

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

**DİYABETİK KOMPLİKASYONLARA NEDEN OLAN**  
**İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN**  
**ÖNCÜLLERİNİN FARKLI KURABIYE ÇEŞİTLERİNDE**  
***İN VİTRO* GASTROİNTESTİNAL SİSTEM İLE**  
**İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Edanur KURT**

**İstanbul**

**Temmuz-2021**

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

**DİYABETİK KOMPLİKASYONLARA NEDEN OLAN İLERİ**  
**GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN ÖNCÜLLERİNİN FARKLI**  
**KURABIYE ÇEŞİTLERİNDE İN VİTRO GASTROİNTESTİNAL**  
**SİSTEM İLE İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Edanur KURT**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Mustafa YAMAN**

**İstanbul**  
**Temmuz -2021**

## 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. Mustafa Yaman

Üye Doç. Dr. Jale Çatak

Üye Doç. Dr. Zafer Ceylan

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ali GÜNEŞ  
Enstitü Müdürü

## BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Diyabetik Komplikasyonlara Neden Olan İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Öncüllerinin Farklı Kurabiye Çeşitlerinde İn Vitro Gastrointestinal Sistem İle İncelenmesi**” 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.

Edanur KURT

## ÖN SÖZ

Yüksek lisans eğitimimin ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa YAMAN'a,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Esra SERDAR, Seher ERDOĞAN, Ömer Faruk MIZRAK ve Eymen ALAGÖZ'e,

Hayatımın her anında maddi manevi destekleriyle yanımda olan, yoluma ışık tutan, varlıklarıyla bana güç veren annem Hülya KURT, babam Salih KURT, ablam Esra KURT SİDAT'a ve eşi İbrahim SİDAT'a

Teşekkürlerimi sunarım.

**Edanur Kurt**  
**İstanbul-2021**

## ÖZET

# DİYABETİK KOMPLİKASYONLARA NEDEN OLAN İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN ÖNCÜLLERİNİN FARKLI KURABIYE ÇEŞİTLERİNDE İN VİTRO GASTROİNTESTİNAL SİSTEM İLE İNCELENMESİ

**Edanur KURT**

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Yaman

Temmuz, 2021 -77 Sayfa

Diyabetes Mellitus; yol açtığı komplikasyonlar ile insan sağlığını tehdit eden, yaşam kalitesini düşüren önemli bir metabolik hastalıktır. Diyabetin sürdürülebilir olması, morbiditesinin ve mortalitesinin azaltılması için komplikasyonlarına neden olan durumları bilmek önemlidir. Bu çalışmanın amacı, diyabetin komplikasyonlarına neden olan İleri Glikasyon Ürünleri'nin (AGE) öncülleri olan Glioksal (GO) ve metilglioksalın (MGO) *in vitro* gastrointestinal sindirim sistemi kullanılarak kurabiyelerdeki biyoerişilebilirliklerini belirlemektir.

AGE'ler, indirgeyici şekerlerin karbonil grubunun, proteinlerin amino grupları ile enzimatik olmayan reaksiyonlarıyla oluşan çeşitli reaktif moleküller grubudur. GO ve MGO önemli AGE öncülleri ve insan sağlığına birçok olumsuz etkileri bulunmaktadır.

AGE'ler metabolizmada endojen olarak üretilebildiği gibi gıdalar ile ekzojen olarak alınabilir. Gıdalarda AGE'ler Maillard reaksiyonu, protein ve yağların oksidasyonu yollarıyla oluşabilmektedirler. Yoğun işlem görmüş gıdalar AGE'ler bakımından risk altındadır.

Farklı kurabiye numunelerindeki GO ve MGO miktarları başlangıçta ve sindirim sonrasında Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemiyle tespit edilmiştir. Sindirim öncesi GO ve MGO miktarı sırasıyla 42.9-126.6 µg/100 g ve 22.9 ile 507.3 0 µg/100 g arasında değişim göstermektedir. İn vitro sindirimden sonra GO ve MGO değerlerinin biyoerişilebilirlikleri sırasıyla %645 ve %698'e yükselmiştir.

Kurabiyelerin yüksek GO ve MGO deęerlerine sahip olmaları içerięinde fazla miktarda yaę ve řeker bulundurmaları ve dūřuk nem ve yüksek piřirme sıcaklıkları ile üretilmelerinden kaynaklı olduęu dūřunlmektedir.

Bu çalışmanın sonucunda sindirim sistemindeki mineraller, pH sıcaklık gibi koşulların Maillard reaksiyonunu veya lipid oksidasyonunu arttırdığı ve bu nedenle GO ve MGO'nun *in vitro* ortamda da oluşabileceği dūřunlmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarını destekleyecek yeni *in vitro* alışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, Glioksal, Metilglioksal, Biyoerişilebilirlik, Kurabiye,  
İn Vitro

**ABSTRACT**

**INVESTIGATION OF THE PRECIDENTS OF ADVANCED  
GLICATION END PRODUCTS CAUSED BY DIABETIC  
COMPLICATIONS IN DIFFERENT COOKIE TYPES WITH THE  
*IN VITRO* GASTROINTESTINAL SYSTEM**

**Edanur KURT**

Master, Nutrition and Dietetics

Thesis Advisor: Doç. Dr. Mustafa Yaman

July, 2021 – 77 Pages

Diabetes Mellitus is an important metabolic disease that threatens human health with its complications and reduces the quality of life. It is important to know the conditions that cause complications in order to sustain diabetes and reduce its morbidity and mortality. The aim of this study is to determine the bioavailability of Glyoxal (GO) and methylglyoxal (MGO), which are the precursors of Advanced Glycation Products (AGE), which cause complications of diabetes, in cookies using the *in vitro* gastrointestinal digestive system.

AGEs are a diverse group of reactive molecules formed by non-enzymatic reactions of the carbonyl group of reducing sugars with the amino groups of proteins. GO and MGO are important AGE precursors and have many adverse effects on human health.

AGEs can be produced endogenously in metabolism, or they can be taken exogenously with food. In foods, AGEs can be formed through the Maillard reaction and through the oxidation of proteins and fats. Intensively processed foods are at risk for AGEs.

The amounts of GO and MGO in different cookie samples were determined by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method at the beginning and after digestion. The amount of GO and MGO before digestion varies between 42.9-126.6 µg/100 g and 22.9 and 507.3 0 µg/100 g, respectively. After *in vitro* digestion, the bioavailability of GO and MGO values increased to 645% and 698%, respectively.

It is thought that the high GO and MGO values of the cookies are due to the fact that they contain a large amount of fat and sugar, and that they are produced with low humidity and high baking temperatures. As a result of this study, it is thought that conditions such as minerals in the digestive system, pH and temperature increase the Maillard reaction or lipid oxidation, and therefore GO and MGO can also occur *in vitro*. New *in vitro* studies are needed to support the results of this study.

**Keywords:** Diabetes, Glyoxal, Methylglyoxal, Bioaccessibility, Cookies, *In Vitro*



# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
SEMBOLLER LİSTESİ.....	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiv

## BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ .....	1
-------------	---

## İKİNCİ BÖLÜM

LİTERATÜR TARAMASI .....	3
2.1. Diabetes Mellitus .....	3
2.1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı.....	3
2.1.2 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri .....	4
2.2. Diabetes Mellitusun Sınıflaması .....	5
2.2.1. Prediyabet .....	6
2.2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	7

2.2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	8
2.2.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	9
2.3. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	10
2.3.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları .....	10
2.3.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları .....	13
2.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE).....	16
2.4.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşum Mekanizmaları.....	16
2.4.2 AGE ve Diyabet.....	18
2.4.3 Diyet Kaynaklı AGE'ler .....	18
2.4.4. Kurabiyeler ve AGE .....	20
2.5. <i>In vitro</i> Gastrointestinal Sindirim Sistemi Yöntemi .....	20
2.6. Biyoerişilebilirlik ve Biyoyararlılık .....	21

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### **MATERYAL VE METOT .....**

3.1. GO ve MGO'nun HPLC ile Tespiti.....	23
3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....	23
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar .....	24
3.1.3. HPCL koşulları .....	24
3.1.4. Çözeltilerin Hazırlanması .....	25
3.1.5. Analizin Yapılışı .....	26
3.2. GO ve MGO'nun İn Vitro Gastrointestinal Sistem Analizi .....	26
3.2.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....	26
3.2.2. Kullanılan Kimyasallar .....	27
3.2.3. Ağız, Mide, İnce Bağırsak ve Safra Solüsyonları Hazırlanması .....	27
3.2.4. Analizin Yapılışı .....	28

3.3. Şekerlerin HPLC Tayini.....	29
3.3.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....	29
3.3.2. Kullanılan Kimyasallar .....	29
3.3.3. HPCL koşulları .....	30
3.3.4. Çözeltilerin Hazırlanması .....	30
3.3.5. Analizin Yapılışı .....	30
3.4. Hesaplama .....	31
3.5. İstatistiksel Analiz.....	31

## **DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

<b>BULGULAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
4.1. Bulgular.....	32
4.2. Tartışma.....	40

## **BEŞİNCİ BÖLÜM**

<b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>46</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>47</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>60</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 2.1:</b> Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (Salman, Satman, Yılmaz, İmamoğlu ve Dinęçaę, 2020).....	4
<b>Tablo 2.2:</b> Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	5
<b>Tablo 4.1:</b> Kurabiye numunelerinin ana içerikleri ve makro besin miktarları.....	33
<b>Tablo 4.2:</b> Kurabiye numunelerinin Şeker içerikleri (g/100g).....	35
<b>Tablo 4.3:</b> Başlangığta ve <i>in vitro</i> sindirimden sonra numunelerde GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği.....	37

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: AGE oluşum mekanizması.....	17
Şekil 3.1: HPLC Cihazı.....	25
Şekil 3.2: Fruktoz, Sakaroz, Glukoz, Maltoz Standartları HPLC.....	31
Kromatogramı	
Şekil 4.1: CHO-Protein-Yağ %.....	34
Şekil 4.2: Kurabiye şeker içerikleri.....	35
Şekil 4.3: MGO-Fruktoz grafiği.....	38
Şekil 4.4 MGO-Glukoz grafiği.....	38
Şekil 4.5: MGO-Sakkaroz grafiği.....	39
Şekil 4.6: Numune 5'in HPLC Kromatogramı.....	39
Şekil 4.7: GO sindirim öncesi ve sonrası değerleri.....	43
Şekil 4.8: MGO sindirim öncesi ve sonrası değerleri.....	43

## SEMBOLLER LİSTESİ

% :Yüzde
°C :Santigrat derece
kU :Kilo birim
g :Gram
kg :Kilogram
dk :Dakika
L :Litre
µl:mikrolitre
dl:desilitre
M :Molar
mmol:mili molar
mg :Miligram
ml :Mililitre
µm: mikrometre
Rpm : Revolutions Per Minute (Dakikadaki devir sayısı)
U :Unite
µg :Mikrogram

<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>
AGE : İleri Glikasyon Son Ürünleri
DM : Diabetes Mellitus
GO : Glioksal
MGO : Metilglioksal
BAG : Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
GDM : Gestasyonel Diyabet
ADA : Amerikan Diyabet Derneği
TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması
T2DM : Tip 2 Diyabet
T1DM : Tip 1 Diyabet
DKA : Diyabetik Ketoasidoz
HHNK : Hiperglisemik Hiperosmolar non-ketotik Koma
PKC : Protein Kinaz c
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
HPLC : Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

# BİRİNCİ BÖLÜM

## GİRİŞ

Geniş bir heterojen ve karmaşık bileşikler grubunu temsil eden ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), bir dizi enzimatik olmayan glikasyon sonucu ortaya çıkan bir grup karmaşık ürünlerdir. Enzimatik olmayan glikasyon, indirgeyici şekerlerin aktif karbonil grupları ile nükleik asitlerin, proteinlerin ve lipidlerin serbest amin grupları arasındaki bir dizi kimyasal reaksiyon yoluyla meydana gelir (Byun ve diğerleri, 2017). Reaksiyon zinciri, karbonil-amin reaksiyonunu tanımlanan Schiff bazı ile başlar. Schiff bazı,  $\alpha$ -ketoaminler gibi Amadori ürünlerini oluşturmak için bazı reaksiyonlara girebilir. Amadori ürünlerinin bozunması, glioksal (GO) ve metilglioksal (MGO) gibi oldukça reaktif  $\alpha$ -dikarbonil bileşikleri oluşumu ile sonuçlanır. AGE öncülleri olan  $\alpha$ -DC'ler, reaksiyonun 'ileri' süreçlerinde AGE'leri oluşturur (Snelson ve Coughlan, 2019). AGE'ler Maillard reaksiyonuna ek olarak, karamelizasyon, şekerlerin otooksidasyonu ve gıdalardaki lipid peroksidasyonu ile de oluşturulabilir (Wang, Bi, Chen ve Cheng, 2019).

Reaktif AGE öncülleri olan GO ve MGO, fırınlama, kızartma, ızgara ve kavurma gibi yüksek sıcaklıklarla işlenen gıdalarda oluşur. AGE öncülleri; lizin ile reaksiyona girdiğinde, GO'dan N- $\epsilon$ -karboksimetilizin ve MGO'dan N- $\epsilon$  karboksietilizin oluşur. Metilglioksal-lizin dimerleri, N-  $\epsilon$  karboksimetil lizin, N $\epsilon$ - (karboksimetil) -Llysine, metilglioksal-lizin dimerleri, pirralin ve pentosidin iyi bilinen AGE çeşitlerinden bazılarıdır (Nowotny, Schröter, Schreiner ve Grune, 2018).

Sağlıklı bir kişi için günlük AGE alımı 4000-24.000 kU / gün arasında değiştiği bildirilmiştir.

AGE oluşumu endojen ve eksojen olarak ikiye ayrılır. Endojen AGE'ler metabolizmada kendiliğinden oluşur ve metabolik koşullarda vücutta birikir. Eksojen AGE'ler ise diyet kaynaklı dışarıdan alınan AGE'lerdir. Eksojen AGE'ler, pişmiş, işlenmiş gıdalarda, içeceklerde ve diğer gıda maddelerinde bulunurlar (Uribarri ve diğerleri, 2010). Birçok araştırma gıda işleme ve muhafaza yöntemlerinin gıdalarda yeni AGE oluşumuna neden olduğunu doğrulamaktadır. Önemli eksojen AGE kaynağı olan diyete ek olarak, pişirme teknikleri ve uzun süreli depolama da AGE'leri artırabilir. Yağ ve protein varlığı, pişirme sıcaklığı, pişirme süresi ve yöntemi gibi

çeşitli faktörler, gıdalarda oluşan AGE türlerini ve konsantrasyonlarını etkileyebilir (Goldberg ve diğerleri, 2004; Liang, Chen, Li, Li ve Yang, 2020).

Bu faktörlerin yanı sıra sindirim sistemi koşulları da AGE oluşumunu etkileyebilir. Sindirim sisteminin farklı bölümlerindeki koşullar AGE'lerin artmasına veya azalmasına neden olabilmektedir (Hamzalıoğlu ve Gökmen, 2020).

PH, mineraller, sıcaklık gibi sindirim sistemi koşulları Maillard reaksiyonları için uygun bir ortam olabilir. Aynı zamanda sindirim; mide suyunun düşük pH'ı, çiğneme sırasında yiyeceğe katılan oksijenin varlığı gibi faktörler ile lipidlerin oksidasyon sürecini de artırabilir (Nieva-Echevarría, Goicoechea ve Guillén, 2020; Nursten, 2005).

Çeşitli çalışmalar, diyet ile AGE'ye maruz kalmanın başta diabetes mellitusun komplikasyonları olmak üzere birçok hastalığa yol açtığını göstermektedir. Bu noktada AGE'lerin bir diğer kaynağı olan diyetin, diyabetle ilgili patolojik özelliklere ve komplikasyonlara katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır (Uribarri ve diğerleri, 2005).

Tüm bu sağlık sorunları göz önünde bulundurularak AGE alımı en aza indirilmelidir. Bu bağlamda, hem gıdaların AGE içeriğini hem de *in vitro* AGE oluşumunu bilmek önemlidir.

Günlük beslenmede sıklıkla tüketilen kurabiyeler, tahıl bazlı unlu mamullerdendir. Lezzeti, yemeye hazır özelliği ve uzun raf ömrü nedeniyle tercih edilirler (Kahraman, Aktas-Akyıldız, Ozturk ve Koksel, 2019).

Yağ ve şeker kurabiyelerin içeriğinde önemli bir rol oynar. Kurabiyeler, pişirilme koşulları, düşük su aktivitesi, pişirme süresi gibi faktörler nedeniyle şeker otooksidasyonu ve lipid peroksidasyonu yoluyla AGE oluşumuna eğilimlidirler (Davidson, 2018). Kurabiyelerin içeriğindeki un, yumurta, yağ gibi malzemeler Maillard reaksiyonlarını tetikleyerek AGE oluşumunu hızlandırabilir (Uribarri ve diğerleri, 2010).

Diyabetin komplikasyonlarına da neden olan AGE'lerin sindirim sistemi koşullarında oluştuğuna dair artan bir araştırma eğilimi vardır. Bu nedenle bu çalışma, farklı kurabiye örneklerinin GO ve MGO düzeylerini ve sindirim sonrası biyoerişilebilirlik düzeylerini belirlemek için yapılmıştır. Bu amaçla, *in vitro* simüle edilmiş bir gastrointestinal sindirim sistemi kullanılarak farklı tipte kurabiyeler incelenmiştir.

# İKİNCİ BÖLÜM

## LİTERATÜR TARAMASI

### 2.1. Diabetes Mellitus

#### 2.1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı

Diyabet, insülin salgılanmasında eksiklik ya da salgılanan insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik ve metabolik hastalıktır (Salman ve diğerleri, 2020). Diyabet hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat metabolizma bozukluğunun neden olduğu bir hastalıktır (ASSOCIATION ve DEFINITION, 2010).

Diyabet akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olmaktadır. Günümüzde diyabet, sıklığı ve yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunudur (Beckman, 2012). Diyabet, akut komplikasyonları önlemek ve uzun vadeli komplikasyon riskini azaltmak için sürekli tıbbi bakım ve sürekli hasta kendi kendine tedavi eğitimi ve desteği gerektiren kronik bir hastalıktır (ASSOCIATION ve DEFINITION, 2010).

#### 2.1.2 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus (DM) yıllar içinde dünya çapında çok büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Zimmet, Alberti ve Shaw, 2001). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre; dünyada 382 milyon DM'li birey bulunmaktadır ve 2035 yılında bu rakamın 592 milyon olması beklenmektedir (Cho ve diğerleri, 2018).

IDF güncel verileri Türkiye'de 20-79 yaş aralığında yaklaşık 7 milyon diyabet hastası birey olduğunu ve bu veriler yetişkin nüfusun %15'inin diyabet hastası olduğunu göstermektedir (Cho ve diğerleri, 2018; Tatar ve diğerleri, 2011).

Son yıllarda diyabet prevalansı gelişmiş ülkelere göre düşük ve orta gelirli ülkelerde daha hızlı yükselmiştir, toplam diyabetli nüfusunun % 80'i ise düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (Cho ve diğerleri, 2018; WHO, 2018). Yaşam şekillerinin

değişmesi, nüfusun yaşlanması, kentleşme diğer kronik hastalıkların ve diyabetin prevalansını arttırmaktadır (ASSOCIATION ve DEFINITION, 2010).

