test tekrarlanarak tanı kesinleştirilmelidir.
OGTT (75 gram glikoz yüklemesinin 2. saati)	139 mg/dL	Normal
	140-199 mg/dL	Gecikmiş Glikoz Toleransı
	200 mg/dL	Test tekrarlanarak tanı kesinleştirilmelidir.
HbA1C	%5,4	Normal
	%5,5-6,4	Gizli şeker için yüksek riskli. Diğer kriterlere bakılmalıdır
	%6,5	Test tekrarlanarak tanı kesinleştirilmelidir.

AKş: Açlık; testten en az 8 saat önce su dışında yiyecek ve içecek alımının olmaması anlamına gelmektedir (Khan, vd., 2019).

OGTT: Bir hastanın 75 g glikoz içeren bir glikoz şurubu solüsyonunu tüketmesi ve 2 saatlik plazma glikozunu belirlemek için bir kan testi yapılmasıdır. 2 saatlik OGTT, 10-12 saatlik bir gece açlığından sonra yapılmalıdır (Chen, Aguirre ve Hannon, 2018)

HbA1c: Glikoza bağlı glikatlanmış hemoglobin olarak tanımlanır. Bu yöntem ile hemoglobin seviyeleri bir laboratuvar testi yoluyla ölçülmektedir. HbA1c, yaygın olarak ortalama kan şekeri konsantrasyonlarının bir göstergesi olarak kabul edilmiş olup diyabet kontrolünün sağlanmasında etkili bir rol oynar. Esasında önceki 2-3 aya ait ağırlıklı ortalama plazma glikoz seviyesini yansıtmaktadır (Ding, vd., 2018).

GDM tanısı için ADA, 2011 Bakım standartlarında Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) önerisine dayanarak, gebeliğin 24.-28. haftalarında, önceden diyabeti olmayan tüm hamile kadınlara 75 g OGTT uygulanmasını önermektedir. Tablo 1.3'te belirtilen bu kılavuzdaki öneriler 2013 yılından itibaren DSÖ tarafından da benimsenmiştir. Bireylerde tablodaki değerlerden herhangi biri ile karşılaştırılması durumunda GDM tanısı konmalıdır (Koning, vd., 2017).

**Tablo 1.3: GDM Tanı Kriterleri**

Test	Sonuç
AKŞ	92 mg/dL
1. Saat Plazma Glikozu	180 mg/dL
2. Saat Plazma Glikozu	153 mg/dL

### **1.1.6. Diyabetin Komplikasyonları**

Önemli morbidite ve mortaliteden sorumlu tutulan diyabet komplikasyonları tip 1 veya tip 2 diyabetli hastalarda yaygın olarak görülmekte olup temel olarak akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır (Papatheodorou, vd., 2018).

#### **1.1.6.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları**

Diyabetli hastalar, yaşamları boyunca çok defa acil önlem alınması veya tedavi uygulanması gereken durumla karşı karşıya kalabilmekte olup tedavideki bütün gelişmelere rağmen diyabetin akut komplikasyonları yine de mortalite sebebi

olabilmektedir. Diyabetin akut komplikasyonları üç ana başlık altında toplanabilir: Hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz (Türkiye Diyabet Programı, 2020)

a. Hipoglisemi: Diyabetik hastalarda ortaya çıkan düşük kan şekeri seviyesi olan hipoglisemi diyabet tedavisi sırasında tehlikeli olabilecek bir komplikasyon olup insülin tedavisinin en yaygın ve ciddi yan etkisi olarak kabul edilmektedir. (Li, vd., 2020).

ADA hipoglisemiyi plazmadaki glikoz seviyesinin 70 mg / dL'nin altında olması olarak tanımlarken kan şekerinin mutlak değerinden ziyade ortaya çıkan semptomların derecesine göre sınıflandırmaktadır.

1. Şiddetli hipoglisemi: Karbonhidrat alımı, glukagon veya diğer glikoz formlarının uygulanması veya diğer tedavi edici eylemleri yapabilmek için başka bir kişinin yardımını gerektiren bir durumdur.

2. Belirlenmiş semptomatik hipoglisemi: Hastanın tipik hipoglisemi semptomlarını yaşadığı ve semptomlar görülürken ölçülen glikozun 70 mg / dL'den az olduğu bir durumdur.

3. Asemptomatik hipoglisemi: Tipik bir hipoglisemi semptomu olmaksızın ölçülen plazma glikoz düzeyinin 70 mg / dL'den az görülmesidir (ADA, 2021).

Hipoglisemi kısa vadeli ve uzun vadeli problemlere sebep olabilir. Hipogliseminin semptomları rahatsız edicidir ve günlük fonksiyonları bozabilir. Hipoglisemi belirtileri hastadan hastaya değişiklik göstermekte olup beyindeki glikoz eksikliğinin doğrudan sonucu olarak diyabetli hastalar hipoglisemi durumunda genellikle sinirli hissetmenin yanında aç, terli ve endişeli olurlar. Kafa karışıklığı, yorgunluk, görme yetersizliği halsizlik, konuşma bozukluğu yanında koma gibi daha şiddetli semptomlar görülebilir ve hatta hipogliseminin sonu ölüme kadar gidebilir (Tourkmani, vd., 2018; Ortiz, 2017; Freeland, 2017). Tip 1 ve tip 2 DM'li hastaların %30'u insüline bağımlı olup insülin ve sülfonilüreler gibi glikoz düşürücü ilaçlar, kanda insülin düzeylerini yükselterek hipoglisemiye neden olur. Bunların yanı sıra düzensiz yemek saatleri ve düzensiz besin alımı, öğünlerin atlanması, aşırı alkol alımı, glikoz düşürücü ilaç kullanımı veya yorucu egzersizler hipoglisemiye neden olan faktörler arasındadır (Li, vd., 2020; Freeland, 2017; Silbert, vd., 2018). Uzun süreli çalışmalarda tekrarlayan hipogliseminin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla bağlantılı olduğu

ve artmış kardiyovasküler hastalık riskine sebep olduğu gözlemlenmiştir (Tourkmani, vd., 2018).

Hipoglisemi tedavisinde yaygın olarak "15 kuralı" uygulanmaktadır. 15 g karbonhidrat tüketimini takiben 15 dakika içinde kan şekeri tekrardan ölçülmelidir. Bu uygulama, plazma glikozu 70 mg/dL'ye çıkana kadar 15 dakikada bir tekrarlanmalıdır. Yüksek yağ veya protein içeren besinler glikozun emilimini yavaşlatacağından bu durumlarda saf glikoz tüketimi tercih edilmelidir. Diyabetli hastanın hızlı etkili karbonhidrat kaynağını yutamayacağı şiddetli hipoglisemi vakalarında intravenöz dekstroz veya glukagonun intramusküler enjeksiyonu gerekli olmaktadır (Ortiz, 2017; Freeland, 2017).

Hipoglisemiyi önlemenin ilk adımı; bu olaylar açısından en yüksek riske sahip hastaları belirlemek, onlarla bu duruma katkıda bulunan ve/veya şiddetlendiren faktörler konusunda görüşme yapmak ve bu riskleri azaltmak için stratejiler belirlemektir (Silbert, vd., 2018). Hastanın hipoglisemi semptomları konusundaki farkındalığının artması hastalığını kendi kendine yönetme yeteneğini artırabilir (Tourkmani, vd., 2018).

b. Diyabetik ketoasidoz (DKA): Göreceli veya mutlak bir insülin eksikliğinden veya hiperglisemi, dehidrasyon, glikozüri ve değişen şiddette hiperosmolariteye yol açan glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonları gibi karşı düzenleyici hormonların kandaki düzeylerinin yükselmesinden kaynaklanan DKA; metabolik asidoz, hiperglisemi ve ketozis üçlüsü ile karakterizedir (Tran, vd., 2017). Özellikle aşırı hiperglisemi DKA'nın en önemli sebebidir (Melmer ve Laimer, 2016). İnsülin eksikliğinden kaynaklı olarak hormona duyarlı lipaz aktivitesinde artış görülürken trigliserid parçalanması ve serbest yağ asitlerinin dolaşımında artması ise; karaciğerde keton cisimcikleri yapımının artmasına ve ketonların dolaşıma dahil olmasına neden olur (Dhatariya, 2019).

DKA, büyük ölçüde önlenabilir olmasına rağmen diyabetli hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Harding, vd., 2019). Özellikle tip 1 DM'li hastalar ketoasidoz ile tanı alırlar (Boles, Kandimalla ve Reddy, 2017). Tip 1 DM'li çocuk ve ergenlerde DKA insidansı da yüksek olmaya devam etmektedir (Harding, vd., 2019). Sepsis, ishal, bulantı, kusma ve travma gibi gastrointestinal semptomların varlığı DKA

gelişimini hızlandırır. Stres hormonlarının kanda yükselmesi; hiperglisemi ve hiperketonemiye şiddetlendirirken hasta komaya kadar gidebilir. Tedavinin temelini sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak ve insülin takviyesi oluşturmaktadır. (Uçar ve Saka, 2016).

c. Laktik asidoz: Dokularda oksijen yetersizliği oluşması durumunda karbonhidrat metabolizmasında bozukluk ve bazı ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan ağır bir metabolik asidoz şeklidir (Foucher ve Tubben, 2020). Genellikle tip 2 DM'nin birinci basamak tedavisinde kullanılan metforminin tehlikeli bir yan etkisi olarak meydana gelmektedir (Aharaz, vd., 2018). Çok yüksek laktat seviyeleri septik şok ve daha sonrasında yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir. Tedavide anahtar, erken teşhistir. Laktik asidozun ortaya çıkış nedenine göre de gerekli tedavi sırası takip edilmelidir (Foucher ve Tubben, 2020).

#### **1.1.6.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları**

Diyabetin kronik komplikasyonları; mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler (koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve inme) komplikasyonlar olarak iki ana başlık altında incelenebilir. Bu komplikasyonların dışında psikolojik problemler, alt ekstremite amputasyonları ve kanser de tip 1 ve tip 2 diyabetle yüksek oranda ilişkilidir (Groener, vd., 2017; Harding, vd., 2019).

##### ***a) Mikrovasküler Komplikasyonlar***

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemiden kaynaklı kronik komplikasyonların çoğu genelde yaygın olarak görülmekle birlikte mikrovasküler komplikasyonların prevalansı çok daha yüksektir (Papatheoderou, vd., 2018).

a. Diyabetik Retinopati: Tip 1 DM'de en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur (Melmer ve Laimer, 2016). Diyabetik retinopati, dünya çapındaki körlüğün en yaygın nedeni iken hiperglisemi, yüksek kan basıncı ve dislipidemi; retinopatinin gelişimi ve ilerlemesi için iyi bilinen risk faktörlerindedir. Kan-retina bariyerinin bozulmasıyla tetiklenen makulada retina altı ve retinal sıvı birikimine bağlı olarak makulanın şişmesi veya kalınlaşması ile oluşan diyabetik makula ödemi genellikle görme kaybının en önemli nedenidir. (Faselis, vd., 2020). Diyabetik retinopati, şu anda dünya çapında

yaklaşık 100 milyon kişiyi etkilemektedir (Duh, Sun ve Stitt, 2017). Yapılan birçok çalışmada gelişmekte olan ülkelerde diyabetik retinopati prevalansı gelişmiş ülkelere oranla daha yüksek olarak gözlemlenmektedir (Sabanayagam, vd., 2018). 1990 ile 2010 yılları arasında retinopati ile ilgili görme bozukluğu ve körlüğün sırasıyla %64 ve %27 arttığını gösteren tahminlere göre diyabetik retinopati giderek artan bir sağlık yükü haline gelmektedir (Duh, Sun ve Stitt, 2017). Hipergliseminin retinal mikrovasküler hasarın patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünüldüğünden, sıkı glisemik kontrol retinopatinin kontrolü için önemlidir (Wang ve Lo, 2018). ADA Kılavuzuna göre, göz muayenesi tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan sonra beşinci yılda başlamalı; tip 2 diyabetli hastalarda ise iyi glisemik kontrol durumunda her 1 ila 3 yılda bir muayene tekrarlanmalıdır (ADA, 2021).

b. Diyabetik Nefropati: Popülasyona bağlı olarak diyabetli hastaların %20-%40'ında görülen diyabetik nefropati, diyabetin yaygın bir mikrovasküler komplikasyonu olup dünyada kronik böbrek yetersizliğinin en önemli nedeni olarak bilinmektedir (Sulaiman, 2019). Nefropati; böbrekte glomerüler filtrasyon hızı kaybı, albüminüri (idrarda albümin atılımı >300 mg/gün) ve glomerüler hasar ile karakterizedir (Ardestani, vd., 2018). Albüminüri ile kalp damar hastalığı (KVH) arasında önemli bir ilişki bulunmakta olup albüminüriyi düşürmeye yönelik girişimler, kalp sağlığını koruma üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (Faselis, vd., 2020). Nefropati hastalarının tedavisi kardiyovasküler riski azaltma, glisemik kontrolü sağlama, kan basıncı kontrolü sağlama ve renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) inhibisyonu olarak dört ana alana ayrılmaktadır. Terapiye yönelik öneriler, bir RAS bloke edici ajanın kullanımına bağlı olarak HbA1C konsantrasyonunu < % 7 ve kan basıncını < 140/90 mm Hg olarak hedeflemeyi içermekte olup diyabetik nefropati için en iyi kanıta dayalı tedavi ise RAS bloke edici bir ilaçla yapılan tedavi olarak kabul edilmektedir (Umanath ve Lewis, 2018). Hastalığın evresine göre kişiselleştirilmiş bir diyet planının; hastanın hayatta kalma süresini uzatırken yaşam kalitesi üzerinde de büyük bir etkisi olacağı için diyabetik nefropati tedavisinin önemli bir parçası olduğu düşünülmektedir (Suleiman, 2019).

c. Diyabetik Nöropati: Ayak parmaklarını innerve eden en uzun sinirlerle başlayan ve ilerleyen sinir yaralanmasıdır. Görülen yaygın semptomları arasında; alt ekstremitelerde başlayan uyuşma, karıncalanma, ağrı ve güçsüzlük olarak sayılabilir

(Callaghan, vd., 2020). Nöropatinin en yaygın nedeni diyabet olarak kabul edilirken nöropatinin ağrıya, azalmış hareketliliğe neden olduğu, hatta amputasyondan ölüme kadar gidebildiği bilinmektedir. Diyabetik nöropatinin tanısı, diyabetin başlamasından sonra birkaç yıl sessiz kaldığı için zorlu olabilmektedir (Dewanjee, vd., 2018). Genel popülasyonun %8'inden fazlasında periferik nöropati vardır ve bu sayı 40 yaş ve üzerindeki bireylerde %15'e kadar yükselebilmektedir (Feldman, vd., 2017). Hiperglisemi, diyabet süresi ve genetik faktörler bu komplikasyon riskini artırabilir (Ardestani, vd., 2018). Onlarca yıldır yapılan araştırmalara rağmen, iyileştirilmiş yaşam tarzı ve diyabet kontrolü dışında nöropati tedavisi için hastalığın seyrini değiştiren tedavi yöntemi yoktur (Feldman, vd., 2017). Daha sıkı glisemik kontrolün nefropatide olduğu gibi hastalığın ilerleyişini durdurmada etkili olabileceği vurgulanmaktadır (Maric-Bilkan, 2017).

#### ***b) Makrovasküler Komplikasyonlar***

Makrovasküler komplikasyonlar, diyabetik hastalarda ortaya çıkan bir grup büyük kan damarı hastalıklarını içerir (Ardestani, vd., 2018).

a. Koroner Kalp Hastalığı (KKH): KKH, tip 1 ve tip 2 DM'li kişilerde morbidite ve mortalitenin önde gelen sebebi olmaya devam etmektedir (Schmidt, 2019). Hem tip 1 DM'li hastalarda (%44) hem de tip 2 DM'li hastalarda (%52) önde gelen ölüm nedeni olarak kabul edilirken DSÖ'nün 64 yaşından büyük yetişkinler arasında diyabete bağlı ölümler üzerine yaptığı çalışma, diyabetlilerin üçte ikisinden fazlasının kalp hastalıklarından hayatını kaybettiğini göstermiştir (Htay, vd., 2019). Diyabetik bireyler, diyabeti olmayanlara kıyasla önemli KKH olayları nedeniyle iki ila dört kat daha fazla hastaneye yatma riskine sahiptir (Faselis, vd., 2020). Tip 2 DM'li hastalarda daha fazla arteriyel sertlik ve oksidatif stres yoğunluğundan kaynaklı vasküler endotel hücre disfonksiyonu bildirilmiş olup diyabet; KKH için eşlik eden cinsiyet, hipertansiyon, etnik köken ve sigara öyküsü gibi geleneksel KKH risk faktörlerinden bağımsız olarak her iki durumdan da daha fazla arteriyel sertlik ile ilişkilidir (Strain ve Paldanius, 2018). Yapılan çalışmalarda glisemik kontrolün sağlanmasının yanısıra statin kullanımı ve kan basıncı kontrolü kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada önemli bulunmuştur (Rawshani, vd., 2017). Yüksek kalitede beslenme, kilo yönetimi, orta ila şiddetli fiziksel aktivitede bulunma, kolesterol ve kan lipidleri düzeylerine

dikkat etme, ölçülü olarak alkol tüketme ve sigara içmeme dahil olmak üzere sağlıklı yaşam tarzı davranışları; genel popülasyonda daha düşük kardiyometabolik hastalık ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (Newman, vd., 2017).

b. Periferik Arter Hastalığı (PAH): PAH, periferik arterlerin daralması anlamına gelmektedir ve KAH için de bir risk faktörüdür (Saleh, vd., 2018; İnampudi, vd., 2018). Diyabetin en önemli komplikasyonlarından olan PAH ile ilgili yapılan çalışmalar, 65 yaş ve üstü hastalar arasında diyabetik hastaların 2.5 kat daha yüksek riske sahip olduğunu göstermiş olup ayak bileği-kol indeks ve travmatik olmayan alt ekstremitte komplikasyonu ile değerlendirilen PAH ile ilgili mevcut veriler genellikle amputasyona odaklanır (Huang, vd., 2017; De Ferranti, vd., 2014). Çoğu durumda PAH asemptomatiktir ve ayak bileği-kol indeksi rutin olarak ölçülmediğinden PAH, büyük ölçüde yetersiz teşhis edilir ve bundan dolayı yetersiz tedavi edilmektedir (Saleh, vd., 2018). Optimal kan şekeri ve hipertansiyonun kontrolü komplikasyon riskini azaltmanın en etkili yolları arasında yer almaktadır (Ardestani, vd., 2018).

c. İnme: Diyabet, inme için yerleşik bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara kıyasla daha kötü inme sonrası sonuçlarla ilişkilidir (Lau, vd., 2018). DM, inme için yaklaşık dört kat daha yüksek risk oluşturmaktadır (Tun, vd., 2017). İnme ile ilgili risk faktörleri arasında; obezite, fiziksel hareketsizlik, hiperlipidemi, koroner hastalıklar, hipertansiyon, sigara içimi ve alkollü içecek tüketimi bulunmaktadır (Alloubani, Saleh ve Abdelhafiz, 2018). GLP-1 analoglarını kullanan yeni kardiyovasküler sonuç denemeleri, uzun süredir diyabeti olan ve çok yüksek kardiyovasküler hastalık görülme riski bulunan hastalarda inme ve kardiyovasküler olay riskinde azalmanın yanı sıra düşük nefropati ve hipoglisemi oranlarını ortaya koymuş olup riski azaltmada sıkı glisemik kontrolün iyi derecede fayda göstermediği tespit edildiği için değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerine odaklanılmalıdır (Tun, vd., 2017).

### **1.1.7. Diyabetin Tedavisi**

Diyabetin tedavisi medikal tedavi (insülin/ oral antidiyabetik), tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve diyabet eğitiminden oluşmaktadır (Çelik, Kelleci ve Satman, 2017).

### 1.1.7.1 Diyabetin Medikal Tedavisi

Tip 1 DM, insülin salgılayan pankreas  $\beta$  hücrelerinin baskın olarak otoimmün yıkımından kaynaklanmakta olup bu hastalarda insülin tamamen eksik olduğu için insülin replasman tedavisi zorunlu hale gelmektedir (Nimri, Nir ve Philip, 2019). Tip 2 DM'de ise başlangıçta kısmi olarak bulunan göreceli insülin eksikliği, hücre fonksiyonundaki azalmalarla ilerlemekte ve bu da genellikle tanı konduktan sonra 10 yıl içinde oral antidiyabetiklere ek olarak insülinin kullanımını zorunlu kılmaktadır (Candido, Wyne ve Romoli, 2018).

#### a) İnsülin tedavisi

Diyabette insülin tedavisi; 1922'de insülinin keşfi, ardından saflaştırılması ve kristalizasyonundan bu yana önemli ölçüde ilerleme kaydetmiştir. Başlangıçta diyabet hastaları için sadece hayvan insülini mevcutken hayvan insülini, insülin alerjisi ve insülin direnci gibi yan etkilerle ilişkili bulunmuştur. 1980'lerde rekombinant DNA teknolojisi, hayvan insülininin yerini alan sentetik insan insülininin geliştirilmesini sağlamıştır. Laboratuvar yöntemleri ve moleküler genetik teknikler ilerledikçe bilim insanları insülinin kimyasal yapısını değiştirerek ve terapötik özelliklerini iyileştirerek insülin analogları üretim yeni insülinlerin daha hızlı emilmesini sağlamış oldular (Nally, vd., 2019; Candido, Wyne ve Romoli, 2018).

Diyabetli olmayan normal bir birey yemek yedikten sonra insülin ve glikoz konsantrasyonları kanda yükselip, 30.-60. dakikalarda pik yaparken (bolus insülin); 2-3 saat sonra ise bazal düzeylere (bazal insülin) geri dönüş yaptığı Tablo 1.4'te diğer insülin analogları ve etkileri ile birlikte görülmektedir (Alphan, 2014). İdrarında keton bulunan veya yemek sonrası idrarındaki glikozu temizleyemeyen diyabetli hastaların insülin kullanması gerekmektedir (Aschner, 2019). Tip 1 DM'li hastaların tümü ve tip 2 DM'li hastaların bazıları ise yemek sonrası yeterli insülin salgılayamadıklarından insülin analogları kullanmaları gerekmektedir (Alphan, 2014). Mutlak insülin eksikliği bulunan tip 1 DM'li hastalara bazal ve bolus insülinlerin dışarıdan takviyesi şarttır. Tip 2 DM tanısı alan hastalar için ise en etkili insülin tedavisi stratejisi bazal ve prandiyal insülinlerin kombinasyonunun kullanılmasıdır (Candido, Wyne ve Romoli, 2018). İnsülin tedavisi başlangıcında tek başına bazal insülin kullanımı yeterli

olmaktadır. Hastanın hiperglisemi derecesine göre değişmekle birlikte günlük 0,1-0,2 ünite/kg/gün (obez hastalarda 0,3-0,4 ünite/kg/gün) Şeklinde bazal insülin baŐlanmalıdır. Hipoglisemi yks olmayan tip 2 DM'li hastalarda bazal insülin olarak NPH güvenli bir biŐimde kullanılabilir. Ancak hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda uzun etkili insülin analogları tercih edilmelidir. Tip 2 DM'de bazal insülin sekresyonu bozulmuş olduğundan hastalarda serbest yağ asitleri ve aÇlık glukagon seviyeleri yüksek olup uzun etkili insülin enjeksiyonu, doğrudan karaciğere etki ederek ve dolaylı olarak yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınımını azaltarak karaciğerde glikoz yapımını inhibe etmiŐ olur (Krzymien ve Ladyznski, 2019; Korkmaz, 2017). Uzun etkili insülin analogları, diyabetli hastalara insülinin günde bir kez verilmesini mümkün kılar ve böylece bir bazal insülin bileŐeni sağlamış olur (Barski, vd., 2017). Prandiyal insülinlerin daha hızlı emilimi, plazma glikozunda gn sonrası erken pikleri daha iyi hafifletebilir. Uzun etkili bazal insülin analoglarının daha düşük pikleri ve daha uzun süreli etki süresi olması ise gece boyunca ve gnler arasında glikoz kontrolünü düzenlemek iÇin kullanılabilir (Nally, vd., 2019). Karışım insülin analogları ise insülin salgılama fazlarının hem bazal hem yemek sonrası etkisini tek seferde taklit etmek iÇin ŐeŐitli oranlarda oluŐturulmuŐ hızlı ve yavaş etkili insülinlerin bir karıŐımıdır (Sharma, vd., 2019).

