

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

**YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARE
MODELLERİNİN YAĞ DOKULARINDA İLERİ
GLİKASYON ÜRÜNLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilara KARAKÖSE

İstanbul

Ağustos-2023

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

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARE
MODELLERİNİN YAĞ DOKULARINDA İLERİ GLİKASYON
ÜRÜNLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilara KARAKÖSE

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Eş Danışman

Dr. Şermin DURAK

İstanbul

Ağustos-2023

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 Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Üye Doç.Dr. Mustafa YAMAN

Üye Dr.Öğr. Üyesi Hilal DEMİRKESEN BIÇAK

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Erhan İÇENER

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Fare Modellerinin Yağ Dokularında İleri Glikasyon Ürünlerinin 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.

Dilara KARAKÖSE

ÖN SÖZ

Çalışmamın başından sonuna kadar bana özveriyle yaklaşan bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER'e

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan her konuda bana yardımcı olan laboratuvar çalışmalarında da yanımda bulunan Doç. Dr. Mustafa YAMAN'a

Lisans ve yüksek lisansın her aşamasında benimle olan, yanında varlığını her daim hissettiğim birlikte birçok şey başardığımız canım arkadaşım Ebrar YEŞİLOĞLU'na

Hayatımın boyunca sevgileriyle beni büyüten, her daim yanımda olan, arkamda dağ gibi duran annem Hülya KARAKÖSE ve babam Kemal KARAKÖSE'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dilara KARAKÖSE

Ağustos/2023

ÖZET

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARE MODELLERİNİN YAĞ DOKULARINDA İLERİ GLİKASYON ÜRÜNLERİNİN İNCELENMESİ

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

Ağustos, 2023- 98 sayfa

Obezite, alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucu alınan enerjinin çok daha fazla olmasıyla birlikte kişilerin vücudunda fazla yağ birikmesi sonucu ağırlık artışı olarak tanımlanabilir. Obezite prevalansı her geçen gün artmakta birlikte dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkar. Obezite etiyojisi çok faktörlü olup genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Yağ dokusu, alınan enerjinin fazla olmasıyla birlikte ve fazlalığın triaçilgliserol olarak vücutta depolanmasıyla meydana gelmektedir. Yağ dokusunun birçok farklı görevi olmakla beraber en temel görevi enerjinin depolanmasıdır. İnsanlarda beyaz adipoz doku ve kahverengi adipoz doku olmak üzere iki farklı şekilde adipoz dokusu bulunduğu bildirilmektedir. İleri glikasyon ürünleri (AGE) hem vücutta endojen olarak üretilen hem de eksojen olarak dışardan alınabilen homojen olmayan ve kompleks bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir. Glioksal (GO) ve metilglioksal (MGO) AGE'nin öncülleridir. Kişilerin beslenme tarzları ve hareket durumunun az olması gibi birçok farklı etken AGE'nin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Literatürde yüksek beslenmeye bağlı olarak AGE miktarının arttığı bildirilmektedir. AGE'lerin çok fazla birikmesi sonucu kronik hastalıklarının oluşumuna yol açarlar. Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen fare modellerinin adipoz dokularındaki AGE miktarının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu yapılan çalışmada C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmış olup çalışma grupları kontrol ve obez olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Çalışma İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi'nde Kasım /2022-Mayıs /2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Araştırmada kullanılacak olan dokular İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünden sağlanmıştır ve laboratuvar alışmaları İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Helal Gıda Ar- Ge Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, %60 kcal/ yaę katkılı yem ile beslenerek obezite modeli oluşturulmuştur. Kontrol grubu %10 yaę katkılı yemle beslenirken obez gruplar (D1 ve D2) %60 yüksek yağlı yem ile beslenmiştir. Çalışmada farelerin adipoz dokularındaki gliksal ve metilgliksal miktarları HPLC metodu kullanılarak analiz edilmiştir. Analizler sonucunda gruplar arasında GO ve MGO bakımından anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. ($p<0,05$) . Yapılan analizlerin sonucunda MGO miktarı en yüksek kontrol grubunda 0,8379 $\mu\text{g}/100\text{g}$ iken en dūřuk D2 grubunda 0,3838 $\mu\text{g}/100\text{g}$ olarak bulunmuştur. GO değerleri kontrol grubunda 1,006 $\mu\text{g}/100\text{g}$ en yüksek miktarda iken D1 grubunda 0,7103 $\mu\text{g}/100\text{g}$ grubunda en dūřuk değerde olduğu görülür. Sonuçlardan elde edilen verilere göre MGO ve GO uzun süreli dönemde lipit peroksidasyon ile başka ürünlere dönüşebileceği ileri sürülebilir. Bu konuyla alakalı olarak çok daha fazla çalışma yapılması olaya ışık tutması açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Gliksal, Metilgliksal, Adipoz, AGE, Beslenme.

ABSTRACT

EXAMINATION OF ADVANCED GLYCATION PRODUCTS IN ADIPOSE TISSUES OF MOUSE MODELS FED A HIGH-FAT DIET

Dilara KARAKÖSE

Master, Nutrition and Dietetics

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. Yasemin YILMAZER

August, 2023 – 98 pages

Obesity can be defined as weight gain as a result of the accumulation of excess fat in the body of the person, as a result of the imbalance between the energy taken and the energy spent. The prevalence of obesity is increasing day by day, and it is an important public health problem worldwide. The etiology of obesity is multifactorial and is affected by genetic and environmental factors. Adipose tissue is formed by excess energy intake and by storing excess in the body as triacylglycerol. Although adipose tissue has many different functions, its most basic task is to store energy. It is reported that there are two different types of adipose tissue in humans: white adipose tissue and brown adipose tissue. It is known that advanced glycation products (AGE) have an inhomogeneous and complex structure that can be produced both endogenously and exogenously in the body. Glyoxal (GO) and methylglyoxal (MGO) are precursors of AGE. Many different factors, such as people's diet and low physical activity, cause AGE to occur. It is reported in the literature that the amount of AGE increases due to high nutrition. As a result of excessive accumulation of AGEs, they lead to the formation of chronic diseases. In this study, it was aimed to investigate the amount of AGE in the adipose tissues of mouse models fed a high-fat diet. In this study, 30 6-week-old female mice of C57BL/6J strain were used and two groups were formed as control and obese study groups. The study was carried out at Istanbul Sabahattin Zaim University between November / 2022 - May / 2023. The tissues to be used in the research were obtained from Istanbul University Aziz Sancar Experimental Medicine

Research Institute and laboratory studies were carried out in Istanbul Sabahattin Zaim University Halal Food R&D Laboratory. In the study, an obesity model was created by feeding with 60% kcal/fat added feed. While the control group was fed with 10% fat added feed, the obese groups (D1 and D2) were fed with 60% high fat feed. In the study, glyoxal and methylglyoxal amounts in adipose tissues of mice were analyzed using HPLC method. As a result of the analysis, a significant result was obtained between the groups in terms of GO and MGO. ($p < 0.05$). As a result of the analysis, the highest MGO amount was 0.8379 $\mu\text{g}/100\text{g}$ in the control group, while the lowest was 0.3838 $\mu\text{g}/100\text{g}$ in the D2 group. While GO values were the highest at 1.006 $\mu\text{g}/100\text{g}$ in the control group, it was the lowest in the 0.7103 $\mu\text{g}/100\text{g}$ group in the D1 group. According to the data obtained from the results, it can be argued that MGO and GO can be transformed into other products by lipid peroxidation in the long-term. It is important to carry out more studies on this subject in terms of shedding light on the issue.

Keywords: Obesity, Glyoxal, Methylglyoxal, Adipose, Nutrition, Advanced Glycation Products

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....	ii
ÖN SÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
BİRİNCİ BÖLÜM.....	1
GİRİŞ	1
İKİNCİ BÖLÜM	3
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Obezite.....	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etiyolojisi	5
2.4. Obezite ve Yağ Dokusu İlişkisi.....	6
2.5. Obezite ve Hastalıklarla İlişkisi.....	7
2.5.1.Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH).....	7
2.5.2. Uyku Apnesi	8
2.5.3. Tip 2 DM	8
2.5.4. Dislipidemi.....	9
2.5.5. Polikistik Over Sendromu (PCOS).....	9
2.5.6. Kanser	9

2.6. Obezite Tedavi	10
2.7. Yağ Dokusu	10
2.8. Adipokinler	11
2.8.1. Leptin	12
2.8.2. Adiponektin	12
2.8.3. TNF alfa (TNF- α)	13
2.8.4. İnterlökin-6 (IL-6)	13
2.9. Türleri ve Fizyolojisi	13
2.10. Yağ Dokularının Gelişimi	15
2.11. KYD ve BYD Yapısındaki Farklılıklar	15
2.12. Yağ Dokusu ve AGE	16
2.13. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)	17
2.14. AGE'lerin Oluşum Mekanizmaları	18
2.15. AGE Türleri	20
2.15.1. Glioksal (GO)	21
2.15.2. Metilglioksal (MGO)	21
2.16. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Sindirim, Emilim Ve Atılması	21
2.17. Hastalıklarla İlişkisi	22
2.17.1. Obezite	23
2.17.2. Tip 2 Diyabet	23
2.17.3. Böbrek Hastalıkları	24
2.17.4. Karaciğer Hastalıkları	24
2.17.5. Kardiyovasküler Hastalıklar	25
2.17.6. Yaşlılık	25
2.18. AGE ve Diyet Kaynakları	26

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	28
GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	28
3.2. Araştırma Zamanı, Yeri ve Örneklem Seçimi.....	28
3.3. Araştırmanın Genel Planı	28
3.4 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul	29
3.5 Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	29
3.6 Gerekli Cihaz ve Malzemeler.....	29
3.7 Hayvan Deneyi	29
3.7.1 Grupların Oluşturulması ve Yem Seçimi.....	29
3.7.2 Deney Gruplarının Bakımı.....	30
3.7.3 Numune Toplamı	31
3.8 AGE (Glioksal, Metilglioksal) Tayini	32
3.8.1 Hazırlanması ve Analiz.....	32
3.8.2 Glioksal ve Metilglioksal Analizi	32
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	37
BULGULAR.....	37
BEŞİNCİ BÖLÜM.....	48
TARTIŞMA	48
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKÇA	53
EKLER.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	84

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2. 1 Beden Kitle indeksine göre obezite sınıflaması (TEMD, 2018).....	3
Tablo 2. 2 Obezite tanısı Bel/ Kalça oranına göre (Ertem, 2017).....	4
Tablo 2. 3 Obezitenin oluşmasındaki başlıca risk faktörleri (Kurt, Zoba, Ateş, & Set, 2019)	6
Tablo 2. 4 Obezitenin vücut sistemleri üzerindeki etkileri (Kurt, Zoba, Ateş, & Set,2019)	7
Tablo 2. 5 Farklı iki yağ dokusunun karşılaştırılması (Saely, Geiger, Drexel, 2010).	16
Tablo 4. 1 Dokuların GO Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları	38
Tablo 4. 2 GO miktarlarının Kontrol&D1&D2 grupları arasındaki karşılaştırması..	40
Tablo 4. 3 GO miktarlarının Kontrol& D1 arasındaki karşılaştırılması	41
Tablo 4. 4 GO miktarlarının Kontrol&D2 arasındaki karşılaştırılması	42
Tablo 4. 5 GO miktarlarının D1&D2 arasındaki karşılaştırılması.....	42
Tablo 4. 6 Dokuların MGO Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları.....	43
Tablo 4. 7 MGO miktarlarının Kontrol&D1&D2 grupları arasındaki karşılaştırması	44
Tablo 4. 8 MGO miktarlarının Kontrol& D1 arasındaki karşılaştırılması.....	45
Tablo 4. 9 MGO miktarlarının Kontrol&D2 arasındaki karşılaştırılması.....	46
Tablo 4. 10 MGO miktarlarının D1&D2 arasındaki karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1 Visseral adipoz dokunun Metabolik Sendrom gelişimindeki moleküler etkileri	11
Şekil 2. 2 AGE oluşumundaki farklı yollar.....	19
Şekil 2. 3 AGE oluşum mekanizması	20
Şekil 3. 1 Deney grubunun bulunduğu ortam ve kullanılan yem.....	30
Şekil 3. 2 Servikal dislokasyon sonrası dokuların alınması işlemi	31
Şekil 3. 3 Adipoz dokusunun kriyotüplere alınması	32
Şekil 3. 4 Adipoz dokulardan numune alınmış hali	33
Şekil 3. 5 Örnekler doku parçalayıcısında parçalanma işlemi	34
Şekil 3. 6 Örnek su banyosuna konulduğunda	34
Şekil 3. 7 HPCL cihazına konulmadan önce.....	35
Şekil 3. 8 Gliksal ve Metilgliksal standart HPLC kromatogramı	35
Şekil 3. 9 Gliksal ve Metilgliksal örnek HPLC kromatogramı	36
Şekil 4. 1 Fare Tartım Grafiği	37

KISALTMALAR LİSTESİ

AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BYD: Beyaz Yağ Dokusu

CEL: Karboksietil-Lisin

CML: Karboksimetil – Lisin

CRP: C- Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

d-AGE: Diyetset İleri Glikasyon Ürünleri

GO: Glioksal

HDF: Yüksek Yağlı Diyet

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KYD: Kahverengi Yağ Dokusu

IL-6: İnterlökin 6

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MAFLD: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

MetS: Metabolik Sendrom

MGO: Metilglioksal

MOLD: Metilglioksal Lizin Dimeri

MR: Maillard Tepkimesi

NASH: Non- Alkolik Speatohepatit

NAYKH: Non- Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

PCOS: Polikistik Over Sendromu

RAGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

TG: Trigliserit

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- alfa

TOAD: Türkiye Obezite Araştırma Derneği

UCP: Uncoupling Protein

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

3-DG: 3- deoksiglukozon

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Obezite, vücutta sağlığı bozacak şekilde aşırı miktarda yağ birikmesi sonucu ortaya çıkan hastalık olarak tanımlanmaktadır. Obezite durumunu saptamak için kilogram olarak ağırlığın m^2 olarak boya bölünmesiyle hesaplanan beden kitle indeksi kullanılmaktadır. 2016 yılında yapılan araştırmalar sonucu 2 milyardan fazla insanın aşırı kilolu olduğu bildirilirken, 700 milyondan daha fazla insanın ise obez olduğu tespit edilmektedir (Faintuch J. Ve Faintuch S., 2019; Hu ve ark, 2020). Obezite sıklığı giderek artmakta ve tüm dünyayı tehdit eden bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite diyabet, karaciğer hastalıkları, pcos, böbrek hastalıkları, kanser gibi birçok kronik hastalığın oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Gelir durumlarının artış göstermesi, kişilerin daha çok fast food tüketmesi, yüksek oranda yağ ve rafine şeker içeren yiyeceklerin daha çok tercih edilmesi, kişilerin gün içerisinde az hareket etmeleri, genetik faktörler, bazı vitamin eksiklikleri (d vitamini gibi), düzensiz uyku, stres, ilaç kullanımı gibi faktörler sonucu obezite oluşmaktadır (Dhurandhar, Keith, 2014; McAllister ve ark., 2009). Obezite tedavisinde farmakolojik tedavi, tıbbi beslenme tedavisi ve bireylerin davranışlarını değiştirmesiyle davranış değişikliği tedavisi birlikte uyum içerisinde uygulanmaktadır.