### 2.1.3. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1’de görülmektedir (Salman ve diğerleri, 2020). Kan glukozu venöz plazmada heksokinaz veya glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak ’mg/dl’ olarak ölçülür.

Aşikar DM tanısı için Tablo 1’deki dört tanı kriterinden birini sağlaması yeterli iken; İzole BAG, BAG + BGT ve İzole BGT ve tabloda gösterilen iki kriterinde sağlamaları gerekir.

**Tablo 2.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri**

	<b>Aşikar DM</b>	<b>İzole BAG</b>	<b>İzole BGT</b>	<b>BAG+BGT</b>
<b>APG</b> ( ≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
<b>OGTT 2.st PG</b> (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
<b>Rastgele PG</b>	+ DM semptomları	-	-	-
<b>A1C</b>	≥% 6,5	-	-	-

DM: Diabetes mellitus, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık g

**Kaynak:** Salman ve diğerleri, 2020

## 2.2. Diabetes Mellitusun Sınıflaması

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet (GDM) primer, diğer spesifik diyabet tipleri ise sekonder Diabetes Mellitus olarak sınıflandırılmaktadır (Salman ve diğerleri, 2020).

**Tablo 2.2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması**

<b>I - T1DM</b> Genellikle mutlak insülin eksikliği ve bunun sebebi olan b- hücre yıkımı vardır	
<b>II - T2DM</b> İnsülin direnci ve bunun zemininde ilerleyici insülin salınımında defekt vardır	
<b>III. GDM</b> İlk kez gebelikte ortaya çıkan genellikle doğumla düzelen diyabet formudur	
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<b>A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti</b>  20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) 3. Kromozom, APLL1 (MODY14) Diğerleri	<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b>  Atipik anti-psikotikler Anti-viral ilaçlar Fenitoin Glukokortikoidler b-adrenerjik agonistler Nikotinic asit Diğerleri
<b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler formları</b> Leprechaunism Lipoatrofik diyabet Rabson-Mendenhall sendromu Tip A insülin direnci Diğerleri	<b>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet</b>  Anti insülin-reseptör antikorları Stiff-man sendromu Diğerleri
<b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b> Fibrokalkülöz pankreatopati Hemokromatoz Kistik fibroz Diğerleri	<b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b> Alström sendromu Down sendromu Klinefelter sendromu Turner Sendromu Prader-Willi sendromu Miyotonik distrofi Diğerleri
<b>D. Endokrinopatiler</b> Akromegali Feokromositoma Glukagonoma Aldosteronoma Cushing sendromu Somatostatinoma Diğerleri	<b>H. İnfeksiyonlar</b> Konjenital rubella Koksaki b Sitomegalovirus Diğerleri

**Kaynak:** Salman ve diğerleri, 2020

### 2.2.1. Prediyabet

Prediyabet, glukoz seviyesinin normal durumun üzerinde ancak diyabetin tanısall seviyelerinin altında olduğu, diyabet gelişimi ile ilişkili bir risk durumudur (Chadha ve diğerleri, 2020). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından prediyabet tanımı, aşağıdaki laboratuvar kriterlerinden herhangi birinin sağlanmasına dayanmaktadır: 100 ila 125 mg / dL (5.6–6.9 mmol / L) arasında açlık plazma glukozu , HbA1c değerinin 39 ila 46 mmol / mol (% 5,7-6,4) arasında olması veya 75 g oral glikoz testi (OGTT) sonrasında 2 saatlik plazma glukozunun 140 ila 199 mg / dL (7,8 ila 11,0 mmol / L) arasında tespit edilmesi, ADA' ya göre perediyabet durumunu tanımlamaktadır (ASSOCIATION ve DEFINITION, 2010). Prediyabetin patofizyolojisi, insülin duyarlılığında ve pankreas  $\beta$  hücre fonksiyonunda, genellikle artmış adipozite zemininde meydana gelen değişiklikleri içerir (Pour ve Dagogo-Jack, 2011).

IDF 2017 diyabet atlasına göre dünyada 318 milyon yetişkinin prediyabetli olduğu ve 2040 yılında prediyabetik kişi sayısının 481 milyona çıkacağı varsayılmaktadır (Cho ve diğerleri, 2018). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Ulusal Diyabet İstatistikleri 2020 Raporunda; 2013-2016 yılları arasında 18 yaş üstü ABD'deki yetişkinlerin, %34,5'inde bozulmuş açlık plazma glikozu veya HbA1c seviyeleri ile tanımlanan prediyabet hastası olduğu ileri sürülmüştür (Report, 2020). Ülkemizde bu konuda yapılan, 2010 yılında yayımlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP 2) verilerine göre Türkiye'de prediyabet prevalansının %30.4' olduğu saptanmıştır (Satman ve diğerleri, 2013). Prediyabet çok yaygın olup; mortalite, morbidite ve sağlık bakım maliyetlerini artırdığından (2012'de yıllık 245 milyar \$) önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (Kanat, DeFronzo ve Abdul-Ghani, 2015).

Prediyabetli bireylerin yaklaşık %25'i 5 yıl içinde tip 2 diyabete (T2DM) ilerlediği ve prediyabetli bireylerin yaşamları boyunca % 70'inde aşık diyabet gelişimi görülmektedir (Hostalek, 2019). Prediyabetli kişiler sadece aşık diyabet gelişimi için değil aynı zamanda diyabetik komplikasyonların gelişimi için de yüksek risk altındadır. Son zamanlarda yapılan meta-analiz çalışmaları, prediyabetli popülasyonların, prediyabeti olmayanlara göre kardiyovasküler komplikasyon risklerinin yüksek olduğunu göstermektedir (Martínez-soto ve diğerleri, 2021).

Prediyabeti önlemedeki temel amaç, yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla T2DM'ye ilerlemenin önlenmesi ve daha az ölçüde ilaç tedavisini amaçlamaktadır (Galaviz, Narayan, Lobelo ve Weber, 2018). Prediyabet tedavisinin amacı, diyabetin gelişmesinin önlenmesi, diyabetin ve prediyabetin sonuçlarının önlenmesini içerir (Hostalek, 2019).

### **2.2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus**

Tip 1 diyabet, güçlü bir genetik bileşeni olan otoimmün bir hastalıktır. Tip 1 diyabetin nedeni mutlak bir insülin sekresyonu eksikliğidir ve Tip 1 diyabet gelişimi pankreas adacıklarında meydana gelen otoimmün patolojik süreçten kaynaklanır (Diabetes, 2009; You ve Henneberg, 2016). Tip 1 diyabet düşündürülen klinik semptomlar; poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve oral ajanlara yanıt vermeyen belirgin hiperglisemi varlığıdır. Tip 1 diyabet progresif  $\beta$  hücre yıkımı olan bir otoimmün hastalık olarak sınıflandırılır ve dışarıdan insülin alımına fizyolojik bir bağımlılıkla sonuçlanır (Chiang, Kirkman, Laffel ve Peters, 2014). Tipik olarak çocukluk ve ergenlik hastalığı olarak kabul edilir, ancak her yaşta ortaya çıkabilir (Thomas ve diğerleri, 2018). Tanı konduktan sonra, hastaların ömür boyu insülin tedavisine ihtiyacı vardır ve hastalıkla ilişkili birçok komplikasyon yaşarlar (Wu, Ding, Gao, Tanaka ve Zhang, 2013).

Tip 1 diyabet dünya çapındaki diyabet vakalarının % 5-10'unu oluşturan bir diyabet formudur, ancak insidansı son yıllarda artmıştır (Gale, 2002). Epidemiyolojik araştırmalar, Tip 1 diyabet insidansının coğrafi farklılıklarını göstermektedir; Tip 1 diyabet insidansı Finlandiya'da yılda 40.9 / 100.000 iken Çin'de yılda 0.1/100.000 arasında değişmektedir (Liese, 2006). Bu durum; genetik faktörler, çevresel faktörler ve diğer bazı diğer risk faktörleri arasındaki etkileşim ile açıklanabilmektedir (Hawa, Beyan, Buckley ve Leslie, 2002). Bu durumun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir, ancak büyük ölçüde çevresel etkiler, genetik değişiklikler ve genetik yatkınlık sorumlu tutulmaktadır. (Atkinson, Eisenbarth ve Michels, 2014).

Tip 1 Diyabetli bireyler, normale yakın glisemiye ulaşmak için kan glukoz düzeylerini kendi kendilerine izlerler ve günde birkaç kez insülin uygulayarak hayatta kalırlar. Tip 1 diyabet yönetimi yaşamı tehdit eden durumları önlemek ve

makro ve mikrovasküler komplikasyonların ilerlemesini ve erken ölümü yavaşlatmak için diyet, egzersiz ve insülin dozunun dikkatli bir şekilde planlanmasını gerektiren karmaşık ve maddi, manevi zor bir durumdur (Merwin ve diğerleri, 2021).

### **2.2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus**

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki düzensizlikler nedeniyle bozulmuş insülin sekresyonundan, insülin direncinden veya her iki durumun birlikteliğinden kaynaklanan metabolik bir hastalıktır. T2DM, obezite ile yakından bağlantılı, giderek artan küresel bir sağlık sorunudur. T2DM tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturan en yaygın diyabet formudur. Salgılanan insüline duyarsızlık veya zamanla salgılanan insülinde eksiklik olması nedeniyle kronik olarak yükselmiş kan glukozu seviyeleri ile karakterize ve zamanla çeşitli mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olabilen bir durumdur (DeFronzo ve diğerleri, 2015; Rubin ve Peyrot, 2001). T2DM gelişimi için önemli risk faktörleri; beslenme bozuklukları, genetik yatkınlık, sedanter yaşam tarzı, hipertansiyon, ilerleyen yaş, prediyabet, gestasyonel diyabet öyküsüdür (Cho ve diğerleri, 2018).

T2DM'nin başlangıç süreci, pankreas, karaciğer, yağ dokusu, bağırsak ve iskelet kası gibi metabolik olarak aktif dokular arasındaki etkileşimi ve çok sayıda mekanizmayı içerir (Coope, Torsoni ve Velloso, 2016). Diyabetik hastalarda eksik tedavi veya yanlış beslenme protokolü, diyabetin önemli komplikasyonlarına neden olabilmektedir, bu durum genellikle diyabetik retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyomiyopati gibi bir dizi ciddi ve kronik komplikasyonla sonuçlanabilmektedir. (Dow ve diğerleri, 2018).

T2DM yönetiminin temeli, uygun diyet tedavisi, düzenli fiziksel aktivite, sigarayı bırakma ve sağlıklı bir vücut ağırlığının korunması gibi optimal yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasıdır (Bekele, Asefa, Getachew ve Belete, 2020). Yapılan çalışmalar diyet kalitesinin iyileştirilmesi potansiyel her üç diyabet vakasından birini önleyebileceğini göstermektedir (Vinke, Navis, Kromhout ve Corpeleijn, 2020).

#### 2.2.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında ortaya veya fark edilen glukoz metabolizmasındaki bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Wendland ve diğerleri, 2012). Dünya çapındaki gebeliklerin yaklaşık %15.1'inin GDM'den etkilendiği tahmin edilmektedir (Cho ve diğerleri, 2018). Artan obezite ve demografik değişiklikler, daha hareketsiz bir yaşam tarzı ve artan anne yaşının dünya çapında GDM insidansında artışlara yol açması muhtemeldir (Behboudi-Gandevani, Amiri, Bidhendi Yarandi ve Ramezani Tehrani, 2019). Bunun yanında gebeliğin son trimesterında insan plasental laktojeni gibi bazı gebelik hormonlarının salınımı artmaktadır ve bu hormonların plasental üretimin anti insülin etki gösterip progresif insülin direncine yol açar; bu duruma adaptasyon sağlanamadığında  $\beta$ -hücre hiperfonksiyonelliği oluşan insülin direncini telafi edemeyebilir ve gestasyonel diyabete yol açabilir (Barbour ve diğerleri, 2007; Genevay, Pontes ve Meda, 2010).

GDM'li kadınlar iri bebek, prematüre doğum, preeklampsi, sezaryen doğum ve ölü doğum riski gibi istemeyen durumlarla daha sık karşı karşıyadır (Beucher, Viaris de Lesegno ve Dreyfus, 2010; Simeonova-Krstevska ve diğerleri, 2018). GDM'de artan plasenta glukozunun fetal büyümeyi arttırdığı ve yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan travması gibi komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir (et al Lon S. Schneider, 2015a).

Tedavi optimal tıbbi beslenme tedavisi, metformin veya insülin ile yapılır. İnsülin tedavisi hamile kadınlar için güvenli ve etkili bir tedavi şeklidir (Baraër-Azam, 2019). Yapılan çalışmalar, GDM'li kadınlarda hipergliseminin etkin tedavisinin yedoğanda oluşabilecek morbidite riskini azaltabileceğini ve kişinin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini de iyileştirebileceğini göstermektedir. Tıbbi beslenme tedavisi, kan şekeri takibi, diyabet eğitimi, fiziksel aktivite ve uygun ilaç tedavileri GDM yönetiminin önemli bileşenleridir (Kanat ve diğerleri, 2015).

### **2.3. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları**

Dünya çapında artan diyabet prevalansı ile birlikte diyabetle ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak gelişen morbidite, mortalite ve budurumun sonucu olarak artan maliyetler ciddi bir küresel halk sağlığı sorununu teşkil etmektedir (Cheloni, Gandolfi, Signorelli ve Odone, 2019).

Diyabetin komplikasyonları akut komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki grupta incelenmektedir (ASSOCIATION ve DEFINITION, 2010).

#### **2.3.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları**

DM'nin akut komplikasyonları 4 başlık halinde incelenir;

- Hipoglisemi
- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik koma (HHNKK)
- Laktik asidoz (Salman ve diğerleri, 2020).

##### ***a) Hipoglisemi***

Diyabette hipoglisemi, diyabet tedavisi sırasında hayatı tehdit eden yaygın bir komplikasyondur (Li ve diğerleri, 2020). Hipoglisemi Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından kan şekeri düzeyinin 70 mg/dL'nin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. ADA'nın hipoglisemi sınıflandırmasıyla ilgili olarak kan şekeri düzeyinin 54 mg/dL üzerinde olmasını seviye 1 hipoglisemi, 54 mg/dL'nin altına düşmesi seviye 2 hipoglisemi olarak tanımlanır ve nöroglikopenik semptomlar oluşmaya başlar ve hipoglisemi için acil çözüm gereklidir (ASSOCIATION ve DEFINITION, 2010).

Hipoglisemi, otonom sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin uyarılmasıyla oluşur. İlk olarak rahatsızlık hissi ve strese neden olur daha sonra ise bilişsel bozulmaya, ciddi komplikasyonlara ve ölüme kadar değişen önemli semptomlara yol açar. Tip 1 diyabetli bireylerde, erken ölümlerin %4-8'inin hipoglisemiye bağlı olduğu düşünülmektedir (Gagnum ve diğerleri, 2017;

Tunbridge, 1981). Hipoglisemi soğuk terleme, bulantı, titreme, çarpıntı, anksiyete, baş dönmesi, acıkma, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, sersemlik hissi, konuşmada güçlük, zihin bulanıklığı gibi semptomlara yol açmaktadır (Salman ve diğerleri, 2020). Şiddetli diyabetik hipoglisemiyi düzeltmek ve normoglisemiyi sürdürmek için etkili ve uygun tedavi, hipoglisemiye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir (Li ve diğerleri, 2020).

### ***b) Diyabetik Ketoasidoz (DKA)***

Diyabetik ketoasidoz (DKA), kontrolsüz tip 1 diyabetin ve nadiren T2DM'nin ciddi bir metabolik komplikasyonudur. DKA, hiperglisemi, ketonemi, büyük ketonüri ve insülin eksikliğinden kaynaklanan metabolik asidoz olarak tanımlanır (Wolfsdorf ve diğerleri, 2018). Teşhis veya tedavi edilmemiş T1DM hastalarında ve insülin pompası kullanan hastalarda herhangi bir nedenle insülin iletimi başarısız olduğunda ciddi insülin eksikliği meydana gelir ve hızla DKA gelişebilir (Hanas, Lindgren ve Lindblad, 2009).

Mutlak veya nispi insülin eksikliği beraberliğinde ve yükselen karşı düzenleyici hormon konsantrasyonları, karaciğer tarafından artan glikoz üretimi ve böbrekte glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla hızlandırılmış bir katabolik duruma neden olur ve hiperglisemi, hiperosmolarite nedeniyle bozulmuş periferik glukoz kullanımı ile sonuçlanır. İnsülin eksikliği ve yüksek karşı düzenleyici hormon konsantrasyonları da lipolizi ve ketogenezi artırır, ketonemi ve metabolik asidoza neden olur. DKA'nın klinik belirtileri; dehidrasyon, takipne, taşikardi, derin nefes alma, nefeste aseton kokusu, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, bulanık görme, uyuşukluk, bilinç düzeyinde azalma ve koma gibi ciddi semptomlardır (Wolfsdorf ve diğerleri, 2018). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kriterlerine göre DKA tanısı için biyokimyasal kriterler;

- Hiperglisemi (glikoz > 300mg/dl, gebelikte glikoz > 250mg/dl)
- Asidemi (Venöz pH < 7.3 veya serum bikarbonat < 15 mmol/L)
- Ketonemi veya ketonüri ile karakterizedir (ASSOCIATION ve DEFINITION, 2010).

DKA tedavisi, oluşan dehidratasyonun hızla düzeltilmesini, elektrolit seviyelerinin normale getirilmesi, anyon açığı ve bikarbonat seviyeleri normale dönene kadar

insülin uygulanmasını içermektedir (Barski, Eshkoli, Brandstaetter ve Jotkowitz, 2019).

### ***c) Hiperglisemik Hiperosmolar Non-Ketotik Koma (HHNKK)***

Hiperglisemik Hiperosmolar Non-Ketotik Koma (HHNKK), diyabetli hastalarda en ciddi hiperglisemik komplikasyonlardan biridir. HHNKK, insülin salgısının yokluğu ya da azlığı ve şiddetli hiperglisemi ile karakterizedir; klinik olarak, metabolik asidoz, dehidratasyon ve ketoneminin ciddiyetine göre farklılık gösterir. Yetişkinler arasındaki mortalite oranı ~ %10-15'tir (Fayfman, Pasquel ve Umpierrez, 2017).

Hepatik glukoz salınımındaki artış ve periferik glukoz kullanımındaki azalma, HHNKK'da hipergliseminin nedeni olarak görülmektedir. Hiperglisemi ozmotik diürez, dehidratasyon ve glikozüriye yol açmaktadır. Bu durum, böbrek kan akımının azalmasına yol açabilmekte ve böbrek tarafından temizlenen glukozun azalmasına ve dolayısıyla hipergliseminin daha da şiddetlenmesine neden olabilmektedir (Wechsler, Levine, Idelson, Rohman ve Taylor, 1983). HHNKK tanısı için biyokimyasal kriterler, plazma glukoz konsantrasyonu >600 mg/dL (33.3 mmol/L), serum karbondioksit konsantrasyonu [CO<sub>2</sub>] >15 mmol/L olmasıdır (Rosenbloom, 2010).