**Tablo 1.4: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri**

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili	Kristalize insan insülini	Actrapid HM	30-60 dk	2-4 saat	5-8 saat
		Humulin R			
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin	Apidra	15 dk	30-90 dk	3-5 saat
	Lispro	Humalog			
	Aspart	Novo Rapid			
Orta etkili (Human NPH)	NPH insan insülini	Humulin N	1-3 saat	8 saat	12-16 saat
		İnsulatard HM			
Uzun etkili (bazal analog)	Glargin	Lantus	1 saat	Piksiz	20-26 saat
	Detemir	Levemir			
Hazır karışım analog (regüler+NPH)	%30 kristalize	Humulin M 70/30	30 dk	2-4 saat	14-24 saat
	%70 NPH	Mixtard HM 30			
Hazır karışım analog (Lispro+NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro rotamin	Humalog Mix 25	15-30 dk	30-150 dk	14-24 saat
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro rotamin	Humalog Mix 50			
Hazır karışım analog (Aspart+NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	Novomix 30	10-20 dk	1.6-3.2 saat	14-24 saat

**Kaynak:** TEMD, 2019; Alphan, 2014

İnsan insülini, endojen insüline kıyasla daha uzun etki süresine sahipken başlangıçta yavaş etkiye sahiptir. Hızlı etkili insülin, insülin emilimini hızlandırmak ve böylelikle yemek sonrası glikoz dalgalanmalarını etkin bir şekilde en aza indirmek amacıyla geliştirilmiştir. Şimdiye kadar insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin olmak üzere üç hızlı etkili insülin analogu geliştirilmiştir. Bu bolus insülin analogları, doğum sonrası endojen insülin artışını taklit etmek veya oral hipoglisemik ajanları desteklemek için bazal terapi ile ek bir tedavi olarak kullanılmaktadır (Sharma, vd., 2019). En yaygın olarak kullanılan hızlı etkili insülinlerden lispro, bazal insülinlerle birlikte kullanıldığında yemek sonrası kan glikoz seviyelerini anlamlı bir şekilde düşürür ve hipoglisemiye engel olur. Yemeklerden hemen önce kullanımı bu etki için yeterli olmaktadır (Candido, Wyne ve Romoli, 2018). İnsülin glargine ve detemir ise uzun etkili insülinlerdir. Günlük tek bir enjeksiyondan sonra belirgin bir plazma piki

göstermeden 24 saat boyunca kan şekerini düşürücü etki gösterirler. (Candido, Wyne ve Romoli, 2018; Barski, vd., 2017). Dünyada global olarak 1 ml’de 100 IU insülin bulunan U-100 insülinler tercih edilmektedir (Alphan, 2014). Diyabetik hastalarda insülinin yan etkisi olarak ödem görülebilir. İnsüline bağlı kilo artışları ise artan iştah ve glikozüri azalması ile ilişkilendirilmiş olup ayrıca insülin enjeksiyonu; enjeksiyon bölgesinde ağrı, deri enfeksiyonu ve apseler dahil olmak üzere lokal rahatsızlıklara da yol açabilmektedir (Sharma, vd., 2019).

### ***b) Oral Antidiyabetikler***

Tip 2 DM’de görülen çeşitli patofizyolojik mekanizmalar (karaciğerde artmış glikoz üretimi, insülin direnci, pankreas  $\beta$  hücrelerinden azalmış insülin sekresyonu, pankreas  $\alpha$  hücrelerinden artmış glukagon sekresyonu ve böbreklerde artmış glikoz emilimi gibi) sebebiyle gelişen hiperglisemiyi engellemek için kullanılan oral antidiyabetiklerin vücutta farklı etkileri bulunmaktadır (Chaudhury, vd., 2017). Farklı mekanizmalar yoluyla diyabet tedavisi için günümüzde yaygın olarak kullanılan oral antidiyabetik ilaçların başlıca sınıfları arasında biguanidler, sülfonilüreler, tiazolidindion (TZD), dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, sodyum-glikoz kotransporter (SGLT-2) inhibitörleri ve  $\alpha$ -glikozidaz inhibitörleri ( $\alpha$ -GI) bulunur (Gupta, vd., 2017).

- Biguanidler: Orta çağlarda otsu bir bitki olan Galega officinalis'in kan şekeri seviyelerini düşüren guanidin, galegine ve biguanide içeriğine sahip olduğunun bulunmasıyla diyabet tedavisi için biguanid ve türevlerinin kullanılacağı düşünülmüştür (Chaudhury, vd., 2017). ADA tarafından tip 2 DM'nin tedavisinin birinci basamağı kabul edilmekte olan biguanidlerden metformin yaygın olarak tercih edilir. İlaça aşırı duyarlılık göstermeyen ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan tüm hastalarda kullanılabilen güvenilirliği yüksek olan bir ilaçtır (Leonard, vd., 2018). Hastalık süresi uzadığında; insülinin fonksiyonun azalması veya hastada komplikasyonların artmasından dolayı metformin kullanımı ve yaşam tarzı değişikliği ile glisemik hedeflere ulaşamaması ya da sürdürülememesi durumunda farklı etki mekanizmalarına sahip diğer oral antidiyabetik ajanlarla kombine bir yaklaşım benimsenmelidir. Hastalara en iyi tedaviyi sağlamak için; kullanılan ilacın glikoz düşürücü etkinliği, ilaç-ilaç

etkileşimleri ve hipoglisemik ajanların yan etki profilleri de göz önünde bulundurulmalıdır. ADA önerisine göre metformin monoterapisinin başlamasından 3 ay sonra yeni bir ilacın tedaviye eklenmesi uygun olmaktadır (Qian, vd., 2018a; Folse, vd., 2017).

- Sülfonilüreler: Sülfonilüreler hücre zarının potansiyelini değiştirerek insülin salınımını arttırmaları ve hücre içi glikoz düzeylerini düşürme etkisi gösterirler (Lv, vd., 2020). Sülfonilürelerin ana etki mekanizması; sülfonilüre reseptörlerine (SUR) bağlanma ve her yerde bulunan ATP'ye bağlı potasyum kanalları (KATP) yoluyla potasyum akışını inhibe ederek glikoza bağımlı olmayan bir şekilde pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin salgılanmasını uyarmaktır (Khunti, vd., 2018; Gupta, vd., 2017). Hipoglisemi arttırması, düşük reseptör afinitesine sahip olması ve kilo alımına yol açmasının yanında kardiyovasküler güvenliği ile ilgili endişeler de bulunmaktadır (Lv, vd., 2020; Qian, vd., 2018b). Genellikle düşük-orta gelirli ülkelerdeki hastalar için ikinci basamak tedavi olarak kullanılan sülfonilürelerden glüklazid, glibenkamid ve glimepirid olumsuz etkilerine rağmen düşük maliyet ve erişim kolaylığı nedeniyle tüm dünyada en çok reçete edilen ilaçlar arasında kalmaya devam etmektedir (Khunti, vd., 2018; Webb, vd., 2019). Yaşlı popülasyonda da etkinliğinin yüksek olması nedeniyle kullanılan sülfonilürelerin hipoglisemi riski olanlar ve kontrol edilemeyen obez bireylerinde kullanımına dikkat edilmelidir (Valencia, vd., 2018).
- TZD: Bu moleküller; bir tiyazolidin, bir dion olarak hareket eden fonksiyonel bir grubu paylaşırlar (Qian, vd., 2018a). Biguanidler gibi insülinin etkisini arttırarak glikoz düzeylerini düşürmeyi amaçlayan TZD'ler, temel olarak PPAR- $\gamma$  (peroksizom proliferatör-aktive reseptör  $\gamma$ ) aktive ederek çalışırlar ve bu da glikoz, lipid ve protein metabolizmasını düzenler. Etki mekanizmaları arasında; leptin düzeylerinin düşmesi, serbest yağ asidi birikiminin azalması, inflamatuvar sitokinlerde azalma görülmesi, adiponektin seviyelerinin yükselmesi ve  $\beta$  hücre fonksiyonunun korunması yer alır ve bunların tümü insülin direncinde iyileşmeye neden olur (Chaudhury, vd., 2017; Kennedy ve Masharani, 2018). Piyasada hala mevcut olan iki TZD ilacı, Avrupa'da ve ABD'de onaylanan pioglitazon ve yalnızca ABD'de onaylanan rosiglitazondur (Qian, vd., 2018a). Glisemik kontrolün sağlanmasında etkili olan TZD'lerin en önemli yan etkisi olarak ödem

şikayeti ve kilo alımı gösterilebilir (Arnold, vd., 2019). TZD'ler tip 2 DM tedavisi için değerli ilaçlardan olmakla birlikte yan etkileri her bir hasta için doktorlar tarafından dikkatle değerlendirilmelidir (Qian, vd., 2018a).

- DPP-4 inhibitörleri: CD26 yani hücre yüzeyi antijeni olarak da bilinen dipeptidil peptidaz 4, 110-kDa tip II bir transmembran proteindir. DPP4, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) gibi glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol almaktadır. DPP-4 inhibitörleri ise, GLP-1'i parçalayan enzim olan DPP-4 enzimini inhibe edip GLP-1 düzeyini arttırarak etkisini gösterir (Haliloğlu, 2017). Bu etkilerle insülin sekresyonunu arttırırken pankreas  $\alpha$  hücrelerinden glukagon sekresyonunu azaltır ve endojen glikoz yapımının azalmasıyla glisemik kontrolü daha iyi hale getirmiş olur (Cho, vd., 2018). DPP-4 inhibitörleri arasında, alogliptin, saksagliptin, vidagliptin, sitagliptin ve linagliptin bulunur. Bu ilaçlar monoterapi olarak veya metformin, sülfonilüre veya TZD'ye ek olarak kullanılabilir (Chaudhury, vd., 2017). Yapılan kontrol çalışmalarında kilo almaya sebep olmadığı ve düşük bir hipoglisemi riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (Min, vd., 2016; Cho, vd., 2018). Kullanımıyla en sık görülen olumsuz etkilerin üst solunum yolları enfeksiyonu ve baş ağrısı olduğu raporlanmıştır (Kennedy ve Masharani, vd., 2018).
- SGLT-2 İnhibitörleri: Glikoz, renal glomerüller tarafından serbestçe filtelenir ve SGLT'ler vasıtasıyla proksimal tübüllerden yeniden emilir. SGLT-2, glikozun geri emiliminin %90'ından sorumludur. SGLT-2 inhibitörleri, tip 2 DM'li hastalarda böbrekten glikozun emilimini arttırırken idrarla glikoz atımıyla kandaki glikoz düzeylerini düşürmüş olur (Kennedy ve Masharani, 2018; Haliloğlu, 2017). Canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin, SGLT-2 inhibitörleri sınıfına ait ortak onaylanmış ilaçlardır (Khan, vd., 2019). Bu ilaçlar, böbrekler yoluyla glikoz atılımını günde yaklaşık 70-80 gram arttırırken HbA1c'yi yaklaşık %0.5-0.8 oranında azaltır. SGLT-2 inhibitörleri, diğer oral antidiyabetiklerle kombinasyon halinde kullanılabilir (Dekkers, Gansevoort ve Heerspink, 2018). Genel olarak iyi tolere edilebilen bu ilaçlar hafif böbrek yetmezliği durumunda kullanılırlar ve vücut ağırlığının ve kan basıncının düşürülmesi gibi yararlı etkileri bulunur (Nincevic, vd., 2019). Yaygın olarak görülen yan etkisi ise kullanım sırasında erken ortaya çıkan genital enfeksiyonlardır. Uygun hijyen önlemleri alınarak enfeksiyonların önlenmesi mümkündür (Lam, vd., 2019).

- $\alpha$ -GI: Bu ilaçlar, ince bağırsakta fırça sınır enzimlerini inhibe ederek glikoz Emilimini geciktirir böylece yemek sonrası plazma glikozu ve insülin seviyelerini düşürmeye katkıda bulunur (Dhameja ve Gupta, 2019). Üç tür onaylı  $\alpha$ -GI vardır: akarboz, vogliboz ve miglitol (Aoki, Sato ve Terauchi, 2019). İnsülin salınımı üzerinde hiçbir etkisi olmadığından sonuç olarak glikoz alımını etkilemez ve hipoglisemiye yol açmazlar. Dahası vücut ağırlığı üzerinde de önemli bir etkisi bulunmamaktadır (Liu ve Ma, 2017). Fakat bu ilaçların düzenli tüketimi alerjik reaksiyonlar şişkinlik, ishal, kusma ve şiddetli mide ağrısı gibi çeşitli yan etkilere sebep olabilir (Dhameja ve Gupta, 2019; Hossain, vd., 2020).

### 1.1.7.1 Diyabetin Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi, diyabet yönetiminin ayrılmaz bir bileşenidir. Herhangi bir diyet planı diyabetli kişiye glisemik durumu ve lipid profilini düzenlemeye yardımcı olacak gerekli makro besinleri sağlamak için bir dizi seçenek içermelidir (Abu-Qamar, 2019).

a) *Kalorik Beslenme ve Makro Besin Ögeleri:* ADA, diyabetli veya diyabet riski taşıyan tüm aşırı kilolu veya obez bireyler için kilo vermeyi önermektedir (ADA, 2021). Bu nedenle enerji alımını azaltarak kilo kaybı sağlamak ve sağlıklı kiloyu korumak diyabette klinik yönetimin temel bir parçası olarak kabul edilmekte olup porsiyon kontrolü ve fiziksel aktivite ile birlikte işlenmemiş besinlerden oluşan bir diyetle odaklanan sağlıklı bir beslenme düzeni ile enerji alımını sınırlamaya yönelik bir strateji izlenmelidir (Forouhi, vd., 2018).

Kalorisi hesaplanmış bir diyet obeziteyi ve tip 2 diyabeti geriletmede etkilidir ve yeterli kilo kaybını sağlamak için gereklidir (Lean, 2019). Öncelikle vücut ağırlığının %5 ila %10'u kadar bir kilo kaybı; glisemik kontrol ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini önemli ölçüde iyileştirebilirken, diyetle kalori kısıtlaması ile ulaşılan kilo kaybı; doza bağlı olarak toplam vücut yağını ve karın içi yağını kademeli olarak azaltıp vücut kompozisyonunu iyileştirir; açlık glikozu, insülin ve HbA1c düzeylerinde de azalma görülmesini sağlayabilir. Diyabetin tedavisinde sağlıklı bir vücut ağırlığına ulaşmak, bunu korumak ve kilo alımını önlemek; aşırı kilolu ve obez diyabetik hastalarda kısa ve uzun vadeli hedefler olarak gösterilmektedir (Magkus, Hjorth ve

Astrup, 2019; Papamichou, Panagiotakos ve Itsıopoulos, 2019). Fazla kilolu diyabetik hastaların diyetlerinin enerji değerlerinde pratik olarak günlük yaklaşık 250-500 kkal kadar azaltma yapılabilmektedir (Keser ve Unutmaz Duman, 2019).

Genelde planlanan ortalama bir diyetle enerjinin %50-60'ı karbonhidratlardan, %10-15'i proteinden ve %30'dan daha azı yağdan gelir. Buna karşılık Amerikan Diyabet Derneği'nin en son beslenme kılavuzu, bireye özel belirlenen hedefler dışında diyabetli tüm insanlar için ideal bir makrobesin dağılımı olmadığı kanısına varmıştır (Forouhi, vd., 2018). Yapılan gözlemsel çalışmalarda ise daha düşük bir karbonhidrata kıyasla orta derecede daha yüksek karbonhidrat alımının daha iyi glisemik kontrol ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Franz, 2016). Fakat farklı prensipler benimsenmiş olsa da diyabetik hastalara günlük olarak en azından proteinin 0.8 g/kg olarak yeterli miktarda sağlanması gerektiği tavsiye edilmektedir (Yamada, 2017). Alternatif olarak kilo ve glisemik kontrol için düşük karbonhidratlı diyet; bazı uzmanlar, klinisyenler ve halk arasında popülerlik kazanmış olup; Avrupa, ABD ve Kanada'daki birçok kılavuza göre tip 2 DM hastası fazla kilolu ya da obez bireylerin beslenmesinde yüksek karbonhidratlı, düşük yağ içeren ve enerji kısıtlı diyetler önerilse de günümüzde diyetteki en uygun karbonhidrat, protein ve yağ yüzdelerine ilişkin çeşitli alternatifler (Akdeniz diyeti başta olmak üzere vegan, vejeteryen ve paleolitik beslenme gibi) bulunmaktadır ve bu yönde tek bir doğru beslenme şekli belirtilmemektedir. Bireysel değerlendirme yapılarak bireyin kalori alımı sınırlandırılırken makro besin kalitesini iyileştirmesine (rafine karbonhidratların tüketiminden kaçınmak gibi) yardımcı olan yeme modellerine odaklanılmalıdır. Diyabetli bireyin diyetinde dengeli ve yeterli miktarda makro besin öğeleri alımının sağlanmasıyla vitamin ve mineral gibi mikro besin öğeleri de yeterli seviyelerde alınmış olur. Güncel öneriler, diyabetli hastaların; hastanın metabolik durumu, yaşam koşulları ve yiyecek tercihlerine dayalı olarak kişiselleştirilmiş beslenme planları geliştirmek için beslenme uzmanlarıyla birlikte çalışması gerektiğini belirtmektedir (Abu-Qamar, 2019; Forouhi, vd., 2018; Franz, 2016; Mottalib, vd., 2017).

*b) Karbonhidrat Sayımı:* Karbonhidratlar, tokluk kan glikozunun önemli belirleyicilerinden olup karbonhidrat sayımı; kan glikozu üzerinde en büyük etkiye sahip besin olan karbonhidrata odaklanarak diyabetli hastaların tedavisinde kullanılan

bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Fu, vd., 2016; Gupta ve Vij, 2020; Tascini, vd., 2018).

Yemek sonrası glisemik yanıt, en doğru şekilde öğünün karbonhidrat içeriği ile belirlendiğinden kan glikoz düzeylerini yönetmek için karbonhidratı saymak; diyabet eğitiminin temel taşlarından biri olarak kabul edilmesinin yanında tip 1 diyabet için standart uygulama kılavuzları da yoğun insülin tedavisi (yani, çoklu günlük enjeksiyonlar veya sürekli subkutan insülin infüzyonu) alan tüm bireylerin öğünlerin tahmini karbonhidrat içeriğine ve özelleştirilmiş insülin/karbonhidrat oranına göre yemek öncesi insülin dozlarını ayarlamalarını tavsiye etmektedir (Gurnani, vd., 2018; Roversi, vd., 2021; Schmidt, 2019). Bu yöntem ile besin tercihlerinde esneklik sağlanmış olur ve diyabetli bireyler karbonhidrat içeren bir besinin tüketilen miktarının kan glikoz düzeylerine etkisini kolaylıkla öğrenerek yaşantılarındaki günlük değişikliklere göre öğün planı yapma yeteneği kazanmış olurlar. (Vaz, vd., 2018). Tip 1 diyabetli bireylerde bu, HbA1c konsantrasyonlarını iyileştirmek için herhangi bir diyet eğitiminden daha etkili bir araçtır (Vasiloglou, vd., 2018). Karbonhidrat sayımının üç düzeyi vardır. Seviye 1, tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarına öğretilebilecek temel karbonhidrat sayımı seviyesidir. Seviye 2, seviye 1'de uzmanlaşan ve kan glikoz seviyeleri ve besin tüketimi ile ilgili daha fazla beceri ihtiyacı olan hastalar içindir. Seviye 3 ise öncelikle insülin-karbonhidrat oranlarını kullanan yoğun insülin rejimi alan tip 1 diyabetli hastalar için tasarlanmıştır (Dimitriades ve Pillay, 2021).

Karbonhidrat sayımında porsiyon kontrolü önem kazandığından bunun için karbonhidrat eşdeğerleri listelenebilir (değişim listeleri) veya karbonhidratlar gram cinsinden ölçülebilir. Değişim listelerinde bir besinin bir porsiyonu, eşdeğer olarak sınıflandırılarak 15 g karbonhidrata karşılık gelecek şekilde (örneğin 25 g'lık 1 dilim ekmek, 3 kaşık pilav, 3 kaşık makarna, 300 ml yoğurt, 300 ml süt, 1 adet orta boy meyve vb.) gruplandırılmalıdır veya besin etiketleri ve tablolarındaki bilgilere dayalı olarak her bir besindeki karbonhidrat gramlarının toplamı hesaplanmalıdır (Vaz, vd., 2018; Gupta, Khandelwal ve Kalra, 2017). İleri düzey karbonhidrat sayımında karbonhidrat/insülin oranı ve insülin duyarlılık faktörü hesaplanıp diyabetli hastaya nasıl kullanılacağı öğretilir ve hastalar, her öğünün karbonhidrat içeriğinin tahminini hesaba katarak tokluk insülin boluslarını ayarlamış olurlar. Böylelikle öğün öncesi kan

glikoz düzeylerine bağı olarak insülin dozu veya öğünde tüketilecek karbonhidrat miktarı artırılır veya azaltılır (Abreu, Miranda ve Felgueiras, 2019). Bu ayarlamayı yapmak için karbonhidrat/insülin oranı ve insülin duyarlılık faktörü kavramlarını bilmek gereklidir.

**Karbonhidrat / İnsülin Oranı:** Öğünde tüketilecek karbonhidrat miktarına göre tokluk kan şekerini yaklaşık olarak öğün öncesi düzeylere döndürecek olan insülin miktarıdır.

**İnsülin Duyarlılık Faktörü:** 1 ünite hızlı veya kısa etkili insülinin kan şekerinde meydana getirdiği düşüş olarak tanımlanır (Reiterer ve Freckmann, 2019).

*c) Glisemik İndeks ve Glisemik Yük:* Glisemik indeks (Gİ), beyaz ekmek veya eşdeğer miktarda karbonhidrat içeren (genelde 50 g) referans olarak seçilmiş bir besine göre farklı besinlerin karbonhidratının kan glikozu üzerindeki etkilerini temsil etmektedir. Glisemik yük (GY), Gİ ve toplam diyet karbonhidratının ürünüdür dolayısıyla besinin toplam glisemik etkisini hesaba katarken tüketilen karbonhidratın hem kalitesini hem de miktarını göstermektedir (Dereje, vd., 2019; Kazemi, vd., 2020; Livesey, vd., 2019; Zafar, vd., 2019). Besinlerin glisemik yanıtını etkileyen faktörler; karbonhidrat miktarı, çeşidi, nişastanın yapısı, besinin şekli ve içerdiği yağ, posa ve sindirimi yavaşlatan bileşikler ve besinlerin pişirilme yöntemi olarak sayılmaktadır (Yılmaz, 2017; Sieri, vd., 2017). Sindirim sürecinde beyaz ekmek veya bazı meyveler gibi hızla parçalanan ve hızla emilen karbonhidratlardan oluşan besinler genellikle yüksek glisemik indeksli besinler olarak tanımlanır. Yüksek glisemik indeksli besin tüketimini takiben insülin tepkileri de artmış olurken buna karşı baklagiller, mercimek ve yulaf gibi glisemik indeksi düşük besinler ise genellikle sindirim sırasında yavaş parçalanan ve yavaş sindirilen karbonhidratları içermekte olup kan glikoz seviyeleri ve insülin yanıtı üzerinde daha yavaş bir etkileri bulunmaktadır (Ojo, vd., 2018). GY hesaplanırken glikoz referans alındığında bulunan glisemik indeks değeri sindirilebilen karbonhidrat miktarı ile çarpılarak 100'e bölünmektedir. Çok miktarda düşük Gİ'li besin tüketildiğinde GY büyük olacaktır veya tam tersi şekilde yüksek Gİ'ye sahip olan besinlerin küçük bir miktar tüketilmesi ile oluşan glisemik yük çok fazla olmayacağından kan glikozuna etkisi daha az olacaktır (Vega-Lopez, Venn ve Slavin, 2018; Turati, vd., 2019). Literatürde besinlerin sınıflaması yapılırken;  $Gİ \leq 40$  olan besinler düşük,  $Gİ \leq 55$  olan besinler orta ve yüksek Gİ içeren besinler için  $Gİ \geq$

70 gibi deęerler bildirilmiřtir.  $GY = 11-19$  ise dūřuk ve  $GY \geq 20$  olduęunda ise yūksel glisemik yūk olarak sınıflandırılmıřtır (Ojo, vd., 2018; Vega-Lopez, Venn ve Slavin, 2018). Artan postprandiyal insūlin yanıtlarını ortaya çıkardığı için yūksel Gİ veya GY diyetlerinin tūketiminin  $\beta$ -hūcre deformasyonuna katkıda bulunduęuna dair bulgulardan dolayı yūksel Gİ veya GY içeren diyetler tip 2 DM geliřimi için önemli bir risk faktōrū olarak kabul edilmektedir (Cheng, vd., 2017). Gİ ve GY, hiperglisemin yōnetiminde ve tip 1 diyabette eksojen insūlin ihtiyacını, tip 2'de hiperinsūlinemi varlıęını en aza indirmede önemli olduęundan diyabetli tūm bireylere glisemik indeksi ve yūkū dūřuk besinler önerilmektedir (Kazemi, vd., 2020; Dereje, vd., 2019). Yūksel Gİ diyetlerinin açlıęı artırabileceęi ve ařırı yemeye yol açabileceęi ōne sūrūlmūř olup ōte yandan dūřuk Gİ diyetinin, kan glikozunu ve insūlin yanıtını azaltarak tokluęu arttırıp enerji alımını azaltabileceęi dūřūnūlmektedir (Salari-Moghaddam, vd., 2019). Yūksel Gİ ve GY diyetlerinin kan řekerindeki yūkselmeye ve yūksel insūlin yanıtına sebep olmalarından dolayı son yıllarda bu kavramlar; dislipidemi, obezite, metabolik sendrom, diyabet, kolon kanseri kardiyovaskūler hastalık ve gibi bazı hastalıkların ōnlenmesinde çok ōnemli unsurlar olarak kullanılmaktadır (Dereje, vd., 2019). ADA; tūm bunlarla iliřkili olarak diyabetli bireylerin karbonhidrat seçimi yaparken sebze ve meyveler, baklagiller, tam tahıllar ve sūt ūrūnlerinden tercih etmelerini ōnermekte olup ōzellikle řeker ilaveli olanlara kıyasla, lif bakımından daha yūksel ve glisemik yūk olarak daha dūřuk besinlere ōnem vermeyi tavsiye etmektedir.