Yağ dokusu hücrelerinin sayısı ve büyüklüğü açısından enerji gereksinimi ve tüketimiyle birlikte, hayat boyu devamlı hacim değişikliği gösteren bir doku olarak tanımlanmaktadır (Demirci, Gün, 2017). Adipoz dokunun en temel görevi fazla enerjii depo etmek olduğu gibi yağda eriyen vitaminleri depolama ve fiziksel koruma gibi başka görevleri olduğu da bilinmektedir (Cesur, Gökçimen, 2012; Ergün, 2003). Adipoz dokudan salgılan birçok metabolik olaylarda ve sinyal yollarında görev alan proteinlere adipokin adı verilmektedir. Adipokinler vücutta enerji metabolizmasında, insülin aktivitesinde, yağ ve glukoz metabolizmasında görev almaktadırlar (Lee, Lee, Choue, 2013). Beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere iki farklı çeşit adipoz dokusu bulunmaktadır. BYD en büyük adipoz doku olarak bilinmekle birlikte ana görevi sağlığın korunmasına yönelik işlevler olduğu görülmektedir. KYD küçük olan memelilerde ve yeni doğan bebeklerde fazla miktarda

bulunmakla beraber KYD'nun en önemli görevi vücudun gerekli olan ısını korumasını sağlamaktır (Mermer & Acar Tek, 2017).

İleri glikasyon son ürünleri şeker, yağlar, proteinler ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan tepkimelerinden meydana gelmektedir (Uribarri ve diğerleri, 2010). AGE'ler her ne kadar Maillard tepkimesi sonucu açığa çıksa da AGE'lerin oluşmasının aslında çok daha karmaşık olduğu bildirilmektedir. AGE'ler endojen olarak metabolizmanın normal bir parçası olarak ortaya çıkarken aynı zamanda eksojen olarak yediğimiz besinlerin içeriğine göre ve sigara gibi zararlı davranışların sonucu olarak iki farklı yolla açığa çıkmaktadır. Glioksal (GO), metilglioksal (MGO) ve 3-deoksiglukozon (3-DG) gibi dikarbonil bileşikler, AGE'nin oluşması için önemli olan öncüler olarak bilinmektedir (Lan ve diğerleri, 2020). Vücutta endojen ve ekzojen yollarla biriken AGE'nin bazı hastalıkların ortaya çıkması arasında bir anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Clarke ve ark., 2016; Luevano-Contreras ,Chapman-Novakofski, 2010). Yediğimiz besinlerden elde edilen diyet kaynaklı AGE'lerin açığa çıkmasında pişirme metotları, pişirme gerçekleşirken kullanılan zaman, nem, sıcaklık aynı zamanda besinlerin içeriği makro besin öğeleri (karbonhidat<yağ<protein) gibi etki eden faktörler sıralanmaktadır. Vücuda alınan ve biriken AGE miktarının azalması için kişilerin daha sağlıklı AGE içeriği az besinlerle beslenmesi, sigaradan uzak durmaları, egzersizi hayatlarına katmaları sağlıklı bir yaşam tarzına sahip olmaları için önerilmektedir.

Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerin adipoz dokularında AGE miktarının incelenmesi ve bu konuyla ilgili literatür taramaları yeterli olmadığı için yapılan çalışmayla birlikte konuyla ilgili olarak bilime fayda sağlamayı hedeflenmektedir.

İKİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite

Harcanan enerjinin alınan enerjiye oranla az olmasıyla kişilerin vücudundaki yağ miktarının artmasına bağlı olarak gelişen bir hastalık obezite olarak tanımlanmaktadır (WHO, 1998). Obezite durumunu kategorize etmek için bireylerin ağırlıklarının (kg) boylarına metre (m²) cinsinden bölünmesiyle elde edilen değere beden kitle indeksi (BKİ) adı verilmektedir (Şengönül, Özay Arancıoğlu, Yıldırım Maviş, & Ergüden, 2019). Obezite durumunda ağırlık fazlalığının yanı sıra biriken yağların vücutta nasıl bir dağılım yaptığı kronik hastalıklar açısından önem arz etmektedir. BKİ obezite için önemli bir parametredir fakat vücuttaki yağ dağılımı hakkında bizlere bilgi vermemektedir. Bundan kaynaklı olarak vücuttaki yağ dağılımını daha iyi öğrenmek için Bel/ Kalça oranı kullanılmaktadır. Bel/Kalça oranının yüksek olan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet riski arasında korelasyon olduğu bildirilmekle birlikte hem Bel/Kalça oranı hem de BKİ oranı her ikisi birden yüksek olduğu zaman kalp damar rahatsızlıkları ve diyabet riskinin çok daha fazla olduğu görülmektedir (Ertem, 2017).

Tablo 2. 1 Beden Kitle indeksine göre obezite sınıflaması (TEMD, 2018)

Obezite Durumu	BKİ
Zayıf	< 18.5
Normal	18.5- 24.99
Fazla Kilolu	25- 29.99
Obez	>30
Hafif Obez	30- 34.99
Orta Obez	35- 39.99
Morbid Obez	40- 49.99

Tablo 2. 2 Obezite tanısı Bel/ Kalça oranına göre (Ertem, 2017)

Cinsiyet	Uyarı Sınırı
Erkek	> 0.85
Kadın	> 1

2.2. Epidemiyoloji

Obezite tüm dünyada global bir halk sağlığı problemi olmakla birlikte obez kişilerin sayısı hem dünyada hem de ülkemizde artarak ciddi durumlar ortaya çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nden (WHO) 2014 senesinde elde edilen sayısal verilere göre 18 yaş ve üzeri bireylerin %38'u kilolu, %15'inin de obez olduğu rapor edilmektedir (Kurt, Zoba, Ateş, & Set, 2019). Daha sonra elde edilen verilere göre ise 2016 senesinde 2 milyardan fazla bireyin aşırı kilolu olduğu saptanırken, 700 milyonun üzerinde obez birey olduğu bildirilmektedir (Faintuch J. Ve Faintuch S., 2019; Hu ve ark, 2020). Ülkemizde yapılan çalışmalara göre ise obezite oranının 30-35 yaşları arasında artış gösterdiği, 40-60 yaşları arasında ise diğer yaşlara oranla üst düzeylere çıktığı belirlenmektedir (Tam, Çakır, 2012). Obezite görülme olasılığının cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında erkeklerde %12, kadınlarda %16 olduğu rapor edilmektedir (Ertem, 2017). Bu verilerden yola çıkarak kadınların erkeklere göre obezite olma olasılığının çok daha fazla olduğu görülmektedir. Türkiye Obezite Araştırma Derneği (TOAD) tarafından yapılmış çalışmada da kişilerin %32'sinin normal BKİ içerisinde yer aldığı, %41'inin hafif şişman, %30'unun ise obez kategorisinde olduğu görülmektedir (Şengönül, Özay Arancıoğlu, Yıldırım Maviş, & Ergüden, 2019). Bulaşıcı olmayan hastalıkların ortaya çıkmasında etkili olan obezitenin kalp, karaciğer, böbrek gibi organlara ve vücuttaki sistemlere birçok olumsuz etkisi bulunmaktadır (Moran ve Shanahan, 2014). İnsülin direnci, diyabet mellitus, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, kanser, böbrek hastalıkları dahil olmak üzere birçok hastalığın nedeni olarak ortaya çıkarken aynı zamanda morbidite

ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu için ciddi bir sağlık problemi olarak görülmektedir (Motor, Keskin, & Dokuyucu, 2014; Çatak, Yıldırım Servi, & Memiş, 2021). Gıda sanayisinin gelişmesi, yeme alışkanlıklarının değişime uğraması ve gelir düzeylerinin artmasıyla gıdalara erişimin kolaylaşması kişilerin obezite olma olasılığını arttırmaktadır.

2.3. Etiyolojisi

Obezitenin birden fazla etkenli ve komplike bir etiyojiye sahip olduğu bildirilmektedir (KURT Ve ark.,2019 ; ÇATAK ve ark., 2021). Obezite; genetik yatkınlık, gelir seviyelerinin artması, bireylerin beslenme alışkanlıklarında meydana gelen değişimler, yeterli olmayan fiziksel aktivite durumu, uyku düzensizliği, stres, ilaç kullanımı gibi çevresel etmenler sonucu ortaya çıkmaktadır (Wright, Aronne, 2012). Bireylerin gen yapısı dolayısıyla genetik faktörler, genetik faktörlerden farklı olarak bireylerin çevresiyle ilişkili olduğu davranışları, kişilerin psikolojik durumları, sosyo-kültürel gibi birçok faktör hem tek başına hem de diğer faktörlerle bir araya gelerek obezitenin oluşumunda etki etmektedirler. Obeziteye sebep olarak gösterilen genler iki tip olarak ayrılmakta olup ikiye ayrılan genlerden biri daha enderdir ve obeziteye olan eğilimi göstermektedir. İkinci gen ise çok daha yaygındır ve obeziteye olan yatkınlığı arttırdığı bildirilmektedir. Diğerine göre daha sık rastlanılan ikinci grup gen ise kişilerin bedenlerindeki yağ dağılımını, metabolizma hızını, gıdaların etkisi, fiziksel hareket ve diyetlerin etkisini belirlediği görülmektedir (Ertem,2017). Obezitenin oluşmadan önceki süreçte kontrol edilmesinde etiyojik sebepler obezite kontrolünde önemli role sahip olduğu bildirilmektedir. En temel obezite sebepleri yanlış beslenme ve buna rağmen sedanter bir hayat tercih edilmesi olarak görülmektedir. En nihayetinde ise dünyada giderek artmakta olan bir obezite sorunu olduğu ve bu sorunun ne coğrafi bölge ne de gelir yapısı ayırt edilmeksizin giderek daha da hayati bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (Ertem, 2017).

Tablo 2. 3 Obezitenin oluşmasındaki başlıca risk faktörleri (Kurt, Zoba, Ateş, & Set, 2019)

Aşırı ve yanlış beslenme biçimleri	Gelir durumu
Yetersiz fiziksel aktivite	Genetik faktörler
Yaş	Psikolojik etkenler
Cinsiyet	Hormonal ve metabolik faktörler
Eğitim düzeyi	Yanlış diyet uygulamaları
Sigara ve alkol kullanımı	Kullanılan bazı ilaçlar

2.4. Obezite ve Yağ Dokusu İlişkisi

Obezitenin sebep olduğu hastalıkların patogeneğinde yalnızca beden kütlelerinin artması ile oluşan fiziksel sorunlar ve yanlış beslenme sonucu ortaya çıkan metabolik problemler değil, adipoz dokunun endokrin bir doku olarak insan vücudunun tümüne etki etmesinden de kaynaklanmaktadır (Gürbüz, Yetiş, & Çelikcan, 2016). Adipoz dokudan üretilip salgılanan leptin, adiponektin ve adipoz dokudaki hücrelerden salgılandığı bilinen interlökin-6'nın visseral obezite ile bağlantılı olduğu görülmektedir (Zavalza- Gómez, Anaya-Prado, Rincón-Sánchez, Mora-Martínez, 2008; Kwon, Pessin, 2013). Obezitede adipokin seviyelerinde oluşabilecek farklılıkların metabolik sorunlarda kritik bir öneme sebep olabileceği belirtilmektedir. Obez bireylerde, plazma serbest yağ asidi seviyesinde belirli bir düzeyde artış tespit edilmektedir (Toprak, 2020). Obez kişilerde leptin, resistin, TNF α ve IL-6 plazma seviyeleri artarken aynı zamanda adinopektin seviyesinde azaldığı görülmektedir (Ergün,2003).

2.5. Obezite ve Hastalıklarla İlişkisi

Obezite birçok farklı sistemi etkileyerek çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır ve bu sistemler ve sebep olduğu hastalıklar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 2. 4 Obezitenin vücut sistemleri üzerindeki etkileri (Kurt, Zoba, Ateş, & Set,2019)

Kalp	KAH, kalp yetmezliği, ani ölüm, HT
Metabolik	İnsülin rezistansı, Tip 2 DM, dislipidemi, MetS
Hormonal	PCOS, regl bozuklukları, kısırlık
Kanser	Kolon, karaciğer, pankreas, erkeklerde prostat, kadınlarda meme, yumurtalık
Üriner	Nefrotik sendrom, proteinüri, obezite ile ilişkili glomerülopati
Gastrointestinal	Safra kesesi hastalığı, hepatosteatoz
Romatolojik	Osteoartrit, immobilite
Akciğer	Uyku apnesi, obezite – hipoventilasyon sendromu
Psikolojik ve Sosyal	Anksiyete ve depresyon sosyal dalgalanma, özgüvende azalma, sosyal yaşamdan zevk almama ve uzaklaşma,
Çeşitli	Cilt enfeksiyonları, selülüt,

2.5.1. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

Kardiyovasküler hastalıklar için obezite varlığı bir risk faktörü olarak görülmektedir (Perck, De Bacher, Gohlke ve ark., 2012). Obezite uyku apnesi, dislipidemi, hipertansiyon ve kan damarlarının daralması gibi durumlarla beraber kalbi etkileyerek kardiyovasküler rahatsızlıkların oluşma riskini arttırmaktadır. Obezitenin varlığıyla beraber koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve ani

ölüm gibi durumların ortaya çıkmasında bir ilişki tespit edilmektedir. Obez kişilerin kalp ve damar durumlarına bakıldığında kalp atım sayısında bir artma olmakla birlikte aynı zamanda mevcut kan miktarında ve kalp pompalanmasındaki artışın kalpte yüke sebep olmaktadır (Ertem, 2017).

2.5.2. Uyku Apnesi

Obezite durumu çok fazla ilerlemiş kişilerde uyku apnesi oldukça fazla görülmektedir. Uyku apnesi ile obezitenin birbirini tetikleyici özelliğe sahip olduğu görülür. Obezitenin uyku apnesine sebep olması bir yana uyku apnesinin sonucu olarak gelişen gündüz uykulu olma hali ve fiziksel aktivitenin minimum seviyede olması ise obezite ortaya çıkmasına ve ilerlemesine sebep olduğu bildirilmektedir (Ersoy, 2019). Obez kişilerin normal kiloya sahip kişilere göre dilleri daha büyüktür ve üst solunum yolunun ise diğerlerine oranla daha dardır. Bu durumların solunumu etkilemesi ve uyku apnesine sebep olduğu tahmin edilmektedir. Uyku apnesi hipertansiyonun ve kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasında etkin bir faktör rol almaktadır (Kalan & Yeşil, 2010).

2.5.3. Tip 2 DM

Obezite varlığında kişilerde karın içi yağlanması meydana gelirse karın bölgesindeki yağlanmayla beraber insülinin glikoz kullanmaması ve kana yeteri kadar yağ asidi salınmaması gibi durumlar ortaya çıkmaktadır. Obezite varlığında insülin direnci gelişir ve pankreastaki beta hücrelerinin harabiyeti ve bozukluğu da bu duruma eşlik ettiğinde kan glukoz düzeyleri kontrol edilememektedir. Beta hücrelerinde meydana gelen anormal fonksiyon durumları Tip 2 diyabetin oluşmasına yol açmaktadır.(Reaven, 2002; Kahn ve Flier, 2000; Gizlici ve Çatak, 2019). Obez kişilerde diğer kişilere göre yağ kütlesi çok daha fazla olmakla birlikte dolaşımlarında yüksek düzeyde serbest yağ asitleri (SYA) olduğu buna bağlı olarak da insülin direncinin oluştuğu görülmektedir (Savage vd., 2007). Adipoz dokudan salgılanmış olan hormonların işlevlerinin bozulması da insülin rezistansına etki etmektedir. Obezite varlığında adipoz dokudan makrofajların bir yerden bir yere geçişi daha rahat olur ve inflamatuvar hücreler ortaya çıkar, bu durumun sonucunda ise β hücrelerinde

ciddi değişimler meydana gelir. Bu değişimler uzun vadede kronik inflamasyonun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.