HHNK için tedavi planı dolaşım sistemindeki bozukluğun giderilmesi, doku, organ ve hücrelerin yeterli kan akımıyla beslenmesi; ketogenez, hiperglisemi, elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesini ve tetikleyici etkenin ortadan kaldırılmasını hedeflemektedir (Fayfman ve diğerleri, 2017).

### ***d) Laktik Asidoz***

Laktik asidoz genellikle karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklar, dokuların yeterince beslenememesi ve bazı ilaçların kullanımı ile ortaya çıkar. Laktik asidoz tanısı için biyokimyasal kriterler, laktat seviyesi >4 mmol/L ve Ph<7,35 olmasıdır. Yüksek plazma laktat seviyeleri anyon açıklı metabolik asidoza neden olmaktadır. Laktik asidoz, çeşitli mekanizmalar yoluyla kardiyak kontraktilitede bir azalmaya ve vazopressörlere karşı vasküler aşırı duyarlılığa neden olabilir. Laktik asidoza

özgü hiçbir ayırt edici özellik yoktur. Belirti ve semptomlar büyük ölçüde altta yatan etiyolojiye bağlı olacaktır. Laktik asidozun mevcut olduğu hastalar tipik olarak kritik hastadır ve hipovolemik şok, septik şok veya kardiyojenik şok gibi kritik durumlar bakımından ciddi risk altındadırlar.

Tedavisinde laktik asidozun nedeninin ortaya konulması ve ona uygun tedavi planlanması çok önemli bir adımdır (Foucher ve Tubben, 2020).

### **2.3.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları**

#### ***a) Makrovasküler Komplikasyonlar***

Diyabet hastalığı, bir bireyin kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Diyabetin arterosklerotik damar hastalığı oluşum olasılığını arttırdığı düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, tip 1 veya tip 2 diyabetli kişilerde birincil ölüm nedenidir (Fowler, 2011).

Makrovasküler hastalıklardaki temel patolojik mekanizma, vücuttaki arter duvarlarının daralmasına yol açan ateroskleroz sürecidir. Aterosklerozun, kronik inflamasyon, periferik veya koroner vasküler sistemdeki arter duvarındaki hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Endotel hasarı ve inflamasyona yanıt olarak, LDL partiküllerinden oksitlenmiş lipidler, arterlerin endotel duvarında birikir. Anjiyotensin II reseptör blokerleri bu durumu destekleyebilir. Bu durum sonucunda monositler arter duvarlarına sızar ve köpük hücreleri oluşturmak için oksitlenmiş lipidleri biriktiren makrofajlara farklılaşır. Köpük hücreler oluşuktan sonra makrofaj proliferasyonunu ve T-lenfositlerin çekiciliğini uyarır. T-lenfositler de arter duvarlarında düz kas proliferasyonunu ve kollajen birikimini tetikler ve bu sürecin sonucunda, ateroskleroz durumunun oluşmaktadır. Arteroskleroz kişide akut vasküler enfarktüs riskine yol açar (Boyle, 2007).

Tip 2 diyabet tipik olarak abdominal obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ile seyreden metabolik sendrom ortamında ortaya çıkar. Bu faktörler kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Diyabetli hastalar koroner arter hastalığında olduğu gibi inme ve serebrovasküler hastalık bakımından da risk altındadır (Almdal, Scharling, Jensen ve Vestergaard, 2004).

Yapılan çalışmalar iyi glisemik kontrolün kardiyovasküler riskleri azalttığını göstermektedir (et al Lon S. Schneider, 2015).

## ***b) Mikrovasküler Komplikasyonlar***

### **Retinopati**

Diyabetik retinopati, diyabetin oldukça spesifik ve majör bir mikrovasküler komplikasyonudur. Retinopati, retinanın kan damarlarında hasara neden olur ve retina dokusu şişer bu nedenle bulanık görme veya görememe gibi problemlere yol açar (Wiemer, Dubbelman, Ringens ve Polak, 2009). Diyabetik retinopati körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olduğundan, bu durumu yönetmek son derece önemlidir (Roy ve diğerleri, 2004). Diyabetli hastalarda retinopatinin küresel prevalansının %34,6 ve görmeyi tehdit eden retinopati prevalansının %10,2 olduğu tahmin edilmektedir (Yau ve diğerleri, 2012). Büyüme faktörü gen polimorfizmleri, sitokinler, oksidatif stres gibi çeşitli faktörler retinopati gelişimi ile ilişkilidir ve bu durumlara ek olarak, kontrolsüz hiperglisemi (HbA1c > %7.0), uzun diyabet süresi, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi çeşitli risk faktörleri retinopatinin ilerlemesinde rol oynamaktadır (Daniel Petrovič, 2013; Hammoudi ve diğerleri, 2021). Oksidatif stres, esas olarak poliol yolunun ve heksozamin yolunun artan akışı, protein kinaz C (PKC) izoformlarının hiper aktivasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikimi dahil olmak üzere hipergliseminin neden olduğu metabolik anormalliklere hem katkıda bulunabilir hem de bunlardan kaynaklanabilir. Bu durum sonucunda mitokondriyal hasara, lipid peroksidasyonuna, hücrel apoptoza, inflamasyona ve retinada yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. Bu nedenle, diyabetik retinopatinin ilerlemesinin altında oksidatif stresle ilişkili mekanizmalar da yatmaktadır (Kang ve Yang, 2020).

Diyabetik retinopatinin tedavisinin temeli sıkı metabolik kontrol, kan şekerinin seviyelerinin kontrolü, kan basıncı kontrolü, farmakolojik tedavilerden oluşmaktadır (Abu El-Asrar ve Al-Mezaine, 2011).

## **Nefropati**

Diyabetik nefropati, albüminüri (>300 mg/gün) ve azalmış Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) ile karakterizedir; dünya çapında son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. T2DM hastalarında diyabetik nefropati insidansı %20-40'tır. Glomerüler bazal membranın kalınlaşması, mezanjial hücrelerin genişlemesi ve glomerüloskleroz diyabetik nefropatide böbrek fibrozisine yol açar, ancak diyabetik nefropatinin patogeneğinde yer alan kesin mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Diyabetik nefropati oluşumunda, genetik faktörler, hiperglisemi, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, poliol yollarının aktivasyonu, protein kinaz C yolunun aktivasyonu, artan AGE seviyeleri, glomerüler hiperfiltrasyon ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi gibi çeşitli faktörler rol oynar (Hu, Shi, Mo ve Hu, 2020; Miranda-Díaz, Pazarín-Villaseñor, Yanowsky-Escatell ve Andrade-Sierra, 2016).

Diyabetik nefropatinin önlenmesi ve tedavisindeki temel noktalar glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolüdür (Salman ve diğerleri, 2020).

## **Nöropati**

Diyabetik nöropati, morbidite, mortalite riskinde önemli artış ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili yaygın ve ciddi diyabet komplikasyonlarından biridir (Ziegler, Papanas, Vinik ve Shaw, 2014). Diyabetik nöropati, alt ekstremitelerde distalde başlayan, aynı zamanda ağrı ile karakterize bir duyuşal fonksiyon kaybıdır. Diyabetik nöropati, tercihen duyuşal aksonları, otonomik aksonları ve daha az ölçüde motor aksonları hedef alan, periferik sinir sisteminin nörodejeneratif bir bozukluğudur. Diyabetik nöropatinin en yaygın biçimi distal simetrik polinöropatidir. Distal simetrik polinöropati, çorap ve eldiven dağılımı ile kendini gösterir, eller ve alt uzuvlar en çok etkilenen organlardır. Diyabetik nöropati prevalansı T2DM'lilerde %8-5, T1DM'lilerde %11-50 arasında değişmektedir. Diyabetli bireylerde nöropatinin görülme oranı düşünüldüğünde, etkili tanı, tarama ve önleme stratejileri büyük önem taşımaktadır. Tedavisinde ve ilerlemesinde iyi glisemik kontrol önemli rol almaktadır (Feldman ve diğerleri, 2019).

## 2.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

AGE'ler biyolojik makromoleküllerin enzimatik olmayan glikasyonu sonucu ortaya çıkan bir grup karmaşık ürünlerdir. Enzimatik olmayan glikasyon, indirgeyici şekerlerin aktif karbonil grupları ile nükleik asitlerin , proteinlerin ve lipidlerin serbest amin grupları arasındaki bir dizi kimyasal reaksiyon yoluyla meydana gelir (Byun ve diğerleri, 2017). AGE'ler sadece protein ve şekerin endojen glikasyonu ile değil, aynı zamanda gıda işleme sırasında yüksek sıcaklıkta Maillard reaksiyonu ile de oluşmaktadır (Prasad ve Mishra, 2018). GO ve MGO, işlenmiş gıdalarda ve biyolojik sistemde en sık görülen  $\alpha$ -dikarbonil bileşikleridir ve AGE oluşumunun öncülleridir (Liu, Wang, Desai ve Wu, 2011). İnsan vücudunda, bu karbonil bileşikleri glikoz otoksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve poliol yolu sırasında ortaya çıkabilmektedir.  $\alpha$ -dikarbonil bileşikleri glikasyon reaksiyonlarında glikozdan 20.000 kat daha fazla reaktif bileşiklerdir (Luevano-Contreras ve Chapman-Novakofski, 2010; Thornalley, 2005). Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarından dolaşımda yüksek miktarda  $\alpha$ -dikarbonil bileşikleri bulunmaktadır. MGO ve GO, pankreas hücrelerindeki insülin ile proteininin amino gruplarına birlikte bağlanır ve AGE'lere yol açar. Bu nedenle, insülin direnci gelişir ve hücre içi glikoz alımı azalır (Nowotny, Jung, Höhn, Weber ve Grune, 2015).

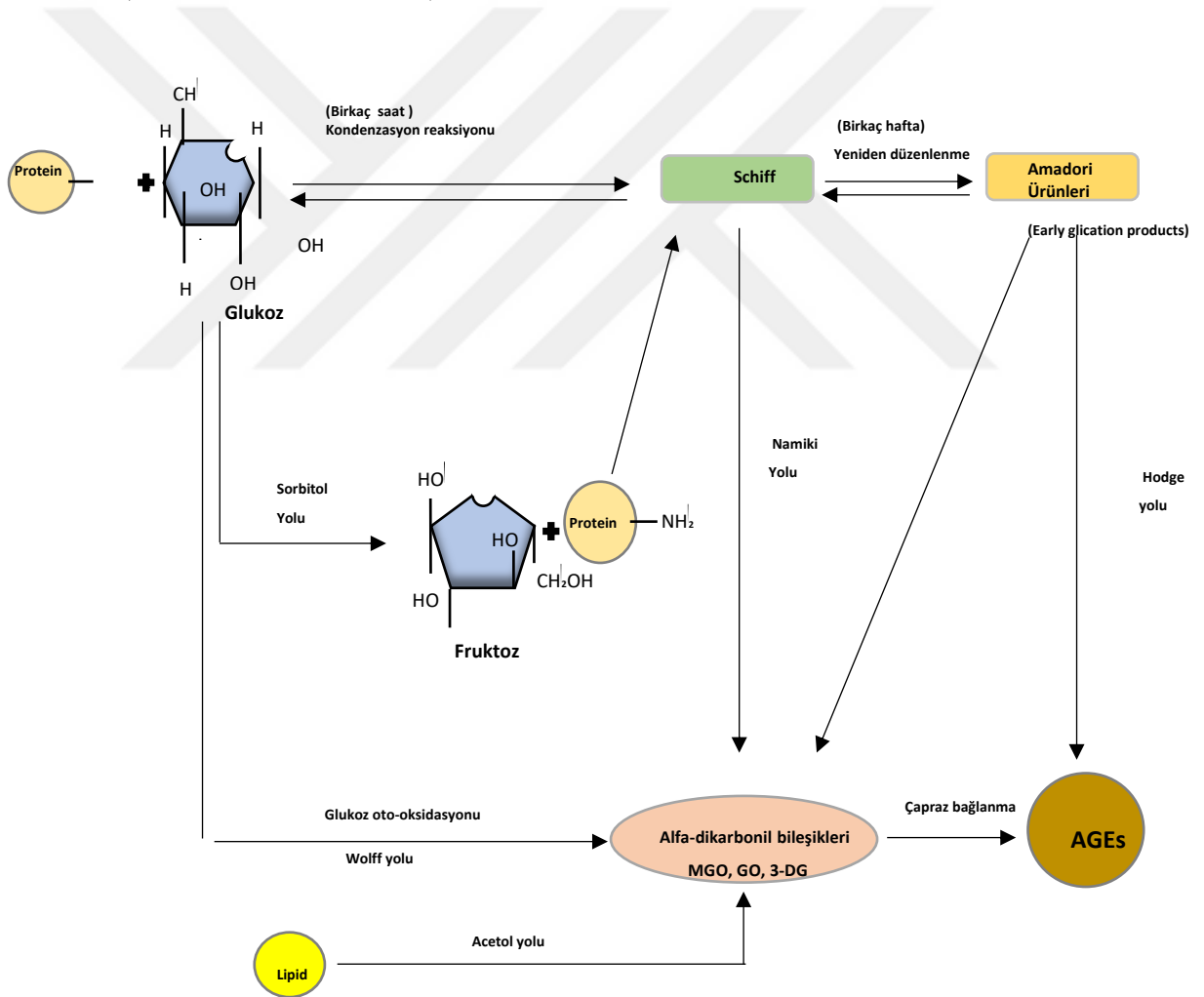
AGE'ler insan sağlığını tehdit eden zararlı moleküllerdir. Proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ikincil yapılarını değiştirebilir, hücrenin biyolojik aktivitesini ve işlevini olumsuz yönde etkileyebilir bu durum hücre hasarına ve hücre ölümüne neden olabilir. AGE'ler diyabet, Alzheimer, ateroskleroz hastalığı dahil olmak üzere bazı metabolik hastalıkların gelişiminde patolojik bir rol oynamaktadır (Byun ve diğerleri, 2017).

### 2.4.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşum Mekanizmaları

AGE'ler maillard reaksiyonu yoluyla oluşabilmektedirler. Oluşum aşamaları ilk olarak karbonil grupları içeren indirgeyici şekerler, proteinlerin, nükleik asitlerin ve lipidlerin serbest amino gruplarına geri dönüşümlü olarak reaksiyona girerek, enzimatik olmayan bir şekilde kararsız Schiff bazları oluşturur. Bu reaksiyonun başlaması glikoz konsantrasyonuna bağlıdır. Bu reaksiyon saatler içinde gerçekleşir ve geri dönüşümlüdür. Daha sonra, haftalar içinde, Schiff bazları, erken

glukasyon ürünleri olarak da bilinen, daha kararlı yapıda olan, Amadori ürünlerine dönüşür. Bu aşama da geri dönüşümlüdür. Daha sonra oluşan amadori ürünlerinin bir kısmı oksidasyon veya hidroliz gibi reaksiyonlar sonucunda doğrudan AGE'lere dönüşebilir, son aşama geri dönüşümsüzdür. Kalan Amadori ürünleri, GO ve MGO gibi AGE öncüllerine dönüşebilir. GO ve MGO; çeşitli mekanizmalar ile AGE'lere dönüşebilmektedir (Şekil 1) (Ahmed, 2005; Song, Liu, Dong, Wang ve Zhang, 2021a).

AGE'ler maillard reaksiyonu dışında başka yollar ile de oluşabilmektedir; glikozun otooksidasyonu ve lipidlerin peroksidasyonu, glikozun sorbitole, sorbitolün früktoza dönüştüğü polioliol yolu bilinen diğer AGE oluşum yollarıdır (Uribarri ve Tuttle, 2006).



**Şekil 2.1: AGE oluşum mekanizması**

**Kaynak:** Song ve diğerleri, 2021a

## 2.4.2 AGE ve Diyabet

Diyabetli hastalarda hiperglisemi nedeniyle yüksek AGE oluşumu ve birikimi vardır. AGE'lerin biyoetkileri incelendiğinde, bu ürünlerin sadece birikime neden olmadığı, aynı zamanda zararlı potansiyel etkilere de sahip oldukları saptanmıştır. AGE'ler çeşitli mekanizmalar ile diyabetik komplikasyonlara katkıda bulunmaktadır (Nowotny ve diğerleri, 2018).

AGE'ler, oksidasyon ve glikasyonun bir kombinasyonu sonucu vücutta endojen olarak üretilir ve AGE oluşumu oksidatif stres tarafından tetiklenir. Diyabetli kişilerde, dolaşımdaki artan glikoz, AGE öncüllerinin ve oksidatif stresin artan konsantrasyonu nedeniyle AGE oluşumu hızlanır (Schalkwijk, Baidoshvili, Stehouwer, Van Hinsbergh ve Niessen, 2004; Schleicher, Wagner ve Nerlich, 1997). Diyabette kronik hiperglisemi, AGE oluşumunu hızlandıran en önemli faktördür. Bu nedenle kan şekeri kontrolü, sadece diyabeti ve neden olduğu komplikasyonları azaltmakla kalmaz, dolaylı olarak endojen AGE oluşumunu da engeller (Huang ve diğerleri, 2019).

Bu noktada AGE'lerin bir diğer kaynağı olan diyetin, diyabetle ilgili patolojik özelliklere ve komplikasyonlara katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır (Goldberg ve diğerleri, 2004). Diyet ile alınan AGE'lerin sağlık üzerine etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada; diyetle uzun süreli AGE kısıtlamasının sağlıklı kişilerde oksidatif stres, inflamasyon ve endotel fonksiyonu iyileştirdiği, ayrıca diyabetik hastalarda da oksidatif stresi azalttığı, insülin direncini iyileştirdiği bildirilmiştir (Van Puyvelde, Mets, Njemini, Beyers ve Bautmans, 2014). AGE'lerin T2DM'nin gelişimi ve ilerlemesinde ve diyabetik komplikasyonlarda da rol oynadığı öne sürülmektedir (Nowotny ve diğerleri, 2015). AGE'lerin diyet ile kısıtlanmasının oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerde azalma ve dolaşımdaki AGE'leri azalttığı bildirilmektedir (Luevano-Contreras ve Chapman-Novakofski, 2010).

## 2.4.3 Diyet Kaynaklı AGE'ler

AGE'ler endojen ve eksojen olarak ikiye ayrılır. Endojen AGE'ler metabolizmada kendiliğinden oluşur ve metabolik koşullarda vücutta birikir. Eksojen AGE'ler ise diyet kaynaklı dışarıdan alınan AGE'lerdir. Eksojen AGE'ler, pişmiş, işlenmiş gıdalarda, içeceklerde ve diğer gıda maddelerinde bulunurlar. Yüksek yağ ve protein

içeriğine sahip hayvansal kaynaklı gıdalar, yüksek su, vitamin ve antioksidan içeriğine sahip bitkisel kaynaklı gıdalardan çok daha yüksek AGE içeriğine sahiptir. Ayrıca, ısı işlem görmüş gıdalardaki AGE seviyeleri, ısı işlem görmemiş gıdalardakinden 10-100 kat daha yüksektir (Uribarri ve diğerleri, 2010).