*d) Antioksidanlardan Zengin Beslenme:* Antioksidanlar; besinlerde ve bunları tūketen canlılarda ROS molekūllerinin oksidatif hasarını geciktiren, ōnleyen veya ortadan kaldıran maddelerdir (Barbouti ve Goulas, 2017; Mancini, vd., 2018). Bu nedenle diyetle alınan antioksidanlar ile oksidatif stres azaltılarak insan organlarının normal fizyolojik fonksiyonunun korunması saęlanmış olur (Huang, 2018). Őzellikle bazı vitaminler, mineraller ve fitokimyasallar; doęrudan ROS'u temizleyerek, antioksidan enzimlere kofaktōr olarak baęlanarak ve hūcre içi antioksidan sistemleri kontrol eden genleri dūzenleyerek antioksidan ōzelliklerini sergilerler (Yang, vd., 2018; Park ve Ellis, 2020). Antioksidan besinlerden zengin beslenme ile tedavi, oksidatif stresten kaynaklanan diyabetik komplikasyonları engellemek için bir ōzūm olarak ōnerilmiřtir (Park, vd., 2017; Pinto, vd., 2020). Diyetin genel antioksidan miktarına en çok katkı yapan antioksidan kaynakları; řarap, çay, kahve ve meyve ve sebzeler olup bu besinlerle yapılan in vivo çalıřmalarda anti-diyabetik etkiler gōsterdikleri

gözlemlenmiştir (Mancini, vd., 2018; Roohbakhsh, Karimi ve İranshahi, 2017). Besinlerdeki en önemli antioksidan maddelerden bazıları fenolik bileşikler, karotenoidler, tokoferoller ve askorbik asittir (Güleşçi ve Aygöl, 2016; Van der Schaft, vd., 2019). Polifenoller diyetle en bol bulunan antioksidanlardan olup; sebze ve meyveler, yağlar, çay, kahve, tahıllar, çikolata ve çeşitli kakao ürünlerinde yaygın olarak bulunan bir antioksidan grubunu temsil eder (Guasch-Ferre, vd., 2017; Kang, vd., 2019). Diyetle kateşinden zengin çaylara, flavanonlardan zengin narenciyelere, antosiyanin kaynağı kırmızı renkli meyve ve sebzelere, lignandan zengin keten, susam ve diğer tahıllara, E vitamini kaynağı sert kabuklu kuruyemişlere, C vitamini kaynağı turunçgillere, karotenoidden zengin sarı ve kırmızı meyvelere, selenyum kaynağı deniz ürünlerine yeterli miktarlarda yer verilmesiyle; karbonhidratların emilimi ve metabolizması düzenlenerek  $\beta$ -pankreatik hücre fonksiyonu korunmuş olur (Cheng, vd., 2017; Gandhi, vd., 2020; Ramos, Martin ve Goya, 2017). Karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası gibi periferik dokularda glikoz taşıyıcılarının ve insülin sinyal yolunun ana proteinlerinin düzenlenmesi yoluyla insülin duyarlılığının iyi hale getirilerek tip 2 DM'nin önlenmesi veya komplikasyonlarının iyileştirilmesi sağlanabilir (Özsoy, 2019; Ramos, Martin ve Goya, 2017).

*e) Düşük AGE ve MDA İçeren Besinlerle Beslenme:* Modern diyetler; yüksek miktarda AGE içerirken insanlarda önemli bir eksojen AGE kaynağı olarak kabul edilmektedirler. AGE'lerin sebep olduğu olumsuz sonuçları inhibe etmeye yönelik strateji; vücutta AGE birikimini azaltmak veya oluşumunu önlemek için diyet ile alınan toplam AGE miktarını sınırlandırmak olmalıdır (Akhter, vd., 2020; Lotan, vd., 2020; Rajan, vd., 2018; Rowan, Bejarano ve Taylor, 2018). Bunun için düşük AGE düzeyine sahip besinler tercih edilebilir veya yukarıda bahsedilen polifenoller gibi antioksidanların diyetle eklenmesi yolu izlenebilir (Nowotny, vd., 2018). Beslenmede genel anlamda AGE düzeyini düşürebilmek için yüksek oranda işlenmiş besinlerin tüketimi azaltılmalı; düşük glisemik indeksli ve az yağlı besinler tercih edilmelidir. Isıl işlem görmüş besinler yerine süt ürünleri, taze meyveler ve sebzelere yer verilmelidir. Ayrıca eklenti şeker içeren içeceklerin tüketimi sınırlandırılmalıdır. Esmerleşme reaksiyonundan kaçınmak için kızartma, ızgara ve kavurma gibi pişirme yöntemleri değil buğulama ve haşlama gibi düşük ısı gerektiren yöntemler tercih edilmelidir. Diyetle yer verilen besinlerin hazırlanması veya pişirilmesi sırasında yiyeceklere sirke ve limon suyu gibi asitler ve yukarıda bahsi geçen antioksidanların eklenmesi ya da

düzenli olarak yeşil çay içilmesi yolu ile de hastanın toplam AGE alım düzeyi azaltılabilir (Del Castillo, vd., 2020; Riberio, vd., 2019; Sharma, vd. 2015).

MDA'nın vücutta ve diyetle yükselen düzeylerinin insülin salınımını engellediği ve diyabetik komplikasyonlarına neden olduğu düşünüldüğünden diyetdeki toplam MDA miktarını düşürmek, diyabetli hastaların beslenmesinde kullanılabilecek bir çözümdür (Steppeler, vd., 2016; Bouhajja, vd., 2019; Sobral, vd., 2020). PUFA'lardan zengin diyetlerin MDA düzeyi bakımından zengin olduğu bilinmektedir (Al-Gubory, vd., 2015). Ayrıca besinin toplam yağ miktarı ile MDA düzeyi arasında da bağlantı bulunduğundan beslenmedeki toplam yağ miktarını düşürmek MDA düzeyini düşürmeye de yardımcı olur (Bussche, vd., 2014). Nispeten yüksek PUFA ve hem pigment içeriklerine sahip olan "beyaz et" olarak adlandırılan kümes hayvanları ve tavşan bacak etleri gibi etlerin de beslenmede sınırlandırılması önerilmektedir (Soglia, Baldi ve Petracci, vd., 2020). Bunların yerine gastrointestinal sistemde daha düşük seviyelerde MDA oluşturduğu raporlanan doymamış yağ oranı ve toplam yağ içeriği düşük olan başka et ürünlerinin tercih edilmesi gerekmektedir (Steppeler, vd., 2016). Genel anlamda yüksek oranda meyve ve sebze tüketilen, orta düzeyde yağ tüketimi sağlanan, ayçiçek yağı yerine zeytinyağı tercih edilen genel bir beslenme düzeni önerilmektedir (Saieva, vd., 2016). Polifenolik bileşiklere ve diğer antioksidanlara pişirme sırasında özellikle etlerin beslenme kalitesini koruma; sindirim sırasında oksidasyon ürünü oluşumunu ve birikmesini önleme yararları sebebiyle diyetle yer verilip güçlü bir antioksidan özellik gösteren yeşil çayın da düzenli tüketimi sağlanarak diyetle daha az MDA oluşumu görülebilir (Al-Gubory, vd., 2015; Arab, vd., 2016; Sobral, vd., 2020).

*f) Diyetle Kullanılan ve Kullanılmayan Besinler:* Esasında tip 2 diyabeti önlemek için ve yönetmek için kullanılan besinler ve beslenme yöntemleri birbirinin aynısıdır (Wang ve Hu, 2018). Taze sebze ve meyveler, tam tahıllı besinler, yağsız süt ürünleri, balık, kuruyemiş tüketimi ile tip 2 diyabet riski arasında ters bir ilişki olduğuna dair birçok çalışma mevcut olduğundan bu besinlere tip 2 diyabetlilerin beslenmesinde yer verilmekte iken tip 2 diyabet riskini arttırdığı gözlemlenen besin gruplarından rafine tahıllar, şekerli içecekler, kırmızı ve işlenmiş etler ve yüksek glisemik indeksli besinler ise kısıtlanmaktadır (Basiak Rasala, Rozanska ve Zatonka, 2019; Neuenschwander,

vd., 2019). Besin grupları arasından belirli optimal alımların gerçekleştirilmesi ile yani tam tahılları, sebzeleri, meyveleri ve süt ürünlerini artırarak; kırmızı ve işlenmiş etleri, rafine şeker içeren atıştırmalıkları azaltarak tip 2 diyabet riski azaltılabilir ve diyabetlilerde hem kilo kontrolü hem de glisemik kontrol sağlanabilir (Schwingshackl, vd., 2017). ADA önerisinde olduğu gibi doymuş yağ içeriği ve glisemik indeksi yüksek besinler; daha düşük glisemik indeks ile daha yüksek life sahip ve doymamış yağlardan zengin besinlerle değiştirilerek pratikte iyileşme gözlenebilir. Diyetle yer alan karbonhidratların miktarı değil kalitesi önem taşımaktadır çünkü genel olarak karbonhidrat açısından zengin olan besinlerin çoğu aynı zamanda diyet lifleri ve mikro besinler açısından da zenginlik göstermektedir. Bu nedenle diyabetli hastalarda rafine tahıllar yerine tam tahıllı besinlerin kullanımının genel sağlık durumunda iyileşmeyi sağlayacağı düşünülmektedir (Brouns, 2018). Sebzeler, bakliyatlar, meyveler ve tam tahıllı besinler diyet lifinin en iyi kaynaklarından olup diyet lifi içeriğinin artırılması; kan şekeri dalgalanmalarının azalmasına yardımcı olacağından pişmiş veya çiğ sebzeler de diyabet hastalarının diyetinde mutlaka her öğünde bulunmalıdır (Reynolds, Akerman ve Mann, 2020; Mankievicx-Zurawska ve Jarosz-Chobot, 2019). En az 300 gramı sebze olmak üzere günde toplamda 600 gr meyve ve sebze tüketilerek, esmer pirinç ile tam tahıllı ekmek ve makarna tercih edilerek tavsiye edilen diyet lifi miktarına ulaşılabilir (Rasmussen, vd., 2020). Tip 2 DM'li hastalarla yapılan klinik çalışmalarda geleneksel bir diyete kıyasla bitki bazlı bir diyet ile insülin duyarlılığında önemli bir artış ve glisemik kontrolde iyileşme sağlandığı belirlenmiştir (Klementova, vd., 2019). Birçok antioksidandan zengin olan meyveler hızla emilen karbonhidratlar olduğundan birçok avantajına rağmen kontrolsüz tüketilmemelidir. DSÖ ve Gıda ve Beslenme Enstitüsü'ne göre günlük meyve porsiyonu 300 gramı geçmemelidir. Meyveleri standart yağlı bir süt ürünü ile birleştirerek basit şekerlerin emilimi yavaşlatılabilir. Özellikle diyabet hastaları için az miktarda şeker, yüksek miktarda su ve diyet lifi içeriğine sahip olmaları nedeniyle önerilen meyveler; çilek, yaban mersini, ahududu, böğürtlen gibi kırmızı meyvelerdir. DSÖ ise ilave şeker alımının toplam kalorinin %10'undan az olması gerektiğini belirtmektedir. Günlük toplam enerjinin %10'undan fazla sakkaroz alımı tip 2 diyabetli kişilerde kan şekeri ve trigliserit düzeylerini arttırabilir (Asaad ve Chan, 2017). Şekerle veya son zamanlarda ona alternatif olarak kullanılan yapay şekerle hazırlanan içeceklerin kan şekerinde dalgalanmalara sebep olduğu ve sürekli maruz kalmanın insülin duyarlılığını azaltabileceği bilindiğinden bu içecekler diyabetik hastaların beslenmesinde yer

almamalıdır (Toi, vd., 2020). Diyabetli hastaların kardiyovasküler hastalık riskinden dolayı kolesterol, doymuş ve trans yağ asitleri içeriği yüksek olan kırmızı etin yerine daha çok daha sağlıklı kabul edilen daha düşük yağ içeriğine sahip kümes hayvanları ve balıkları tercih etmeleri gerekmekte olup ek olarak haftada 1-2 kez bir porsiyon kurubaklagil tüketmeleri tavsiye edilmektedir (Du, vd., 2020). Et, tavuk, balık gibi besinlerden hayvansal protein alımı; doymuş yağ oranlarından dolayı insülin direncini artırırken, kurubaklagil kaynaklarındaki bitkisel protein ise sağlıklı kişilerde ve diyabetli hastalarda insülin duyarlılığını artırmaktadır (Adeva-Andany, vd., 2019; Klementova, vd., 2019). Yapılan çalışmalarda protein alımını arttırmak amacıyla kullanılan kırmızı ve işlenmiş kırmızı etler yerine; kümes hayvanlarının yağsız eti, az yağlı süt ürünleri, tam tahıllar veya kuruyemişlerin tüketimi daha iyi sonuçlar vermiştir (İbsen, vd., 2020). Diyet kılavuzları; diyabet hastalarının her gün süt, yoğurt, peynir ve diğer fermente süt ürünleri gibi 2-3 porsiyon az yağlı süt ürünleri tüketmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Basiak Rasala, Rozanska ve Zatonka, 2019). Yapılan gözlemsel çalışmalarda özellikle yoğurt ve fermente süt ürünleri tüketiminin insülin direnci üzerindeki yararları ve glisemik kontrolü kolaylaştırdıkları gösterilmiştir (Mankiewicz-Zurawska ve Jarosz-Chobot, 2019). Ek olarak, diyabet hastalarının diyetinin karakteristik özelliği küçük miktarlarda hayvansal yağlar içermesi (domuz yağı, tereyağı, margarin) ve büyük miktarlarda bitkisel yağlar içermesi olduğundan doymamış yağ asitleri ve E vitamini kaynağı olarak bitkisel yağlar, diyabetik hastalarda tereyağı yerine kullanılmaktadır. Diyabetik hastalar için önerilen zeytinyağı sadece tekli doymamış yağlardan zengin olduğu için değil, aynı zamanda antihiperglisemik ve antioksidan etkiye sahip oleuropein ve hidroksitirosol gibi biyoaktif bileşikler açısından da zengin bir kaynak olduğundan tercih edilmektedir (Du, vd., 2020). Aynı zamanda diyetin önemli yağ kaynaklarından biri de değerli esansiyel yağ asitleri içeren; E vitamini ve selenyum, magnezyum ve fosfordan zengin olan fındık ve diğer yağlı tohumlardır (Mankiewicz-Zurawska ve Jarosz-Chobot, 2019). Ayrıca trans yağ içeren besinler diyabetik hastaların diyetinde asla kullanılmamaktadır (Neuenschwander, vd., 2019).

### **1.1.7.3. Diyabet ve Egzersiz**

Tip 2 DM'nin yönetimi için düzenli egzersiz şart olup literatürde tek başına bile aerobik ve direnç egzersizlerinin fiziksel performansı geliştirmesi; yağlanmanın

azaltılması yoluyla vücut kompozisyonunu iyileştirmesi, kan basıncının düşürülmesi yoluyla kardiyometabolik riskte azalma görülmesi ve ağırlık kaybına bağlı kan glikoz düzeylerinin ve HbA1C düzeylerinin düşürülmesi gibi birçok yararlı etki raporlanmıştır (Magkos, Hjorth ve Astrup, 2020). Yapılan çalışmalarda Tip 1 DM'nin yönetiminde de vücutta insülin hassasiyeti ve glikoz emilimi için uyarılan kas kütlesi düzenli egzersiz ile artırıldığında hem genel sağlık hem glisemik kontrol bakımından fayda görüldüğü ortaya konmuştur (Özen ve Civil, 2019). Egzersizin ilk dakikalarında kasılan iskelet kasında glikojen parçalanırken iskelet kasına glikoz alımında artış gözlenmektedir (Sami, vd., 2017). Uzun süreli egzersiz ile kas glikojen depoları tükenirken serbest yağ asitlerinden türetilen trigliseritler azalır ve trigliseritlerin parçalanması, kas aktivitesi için yakıt olarak kullanılır. Egzersiz; hücre içi depolarından plazma membranına glikoz taşıyıcı tip 4'ün (GLUT4) translokasyonunu ve ekspresyonunu ve buna bağlı olarak insülin duyarlılığını artırarak glikoz alımını ve iskelet kaslarında glikozun kullanımını artırmaktadır (Raveendran, Chacko ve Pappachan, 2018). Yapılan egzersizlerden sonra artmış olan insülin duyarlılığı 24 saatten 96 saate kadar devam etmekte olup glikoz kontrolünün ve insülin duyarlılığının korunması; haftalar, aylar ve yıllar süren düzenli egzersiz ve ortaya çıkan fizyolojik adaptasyonlarla en üst düzeye çıkarılmaktadır (Kirwan, Sacks ve Nieuwoudt, 2017). Diyabetli yetişkinlerin yüksek insülin duyarlılığı düzeylerini korumak için haftada iki gün art arda hareketsiz kalmamak kaydıyla genellikle haftanın en az 3 günü günde en az 30 dakika süren ve toplamda haftalık 150 dakikalık orta düzeyde; bisiklete binme, yürüyüş ve koşu gibi büyük kas gruplarının sürekli ve ritmik hareketlerini içeren aerobik aktivite yapmaları önerilmekte olup ayrıca ADA'nın son yönergelerinde haftada 2 gün direnç egzersizi yapmaları da tavsiye edilmektedir (Riddell, vd., 2017; Kirwan, Sacks ve Nieuwoudt, 2017; Colberg, 2017). Genel olarak aerobik egzersizler kan glikoz düzeylerini düşürmeye yardımcı olurken anaerobik egzersizler veya yüksek yoğunluklu aerobik egzersizler, bazal insülinemik koşullar altında yapıldığında kan glikoz düzeylerini arttırmakta olup direnç egzersizleri ise göreceli glikoz stabilitesi ile ilişkili tutulmaktadır (Chetty, vd., 2019). Serbest ağırlıklar, ağırlık makineleri, vücut ağırlığı egzersizleri veya elastik direnç bantları kullanılarak yapılan hareketleri içeren direnç egzersizleri ile ilgili glisemik kontroldeki rolünü gösteren artan kanıtlara dayanarak ADA; tip 2 DM tedavisi ve önlenmesi için egzersiz kılavuzlarında direnç egzersizleri tavsiyelerini de belirtmektedir (Kirwan, Sacks ve Nieuwoudt, 2017). Başka bir egzersiz türü olan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) ise yüksek

yoğunluklu aerobik egzersizin dönüşümlü setlerini içermekte olup setler arasında egzersizlerin yavaşlatılması ya da durdurulması mantığına dayanmaktadır. HIIT, daha yüksek derecede kas lifi kullanımı gerektirirken her tür kas lifindeki kas glikojen depolarını daha hızlı harcamakta olup bu etkilere bağlı olarak diğer egzersiz türlerine göre, egzersiz sonrası glikojenin yeniden sentezinin ve kas glikoz alımının daha etkili bir yolla uyarılmış olduğu gözlemlenmektedir (Koçak, 2021). HIIT, tip 2 diyabetik hastalarda orta yoğunluklu egzersize göre glisemik kontrolü iyileştirirken tip 1 diyabetik hastalarda ise en azından aktivite süresince sürekli aerobik egzersize göre daha az hipoglisemi riski ile ilişkili bulunmakta olup bu nedenle sürekli aerobik egzersizi sürdürmekte güçlük çeken hastalar tarafından veya toplam egzersiz süresini kısaltmak veya egzersiz çeşitliliğini arttırmak için kullanılabilir (Sigal, vd., 2018). Hastalarda hipoglisemi görülme riski; aktivitenin süresi, tipi ve yoğunluğundan etkilenmekle birlikte başlangıçtaki kan glikozu düzeyleri, son kez besin tüketimi, insülin/glukagon düzeyleri ve bireysel başka ek faktörlere bağlıdır (Chetty, vd., 2019). Tip 1 DM'li hastalarda egzersiz sırasında ve sonrasında hipoglisemi riskini azaltmak için egzersizden sonra gece boyunca bazal insülin oranı ~%20 oranında azaltılmalıdır ve ayrıca egzersiz öncesinde, sırasında ve sonrasında kan şekerinin yüksekliğini sağlamak için gerektiği kadar karbonhidrat tüketimi artırılıp; 30-60 dakika süren düşük ila orta yoğunluklu aerobik aktivitelerde ise hipoglisemiyi önlemek için 10–15 g aralığında karbonhidrat kullanılmalıdır. Bolus insülin sonrası yapılan aktiviteler için ise saatte 30-60 g aralığında karbonhidrat gerekebilir. Ayrıca aerobik egzersizden önce direnç egzersizi yapılmasının da yararları bulunmaktadır (Sigal, vd., 2018; Colberg, 2017; Reddy, vd., 2018). Diyabetik hastalarda egzersiz ile kilo kaybetmek hedefleniyorsa özellikle egzersizden sonra aşırı karbonhidrat alımını önlemek için egzersiz sırasında ve sonrasında insülin azaltımına dayalı bir metot tercih etmek daha uygun olacaktır (Chetty, vd., 2019). Egzersiz planlanmadan yapıldıysa veya egzersiz öncesi bolus ve bazal insülin ayarı yapılmıyorsa; bazal insülin azaltılabilir ve karbonhidrat takviyesi haricinde egzersiz başında veya sonunda glisemiyi artıran yüksek yoğunluklu sprintin hiperglisemiyi teşvik edici etkisinden yararlanılabilir (Chetty, vd., 2019; Colberg, 2019; Riddell, vd., 2017).