2.5.4. Dislipidemi

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)>130 mg/dL, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)<40 mg/dL ya da trigliserit (TG)>200 mg/dL gibi parametrelerin bir veya çok daha fazlasının bir arada olmasıyla dislipidemi ortaya çıkmaktadır (Kılınçarslan, Şahin, 2019). Hiperinsülinemi ve obeziteye bağlı olarak organlarda oluşan adipoz dokudaki yağ asitlerinin artışıyla beraber karaciğerde VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein)'nin üretilmesi artmakta olduğu görölmür. Bu duruma bağlı olarak TG ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) seviyesi artış gösterirken HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) seviyesi düşmektedir (Kalan & Yeşil, 2010).

2.5.5. Polikistik Over Sendromu (PCOS)

Polikistik over sendromu (PCOS) olan kişilerde adet düzensizliği, androjen seviyesinde artış, fazla tüylenme, overlerde çoklu kistin olması, sivilcelenme belirtileri ile birlikte ortaya çıkmaktadır (Kalan & Yeşil, 2010). PKOS'lu kadınların %35-75'inde obezite varlığının mevcut olduğu görölmektedir (Vrbikova, Haine, 2009). PCOS'LU kadınlarda bu hastalığa ek olarak insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diabetes mellitus, kalp ve damar hastalıkları ve aynı zamanda psikolojik rahatsızlıklar gibi farklı hastalıkların oluşmasına yol açmaktadırlar. PCOS'un patofizyolojisinde obezitenin çok önemli bir yer tutabileceği yapılan çalışmalarla da kanıtlanmıştır ve aynı zamanda yağ dokusundan salgılanan leptin ve adiponektinin de bu hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı söylenmektedir (Kılıç, 2020).

2.5.6. Kanser

Obezitenin bir diğer sebep olduğu hastalık ise kanserdir ve kolon, özafagus, rektum, safra kesesi, over, ve meme kanserleri ile ilişkilili olduğu görölmektedir (Yıldırım, 2018). Cinsiyetlere göre kanser türleri değişiklik göstermekte olup obezite durumunda erkek bireylerde kolon, rektum, prostat kanseri riski artış gösterirken kadın kişilerde

ise rahim, meme ve over kanser riskinin ortaya çıkma olasılığı daha çok olmaktadır (Kalan & Yeşil, 2010).

2.6. Obezite Tedavi

Obezite hastalığının tedavisinin en önemli hedefi, obezitenin sebep olduğu morbidite ve mortalite risk oranını azalmasını sağlamak, kişiye doğru beslenme alışkanlığı kazandırarak hayat standartını daha iyi yerlere getirmektir (Martin, Mani, Mani, 2015). Obezitede tedavi olarak farmakolojik tedavi, tıbbi beslenme tedavisi ve kişilerin davranışlarını değiştirmesini sağlamak amacıyla fiziksel aktivitenin varlığıyla beraber davranış değişikliği tedavisi uygulanmaktadır (Kurt, Zoba, Ateş, & Set, 2019). Beden ağırlığının 6 aylık gibi bir süreçte %10-15 azalması hastalık sebebiyle ortaya çıkan başka sağlık sorunlarının da önlenmesi ve iyileştirilmesi açısından çok önemli bir fayda sağladığı bildirilmektedir. Kullanılan tedavilerin birbirini desteklediği ve etkinliklerini arttırdığı görülmektedir (TEMD, 2018; Ozano, Scott,2004).

2.7. Yağ Dokusu

Yağ dokusu bir diğer adıyla adipoz doku, yalnızca yağ depolayan adipositlerden meydana gelen bir depo olmamakla birlikte aynı zamanda hormonlar salgıladığı için fazla sayıda fizyolojik sürece etki eden bir doku olarak tanımlanmaktadır. Besinlerden sağlanan ihtiyaç fazlası enerjinin vücutta depolanma biçimi adipoz dokunun en temel görevi olmaktadır. Depolama işlevini yerine getirirken glukozun yağ asidi şeklinde sentezlenmesi veya yağ adisi ve proteinlerin birleşerek oluşturduğu lipoproteinler ile taşınan lipitleri depolaması ile gerçekleştirmektedir (Jacobi, Stanya, Lee,2012). Temel depolama işlevinin yanında adipoz doku yağda eriyen vitaminler olan A, D, E, K vitaminlerinin karaciğerde depolanması, olası darbelere karşı vücuda fiziksel koruma sağlaması, aynı zamanda vücutta ısı termoregülasyonunu sağlaması da bilinen diğer görevleri arasında yer almaktadır (Cesur, Gökçimen, 2012; Ergün, 2003).

2.8.Adipokinler

Adipokinler, adipoz dokusundan salınan, metabolik olaylarda rol alan ve hücreler arası sinyal taşıyan protein yapıları moleküllere denilmektedir. Adipokinler bireylerin vücudunda enerji metabolizmasında, insülin aktivitesinde, yağ ve glukoz metabolizmasında ve kan basıncında da etkili olarak rol oynamaktadırlar (Lee, Lee, Choue, 2013). Adipokinler; enerji metabolizması ve immün sistemde aktif olanlar, pro- inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve anti inflamatuvar sitokinler olarak kategorize edilebilmektedir (Motor, Keskin, & Dokuyucu, 2014). Leptin, adiponektin, interlökin- 1, interlökin- 4, interlökin- 6, TNF- α adipoz dokudan salınan adipokinler olarak bilinmektedir. Adiponektin, leptin, tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-6 gibi adipokinler adipoz doku enerji metabolizmasında etkin bir şekilde görev almaktadır (Cesur & Gökçimen, 2012). Obezite, metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların komplikasyonları ile adipoz dokusundan salgılanan adipokinler arasında bir ilişki olduğu görülmektedir.



Şekil 2. 1 Visseral adipoz dokunun Metabolik Sendrom gelişimindeki moleküler etkileri (Turgeon, Carl, Maki, Mandelsohn, Wise, 2006)

2.8.1. Leptin

Leptin, BYD'nun adiposit hücrelerinden ve az da olsa KYD'ndan salgılanarak bireylerde iştah ve enerji dengesini düzenlerken aynı zamanda adipoz dokunun büyümesinin kontrolünü sağlamaktadır (Campfield, Smith ve ark.,1995; Farr, Fiorenza ve ark., 2014). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre obezitenin kontrol altına alınmasında leptinin çok önemli bir etkisinin olduğu bildirilirken obez kişilerin kan değerlerine bakıldığında kişilerin birçoğunun leptin düzeyinin yüksek olduğu görülmektedir (Vazquez-Vela, Torres, Tovar, 2008). Açlık, tip I DM ve diyet gibi durumlarda depolanmış yağ seviyelerinin azalmasıyla beraber leptin düzeylerinin de azaldığı ve buna bağlı olarak bireylerin enerji harcamasının azalmasına yol açarken açlık hissini uyardığı bildirilmektedir (Farr, Fiorenza ve ark., 2014). Kिलolu ve obez bireylerin kan seviyelerine bakıldığında leptin düzeylerinin sürekli olarak yüksek olması leptin direncine sebep olduğu ve leptin direncinin ise kişilerde iştah kontrolünü sağlayamama, aşırı besin tüketimine ve vücutta yağ depolanmasına yol açmaktadır. Erkek ve kadın obez bireylerde leptin seviyesi ile BKİ arasında pozitif korelasyon olduğu rapor edilmektedir (Koerner, Kratzsch, Kiess, 2005).

2.8.2. Adiponektin

Adiponektin visseral yağ dokusunda üretilen bir hormon olduğu bildirilmektedir. Beden kütle indeksi, insülin, insülin rezistansı, leptin ve yağ dokusu artışı ile ters ilişkili olmakla birlikte aynı zamanda adiponektin seviyelerinin ağırlık kaybı ile birlikte bir artış söz konusu olmaktadır (Dhakal Acharya, 2011). Glukoz ve lipit metabolizması, insülin hassasiyeti ve besin alımında etkili olduğu bilinen adiponektin aynı zamanda anti inflamatuvar özelliği ile makrofajlarda sitokin sentezine yardım eder ve inflamasyona karşı koruduğu bilinmektedir (Lee H., Lee Is., Choue, 2013). Diyabet mellitus, metabolik sendrom, hipertansiyon ve bilinen kardiyovasküler hastalıklar gibi obeziteye bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklarda adiponektin düzeylerinin etkisinin önemli olduğu bildirilmektedir (Gürbüz, Yetiş, & Çelikcan, 2016).

2.8.3. TNF alfa (TNF- α)

TNF- α , makrofaj ve monositler tarafından elde edilen aynı zamanda T lenfosit, mast hücreleri ve nötrofil gibi hücrelerin üretilmesinde de etkisi olan bir glikoprotein olarak bilinmektedir (Çayakar, 2018). İskelet kasında ve adipoz dokuda insülin direncine sebep olmaktadır (Lorenzo, Fernandez-Veledo ve ark.,2008). Diğer adipokinlerle de ilişkili olup TNF- α , adiponektin seviyesini azalmasına neden olurken leptin seviyesinin de artmasına neden olur. Yapılan çalışmadan TNF- α 'nın etkisinin obezite, insülin ve leptin seviyeleri ile ters ilişkili olduğu görülmüştür (Romanatto,Roman ve ark., 2009; Hotamisligil, Shargill ,Spiegelman, 1993).

2.8.4. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6, monoblastlar, fibroblastlar ve adipoz dokuda bulunan damarlardan sentezlenmektedir. Adipoz doku, inflamasyon durumu ortada yokken bile IL-6 sentezlenmesinin %20-35'inden sorumlu olmaktadır. Obez olan kişilerde yağ kütlelerinin azaldığında, IL-6 seviyesinin de azaldığı görülmektedir (Toprak, 2020). Diğer adipokinlerle bağlantılı olup onların üzerinde düzenleyici bir etkisi bulunmakta ve adiponektin seviyesini azalttığı bilinmektedir (Bruun, Lihn, Verdich,2003).

2.9. Türleri ve Fizyolojisi

Adiposit, lökosit, makrofaj ve fibroblast hücreler bir araya gelerek adipoz dokuyu oluşturmaktadırlar. Vücutta iki farklı çekit adipoz doku vardır ve bunlara beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) adı verilmektedir. İnsan vücudunda en büyük adipoz doku beyaz yağ dokusu olmakla birlikte beyaz yağ dokusu (BYD), içerik olarak büyük yağ damlasından oluşur ve ana görevi sağlığın korunması olarak bilinmektedir (Gilsanz, Smith, Goodarzian, Kim, Wren, Hu, 2012). BYD içeriğinde bulunan yağ damlasının boutuna göre büyüklükleri değişebilir özelliindedir aynı zamanda hücre hacminin yaklaşık %85'inden fazlasını trigliserit oluşturmaktadır (Gilsanz ve ark., 2012; Saely ve ark., 2010 ; Saito, 2013)

BYD lipoliz olayını gerçekleştirerek serbest yağ asitlerini ve gliserol üretimine katkı sağlamaktadır. Obezite olan kişilerdeki BYD'nin artmasının sebebi proinflamatuvar ilişkili olduğu görülmektedir (Çınar, İlhan, & Tengilimoğlu Metin, 2022) . Beyaz yağ

dokusundaki mitokondri zayıf ve aynı zamanda miktar olarak değişkenlik göstermektedir (Mermer & Acar Tek, 2017). Bozulmuş olan mitokondri faaliyetlerinin obeziteye sebep olabileceği ve obezitenin var olduğu durumlarda mitokondri biyogenezinin değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir (Boudina, Graham, 2014; De Pauw Ve Diğerleri, 2009). Aynı zamanda obez olan kişilerin beyaz yağ dokusundan yer alan mitokondri DNA'sının azaldığı bildirilmektedir.

Kahverengi yağ dokusu (KYD), çok fazla miktarda olup çapları değişkenlik göstermekte ve minik lipit damlacıkları ve multiloküler adipozit içerdiği bilinmektedir (Saito, 2013; Medina Gomez, 2012). KYD'nun en elzem olan organeli mitokondri olup büyük, geniş, küre şeklinde ve çok sayıda bulunmaktadır. KYD küçük memelilerde özellikle yeni doğan bebeklerde çok fazla bulunmakla birlikte KYD'nun en önemli özelliği vücudun gerekli olan ısıyı sağlamaktır (Poher ve ark., 2015; Betz, Enerbäck, 2015). Temogenezis ile ısı üretme özelliğine sahiptir ve soğukta hayatta kalmamıza olanak sağlamaktadır. KYD'nun renginin kahverengi olmasının asıl nedeni çok fazla miktarda mitokondriye sahip olmasından ve yapısındaki fazla damarlanmadan kaynaklanmaktadır (Saely, Geiger, Drexel, 2010). Uncoupling protein1 (UCP1), KYD'nun proteini olup enerjinin harcanmasına olumlu olarak yarar sağladığı bilinmektedir (Saito, 2013; Timmons ve ark., 2007). Yağ hücrelerinde glikoliz evresiyle birlikte glikozdan meydana gelen pirüvik asitten aynı zamanda β -oksidasyon reaksiyonları ile yağ asitlerinden asetil CoA meydana gelmektedir. Krebs çemberinde asetil gruplarından bir dizi olay gerçekleştikten sonra KYD'nda vücuda lazım olan enerji ATP olarak ortaya çıkarken KYD'nda ısı ortaya çıkmaktadır (Mermer & Acar Tek, 2017). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre bireylerde bulunan KYD'nun, vücudun soğuk havayla temas halinde hızlı bir şekilde aktif hale gelebilerek ısının korunmasında ve enerji harcanmasında bir artış gözle görülürken, kişilerin yaşlanmasıyla beraber miktarının ve işlevinin azaldığı ve beden kütle indeksi ile ters ilişki içerisinde olduğu belirlenmektedir (Börkür Uysal, ve ark., 2017).

2.10.Yağ Dokularının Gelişimi

Gelişimleri anne karnından itibaren başlamakla beraber kahverengi yağ dokusu beyaz dokusuna göre çok daha önce oluşmaya başlar BYD doğum gerçekleşikten sonra giderek artmaya başlamaktadır (Saely, Geiger, Drexel, 2010). Yapılan çalışmaların ışığında kahverengi yağ dokusunun kas hücreleri ile ortak yönleri olduğu ve aynı kökten gelebileceğini ortaya çıkmaktadır (Seale,Bjork,Yang ve ark., 2008). Kahverengi yağ dokusuna etki eden faktörler hormonlar, soğukla etkileşim, egzersiz gibi bunların varlığı ve etkisiyle beraber yetişkin kişilerin beyaz yağ dokusunda kahverengi yağ hücrelerinin gelişebileceği bildirilmektedir. Bu yapılan çıkarımlar sonucunda kahverengi yağ dokusunun gelişimi, ilaçlarla etkileşimi veya beslenmeyle birlikte enerji harcanmasını arttırarak obezite için uygulanması mümkün olan bir tedavi metodu olduğu öngörülmektedir (Kim ve ark., 2016; Timmons ve ark., 2007).

2.11. KYD ve BYD Yapısındaki Farklılıklar

Kahverengi yağ dokusu beyaz yağ dokusuna göre daha fazla enerji harcarken beyaz yağ dokusu daha çok yağ depolama eğiliminde olduğu görülmektedir (Silvester, Aseer, Yun, 2019). Kahverengi yağ dokusu ve beyaz yağ dokusu arasında belirgin bir biçim farklılığı söz konusu olmaktadır (Betz, Enerbäck, 2015). Kahverengi yağ dokusunda birden fazla yağ damlacıkları olup iç membranında fazla sayıda mitokondri bulunur kahverengi yağ dokusunu beyaz yağ dokusundan birçok yönüyle ayrılmaktadır. Beyaz dokusunda kahverengi yağ dokusunda olan çoklu yağ damlacıkları değil tek bir tane büyük yağ damlacığı içermekte olup beyaz dokusunda mitokondri sayısını ise kahverengi yağ dokusundan çok daha az olduğu rapor edilmektedir (Çınar, İlhan, & Tengilimoğlu Metin, 2022). Beyaz yağ dokusunun oksijene olan ihtiyacı kahverengi yağ dokusundan daha az olmasından dolayı içeriğinde daha az sayıda kapiller bulunduğu tespit edilmektedir.