Ortalama bir Batı tarzı beslenme biçiminin çok yüksek miktarlarda eksojen AGE kaynağı olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Bir diyetin AGE içeriği, besin bileşimine ve gıdanın işlenme şekline bağlıdır, protein ve yağ açısından zengin gıdalar en yüksek AGE içeriğine sahiptir (Benoit, Martin, Ward ve Adams, 2005; Uribarri ve diğerleri, 2010). Bunun yanında gıdaları sahip olduğu AGE miktarları sıcaklık, pişirme süreleri ve nem gibi pişirme koşullarından etkilenir. AGE bileşiklerini oluşturan reaksiyonlar artan ısı ile hızlanmaktadır, bu nedenle yüksek sıcaklıkta pişirme AGE oluşumunu önemli miktarda arttırmaktadır. Ayrıca aynı makro besin içeriğine sahip bir besine; kızartma, kavurma, ızgara gibi yağ bazlı ve esmerleşme eğilimli pişirme yöntemleri uygulandığında, buharda pişirme, haşlama gibi su bazlı pişirme yöntemlerine göre çok daha yüksek miktarda AGE oluşumu gözlenmektedir. Pişirme yöntemleri dışında, uzun süreli depolama da AGE oluşumunu arttırabilir (Goldberg ve diğerleri, 2004).

Bu faktörlerin yanı sıra sindirim sistemi koşulları da AGE oluşumunu etkileyebilir. Sindirim süreci, gıda matrisinin tahrip olduğu ve farklı reaktif bileşenlerin aynı anda salındığı dinamik bir süreçtir. Bu sebeple, AGE reaksiyonları sindirim sisteminde de gerçekleşebilir ve bu reaksiyonlar sindirim sisteminin farklı bölümlerinde AGE oluşumunu arttırabilir veya azaltabilir (Hamzalıoğlu ve Gökmen, 2020). PH, sıcaklık ve mineraller gibi sindirim sistemi koşulları Maillard reaksiyonları için uygun bir ortam olabilir (Nursten, 2005).

Ayrıca çiğneme sırasında alınan oksijenin ve yiyecek bolusunda bulunan reaktif türlerin (metalik iyonlar) varlığı gibi pro-oksidan koşullar nedeniyle sindirim olayı lipidlerin oksidasyon sürecini de arttırabilir (Nieva-Echevarría ve diğerleri, 2020).

GO ve MGO ile yapılan çalışmalar, diyetle alınan AGE'lerin insanlarda ve hayvanlarda dolaşımdaki AGE seviyelerini arttırdığını göstermektedir (Uribarri ve diğerleri, 2005). Bu nedenle diyet düzenlemeleri, vücutta AGE birikimini kontrol etmek ve ardından kronik hastalık riskini azaltmak için faydalı olabilir (Foroumandi, Alizadeh ve Kheirouri, 2020).

#### **2.4.4. Kurabiyeler ve AGE**

Geniş bir nüfus kitlesi tarafından tüketilen kurabiyeler, tahıl bazlı unlu mamullerdendir. Lezzeti ve aroması, yemeye hazır özelliği ve uzun raf ömrü nedeniyle her türlü tüketiciyi cezbetmektedir (Kahraman ve diğerleri, 2019). Yağ ve şeker, gevreklik ve lezzet sağlamaları nedeniyle kurabiyelerin yapısında önemli bir rol oynar. Kurabiyeler, yüksek sıcaklık, düşük su aktivitesi, pişirme süreleri, nem, pH nedeniyle şeker ootoksidasyonu ve lipid peroksidasyona ve AGE oluşumuna eğilimlidir. Un, yumurta, tereyağı ve fındık gibi malzemeler Maillard reaksiyonlarını kolayca tetikleyebilir ve AGE oluşumunu hızlandırabilir (Davidson, 2018; Uribarri ve diğerleri, 2010).

Çoğu AGE, kuru ısı teknolojisi ile işlenen gıdalarda ortaya çıkar. Kurabiyeler, bisküviler, çipsler, peynir ve kuruyemişler gibi gıda maddeleri fazla miktarlarda yağ (doymuş/trans) veya AGE üreten bileşen içerdiğinden yüksek miktarda AGE içermesinin nedeni bu olabilir (Gill, Kumar, Singh, Kumar ve Kim, 2019)

Bazı gıdalarda ısıl işlem, arzu edilen lezzet, renk ve aromayı sağlamak için Maillard reaksiyonunun artmasına neden olur. AGE'lerin oluşumu, ısıya maruz kalma süresi ve ısı derecesi ile hızlanabilir (Faist ve Erbersdobler, 2001; Uribarri ve diğerleri, 2010). Gıda işlenmesi sonucu ortaya çıkan AGE'ler, sindirimden sonra serbest olarak emildiğinden, hücre içi ve plazma AGE'lerinin ana kaynağını oluşturmaları muhtemeldir (Faist ve Erbersdobler, 2001).

AGE'lerin insan sağlığı konularındaki bu artan rolü, gıda ürünlerindeki varlıklarının izlenmesinin önemini arttırmaktadır (Commission, 2007).

#### **2.5. *In vitro* Gastrointestinal Sindirim Sistemi Yöntemi**

*In vitro* gastrointestinal sindirim modelleri, simüle edilmiş gastrointestinal koşullar altında gıda bileşenlerindeki yapısal değişiklikleri, sindirilebilirliği ve salınımını incelemek için yaygın olarak kullanılırlar (Hur, Lim, Decker ve McClements, 2011).

İnsan beslenme çalışmaları, diyetle ilgili sorunları ele almak için hala “altın standart” olarak görülse de, *in vitro* yöntemlerin daha hızlı, daha ucuz olması ve etik kısıtlamalara sahip olmaması gibi avantajları vardır. Aynı zamanda, nispeten çok sayıda numunenin paralel olarak ölçülmesine izin verir ve tekrarlanabilirlik,

kontrollülük, uygun koşulları sağlamadaki kolaylıklar gibi birçok etken *in vitro* modelleri mekanik çalışmalar ve hipotez oluşturma için çok uygun hale getirmektedir (Minekus ve diğerleri, 2014).

Simüle edilmiş sindirim yöntemleri tipik olarak ağız, mide ve ince bağırsak fazlarını ve bazen de kalın bağırsak fermantasyonunu içerir. Bu yöntemler, diğer faktörlerin yanı sıra sindirim enzimlerinin varlığını ve konsantrasyonlarını, pH'ını, sindirim sürelerini ve tuz konsantrasyonlarını hesaba katarak fizyolojik koşulları *in vitro* olarak taklit etmeye çalışır (Larsson, Cavonius, Alminger ve Undeland, 2012; Minekus ve diğerleri, 2014).

Literatürde bildirilen *in vitro* sindirim modellerin çoğu statik olanlardır. İnsan sindirimini statik modelleri, sindirimin her adımında enzimlere, tuza, safra asitlerine sabit oranlarına sahip modellerdir. Bu model ile; karbonhidrat, protein, lipidler gibi makro besin öğelerinin, vitamin, mineraller ve eser elementler gibi mikro besin öğelerinin, karotenoidler, polifenoller gibi bitki bileşiklerinin sindirilebilirliği, biyoerişilebilirliği, matris salınımı gibi bir çok durum incelenebilmektedir (Minekus ve diğerleri, 2014).

## **2.6. Biyoerişilebilirlik ve Biyoyararlılık**

Biyoyararlılık ve biyoerişilebilirlik sıklıkla karıştırılan iki farklı kavramdır. Biyoyararlılık, metabolizmaya alınan bir besinin; metabolik kullanımının etkinliği, emilimi, taşınması, sistemik dolaşıma ulaşan ve kullanılan fraksiyonu olarak tanımlanabilir. Biyoerişilebilirlik ise metabolizmaya alınan bir besinin sindirim sonrasında bağırsakta emilmesi için hazır olan ve sindirilen besinin miktarı olarak tanımlanır (Gregory III, Quinlivan ve Davis, 2005; Hedrén, Mulokozi ve Svanberg, 2002).

Bu nedenle, biyoyararlanım veya biyoerişilebilirlik iki eşit kavram değildir. Sindirimden sonra geri kazanılan besin miktarı ile ilgileniyorsak, kullanılacak terim biyoerişilebilirliktir (Faulks ve Southon, 2005).

Biyoyararlanım genellikle insanların kan plazmasında ölçülür (*in vivo* tahlil), bu nedenle fizyolojik durum, bireysel değişkenlik, doz ve diğer yemek bileşenlerinin varlığı gibi faktörler devreye girer (Faulks ve Southon, 2005).

Biyoerişilebilirlik ise genellikle insan gastrointestinal sisteminin *in vitro* koşullarda simüle edilmesiyle ölçülür (Ferruzzi, Kruger, Mohamedshah, Debelo ve Taylor, 2020).



## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Ekim 2020'de İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi AR-GE laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında 15 adet farklı kurabiye numunesinde başlangıçta ve sindirim sonrasında GO ve MGO miktarları ve şeker tayini analizleri HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Analizde kullanılan tüm kurabiye numuneleri İstanbul'daki süpermarketlerden alınarak laboratuvar ortamında analiz edilmiştir.

Çalışmada kullanılan analizlerin materyal ve metotları aşağıda yer almaktadır.

#### 3.1. GO ve MGO'nun HPLC ile Tespiti

Yaman ve arkadaşları Tarafından açıklanan gıdalarda GO ve MGO ekstraksiyon yöntemi bu çalışmada kullanılmıştır (Yaman ve Mızrak, 2019).

##### 3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

- HPLC (Shimadzu, LC 20 AT)
- Zorbax C-18 (4.6 mm × 150mm) kolon
- Etüv (130±3 °C'ye ayarlanabilen)
- Analitik terazi (±0,0001 g hassasiyette)
- Süzme sistemi ve 0,22 µm filtre
- Manyetik karıştırıcı
- Ultra turrax homojenizatör
- Ultrasonik su banyosu
- pH metre
- Çeşitli cam malzemeler, amber
- Analiz şişeleri (50 ml'lik ağzı kapaklı)
- Otomatik pipet

- Cam tüpler
- Santrifüj
- Otoklav
- Adi filtre kâğıdı ve 0,2 µm filtre

### **3.1.2. Kullanılan Kimyasallar**

- Metanol
- Asetonitril
- Hidroklorik asit
- Sodyum Hidroksit
- 4-nitro-1,2-phenylenediamine
- Distile su

### **3.1.3. HPCL koşulları**

Kolon: Zorbax C-18 (4.6 mm × 150mm)

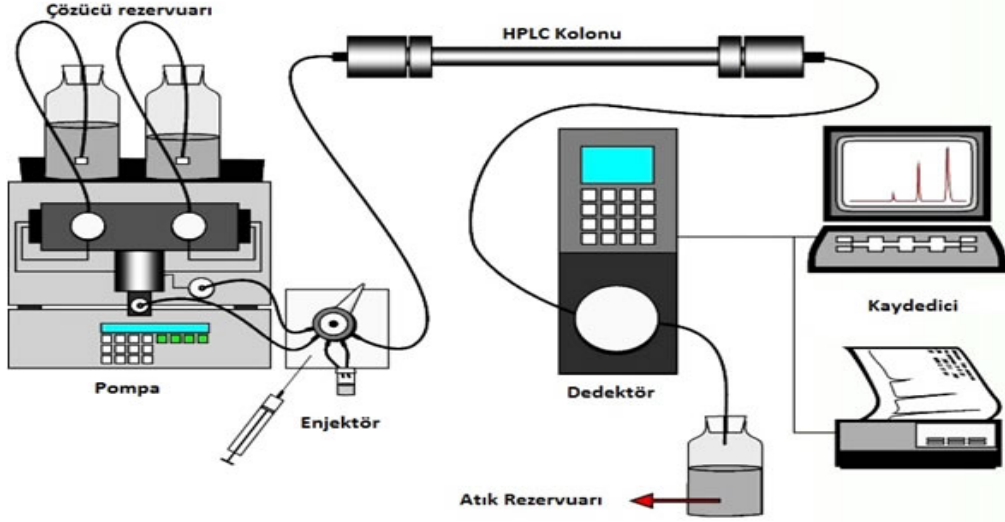
Mobil faz: Metanol/Su/Asetonitril (42/56/2) karışımında oluşur.

Dedektör: HPLC-UV 255 nm

Dalga Boyu: 255 nm

Enjeksiyon Hacmi: 10 µl

Akış Hızı: 1 ml/dakika



**Şekil 3.1: HPLC Cihazı**

#### **3.1.4. Çözeltilerin Hazırlanması**

Çalışma kapsamında kullanılacak tüm çözeltilerin çalışmanın yapılacağı zaman hazırlanması önerilir.

Mobil faz, süzme cihazından süzülerek ve ultrasonik su banyosunda gazı alınarak kullanılır.

**a) Hidroklorik Asit Çözeltisi (0,1 N):** Çözelti 1 L'lik balon jöje içerisinde hazırlandı, balon jöjeye 8,28 ml hidroklorik asit eklendi ve distile su ile hacim 1 L'ye tamamlandı.

#### **b) Mobil Faz**

Metanol:Su:Asetonitril (42/56/2) karışımı: Çözelti 1 L'lik balon jöje içerisinde hazırlandı, balon jöjeye 420 ml metanol, 560 ml, distile su ve 20 ml asetonitril eklendi ve manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı.

**c) 4-Nitro-1,2-Fenildiamin Çözeltisi:** Çözelti 100 ml'lik balon jöje içerisinde hazırlandı. 50 mg 4-Nitro-1,2-Fenildiamin balon jöjeye konuldu ve üzerine hacim 100 ml olacak şekilde metanol eklendi ve manyetik karıştırıcı yardımıyla çözdürüldü.

### 3.1.5. Analizin Yapılışı

5 gr homojenize kurabiye numunesi 50 ml'lik falkon tüpe alındı, üzerine 25 ml metanol eklendi. Karışım ultra turrax homojenizatör ile 1 dakikada homojen hale getirildi ve 5 dakika boyunca 8000 rpm'de santrifüjlendi. Santrifüj edilen sıvı numuneden 0,5 ml alındı ve 10 ml'lik cam tüpe konuldu, üzerine 1 mL sodyum asetat tampon çözeltisi (0.1 M, pH: 3) eklendi. Ardından türevlendirme işlemi için 0,5 mL 4-nitro-1,2-fenilenediamin (50 mg/50 ml methanol) çözeltisi ilave edildi. Karışım 30 dk boyunca su banyosunda inkübe edildi. Numuneler 0,45 µm selüloz asetat filtresi kullanılarak filtrelendi ve HPLC'ye verildi.

### 3.2. GO ve MGO'nun *In Vitro* Gastrointestinal Sistem Analizi

Çalışmamızda kurabiyelerdeki GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği, *in vitro* ortamda simüle edilmiş insan sindirim sistemi kullanılarak belirlendi. Uyguladığımız *in vitro* simüle yöntemi Yaman ve arkadaşları (2019) tarafından daha önce tanımlanan yöntemin, uyarlanmış halidir (Yaman ve Mızrak, 2019).

#### 3.2.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

- HPLC (Shimadzu, LC 20 AT)
- Zorbax C-18 (4.6 mm × 150mm) kolon
- Etüv (130±3°C'ye ayarlanabilen)
- Analitik terazi (±0,0001 g hassasiyette)
- Vortex karıştırıcı
- Ultrasonik su banyosu
- pH metre
- Çeşitli cam malzemeler, amber
- Analiz şişeleri (50 ml'lik ağzı kapaklı)
- Otomatik pipet

- Cam tüpler
- Santrifüj
- Otoklav
- Adi filtre kâğıdı ve 0,2 µm filtre

### 3.2.2. Kullanılan Kimyasallar

- NaCl
- Üre
- Ürik asit
- Alfa amilaz
- Müsin
- Hidroklorik asit (HCl)
- CaCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O
- Sığır serum albümini
- Pepsin
- Potasyum klorür (KCl)
- Pankreatin
- Lipaz
- Sodyum bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>)
- Safra tuzları

### 3.2.3. Ağız, Mide, İnce Bağırsak ve Safra Solüsyonları Hazırlanması

**a) Ağız:** Solüsyon için 500 ml'lik erlen kullanıldı ve erlene 1,7 ml sodyum klorür (NaCl) (175.3 g/L), 8 ml üre (25 g/L), 280 mg a-amilaz, 15 g ürik asit ve 25 mg müsin eklendi ve deiyonize su ile çözüldü, hacim deiyonize su ile 500 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan çözeltini pH'sı ölçüldü, pH HCl veya NaOH kullanılarak  $6.8 \pm 0.2$  olacak şekilde ayarlandı.

**b) Mide:** Solüsyon için 500 ml erlen kullanıldı, erlene 6,5 ml hidroklorik asit (HCl) (37 g/L), 1 g sığır serumu albümini, 18 ml CaCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (22 g/L), 3 g musin, 2.5 g pepsin

eklendi ve deiyonize su ile çözüldürüldü, hacim deiyonize su ile 500 ml' ye tamamlandı. Hazırlanan çözeltili pH'sı ölçüldü, pH HCl veya NaOH kullanılarak  $1,5 \pm 0,2$  olacak şekilde ayarlandı.

**c) İnce Bağırsak:** Solüsyon için 500 ml erlen kullanıldı, erlene 9 ml  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (22.2 g/L), 6,3 ml Potasyum klorür (KCl) (89.6 g/L), 2 g sığır serum albümini, 1.5 g lipaz ve 1 g pankreatin eklendi üzeri 500 ml deiyonize su ile tamamlandı ve çözüldürüldü. Hazırlanan çözeltili pH'sı ölçüldü, pH HCl veya NaOH kullanılarak  $8.0 \pm 0.2$  olacak şekilde ayarlandı.

**d) Safra solüsyonu:** Solüsyon için 500 ml erlen kullanıldı, erlene 10 ml  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (22.2 g/L), 68.3 ml  $\text{NaHCO}_3$  (84.7 g/L), 1.8 g sığır serum albümini ve 30 g safra ilave edildi. Solüsyon deiyonize su ile 500 ml'ye tamamladı ve çözüldürüldü. Hazırlanan çözeltili pH'sı ölçüldü, pH HCl veya NaOH kullanılarak  $7.0 \pm 0.2$  olacak şekilde ayarlandı.

#### **3.2.4. Analizin Yapılışı**

Kurabiye numunelerinden 5'e gr tartıldı ve 50 ml'lik falkon tüplere konuldu. Hazırlanan ağız, mide, ince bağırak ve safra solüsyonları sırası ile katılarak *in vitro* sindirim simülasyonu gerçekleştirildi.

Ağız ortamı sindirimi için; her numuneden 5 gr eklenen 50 ml'lik falkon tüplerin üzerine hazırladığımız ağız ortamı solüsyonundan 5 ml eklenerek karıştırıldı ve homojen hale gelen karışım çalkamalı su banyosunda  $37^\circ\text{C}$ 'de 5 dk inkübe edildi.

Mide ortamı sindirimi için; ağız solüsyonu ile sindirim prosedürü tamamlanan karışıma, hazırladığımız mide ortamı solüsyonundan 12 ml eklenerek, 30 sn vorteks yardımıyla karıştırıldı. Homojen hale gelen karışım çalkamalı su banyosunda  $37^\circ\text{C}$ 'de 2 saat inkübe edildi.