#### 1.1.7.4. Diyabet Eğitimi

Diyabetik hastaların sağlıklı kalabilmek, kan şekeri kontrolünü sağlayabilmek ve hayat kalitelerini yükseltebilmek için yaşamları boyunca düzenli izlenme ve değerlendirilme gereksinimleri bulunmakta olup hastalar, diyabet kontrolü için gerekli bilgi ve becerileri kazanmalı ve olumlu tutumlar geliştirmelidir (Vas, vd., 2017). Diyabetli bireylere gün boyu doğru kararlar vererek uygun seçimler yapma ve olumlu davranış değişiklikleri oluşturma konusunda rehberlik etmesi için diyabet öz yönetimi önerilmektedir (Adam, Connor ve Garcia, 2017). Diyabet öz yönetimi; hastaların kendi sağlık sorunlarıyla ilgilenme sorumluluğunu almaları, yeterli metabolik kontrol elde etmek ve erken komplikasyonların gelişmesini önlemek için değişen koşullara uyum sağlamaları gerektiğini belirten bir yaklaşımdır (Vas, vd., 2017). Diyabetik bireylerin %50-80'inin hastalıkları hakkında bilgi eksiklikleri olduğu bilindiğinden eğitim, hastaların sağlığı açısından başarılı sonuçlara ulaşmak için diyabet bakımının temeli olarak kabul edilmektedir. Bireylere diyabetlerini yönetmeyi öğretme süreci olan diyabet öz-yönetim eğitimi, 1930'lardan beri klinik yönetimin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir (Chai, vd., 2018). Diyabet öz-yönetim eğitimi; hastanın diyetteki başta karbonhidratlar olmak üzere besin seçimleri, günlük fiziksel aktivite, ilaçların ne zaman alınacağı, düzenli kan şekeri takibi, hipoglisemi ve hipergliseminin tanınması, önlenmesi ve tedavisi, karbonhidrat sayımı ve insülin doz ayarlaması gibi kararların doğru alınmasına yardımcı olarak diyabetik yaşam tarzını iyileştirirken diyabet hakkında bilgi sahibi olmak; tedavi memnuniyetini, ilaçlara uyumu, duygusal esenliği ve yaşam kalitesini arttırmayı sağlar (Chatterjee, vd., 2018; Cunningham, vd., 2018; Olesen, vd., 2020; Nassar, Montero ve Magee, 2019). Diyabet eğitimi ile ilaç kullanımı, HbA1C ve akut diyabet bakım hizmetlerinin kullanımı dahil olmak üzere diyabetle ilgili sonuçlar iyileşirken diyabetik komplikasyonların oluşma riskini azalmış olmaktadır (Nassar, Montero ve Magee, 2019; Samancıoğlu, vd., 2017). En son kılavuzlar, diyabetik hastaların tedavisinin çok yönlü bir ekip çalışmasına dayanmasını önermekte olup ekibin; doktorlar ve hemşirelerin yanı sıra diyetisyen, bir psikolog ve bir sosyal hizmet uzmanından oluşması gerekmektedir. Hastaya eğitimi verme konusunda ise en büyük rol ise hemşireye ait olmalıdır (Swiatoniowska, vd., 2019; Özer, 2019; Eroğlu ve Sabuncu, 2019; Kavuran ve Yıldız, 2020). Yüz yüze danışmanlık, yazılı mesajlaşma, telefonla danışmanlık, akıllı telefon uygulamaları ve web tabanlı kaynakların tümü diyabetin kendi kendine yönetimi eğitiminin verilmesi

için kullanılabilir (Chatterjee, vd., 2017). Verilen eğitim aracılığıyla diyabetik hastalar yaşam tarzı değişikliklerini uygulamaya ikna edilmeli ve bu değişiklikleri sürdürmeleri için öncü olunmalıdır (Swiatoniowska, vd., 2019). Kendi kendini yönetme merkezli bir yaklaşım ve esnek bir diyet kullanılarak özellikle tip 2 DM'li hastalarda glisemik ve metabolik ölçümler açısından temel olarak bilgi ve didaktik odaklı yaklaşımdan daha etkili sonuçlar elde edilebilir (Hermanns, vd., 2020; İqbal ve Heller, 2017). Literatürdeki çalışmalarda verilen diyabet eğitimi sonucunda hastalarda hastalığın belirtileri, tedavileri, komplikasyonları ile sağlığı geliştirici alışkanlıkları kazanma konusunda gelişim kaydedilmesi beklenmektedir (Samancıoğlu, vd., 2019).

## **1.2. Biyoerişilebilirlik**

Sindirilebilirlik kavramını açıklamak ve anlamak için biyoyararlanım ve biyoerişilebilirlik tanımlarını açıklamak önemlidir. Biyoyararlanım; gastrointestinal sindirim, emilim, metabolizma, dokulara dağılım ve biyoaktiviteyi içeren geniş kapsamlı bir başlıktır. Beslenme ile alakalı olarak biyoyararlanım, fizyolojik işlevlerde depolanan veya mevcut olan besin fraksiyonunu göstermektedir. Biyoaktif bileşiklerin tamamı organizma tarafından etkin bir şekilde kullanılmadığından bu terim beslenme etkinliğinin tespiti için anahtar bir terimdir. Başka bir deyişle biyoyararlanım, sistemik dolaşıma ulaşan ve sonuçta kullanılan yani sindirilen besin veya biyoaktif bileşiğin fraksiyonunu ifade eder (Wojtunik-Kulesza, vd., 2020). Biyoyararlanım, sindirimden sonra sistemik etkiler üretmek için emilen ve erişilebilir olan belirli bir bileşiğin miktarını ölçer. Etkileyen başlıca faktörlerden biri de biyoerişilebilirliktir. (Lafarga, vd., 2019). Biyoerişilebilirlik, gastrointestinal sistemden salınan ve emilim için uygun hale gelen bileşik miktarı olarak tanımlanabilir (Thakur, vd., 2020). Biyoerişilebilirlik, mide ve ince bağırsak sindiriminin simülasyonu ile in vitro yöntemlerle deneysel olarak değerlendirilebilir. İn vitro yöntemler, besin matrisi ve besinleşmedeki varyasyonlardan kaynaklanan değişiklikler de dahil olmak üzere, biyoaktif bir bileşiğin biyoerişilebilirliğini tahmin etmenin hızlı ve ucuz yoludur (Angelino, vd., 2017). Bu tahmin yönteminin anahtarı, gastrointestinal sindirim yolunun (ağız, mide, ince bağırsak ve kolon) kimyasal, biyokimyasal ve mekanik koşullarının en gerçekçi simülasyonu ile yapılabilir. Biyoerişilebilirlik yüzde olarak ifade edilir ve misel fazda çözünen biyobileşen miktarı ile ham sindirilmiş biyobileşen miktarı arasındaki oran olarak ifade edilmektedir (Annunziata, vd., 2018).

İn vitro biyoerişilebilirlik ve biyoyararlanım yöntemleri; besinler ve bileşenleri arasındaki etkileşimler, pH ve enzimlerin etkisi, besinleri hazırlama ve işleme uygulamalarının yanı sıra mikro besin sindirilebilirliği veya bir besinin sindirilme potansiyeli hakkında derinlemesine bilgi sağlar. Bu nedenle bir besinin beslenme kalitesini belirlemek için biyoerişilebilirlik bilgisi önemlidir (Thakur, vd., 2020).



## İKİNCİ BÖLÜM

### MATERYAL VE METOT

#### 2.1. Materyaller

##### 2.1.1. Örnekler

Bu çalışmaya Aralık 2020 tarihinde İstanbul'daki farklı marketlerden satın alınan farklı popüler markalara ait 10 adet galeta dahil edildi. Bu galetalar; Tablo 2.1'de görülmektedir. Galetaların sahip olduğu MGO, GO ve MDA değerleri; in vitro MGO, GO ve MDA sindirilebilirlikleri ve siyah çay ve yeşil çayla birlikte MGO, GO ve MDA sindirilebilirlikleri tespit edildi. Çalışmaya alınan galetaların besin değeri içerikleri Tablo 3.1'de gösterilmektedir.

**Tablo 2.1: Çalışmaya Alınan Örnekler ve Özellikleri**

Örnekler	Özellikleri
1	A Markası Sade Grissini
2	A Markası Kepekli Grissini
3	Tam Tahıllı Galeta
4	B Markası Kepekli Grissini
5	Tam Buğday Unlu Grissini
6	Susamlı Grissini
7	B Markası Sade Grissini
8	Glutensiz Grissini
9	Yulafli Karabuğdaylı Grissini
10	Çok Tahıllı Galeta

##### 2.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Gliksal, metilgliksal, metanol, etanol, sodyum asetat, 4-nitro-1,2-fenilendiamin, asetonitril, distile su, hidroklorik asit, sodyum bikarbonat, triklorasetik asit (TCAA), TBA, Tetraetoksipropan standardı, prigallol.

##### 2.1.3. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Çeşitli cam malzemeler (erlen, beher, cam tüp, cam kavanoz vb), balon jojeler, adi filtre kâğıdı, çeşitli otomatik pipetler, ultra-turrax, etüv, 0.45 ve 0.2 µm'lik asetat filtreler, analitik hassas terazi, buzdolabı, çalkalamalı su banyosu, ultrasonik su banyosu, ısıtıcılı magnetik karıştırıcı, santrifüj cihazı, HPLC.

## 2.2. Metotlar

### 2.2.1. MGO ve GO Tayini

Bu çalışmada, Mahar ve arkadaşları (2010)'nın kullanmış olduğu ekstraksiyon yöntemi izlenerek, belirlenen besinlerde yapılan bazı değişikliklerle GO ve MGO değerleri elde edildi. İlk olarak galeta örneklerinden 5'er gram tartıldı. Blender yardımıyla homojenize edilen örnekler, 50 ml'lik falkon tüp içerisine alındı. Üzerine 25 ml metanol ilave edildi. Numuneler, ultra-turrax kullanılarak 1 dakikada homojen hale getirildi. 8000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Ardından santrifüj edilen numunelerden 0.5 ml sıvı 10 ml'lik cam tüpe alınarak üzerine fosfat tampon (0.1 M, pH: 3) ilave edildi. Daha sonra 0.5 ml türevlendirme çözeltisi (%1 metanol içinde 4-nitro-1,2-phenylenediamine) ilave edildi. Karışım, su banyosunda 70 °C'de 30 dk bekletildikten sonra selüloz asetat filtreden (0.45 mikron) geçirilerek viallere alındı ve HPLC'ye verildi. Shimadzu SPD-20A UV/VIS dedektörlü, Shimadzu Nexera-i HPLC (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japonya) cihazı kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile MGO ve GO tayinleri gerçekleştirildi. Mobil faz olarak metanol:su:asetonitril (42:56:2) kullanıldı. Kolon olarak Zorbax C-18 (4.6 mm×150 mm) kullanıldı. Kolonun sıcaklığı 30 °C'ye, mobil faz akış hızı 1 ml/dk'ye ayarlandı. 255 nm'lik dalga boyu ve 10 µl enjeksiyon hacmine ayarlanmış UV dedektör ile saptama yapıldı.

### 2.2.2. MDA Tayini

İlk olarak bir blender yardımıyla homojenize edilen galeta örneklerinden 5'er gram tartıldı. Falkon tüpü içerisine alınan numunelerin üzerine 25 ml %10'luk Triklorasetik Asit (TCAA) ilave edildi. Ultra-turraxta 1 dakika boyunca homojenize hale getirilen karışım 8000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatanttan 1 ml sıvı alındı. Daha sonra üzerine türevlendirme işlemi için 1 ml tiyobarbiturik asit çözeltisinden (1,675 g/250 ml TCA) ilave edildi. 90 °C'de 30 dakika su banyosunda bekletildi. Ardından selüloz asetat filtreden (0.45 mikron) geçirilerek viallere alındı ve HPLC'ye verildi. Shimadzu SPD-20A UV/VIS dedektörlü, Shimadzu Nexera-i HPLC (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japonya) cihazı kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile MDA tayinleri yapıldı. Mobil faz olarak mono potasyum

fostat:methanol:asetonitril (71:17:11) karışımı kullanıldı. Kolon olarak İncil ODS-3 (4.6 mm×150 mm) kullanıldı. Kolonun mobil faz akış hızı 1 ml/dk'ye ayarlandı. 540 nm'lik dalga boyu ve 10 µl enjeksiyon hacmine ayarlanmış UV dedektör ile saptama gerçekleştirildi.

### 2.2.3. İn vitro MGO, GO ve MDA Sindirilebilirlik Tayini

MGO, GO ve MDA'nın sindirilebilirlik tayininin yapılabilmesi için; bir blender yardımıyla homojenize edilen galeta örnekleri ağız, mide, bağırsak ortamlarından geçirilerek in vitro MGO, GO ve MDA biyoerişilebilirlik değerleri saptandı. İnsan sindirim sistemi modeli için hazırlanan ortamlar aşağıda verilmiştir.

Ağız ortamı: 1.7 mL NaCl (175.3 g/L), 8 ml üre (25 g/L), 15 g ürik asit, 280 mg  $\alpha$ -amilaz ve 25 mg musin, 500 ml'lik bir erlende deiyonize su ile çözüldü. Daha sonra hacim deiyonize su ile tamamlandı ve pH yaklaşık  $6.8 \pm 0.2$ 'e ayarlandı. pH istenen değerde değilse HCl veya NaOH çözeltisi kullanılarak istenilen aralığa getirildi.

Mide ortamı: 6.5 ml HCl (37 g/L), 18 ml CaCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (22 g/L), 1 g sığır serumu albümini, 2.5 g pepsin ve 3 g musin, 500 ml'lik bir erlen içerisinde deiyonize su ile çözüldürüldü. Daha sonra hacim deiyonize su ile tamamlandı ve pH 1.5'a ( $\pm 0.02$ ) getirildi. pH istenen aralıkta değilse, HCl veya NaOH çözeltisi ile ayarlandı.

İnce bağırsak ortamı: 6.3 ml KCl (89.6 g/L), 9 ml CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (22.2 g/L), 2 g sığır serum albümini, 1 g pankreatin ve 1.5 g lipaz, deiyonize su ile 500 ml'lik bir erlen içerisinde çözüldü. Hacim deiyonize su ile tamamlandı ve pH  $8.0 \pm 0.2$ 'e ayarlandı. pH istenilen değerde değilse, HCl veya NaOH çözeltisi ile ayarlandı.

Safra solüsyonu: 68.3 ml NaHCO<sub>3</sub> (84.7 g/L), 10 ml CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (22.2 g/L), 1.8 g sığır serum albümini ve 30 g safra, 500 ml'lik bir erlende deiyonize su ile çözdürüldü. Daha sonra hacim, deiyonize su ile tamamlandı ve pH  $7.0 \pm 0.2$ 'ye ayarlandı.

#### **2.2.4. İn vitro Siyah Çay ve Yeşil Çay ile Birlikte MGO, GO ve MDA Sindirilebilirlik Tayini**

Marketten satın alınan paketsiz siyah çay ve yeşil çaylardan 5'er gram tartıldı ve kaynamış su içerisinde çaylar 3'er dakika demlendi. Blender yardımıyla homojenize edilen galeta örneklerinin üzerine 5 ml çay ilavesi yapıldı. Çaylı galeta örnekleri yukarıda belirtilen ağız, mide, bağırsak ortamlarından geçirilerek in vitro MGO, GO ve MDA biyoerişilebilirlik değerleri saptandı.

#### **2.2.5. İstatistiksel Analiz ve Kalite Kontrol**

Yapılan tüm analizler her numune için üç kez yapıldı ve analizlerde ortalama değerler kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA;  $p < 0.05$ , Tukey testi) kullanılarak standart sapma (SD) ile ortalama değerler hesaplandı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Uygulamalar arasındaki önemli farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### BULGULAR VE TARTIŞMA

**Tablo 3.1: Çalışmaya Alınan Örneklerin Besin Değeri İçerikleri**

	Enerji (kkal)	Yağ (g)	Doymuş Yağ (g)	Doymamış Yağ (g)	Karbon- hidrat (g)	Protein (g)	Tuz (g)
1.	426	9.6	2.7	6.9	77.6	9.8	0.5
2.	410	8.5	2.3	6.2	77.3	9.6	0.4
3.	395	10.6	-	-	63.0	12.2	0.8
4.	416	8.9	1.4	7.5	67.5	13.1	2.1
5.	365	1.0	0.4	0.6	76.1	13.1	0.9
6.	385	2.7	1.0	1.7	76.7	13.6	0.9
7.	449	12.0	5.7	6.3	74.0	9.0	0.9
8.	408	5.7	2.3	3.4	85.0	3.8	2.1
9.	420	11.3	3.2	8.1	63.0	13.4	2.1
10.	437	13.3	4.5	8.8	65.7	11.5	1.5

Çalışmada kullanılan galetelerin (örneklerin) içerikleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir. Bu değerler galetelerin etiket bilgilerinden alınmıştır. Etiketlerde beyan edilen miktarlara göre; çalışmada kullanılan galetelerin ortalama kalori değerleri 411 kkal/100 g olarak hesaplandı. Ortalama toplam yağ içerikleri 8.3 g/100 g iken doymuş ve doymamış yağ içerikleri ise sırasıyla 2.6 g/100 g ve 5.5 g/100 g olarak bulundu. Ortalama karbonhidrat değerleri 72.5 g/100 g iken, ortalama protein değerleri ise 10.9 g/100 g idi. Galetelerde yer alan ortalama tuz miktarı 1.2 g/100 g’dı.

**Tablo 3.2: Çalışmaya Alınan Örneklerin GO ve MGO Değerleri**

Örnekler	GO ( $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ )	MGO ( $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ )
1	119 $\pm$ 4	178 $\pm$ 6
2	151 $\pm$ 5	303 $\pm$ 11
3	127 $\pm$ 4	395 $\pm$ 14
4	210 $\pm$ 7	500 $\pm$ 18
5	114 $\pm$ 4	185 $\pm$ 7
6	135 $\pm$ 5	210 $\pm$ 7
7	188 $\pm$ 7	440 $\pm$ 16
8	122 $\pm$ 4	130 $\pm$ 5
9	187 $\pm$ 7	343 $\pm$ 12
10	135 $\pm$ 5	86 $\pm$ 3

Tablo 3.2’de çalışmaya dahil edilen galetaların hesaplanan GO (glioksal) ve MGO (metilglioksal) değerleri görülmektedir. Galetaların GO değerleri 114 $\pm$ 4  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$  ile 210 $\pm$ 7  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$  arasında, MGO değerleri ise 86 $\pm$ 3  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$  ile 500 $\pm$ 18  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$  arasında idi. Galetaların ortalama GO değerleri 148.8 $\pm$ 5  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ ; ortalama MGO değerleri ise 277 $\pm$ 10  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$  olarak hesaplandı. Bir örnek (10.örnek) dışında kalan dokuz galeta örneğinde MGO’nun GO’dan daha baskın olduğu görüldü.

İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) öncülerinden GO ve MGO oldukça reaktif bileşiklerdir. GO ve MGO’nun lizin ile reaksiyonuyla KEL (Karboksietil-lizin) ve KML (Karboksimetil-lizin) oluşur. GO ve MGO; Maillard Reaksiyonu (MR), şekerlerin otoksidasyonu, karamelizasyon, protein ve yağların oksidasyonu ve mikrobiyal fermantasyon yoluyla besinlerin işlenmesi sırasında ortaya çıkarlar ve nihai AGE’leri oluştururlar (Guilbaud, 2016; Wetzels, 2017; Hellwig, vd., 2018). Bu zamana kadar yapılan çok sayıda çalışmada bira, bal, tereyağı, şarap, soya sosu, kahve ve fermente gıdalar gibi besinlerde dikarbonil bileşikleri GO ve MGO’nun tespiti yapılmıştır (De Revel ve Bertrand, 1993; Barros vd., 1999; Daglia, 2007; Mavric, vd., 2008; Wang ve Chang, 2010).

Bu zamana kadar unlu mamullerle ilgili yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Nagao, vd., (1986) tarafından yapılmış çalışmada GO ve MGO, ekmekte sırasıyla 0.3 ve 0.79 mg/kg konsantrasyonlarında ölçülmüş olup, tost ekmeğinde ise GO ve MGO için miktarlar sırasıyla 0.5 ve 2.55 mg/kg olarak bulunmuştur. Ekmekle ilgili yapılmış başka bir çalışmada ise KML ve KEL içeriklerine bakılmış ve ekmek kabuğundaki AGE içeriğinin muhtemelen daha fazla ısıya maruz kaldığı için iç kısmından daha

yüksek olduğu tespit edilmiştir (He, vd., 2014). GO ve MGO miktarları pişirme süresi arttıkça doğrusal olarak artmaktadır. Degen, Hellwig ve Henle (2012) ktır ekmeklerde 28 mg/kg'a kadar yüksek MGO içeriği tespit edildiğini bildirmiştir. Maasen, vd., (2021) yaptıkları çalışmada beyaz ekmeğin iki kez kızartılması ile elde edilen ktır ekmeklerin GO ve MGO konsantrasyonlarının 3–5 kat arttığını bildirmiştir. Bu, ısıl işlemin daha yüksek dikarbonil düzeylerine yol açtığı hipotezini desteklemektedir. Cengiz, vd., ise 2020 yılında yapmış olduğu çalışmada cips ve krakerlerde dikarbonil düzeylerini ölçmüştür. Cipslerde tespit edilen GO ve MGO miktarlarının sırasıyla 94 ile 1464 µg/100 g ve 123 ile 661 µg/100 g arasında değiştiği bildirilmiştir. Krakerlerde ise GO ve MGO değerleri sırasıyla 338 ve 1936 µg/100 g ve 727 ve 1397 µg/100 g arasında bulunmuştur. Yer alan etiket bilgilerine göre krakerlerin tuz içeriği cipslerden daha yüksektir. Besinlere tuz eklenmesi lipid oksidasyonuna neden olabilir ve elde edilen sonuçlarda da krakerlerdeki yüksek tuz içeriğinin artan GO ve MGO miktarı ile ilişkisi görülmektedir. Galetalar da özellikle kızarmış ekmeklere benzeyen yapıları ile yüksek miktarlarda GO ve MGO içerebilirler.

Yapılan çalışmada elde edilen GO ve MGO değerleri daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile paralel olarak bulundu.

**Tablo 3.3: Çalışmaya Alınan Örneklerin Toplam Yağ, Doymamış Yağ ve Karbonhidrat İçerikleri ile GO ve MGO Değerleri**

	Toplam Yağ (g)	Doymamış Yağ (g)	Karbonhidrat (g)	GO (µg/100 g)	MGO (µg/100 g)
1	9.6	6.9	77.6	119±4	178±6
2	8.5	6.2	77.3	151±5	303±11
3	10.6	-	63.0	127±4	395±14
4	8.9	7.5	67.5	210±7	500±18
5	1.0	0.6	76.1	114±4	185±7
6	2.7	1.7	76.7	135±5	210±7
7	12.0	6.3	74.0	188±7	440±16
8	5.7	3.4	85.0	122±4	130±5
9	11.3	8.1	63.0	187±7	343±12
10	13.3	8.8	65.7	135±5	86±3

Tablo 3.3'te galetaların etiketlerinde beyan edilen yağ ve karbonhidrat içerikleri görülmektedir. Tabloya göre galetaların toplam yağ içerikleri 1 g/100 g ile 13,3 g/100 g arasında idi. Galetaların doymamış yağ içerikleri ise 0.6 g/100 g ile 8.8 g/100 g

arasında idi. Tüm galetelerin ortalama toplam yağ içeriği 8.3 g/100 g ve ortalama doymamış yağ içeriği ise 5.5 g/100 g'dı. Karbonhidrat içerikleri incelendiğinde 63.0-85.0 g/100 g aralığında olduğu görüldü. Galetelerin etiketlerinde yer alan toplam yağ ve doymamış yağ miktarları ile çalışmanın sonucunda tespit edilen GO ve MGO değerleri arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir korelasyon bulundu.

GO ve MGO gibi lipid türevi reaktif  $\alpha$ -dikarbonil bileşikleri, lipid peroksidasyonu ile oluşturulur (Wei, Liu ve Sun, 2018). Çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu yoluyla yüksek konsantrasyonlarda MGO içerdiğini bildiren bazı çalışmalar vardır (Maasen, vd., 2021; Degen, Hellwig ve Henle, 2012). Cengiz, vd., (2020) yaptıkları çalışmada yüksek yağ içeriği olan cips ve krakerlerin yağın türü ve pişirme sıcaklığına bağlı olarak yüksek seviyelerde GO ve MGO içerdiğini belirtmişlerdir. Daha önceden var olan literatürle yapılan çalışma sonuçları örtüşmektedir.

Örneklerin etiketlerinde bulunan karbonhidrat değerleri incelendiğinde ise Tablo 3.3'te görüldüğü gibi; ürünlerin karbonhidrat miktarları arttıkça GO ve MGO değerleri azalmaktadır. Makro besin içeriği ile dikarbonil konsantrasyonu arasındaki korelasyon, protein ve yağa kıyasla karbonhidratlar için en az güçlü olanıdır (Poulsen, vd., 2013; Uribarri, vd., 2010).

Bu çalışmada elde edilen sonuç; protein ve yağ oranı yüksek yiyeceklerin karbonhidrat açısından zengin gıdalardan daha yüksek miktarda MGO içerdiğine dair önceki raporlarla uyumludur. Ekmekten farklı olarak daha uzun süre ısıtılma gören galetelerdeki yüksek GO ve MGO düzeyleri yüksek miktarlarda AGE oluşumuna sebep olabilir.