Tablo 2. 5 Farklı iki yağ dokusunun karşılaştırılması (Saely, Geiger, Drexel, 2010).

	Beyaz Yağ Dokusu	Kahverengi Yağ Dokusu
Fonksiyonu	Enerji Depolama	Isı üretimi
Morfolojisi	Tekli yağ damlacıkları	Çoklu küçük vakuoller
	Değişken miktarda mitokondri	Bol miktarda mitokondri
Karakteristik Proteini	Leptin	UCP-1
Yaşla İlgili Etkileri	Toplam vücut ağırlığına göre yaşla artar	Yaşla birlikte azalır.

2.12. Yağ Dokusu ve AGE

Ağırlığın artmasıyla beraber yağ dokusu da buna paralel olarak artış göstermekte ve artan serbest yağ dokusu da karın içi yağlanmaya neden olmaktadır. Bu artışla beraber kişilerde insülin direnci, hipertrigliseridemi gibi durumlara yol açmaktadır (Cheung, Sanyal, 2010). TNF- α ve IL-6' nın serbest yağ asitlerinin lipoliziyle beraber artmasına ve insülinin kullanılmasını engelleyerek insülin direncine yol açtığı tahmin edilmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresinde bu olayda etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Öztürk, 2011).

Glikasyon olayının sürecinde ve sonrasında oluşan ileri glikasyon ürünleri, Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kemik erimesi gibi birçok rahatsızlığın ve hastalık komplikasyonlarının meydana gelmesine yol açmaktadırlar. Hastalıkların patogeneğinde obezite yer almaktadır ve dolaylı olarak obezite yani kişilerin vücudundaki artmış fazla yağ dokusu ileri glikasyon ürünlerinin oluşmasına zemin hazırlamaktadırlar (Kırdar Öztürk, 2019).

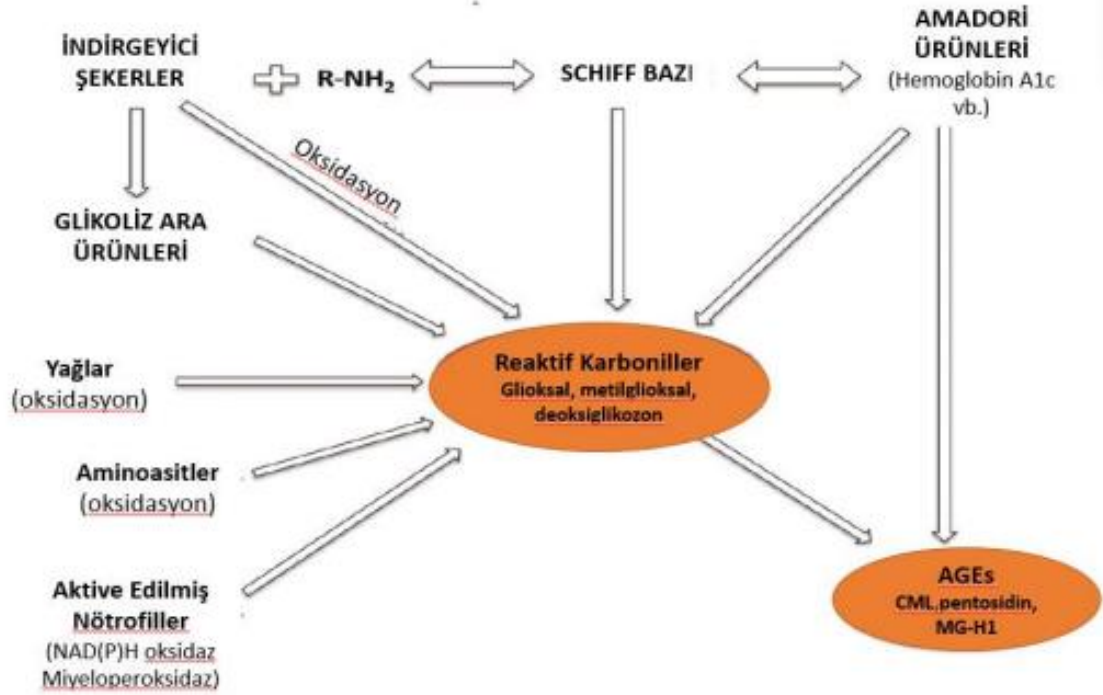
2.13. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

İleri glikasyon son ürünleri (AGE) 1913 senesinde Maillard tarafından yediğimiz gıdalarda meydana gelen kahverengileşme tepkimesi olarak ifade edilmekte olup AGE'lerin içeriğine bakıldığında şekerler, lipitler, proteinler ve nükleik asitlerden oluşmaktadır (Maillard, 1912; Singh, Barden, Mori & Beilin, 2001). Bu bileşikler non-enzimatik farklı yoldan normal metabolizmanın işleyişi sonucu olarak endojen olarak meydana gelirken aynı zamanda sigara içmek gibi zararlı davranışlar ve yediğimiz besinlerin sonucunda ekzojen olarak oluşmaktadır (Sharma ve ark., 2015). Bireylerin vücudunda toplam AGE miktarı hem endojen olarak üretilen AGE hem de ekzojen olarak üretilen AGE miktarının toplamı şeklinde ifade edilmektedir (Prasad ve ark., 2019). İnsanların vücudunda endojen ve ekzojen olarak biriken AGE kardiyoovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, kanser ve obezite gibi birçok hastalığın oluşmasında direkt veya indirekt olarak ilişkili olmakla birlikte AGE'ler sağlıklı kişilerde belirli dozlarda kalırken diyabetli, kalp hastası, nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde ise istenilen düzeylerin çok daha üzerinde olduğu görülmektedir (Demirer ve Yardımcı, 2021). Yüksek seviyelerde AGE'ler oksidatif strese ve inflamasyon oluşmasına neden olurken yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre AGE'lerin varlığında ROS artmaktadır bu da birçok hastalığın oluşmasına sebep olur aynı şekilde oksidatif stres varlığında da AGE'ler meydana gelerek birbirleriyle kısır döngü içerisinde oldukları görülmektedir (Himmelfarb, Stenvinkel, Ikizler, Hakim, 2002). AGE'ler normalde bir anda oluşmayıp bir dizi aşamalar sonucunda meydana gelmekte ancak bu süreç sanıldığı kadar hızlı olmamaktadır (Vlassara, Uribarii, 2004). Diyet kaynaklı olan AGE'lerin toplam AGE miktarına olan katkısı endojen olarak meydana gelen AGE'lerden çok daha fazla olduğu düşüncesi üzerinde durulmaktadır (Henle, 2003; Nowotny ve ark., 2018). Yüksek kan şekeri ve oksidatif stresin artmasıyla AGE'lerin endojen olarak meydana gelmesi belirgin ölçüde arttığı görülmektedir (Erim, 2019). Sigara ve tütün içeren ürünlerin kullanılması ve AGE miktarının fazla olduğu ürünlerle beslenmesi AGE'ler ekzojen olarak artmaktadır (Vlassara ve ark., 2008). Canlı organizmalarda AGE'ler makrofajlar tarafından ortadan kaldırılabilir lakin hem dokulardaki hem de kandaki seviyeleri çok artarsa bu durum hastalıkların meydana gelmesine yol açmaktadır. AGE'lerin hastalıklara sebep olması vücuttaki proteinlerle normalden daha farklı bir bağ kurarak proteinlerin yapısını bozar ve işlevlerini yerine

getiremeyecek duruma getirir ve buna bağlı olarak hastalıklar oluşmaktadır (Uribarri ve ark., 2010).

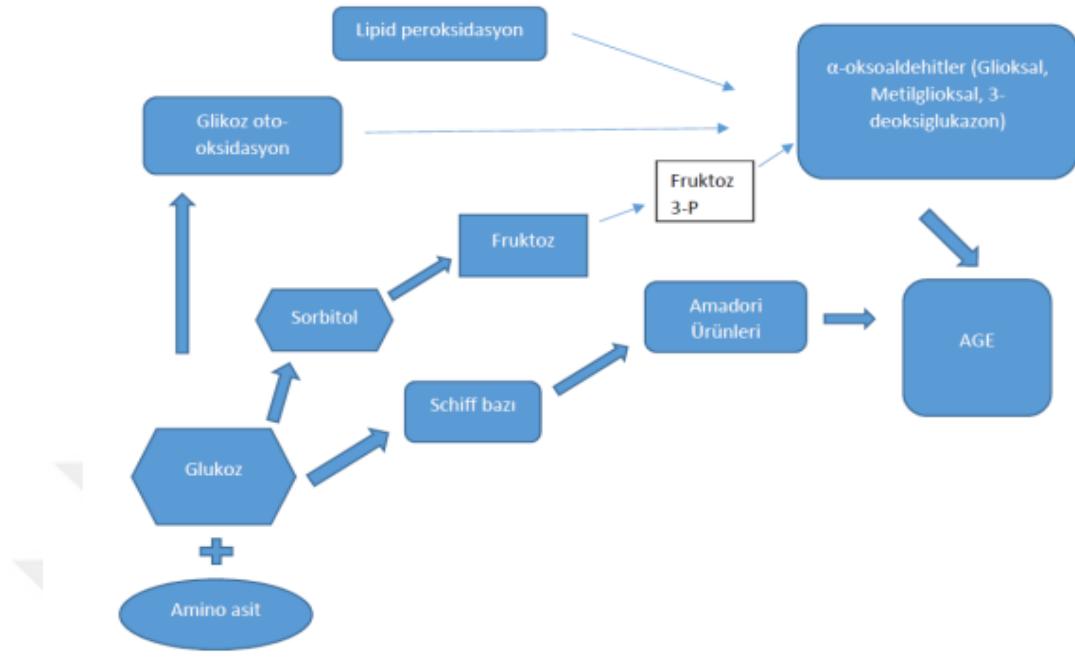
2.14 AGE'lerin Oluşum Mekanizmaları

İleri glikasyon son ürünleri Maillard tepkimesi sonucu oluşuyor olsa da bununla birlikte aslında AGE'lerin ortaya çıkmasında çok daha karışık ve uzun bir süreç olduğu görülmekte olup AGE oluşumunun asıl olayı Maillard reaksiyonu birden fazla aşamada gerçekleşmektedir. (Vlassara ve Uribarri, 2004). Glikasyon reaksiyonunun ilk aşamasında şekerin karbonil grubu ile protein, yağ ya da DNA'daki bir amino grubunun tepkimeye girmesiyle başlamakta ve aynı zamanda proteinlerde bulunan histidin, lizin ve arjinin gibi aminoasitlerin glikasyon reaksiyonuna daha duyarlı olduğu bilinmektedir (Kılınç, 2011). Bu tepkimede şeker grubu herhangi bir enzim tarafından katalizlenmezse eğer buna enzimatik olmayan glikasyon adı verilmektedir (Aronson, 2003). Reaksiyon sonucunda su ile birlikte Schiff bazı ara ürününün oluştuğu gözlenmekte ve schiff bazı ara ürününün ortaya çıkmasının kişilerin vücudundaki glikoz yoğunluğuna bağlı olduğu bildirilmektedir (Demirel ve Yıldırım, 2018). Bir sonraki aşamada ise ortaya çıkan Schiff bazı belirli bir süre içerisinde bazı tepkimelerin sonucu olarak çok daha kararlı bir hale gelmekte olup bu ara ürünün kararlı hale gelmesiyle Amadori ürünlerine ve ketoamine dönüştüğü görülmektedir (Yalınız, 2021). Amadori ürünleri oluşurken bir daha geri dönüşümü olmayacak şekilde meydana gelirler ve amadori ürünlerinin oluşması sırasında yüksek düzeyde reaktif ara karbonil gruplarında metilglioksalın ve başka ürünlerin birikim yaptığı tespit edilmiş olup bu birikim karbonil stres olarak isimlendirilmektedir (Suzuki ve ark., 1999).Glikoz yoğunluğundan bağımsız olacak şekilde Amadori ürünleri en son aşamada çok daha yavaş ve daha karışık oksidasyon ve dehidrasyon olaylarıyla dikarbonil bileşiklerine ve hemen ardından AGE'nin öncül bileşenleri olan glioksal ve metilglioksal dönüşür ancak bu süreç hemen gerçekleşmemekle birlikte günler veya haftalar veya çok daha uzun süreler sonucunda meydana gelmektedir (Bierhaus, ve ark., 1998; Luevano-Contreras, Novakofski, 2010; Ulrich, Cerami, 2001).



Şekil 2. 2 AGE oluşumundaki farklı yollar (Parmaksız, 2011)

Diyabet hastalığında kişilerin vücutlarında oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Bu oksidatif stresle birlikte şeker ve yağların oksidasyonu ile birlikte gliksal (GO) , metilgliksal (MGO) ve başka ürünlerin oluşmakta olup bu dikarbonil bileşiklerin oluşması ileri glikasyonun oluşmasının Maillard reaksiyonundan bağımsız olarak gerçekleşen bir diğer yol olarak gösterilmektedir (Turk, 2010). AGE'ler glikoz otooksidasyonu, yağların dikarbonillere peroksidasyonu ve polyol yolu ile Maillard reaksiyonundan bağımsız olarak oluşabilmektedir (Uribarri & Tuttle, 2006). Glikasyon reaksiyonunun en güçlü ajanının metilgliksal olduğu görülmektedir (Song ve diğerleri., 2012). Antioksidan sisteminde meydana gelen bozulma ve reaktif oksijen türlerinde artış görülmesi oksidatif stres olarak adlandırılır ve oksidatif stres varlığında kronik hastalıklar oluşabilmekle birlikte AGE'lerin artmasına da yol açmaktadır (Himmelfarb, Stevinkel, İkizler, Hakim, 2002). Diyet kaynaklı yani besinlerden aldığımız AGE'lerin oksidatif stresi ve sitokinleri arttırdığı, antioksidan kaynakları baskılayıp işlev bozukluğuna neden olmakta ve aynı zamanda diyet kaynaklı AGE kanda serbest halde dolaştığı ve dokularda birikme yapmadığı gözlenmektedir.



Şekil 2. 3 AGE oluşum mekanizması (Andrade, 2016)

2.15. AGE Türleri

Esmerleşme tepkimesi yani Maillard reaksiyonu sonucu ortaya çıkan ve proteinlerle bağ kurabilen homojen olamayan ve kompleks moleküller olduğu bilinmektedir. Heterojen ve kompleks bir yapıda olması AGE'lerin oluşumunda birden fazla mekanizmanın yer almasından kaynaklandığı öngörülmektedir (Yalınız, 2021). N-karboksimetil lizin (CML), Nkarboksietil lizin (CEL) ve pirralin yapısı belli olan AGE'lerden olarak sayılabilmektedirler (Nowotny ve ark., 2015). Gliksal (GO) ve metilgliksal (MGO) ürünleri, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) öncülleri olarak gösterilmektedir.

Kimyasal özelliklerine bakıldığında AGE'ler 3 ayrı gruba ayrılırlar. Bunlar:

1. Vesperlizin ve pentosidine gibi floresans çapraz bağ yapan ileri glikasyon son ürünleri
2. Glucosepane ve metilgliksal lizin dimeri (MOLD), gliksal (GO), metilgliksal (MGO) gibi non-floresans çapraz bağ yapan ileri glikasyon son ürünleri

3. N- Karboksimetil lizin (CML) , pivalin gibi çapraz olarak bağ yapmayan ileri glikasyon son ürünleri olarak sıralanabilmektedir (Sevilla ve ark., 2016).