İnce bağırsak ortamı sindirimi için; mide ortamı ile sindirim prosedürü tamamlanan karışıma, hazırladığımız ince bağırsak solüsyonundan 10 ml ve safra solüsyonundan 5 ml eklendi ve bu karışım çalkamalı su banyosunda  $37^\circ\text{C}$ 'de 2 saat inkübe edildi.

Tüm aşamalar tamamlandıktan sonra, falkon tüpteki son hacim deiyonize su ile 50 ml' ye tamamlandı. Elde edilen numune 10 dakika boyunca 8000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj edilen numune ve 0.22 mikron CA filtreden süzüldü ve analiz edildi.

### 3.3. Şekerlerin HPLC Tayini

Richmond ve arkadaşları tarafından tanımlanan HPLC koşulları şekerlerin belirlenmesinde kullanılmıştır (Richmond, Brandao, Gray, Markakis ve Stine, 1981).

#### 3.3.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

- HPLC
- Analitik normal faz kolon (Merck LiChroCART NH<sub>2</sub>, 5 µm, 4,6x250 mm)
- Analitik terazi (±0,0001 g hassasiyette)
- Ultrasonik su banyosu
- Manyetik karıştırıcı
- Ultra turrax
- Santrifüj
- Kondansör
- Balon, şilifli
- Çeşitli cam malzeme
- Adi filtre kâğıdı
- 0,45 µm filtre
- Süzme sistemi ve 0,22 µm filtre

#### 3.3.2. Kullanılan Kimyasallar

- (-) Fruktoz standart, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>
- D (+) Glukoz standart, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>
- Sakaroz standart, C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>

### 3.3.3. HPCL koşulları

Dedektör: RI

Mobil Faz: Asetonitril:Su, 80:20, v/v, 0,22 µm'lik membran filtreden süzölür

Kolon Sıcaklığı: 25-30 °C

Enjeksiyon Hacmi: 10 µl

Akış Hızı: 2 ml/dakika

Analiz Süresi: 18 dakika

### 3.3.4. Çözeltilerin Hazırlanması

*a) Standart Şeker Bileşenleri (fruktoz, glukoz, sakaroz) Stok Çözeltisi (25000 mg/L):*

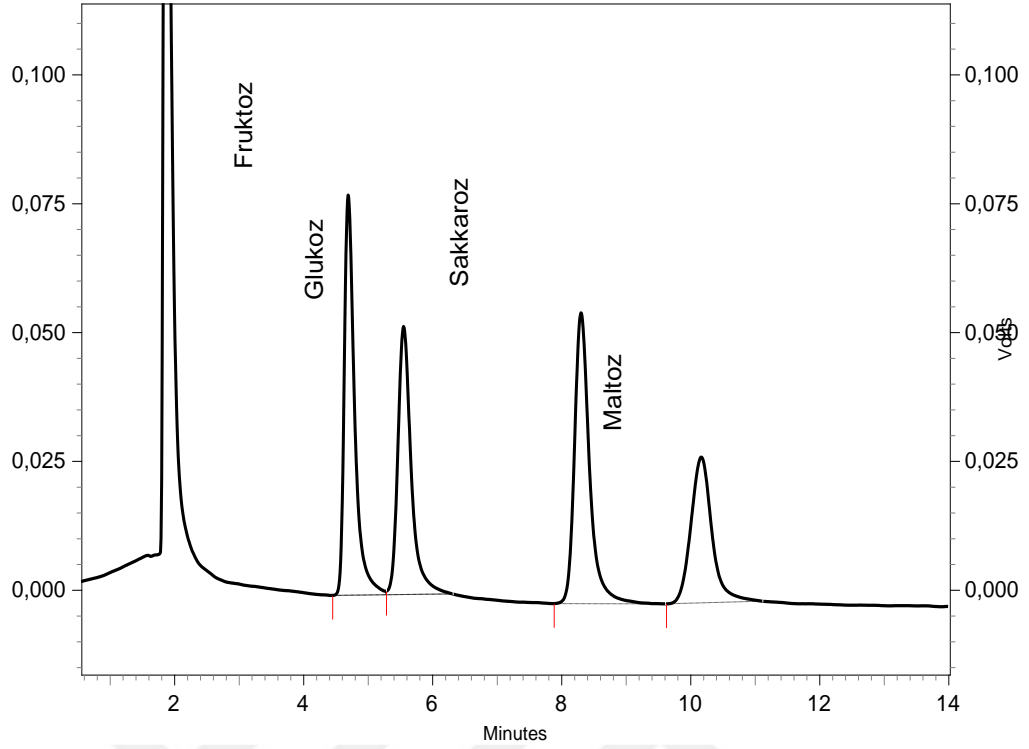
Çözelti için 10 ml balon joje kullanıldı. Fruktoz, glukoz ve sakkaroz şeker standartlarından 0,25 g tartıldı ve ayrı ayrı balon jodelere konuldu, üzerine 2,5 ml metanol eklendi ve hacim deionize su ile 10 ml'ye tamamlandı. Uygun çalışma standartları için su:metanol (75:25, v/v) olarak hazırlanır.

### 3.3.5. Analizin Yapılışı

İlk olarak, homojenize edilmiş her numuneden 5 g'ı 50 mL plastik falkon tüpe konuldu.

Daha sonra, 25 mL metanol eklendi ve örnek 5 dakika boyunca ultra turrax kullanılarak homojenize edildi ve hacim deiyonize su ile 50 ml'ye tamamlandı.

Numuneler 0,45 µm CA filtresi ile filtrelendi ve HPLC'ye enjekte edildi.



**Şekil 3.2 Fruktoz, Sakaroz, Glukoz, Maltoz Standartları HPLC Kromatogramı**

### 3.4. Hesaplama

Hesaplama yapılırken paralel sonuçlardaki fark en fazla %15 olmalıdır. Lineer aralık hesaplanırken ise konsantrasyonlar arası fark  $R^2=0.99$  olmalıdır. Oluşturulan kalibrasyon doğrusu kullanılarak örneğin konsantrasyonu belirlenmelidir ve yapılan hesaplama standardın örnekle karşılaştırmasıyla ve seyreltme miktarları, tartılan örnek miktarı dikkate alınarak pik alanı veya konsantrasyonuna göre yapılmalıdır.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler 3 tekrar ile yapıldı ve ortalama değer kullanıldı. Ortalama değer ( $n = 3$ ) standart sapma ile verilmiştir. Yanıtları ayırmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Önemli farklılıklar için anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

### BULGULAR VE TARTIŞMA

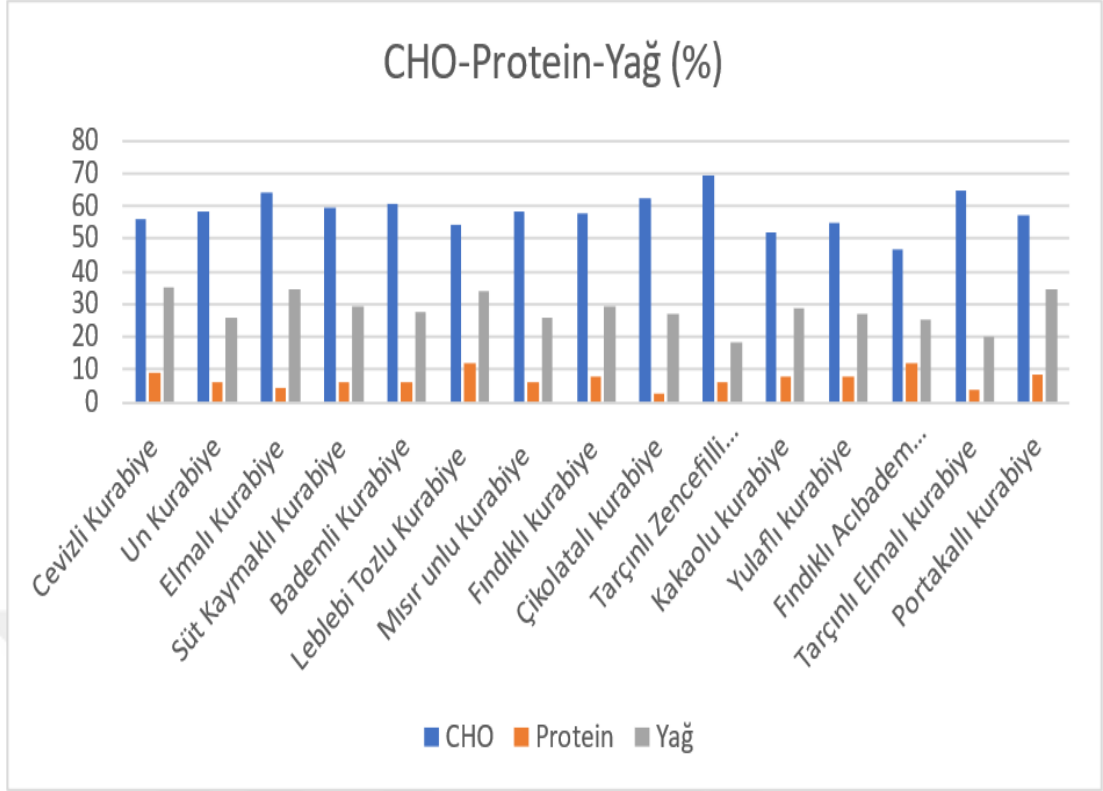
#### 4.1. Bulgular

Çalışmada kullanılan kurabiyelerin etiketlerinde beyan edilen ana içerikleri ve makro besin bileşimi yüzdeleri Tablo 3'te, Şekil 4'te gösterilmiştir.

Kurabiye numuneleri %46 - %69 arasında değişen karbonhidrat oranına, %2 - %12 arasında değişen protein oranına, %20- %35 arasında değişen yağ oranına sahiptir. CHO oranı en fazla olan tarçınlı zencefilli kurabiye (9. Numune), en az olan ise (13. Numune) fındıklı acıbadem kurabiyedir. Protein oranı en fazla olan (6. Numune) leblebi tozlu kurabiye, en az olan ise (9. Numune) çikolatalı kurabiyedir. Yağ oranı en fazla olan ise (1. Numune) cevizli kurabiye, en az olan ise (14. Numune) tarçınlı elmalı kurabiyedir.

**Tablo 4.1: Kurabiye numunelerinin ana içerikleri ve makro besin miktarları**

Örnek türü ve ana içerik	CHO %	Protein %	Yağ %
1- Cevizli Kurabiye	56	9	35
2- Un Kurabiye	58.2	5.9	25.8
3- Elmalı Kurabiye	64.3	4.14	34.3
4- Süt Kaymaklı Kurabiye	59.72	6.12	29.55
5- Bademli Kurabiye	60.85	6.06	27.84
6- Leblebi Tozlu Kurabiye	54	12	34
7- Mısır unlu Kurabiye	58.2	5.9	25.8
8- Fındıklı kurabiye	57.5	8	29.6
9- Çikolatalı kurabiye	62.2	2.9	27.2
10- Tarçınlı Zencefilli kurabiye	69.3	6.1	18.4
11- Kakaolu kurabiye	52	8	29
12- Yulafli kurabiye	55	8	27
13- Fındıklı Acıbadem kurabiye	46.55	11.8	25.5
14- Tarçınli Elmalı kurabiye	65	4	20
15- Portakalli kurabiye	56.9	8.6	34.5



**Şekil 4.1: CHO-Protein-Yağ %**

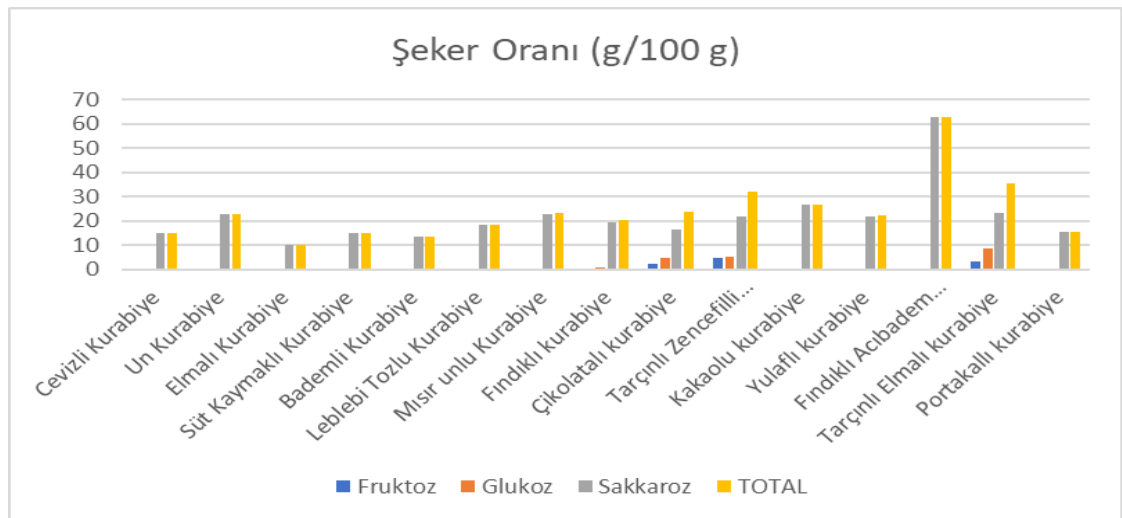
Kurabiye numunelerindeki fruktoz, glikoz, sakkaroz miktarları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Kurabiye numunelerinde  $0,00 \pm 0,00$  g/100 g ile  $4,8 \pm 0,2$  g/100 g arasında değişen fruktoz,  $0,0 \pm 0,0$  g/100g ile  $8,9 \pm 0,4$ g/100g arasında değişen glukoz ve  $10,3 \pm 0,5$  g/100g ve  $62,8 \pm 2,8$  g/100g arasında değişen sakkaroz bulunmaktadır.

**Tablo 4.2: Kurabiye numunelerinin şeker içerikleri (g/100g)**

Örnek adı	Fruktoz (g/100 g)	Glukoz (g/100 g)	Sakkaroz (g/100 g)
1 Cevizli Kurabiye	0,0±0,0	0,0±0,0	14,8±0,7
2 Un Kurabiye	0,0±0,0	0,0±0,0	22,9±1,0
3 Elmalı Kurabiye	0,0±0,0	0,0±0,0	10,3±0,5
4 Süt Kaymaklı Kurabiye	0,0±0,0	0,0±0,0	15,0±0,7
5 Bademli Kurabiye	0,0±0,0	0,0±0,0	13,4±0,6
6 Leblebi Tozlu Kurabiye	0,1±0,0	0,0±0,0	18,3±0,8
7 Mısır unlu Kurabiye	0,4±0,0	0,3±0,0	22,8±1,0
8 Fındıklı kurabiye	0,0±0,0	1,1±0,1	19,3±0,9
9 Çikolatalı kurabiye	2,5±0,1	4,9±0,2	16,5±0,7
10 Tarçınlı Zencefilli kurabiye	4,8±0,2	5,2±0,2	22,0±1,0
11 Kakaolu kurabiye	0,0±0,0	0,0±0,0	26,8±1,2
12 Yulaflı kurabiye	0,4±0,0	0,5±0,0	21,6±1,0
13 Fındıklı Acıbadem kurabiye	0,1±0,0	0,0±0,0	62,8±2,8
14 Tarçınlı Elmalı kurabiye	3,2±0,1	8,9±0,4	23,2±1,1
15 Portakallı kurabiye	0,0±0,0	0,0±0,0	15,5±0,7

Kurabiye numunelerinden toplam şeker miktarı en yüksek olan numune (13. Numune) fındıklı acıbadem kurabiyedir, fruktoz miktarı en yüksek olan ise (10. Numune) tarçınlı zencefilli kurabiyedir, glikoz miktarı en yüksek olan ise (14. Numune) tarçınlı elmalı kurabiyedir, sakkoroz miktarı en yüksek olan ise (13. Numune) fındıklı acıbadem kurabiyedir.

**Şekil 4.2: Kurabiye şeker içerikleri**

Kurabiye numunelerinin başlangıçtaki ve sindirim sonrasındaki GO ve MGO değerleri ve sindirim sonrasında GO ve MGO'nun biyoerişilebilirlik değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

Kurabiye numunelerindeki ilk GO miktarları 42.9 ve 126.6 µg / 100 g arasında değişmektedir, MGO miktarlarının ise 22,9 ile 507,3 µg / 100 g arasında değiştiği bulundu. İn vitro sindirim sonrasında ise GO miktarları 179,4 ve 570,1 µg / 100 g arasında değiştiği, MGO miktarlarının ise 155,5 ve 717,6 µg / 100 arasında değiştiği bulundu. GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği ise sırasıyla%240 ile %645,4 arasında ve %114,6 ile %698 arasında bulunmuştur.

Sindirim öncesi GO miktarı en az olan numune (4. Numune) süt kaymaklı kurabiye, en fazla olan numune ise (9. Numune) çikolatalı kurabiyedir. Sindirim sonrasında ise GO miktarı en az olan numune (15. Numune) portakallı kurabiye, en fazla olan ise (10. Numune) tarçınlı zencefilli kurabiyedir.

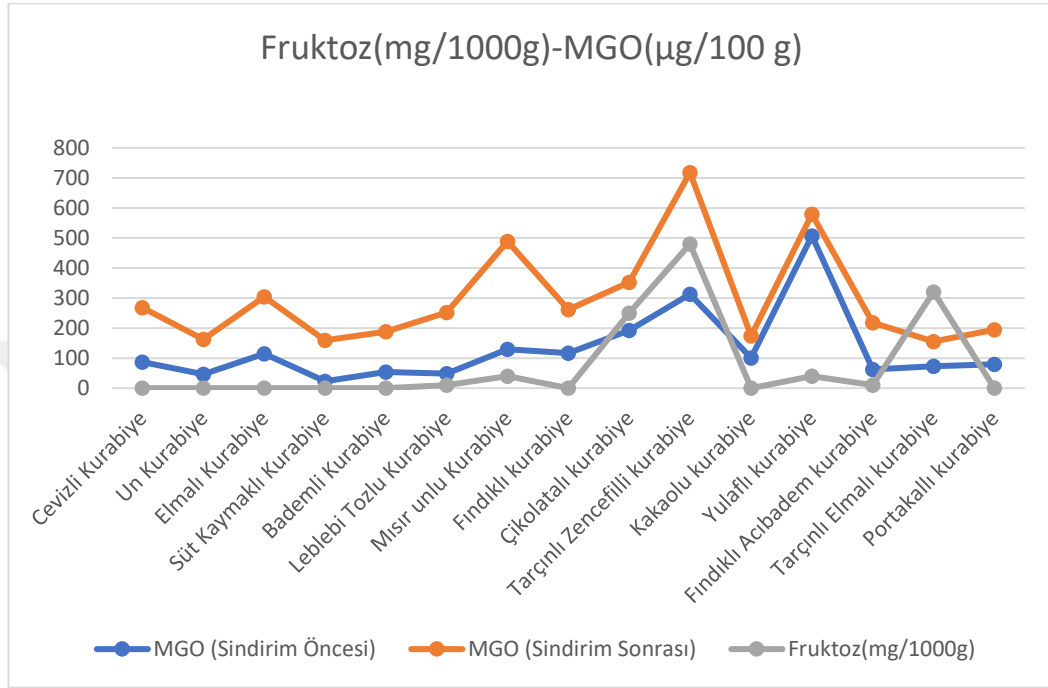
Sindirim öncesi MGO miktarı en az olan numune (4. Numune) süt kaymaklı kurabiye, en fazla olan numune ise (12. Numune) yulaflı kurabiyedir. Sindirim sonrasında ise MGO miktarı en az olan numune (14. Numune) tarçınlı elmalı kurabiye, en fazla olan ise (10. Numune) tarçınlı zencefilli kurabiyedir.