**Tablo 3.4: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi, Sonrası ve Sindirilebilirlik GO Karşılaştırılması**

Örnekler	GO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Sindirim Sonrası GO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Sindirilebilirlik GO % ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
1	119 $\pm$ 4	709 $\pm$ 25	599 $\pm$ 21
2	151 $\pm$ 5	994 $\pm$ 35	661 $\pm$ 23
3	127 $\pm$ 4	604 $\pm$ 21	478 $\pm$ 17
4	210 $\pm$ 7	1278 $\pm$ 45	610 $\pm$ 22
5	114 $\pm$ 4	405 $\pm$ 14	356 $\pm$ 13
6	135 $\pm$ 5	685 $\pm$ 24	510 $\pm$ 18
7	188 $\pm$ 7	1115 $\pm$ 39	596 $\pm$ 21
8	122 $\pm$ 4	663 $\pm$ 23	544 $\pm$ 19
9	187 $\pm$ 7	548 $\pm$ 19	294 $\pm$ 10
10	135 $\pm$ 5	351 $\pm$ 12	262 $\pm$ 9

**Tablo 3.5: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi, Sonrası ve Sindirilebilirlik MGO Karşılaştırılması**

Örnekler	MGO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Sindirim Sonrası MGO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Sindirilebilirlik MGO % ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
1	178 $\pm$ 6	1606 $\pm$ 57	905 $\pm$ 32
2	303 $\pm$ 11	2028 $\pm$ 71	672 $\pm$ 24
3	395 $\pm$ 14	1728 $\pm$ 61	440 $\pm$ 16
4	500 $\pm$ 18	1660 $\pm$ 58	333 $\pm$ 12
5	185 $\pm$ 7	570 $\pm$ 20	309 $\pm$ 11
6	210 $\pm$ 7	935 $\pm$ 33	447 $\pm$ 16
7	440 $\pm$ 16	2767 $\pm$ 97	631 $\pm$ 22
8	130 $\pm$ 5	3122 $\pm$ 110	2403 $\pm$ 85
9	343 $\pm$ 12	753 $\pm$ 27	221 $\pm$ 8
10	86 $\pm$ 3	749 $\pm$ 26	874 $\pm$ 31

Tablo 3.4 ve Tablo 3.5’te sırasıyla galetaların sindirim öncesi ve sindirim sonrası GO ve MGO değerleri ve sindirilebilirlik yüzdeleri gösterilmektedir. Sindirilebilirlik yüzdeleri; galetaların sindirim sonrası GO ve MGO değerlerinin sindirim öncesi GO ve MGO değerlerine oranlanmasıyla hesaplandı. Galeta örneklerinde sindirim sonrası en düşük GO değeri 351 $\pm$ 12  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ , en yüksek GO değeri ise 1278 $\pm$ 45  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  olarak tespit edildi. Galetaların sindirim sonrası en düşük MGO değeri 570 $\pm$ 20  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ , en yüksek MGO değeri ise 3122 $\pm$ 110  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  olarak hesaplandı. Tüm galetaların sindirim sonrası GO ve MGO değerlerinde artış olduğu görüldü. İn vitro sindirim

GO'da en az %262, MGO'da ise en az %221 artışa neden oldu. GO ve MGO'da yüzdesel olarak en çok artış sırasıyla %661 ve %2403 olarak görüldü.

Gastrointestinal sistemde besinlerle alınan  $\alpha$ -dikarbonil bileşiklerinin rolü hakkında yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. Papetti, vd., 2013 yılında yaptığı çalışmada in vitro simüle edilmiş sindirim koşulları ortamında; arpa ve soya sosundaki serbest  $\alpha$ -dikarbonil içeriğinin güçlü bir şekilde arttığını belirtmiştir. Dahası, soya sosunda GO ve MGO düzeyleri sindirim sonrasında sırasıyla %290 ve %1000 oranında artış göstermiştir. Hamzaloğlu ve Gökmen'in (2016) yapmış olduğu çalışmada sindirim sonucu bisküvilerdeki MGO oranının %50-75 oranında azaldığını bildirmiştir.

Yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, Papetti, vd.,'nin (2013) yaptığı çalışma ile paralellik görülmekte olup, diyetdeki GO ve MGO'ların sindirim sonucu bozulmadan kalması ve gastrointestinal kanalda sindirim sırasında meydana gelen işlemlerden dolayı endojen olarak AGE oluşumunun varlığı düşünülebilir.

**Tablo 3.6: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi ve Sonrası, Siyah ve Yeşil Çayla Birlikte Sindirim Sonrası GO Sindirilebilirlik Değerleri**

Örnekler	GO ( $\mu\text{g}/100$ g)	Sindirim Sonrası GO ( $\mu\text{g}/100$ g)	Siyah Çayla Sindirim Sonrası GO ( $\mu\text{g}/100$ g)	Yeşil Çayla Sindirim Sonrası GO ( $\mu\text{g}/100$ g)
1	119 $\pm$ 4	709 $\pm$ 25	719 $\pm$ 25	785 $\pm$ 28
2	151 $\pm$ 5	994 $\pm$ 35	1137 $\pm$ 40	1130 $\pm$ 40
3	127 $\pm$ 4	604 $\pm$ 21	771 $\pm$ 27	987 $\pm$ 35
4	210 $\pm$ 7	1278 $\pm$ 45	1550 $\pm$ 55	1175 $\pm$ 41
5	114 $\pm$ 4	405 $\pm$ 14	742 $\pm$ 26	653 $\pm$ 23
6	135 $\pm$ 5	685 $\pm$ 24	907 $\pm$ 32	738 $\pm$ 26
7	188 $\pm$ 7	1115 $\pm$ 39	1311 $\pm$ 46	1155 $\pm$ 41
8	122 $\pm$ 4	663 $\pm$ 23	933 $\pm$ 33	688 $\pm$ 24
9	187 $\pm$ 7	548 $\pm$ 19	711 $\pm$ 25	625 $\pm$ 22
10	135 $\pm$ 5	351 $\pm$ 12	609 $\pm$ 21	211 $\pm$ 7

**Tablo 3.7: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi ve Sonrası, Siyah ve Yeşil Çayla Birlikte Sindirim Sonrası MGO Sindirilebilirlik Değerleri**

Örnekler	MGO (µg/100 g)	Sindirim Sonrası MGO (µg/100 g)	Siyah Çayla Sindirim Sonrası MGO (µg/100 g)	Yeşil Çayla Sindirim Sonrası MGO (µg/100 g)
1	178±6	1606±57	1285±45	1306±46
2	303±11	2028±71	1763±62	1782±63
3	395±14	1728±61	1251±44	1339±47
4	500±18	1660±58	1078±38	1195±42
5	185±7	570±20	400±14	537±19
6	210±7	935±33	660±23	740±26
7	440±16	2767±97	2312±81	2473±87
8	130±5	3122±110	2069±73	2946±104
9	343±12	753±27	719±25	634±22
10	86±3	749±26	429±15	517±18

Örneklerin sindirim öncesi ve sonrası GO ve MGO değerleri ve siyah çay ve yeşil çayla birlikte GO ve MGO sindirilebilirlik değerleri Tablo 3.6 ve Tablo 3.7’de yer almaktadır. Buradaki verilere göre siyah çayla sindirim sonrası GO değerleri en düşük  $609\pm 21$  µg/100 g ve en yüksek  $1550\pm 55$  µg/100 g olduğu görülürken, yeşil çayla sindirim sonrası GO değerleri ise en düşük  $211\pm 7$  µg/100 g ve en yüksek  $1175\pm 41$  µg/100 g olduğu belirlendi. Bazı galetalar ile yeşil çay ve siyah çayın birlikte verilmesi, sindirim sonrasındaki GO değerlerinde azalmaya neden oldu.

Siyah çayla sindirim sonrası MGO değerleri en düşük  $400\pm 14$  µg/100 g ve en yüksek  $2312\pm 81$  µg/100 g olduğu görüldü. Yeşil çayla sindirim sonrası MGO değerleri ise en düşük  $517\pm 18$  µg/100 g ve en yüksek  $2946\pm 104$  µg/100 g olduğu saptandı. Tüm galeta örneklerinin siyah çay ve yeşil çayla birlikte sindirimlerinin sonucu olarak MGO değerlerinin daha düşük olduğu belirlendi. GO değerlerini düşürmede yeşil çayın, MGO değerlerini düşürmede siyah çayın daha fazla etkili olduğu gözlemlendi.

**Tablo 3.8: Çalışmaya Alınan Örneklerin GO Sindirilebilirlik Yüzdeleri Karşılaştırması**

Örnekler	Sindirilebilirlik % GO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Siyah Çayla Sindirilebilirlik % GO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Yeşil Çayla Sindirilebilirlik % GO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
1	599 $\pm$ 21	607 $\pm$ 22	663 $\pm$ 23
2	661 $\pm$ 23	756 $\pm$ 27	752 $\pm$ 27
3	478 $\pm$ 17	609 $\pm$ 22	780 $\pm$ 28
4	610 $\pm$ 22	739 $\pm$ 26	560 $\pm$ 20
5	356 $\pm$ 13	651 $\pm$ 23	573 $\pm$ 20
6	510 $\pm$ 18	674 $\pm$ 24	549 $\pm$ 19
7	596 $\pm$ 21	700 $\pm$ 25	617 $\pm$ 22
8	544 $\pm$ 19	765 $\pm$ 27	564 $\pm$ 20
9	294 $\pm$ 10	382 $\pm$ 14	335 $\pm$ 12
10	262 $\pm$ 9	454 $\pm$ 16	157 $\pm$ 6

**Tablo 3.9: Çalışmaya Alınan Örneklerin MGO Sindirilebilirlik Yüzdeleri Karşılaştırması**

Örnekler	Sindirilebilirlik % MGO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Siyah Çayla Birlikte Sindirilebilirlik % MGO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Yeşil Çayla Sindirilebilirlik % MGO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
1	905 $\pm$ 32	724 $\pm$ 26	736 $\pm$ 26
2	672 $\pm$ 24	584 $\pm$ 21	590 $\pm$ 21
3	440 $\pm$ 16	318 $\pm$ 11	341 $\pm$ 12
4	333 $\pm$ 12	217 $\pm$ 8	240 $\pm$ 9
5	309 $\pm$ 11	217 $\pm$ 8	291 $\pm$ 10
6	447 $\pm$ 16	316 $\pm$ 11	354 $\pm$ 13
7	631 $\pm$ 22	528 $\pm$ 19	564 $\pm$ 20
8	2403 $\pm$ 85	1593 $\pm$ 56	2268 $\pm$ 80
9	221 $\pm$ 8	211 $\pm$ 7	186 $\pm$ 7
10	874 $\pm$ 31	500 $\pm$ 18	604 $\pm$ 21

Tablo 3.8 ve Tablo 3.9’da sırasıyla GO ve MGO’nun sindirilebilirlik yüzdeleri ile siyah çay ve yeşil çayla birlikte sindirilebilirlik yüzdeleri karşılaştırılmaktadır. GO’nun siyah çayla birlikte sindirilebilirlik yüzdeleri  $382 \pm 14 \mu\text{g}/100\text{ g}$  ile  $765 \pm 27 \mu\text{g}/100\text{ g}$  arasında değişirken, yeşil çayla sindirilebilirlik yüzdeleri ise  $157 \pm 6 \mu\text{g}/100\text{ g}$  ile  $780 \pm 28 \mu\text{g}/100\text{ g}$  arasında idi. MGO’nun siyah çayla sindirilebilirlik yüzdeleri  $211 \pm 7 \mu\text{g}/100\text{ g}$  ile  $1593 \pm 56 \mu\text{g}/100\text{ g}$  arasında değişirken, yeşil çayla sindirilebilirlik yüzdeleri ise  $186 \pm 7 \mu\text{g}/100\text{ g}$  ile  $2268 \pm 80 \mu\text{g}/100\text{ g}$  arasında bulundu.

Literatürde bulunan AGE veri tabanlarından yararlanarak düşük AGE düzeyine sahip besinleri seçmek veya işleme koşullarını değiştirmek AGE düzeylerini düşürmek için etkili seçeneklerdir. AGE oluşumunun azaltılması için ise bazı AGE inhibitörlerinin kullanılması veya bitkilerden yararlanarak bazı antioksidanların (polifenoller vb.) uygulanması gibi çeşitli terapötik yaklaşımlar önerilmiştir (Nowotny, vd., 2018). Zhang, vd., (2020b) yaptıkları çalışmada sebze, meyve, fındık, çilek, çay ve kırmızı şarapta bulunan mirisetinin in vitro koşullar altında MGO üzerine etkisi olduğunu göstermiş olup, mirisetin içeren besinlerin alımının MGO'nun in vivo olarak ortadan kaldırılması ve MGO'nun neden olduğu insan sağlığına zararlı etkileri önleme potansiyeline sahip olduğunu öne sürmüştür. Lo, vd., (2006)'nin yaptığı çalışmada yeşil çaydaki epikateşinlerin (%45.74 oranında) ve siyah çaydaki teafavinlerin (%66.7 oranında) MGO konsantrasyonunu azaltabileceği gösterilmiştir. Çay polifenollerinin MGO ile doğrudan ve hızlı reaksiyona girmesine ilişkin yapılan bu çalışma; siyah çay ve yeşil çayın insan sağlığı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Ho, vd., (2010) sık tüketilen bazı bitki çaylarını 10 ila 40 kat seyrelterek doza bağlı bir şekilde AGE oluşumuna etkilerini incelemiştir. On kat seyreltmede melisa, nane, siyah çay, yeşil çay ve adaçayı AGE oluşumunu neredeyse tamamen engellemiştir. Yeşil çay ve siyah çayın 40 kat seyreltilmesi ile ise AGE oluşumunun sırasıyla %38,0 ve %35,4 oranında inhibe edildiği belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise kateşinler ve proantosyanidinler ile takviye edilmiş ekmekte GO, MGO ve KML içeriğinin azaldığı bildirilmiştir (Peng, vd., 2010). Yapılan çalışmada ise; literatürde olduğu gibi polifenol içeriği yüksek olan siyah ve yeşil çayın, galetaların GO ve MGO sindirilebilirlik yüzdelelerini azaltabildikleri görülmekte ve AGE oluşumunu engellediği dikkati çekmektedir.

**Tablo 3.10: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Öncesi ve Sonrası MDA Değerleri ve Sindirilebilirlikleri**

Örnekler	Sindirim Öncesi MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Sindirim Sonrası MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Sindirilebilirlik % MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
1	210 $\pm$ 7	241 $\pm$ 8	115.2 $\pm$ 4.1
2	274 $\pm$ 10	289 $\pm$ 10	105.9 $\pm$ 3.8
3	229 $\pm$ 8	327 $\pm$ 12	143.2 $\pm$ 5.1
4	217 $\pm$ 8	222 $\pm$ 8	102.7 $\pm$ 3.6
5	125 $\pm$ 4	144 $\pm$ 5	115.7 $\pm$ 4.1
6	130 $\pm$ 5	152 $\pm$ 5	118.2 $\pm$ 4.2
7	197 $\pm$ 7	205 $\pm$ 7	104.5 $\pm$ 3.7
8	123 $\pm$ 4	111 $\pm$ 4	90.6 $\pm$ 3.2
9	141 $\pm$ 5	129 $\pm$ 5	91.9 $\pm$ 3.3
10	181 $\pm$ 6	347 $\pm$ 12	192.0 $\pm$ 6.8

**Tablo 3.11: Çalışmaya Alınan Örneklerin Toplam Yağ, Doymamış Yağ, Karbonhidrat İçerikleri ve MDA Değerleri**

	Toplam yağ (g)	Doymamış Yağ (g)	Karbonhidrat (g)	MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
1	9.6	6.9	77.6	210 $\pm$ 7
2	8.5	6.2	77.3	274 $\pm$ 10
3	10.6	-	63.0	229 $\pm$ 8
4	8.9	7.5	67.5	217 $\pm$ 8
5	1.0	0.6	76.1	125 $\pm$ 4
6	2.7	1.7	76.7	130 $\pm$ 5
7	12.0	6.3	74.0	197 $\pm$ 7
8	5.7	3.4	85.0	123 $\pm$ 4
9	11.3	8.1	63.0	141 $\pm$ 5
10	13.3	8.8	65.7	181 $\pm$ 6

Tablo 3.10’da örneklerin analiz edilen sindirim öncesi ve sonrası MDA (malondialdehit) değerleri ve MDA’nın sindirim sonrası ve öncesi değerlerinin oranlanmasıyla hesaplanan sindirilebilirlik yüzdeleri görülmektedir. Örnekler arasında sindirim öncesi en düşük MDA değerinin 125 $\pm$ 4  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ , en yüksek MDA değeri ise 274 $\pm$ 10  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  idi. Galeta örneklerinin ortalama MDA değeri 182 $\pm$ 6  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ’dır. Sindirim sonrası MDA değerleri ise en düşük 111 $\pm$ 4  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ , en yüksek 347 $\pm$ 12  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  olarak bulundu. 8. ve 9. galeta örnekleri dışında tüm örneklerde sindirim sonrası MDA değerlerinin, başlangıçtaki MDA değerlerine göre artış gösterdiği görüldü.

Tablo 3.11’de ise galetaların doymamış yağ, toplam yağ ve karbonhidrat içerikleri ile ölçülen MDA düzeyleri verilmektedir. Non-parametrik Spearman korelasyonla ürünlerin içerisinde yer alan yağ doymamış yağ miktarları ile MDA düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmakta olup yağ içerikleri arttıkça MDA düzeylerinin artmış olduğu gözlemlendi.

MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile ortaya çıkan bir bileşiktir ve pişirme yönteminin MDA düzeyine etki ettiği bilinmektedir (Steppeler, vd., 2016; Hilary, vd., 2017). Literatürde sahip olduğu protein ve yağ oranı ile çoklu doymamış yağ asitleri miktarının fazlalığından dolayı genelde et ve et ürünlerinin MDA düzeyleri ölçülmüştür (Soglia, Baldi ve Petrucci, 2020). Steppeler, vd., (2016) yapmış olduğu çalışmada dana, domuz, tavuk ve balık etlerinin MDA değerlerini incelemiş olup, doymamış yağ miktarı ve toplam yağ miktarı düşük olan etlerin daha düşük MDA düzeylerine sahip olduğunu bildirmiştir. Sobral, vd., 2020 yılında yapmış olduğu bir çalışmada çiğ et ile fırın ve mikrodalgada pişirilen etin MDA düzeylerini ölçmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre etleri fırında pişirmek 18 kat, mikrodalgada pişirmek ise 22 kat MDA artışına sebep olmuştur.

Hur, vd., (2014) yaptıkları çalışmada domuz etini farklı yöntemlerle pişirerek sindirim sonrası MDA düzeylerini ölçerek domuz köftelerinin in vitro sindirim sırasında çeşitli pişirme yöntemlerinden (fırında pişirme, ızgara, kaynatma ve mikrodalgada pişirme) bağımsız olarak sindirim sonrası artan MDA değerlerini raporlamışlardır. Sobral, vd., (2020) kullandıkları etlerde in vitro sindirimden sonra MDA düzeylerinde artış görüldüğünü bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmadan da elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur ve çoklu doymamış yağ asitleri ile MDA düzeyleri arasında korelasyon bulunmuş olup ısı ile işlenen galetalarda gastrointestinal kanalda sindirim boyunca lipid peroksidasyonunun devam ettiğini gösterdi.

**Tablo 3.12: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Sonrası, Siyah ve Yeşil Çayla Beraber Sindirimleri Sonrası MDA Değerleri**

Örnekler	Sindirim Sonrası MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Siyah Çayla Sindirim Sonrası MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Yeşil Çayla Sindirim Sonrası MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
1	241 $\pm$ 8	370 $\pm$ 13	290 $\pm$ 10
2	289 $\pm$ 10	443 $\pm$ 16	341 $\pm$ 12
3	327 $\pm$ 12	441 $\pm$ 16	344 $\pm$ 12
4	222 $\pm$ 8	309 $\pm$ 11	246 $\pm$ 9
5	144 $\pm$ 5	254 $\pm$ 9	148 $\pm$ 5
6	152 $\pm$ 5	249 $\pm$ 9	161 $\pm$ 6
7	205 $\pm$ 7	334 $\pm$ 12	206 $\pm$ 7
8	111 $\pm$ 4	242 $\pm$ 9	138 $\pm$ 5
9	129 $\pm$ 5	290 $\pm$ 10	165 $\pm$ 6
10	347 $\pm$ 12	379 $\pm$ 13	360 $\pm$ 13

**Tablo 3.13: Çalışmaya Alınan Örneklerin Sindirim Sonrası, Siyah ve Yeşil Çayla Beraber Sindirimleri Sonrası MDA Sindirilebilirlikleri**

Örnekler	Sindirilebilirlik % MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Siyah Çayla Sindirilebilirlik % MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Yeşil Çayla Sindirilebilirlik % MDA ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )
1	115.2 $\pm$ 4.1	176.6 $\pm$ 6.3	138.5 $\pm$ 4.9
2	105.9 $\pm$ 3.8	162.1 $\pm$ 5.7	124.9 $\pm$ 4.4
3	143.2 $\pm$ 5.1	193.0 $\pm$ 6.8	150.6 $\pm$ 5.3
4	102.7 $\pm$ 3.6	142.8 $\pm$ 5.1	113.8 $\pm$ 4.0
5	115.7 $\pm$ 4.1	204.9 $\pm$ 7.3	118.9 $\pm$ 4.2
6	118.2 $\pm$ 4.2	193.1 $\pm$ 6.8	125.1 $\pm$ 4.4
7	104.5 $\pm$ 3.7	169.9 $\pm$ 6.0	105.0 $\pm$ 3.7
8	90.6 $\pm$ 3.2	198.4 $\pm$ 7.0	112.7 $\pm$ 4.0
9	91.9 $\pm$ 3.3	207.2 $\pm$ 7.3	118.2 $\pm$ 4.2
10	192.0 $\pm$ 6.8	209.7 $\pm$ 7.4	199.2 $\pm$ 7.1

Tablo 3.12’de çalışmaya alınan örneklerin sindirim sonrası tek başına ve siyah ve yeşil çayla birlikteliğinde görülen MDA değerlerinin karşılaştırması bulunmaktadır. Galetaların sindirim sonrası MDA değerleri 111 $\pm$ 4  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  ile 347 $\pm$ 12  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  olarak değişmekte idi. Siyah çayla sindirim sonrası MDA değeri en düşük 242 $\pm$ 9  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  iken, en yüksek 443 $\pm$ 19  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  olarak hesaplandı. Yeşil çayla sindirim sonrası MDA değerlerine bakıldığında en düşük 138 $\pm$ 5  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  iken, en yüksek 360 $\pm$ 13  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  olarak bulundu.

Tablo 3.13'te görüldüğü gibi tüm galeta örneklerinin yeşil çayla birlikte sindirimi, siyah çayla birlikte sindirime göre daha düşük MDA oluşturdu.

Oksidatif stresle ilişkili hastalıklara sahip bireylerde serum MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur (Tsikas, 2017). Serum MDA değerleri, diyet faktörlerinden etkilenmektedir (Steppeler, vd., 2016). Antioksidan kaynağı olan besinlerin oksidatif stresi engelleyip dolayısıyla serum MDA düzeylerini azaltacağı bilinmektedir (Omodanisi, Aboua ve Oguntibeju, 2017; Baltacı, vd., 2019). Besinlerde yer alan belirli antioksidanların (kateşin, kafeik asit, tokoferoller ve melanoidinler gibi) sindirim boyunca devam eden oksidasyonu yavaşlatmaktadır (Larsson, vd., 2016).

Yapılan bir müdahale çalışmasında antioksidandan zengin 6 baklagil karışımı kullanılarak hazırlanan bir atıştırılabilir ürünün her gün düzenli tüketimi ile üç ay sonunda bireylerin serum MDA düzeylerinde azalma görülmüştür (Cisneros, vd., 2020). Çiğ ve işlenmiş bazı et ürünlerinde MDA düzeyleri incelenen bir çalışmada ise düşük PUFA oranına sahip olan etlerde ve lipid peroksidasyonunu önlediği için antioksidan içeriği yüksek olan bazı ürünlerde düşük MDA seviyeleri gözlemlenmiştir (Bertolin, Joy ve Blanco, 2019). Sobral, vd., (2020) etlere bira ve kekik ilavesi yaparak MDA düzeylerini incelemişlerdir. Flavonoidler bakımından zengin olan kekik ilavesi yapılarak pişirilen etlerde, çiğ etten bile daha az MDA ortaya çıkmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise lipid peroksidasyonunda büyük rol oynayan askorbik asit ilavesinin pişmiş ringa balıklarında MDA seviyesini değiştirmedeği ortaya konmuştur (Larsson, vd., 2016).

Yapılan bu çalışmada ise antioksidan kaynağı olan siyah ve yeşil çayla birlikte sindirim sonucu ortaya çıkan MDA düzeylerinin bazı örneklerde galetaların tek başına sindirimi sonrası ortaya çıkan MDA düzeylerine yakın olduğu görülmekte iken, siyah ve yeşil çay arasında MDA düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık vardı. Bunun nedeni; yeşil çaydaki antioksidan oranının siyah çaya göre yüksek olmasına bağlanabilir.

## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Yetersiz ve dengesiz beslenmenin neden olduğu hastalıklar konusunda son günlerde tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda; özellikle deney hayvanlarıyla oluşturulan diyabet modellerinde ve yanı sıra yapılan epidemiyolojik çalışmalarda MDA (malondialdehit) ve AGE (ileri glikasyon son ürünleri) öncüleri olan MGO (metilglioksal) ile GO (glioksal) düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Diyetteki AGE alımı ile AGE'lerin serum konsantrasyonu arasında bir korelasyon bulunduğu bilindiğinden, diyabetli hastaların diyetlerinde yer verilen besinlerin AGE ve MDA düzeylerini bilip buna göre tüketimini sağlamak önem kazanmakta olup, polifenol içerikleri zengin olan besinlerin AGE seviyelerini düşürme özelliklerinden dolayı çayların diyetle eklenmesi ile diyetle AGE'lerin düzeyi azaltılabilmektedir.