GO ve MGO glikoz otooksidasyonu, yağ peroksidasyonu ve polyol yolu gibi mekanizmalardan oluştuğu bilinmektedir (Uribarri & Tuttle, 2006). Lizin aminoasidi ile gliksal tepkimeye girdiklerinde N-karboksimetil lizin (CML) oluşmakta yine aynı şekilde metilgliksal ile lizin aminoasidi tepkimeye girdiğinde ise Nkarboksietil lizin (CEL) oluştuğu görülmektedir (Çintesan vd., 2022; Yaman vd., 2021).

2.15.1 Gliksal (GO)

Gliksalin özellikleri sarı renkte olması, hidratlar oluşturabilmesi ve likit olarak bulunan en küçük dialdehit olarak sıralanabilmektedir (Vistoli vd., 2013). Kızartma, kavurma, sigara gibi ekzojen durumlar sonucu da oluşmaktadırlar (Degen, Hellwig & Henle, 2012). Endojen oluşum sürecine bakıldığında ilk olarak Maillard tepkimesi gerçekleşikten bir süre sonra GO ve MGO gibi ürünler meydana gelmektedir (Zhang vd., 2021). Bir sonraki aşamada ise Amodori ürünlerinin otooksidasyonu ile oluştuğu kısım olarak söylenmekle birlikte yağ peroksidasyonun yalnız başına gliksal ürettiği bildirilmektedir (Erdoğan, 2021).

2.15.2. Metilgliksal (MGO)

2-oksopropanal olarak da isimlendirilen MGO kalıcı ve çok net bir kokuya sahip olmakla birlikte aynı gliksal gibi sarı renkte ve likit formda olduğu söylenebilmektedir (Humans, 1991). Gliksalda olduğu gibi sigara, duman gibi faktörler sonucu oluşabilmekte ve besinlerin pişirme ve fermentasyon gibi yöntemler kullanıldığında ise MGO miktarında artma olduğu rapor edilmektedir (Nemet, Varga-Defterdarović, 2007). Glikoliz Aşaması MGO'nun oluşmasına yol açtığı bildirilmektedir.

2.16. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Sindirim, Emilim Ve Atılması

Bilinen birçok hastalığın nedeni olmasıyla birlikte diyetsel kaynaklı olan AGE'lerin vücutta gerçekleşen emilim sürecini ve metabolizmasını iyi bir şekilde kavramak hastalıklara nasıl etki ettiğini anlamak için çok hayati bir önem arz etmektedir. Yapılan

çalışmalardan anlaşılacağı üzere diyetsel kaynaklı yani endojen AGE'lerin dolaşımında var olan AGE'lerle birlikte toplam AGE miktarına etki ettiği çok net bir şekilde görülmektedir (Sevilla, Contreras, ve Novakofski, 2016). Gıdalardan elde edilen AGE'ler vücudumuzda diğer öğeler gibi bağırsaklardan emilir ve bağırsaklardan emilen AGE'ler doku ve hücrelerde birikme yapmaktadır. Aynı şekilde AGE'lerin yaklaşık olarak %8-10'u dolaşımdan emildiği bildirilmektedir (Erim, 2019). İdrar ve dışkı şeklinde atılan AGE'lerin yalnızca üçte birinin atıldığı tespit edilmektedir ve dolaşımdan emilen AGE'ler vücudumuzda 3 güne kadar kalmaktadır (He ve ark., 1999) Kişilerin vücuttan AGE'leri atması idrar yoluyla gerçeklemekle beraber vücudumuzda ne kadar AGE biriktiği bilgisine de buradan ulaşılabilmektedir. Diyetsel kaynaklı AGE'lerin (dAGE) atılım miktarları kendi içlerinde değişkenlik göstermekle birlikte bu değişkenliğe kişilerin sahip oldukları hastalıklarda önemli ölçüde etki etmektedir. Kişilerin idrarındaki atılımın azaldığında bireylerin diyabet ve böbrek hastası olabileceği düşünülmektedir (Erbersdobler ve Faist , 2001; Koschinsky , vd., 1997).

2.17 Hastalıklarla İlişkisi

Vücutta endojen ve ekzojen yollarla biriken AGE bazı hastalıkların oluşmasına neden olduğu bilinmektedir. AGE tüketiminin artmasına bağlı olarak hastalıkların oluşması arasında bir anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Clarke ve ark., 2016; Luevano-Contreras, Chapman-Novakofski, 2010). AGE'ler vücudumuzda çok rahat bir şekilde birikmektedir ve bu birikmenin sonucunda AGE miktarı normal düzeylerin üzerine çıktığında hastalıklar meydana gelerek sağlığı tehdit etmektedir. Elde edilen bilgiler ışığında AGE'lerin idrardaki atılımları farklılık göstermekte olup böbreklerin işlevlerini tam olarak yerine getiremediği durumlarda örnek olarak böbrek hastası olan kişilerde AGE atılımını oldukça azalmakla beraber vücutta normalden çok daha fazla birikme yapmaktadır (Coughlan ve ark, 2011; Schwenger ve ark., 2006; Vlassara, Uribarri, Cai, Striker, 2008). Bu üst seviyede birikme sonucu hücre ve dokularımız fazlaca AGE'ye maruz kalırken bundan kaynaklı olarak kişilerde diyabet, kanserler, obezite, karaciğer ve böbrek hastalıkları, PCOS ve dejeneratif hastalıklar gibi kronik birçok hastalık ortaya çıkmaktadır (Vlassara ve Uribarri, 2014).

2.17.1. Obezite

Obezite kişilerde yağ dokusu miktarının artmasıyla meydana gelen bir durum olmakla birlikte obezite durumlarında vücutta ROS miktarının arttığı görülmektedir (Vlassara ve Stricker, 2011). Obezite varlığında AGE miktarının arttığı ve artan AGE miktarının da obezite ve diğer hastalıklara yol açarak aralarında bir kısır döngü olduğu öngörülmektedir. AGE'ler hem hücre düzeyinde hem de dokuda bozuklara sebep olan bir tür oksidan sınıfında yer almaktadır. AGE'ler aynı zamanda oksidatif strese bağlı olarak meydana gelmektedir (Gupta, Uribarri, 2016). Yapılan çalışmaların birinden elde edilen sonuçlara göre metabolik sendroma sahip obez kişilerde AGE'lerin seviyesinin yüksek olduğu görülmektedir (Kellow ve Savige, 2013). AGE seviyelerinin yüksek olmasının sebebi olarak obez kişilerde normal kişilere göre insülin direncinin ve oksidatif stresin artmasına bağlı olarak AGE miktarının artması olarak tahmin edilebilmektedir. Obez çocukların tip 2 diyabete yatkınlığı normal çocuklara göre çok daha fazladır bunun nedeni diyet kaynaklarından elde edilen AGE'lerin insülinin üretildiği β hücresine negatif etkisi olarak bildirilmekte ve AGE'lerin glikoz metabolizmasına olumsuz olarak etki edeceği şeklinde yorumlanmaktadır (Gupta ve Uribarri, 2016).

2.17.2 Tip 2 Diyabet

Yapılan birçok çalışmadan çıkarılan sonuçlara göre AGE'lerin düzeyi arttıkça kişilerde tip 1 ve tip 2 diyabet oluşma olasılığı da artar ve diyabet ve AGE arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmaktadır (Yılmaz & Karabudak, 2018). AGE'ler diyabetin bütün komplikasyonlarıyla direkt veya indirekt ilişki içerisinde olup bu komplikasyonların şiddeti ve ilerlemesiyle alakalı olduğu görülmektedir (Poulsen ve ark.,2013; Hwang ve ark., 2005; Aso ve ark.2000). AGE'lerin bilinen bir diğer kaynağı diyet kaynaklı AGE'lerdir. İnflamasyon ve oksidatif stresin var olması diyabet için oldukça önemli risk faktörleri olup AGE'lerle bağlantılı olduğu bilinmektedir (Chao, Huang, Hsu, Yin, Guo, 2010). Yapılan bir çalışmaya bakıldığında AGE içeriği düşük diyetle beslenmek inflamasyondan kaynaklı gerçekleşecek olan durumlarda azalma olduğu görülmektedir (Vlassara, Cai, Crandall, Goldberg, Oberstein, Dardaine, 2003). AGE içeriği düşük diyetle beslenen kişilerde insülin duyarlılığının arttığı ve inflamasyon belirtilerini de azalttığı rapor edilmektedir. Leptin ve adiponektin adipoz

dokudan salgılanan enerji metabolizması ve iştahlı ilişkili hormonlar olup birbirleriyle zıt şekilde çalışmakta olup bu önemli hormonlar AGE'lerle ilişki içerisinde (Poulsen, Hedegaard, ve ark., 2013; Uribarri, Cai ve ark., 2011). AGE içeriği düşük olan bir diyet AGE içeriği yüksek olan bir diyete göre damar fonksiyonunun daha sağlıklı olmasına ve endotel disfonksiyon belirtilerini düşürdüğü görülmektedir (Poulsen ve ark., 2013).

2.17.3. Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıkları diyabetin bir komplikasyonu sonucu ortaya çıkabildiği gibi diyabetten bağımsız olarak da meydana gelmektedir (Kratochvilova ve ark., 2011; Nakamura ve ark.,2009). AGE'ler böbrek hastalıklarıyla ilişkili olup AGE düzeyi arttıkça kişilerin böbreklerinde hasara sebep olup böbrek hastalıklarının ortaya çıkma olasılığı daha çok arttırmaktadır. AGE'lerin zaman içinde birikmesiyle birlikte özellikle böbrek hastası olan bireylerde AGE'lerin böbrekten arınmasının azaldığı ve metabolik olarak üretilen AGE'lerin de arttığı görülmektedir (Yılmaz,Karabudak, 2018). Yüksek AGE içeriği olan diyetler uygulandığında kişilerde oksidatif stresi ve inflamasyon belirtilerini de arttırdığı bildirilmektedir (Peppia ve ark., 2004; Vlassara ve ark., 2009). Uzun bir süre boyunca AGE serum konsantrasyonlarının artması sebebiyle kişilerde kronik böbrek yetmezliği gibi önemli bir hastalığın oluşmasına neden olmaktadır (Hudson ve ark., 2001).

2.17.4. Karaciğer Hastalıkları

İnsan vücudunda metabolik olayların ana kaynağı olarak görülen karaciğerin kronik hastalıkları önemli sağlık problemlerinden biri olarak görülmektedir (Yalınız, 2021). Obez kişilerin sayısının gittikçe artması, ilgili enfeksiyonların yayılımını kolaylaştıran faktörler, fazla alkol tüketimi karaciğer hastalıklarının oluşmasında etkin olarak rol almaktadırlar. Kronikolarak gelişen karaciğer hastalıklarının seyirleri genel anlamda birbirlerine benzemektedir (Horowitz vd., 2017). Alkolden bağımsız yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünyada yaygın olarak tanınan karaciğer hastalığı olduğu bildirilmektedir. Yakın zamanda, metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) olarak isim değişikliği önerilmiştir (Eslam vd., 2020). Hücre seviyesinde, oksidatif stres varlığıyla reaktif oksijeni (ROS) indükleyen AGE'ler

alkolsüz steatohepatit (NASH) ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Basta vd., 2004; Leung ve ark., 2016).

2.17.5. Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH, kalp ve kan damarlarıyla ilişkili rahatsızlıkları içermektedir (Akbulut, 2018). AGE'lerin bilinen proteinlerden olan kolajen ve diğer proteinlerle bağ yapması damarların fiziksel özelliklerini etki ettiği bilinmekle beraber AGE'ler kalp damar sisteminde önemli bir rol oynamaktadır (Yalınız, 2021). Damarlarda AGE'lerin bağlantı yapması ile birlikte atardamarlarda sertleşme meydana gelirken arterlerin tamponlama özelliği kaybetmesine neden olur (Greenwald, 2007). Uzun bir zaman fazla miktarda AGE'ye maruz kalındığında kişilerde damar sertliğine, miyokartta farklılıklara ve bağışıklık sisteminde önemli bir dengesizliğe sebep olarak gösterilmektedir (Kerkeni ve ark., 2014).

2.17.6. Yaşlılık

Normal yaşlanma evresinde, kişilerde AGE'lerin birikim yapması ve RAGE ile ilişkileri diyabet hastalığında olduğu gibi hem hücre hem de dokulara zarar verdiği bilinen önemli faktörlerden biri olarak bildirilmektedir (Yılmaz, Karabudak, 2018). Buna bağlı olarak yaşlılık evresinde glikasyonla birlikte yapıları değişim geçiren proteinler ve yağlar başta kalp ve damar sistemi olmak üzere birçok sistem ve dokuya zararı olduğu bildirilmektedir (Arı, 2008). AGE'lerin belli bir metabolizması olduğu bilinmekte ve bu metabolizmanın neticesinde meydana gelen parçalanma ürünleri böbrekler tarafından vücuttan atılmaktadır. Yaşlılık sebebiyle böbreklerin fonksiyonlarında bir kayıp söz konusu olmakta ve AGE'lerin metabolizmasından açığa çıkan ürünlerin böbrekten atılma hızının yavaşlamasıyla birlikte birikmektedir. Bu biriken ürünler geri dönüşümü olmayacak şekilde vücuttaki birçok organa zarar vererek işleyişlerinde bozulmalara yol açarlar (Suji, Savakami, 2004). Yaşlılık, oksidatif stresin artması buna bağlı olarak AGE'lerin ortaya çıkması ile ilgili bir evre olarak tanımlanabilmektedir. Oksidatif stresin varlığında proteinler yeterince onarılmaz, onarılmadığı gibi üstüne daha da hasar gördüğü için organlara ve sistemlere zarar vererek bozulmalara yol açmaktadırlar. Bu hasar alan proteinler erken yaşlanmaya sebep olmaktadır (Luevano-Contreras ve Novakofski, 2010). Yapılan

çalışmaların sonuçlarını derlediğimizde düşük AGE içeren diyet uygulandığında bireylerde insülin direncinin azaldığı, kalp ve damar hastalıklarında iyileşmeye yarar sağladığı, proteinlerin daha az hasara uğradığı anlaşılmaktadır. AGE'den kısıtlı diyetle beslenildiğinde hayvanlarda hayat süresinin arttığı saptanmaktadır (Stirban, Gawlowski, ve Roden, 2015). Ancak bu durumla alakalı çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulur.

2.18. AGE ve Diyet Kaynakları

Gıdalarda AGE birikmesi gıda bileşenleri, farklı pişirme yöntemleri, besinlerin pişirme zamanı ve pişirme sıcaklığı gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Foroumandi ve diğerleri, 2020). AGE'ler Maillard reaksiyonu sonucu oluştuğu gibi besinlerin aromasını ve tadını değiştiren önemli bir etken olduğu bilinmektedir (Poulsen ve diğerleri, 2013). Fazla miktarda su içeren ve yüksek olmayan sıcaklıkların kullanıldığı pişirme teknikleri olan buharda pişirme ve kaynatma yöntemi, kızartma, kavurma, fırınlama ızgara yani kuru ısı kullanılan pişirme yöntemlerine göre daha çok miktarda AGE oluşmasının önüne geçmektedir (Snelson ve Coughlan, 2019). Bu bilgi doğrultusunda ısı işlem görmemiş gıdalarda AGE miktarının çok daha az olduğu söylenebilmektedir (Song ve diğerleri, 2021). Diyetel AGE oluşumunun azalması için kişilerin doğru pişirme metodunu seçmesi ve doğru pişirme süresi ve sıcaklığını ayarlaması gerekmektedir. Bitkisel besinler yüksek antioksidan, vitamin içermekle birlikte yüksek protein ve yağ içeren hayvansal kaynaklı besinlere göre çok daha az AGE oluşmasına neden olmaktadır (Song ve diğerleri, 2021). Gıdalardan elde edilen diyetel AGE'lerin oluşma hızına etki eden birçok faktör olup bunlara pişirme yöntemleri, pişirmede geçen süre, nem, sıcaklık ve gıda öğelerinin kompozisyonu (karbonhidat<yağ<protein) olarak gösterilmektedir (Uribarri vd., 2010; Goldberg, vd., 2004: 1287-1291).