Kurabiyelerdeki GO ve MGO' nun biyoerişilebilirliği genel olarak %100'ün üzerinde bulunmuştur. GO'nun en yüksek biyoerişilebilirliğine sahip olan kurabiye (10. Numune) tarçınlı zencefilli kurabiye iken en düşük GO biyoerişilebilirlik oranına sahip olan kurabiye ise (14. Numune) tarçınlı elmalı kurabiyedir. En yüksek MGO biyoerişilebilirlik oranına sahip kurabiye (4. Numune) süt kaymaklı kurabiye iken en düşük MGO biyoerişilebilirlik oranına sahip olan kurabiye ise (12. Numune) yulaflı kurabiyedir.

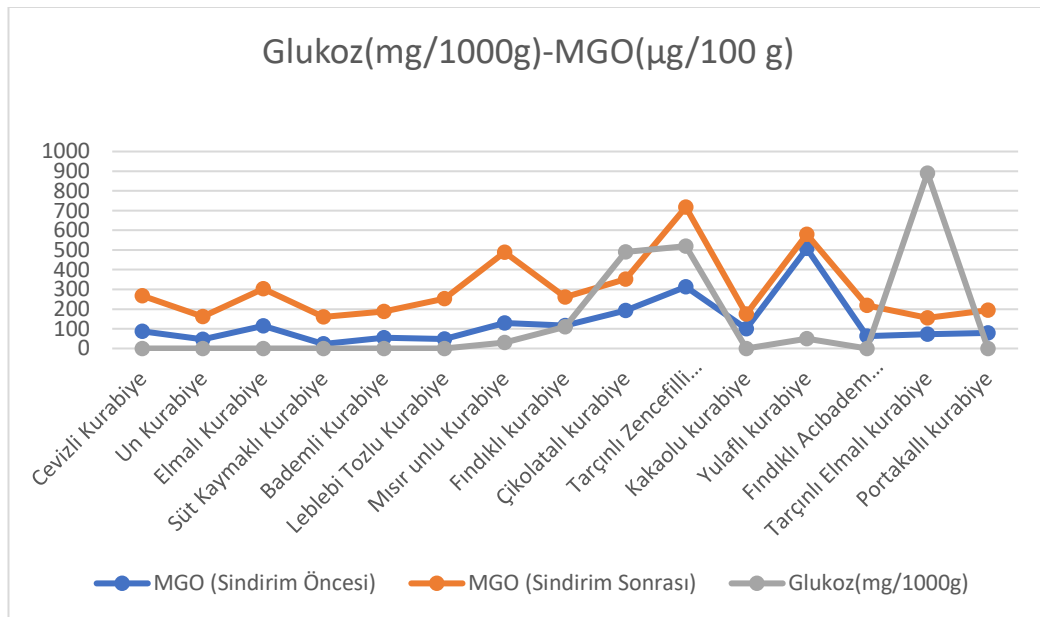
**Tablo 4.3: Başlangıçta ve *in vitro* sindirimden sonra numunelerde GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği**

Örnek adı	Başlangıç değeri GO (µg/100 g)	Sindirim sonrası GO (µg/100 g)	Başlangıç değeri MGO (µg/100 g)	Sindirim sonrası MGO (µg/100 g)
1 cevizli Kurabiye	67,8±2,4	249,2±8,8	86,7±3,1	249,2±8,8
2 Un Kurabiye	49,8±1,8	184,4±6,5	46,8±1,7	184,4±6,5
3 Elmalı Kurabiye	62,8±2,2	254,2±9,0	114,6±4,0	308,8±10,0
4 Süt kaymaklı Kurabiye	42,9±1,5	227,2±8,0	22,9±0,8	151,3±5,0
5 Kavala Kurabiye	58,8±2,1	214,3±7,6	53,8±1,9	180,5±6,7
6 Leplebi tozlu Kurabiye	54,8±1,9	229,2±8,1	48,8±1,7	229,2±8,1
7 Mısır unlu Kurabiye	69,8±2,5	259,1±9,1	129,6±4,6	488,1±15,7
8 Fındıklı Kurabiye	73,8±2,6	277,1±9,8	116,6±4,1	265,5±8,7
9 Çikolatalı Kurabiye	126,6±4,5	319,9±11,3	192,4±6,8	351,3±11,6
10 Tarçınlı zencefilli Kurabiye	88,7±3,1	570,1±20,1	313,0±11,0	710,1±23,1
11 Kakaolu Kurabiye	57,8±2,0	229,2±8,1	100,7±3,5	178,5±5,6
12 Yulafli Kurabiye	112,6±4,0	376,7±13,3	507,3±17,9	576,7±19,2
13 Fındıklı Kurabiye	55,8±2,0	202,3±7,1	62,8±2,2	235,1±7,3
14 Tarçınlı elmalı kurabiye	76,7±2,7	183,4±6,5	72,8±2,6	183,4±6,5
15 Portakallı Kurabiye	64,8±2,3	179,4±6,3	79,7±2,8	179,4±6,3

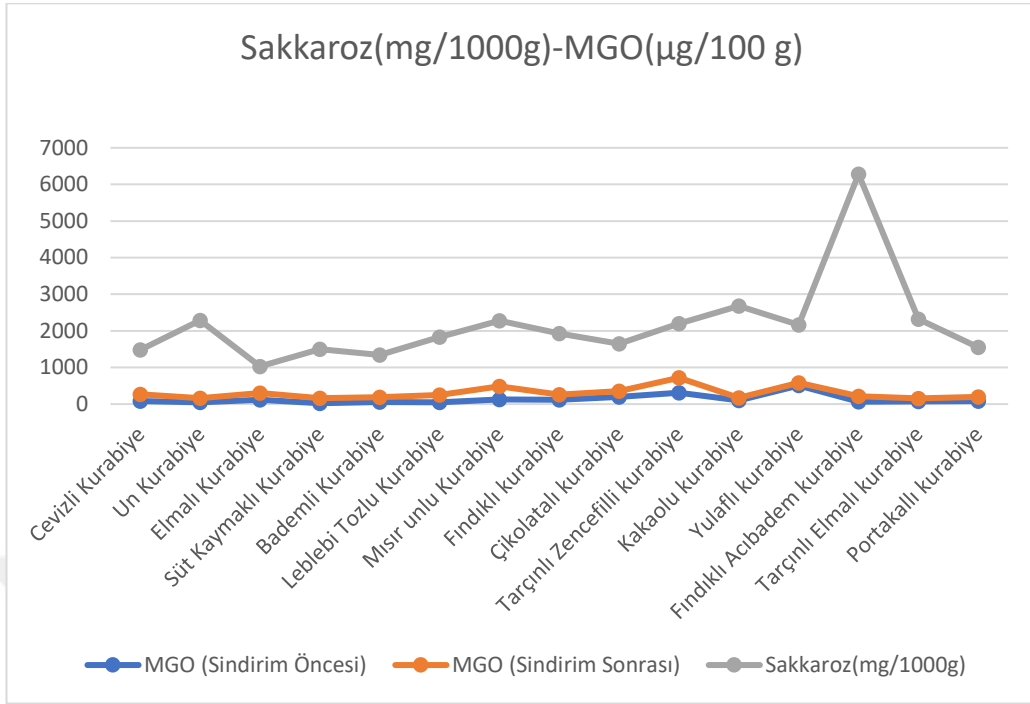
Sindirim öncesi ve sindirim sonrası MGO ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) değerleri ve fruktoz, glukoz, sakkoroz ( $\text{mg}/1000\text{ g}$ ) değerleri şekil 6, 7 ve 8’de gösterilmiştir.



**Şekil 4.3: MGO-Fruktoz grafiği**

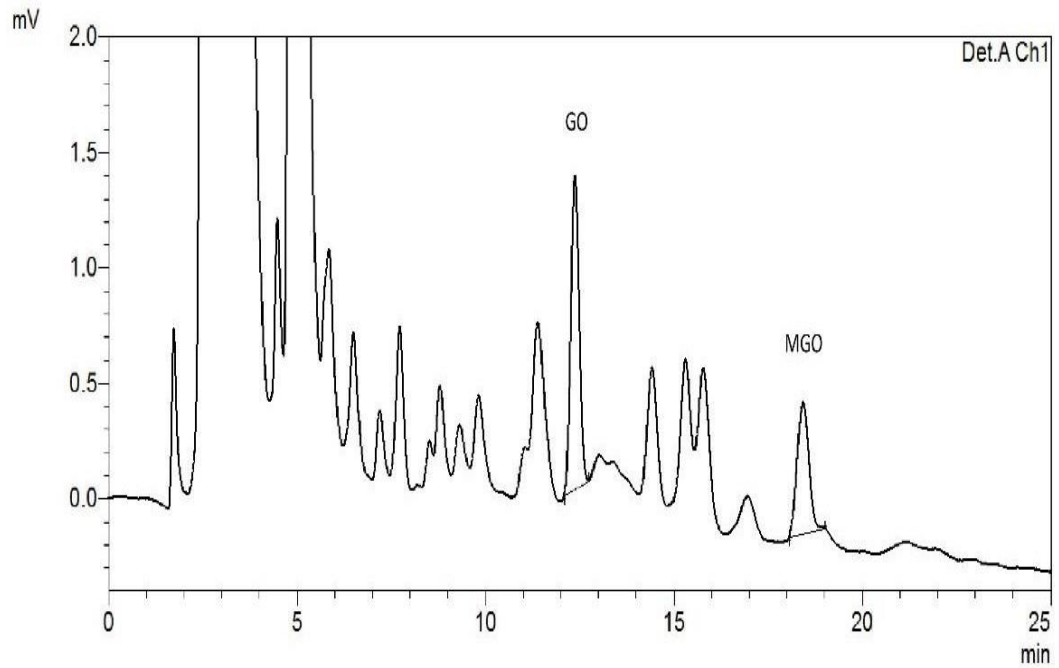


**Şekil 4.4: MGO-Glukoz grafiği**



**Şekil 4.5: MGO-Sakkaroz grafiği**

Örnek 5'in GO ve MGO HPLC kromatogramları Şekil 9'da sunulmuştur.



**Şekil 4.6: Numune 5'in HPLC Kromatogramı**

## 4.2. Tartışma

Bu çalışma, günlük beslenmemizde sıklıkla tükettiğimiz kurabiyelerin; makro besin içeriklerini, şeker içeriklerini, GO ve MGO düzeylerini ve sindirim sonrası GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliklerini belirlemek için yapılmıştır. Bu amaçla, *in vitro* simüle edilmiş bir gastrointestinal sindirim sistemi kullanılarak farklı tipte kurabiyeler incelenmiştir.

Çalışmamızda incelediğimiz kurabiye numuneleri %52- %96,9 arasında değişen yüksek seviyelerde karbonhidrat ve %20-%35 arasında değişen yüksek seviyelerde yağ içermektedir. Ayrıca kurabiye örneklerinin sakkaroz ve toplam şeker değerleri yüksek olup sırasıyla 10,3 ile 26,8 g /100 g ve 10,3 ile 35,3 g / 100 g arasında değişmektedir. Kurabiyelerdeki bu makro besin bileşimi, şekerlerin otooksidasyonu, karamelizasyon, Maillard reaksiyonu ve lipid peroksidasyonu yollarıyla AGE oluşumuna uygundur (Wang ve diğerleri, 2019).

Kurabiye numunelerinin başlangıçtaki GO miktarları 42.9 ve 126.6 µg / 100 g arasında değişirken, MGO miktarları ise 22,9 ile 507,3 µg / 100 g arasında değişmektedir. Kurabiyelerde pişirme sırasında esmerleşme, karamelizasyon ve Maillard reaksiyonları gerçekleşir. Maillard reaksiyonları, sıcaklık 50 °C'nin üzerinde ve pH 4-7 arasında olduğunda meydana gelir. Karamelizasyon ise, daha yüksek ısı koşullarında (120 ° C'nin üzerinde), pH <3 veya pH > 9 olduğunda ve düşük düşük su aktivitesinde gerçekleşir (Chevallier, Colonna, Della Valle ve Lourdin, 2000).

Yüksek sıcaklık, düşük su aktivitesi, pişirme süresi, nem, pH ve lipid peroksidasyonu, kurabiyelerde AGE oluşumunu etkileyen başlıca faktörlerdir. Kabul edilebilir GO ve MGO miktarları literatürde sırasıyla 4,8-26,0 ve 3,7-81,4 mg / kg olarak tanımlanmıştır (Arribas-Lorenzo ve Morales, 2010). Çalışmamızın ilk GO ve MGO değerleri literatüre göre biraz daha yüksek bulundu. Hull ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, ekmek ve kurabiyeler için 178 mg / kg AGE değeri (esas olarak CML) bildirilmiştir (Hull, Woodside, Ames ve Cuskelly, 2012).

Çalışmamızda bazı kurabiye numuneleri daha yüksek miktarlarda fruktoz ve glukoz değerlerine sahip olduğu ve bu örnekler diğerlerinden daha yüksek başlangıç GO değerleri gösterdiği görüldü. Sonuçlarımıza benzer şekilde Maasen ve arkadaşların (2021) yaptığı bir çalışmada amonyum bikarbonat, karamel şurubu veya fruktoz içeren

kurabiyelerin daha yüksek dikarbonil konsantrasyonlarına sahip olabileceğini bulmuşlardır (Maasen ve diğerleri, 2021). AGE oluşumunda reaksiyona giren karboniller esas olarak indirgen şekerlerdir. Monosakkaritler, indirgeyici disakkaritler, oligo ve polisakkaritler AGE'lerin oluşumuna katılabilir (Zamora ve Hidalgo, 2005).

Tüm numuneler arasında, çikolatalı kurabiye numunesi (9. numune) 126.6 µg / 100 g ile en yüksek başlangıç GO miktarına sahipti. Çikolata yapımı, fermantasyon, kurutma, kavurma gibi çok aşamalı bir süreçten oluşur. Kavurma sıcaklıkları 120-150 ° C arasında değişir ve kavurma işlemi 5-120 dakika sürer. Yüksek ısı koşullarındaki bu işleme teknikleri, Maillard reaksiyonu, şeker otooksidasyonu veya karamelizasyon yoluyla çikolatalı kurabiyelerdeki Maillard ürünleri α-DC'lerin oluşumunu artırır. (Barišić ve diğerleri, 2019). Aynı zamanda yaptığımız çalışmada çikolatalı kurabiye numunesi diğer kurabiyelerden daha yüksek fruktoz ve glukoz oranına sahipti. Hrynets ve arkadaşları (2015), glukozamin, N-asetil-glukozamin ve glikozun, enzimatik olmayan ortamda NH<sub>3</sub> bileşiklerinin varlığında α-dikarbonil haline döneşebileceğini bildirdiler. Bu çalışmadan da görüldüğü gibi glikoz, enzimatik olmayan *in vitro* ortamda α-dikarbonil bileşiklere dönüştürülebilir. GO oluşumu; yüksek glikoz konsantrasyonlarında otoksitasyon veya amadori ürünlerinin oksidasyonu ile oluşturulabilir (Hrynets, Ndagijimana ve Betti, 2015; O'Brien ve diğerleri, 1998).

Ayrıca daha yüksek miktarda glikoz ve fruktoz içeren kurabiye numunelerinin başlangıç MGO değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Scheijen ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışma, bizim sonuçlarımızla benzer şekilde, ısıya maruz bırakılarak hazırlanan gıda maddelerinde, çikolata, kuruyemiş veya tahıl içeren ürünlerde yüksek AGE seviyeleri bulunurken, kısa veya ısı işlem görmemiş, düşük proteinli veya karbonhidratlı gıda ürünlerinde düşük AGE içeriğine sahip olduklarını bulmuşlardır (Scheijen ve diğerleri, 2016).

İlginç bir şekilde; tarçınlı zencefilli kurabiye (10. Numune) ve tarçınlı elmalı kurabiye (14. numune), oldukça yüksek miktarlarda fruktoz ve glukoz içermelerine rağmen fruktoz veya glukoz içermeyen kurabiye numuneleri ile GO ve MGO miktarında yakın sonuçlar gösterdiler. Zencefil ve tarçındaki polifenoller, Maillard reaksiyonlarını yavaşlatabilir. Benzer bir çalışmada Ou ve arkadaşları (2018) kurabiyelerdeki GO ve MGO miktarı üzerine farklı polifenollerin etkisini araştırdı. Kurabiyelere rosmarinik asit, resveratrol ve epikateşin eklenmesinin GO ve MGO düzeylerini düşürebileceğini

bildirdiler (Ou, Teng, El-Nezami ve Wang, 2018). Başka bir çalışmada ise Abdallah ve arkadaşları (2019); farklı kaynaklardan gelen bazı fenoliklerin; fruktoz ve glikoz içeren bazı gıdalarda yüksek oranda glikasyon inhibisyonu etkisi gösterdiğini bildirdiler (Abdallah ve diğerleri, 2016).

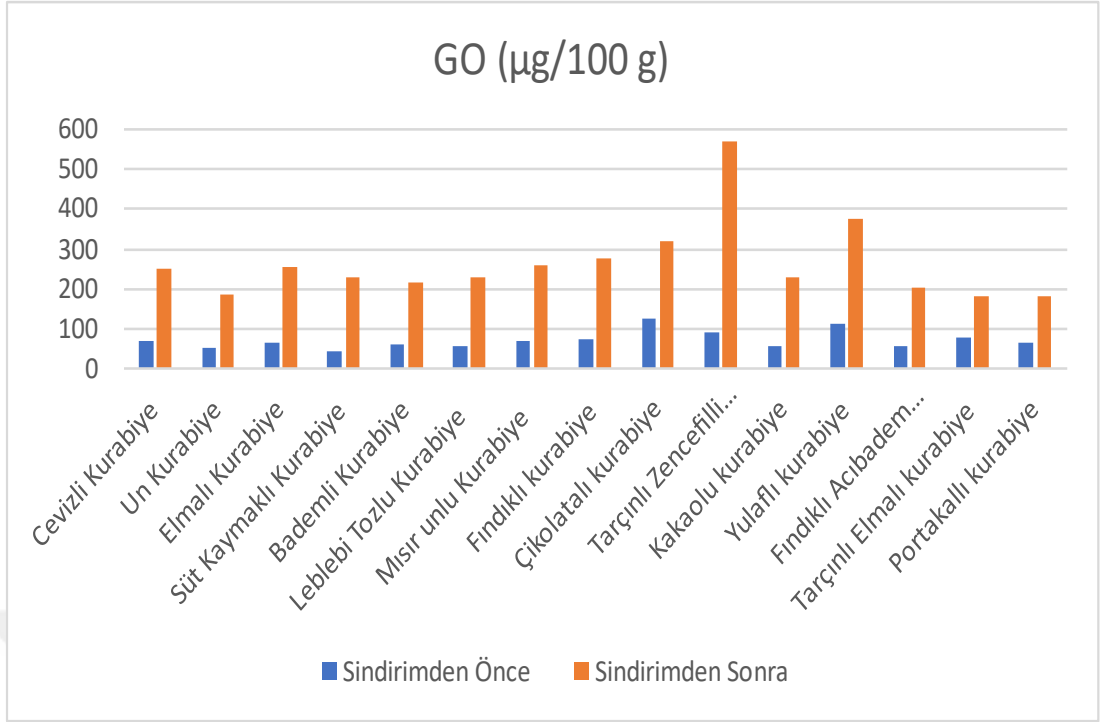
Literatürü incelediğimizde polifenollerin, şekerleri indirgemede karbonil grubunu bloke ettiği ve oluşan AGE'lerdeki çapraz bağ yapısını kırdığı, flavonoidlerin glikasyon üzerindeki inhibitör aktivitesini, luteolinin metilglioksal aracılıklı protein modifikasyonu üzerinde belirgin inhibitör etkisi, epikateşinin anti-AGE etkisi bildirilmektedir (Abdallah ve diğerleri, 2016).