Yapılan bu çalışmada da diyabetin beslenme tedavisinde günlük besin maddeleri arasında yer alan galetalar ele alınıp, MDA ve AGE oluşumuna neden olabilen GO ile MGO değerleri incelendiğinde sonuç olarak belirlenen değerler literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak bulundu. İlaveten galetaların yanında verilen antioksidandan zengin yeşil ve siyah çay tüketiminin, ısıtılardan geçen çeşitli galetalarda bulunan yüksek GO ve MGO düzeylerinden doğan AGE'nin oluşumuna engel olabileceğinden yararlanılarak yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlarla literatürde olduğu gibi polifenol içeriği yüksek olan siyah ve yeşil çayın galetaların GO ve MGO sindirilebilirlik yüzdelelerini azalttığı ve AGE oluşumunu azalttığı veya engellediği belirlendi. Çalışmada yer alan örneklerin siyah çay ile beraber tüketime göre, yeşil çayla beraber tüketilmeleri durumunda oluşan MDA miktarının daha az olduğu görüldü.

Literatürde ortaya konan ve bu çalışmada tespit edilen sonuçlar ışığında, beslenme uzmanlarının galetaların tüketimi ve sindirilmeleriyle ortaya çıkan vücut için zararlı (AGE ve MDA gibi) bileşiklerin kronik hastalıkların oluşma ve tedavi sürecini etkilediğinin beslenme ve diyet uzmanlarınca bilinmesi ve hastalarına verdikleri önerilerini buna göre düzenlemeleri önem taşımakta olup diyet planlamalarında galetaları verirken yanı sıra antioksidanları kullanmalarının gerekliliğinin

farkındalıklarına dair sağlıklı beslenme platformlarında konunun önemi vurgulanmalı ve alınacak önlemler değerlendirilmelidir. Bu çalışmadaki ve literatürde yer alan veriler ışığında gelecek dönemde yapılacak olan çalışmalarda;

- Diyabetin tedavisinde sıkça yer verilen galetaların laboratuvarında yapılacak olan çalışma ile besin ögesi içerikleri tespit edilip etiketlerinde yer alan besin ögesi içerikleri ile karşılaştırılabilir.
- Galetaların yanında verilebilecek, diyetisyenlerin önerebileceği, AGE ve MDA içeriklerini düşürmeye yardımcı olabilecek antioksidan kaynakları ile çalışmalar yapılabilir.
- Siyah çay ve yeşil çayın antioksidan kapasitesi belirlenerek galetaların AGE ve MDA içeriğinin düşürülmesine olan etkisinin ayrımı daha detaylı yapılabilir.
- Diyabetli hastaların beslenmesinde sıkça yer verilen diğer unlu mamullerin AGE ve MDA içeriği ve sindirilebilirlikleri tespit edilebilir.

## KAYNAKÇA

- Aasbjerg, K., Nørgaard, C. H., Vestergaard, N., Søgaard, P., Køber, L., Weeke, P., ... & Torp-Pedersen, C. (2020). Risk of Diabetes Among Related and Unrelated Family Members. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 160: 107997.
- Abreu, C., Miranda, F. ve Felgueiras, P. (2019). Carbohydrate Counting: How Accurate Should It Be to Achieve Glycemic Control in Patients on Intensive Insulin Regimens?. In *AIP Conference Proceedings*, 2116 (1): 250009.
- Abu-Qamar, M.E.Z. (2019). Use Of Nutrition Therapy in the Management of Diabetes Mellitus. *Nursing Standard*, 34(3).
- Adam, L., O'Connor, C. ve Garcia, A. C. (2017). Evaluating The Impact of Diabetes Self-Management Education Methods on Knowledge, Attitudes And Behaviours f Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Canadian Journal Of Diabetes*. 1-8.
- Adeva-Andany, M. M. González-Lucán, M., Fernández-Fernández, C., Carneiro-Freire, N., Seco-Filgueira, M., & Pedre-Piñeiro, A. M. (2019). (2019). Diet Composition Determines Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk in Humans. *Clinical Nutrition ESPEN*. 33: 29-38.
- Aharaz, A., Pottegård, A., Henriksen, D. P., Hallas, J., Beck-Nielsen, H., & Lassen, A. T. (2018). Risk Of Lactic Acidosis in Type 2 Diabetes Patients Using Metformin: A Case Control Study. *Plos One*, 13(5): e0196122.
- Ahmad, A., Singhal, U., Hossain, M. M., Islam, N., & Rizvi, I. (2013). The Role of the Endogenous Antioxidant Enzymes and Malondialdehyde in Essential Hypertension. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research: JCDR*, 7(6): 987.

- Akhter, F., Chen, D., Akhter, A., Sosunov, A. A., Chen, A., McKhann, G. M., ... & Yan, S. S. (2020). High Dietary Advanced Glycation End Products Impair Mitochondrial and Cognitive Function, 165 – 178.
- Al-Gubory, K. H., Blachier, F., Faure, P., & Garrel, C. (2016). Pomegranate Peel Extract Decreases Small Intestine Lipid Peroxidation by Enhancing Activities of Major Antioxidant Enzymes. *Journal Of The Science Of Food And Agriculture*, 96(10): 3462-3468.
- Alloubani, A., Saleh, A. ve Abdelhafiz, I. (2018). Hypertension and Diabetes Mellitus As A Predictive Risk Factors For Stroke. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(4): 577-584.
- Alphan E., (2014). *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*, (2.baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınları.
- American Diabetes Association. (2021). 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(1): 211-220.
- American Diabetes Association. (2021). 16. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(1): 221-222.
- American Diabetes Association. (2021). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(1): 15-33.
- Angelino, D., Cossu, M., Marti, A., Zanoletti, M., Chiavaroli, L., Brighenti, F., ... & Martini, D. (2017). Bioaccessibility and Bioavailability of Phenolic Compounds in Bread: A Review. *Food & Function*, 8(7): 2368–2393.
- Angoorani, P., Ejtahed, H. S., Mirmiran, P., Mirzaei, S., & Azizi, F. (2016). Dietary Consumption of Advanced Glycation End Products and Risk of Metabolic Syndrome. *International Journal Of Food Sciences And Nutrition*: 67(2), 170-176.
- Annunziata, G., Maisto, M., Schisano, C., Ciampaglia, R., Daliu, P., Narciso, V., ... & Novellino, E. (2018). Colon Bioaccessibility and Antioxidant Activity of

White, Green and Black Tea Polyphenols Extract After in Vitro Simulated Gastrointestinal Digestion. *Nutrients*, 10(11): 1711.

Aoki, K., Sato, H. ve Terauchi, Y. (2019). Usefulness of Antidiabetic Alpha-Glucosidase Inhibitors: A Review on the Timing of Administration and Effects on Gut Hormones. *Endocrine Journal*, EJ19-0041

Arab, H., Mahjoub, S., Hajian-Tilaki, K., & Moghadasi, M. (2016). The Effect of Green Tea Consumption on Oxidative Stress Markers and Cognitive Function in Patients With Alzheimer's Disease: A Prospective Intervention Study. *Caspian Journal Of Internal Medicine*, 7(3): 188.

Ardestani, B., Karamzadeh, R., Basiri, M., Hajizadeh-Saffar, E., Farhadi, A., Shapiro, A. J., ... & Baharvand, H. (2018). Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular And Molecular Pathophysiology At A Glance. *Cell Journal (Yakhteh)*, 20(3): 294.

Arnold, S. V., Inzucchi, S. E., Echouffo-Tcheugui, J. B., Tang, F., Lam, C. S., Sperling, L. S., & Kosiborod, M. (2019). Understanding Contemporary Use of Thiazolidinediones: An Analysis from the Diabetes Collaborative Registry. *Circulation: Heart Failure*, 12(6): e005855.

Arpacı, İ., Olgun, N., ve Eren, İ.A. Hastane Çalışanlarında Diyabet Riskinin Değerlendirilmesi. *Diyabet Hemşirelik Forumu*, 7.

Arribas-Lorenzo, G., & Morales, F.J. (2010). Analysis, Distribution, and Dietary Exposure of Glyoxal and Methylglyoxal in Cookies and Their Relationship With Other Heat-Induced Contaminants. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, 58(5): 2966-2972.

Arribas, L., Almansa, I., Miranda, M., Muriach, M., Romero, F. J., & Villar, V. M. (2016). Serum Malondialdehyde Concentration And Glutathione Peroxidase Activity In A Longitudinal Study Of Gestational Diabetes. *PLoS One*, 11(5): 1-13.

Arslan, S., vd. (2020). Diyabetik Makula Ödemi ile Diyet İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 6(1): 1-21.

- Asaad, G., & Chan, C.B. (2017). Food Sources of Sodium, Saturated Fat, and Added Sugar in the Physical Activity and Nutrition for Diabetes in Alberta (PANDA) Trial. *Applied Physiology, Nutrition, And Metabolism*, 42(12): 1270–1276.
- Aschner, P. (2020). Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *American Journal Of Therapeutics*, 27(1): 79-90.
- Bacanlı, M., Anlar, H. G., Aydın, S., Çal, T., Arı, N., Bucurgat, Ü. Ü., ... & Başaran, N. (2017). D-Limonene Ameliorates Diabetes and Its Complications in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 110: 434-442.
- Baltacı, A. K., Gökbudak, H., Baltacı, S. B., Moğulkoç, R., & Avunduk, M. C. (2019). The Effects of Resveratrol Administration on Lipid Oxidation in Experimental Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 94(8): 592-599.
- Barba, F. J., Mariutti, L. R., Bragagnolo, N., Mercadante, A. Z., Barbosa-Canovas, G. V., & Orlie, V. (2017). Bioaccessibility of Bioactive Compounds From Fruits and Vegetables After Thermal and Nonthermal Processing. *Trends in Food Science & Technology*, 67: 195–206.
- Barbouti, A., & Goulas, V. (2021). Dietary Antioxidants in the Mediterranean Diet. *Antioxidants*, 10(8): 1213.
- Barros, A., Rodrigues, J. A., Almeida, P. J., & Oliva-Teles, M. T. (1999). Determination of Glyoxal, Methylglyoxal, and Diacetyl in Selected Beer and Wine, by HPLC with UV Spectrophotometric Detection, After Derivatization With O-Phenylenediamine. *Journal Of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 22(13): 2061-2069.
- Barski, L., Brandstaetter, E., Sagy, I., & Jotkowitz, A. (2018). Basal Insulin for the Management of Diabetic Ketoacidosis. *European Journal Of Internal Medicine*, 47: 14-16.

- Basiak-Rasala, A., Rozanska, D. ve Zatonka, K. (2019). Food Groups in Dietary Prevention Of Type 2 Diabetes. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 70(4): 1-11.
- Bellier, J., Nokin, M. J., Lardé, E., Karoyan, P., Peulen, O., Castronovo, V., & Bellahcène, A. (2019). Methylglyoxal, A Potent Inducer of AGEs, Connects Between Diabetes and Cancer. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 148: 200-211.
- Bertolin, J. R., Joy, M. ve Blanco, M. (2019). Malondialdehyde Determination in Raw and Processed Meat Products by UPLC-DAD and UPLC-FLD. *Food Chemistry*, 298, 125009.
- Bhat, L. R., Vedantham, S., Krishnan, U. M., & Rayappan, J. B. B. (2019). Methylglyoxal—An Emerging Biomarker for Diabetes Mellitus Diagnosis and Its Detection Methods. *Biosensors And Bioelectronics*, 133: 107-124.
- Boles, A., Kandimalla, R. ve Reddy, P. H. (2017). Dynamics of Diabetes and Obesity: Epidemiological Perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(5): 1026-1036.
- Bouhajja, H., Kacem, F. H., Abdelhedi, R., Ncir, M., Dimitrov, J. D., Marrakchi, R., ... & Bougacha-Elleuch, N. (2018). Potential Predictive Role of Lipid Peroxidation Markers for Type 2 Diabetes in The Adult Tunisian Population. *Canadian Journal Of Diabetes*, 42(3): 263-271.
- Brouns, F. (2018). Overweight And Diabetes Prevention: Is A Low-Carbohydrate–High-Fat Diet Recommendable? *European Journal of Nutrition*, 57(4): 1301–1312.
- Bussche, J. V., Hemeryck, L. Y., Van Hecke, T., Kuhnle, G. G., Pasmans, F., Moore, S. A., ... & Vanhaecke, L. (2014). O6-Carboxymethylguanine DNA Adduct Formation and Lipid Peroxidation Upon in Vitro Gastrointestinal Digestion of Haem-Rich Meat. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(9): 1883-1896.

- Cahn, A., Akirov, A. ve Raz, I. (2017). Digital Health Technology and Diabetes Management. *Journal of Diabetes*, 10(1): 10–17.
- Callaghan, B. C., Gallagher, G., Fridman, V., & Feldman, E. L. (2020). Diabetic Neuropathy: What Does the Future Hold?. *Diabetologia*, 63(5): 891-897.
- Candido, R., Wyne, K. ve Romoli, E. (2018). A Review of Basal-Bolus Therapy Using İnsulin Glargine and İnsulin Lispro in the Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*, 9(3): 927-949.
- Cengiz, S., Kişmiroğlu, C., Cebi, N., Çatak, J., & Yaman, M. (2020). Determination of the Most Potent Precursors of Advanced Glycation End Products (AGEs) in Chips, Crackers, and Breakfast Cereals by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Using Precolumn Derivatization with 4-Nitro-1, 2-Phenlenediamine. *Microchemical Journal*, 158, 105170.
- Cervino, G., Terranova, A., Briguglio, F., De Stefano, R., Famà, F., D'Amico, C., ... & Fiorillo, L. (2019). Diabetes: Oral Health Related Quality of Life and Oral Alterations. *Biomed Research İnternational*, 2019: 1-14.
- Chai, S., Yao, B., Xu, L., Wang, D., Sun, J., Yuan, N., ... & Ji, L. (2018). The Effect of Diabetes Self-Management Education on Psychological Status and Blood Glucose in Newly Diagnosed Patients with Diabetes Type 2. *Patient Education And Counseling*, 101(8): 1427–1432.
- Chatterjee, S., Davies, M. J., Heller, S., Speight, J., Snoek, F. J., & Khunti, K. (2018). Diabetes Structured Self-Management Education Programmes: A Narrative Review and Current Innovations. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(2): 130–142.
- Chatterjee, S., Khunti, K. ve Davies, M.J. (2017). Type 2 Diabetes. *The Lancet*, 389(10085): 2239-2251.
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., ... & Mirza, W. (2017). Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers In Endocrinology*, 8(6).

- Chen, M.E., Aguirre, R.S. ve Hannon, T.S. (2018). Methods for Measuring Risk for Type 2 Diabetes in Youth: The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). *Current Diabetes Reports*, 18(8): 1-9.
- Cheng, G., Xue, H., Luo, J., Jia, H., Zhang, L., Dai, J., & Buyken, A. E. (2017). Relevance of the Dietary Glycemic Index, Glycemic Load A and Genetic Predisposition for the Glucose Homeostasis of Chinese Adults Without Diabetes. *Scientific Reports*, 7(1): 1-12.
- Chetty, T., Shetty, V., Fournier, P. A., Adolfsson, P., Jones, T. W., & Davis, E. A. (2019). Exercise Management for Young People with Type 1 Diabetes: A Structured Approach to the Exercise Consultation. *Frontiers In Endocrinology*, 10: 326.
- Cho, Y. K., Kang, Y. M., Lee, S. E., Lee, J., Park, J. Y., Lee, W. J., ... & Jung, C. H. (2018). Efficacy and Safety of Combination Therapy with SGLT2 and DPP4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes & Metabolism*.
- Cisneros, J. R. E., Vasconcelos-Ulloa, J. J., González-Mendoza, D., Beltrán-González, G., & Díaz-Molina, R. (2020). Effect of Dietary Intervention with A Legume-Based Food Product on Malondialdehyde Levels, HOMA Index, and Lipid Profile. *Endocrinologia, Diabetes Y Nutricion*, 67(4): 235–244.
- Colberg, S.R. (2017). Key Points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 8: 33.
- Cole, J.B., & Florez, J.C. (2020). Genetics of Diabetes Mellitus and Diabetes Complications. *Nature Reviews Nephrology*, 16(7): 377-390.
- Cunningham, A. T., Crittendon, D. R., White, N., Mills, G. D., Diaz, V., & LaNoue, M. D. (2018). The Effect of Diabetes Self-Management Education on HbA1c and Quality of Life in African-Americans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Health Services Research*, 18(1):1-13.

- Çelik, S., Kelleci, M. ve Satman, İ. (2017). Bazal-Bolus İnsülin Tedavisi Kullanan Tip 2 Diyabetlilerin Kan Şekeri Ölçüm Yönetimi ve Uyumun Önündeki Engeller. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 45(1): 20-27.
- Çetiner, Ö., & Rakıcıoğlu, N. Hiperglisemi, Oksidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 4(1): 60-68.
- Daglia, M., Papetti, A., Aceti, C., Sordelli, B., Spini, V., & Gazzani, G. (2007). Isolation and Determination of A-Dicarbonyl Compounds by RP-HPLC-DAD in Green And Roasted Coffee. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, 55(22): 8877-8882.
- Dallak, M., Haidara, M. A., Bin-Jaliah, I., Eid, R. A., Amin, S. N., Abdel Latif, N. S., & Al-Ani, B. (2019). Metformin Suppresses Aortic Ultrastructural Damage and Hypertension Induced by Diabetes: A Potential Role of Advanced Glycation End Products. *Ultrastructural Pathology*, 43(4-5): 190-198.
- Dandona, P., & Ghanim, H. (2018). Macronutrient Intake and Oxidative Stress/Inflammation in Type 1 Diabetes. *Journal Of Diabetes And Its Complications*, 32(3): 247-248.
- Dariya, B., Chalikonda, G., Srivani, G., Alam, A., & Nagaraju, G. P. (2019). Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Critical Reviews™ in Immunology*, 39(4).
- De Ferranti, S. D., De Boer, I. H., Fonseca, V., Fox, C. S., Golden, S. H., Lavie, C. J., ... & Eckel, R. H. (2014). Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*, 130(13): 1110-1130.
- De Revel, G., & Bertrand, A. (1993). A Method for the Detection of Carbonyl Compounds in Wine: Glyoxal And Methylglyoxal. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 61(2): 267-272.

- Degen, J., Hellwig, M. ve Henle, T. (2012). 1, 2-Dicarbonyl Compounds in Commonly Consumed Foods. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, 60(28): 7071-7079.
- Dekkers, C.C.J., Gansevoort, R.T. ve Heerspink, H.J.L. (2018). New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. *Current Diabetes Reports*, 18(5).
- Del Castillo, M. D., Iriondo-DeHond, A., Iriondo-DeHond, M., Gonzalez, I., Medrano, A., Filip, R., & Uribarri, J. (2021). Healthy Eating Recommendations: Good for Reducing Dietary Contribution to the Body's Advanced Glycation/Lipoxidation End Products Pool? *Nutrition Research Reviews*, 34(1): 48–63.
- Demirel, Y., & Yıldırım, H. (2018). İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Böbrek Hastalıkları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1): 210-217.
- Dereje, N., Bekele, G., Nigatu, Y., Worku, Y., & Holland, R. P. (2019). Glycemic Index and Load of Selected Ethiopian Foods: An Experimental Study. *Journal of Diabetes Research*, 2019: 1–5.
- Devchand, R., Nicols, C., Gallivan, J. M., Tiktin, M., Krause-Steinrauf, H., Larkin, M., ... & GRADE Research Group. (2017). Assessment of a National Diabetes Education Program diabetes management booklet. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 29(5): 255–263.
- Dewanjee, S., Das, S., Das, A. K., Bhattacharjee, N., Dihingia, A., Dua, T. K., ... & Manna, P. (2018). Molecular Mechanism of Diabetic Neuropathy and its Pharmacotherapeutic Targets. *European Journal Of Pharmacology*, 833: 472-523.
- Dhameja, M., & Gupta, P. (2019). Synthetic Heterocyclic Candidates As Promising A-Glucosidase Inhibitors: An Overview. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 176: 343-377.

- Dhatariya, K. K. (2019). Defining and Characterising Diabetic Ketoacidosis in Adults. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 155: 107797.
- Dima, C., Assadpour, E., Dima, S., & Jafari, S. M. (2020). Bioavailability and Bioaccessibility of Food Bioactive Compounds; Overview and Assessment by in Vitro Methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food*, 1-22.
- DiMeglio, L.A., Evans-Molina, C. ve Oram, R.A. (2018). Type 1 Diabetes. *The Lancet*, 391(10138): 2449-2462.
- Dimitriades, M.E., & Pillay, K. (2021). Carbohydrate Counting in Type 1 Diabetes Mellitus: Dietitians' Perceptions, Training and Barriers to Use. *South African Journal of Clinical Nutrition*, 1-6.
- Ding, L., Xu, Y., Liu, S., Bi, Y., & Xu, Y. (2018). Hemoglobin A1c and Diagnosis of Diabetes. *Journal Of Diabetes*, 10(5): 365-372.
- Dirar, A.M., & Doupis, J. (2017). Gestational Diabetes from A To Z. *World Journal Of Diabetes*, 8(12): 489.
- Du, H., Guo, Y., Bennett, D. A., Bragg, F., Bian, Z., Chadni, M., ... & Chen, Z. (2020). Red Meat, Poultry and Fish Consumption and Risk of Diabetes: A 9 Year Prospective Cohort Study of the China Kadoorie Biobank. *Diabetologia*. 63(4): 767-779.
- Duggan, E., & Chen, Y. (2019). Glycemic Management in the Operating Room: Screening, Monitoring, Oral Hypoglycemics, and Insulin Therapy. *Current Diabetes Reports*, 19(11).
- Duh, E.J., Sun, J.K., ve Stitt, A.W. (2017). Diabetic Retinopathy: Current Understanding, Mechanisms, and Treatment Strategies. *JCI Insight*, 2(14).
- Dursun, E.M.A., & Kızıltan, G. (2019). Gestasyonel Diyabet ve Risk Faktörleri. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, 4(2).
- Dünya Sağlık Örgütü, <https://www.who.int/health-topics/diabetes>. (Şubat 2021).

- Eroğlu, N., & Sabuncu, N. (2019). Diyabet Öz Yönetim Skalası'nın (DÖYS) Türk Toplumuna Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 1(3): 1-6.
- Esmaceli, F., Maleki, V., Kheirouri, S., & Alizadeh, M. (2021). The Effects of Taurine Supplementation on Metabolic Profiles, Pentosidine, Soluble Receptor of Advanced Glycation End Products and Methylglyoxal in Adults With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Canadian Journal of Diabetes*, 45(1): 39-46.
- Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., & Dimitriadis, K. (2020). Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 18(2): 117-124.
- Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S., & Bennett, D. L. (2017). New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*, 93(6): 1296-1313.
- Feng, Y., Jiang, C. D., Chang, A. M., Shi, Y., Gao, J., Zhu, L., & Zhang, Z. (2019) Interactions Among Insulin Resistance, Inflammation Factors, Obesity-Related Gene Polymorphisms, Environmental Risk Factors, and Diet in the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(2): 339-347.
- Fishman, S. L., Sonmez, H., Basman, C., Singh, V., & Poretzky, L. (2018). The Role of Advanced Glycation End-Products in the Development of Coronary Artery Disease in Patients with and without Diabetes Mellitus: A Review. *Molecular Medicine*, 24(1): 1-12.
- Folse, H. J., Mukherjee, J., Sheehan, J. J., Ward, A. J., Pelkey, R. L., Dinh, T. A., ... & Kim, J. (2017). Delays in Treatment Intensification with Oral Antidiabetic Drugs and Risk of Microvascular and Macrovascular Events in Patients with Poor Glycaemic Control: An Individual Patient Simulation Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(7): 1006-1013.