AGE'ler diyetle beraber vücuda alınıp, emilerek dolaşıma katılmaktadır. Yediğimiz besinlerden ve içtiğimiz içeceklerden elde edilen AGE'lerin yaklaşık olarak %10-12'sinin vücuda girdiği belirtilir ve AGE'lerin yalnızca üçte biri dışkı ya da idrar yoluyla atılmaktadır. Geriye kalan AGE'ler kolaylıkla vücutta birikme yapmaktadırlar (He, Sabol, Mitsuhashi ve Vlassara, 2000). AGE'ler karmaşık oksidasyon ve dehidrasyon tepkimeleri sonucu meydana gelmektedir. Antioksidanların oksidasyonu

engelleme görevi bulunmakla birlikte AGE'lerin oluşumunu en aza indirmek için gıdalardan sağlanan antioksidan alımını arttırmak gerekmektedir. Balık, az yağlı süt ve süt ürünleri, kompleks karbonhidratlardan olan tam tahıllı besinler ve baklagiller, antioksidan, vitamin ve mineral içeriği yüksek olan besinlerin tüketilmesi ile birlikte AGE'lerin oluşmasında ve birikmesinde azalma olmaktadır. Gıdaların hazırlanması aşamasında sodyum bikarbonat (NaHCO_3) bilinen adı ile kabartma tozu eklenmesi hazırlanan besinin pH'ını düşürmekle birlikte AGE oluşumunun artmasına sebep olmaktadır (O'Brien, Morrissey, 1989).



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışmada, %60 kcal/ yağ katkılı pürifiye yem ile beslenerek obezite modeli oluşturulan C57BL/6J soyu farelerden elde edilen adipoz doku örneklerinde AGE oluşumu ve miktarlarının incelenmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmanın tipi deneyseldir.

3.2. Araştırma Zamanı, Yeri ve Örneklem Seçimi

Araştırma İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi'nde Kasım/2022-Mayıs/2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

Deney hayvan modellemesi İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünden Deney Hayvanları Laboratuvarı Anabilim Dalında gerçekleşmiş olup AGE tayini ve HPCL analizleri ise İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Helal Gıda Ar- Ge Laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmamızda yağlı diyetle beslenerek obezite modeli olarak tercih edilen C57BL/6J soyuna ait 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır.

3.3. Araştırmanın Genel Planı

Çalışmanın ilk 12 haftalık sürecinde konuyla ilgili literatür taraması yapılmıştır. Literatür taramasının yapıldıktan sonraki süreçte çalışmada kullanılan farelerin yağ dokuları hazırlanmıştır ve AGE miktar tayinini gerçekleştirmek için laboratuvar çalışmalarına başlanmıştır. Laboratuvarda dokularla yapılan işlemler sonucunda ortaya çıkan verilerin analizleri için SPSS kullanılmıştır. HPLC cihazını obezite modellemesi yapmış olduğumuz farelerin adipoz dokularında AGE (MGO ve GO) tayini için kullanılmıştır. Cihazdan elde edilen veriler neticesinde AGE miktar tayini elde edilmiştir.

3.4 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul

Yapılan çalışma İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay No: 2021/18). Yüksek Lisans çalışmaları İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü / Laboratuvar Hayvanları Bilimi ile Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.5 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler glioksal, metilglioksal, hidroklorik asit (HCl), asetonitril, sodyum hidroksit, 4-nitro-1,2-Feniladiamin, sodyum asetat, potasyum fosfat, metanol, saf su, asetik asit olacak şekildedir.

3.6 Gerekli Cihaz ve Malzemeler

Çalışmada kullanılan cihaz ve gereçler HPLC, analitik ters fazlı kolon, santrifüj, analitik terazi, ultrasonik su banyosu, karıştırıcı, çalkalamalı su banyosu, pH metre, süzme sistemi ve 0,22 µm filtre, su banyosu, adi filtre kağıdı, cam tüp, falkon tüp, doku parçalayıcı, balon joje, hassas pipet, manyetik karıştırıcı, otoklav, beher, erlenmayer, dereceli silindir, deney tüpü, huni, rak (tüp sporu), pH metre, adi filtre kağıdı, alüminyum folyo olarak sıralanabilir.

3.7 Hayvan Deneyi

3.7.1 Grupların Oluşturulması ve Yem Seçimi

Yaptığımız çalışmada C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare kullanılmıştır ve kontrol ve obez olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Obez gruplarda 3 aylık yağlı diyetle beslenen ve 6 aylık yağlı diyetle beslenen olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Kontrol grubu %10 kcal/yağ katkılı pürifiye yem ile beslenirken, obez grubundaki fareler %60 kcal/ yüksek yağlı (HFD) pürifiye yem ile beslenmiştir (Şekil 3.1). Her iki gruptaki farelere de çalışma bitene kadar aynı diyet protokolü uygulanmıştır.

3.7.2 Deney Gruplarının Bakımı

Modelleme için ağırlığı 15-25 gram olan C57BL/6J soyundan 6 haftalık 30 adet dişi fare seçilip çalışma için kullanılmıştır. Fareler, yiyecek ve suya serbest erişimi olan, $22 \pm 1^\circ\text{C}$ de oda sıcaklığında, %50 bağıl nemde, 12 saat aydınlık/ karanlık döngüsünde, 40 lüks ışık yoğunluğunda, yüksek olmayan bir gürültü düzeyi olan bir ortamında barındırılmıştır. Her bir kafeste 5 adet dişi fare olacak şekilde hayvanlar 6 farklı kafese yerleştirilmiştir. Deney gruplarının bulunduğu kafesler 3-4 günde bir temizlenmiş olup, su ve yemleri günlük olacak şekilde kontrol edilmiştir. Yem seçimi yapılırken, farelerin günlük ihtiyaçlarını karşılamasına, lezzetli olmasına, toksik, zararlı maddelerden ve mikroorganizmalardan tamamen izole bir şekilde olması tercih edilmiştir. Her bir çalışma grubunda bulunan farelerin ağırlığı (g) istenilen zamanlarda düzenli olarak bir ölçülüp kaydedilmiştir.



Şekil 3. 1 Deney grubunun bulunduğu ortam ve kullanılan yem.

3.7.3 Numune Toplamı

Çalışmanın 6. ayında deneysel hayvan modellemesi tamamlanmıştır. Çalışmada servikal dislokasyon metodu kullanılarak ötenazi işlemi yapılmıştır. Cerrahi müdahalenin gerçekleştirileceği alan sterilize olup mikroorganizmalardan arınmış olmalıdır. Yapılan cerrahi işlemin ardından farelerin bacak, batin ve göğüs bölgeleri tıraş edilip hemen ardından antiseptik ürün ile temizlenerek cerrahi işlemin yapılabilmesi için uygun bir hale getirilmiştir. Her bir fareden 10 cc'lik enjektörler aracılığıyla belirlenen yöntemle kan alımı sağlanması amaçlanılmıştır. Sonuçta 5 cc kan alınmıştır. Toplanan kanlar +4°C 10-12 dakika santrifüj (Hettich Universal 320 Benchtop) edilmiştir. Santrifüj işleminin ardından ayrılan serum mikropipetle ependorf tüpüne aktarılmış ve -80°C derin dondurucuda çalışmanın gerçekleştirileceği güne kadar saklanmıştır. Kan alım işlemi bittikten sonra üç grupta bulunan farelerin adipöz dokuları kriyotüplere konulduktan sonra, sıvı nitrojenle dondurulma işlemi gerçekleştirildi. Hemen ardından ise -80°C'de derin dondurucuda çalışmanın yapılması beklenen süreye kadar saklanmıştır.



Şekil 3. 2 Servikal dislokasyon sonrası dokuların alınması işlemi



Şekil 3. 3 Adipoz dokusunun kriyotüplere alınması

3.8 AGE (Glioksal, Metilglioksal) Tayini

3.8.1 Hazırlanması ve Analiz

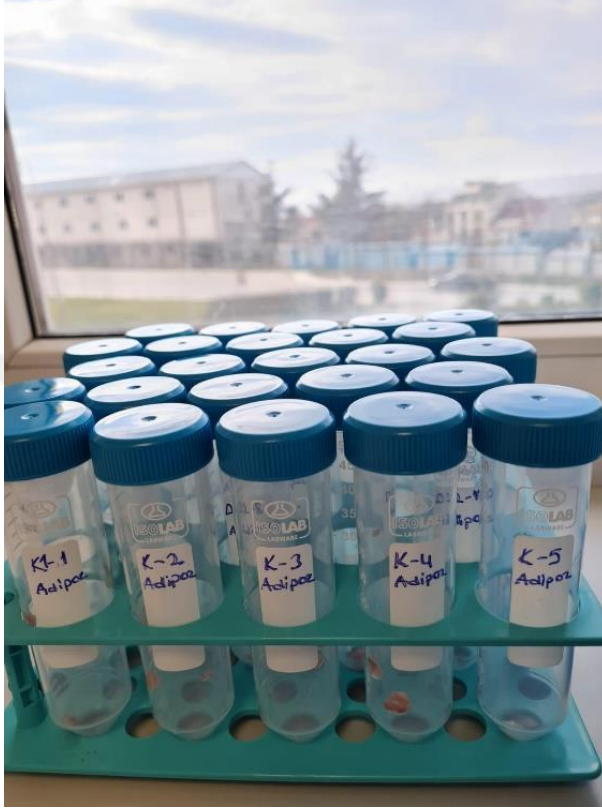
Sodyum Asetat Tampon (0,5 M): 41,01 g hassas terazide tartıldı. 1 L'lik balon jöjeye alındıktan sonra hacim deiyonize su ile tamamlandı. Asetik Asit eklemesi yapılarak pH metre aracılığıyla pH'ı 3 olacak şekilde ayarlandı.

4-Nitro-1,2-Fenildiamin Çözeltisi: 50 mg 4-Nitro-1,2-Fenildiamin 100 mL metanolle balon jöjede çözdürülme işlemi yapıldı.

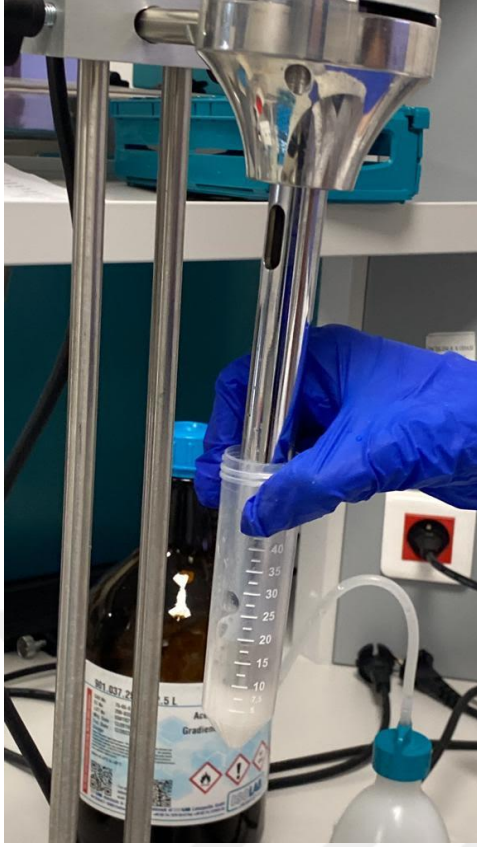
3.8.2 Glioksal ve Metilglioksal Analizi

Yağ dokuları hassas terazide tartılarak falkon tüp içine konulur ve üzerine 25 ml methanol eklemesi yapılır. Doku parçalayıcı ile homojen duruma getirilir. Numuneler 8000 rpm'de 7 dakika santrifüj edilir. Santrifüj edilen süpernatantdan 0.5 ml alınır üzerine Ph: 3 fosfat tampon eklenir. Daha sonra türevlendirme işlemi yapmak için

üzerine 0.5 ml 4-nitro-1,2-phenylenediamine çözeltisinden (50 mg/50 ml metanol) eklenildi. 70 C’de 20 dakika su banyosuna alınır ve bekletilir. 0.45 mikronluk selüloz asetat filtreden süzülür ve HPLC cihazına verilir.



Şekil 3. 4 Adipoz dokulardan numune alınmış hali



Şekil 3. 5 Örnekler doku parçalayıcısında parçalanma işlemi

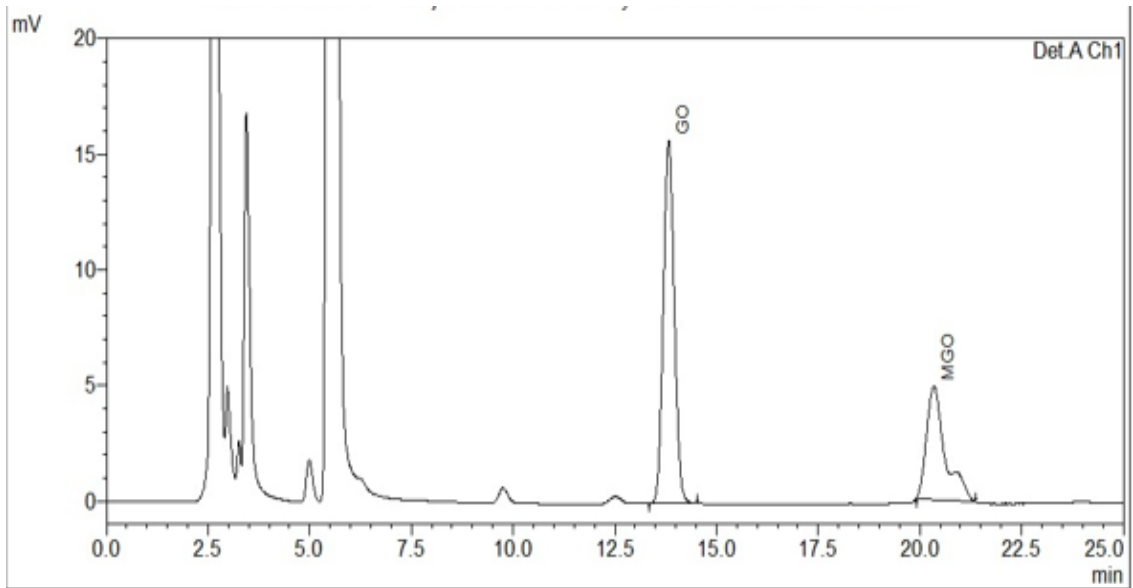


Şekil 3. 6 Örnek su banyosuna konulduğunda

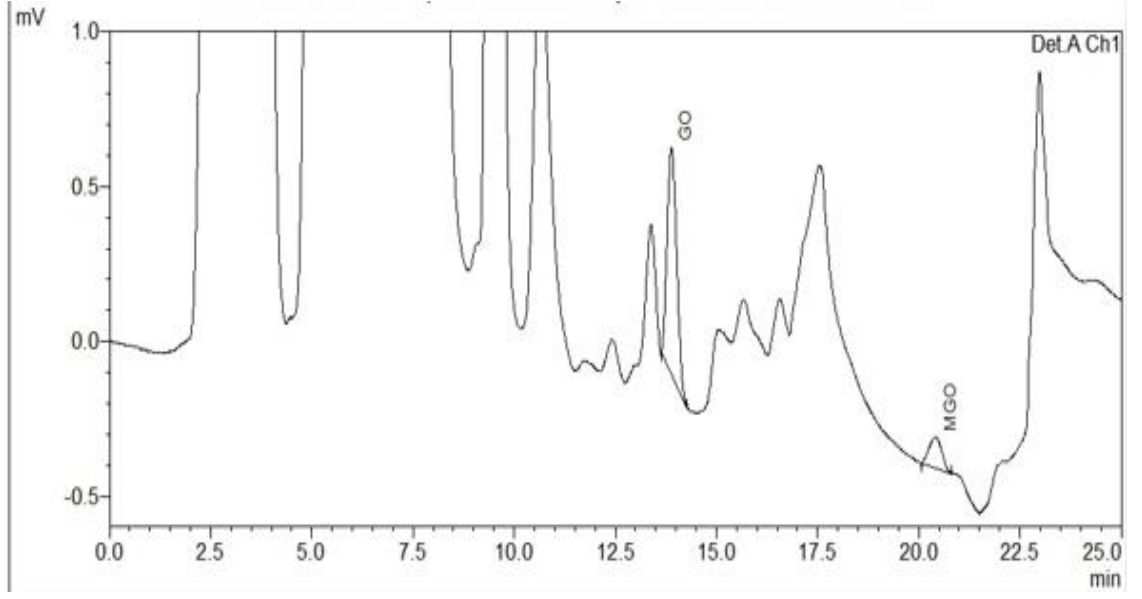


Şekil 3. 7 HPCL cihazına konulmadan önce

Örnek kromatogramlar aşağıda verilmiştir.