Çalışmamızda süt kaymaklı kurabiyenin (4. Numune) en düşük başlangıç GO ve MGO değerine sahip olduğu görüldü. Literatürde çalışmamızın aksine, lizin ve arjinin gibi aminoasit gruplarını yüksek miktarda içeren süt ürünlerinin maillard reaksiyonu yoluyla yüksek miktarda AGE oluşumuna eğimli ürünler olduğu bildirilmektedir (Poulsen ve diğerleri, 2013).

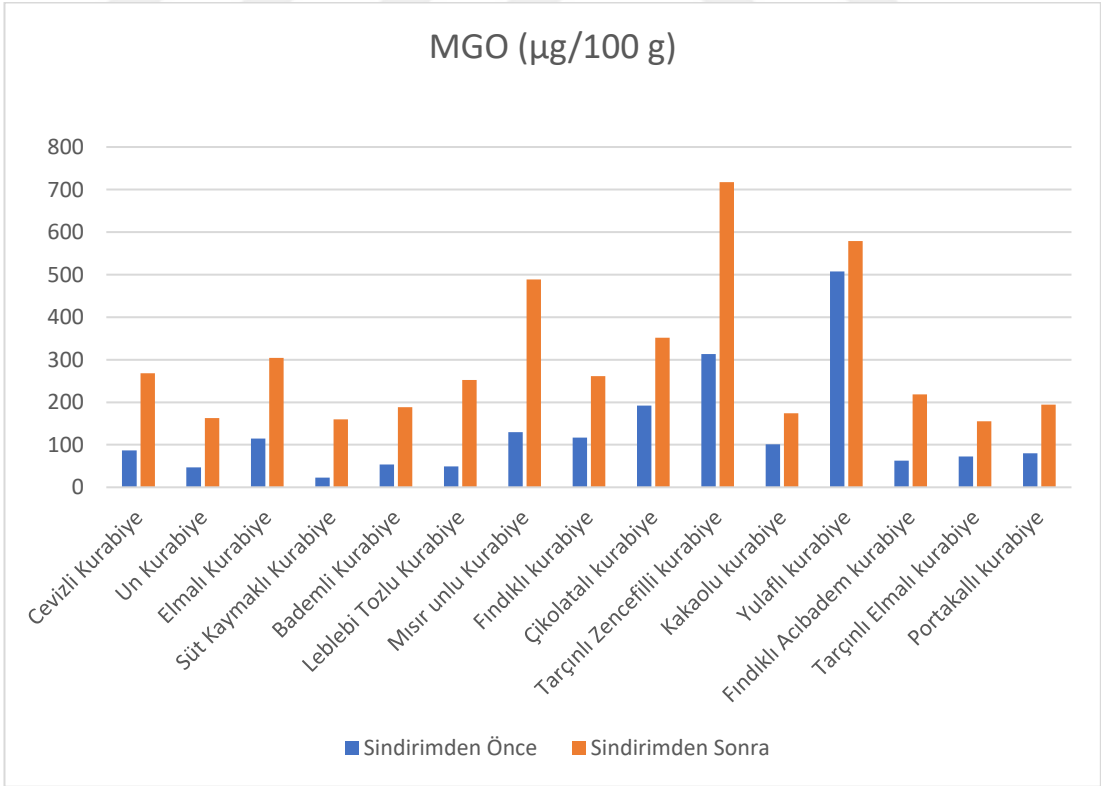
Çalışmamızda başlangıç MGO miktarı en fazla olan numune (12. Numune) yulafli kurabiyedir. Yulaf protein izolatu, amino asit bileşimi ile kuru ısıtma koşulları altında Maillard reaksiyonuna oldukça yatkındır (Zhong ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda yulafli kurabiye numunesinin; maillard reaksiyonu yoluyla ve glukoz ve fruktoz içeriği nedeniyle yüksek MGO miktarı sergilediği düşünüldü.

Kurabiyelerdeki AGE oluşumu; buğday unundaki düşük toplam serbest amino asit içeriğinden dolayı, yüksek indirgeyici şeker içeriğine bağlı olarak karamelizasyona bağlıdır. Karamelizasyon, kurabiyelerin pişirilmesi sırasında  $\alpha$ -dikarbonil bileşiklerinin oluşumunda baskın mekanizma olarak düşünülmektedir. Daha önce bahsedildiği gibi, Maillard reaksiyonu, lipid oksidasyonu ve karamelizasyon yoluyla yüksek sıcaklık işlemlerine maruz kalan gıdalarda  $\alpha$ -DC'ler oluşur (Kocadağlı ve diğerleri, 2016).

Gıdalar yoluyla alınan AGE'ler bağırsakta sindirilip emildikten sonra, endojen AGE havuzuna katkıda bulunurlar (Liang ve diğerleri, 2020).



**Şekil 4.7: GO sindirim öncesi ve sonrası değerleri**



**Şekil 4.8: MGO sindirim öncesi ve sonrası değerleri**

GO ve MGO'ın sindirim öncesi ve sindirim sonrası değerleri şekil 9. – 10.'da gösterilmiştir. Beklendiği gibi *in vitro* sindirimden sonra GO ve MGO değerleri artmıştır.

Kurabiye numunelerindeki ilk GO miktarları 42.9 ve 126.6 µg / 100 g arasında değişmektedir, MGO miktarlarının ise 22,9 ile 507,3 µg / 100 g arasında değişmektedir. *In vitro* sindirim sonrasında ise GO miktarları 179,4 ve 570,1 µg / 100 g arasında değiştiği, MGO miktarlarının ise 155,5 ve 717,6 µg / 100 arasında değiştiği görüldü. GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği ise sırasıyla%240 ile %645,4 arasında ve %114,6 ile %698 arasında bulunmuştur. Tüm kurabiye örneklerinde yüksek biyoerişilebilirlik seviyeleri gözlemlendi. Sindirim sonrasında α-DC artış oranı en yüksek olanlar; numune 3, 4, 6 ve 10'du. Bu numuneler ayrıca en yüksek karbonhidrat ve yağ seviyelerine sahip olan örneklerdir.

Maillard reaksiyonu ve lipid oksidasyonu, kurabiyelerde AGE öncüllerinin *in vitro* oluşumuna katkıda bulunur. PH, mineraller, sıcaklık gibi sindirim sistemi koşulları, Maillard reaksiyonu veya lipid oksidasyonu yoluyla α-DC oluşumunu artırabilir (Nursten, 2005).

Çalışmamızda tüm numuneler benzer makro besin bileşimine sahip olduğundan GO ve MGO miktarlarındaki farklar pişirme koşulları, raf ömürleri, depolama koşulları gibi faktörlere atfedilebilir. Raf ömrü ve depolama koşulları lipid peroksidasyonunu yoluyla AGE oluşumunu hızlandıran faktörlerdir (Ravichandran ve diğerleri, 2019).

Martinez-Saez ve arkadaşları (2019) bizim çalışmamızla aynı doğrultuda gıdalardaki Maillard reaksiyon ürünlerinin sindirim sistemi koşullarında arttığını bildirdiler (Martinez-Saez, 2019).

Papetti ve arkadaşları ise *in vitro* α-DC oluşumunu araştırdı; demlenmiş kahvede GO, MGO biyoerişilebilirliğinin sırasıyla %74 ve %29 oranında azaldığını bildirdiler. Benzer şekilde yazar, AGE'lerin oluşumuna neden olan proteinlerin sindirim sırasındaki enzimatik reaksiyonlar nedeniyle sindirim sırasında α-dikarbonil oluşumunun azaldığını öne sürdü. Aynı çalışmada, soya sosunda GO ve MGO konsantrasyonu sırasıyla %290 ve %1000 artmıştır. Bu artış ve azalışların sebebinin besin matriksi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Papetti, Mascherpa ve Gazzani, 2014).

Çalışmamızda genel olarak tüm numunelerde sindirim sonrasında GO ve MGO miktarlarının arttığı görülmüştür. GO ve MGO miktarlarındaki artışın en az olduğu iki kurabiye (15. Numune) portakallı kurabiye ve (14. Numune) tarçınlı elmalı kurabiyedir. Meyveler yüksek oranda vitamin içerirler. Vitaminler oksidasyon hasarını azaltmaktadırlar. Bunun yanında C vitamini, iyonik bağlar yoluyla proteinlerle kompleksler oluşturur; böylece proteinleri bağlar ve fizyolojik yapılarını korur. C vitamini proteinlere bağlanmak için glikoz ile rekabet eder ve *in vitro* AGE üretimini azaltır. Ayrıca C vitamini sorbitol yolunu inhibe ederek, glikasyonda oldukça aktif bir bileşik olan fruktoz üretimini azaltır (Song, Liu, Dong, Wang ve Zhang, 2021).

Çalışmamızda da görüldüğü gibi, kurabiyelerde bulunan GO ve MGO'nun biyoerişilebilirliği genel olarak % 100'ün üzerindeydi. Gıdalardaki yağ içeriği, lipid oksidasyonu yoluyla MGO gibi lipit türevi reaktif  $\alpha$ -dikarbonil bileşiklerinin oluşumu ve Maillard reaksiyon ürünlerinin oluşumunu teşvik edebilir (Zamora ve Hidalgo, 2005).

Bizim çalışmamızda, kurabiye örnekleri yüksek başlangıç GO ve MGO seviyelerine sahipti. Kurabiyelerde  $\alpha$ -DC oluşumu, yüksek yağ içeriği, yüksek karbonhidrat içeriği, düşük nem ve yüksek sıcaklıkta pişirme koşullarına bağlanabilir. Kurabiyelerde potansiyel AGE öncüllerinin Maillard reaksiyonu, şeker otooksidasyonu, karamelizasyon veya lipid peroksidasyonu nedeni ile oluştuğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca kurabiyelerde *in vitro* sindirim altında  $\alpha$ -DC oluşumunun arttığı görülmüştür.  $\alpha$ -DC'ler, gıda içeriğine veya gıda işlemeye göre *in vitro* koşullarda artabileceği veya azaltılabileceğinden, gıdalarda AGE'lerin *in vitro* oluşumunu bilmek önemlidir.

Bu çalışma, *in vitro* sindirim sistemi koşullarında kurabiyelerde GO ve MGO'nun arttığını göstermektedir.

## BEŞİNCİ BÖLÜM

### SONUÇ VE ÖNERİLER

AGE'ler karmaşık ve heterojen bileşiklerdir ve yüksek sıcaklıkların neden olduğu Maillard reaksiyonları ile gıdalarda oluşurlar. Günümüzde AGE'lerin sağlığa zararlı bileşenler olduğu bilinmektedir. AGE'ler kardiyovasküler hastalıklara, Alzheimer'a ve diyabetes mellitusun komplikasyonları gibi pek çok hastalığa neden olurlar. Bu nedenle AGE'lerin gıdalardaki miktarlarını ve *in vitro* koşullardaki biyoerişilebilirliklerini bilmek önemlidir. Literatürde önemli AGE öncülleri olan GO ve MGO' nun biyoerişilebilirliği hakkında sınırlı çalışma vardır. Gıda biliminde ve insan beslenmesinde AGE kavramı giderek önem kazanmaktadır.

GO ve MGO, AGE'lerin öncü bileşikleri olarak bilinir. Kurabiyeler, gıda içeriği, yüksek sıcaklıkta üretilmeleri, düşük su aktivitesi, pişirme süreleri ve pH nedeniyle AGE oluşumuna eğilimlidir. Ayrıca AGE'ler gastrointestinal sindirim sistemi altında artabilir.

Bu çalışmada, farklı türlerdeki kurabiyelerin GO ve MGO seviyeleri sindirim öncesi ve sonrası belirlendi. Serbest fruktoz ve glikoz içeren örnekler daha yüksek miktarda GO ve MGO miktarına sahipti. Bazı fenolikler açısından zenginleştirilmiş kurabiyeler, serbest glikoz ve fruktoza sahip olmalarına rağmen daha düşük GO ve MGO miktarları gösterdi. Ayrıca *in vitro* gastrointestinal sindirim sistemi koşullarında tüm numunelerde GO ve MGO seviyeleri yükseldi. pH, mineraller, sıcaklık gibi sindirim sistemi koşulları nedeniyle Maillard reaksiyonu veya lipid oksidasyonu yoluyla  $\alpha$ -DC oluşumunu artırabilir.

Bu çalışma, *in vitro* koşullarda kurabiyelerde GO ve MGO oluşumunu ortaya çıkarmaktadır, bu tür gıdalardaki  $\alpha$ -DC oluşumunu kapsamlı bir şekilde araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Abdallah, H. M., El-Bassossy, H., Mohamed, G. A., El-Halawany, A. M., Alshali, K. Z. ve Banjar, Z. M. (2016). Phenolics from *garcinia mangostana* inhibit advanced glycation endproducts formation: effect on amadori products, cross-linked structures and protein thiols. *Molecules*, 21(2), 251.
- Abu El-Asrar, A. M. ve Al-Mezaine, H. S. (2011). Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 25(2), 113–122. doi:10.1016/j.sjopt.2011.01.005
- Ahmed, N. (2005). Advanced glycation endproducts - Role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 67(1), 3–21. doi:10.1016/j.diabres.2004.09.004
- Almdal, T., Scharling, H., Jensen, J. S. ve Vestergaard, H. (2004). The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: A population-based study of 13 000 men and women with 20 years of follow-up. *Archives of Internal Medicine*, 164(13), 1422–1426. doi:10.1001/archinte.164.13.1422
- Arribas-Lorenzo, G. ve 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.
- ASSOCIATION, A. D. ve DEFINITION. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(SUPPL. 1). doi:10.2337/dc10-S062
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S. ve Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69–82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7
- Baraër-Azam, A. (2019). Nutritional management of gestational diabetes. *Pratiques en Nutrition*, 15(60), 20–24. doi:10.1016/j.pranut.2019.09.005
- Barbour, L. A., McCurdy, C. E., Hernandez, T. L., Kirwan, J. P., Catalano, P. M. ve Friedman, J. E. (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*, 30(SUPPL. 2).

doi:10.2337/dc07-s202

- Barišić, V., Kopjar, M., Jozinović, A., Flanjak, I., Ačkar, Đ., Miličević, B., ... Babić, J. (2019). The chemistry behind chocolate production. *Molecules*, 24(17), 3163.
- Barski, L., Eshkoli, T., Brandstaetter, E. ve Jotkowitz, A. (2019). Euglycemic diabetic ketoacidosis. *European Journal of Internal Medicine*, 63(March), 9–14. doi:10.1016/j.ejim.2019.03.014
- Beckman, J. (2012). *IDF diabetes atlas (2013). Offshore (C. 72)*.
- Behboudi-Gandevani, S., Amiri, M., Bidhendi Yarandi, R. ve Ramezani Tehrani, F. (2019). The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 11(1), 1–18. doi:10.1186/s13098-019-0406-1
- Bekele, H., Asefa, A., Getachew, B. ve Belete, A. M. (2020). Barriers and Strategies to Lifestyle and Dietary Pattern Interventions for Prevention and Management of TYPE-2 Diabetes in Africa, Systematic Review. *Journal of Diabetes Research*, 2020. doi:10.1155/2020/7948712
- Benoit, B. Z., Martin, C. D., Ward, S. D. ve Adams, F. R. (2005). American Dietetic Association: Standards of practice in nutrition care and updated standards of professional performance. *Journal of the American Dietetic Association*, 105(4), 647. doi:10.1016/j.jada.2005.02.041
- Beucher, G., Viaris de Lesegno, B. ve Dreyfus, M. (2010). Maternal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism*, 36(6), 522–537. doi:10.1016/j.diabet.2010.11.006
- Boyle, P. J. (2007). Diabetes Mellitus and Macrovascular Disease: Mechanisms and Mediators. *American Journal of Medicine*, 120(9 SUPPL. 2), 12–17. doi:10.1016/j.amjmed.2007.07.003
- Byun, K., Yoo, Y. C., Son, M., Lee, J., Jeong, G. B., Park, Y. M., ... Lee, B. (2017). Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacology and Therapeutics*, 177, 44–55. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.030

- Chadha, C., Pittas, A. G., Lary, C. W., Knowler, W. C., Chatterjee, R., Phillips, L. S., ... Brodsky, I. (2020). Reproducibility of a prediabetes classification in a contemporary population. *Metabolism Open*, 6, 100031. doi:10.1016/j.metop.2020.100031
- Cheloni, R., Gandolfi, S. A., Signorelli, C. ve Odone, A. (2019). Global prevalence of diabetic retinopathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9(3), 2015–2019. doi:10.1136/bmjopen-2018-022188
- Chevallier, S., Colonna, P., Della Valle, G. ve Lourdin, D. (2000). Contribution of major ingredients during baking of biscuit dough systems. *Journal of Cereal Science*, 31(3), 241–252.
- Chiang, J. L., Kirkman, M. S., Laffel, L. M. B. ve Peters, A. L. (2014). Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 37(7), 2034–2054. doi:10.2337/dc14-1140
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W. ve Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023
- Commission, E.-E. (2007). Commission recommendations of 3 May 2007 on the monitoring of acrylamide levels in food. *Official Journal of the European Union*, 123, 33–39.
- Coope, A., Torsoni, A. S. ve Velloso, L. A. (2016). Mechanisms in endocrinology metabolic and inflammatory pathways on the pathogenesis of type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 174(5), R175–R187. doi:10.1530/EJE-15-1065
- Daniel Petrovič. (2013). Candidate Genes for Proliferative Diabetic Retinopathy. *BioMed Research International*, 2013, 9.
- Davidson, I. (2018). *Biscuit, cookie and cracker production: process, production and packaging equipment*. Academic Press.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease*

*Primers*, 1(July), 1–23. doi:10.1038/nrdp.2015.19

Diabetes, D. O. F. (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 32(SUPPL. 1). doi:10.2337/dc09-S062

Dow, C., Mancini, F., Rajaobelina, K., Boutron-Ruault, M. C., Balkau, B., Bonnet, F. ve Fagherazzi, G. (2018). Diet and risk of diabetic retinopathy: a systematic review. *European Journal of Epidemiology*, 33(2), 141–156. doi:10.1007/s10654-017-0338-8

et al Lon S. Schneider, M. D. (2015a). Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 2006, 687–696.

et al Lon S. Schneider, M. D. (2015b). Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2006, 687–696.