- Forouhi, N. G., Misra, A., Mohan, V., Taylor, R., & Yancy, W. (2018). Dietary and Nutritional Approaches for Prevention and Management of Type 2 Diabetes. *Bmj*, 361.
- Foucher, C.D. & Tubben, R.E. (2020). Lactic Acidosis. *StatPearls* [Internet]. [//www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/) [20 Nisan].
- Franz, M. J. (2016). Diabetes Nutrition Therapy: Effectiveness, Macronutrients, Eating Patterns and Weight Management. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 351(4): 374-379.
- Freeland, B. (2017). Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Home Healthcare Now*, 35(8): 414-419.
- Fu, S., Li, L., Deng, S., Zan, L., & Liu, Z. (2016). Effectiveness of Advanced Carbohydrate Counting in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 6(1).
- Gandhi, G. R., Vasconcelos, A. B. S., Wu, D. T., Li, H. B., Antony, P. J., Li, H., ... & Gan, R. Y. (2020). *Nutrients*, 12(10): 2907.
- Geiker, N. R. W., Larsen, M. L., Dyerberg, J., Stender, S., & Astrup, A. (2018). Egg Consumption, Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(1): 44–56.
- Georgoulis, M., Kontogianni, M.D. ve Yiannakouris, N. (2014). Mediterranean Diet and Diabetes: Prevention and Treatment. *Nutrients*, 6(4): 1406-1423.
- Gill, V., Kumar, V., Singh, K., Kumar, A., & Kim, J. J. (2019). Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be A Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*, 9(12): 888.
- Groener, J. B., Oikonomou, D., Cheko, R., Kender, Z., Zemva, J., Kihm, L., ... & Nawroth, P. P. (2019). Methylglyoxal and Advanced Glycation End Products in Patients with Diabetes—What We Know So Far and The Missing Links. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(08): 497-504.

- Guasch-Ferré, M., Merino, J., Sun, Q., Fitó, M., & Salas-Salvadó, J. (2017). Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of The Evidence. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*.
- Guilbaud, A., vd. (2016). How Can Diet Affect the Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Human Body?. *Foods*, 5(4): 84.
- Gunawardena, H. P., Silva, R., Sivakanesan, R., Ranasinghe, P., & Katulanda, P. (2019). Poor Glycaemic Control Is Associated with Increased Lipid Peroxidation and Glutathione Peroxidase Activity in Type 2 Diabetes Patients. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2019.
- Gupta, A., & Vij, K.A. (2020). Study of Diet Planning in Diabetes Using Carbohydrate Count. *International Journal Of Advanced Research In Medicine*, 2(2): 170-172.
- Gupta, L., Khandelwal, D. ve Kalra, S. (2017). Carbohydrate counting-1: South Asian framework. *Primary Care Diabetes*, 67(8): 1296-1298.
- Gupta, R. C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K., & Roufogalis, B. D. (2017). Interactions Between Antidiabetic Drugs and Herbs: An Overview of Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1): 1-12.
- Gurnani, M., Pais, V., Cordeiro, K., Steele, S., Chen, S., & Hamilton, J. K. (2018). One Potato, Two Potato...Assessing Carbohydrate Counting Accuracy in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19(7), 1302-1308.
- Güleşci, N., & Aygül, İ. (2016). Beslenmede Yer Alan Antioksidan ve Fenolik Madde İçerikli Çerezler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1): 109-129.
- Güner, T. A., & Coşansu, G. (2020). The Effect of Diabetes Education and Short Message Service Reminders on Metabolic Control And Disease Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Primary Care Diabetes*.

- Hacıoğlu, Y., & Bahtiyar, N. (2019). Komplasyonlu ve Komplasyonuz Tip 2 Diyabetik Hastalarda Antioksidanlar ve Lipid Peroksidasyon Durumu. *Sakarya Tıp Dergisi*, 9(4): 602-611.
- Haddad, M., Perrotte, M., Khedher, M. R. B., Demongin, C., Lepage, A., Fülöp, T., & Ramassamy, C. (2019). Methylglyoxal and Glyoxal as Potential Peripheral Markers for MCI Diagnosis and Their Effects on the Expression of Neurotrophic, Inflammatory and Neurodegenerative Factors in Neurons and in Neuronal Derived-Extracellular Vesicles. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19): 4906.
- Haliloğlu, Ö. (2017). Obez Hastalarda Tip 2 Diyabet Tedavisi. *Klinik Tıp Bilimleri*, 5(4): 8-11.
- Hamzalıoğlu, A., & Gökmen, V. (2016). Investigations on the Reactions of A-Dicarbonyl Compounds with Amino Acids and Proteins During in Vitro Digestion of Biscuits. *Food & Function*, 7(6): 2544-2550.
- Hanssen, N. M., Stehouwer, C. D. ve Schalkwijk, C. G. (2019). Methylglyoxal Stress, the Glyoxalase System, and Diabetic Chronic Kidney Disease. *Current Opinion In Nephrology And Hypertension*, 28(1): 26-33.
- Harding, J. L., vd. (2019). Global Trends in Diabetes Complications: A Review of Current Evidence. *Diabetologia*, 62(1): 3-16.
- He, J., Zeng, M., Zheng, Z., He, Z., & Chen, J. (2014). Simultaneous Determination of N E-(Carboxymethyl) Lysine And N E-(Carboxyethyl) Lysine in Cereal Foods By LC-MS/MS. *European Food Research and Technology*, 238(3), 367-374.
- Hellwig, M., Gensberger-Reigl, S., Henle, T., & Pischetsrieder, M. (2018). Food-Derived 1, 2-Dicarbonyl Compounds and Their Role in Diseases. In *Seminars In Cancer Biology*. 49(1).
- Hermanns, N., Ehrmann, D., Finke-Groene, K., & Kulzer, B. (2020). Trends In Diabetes Self-Management Education: Where Are We Coming From and Where Are We Going? A Narrative Review. *Diabetic Medicine*.

- Hilary, S., Habib, H., Souka, U., Ibrahim, W., & Platat, C. (2017). Bioactivity of Arid Region Honey: An In Vitro Study. *BMC Complementary And Alternative Medicine*, *17*(1): 1-10.
- Hiolle, M., Lechevalier, V., Floury, J., Boulier-Monthéan, N., Prioul, C., Dupont, D., & Nau, F. (2020). In Vitro Digestion Of Complex Foods: How Microstructure Influences Food Disintegration and Micronutrient Bioaccessibility. *Food Research International*, *128*, 108817.
- Ho, S. C., Wu, S. P., Lin, S. M., & Tang, Y. L. (2010). Comparison of Anti-Glycation Capacities of Several Herbal Infusions with That of Green Tea. *Food Chemistry*, *122*(3): 768–774.
- Holt, R. I. G. (2017). Diabetes Education, Education and Education. *Diabetic Medicine*, *34*(8): 1023–1024.
- Hossain, U., (2020). An Overview on the Role of Bioactive  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors In Ameliorating Diabetic Complications. *Food and Chemical Toxicology*, 111738.
- Hosseini, Z., Whiting, S. J. ve Vatanparast, H. (2019). Type 2 Diabetes Prevalence Among Canadian Adults — Dietary Habits and Sociodemographic Risk Factors. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 1–6.
- Htay, T., Soe, K., Lopez-Perez, A., Doan, A. H., Romagosa, M. A., & Aung, K. (2019). Mortality and Cardiovascular Disease In Type 1 and Type 2 Diabetes. *Current Cardiology Reports*, *21*(6): 1-7.
- Hu, B., Li, L., Hu, Y., Zhao, D., Li, Y., Yang, M., ... & Zhang, X. (2020). Development of A Novel Maillard Reaction-Based Time–Temperature Indicator for Monitoring the Fluorescent AGE Content in Reheated Foods. *RSC Advances*, *10*(18): 10402-10410.
- Huang, D. (2018). Dietary Antioxidants and Health Promotion. *Antioxidants*, *7*(1): 9.

- Huang, D., Refaat, M., Mohammedi, K., Jayyousi, A., Al Suwaidi, J., & Abi Khalil, C. (2017). Macrovascular Complications In Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Research International*, 131(1), 170-174.
- Hull, G. L., Woodside, J. V., Ames, J. M., & Cuskelly, G. J. (2012). Nε-(Carboxymethyl)Lysine Content of Foods Commonly Consumed in A Western Style Diet. *Food Chemistry*, 131(1): 170–174.
- Hur, S. J., Lee, S. Y., Moon, S. S., & Lee, S. J. (2014). In Vitro Effects of Cooking Methods on Digestibility of Lipids and Formation of Cholesterol Oxidation Products in Pork. *Korean Journal For Food Science Of Animal Resources*, 34(3): 280.
- International Diabetes Federation. (2019). IDF Diabetes Atlas, 2019, 9:62-76.
- Iqbal, A., & Heller, S. R. (2017). The Role of Structured Education in the Management of Hypoglycaemia. *Diabetologia*, 61(4): 751–760.
- Jud, P., & Sourij, H. (2019). Therapeutic Options to Reduce Advanced Glycation End Products in Patients With Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 148: 54-63.
- Jung, S., Nam, K. C. ve Jo, C. (2016). Detection of Malondialdehyde in Processed Meat Products Without Interference from the Ingredients. *Food Chemistry*, 209: 90-94.
- Kardaş, B., Kardaş, Ö., DüNDAR, M., Demiral, M., & Özbek, M. N. (2020). Bir Diyabet Kampı: Öncesi ve Sonrası?. *Dicle Tıp Dergisi*, 47(1): 162-171.
- Kavuran, E., & Yıldız, E. (2020). Tip 2 Diyabet Hastalarının Sağlığı Geliştirici Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Sağlık ve Toplum*, 30(2): 64-69.
- Kazemi, M., Hadi, A., Pierson, R. A., Lujan, M. E., Zello, G. A., & Chilibeck, P. D. (2021). Effects of Dietary Glycemic Index and Glycemic Load on Cardiometabolic and Reproductive Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition*, 12(1): 161-178.

- Kellow, N. J., & Coughlan, M. T. (2015). Effect of Diet-Derived Advanced Glycation End Products on Inflammation. *Nutrition Reviews*, 73(11): 737-759.
- Kennedy, M. S. N., & Masharani, U. (2018). Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs. *Basic and Clinical Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, 747-71.
- Keser, G., & Unutmaz, E. (2019). Obez Diyabetik Bireylerin Tıbbi Beslenme Tedavisi Planlarında Yağ ve Protein.
- Khan F., Saleh F. ve Pathan M.F. (2018). Effectiveness of Diabetes Education by Health Professionals Versus Peers on Improving Diabetes Care: A Quasi-Experimental Study, *Jundishapur J Health Sci*. 10(4): e82058
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes—Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal Of Epidemiology And Global Health*, 10(1): 107.
- Khan, R. M. M., Chua, Z. J. Y., Tan, J. C., Yang, Y., Liao, Z., & Zhao, Y. (2019). From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina*, 55(9): 546.
- Khunti, K., Chatterjee, S., Gerstein, H. C., Zoungas, S., & Davies, M. J. (2018). Do Sulphonylureas Still Have A Place in Clinical Practice?. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(10): 821-832.
- Kim, Y., Keogh, J. B., Deo, P., & Clifton, P. M. (2020). Differential Effects of Dietary Patterns on Advanced Glycation End Products: A Randomized Crossover Study. *Nutrients*, 12(6): 1767.
- Kirwan, J. P., Sacks, J. ve Nieuwoudt, S. (2017). The Essential Role of Exercise in the Management of Type 2 Diabetes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84(7): 15.
- Kleinert, M., Clemmensen, C., Hofmann, S. M., Moore, M. C., Renner, S., Woods, S. C., ... & Tschöp, M. H. (2018). Animal Models of Obesity and Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(3): 140-162.

- Klementova, M., Thieme, L., Haluzik, M., Pavlovicova, R., Hill, M., Pelikanova, T., & Kahleova, H. (2019). A Plant-Based Meal Increases Gastrointestinal Hormones and Satiety More Than an Energy- and Macronutrient-Matched Processed-Meat Meal in T2D, Obese, and Healthy Men: A Three-Group Randomized Crossover Study. *Nutrients*, *11*(1): 157.
- Koçak, S. (2021). Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz ve İnsülin Direnci. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, *14*(1): 1-7.
- Kolb, H., & Martin, S. (2017). Environmental/Lifestyle Factors in the Pathogenesis and Prevention of Type 2 Diabetes. *BMC Medicine*, *15*(1): 1-11.
- Koning, S. H., van Zanden, J. J., Hoogenberg, K., Lutgers, H. L., Klomp, A. W., Korteweg, F. J., ... & van den Berg, P. P. (2018). New Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes Mellitus and Their Impact on the Number of Diagnoses and Pregnancy Outcomes. *Diabetologia*, *61*(4): 800-809.
- Korkmaz, Ö. P. (2017). Tip 2 Diyabette Güncel Farmakolojik Tedavi Algoritması. *Klinik Tıp Bilimleri*, *5*(4): 71-75.
- Koye, D. N., Magliano, D. J., Nelson, R. G., & Pavkov, M. E. (2018). The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Advances In Chronic Kidney Disease*, *25*(2): 121-132.
- Krzymien, J., & Ladyzynski, P. (2019). Insulin in Type 1 and Type 2 Diabetes—Should The Dose of İnsülin Before A Meal Be Based on Glycemia or Meal Content?. *Nutrients*, *11*(3): 607.
- Laakso, M. (2019). Biomarkers For Type 2 Diabetes. *Molecular Metabolism*, *27*: 139-146.
- Lafarga, T., Villaró, S., Rivera, A., Bobo, G., & Aguiló-Aguayo, I. (2020). Bioaccessibility of Polyphenols and Antioxidant Capacity of Fresh or Minimally Processed Modern or Traditional Lettuce (*Lactuca Sativa* L.) Varieties. *Journal of Food Science and Technology*, *57*(2): 754–763.

- Lam, C. S., Chandramouli, C., Ahooja, V., & Verma, S. (2019). SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *Journal of the American Heart Association*, 8(20).
- Larsson, K., Harrysson, H., Havenaar, R., Alminger, M., & Undeland, I. (2016). Formation of Malondialdehyde (MDA), 4-Hydroxy-2-Hexenal (HHE) And 4-Hydroxy-2-Nonenal (HNE) in Fish and Fish Oil During Dynamic Gastrointestinal in Vitro Digestion. *Food & Function*, 7(2): 1176–1187.
- Lau, L. H., Lew, J., Borschmann, K., Thijs, V., & Ekinci, E. I. (2019). Prevalence of Diabetes and Its Effects on Stroke Outcomes: A Meta-Analysis and Literature Review. *Journal Of Diabetes Investigation*, 10(3): 780-792.
- Lean, M. E. (2019). Low-Calorie Diets in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5): 251-252.
- Leonard, C. E., Han, X., Brensinger, C. M., Bilker, W. B., Cardillo, S., Flory, J. H., & Hennessy, S. (2018). Comparative Risk of Serious Hypoglycemia with Oral Antidiabetic Monotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacoepidemiology And Drug Safety*, 27(1): 9-18.
- Ley, S. H., Ardisson Korat, A. V., Sun, Q., Tobias, D. K., Zhang, C., Qi, L., ... & Hu, F. B. (2016). Contribution of The Nurses' Health Studies to Uncovering Risk Factors for Type 2 Diabetes: Diet, Lifestyle, Biomarkers, and Genetics. *American Journal Of Public Health*, 106(9): 1624-1630.
- Li, S., Hu, Y., Tan, X., Wang, D., Hu, J., Zou, P., & Wang, L. (2020). Evaluating Dasiglucagon As A Treatment Option for Hypoglycemia in Diabetes. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, 21(11): 1311-1318.
- Lin, J. A., Wu, C. H. ve Yen, G. C. (2018). Perspective of Advanced Glycation End Products on Human Health. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, 66(9): 2065-2070.
- Liu, Z., & Ma, S. (2017). Recent Advances in Synthetic  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors. *ChemMedChem*, 12(11): 819-829.

- Livesey, G., Taylor, R., Livesey, H. F., Buyken, A. E., Jenkins, D. J., Augustin, L. S., ... & Brand-Miller, J. C. (2019). Dietary Glycemic Index and Load and the Risk of Type 2 Diabetes: Assessment of Causal Relations. *Nutrients*, *11*(6): 1436.
- Lo, C. Y., Li, S., Tan, D., Pan, M. H., Sang, S., & Ho, C. T. (2006). Trapping Reactions of Reactive Carbonyl Species with Tea Polyphenols in Simulated Physiological Conditions. *Molecular Nutrition & Food Research*, *50*(12): 1118-1128.
- Lotan, R., Ganmore, I., Shelly, S., Zacharia, M., Uribarri, J., Beisswenger, P., ... & Schnaider Beerli, M. (2020). Long Term Dietary Restriction of Advanced Glycation End-Products (AGEs) in Older Adults With Type 2 Diabetes Is Feasible and Efficacious-Results From A Pilot RCT. *Nutrients*, *12*(10): 3143.
- Lv, W., Wang, X., Xu, Q., & Lu, W. (2020). Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Current Topics In Medicinal Chemistry*, *20*(1): 37-56.
- Maasen, K., Scheijen, J. L., Opperhuizen, A., Stehouwer, C. D., Van Greevenbroek, M. M., & Schalkwijk, C. G. (2021). Quantification of Dicarbonyl Compounds in Commonly Consumed Foods and Drinks; Presentation of A Food Composition Database for Dicarbonyls. *Food Chemistry*, *339*: 128063.
- Maessen, D. E., Stehouwer, C. D. ve Schalkwijk, C. G. (2015). The Role of Methylglyoxal and the Glyoxalase System in Diabetes and Other AGE-Related Diseases. *Clinical Science*, *128*(12): 839-861.
- Magkos, F., Hjorth, M. F. ve Astrup, A. (2020). Diet and Exercise in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*.
- Mahajan, A., Donovan, L. E., Vallee, R., & Yamamoto, J. M. (2019). Evidenced-Based Nutrition for Gestational Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*, *19*(10): 1-10.
- Mahar, K. P., Khuhawar, M. Y., Kazi, T. G., Abbasi, K., & Channer, A. H. (2010). Quantitative Analysis of Glyoxal, Methyl Glyoxal and Dimethyl Glyoxal

- From Foods, Beverages and Wines Using HPLC And 4-Nitro-1, 2-Phenylenediamine As Derivatizing Reagent. *Asian Journal of Chemistry*, 22(9): 6983-6990.
- Maher, P. (2012). Methylglyoxal, Advanced Glycation End Products and Autism: Is There A Connection?. *Medical Hypotheses*, 78(4): 548-552.
- Malone, J. I., & Hansen, B. C. (2019). Does Obesity Cause Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)? or Is It the Opposite?. *Pediatric Diabetes*, 20(1): 5-9.
- Mancini, F. R., Affret, A., Dow, C., Balkau, B., Bonnet, F., Boutron-Ruault, M. C., & Fagherazzi, G. (2018). Dietary Antioxidant Capacity and Risk of Type 2 Diabetes In The Large Prospective E3N-EPIC Cohort. *Diabetologia*, 61(2): 308-316.
- Mańkiewicz-Zurawska, I., & Jarosz-Chobot, P. (2019). Nutrition of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in the Recommendations of the Mediterranean Diet. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 25(2): 74–80.
- Maric-Bilkan, C. (2017). Sex Differences in Micro-and Macro-Vascular Complications of Diabetes Mellitus. *Clinical Science*, 131(9): 833-846.
- Mavric, E., Wittmann, S., Barth, G., & Henle, T. (2008). Identification and Quantification of Methylglyoxal As The Dominant Antibacterial Constituent of Manuka (*Leptospermum Scoparium*)Honeys from New Zealand. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(4): 483–489.
- Melmer, A., & Laimer, M. (2016). Treatment Goals in Diabetes. *Novelties in Diabetes*, 31: 1-27.
- Min, S. H., Yoon, J. H., Hahn, S., & Cho, Y. M. (2017). Comparison Between SGLT2 Inhibitors and DPP4 Inhibitors Added to Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review With Indirect Comparison Meta-Analysis. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 33(1): e2818.

- Mottalib, A., Kasetty, M., Mar, J. Y., Elseaidy, T., Ashrafzadeh, S., & Hamdy, O. (2017). Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Current Diabetes Reports*, 17(10): 1-9.
- Nagao, M., Fujita, Y., Sugimura, T., & Kosuge, T. (1986). Methylglyoxal in Beverages and Foods: Its Mutagenicity and Carcinogenicity. *IARC Scientific Publications*, (70): 283-291.
- Nally, L. M., Sherr, J. L., Van Name, M. A., Patel, A. D., & Tamborlane, W. V. (2019). Pharmacologic Treatment Options for Type 1 Diabetes: What's New?. *Expert Review Of Clinical Pharmacology*, 12(5): 471-479.
- Nanjan, M. J., Mohammed, M., Kumar, B. P., & Chandrasekar, M. J. N. (2018). Thiazolidinediones As Antidiabetic Agents: A Critical Review. *Bioorganic Chemistry*, 77: 548–567.
- Nassar, C. M., Montero, A. ve Magee, M. F. (2019). Inpatient Diabetes Education in the Real World: an Overview of Guidelines and Delivery Models. *Current Diabetes Reports*, 19(10).
- Navarro, M., Fiore, A., Fogliano, V., & Morales, F. J. (2015). Carbonyl Trapping and Antiglycative Activities of Olive Oil Mill Wastewater. *Food & Function*, 6(2): 574-583.
- Neuenschwander, M., Ballon, A., Weber, K. S., Norat, T., Aune, D., Schwingshackl, L., & Schlesinger, S. (2019). Role of Diet in Type 2 Diabetes Incidence: Umbrella Review of Meta-Analyses of Prospective Observational Studies. *Bmj*, 366.
- Newman, J. D., Schwartzbard, A. Z., Weintraub, H. S., Goldberg, I. J., & Berger, J. S. (2017). Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(7): 883-893.
- Newsholme, P., Cruzat, V. F., Keane, K. N., Carlessi, R., & de Bittencourt Jr, P. I. H. (2016). Molecular Mechanisms of ROS Production and Oxidative Stress in Diabetes. *Biochemical Journal*, 473(24): 4527-4550.

- Nimri, R., Nir, J. ve Phillip, M. (2020). Insulin Pump Therapy. *American Journal Of Therapeutics*, 27(1): 30-41.
- Nincevic, V., Omanovic Kolaric, T., Roguljic, H., Kizivat, T., Smolic, M., & Bilic Curcic, I. (2019). Renal Benefits of SGLT 2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Evidence Supporting A Paradigm Shift in the Medical Management of Type 2 Diabetes. *International Journal Of Molecular Sciences*, 20(23): 5831.
- Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., & Grune, T. (2015). Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*, 5(1): 194-222.
- Nowotny, K., Schröter, D., Schreiner, M., & Grune, T. (2018). Dietary Advanced Glycation End Products and Their Relevance for Human Health. *Ageing Research Reviews*, 47: 55-66.
- Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 Diabetes Mellitus, Oxidative Stress and Inflammation: Examining the Links. *International Journal Of Physiology, Pathophysiology And Pharmacology*, 11(3): 45.
- Ojo, O. (2019). Dietary Intake and Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 11(9): 2177.
- Ojo, O., Ojo, O. O., Adebawale, F., & Wang, X. H. (2018). The Effect of Dietary Glycaemic Index on Glycaemia in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 10(3): 373.
- Olesen, K., Hempler, N. F., Drejer, S., Valeur Baumgarten, S., & Stenov, V. (2020). Impact of Patient-Centred Diabetes Self-Management Education Targeting People with Type 2 Diabetes: An Integrative Review. *Diabetic Medicine*.
- Omodanisi, E.I., Aboua, Y.G. ve Oguntibeju, O.O. (2017). Assessment of the Anti-Hyperglycaemic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of the Methanol Extract of Moringa Oleifera in Diabetes-Induced Nephrotoxic Male Wistar Rats. *Molecules*, 22(4): 439.

- Oram, R. A., & Redondo, M. J. (2019). New Insights on the Genetics of Type 1 Diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 26(4): 181-187.
- Ortiz, M.R. (2017). Hypoglycemia in Diabetes. *Nursing Clinics*, 52(4): 565-574.
- Özbayer, C., Yağcı, E. ve Kurt, H. (2018). Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. *Tip Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(2): 27-36.
- Özen G., & Civil, T. (2019). Tip 1 Diyabetik Hastalarda Egzersizin Glisemik Kontrole Etkisi: Bir Meta-Analiz Çalışma. *Spor metre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 17(3): 35-47.
- Özer, E. (2019). Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisinin Uygulanması ve Diyetisyenin Sorumlulukları. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47: 5-14.
- Özsoy, S. (2019). Polifenoller, Mikrobiyota ve Diyabet. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47: 102-109.
- Papamichou, D., Panagiotakos, D.B. ve Itsiopoulos, C. (2019). Dietary Patterns and Management Of Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomised Clinical Trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*.
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). Complications of Diabetes 2017. *Journal Of Diabetes Research*, 2018.
- Papetti, A., Mascherpa, D., Marrubini, G., & Gazzani, G. (2013). Effect of in Vitro Digestion on Free A-Dicarbonyl Compounds in Balsamic Vinegars. *Journal Of Food Science*, 78(4): 514-519.
- Park, H. A., & Ellis, A. C. (2020). Dietary Antioxidants and Parkinson's Disease. *Antioxidants*, 9(7): 570.
- Park, S. H., Do, M. H., Lee, J. H., Jeong, M., Lim, O. K., & Kim, S. Y. (2017). Inhibitory Effect of Arachis Hypogaea (Peanut) and Its Phenolics Against Methylglyoxal-Derived Advanced Glycation End Product Toxicity. *Nutrients*, 9(11): 1214.