Şekil 3. 8 Gliksal ve Metilgliksal standart HPLC kromatogramı

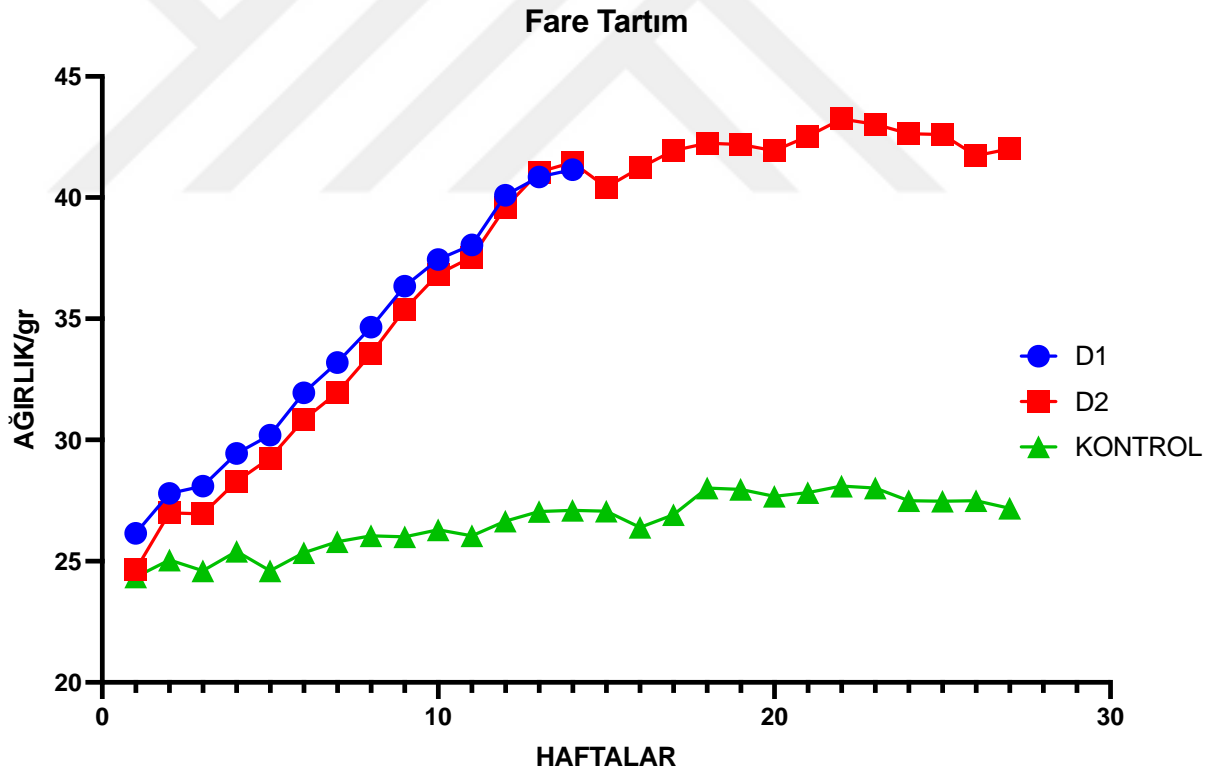


Şekil 3. 9 Glioksal ve Metilglioksal örnek HPLC kromatogramı

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

Şekil 4.1’de 30 adet dişi farenin ağırlıkları gösterilmektedir. Çalışmada kontrol grubu, 3 ay yağlı diyetle beslenen (D1) ve 6 ay yağlı diyetle beslenen (D2) olmak üzere 3 grup bulunmaktadır. Şekil 4.1’ göre ağırlık kazanımının en çok 6 ay yağlı diyetle beslenen D2 grubunda olduğu görülmektedir. 3 ay yağlı diyetle beslenen D1 grubunun ise D2 grubuna paralel olarak ağırlık kazanımı olmaktadır. Ancak zaman açısından D2 grubu 3 ay daha fazla yağlı diyetle beslendiği için D1 grubuna göre ağırlıkları daha fazla olmaktadır. Kontrol grubunda bulunan farelerin ağırlıkları ise çok daha stabil devam etmektedir.



Şekil 4. 1 Fare Tartım Grafiği

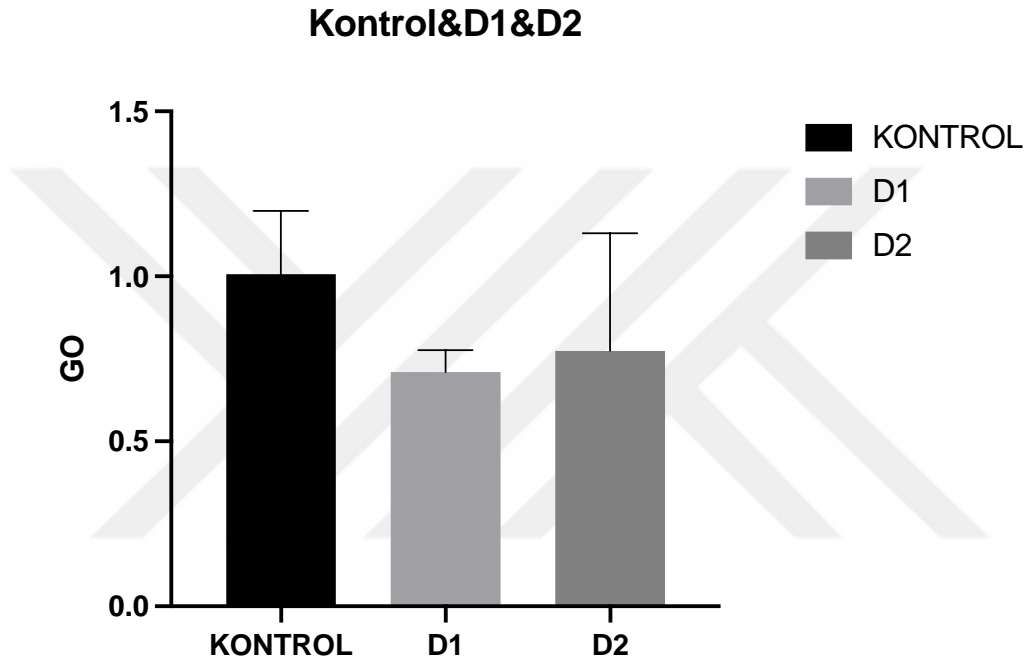
Aşağıdaki Tablo 4.1’de üç gruba ait olan tüm dokuların aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları gösterilmektedir. Tüm grupların GO miktarlarının aritmetik ortalamaları sırasıyla kontrol grubu, D1 grubu ve D2 grubu olacak şekilde 1,0063 $\mu\text{g}/100\text{g}$, 0,7103 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ve 0,7746 $\mu\text{g}/100\text{g}$ olarak bulunmuştur. En düşük GO oluşumu D1 grubunda iken en yüksek GO oluşumu kontrol grubunda görülmektedir.

Tablo 4. 1 Dokuların GO Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları

GO	KONTROL GRUBU	D1 GRUBU	D2 GRUBU
ARİTMETİK ORT($\mu\text{g}/100\text{g}$)	1.0063 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ± 0.19	0. 7103 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ± 0.065	0.7746 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ± 0.36
STANDART SAPMA	0.607761 $\mu\text{g}/100\text{g}$	0. 208336 $\mu\text{g}/100\text{g}$	1.127279 $\mu\text{g}/100\text{g}$

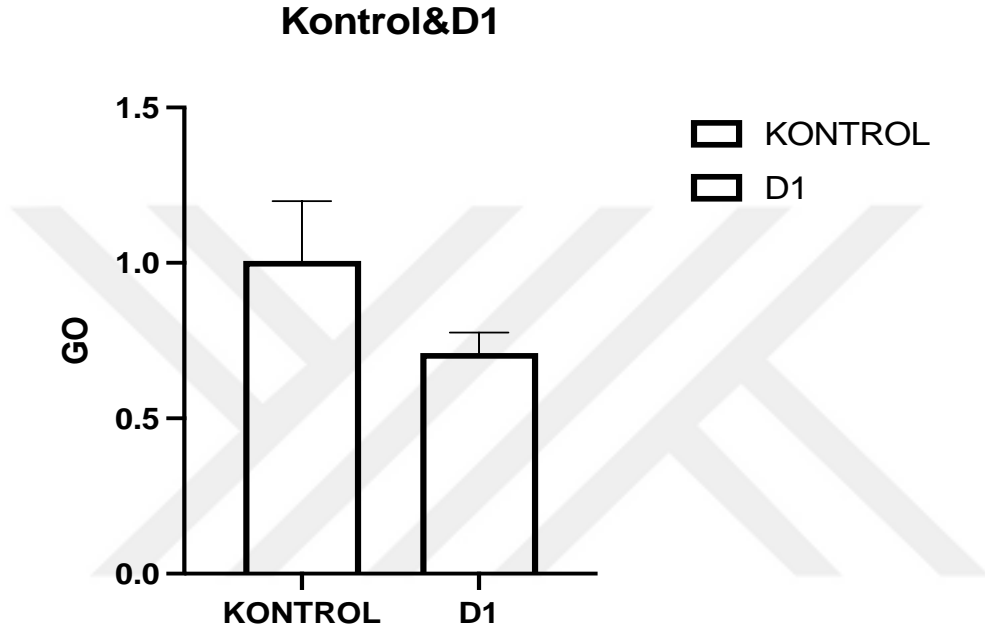
3 grubun GO miktarları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Tablo 4.2’ye göre GO değerlerinde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında bir azalma söz konusudur. Kontrol grubu ile D1 grubu arasındaki düşüş daha yüksek miktarda iken D2 grubu arasındaki azalma çok daha az bir düşüş görülmektedir.

Tablo 4. 2 GO miktarlarının Kontrol&D1&D2 grupları arasındaki karşılaştırması



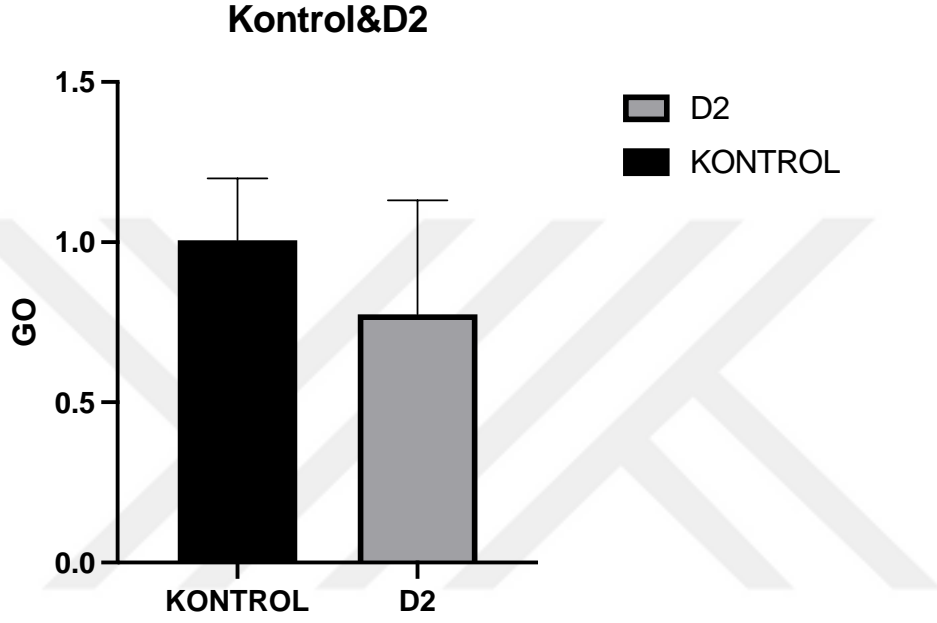
Tablo 4.3’de kontrol ve D1 gruplarının GO miktarları gösterilmektedir. D1 grubundaki GO oluşumunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4. 3 GO miktarlarının Kontrol& D1 arasındaki karşılaştırılması



Tablo 4.4’ de Kontrol grubu ve D2 grupları arasındaki GO miktarları gösterilmiştir. Bu iki grup karşılaştırıldığında kontrol grubundaki GO oluşumunu D2 grubuna daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. 4 GO miktarlarının Kontrol&D2 arasındaki karşılaştırılması

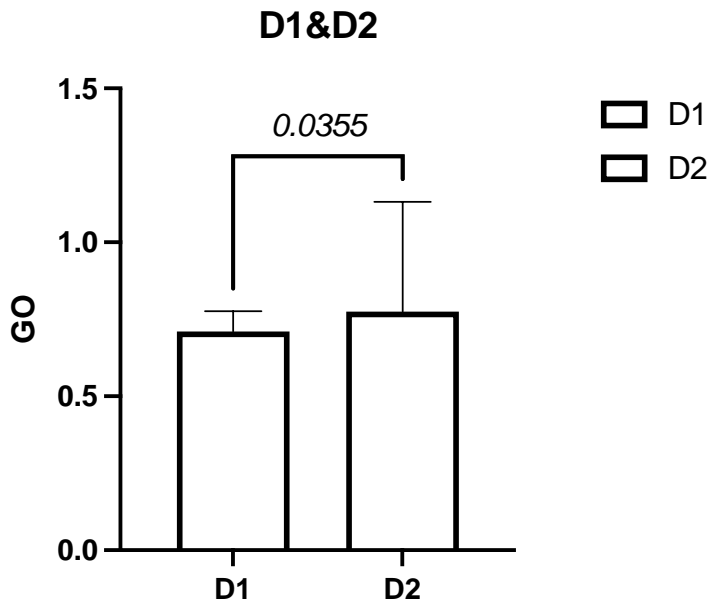


Tablodan 4.5'te GO değerlerinde D1 ile D2 grupları karşılaştırılmıştır. Tablo 4.5'e göre D1 ve D2 arasında bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu artış gruplar arasında GO bakımından anlamlı bir sonuç olarak kaydedilmiştir.