Faist, V. ve Erbersdobler, H. F. (2001). Metabolic transit and in vivo effects of melanoidins and precursor compounds deriving from the Maillard reaction. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 45(1), 1–12.

Faulks, R. M. ve Southon, S. (2005). Challenges to understanding and measuring carotenoid bioavailability. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1740(2), 95–100.

Fayfman, M., Pasquel, F. J. ve Umpierrez, G. E. (2017). Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Medical Clinics of North America*, 101(3), 587–606. doi:10.1016/j.mcna.2016.12.011

Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., ... Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). doi:10.1038/s41572-019-0092-1

Ferruzzi, M. G., Kruger, J., Mohamedshah, Z., Debelo, H. ve Taylor, J. R. N. (2020). Insights from in vitro exploration of factors influencing iron, zinc and provitamin A carotenoid bioaccessibility and intestinal absorption from cereals. *Journal of Cereal Science*, 103126.

Foroumandi, E., Alizadeh, M. ve Kheirouri, S. (2020). Dietary quality index is

negatively associated with serum advanced glycation end products in healthy adults. *Clinical Nutrition ESPEN*, 36(xxxx), 111–115. doi:10.1016/j.clnesp.2020.01.007

Foucher, C. D. ve Tubben, R. E. (2020). Lactic acidosis. *StatPearls [Internet]*.

Fowler, M. J. (2011). Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*, 29(3), 116–122. doi:10.2337/diaclin.29.3.116

Gagnum, V., Stene, L. C., Jenssen, T. G., Berteussen, L. M., Sandvik, L., Joner, G., ... Skrivarhaug, T. (2017). Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabetic Medicine*, 34(1), 56–63. doi:10.1111/dme.13114

Galaviz, K. I., Narayan, K. M. V., Lobelo, F. ve Weber, M. B. (2018). Lifestyle and the Prevention of Type 2 Diabetes: A Status Report. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 12(1), 4–20. doi:10.1177/1559827615619159

Gale, E. A. M. (2002). The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*, 51(12), 3353–3361. doi:10.2337/diabetes.51.12.3353

Genevay, M., Pontes, H. ve Meda, P. (2010). Beta cell adaptation in pregnancy: A major difference between humans and rodents? *Diabetologia*, 53(10), 2089–2092. doi:10.1007/s00125-010-1848-z

Gill, V., Kumar, V., Singh, K., Kumar, A. ve Kim, J. J. (2019). Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health. *Biomolecules*, 9(12), 1–21. doi:10.3390/biom9120888

Goldberg, T., Cai, W., Peppas, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Uribarri, J. ve Vlassara, H. (2004). Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(8), 1287–1291. doi:10.1016/j.jada.2004.05.214

Gregory III, J. F., Quinlivan, E. P. ve Davis, S. R. (2005). Integrating the issues of folate bioavailability, intake and metabolism in the era of fortification. *Trends in Food Science & Technology*, 16(6–7), 229–240.

Hammoudi, J., Bouanani, N. E. H., Chelqi, E. H., Bentata, Y., Nouayti, H., Legssyer, A. ve Ziyat, A. (2021). Diabetic retinopathy in the Eastern Morocco: Different stage frequencies and associated risk factors. *Saudi Journal of*

*Biological Sciences*, 28(1), 775–784. doi:10.1016/j.sjbs.2020.11.010

- Hamzalıoğlu, A. ve Gökmen, V. (2020). Potential reactions of thermal process contaminants during digestion. *Trends in Food Science and Technology*, 106(October), 198–208. doi:10.1016/j.tifs.2020.10.014
- Hanas, R., Lindgren, F. ve Lindblad, B. (2009). A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: Predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatric Diabetes*, 10(1), 33–37. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00441.x
- Hawa, M. I., Beyan, H., Buckley, L. R. ve Leslie, R. D. G. (2002). Impact of genetic and non-genetic factors in type 1 diabetes. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*, 115(1), 8–17. doi:10.1002/ajmg.10339
- Hedrén, E., Mulokozi, G. ve Svanberg, U. (2002). In vitro accessibility of carotenes from green leafy vegetables cooked with sunflower oil or red palm oil. *International journal of food sciences and nutrition*, 53(6), 445–453.
- Hostalek, U. (2019). Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 5(1), 1–5. doi:10.1186/s40842-019-0080-0
- Hrynets, Y., Ndagijimana, M. ve Betti, M. (2015). Studies on the formation of Maillard and caramelization products from glucosamine incubated at 37 C. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(27), 6249–6261.
- Hu, Y., Shi, R., Mo, R. ve Hu, F. (2020). Nomogram for the prediction of diabetic nephropathy risk among patients with type 2 diabetes mellitus based on a questionnaire and biochemical indicators: A retrospective study. *Aging*, 12(11), 10317–10336. doi:10.18632/aging.103259
- Huang, Q., Chai, W. M., Ma, Z. Y., Ou-Yang, C., Wei, Q. M., Song, S., ... Peng, Y. Y. (2019). Inhibition of  $\alpha$ -glucosidase activity and non-enzymatic glycation by tannic acid: Inhibitory activity and molecular mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules*, 141, 358–368. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.09.010
- Hull, G. L. J., Woodside, J. V, Ames, J. M. ve Cuskelly, G. J. (2012). Ne-

- (carboxymethyl) lysine content of foods commonly consumed in a Western style diet. *Food Chemistry*, 131(1), 170–174.
- Hur, S. J., Lim, B. O., Decker, E. A. ve McClements, D. J. (2011). In vitro human digestion models for food applications. *Food chemistry*, 125(1), 1–12.
- Kahraman, K., Aktas-Akyildiz, E., Ozturk, S. ve Koksel, H. (2019). Effect of different resistant starch sources and wheat bran on dietary fibre content and in vitro glycaemic index values of cookies. *Journal of Cereal Science*, 90(September), 102851. doi:10.1016/j.jcs.2019.102851
- Kanat, M., DeFronzo, R. A. ve Abdul-Ghani, M. A. (2015). Treatment of prediabetes. *World Journal of Diabetes*, 6(12), 1207. doi:10.4239/wjd.v6.i12.1207
- Kang, Q. ve Yang, C. (2020). Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biology*, 37, 101799. doi:10.1016/j.redox.2020.101799
- Kocadağlı, T., Žilić, S., Taş, N. G., Vančetović, J., Dodig, D. ve Gökmen, V. (2016). Formation of  $\alpha$ -dicarbonyl compounds in cookies made from wheat, hull-less barley and colored corn and its relation with phenolic compounds, free amino acids and sugars. *European Food Research and Technology*, 242(1), 51–60. doi:10.1007/s00217-015-2517-8
- Larsson, K., Cavonius, L., Alminger, M. ve Undeland, I. (2012). Oxidation of cod liver oil during gastrointestinal in vitro digestion. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(30), 7556–7564.
- Li, S., Hu, Y., Tan, X., Wang, D., Hu, J., Zou, P. ve Wang, L. (2020). Evaluating dasiglucagon as a treatment option for hypoglycemia in diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(11), 1311–1318. doi:10.1080/14656566.2020.1747432
- Liang, Z., Chen, X., Li, L., Li, B. ve Yang, Z. (2020). The fate of dietary advanced glycation end products in the body: From oral intake to excretion. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(20), 3475–3491.
- Liese, A. D. (2006). The burden of diabetes mellitus among US youth: Prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study: SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. *Pediatrics*, 118(4), 1510–1518.

doi:10.1542/peds.2006-0690

- Liu, J., Wang, R., Desai, K. ve Wu, L. (2011). Upregulation of aldolase B and overproduction of methylglyoxal in vascular tissues from rats with metabolic syndrome. *Cardiovascular Research*, 92(3), 494–503. doi:10.1093/cvr/cvr239
- Luevano-Contreras, C. ve Chapman-Novakofski, K. (2010). Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*, 2(12), 1247–1265. doi:10.3390/nu2121247
- Maasen, K., Scheijen, J. L. J. M., Opperhuizen, A., Stehouwer, C. D. A., Van Greevenbroek, M. M. ve 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(April 2020), 128063. doi:10.1016/j.foodchem.2020.128063
- Martinez-Saez, N., Fernandez-Gomez, B., Cai, W., Uribarri, J. ve Del Castillo, M. D. (2019). In vitro formation of Maillard reaction products during simulated digestion of meal-resembling systems. *Food Research International*, 118, 72–80.
- Martínez-soto, J. M., Candia-plata, C., L, L. F., Soto-guzm, J. A., Camacho-villa, A. Y., Alvarez-hern, G. ve Mata-pineda, A. L. (2021). Heliyon Increased serum ferritin is associated with oxidized low-density lipoprotein in prediabetes patients: A pilot study e Manuel Galv, 7(February), 1–6. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e06720
- Merwin, R. M., Moskovich, A. A., Babyak, M., Feinglos, M., Honeycutt, L. K., Mooney, J., ... Sangvai, D. (2021). An open trial of app-assisted acceptance and commitment therapy (iACT) for eating disorders in type 1 diabetes. *Journal of Eating Disorders*, 9(1), 1–13. doi:10.1186/s40337-020-00357-6
- Minekus, M., Alming, M., Alvito, P., Ballance, S., Bohn, T., Bourlieu, C., ... Brodkorb, A. (2014). A standardised static in vitro digestion method suitable for food-an international consensus. *Food and Function*, 5(6), 1113–1124. doi:10.1039/c3fo60702j
- Miranda-Díaz, A. G., Pazarín-Villaseñor, L., Yanowsky-Escatell, F. G. ve Andrade-

- Sierra, J. (2016). Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy with Early Chronic Kidney Disease. *Journal of Diabetes Research*, 2016. doi:10.1155/2016/7047238
- Nieva-Echevarría, B., Goicoechea, E. ve Guillén, M. D. (2020). Food lipid oxidation under gastrointestinal digestion conditions: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(3), 461–478. doi:10.1080/10408398.2018.1538931
- Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D. ve Grune, T. (2015). Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*, 5(1), 194–222. doi:10.3390/biom5010194
- Nowotny, K., Schröter, D., Schreiner, M. ve Grune, T. (2018). Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Research Reviews*, 47(April), 55–66. doi:10.1016/j.arr.2018.06.005
- Nursten, H. E. (2005). *The Maillard reaction: chemistry, biochemistry and implications*. Royal Society of Chemistry.
- O'Brien, J., Nursten, H. E., Ames, J. M., Crabbe, M. J. C. ve Crabbe, J. (1998). *The Maillard reaction in foods and medicine* (C. 223). Woodhead Publishing.
- Ou, J., Teng, J., El-Nezami, H. S. ve Wang, M. (2018). Impact of resveratrol, epicatechin and rosmarinic acid on fluorescent AGEs and cytotoxicity of cookies. *Journal of Functional Foods*, 40, 44–50.
- Papetti, A., Mascherpa, D. ve Gazzani, G. (2014). Free  $\alpha$ -dicarbonyl compounds in coffee, barley coffee and soy sauce and effects of in vitro digestion. *Food chemistry*, 164, 259–265.
- 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.
- Pour, O. R. ve Dagogo-Jack, S. (2011). Prediabetes as a therapeutic target. *Clinical Chemistry*, 57(2), 215–220. doi:10.1373/clinchem.2010.149096
- Prasad, K. ve Mishra, M. (2018). AGE-RAGE Stress, Stressors, and Antistressors in Health and Disease. *International Journal of Angiology*, 27(1), 1–12. doi:10.1055/s-0037-1613678

- Ravichandran, G., Lakshmanan, D. K., Raju, K., Elangovan, A., Nambirajan, G., Devanesan, A. A. ve Thilagar, S. (2019). Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. *Environment international*, 123, 486–500.
- Report, N. D. S. (2020). National Diabetes Statistics Report, 2020. *National Diabetes Statistics Report*, 2.
- Richmond, M. L., Brandao, S. C. C., Gray, J. I., Markakis, P. ve Stine, C. M. (1981). Analysis of simple sugars and sorbitol in fruit by high-performance liquid chromatography. *Journal of agricultural and Food chemistry*, 29(1), 4–7.
- Rosenbloom, A. L. (2010). Hyperglycemic Hyperosmolar State: An Emerging Pediatric Problem. *Journal of Pediatrics*, 156(2), 180–184. doi:10.1016/j.jpeds.2009.11.057
- Roy, M. S., Klein, R., O'Colmain, B. J., Klein, B. E. K., Moss, S. E. ve Kempen, J. H. (2004). The Prevalence of Diabetic Retinopathy among Adult Type 1 Diabetic Persons in the United States. *Archives of Ophthalmology*, 122(4), 546–551. doi:10.1001/archopht.122.4.546
- Rubin, R. R. ve Peyrot, M. (2001). Psychological issues and treatments for people with diabetes. *Journal of Clinical Psychology*, 57(4), 457–478. doi:10.1002/jclp.1041
- Salman, S., Satman, İ., Yılmaz, C., İmamoğlu, Ş. ve Dinççağ, N. (2020). *TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*.
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dincçag, N., ... Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28(2), 169–180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5
- Schalkwijk, C. G., Baidoshvili, A., Stehouwer, C. D. A., Van Hinsbergh, V. W. M. ve Niessen, H. W. M. (2004). Increased accumulation of the glycoxidation product N $\epsilon$ - (carboxymethyl)lysine in hearts of diabetic patients: Generation and characterisation of a monoclonal anti-CML antibody. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1636(2–3), 82–89.

doi:10.1016/j.bbalip.2003.07.002

Scheijen, J. L. J. M., Clevers, E., Engelen, L., Dagnelie, P. C., Brouns, F., Stehouwer, C. D. A. ve Schalkwijk, C. G. (2016). Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food Chemistry*, 190, 1145–1150. doi:10.1016/j.foodchem.2015.06.049

Schleicher, E. D., Wagner, E. ve Nerlich, A. G. (1997). Increased accumulation of the glycoxidation product N(ε)- (carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *Journal of Clinical Investigation*, 99(3), 457–468. doi:10.1172/JCI119180

Simeonova-Krstevska, S., Bogoev, M., Bogoeva, K., Zisovska, E., Samardziski, I., Velkoska-Nakova, V., ... Blazevska-Siljanoska, V. (2018). Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus treated with diet, metformin or insulin. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(5), 803–807. doi:10.3889/oamjms.2018.200

Snelson, M. ve Coughlan, M. T. (2019). Dietary advanced glycation end products: Digestion, metabolism and modulation of gut microbial ecology. *Nutrients*, 11(2), 215.

Song, Q., Liu, J., Dong, L., Wang, X. ve Zhang, X. (2021a). Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140(January), 111750. doi:10.1016/j.biopha.2021.111750

Song, Q., Liu, J., Dong, L., Wang, X. ve Zhang, X. (2021b). Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111750.

Tatar, M., Mollahaliloğlu, S., Sahin, B., Aydin, S., Maresso, A. ve Hernández-Quevedo, C. (2011). Turkey. Health system review. *Health systems in transition*, 13(6).

Thomas, N. J., Jones, S. E., Weedon, M. N., Shields, B. M., Oram, R. A. ve Hattersley, A. T. (2018). Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six

decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6(2), 122–129. doi:10.1016/S2213-8587(17)30362-5

Thornalley, P. J. (2005). Dicarbonyl intermediates in the Maillard reaction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1043, 111–117. doi:10.1196/annals.1333.014

Tunbridge, W. M. G. (1981). Factors Contributing To Deaths of Diabetics Under Fifty Years of Age. *The Lancet*, 318(8246), 569–572. doi:10.1016/S0140-6736(81)90950-8

Uribarri, J., Cai, W., Sandu, O., Peppas, M., Goldberg, T. ve Vlassara, H. (2005). Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1043, 461–466. doi:10.1196/annals.1333.052

Uribarri, J. ve Tuttle, K. R. (2006). Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 1(6), 1293–1299. doi:10.2215/CJN.01270406

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.e12. doi:10.1016/j.jada.2010.03.018

Van Puyvelde, K., Mets, T., Njemi, R., Beyer, I. ve Bautmans, I. (2014). Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: A systematic review. *Nutrition Reviews*, 72(10), 638–650. doi:10.1111/nure.12141

Vinke, P. C., Navis, G., Kromhout, D. ve Corpeleijn, E. (2020). Socio-economic disparities in the association of diet quality and type 2 diabetes incidence in the Dutch Lifelines cohort. *EClinicalMedicine*, 19, 100252. doi:10.1016/j.eclinm.2019.100252

Wang, Q., Bi, Y., Chen, F. ve Cheng, K. W. (2019). Heterocyclic Amines in Foods: Analytical Methods, Formation Mechanism, and Mitigation Strategies. *Chemical Hazards in Thermally-Processed Foods* içinde (ss. 107–119).

Springer.

Wechsler, H., Levine, S., Idelson, R. K., Rohman, M. ve Taylor, J. O. (1983). The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UNIVERSITY OF OTAGO on May 20, 2014. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*, 308(2), 97–100.

Wendland, E. M., Torloni, M. R., Falavigna, M., Trujillo, J., Dode, M. A., Campos, M. A., ... Schmidt, M. I. (2012). Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 12, 1–13. doi:10.1186/1471-2393-12-23

WHO. (2018). Global Report On Diabetes, 88.

Wiemer, N. G. M., Dubbelman, M., Ringens, P. J. ve Polak, B. C. P. (2009). Measuring the refractive properties of the diabetic eye during blurred vision and hyperglycaemia using aberrometry and Scheimpflug imaging. *Acta Ophthalmologica*, 87(2), 176–182. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01212.x

Wolfsdorf, J. I., Glaser, N., Agus, M., Fritsch, M., Hanas, R., Rewers, A., ... Codner, E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, 19(May), 155–177. doi:10.1111/pedi.12701

Wu, Y. L., Ding, Y. P., Gao, J., Tanaka, Y. ve Zhang, W. (2013). Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, 9(6), 666–679. doi:10.7150/ijbs.6610

Yaman, M. ve Mızrak, Ö. F. (2019). Determination and evaluation of in vitro bioaccessibility of the pyridoxal, pyridoxine, and pyridoxamine forms of vitamin B6 in cereal-based baby foods. *Food Chemistry*, 298(June). doi:10.1016/j.foodchem.2019.125042

Yau, J. W. Y., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., ... Wong, T. Y. (2012). Global prevalence and major risk factors of

- diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35(3), 556–564. doi:10.2337/dc11-1909
- You, W. P. ve Henneberg, M. (2016). Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: The role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 4(1), 1–7. doi:10.1136/bmjdr-2015-000161
- Zamora, R. ve Hidalgo, F. J. (2005). Coordinate contribution of lipid oxidation and Maillard reaction to the nonenzymatic food browning. *Critical reviews in food science and nutrition*, 45(1), 49–59.
- Zhong, L., Ma, N., Wu, Y., Zhao, L., Ma, G., Pei, F. ve Hu, Q. (2019). Characterization and functional evaluation of oat protein isolate-Pleurotus ostreatus  $\beta$ -glucan conjugates formed via Maillard reaction. *Food Hydrocolloids*, 87, 459–469.
- Ziegler, D., Papanas, N., Vinik, A. I. ve Shaw, J. E. (2014). *Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. Handbook of Clinical Neurology* (1. bs., C. 126). Elsevier B.V. doi:10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1
- Zimmet, P., Alberti, K. G. M. M. ve Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414(6865), 782–787. doi:10.1038/414782a