- Peng, X., Ma, J., Cheng, K. W., Jiang, Y., Chen, F., & Wang, M. (2010). The Effects of Grape Seed Extract Fortification on the Antioxidant Activity and Quality Attributes of Bread. *Food Chemistry*, *119*(1): 49-53.
- Pinto, M., Benfeito, S., Fernandes, C., & Borges, F. (2020). Antioxidant Therapy, Oxidative Stress, and Blood-Brain Barrier: The Road of Dietary Antioxidants. *Oxidative Stress and Dietary Antioxidants in Neurological Diseases*, 125–141.
- Poulsen, M. W., Hedegaard, R. V., Andersen, J. M., de Courten, B., Bügel, S., Nielsen, J., ... & Dragsted, L. O. (2013). Advanced Glycation Endproducts in Food and Their Effects on Health. *Food and Chemical Toxicology*, *60*: 10-37.
- Qian, D., Zhang, T., Tan, X., Zheng, P., Liang, Z., Xie, J., ... & Situ, B. (2018). Comparison of Antidiabetic Drugs Added to Sulfonylurea Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. *PloS one*, *13*(8): e0202563.
- Qian, D., Zhang, T., Zheng, P., Liang, Z., Wang, S., Xie, J., ... & Situ, B. (2018). Comparison of Oral Antidiabetic Drugs As Add-on Treatments in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: A Network Meta-Analysis. *Diabetes Therapy*, *9*(5): 1945-1958.
- Rajan, B. S., Manivasagam, S., Dhanusu, S., Chandrasekar, N., Krishna, K., Kalaiarasu, L. P., ... & Vellaichamy, E. (2018). Diet with High Content of Advanced Glycation End Products Induces Systemic Inflammation and Weight Gain in Experimental Mice: Protective Role of Curcumin and Gallic Acid. *Food and Chemical Toxicology*, *114*: 237-245.
- Ramos, S., Martín, M. A. ve Goya, L. (2017). Effects of Cocoa Antioxidants in Type 2 Diabetes Mellitus. *Antioxidants*, *6*(4): 84.
- Rasmussen, L., Poulsen, C. W., Kampmann, U., Smedegaard, S. B., Ovesen, P. G., & Fuglsang, J. (2020). Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*, *12*(10): 3050.

- Raveendran, A. V., Chacko, E. C. ve Pappachan, J. M. (2018). Non-Pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus. *European endocrinology*, 14(2): 31.
- Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A. M., Miftaraj, M., ... & Gudbjörnsdóttir, S. (2017). Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine*, 376(15): 1407-1418.
- Reddy, R., Wittenberg, A., Castle, J. R., El Youssef, J., Winters-Stone, K., Gillingham, M., & Jacobs, P. G. (2019). Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, 43(6): 406-414.
- Rehman, K., & Akash, M.S.H. (2017). Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked?. *Journal Of Cellular Biochemistry*, 118(11): 3577-3585.
- Reiterer, F., & Freckmann, G. (2019). *Advanced Carbohydrate Counting: An Engineering Perspective. Annual Reviews in Control*.
- Rendra, E., Riabov, V., Mossel, D. M., Sevastyanova, T., Harmsen, M. C., & Kzhyshkowska, J. (2019). Reactive Oxygen Species (ROS) in Macrophage Activation and Function in Diabetes. *Immunobiology*, 224(2): 242-253.
- Reynolds, A.N., Akerman, A.P. ve Mann, J. (2020). Dietary Fibre and Whole Grains in Diabetes Management: Systematic Review And Meta-Analyses. *PLOS Medicine*, 17(3): e1003053
- Ribeiro, P. V., Tavares, J. F., Costa, M. A., Mattar, J. B., & Alfenas, R. C. (2019). Effect of Reducing Dietary Advanced Glycation End Products on Obesity-Associated Complications: A Systematic Review. *Nutrition Reviews*, 77(10): 725-734.
- Riddell, M. C., Gallen, I. W., Smart, C. E., Taplin, C. E., Adolfsson, P., Lumb, A. N., ... & Laffel, L. M. (2017). Exercise Management in Type 1 Diabetes: A Consensus Statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(5): 377-390.

- Rilstone, S., Reddy, M. ve Oliver, N. (2019). Glycemic Index, Extended Bolusing, and Diabetes Education in Insulin Pump Therapy (GLIDE: A Pilot Study). *Diabetes Technology & Therapeutics*.
- Rochette, L., Zeller, M., Cottin, Y., & Vergely, C. (2014). Diabetes, Oxidative Stress and Therapeutic Strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1840(9): 2709-2729.
- Roohbakhsh, A., Karimi, G. ve Iranshahi, M. (2017). Carotenoids in the Treatment of Diabetes Mellitus And Its Complications: A Mechanistic Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91: 31–42.
- Roversi, C., Vettoretti, M., Del Favero, S., Facchinetti, A., Choudhary, P., & Sparacino, G. (2021). Impact of Carbohydrate Counting Error on Glycemic Control in Open-Loop Management of Type 1 Diabetes: Quantitative Assessment Through an in Silico Trial. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1-9.
- Rowan, S., Bejarano, E. ve Taylor, A. (2018). Mechanistic Targeting Of Advanced Glycation End-Products in AGE-Related Diseases. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis Of Disease*.
- Sabanayagam, C., Banu, R., Chee, M. L., Lee, R., Wang, Y. X., Tan, G., ... & Wong, T. Y. (2019). Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(2): 140-149.
- Saieva, C., Peluso, M., Palli, D., Cellai, F., Ceroti, M., Selvi, V., ... & Masala, G. (2016). Dietary And Lifestyle Determinants of Malondialdehyde DNA Adducts in A Representative Sample of The Florence City Population. *Mutagenesis*, 31(4): 475–480.
- Salari-Moghaddam, A., Keshteli, A. H., Haghghatdoost, F., Esmailzadeh, A., & Adibi, P. (2019). Dietary Glycemic Index and Glycemic Load in Relation to General Obesity and Central Adiposity Among Adults. *Clinical Nutrition*, 38(6): 2936-2942.

- Saleh, A., Makhamreh, H., Qousoos, T., Alawwa, I., Alsmady, M., Salah, Z. A., ... & Jabber, M. (2018). Prevalence of Previously Unrecognized Peripheral Arterial Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Medicine*, 97(29).
- Samancıoğlu, S., Bakır, E., Doğan, U., Karadağ, A., Erkan, E., Aktürk, A., ... & Aktürk, C. (2017). Tip 2 Diyabetik Hastalara Verilen Diyabet Eğitiminin İeriği ve Hastaların Hastalık Tutumu. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(1): 1-5.
- Sami, W., Ansari, T., Butt, N. S., & Ab Hamid, M. R. (2017). Effect of Diet on Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *International Journal Of Health Sciences*, 11(2): 65.
- Santos, D. I., Saraiva, J. M. A., Vicente, A. A., & Moldão-Martins, M. (2019). Methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds and nutrients. *Innovative Thermal and Non-Thermal Processing, Bioaccessibility and Bioavailability of Nutrients and Bioactive Compounds, Woodhead Publishing: 23–54.*
- Sayın, F. K., Kuşdemir, S., Büyüksütçü, G., Çetinkaya, Ş. M., Seyfi, S., & Zeren, E. (2019). Tip 2 Diyabetli Obez Bireylerin Yeme Farkındalığı Düzeyleri ile Metabolik Parametreleri Arasındaki İlişki. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 3(2): 93-98.
- Schalkwijk, C., & Stehouwer, C. D. (2019). Methylglyoxal, A Highly Reactive Dicarboxyl Compound, in Diabetes, Its Vascular Complications and Other AGE-Related Diseases. *Physiological Reviews*.
- Schmidt, S., Christensen, M. B., Serifovski, N., Damm-Frydenberg, C., Jensen, J. E. B., Fløvel, T., ... & Nørgaard, K. (2019). Low Versus High Carbohydrate Diet in Type 1 Diabetes: A 12-Week Randomized Open-Label Crossover Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(7): 1680-1688.
- Schumacher, D., Morgenstern, J., Oguchi, Y., Volk, N., Kopf, S., Groener, J. B., ... & Freichel, M. (2018). Compensatory Mechanisms for Methylglyoxal

Detoxification in Experimental & Clinical Diabetes. *Molecular Metabolism*, 18: 143-152.

Schwingshackl, L., Lampousi, A. M., Portillo, M. P., Romaguera, D., Hoffmann, G., & Boeing, H. (2017). Olive Oil in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Intervention Trials. *Nutrition & Diabetes*, 7(4): 262.

Sergi, D., Boulestin, H., Campbell, F. M., & Williams, L. M. (2021). The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(1): 1900934.

Sevencan, N. Ö., & Özkan, A. E. Bir Üniversite Hastanesinin 3 Yıllık Obezite ve Diyabet Prevalansı: Erişkin ve Çocukluk Çağı Verilerinin Retrospektif Analizi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 3(1): 31-36.

Seyyedebrahimi, S., Khodabandehloo, H., Nasli Esfahani, E., & Meshkani, R. (2018). The Effects of Resveratrol on Markers of Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Acta Diabetologica*, 55(4): 341-353.

Sharma, A. K., Taneja, G., Kumar, A., Sahu, M., Sharma, G., Kumar, A., ... & Deep, A. (2019). *ILife Sciences*, 219: 90-99.

Sharma, C., Kaur, A., Thind, S. S., Singh, B., & Raina, S. (2015). Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Emerging Concern for Processed Food Industries. *Journal Of Food Science And Technology*, 52(12): 7561-7576.

Sieri, S., Agnoli, C., Pala, V., Grioni, S., Brighenti, F., Pellegrini, N., ... & Krogh, V. (2017). Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Cancer Risk: Results From The EPIC-Italy Study. *Scientific Reports*, 7(1): 1-8.

Sigal, R. J., Armstrong, M. J., Bacon, S. L., Boule, N. G., Dasgupta, K., Kenny, G. P., & Riddell, M. C. (2018). Physical Activity and Diabetes. *Canadian Journal Of Diabetes*, 42: 54-63.

- Silbert, R., Salcido-Montenegro, A., Rodriguez-Gutierrez, R., Katabi, A., & McCoy, R. G. (2018). Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Current Diabetes Reports*, 18(8): 1-16.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., ... & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2): 241-255.
- Snelson, M., & Coughlan, M.T. (2019). Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*, 11(2): 215.
- Sobral, M. M. C., Casal, S., Faria, M. A., Cunha, S. C., & Ferreira, I. M. (2020). Influence of Culinary Practices on Protein and Lipid Oxidation of Chicken Meat Burgers During Cooking and in Vitro Gastrointestinal Digestion. *Food and Chemical Toxicology*, 141: 111401.
- Soglia, F., Baldi, G. ve Petracci, M. (2020). Effect of the Exposure to Oxidation and Malondialdehyde on Turkey and Rabbit Meat Protein Oxidative Stability. *Journal of Food Science*, 85(10): 3229-3236.
- Steppeler, C., Haugen, J. E., Rødbotten, R., & Kirkhus, B. (2016). Formation of Malondialdehyde, 4-Hydroxynonenal, and 4-Hydroxyhexenal During in Vitro Digestion of Cooked Beef, Pork, Chicken, and Salmon. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, 64(2): 487-496.
- Stirban, A., & Tschöpe, D. (2015). Vascular Effects of Dietary Advanced Glycation End Products. *International Journal Of Endocrinology*, 2015.
- Stirban, A., Gawlowski, T. ve Roden, M. (2014). Vascular Effects of Advanced Glycation Endproducts: Clinical Effects and Molecular Mechanisms. *Molecular Metabolism*, 3(2), 94-108.
- Strain, W.D., & Paldánus, P.M. (2018). Diabetes, Cardiovascular Disease and the Microcirculation. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1): 1-10.

- Sukino, S., Nirengi, S., Kawaguchi, Y., Kotani, K., Tsuzaki, K., Okada, H., ... & Sakane, N. (2018). Effects of A Low Advanced Glycation End Products Diet on Insulin Levels: The Feasibility of A Crossover Comparison Test. *Journal Of Clinical Medicine Research*, 10(5): 405.
- Sulaiman, M.K. (2019). Diabetic Nephropathy: Recent Advances in Pathophysiology and Challenges in Dietary Management. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11(1): 1-5.
- Swiatoniowska, N., Sarzynska, K., Szymanska-Chabowska, A., & Jankowska-Polanska, B. (2019). The Role of Education in Type 2 Diabetes Treatment. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 151: 237-246.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (2014). Türkiye Diyabet Programı (2015-2020), Ankara.
- Tao, Z., Shi, A. ve Zhao, J. (2015). Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochemistry And Biophysics*, 73(1): 181-185.
- Tascini, G., Berioli, M. G., Cerquiglini, L., Santi, E., Mancini, G., Rogari, F., ... & Esposito, S. (2018). Carbohydrate Counting in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients*, 10(1): 109.
- TEMĐ (2019). D.M. Eğitim ve Çalışma Grubu: Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu. *TEMĐ 2019*, 12: 97.
- Thakur, N., Raigond, P., Singh, Y., Mishra, T., Singh, B., Lal, M. K., & Dutt, S. (2020). Recent Updates on Bioaccessibility of Phytonutrients. *Trends in Food Science & Technology*.
- Thakur, P., Kumar, A. ve Kumar, A. (2018). Targeting Oxidative Stress Through Antioxidants in Diabetes Mellitus. *Journal of Drug Targeting*, 1–11.
- Thornalley, P. J., Battah, S., Ahmed, N., Karachalias, N., Agalou, S., Babaei-Jadidi, R., & Dawnay, A. (2003). Quantitative Screening of Advanced Glycation End Products in Cellular and Extracellular Proteins by Tandem Mass Spectrometry. *Biochem J*, 375 (3): 581–592.

- Toi, P. L., Anothaisintawee, T., Briones, J. R., Reutrakul, S., & Thakkinstian, A. (2020). Preventive Role of Diet Interventions and Dietary Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review. *Nutrients*, 12(9): 2722.
- Toniolo, A., Cassani, G., Puggioni, A., Rossi, A., Colombo, A., Onodera, T., & Ferrannini, E. (2019). The Diabetes Pandemic and Associated Infections: Suggestions for Clinical Microbiology. *Reviews in Medical Microbiology*, 30(1): 1.
- Tourkmani, A. M., Alharbi, T. J., Rsheed, A. M. B., AlRasheed, A. N., AlBattal, S. M., Abdelhay, O., ... & Alqahtani, A. (2018) Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A Review Article. *Diabetes & Metabolic Syndrome. Clinical Research & Reviews*, 12(5): 791–794.
- Tran, T. T., Pease, A., Wood, A. J., Zajac, J. D., Mårtensson, J., Bellomo, R., & Ekinci, E. I. (2017). Review of Evidence for Adult Diabetic Ketoacidosis Management Protocols. *Frontiers In Endocrinology*, 8: 106.
- Tsikas, D. (2017). Assessment of Lipid Peroxidation by Measuring Malondialdehyde (MDA) and Relatives in Biological Samples: Analytical and Biological Challenges. *Analytical Biochemistry*, 524: 13–30.
- Tun, N. N., Arunagirinathan, G., Munshi, S. K., & Pappachan, J. M. (2017). Diabetes Mellitus and Stroke: A Clinical Update. *World Journal Of Diabetes*, 8(6): 235.
- Turati, F., Galeone, C., Augustin, L. S., & La Vecchia, C. (2019). Glycemic Index, Glycemic Load and Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(10): 2342.
- Türkiye Diyabet Vakfı, <https://www.turkdiab.org/diyabet-hakkinda-hersey.asp?lang=TR&id=48>. (Mart 2021).
- Uçar, A., Saka, H. (2016). Çocukluk Çağında Tip 1 Diyabet. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 8(6): 22-32.

- Umanath, K., & Lewis, J.B. (2018). Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(6): 884-895.
- Uribarri, J., del Castillo, M. D., de la Maza, M. P., Filip, R., Gugliucci, A., Luevano-Contreras, C., ... & Garay-Sevilla, M. E. (2015). Dietary Advanced Glycation End Products and Their Role in Health and Disease. *Advances in Nutrition*, 6(4): 461-473.
- Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., ... & Vlassara, H. (2010). Advanced Glycation End Products in Foods and A Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6): 911-916.
- Uygur, M.M., & Yavuz, D.G. (2017). Diyabet Mellitus Klinik Bulguları ve Sınıflandırılması. *Turkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*, 3(3): 120-9.
- Valencia, W. M., Botros, D., Vera-Nunez, M., & Dang, S. (2018). Diabetes Treatment in the Elderly: Incorporating Geriatrics, Technology, and Functional Medicine. *Current Diabetes Reports*, 18(10): 1-13.
- Van den Eynde, M. D., Geleijnse, J. M., Scheijen, J. L., Hanssen, N. M., Dower, J. I., Afman, L. A., ... & Schalkwijk, C. G. (2018). Quercetin, But Not Epicatechin, Decreases Plasma Concentrations of Methylglyoxal in Adults in A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial With Pure Flavonoids. *The Journal Of Nutrition*, 148(12): 1911-1916.
- Van der Lugt, T., Venema, K., Van Leeuwen, S., Vrolijk, M. F., Opperhuizen, A., & Bast, A. (2020). Gastrointestinal Digestion of Dietary Advanced Glycation Endproducts Using An in Vitro Model of the Gastrointestinal Tract (TIM-1). *Food & Function*, 11(7): 6297-6307.
- Van der Schaft, N., Schoufour, J. D., Nano, J., Kiefte-de Jong, J. C., Muka, T., Sijbrands, E. J., ... & Voortman, T. (2019). Dietary Antioxidant Capacity and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Prediabetes and Insulin Resistance: The Rotterdam Study. *European Journal Of Epidemiology*, 34(9): 853-861.

- Vas, A., Devi, E. S., Vidyasagar, S., Acharya, R., Rau, N. R., George, A., ... & Nayak, B. (2017). Effectiveness of Self-Management Programmes in Diabetes Management: A Systematic Review. *International Journal Of Nursing Practice*, 23(5): e12571.
- Vasiloglou, M. F., Mougiakakou, S., Aubry, E., Bokelmann, A., Fricker, R., Gomes, F., ... & Stanga, Z. (2018). A Comparative Study on Carbohydrate Estimation: GoCARB vs. Dietitians. *Nutrients*, 10(6): 741.
- Vaz, E. C., Porfírio, G. J. M., Nunes, H. R. D. C., & Nunes-Nogueira, V. D. S. (2018). Effectiveness and Safety of Carbohydrate Counting in the Management of Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 62, 337-345.
- Vega-Lopez, S., Venn, B. J. ve Slavin, J. L. (2018). Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, And Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 10(10): 1361.
- Verma, S., & Hussain, M. E. (2017). Obesity and Diabetes: An Update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11(1): 73-79.
- Vıçıl, S., & Ulutaş, E. (2020). Metilglioksal ve İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Bozok Vet Sci 1*, (1), 74-79.
- Vlassara, H., & Uribarri, J. (2014). Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both?. *Current Diabetes Reports*, 14(1): 1-10.
- Wang, D.D., & Hu, F.B. (2018). Precision Nutrition for Prevention and Management of Type 2 Diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(5): 416–426.
- Wang, J., & Chang, T. (2010). Methylglyoxal Content in Drinking Coffee As A Cytotoxic Factor. *Journal Of Food Science*, 75(6): 167-171.
- Wang, P. Y., Fang, J. C., Gao, Z. H., Zhang, C., & Xie, S. Y. (2016). Higher Intake of Fruits, Vegetables or Their Fiber Reduces the Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Journal Of Diabetes Investigation*, 7(1): 56-69.

- Wang, W., & Lo, A.C. (2018). Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal Of Molecular Sciences*, 19(6): 1816.
- Wang, Y., & Ho, C.T. (2012). Flavour Chemistry of Methylglyoxal and Glyoxal. *Chemical Society Reviews*, 41(11): 4140-4149.
- Webb, D. R., Davies, M. J., Jarvis, J., Seidu, S., & Khunti, K. (2019). The Right Place for Sulphonylureas Today: Part of 'Review the Series: Implications of Recent Cvots in Type 2 Diabetes Mellitus'. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 157: 107836.
- Wei, Q., Liu, T. ve Sun, D.W. (2018). Advanced Glycation End-Products (AGEs) in Foods and Their Detecting Techniques and Methods: A Review. *Trends in Food Science & Technology*, 82: 32-45.
- Wetzels, S., Wouters, K., Schalkwijk, C. G., Vanmierlo, T., & Hendriks, J. J. (2017). Methylglyoxal-Derived Advanced Glycation End Products in Multiple Sclerosis. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(2): 421.
- Wojtunik-Kulesza, K., Oniszczyk, A., Oniszczyk, T., Combrzyński, M., Nowakowska, D., & Matwijczuk, A. (2020). Influence of in Vitro Digestion on Composition, Bioaccessibility and Antioxidant Activity of Food Polyphenols—A Non-Systematic Review. *Nutrients*, 12(5): 1401.
- Wu, X., Cheng, J. ve Wang, X. (2017). Dietary Antioxidants: Potential Anticancer Agents. *Nutrition and Cancer*, 69(4): 521–533
- Yamada, S. (2017). Paradigm Shifts in Nutrition Therapy for Type 2 Diabetes—Nutrition Therapy for Diabetes—. *The Keio journal of medicine*, 66(3), 33-43.
- Yang, C. S., Ho, C. T., Zhang, J., Wan, X., Zhang, K., & Lim, J. (2018). Antioxidants: Differing Meanings in Food Science and Health Science. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(12): 3063–3068.
- Yang, P., Feng, J., Peng, Q., Liu, X., & Fan, Z. (2019). Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular

Complications Under Diabetes. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2019.

Yılmaz, H.Ö. (2017). Tip 1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*, 3(3): 164-72.

Yılmaz, M. B., Kılıçkap, M., Abacı, A., Barçın, C., Bayram, F., Karaaslan, S. D. D., ... & Satman11, İ. (2018). Türkiye’de Diabetes Mellitus Epidemiyolojisinin Zamana Bağlı Değişimi: Bir Sistemik Derleme ve Meta-Analiz. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 46(7): 546-555.

Zafar, M. I., Mills, K. E., Zheng, J., Regmi, A., Hu, S. Q., Gou, L., & Chen, L. L. (2019). Low-Glycemic Index Diets s An Intervention for Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 110(4): 891-902.

Zhang, Q., Wang, Y. ve Fu, L. (2020). Dietary Advanced Glycation End-Products: Perspectives Linking Food Processing with Health Implications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(5): 2559-2587.

Zhang, S., Xiao, L., Lv, L., & Sang, S. (2020). Trapping Methylglyoxal by Myricetin and Its Metabolites in Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(35): 9408-9414.

Zhang, W., Zhang, B., Ye, Y., & Zhu, H. (2020). Methylglyoxal-Hydroimidazolones (MG-Hs) Instead of Nε-(Carboxymethyl)-L-Lysine (CML) Is The Major Advanced Glycation End-Product During Drying Process in Black Tea. *Food Chemistry*, 333, 127499.

Zheng, Y., Ley, S. H. ve Hu, F. B. (2018). Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2): 88-98.

## ÖZGEÇMİŞ

<b>Soyadı</b>	KILIÇ
<b>Adı</b>	Sümeyye
<b>Yabancı Dil(ler)</b>	İngilizce (İleri Seviye) Almanca (Başlangıç Seviyesi)
<b>Eğitim</b>	<b>Lise öğrenimi:</b> Özel Fatih Anadolu Lisesi / İstanbul <b>Lisans:</b> Marmara Üniversitesi/ Beslenme ve Diyetetik (2013-2017), (GANO: 3,43/4.00) <b>Yüksek Lisans:</b> İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi/ Beslenme ve Diyetetik (2018-2022), (GANO: 3,57/4.00)
<b>Yayımlar</b>	<b>Sözlü Bildiri:</b> Sümeyye Kılıç, Sabiha Zeynep Aydenk Köseoğlu “Diyabetin Tıbbi Beslenme Tedavisinde Sıklıkla Yer Alan Galetaların Tek Başına ve Bazı Çay Türleri ile Beraber Sindirimini AGE ve MDA Oluşturma Bakımından Karşılaştırılması”, Fen ve Mühendislik Bilimler Lisansüstü Öğrenci Kongresi, İstanbul, 2021. <b>Sözlü Bildiri:</b> Kürşad Türkdoğan, Mustafa Yaman, Rabia Koşkulu, Sümeyye Kılıç “Popüler Gıdalar ve Kanserojen Risk: Nitrozaminler”, UGH 2019, Türk Gastroenteroloji Derneği, Antalya, 2019. <b>Poster Sunumu:</b> Kürşad Türkdoğan, Mustafa Yaman, Rabia Koşkulu, Sümeyye Kılıç (21.09.2019-24.09.2019), “Popular, Habitual Foods and Carcinogen Risk: Nitrosamines”, World Congress of Gastroenterology 2019, İstanbul, 2019.