Tablolarda gösterildiği üzere kontrol grubu, D1 ve D2 arasında karşılaştırma yapıldığında Kontrol grubunun miktar olarak daha fazla, D1 grubunun ise daha az GO içerdiği gözlemlenmiştir. D1 grubu ve D2 grubunu karşılaştırıldığında ise D2 grubunda GO düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi D2 grubunda çok daha uzun zaman yağlı ortamda bulunduğundan lipit oksidasyonu sonucu daha çok GO oluştuğundan kaynaklanmaktadır. D2 grubunun D1 grubuna göre yüksek düzeylerde olması buna bağlı olabilirken kontrol grubuna göre daha düşük olması da GO AGE öncülünün reaksiyonlar sonucunda ileri glikasyon son ürünlerine dönüştüğü için az da olsa bir azalmadan söz edilebilmektedir.

Yapılan analizler sonucunda gruplar arasında GO bakımından anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. ($p < 0,05$)

Tablo 4. 5 GO miktarlarının D1&D2 arasındaki karşılaştırılması



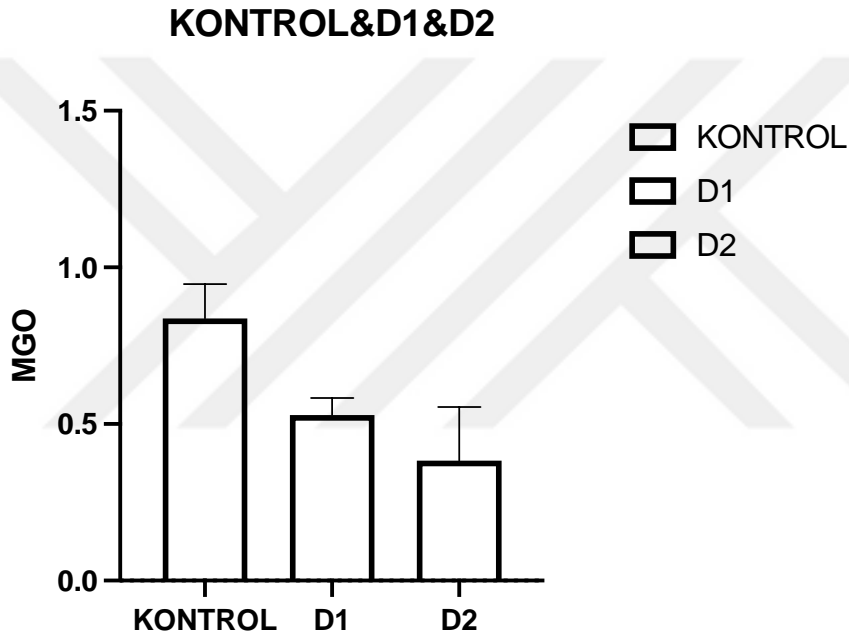
Aşağıdaki tablo 4.6'da üç gruba ait olan tüm dokuların aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları gösterilmektedir. Tüm grupların MGO miktarlarının aritmetik ortalamaları sırasıyla kontrol grubu, D1 grubu ve D2 grubu olacak şekilde 0,8379 $\mu\text{g}/100\text{g}$, 0,5294 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ve 0,3838 $\mu\text{g}/100\text{g}$ olarak bulunmuştur. En düşük MGO oluşumu D2 grubunda iken en yüksek MGO oluşumu kontrol grubunda görülmektedir.

Tablo 4. 6 Dokuların MGO Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları

MGO	KONTROL GRUBU	D1 GRUBU	D2 GRUBU
ARİTMETİK ORT ($\mu\text{g}/100\text{g}$)	0. 8379 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ± 0.11	0.5294 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ± 0.054	0.3838 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ± 0.171
STANDART SAPMA	0.344350 $\mu\text{g}/100\text{g}$	0.171976 $\mu\text{g}/100\text{g}$	0.540656 $\mu\text{g}/100\text{g}$

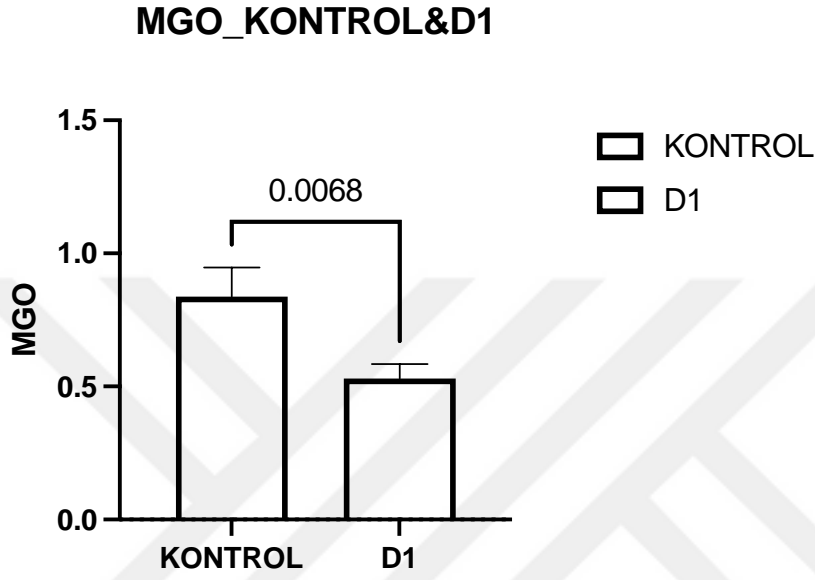
3 grubun MGO miktarları Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Tablo 4.7’de MGO değerlerinde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında bir azalma söz konusudur. Kontrol grubu ile D1 grubu arasındaki düşüş daha az miktarda iken kontrol grubu ve D2 grubu arasındaki azalma çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Kontrol grubu her iki gruba göre en yüksek MGO değerine sahipken en düşük MGO değerine sahip olan grup D2 grubudur.

Tablo 4. 7 MGO miktarlarının Kontrol&D1&D2 grupları arasındaki karşılaştırması



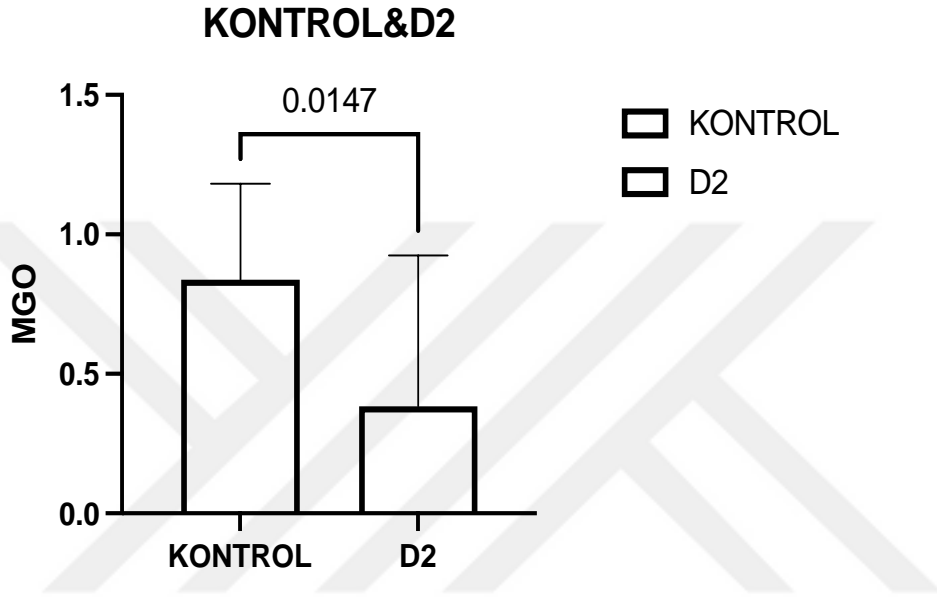
Tablo 4.8’de kontrol ve D1 gruplarının MGO miktarları gösterilmektedir. MGO değerlerinde Kontrol ile D1 grubu arasında azalma gözlenmiştir.

Tablo 4. 8 MGO miktarlarının Kontrol& D1 arasındaki karşılaştırılması



Tablo 4.9’ da Kontrol grubu ve D2 grupları arasındaki MGO miktarları gösterilmiştir. Bu iki grup karşılaştırıldığında kontrol grubundaki MGO oluşumunu D2 grubuna daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. 9 MGO miktarlarının Kontrol&D2 arasındaki karşılaştırılması

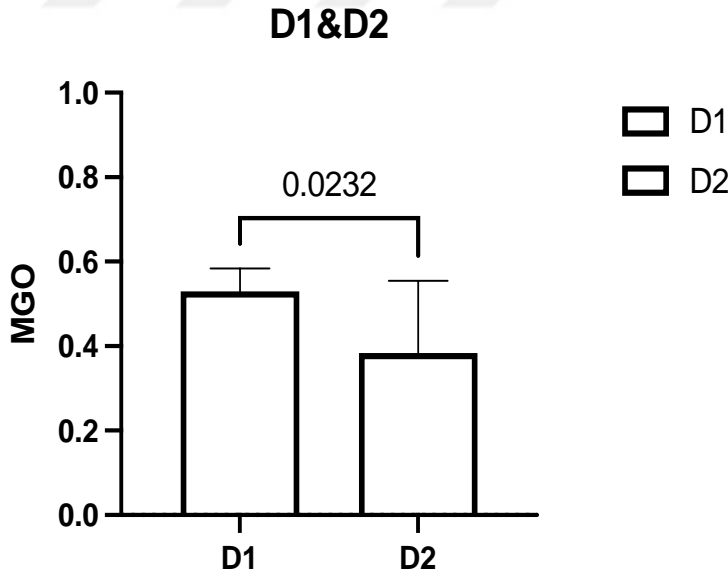


Tablo 4.10’da MGO değerlerinde D1 ile D2 grubu karşılaştırılmıştır. Tablo 4.10’a göre D1 ve D2 grubu arasında bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu azalma gruplar arasında MGO bakımından anlamlı bir sonuç olarak kaydedilmiştir.

Tablolarda gösterildiği üzere kontrol grubu, D1 ve D2 arasında karşılaştırma yapıldığında MGO seviyeleri giderek azalma göstermektedir. Kontrol grubunun miktar olarak daha fazla, D2 grubunun ise daha az MGO içerdiği gözlemlenmiştir. D1 grubu ve D2 grubunu karşılaştırıldığında ise D2 grubunda MGO düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi D2 grubunda çok daha uzun zaman yağlı ortamda bulunduğundan lipit peroksidasyonu sonucu MGO ketonlara, hidroksi asitlere , keto asitlere, aldehitlere alkollere ve daha küçük moleküllü yağ asitlerine dönüşebileceği tahmin edilmekle birlikte MGO miktarı azalmaktadır.

Yapılan analizler sonucunda gruplar arasında GO bakımından anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. ($p < 0,05$)

Tablo 4. 10 MGO miktarlarının D1&D2 arasındaki karşılaştırılması



BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA

Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenerek obezite modeli oluşturulan C57BL/6J soyu farelerin yağ dokularında AGE oluşumlarını ve miktarını test etmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmada 30 adet dişi fare kullanılmış olup kontrol ve obez gruplar oluşturulmuştur. Kontrol grubu %10 yağ içeren yemle beslenirken obez gruplara %60 yağ içeren yem verilmiştir. Obez grupta ikiye ayrılmış olup bir grubu 3 aylık yağlı diyetle beslenirken diğer grup 6 ay yağlı diyetle beslenmiştir. Tüm gruplara aynı diyet modeli uygulanmıştır. Çalışma 6 ay sonunda modelleme kısmına geçerek sonuçlanmıştır. Dişi farelere servikal dislokasyon işlemi ile ötenazi yapılmıştır. Üç grupta bulunan farelerin yağ dokuları kriyotüplere alındıktan hemen sonra, sıvı nitrojenle dondurulmuştur. İşlem gerçekleştirildikten sonra ise 80°C’de derin dondurucuda çalışmanın yapılması beklenen süreye kadar saklanmıştır. Araştırma İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi’nde Kasım/2022-Mayıs/2023 tarihleri arasında yapılmıştır. İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde deney hayvan modellesi yapılmış olup İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Helal Gıda Ar- Ge Laboratuvarında çalışmalar devam etmiştir. Deney sonuçlarını elde etmek için HPLC cihazı kullanılmıştır.

Yapılan bir çalışmada AGE diyeti uygulanan ve uygulanmayan fareler olmak üzere iki grup oluşturulmuş ve AGE miktarlarına bakılmıştır AGE diyetiyle beslenen farelerin serumunda ve beyinde AGE- diyeti uygulanmayan grupla karşılaştırıldığında AGE eklentilerinin (MGO-H1 ve CEL) seviyeleri güçlü bir şekilde arttığı gözlenmiştir (Akhter ve diğerleri, 2020). Çalışmamızda bahsedilen çalışmaya göre deneklere yağlı diyet uygulanması ve çalıştığı dokular açısından farklılık gözlenmektedir. Her iki çalışmada da aynı soydan gelen fareler kullanılmış olup çalışmamızdaki fareler 6 haftalık iken bahsedilen çalışmada 3 aylık fareler kullanılmıştır. Her iki çalışmada 6 aylık bir süreçte tamamlanmıştır. Sonuçlar karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda yağlı diyetle beslenen obez farelerde MGO seviyeleri bir düşüş gösterirken bu çalışmada bir artış gözlenmektedir. Sonuçların farklı çıkmasının nedenlerine bakıldığında farklı dokularda çalışılması, farelerin yaşlarının farklı olması, uygulanan

diyet modeli farklılığı gibi nedenlerden sunulabilir. Konuyu aydınlatma açısından çok daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Bir başka yapılan çalışmada ise AGE'lerin obeziteye bağlı olarak gelişen inflamasyon ile olan etkisini obez sıçan modellerinde incelemeyi amaçlamaktadır (Xiong, ve diğerleri, 2017). Yaptığımız çalışmamızda ise adipoz dokularında AGE oluşum ve miktarına bakılmıştır. Bu çalışmada bizim yaptığımız çalışmadan farklı olarak sıçan tercih edilmiştir. Bununla birlikte çalışmalarda ortak olarak obezite üzerinde durulmuştur.

Başka bir çalışmada 6 haftalık C57BL/6J soyundaki 15 tane erkek fare kullanılarak bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada erkek farelere 16 hafta boyunca az yağlı (%10 oranında) ve yüksek yağlı (%60 oranında) diyetle birlikte %0.25 genistein verilerek MGO'a bağlı gelişen metabolik sendrom durumlara bakılmıştır. (Zhao, Y., Wang, P., & Sang, S., 2019). Çalışmada %60 oranında yüksek yağ diyeti ile beslenen grupta tahmin edileceği üzere ağırlık artışı olduğu görülmektedir. Bahsedilen çalışma bizim çalışmamızla ortak olarak %10 yağlı diyet ve %60 yağlı diyet uygulanırken farklı olarak erkek fare üzerinde çalışma yapmış olup diyete çalışmamızdan farklı ve ekstra olarak genistein eklemiştir. Yapılan çalışmada MGO seviyeleri çok yağlı yüksek diyetle az yağlı gruba göre artış göstermekte olup genistein eklendiğinde azalma görülmektedir. Bizim çalışmamızda yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde MGO seviyeleri kontrol grubuna göre düşüş göstermektedir. Aynı diyet modeli uygulandığı halde farklı sonuçlar elde edilmesinin sebepleri olarak farelerin cinsiyetlerinin ve denek sayılarının farklı olması, diyete genistein eklenmesi, farklı dokularda çalışmada, beslenme sürelerinin farklı olması gibi nedenler sunulabilir. Çalışmalar birbirleriyle tam uyumlu olmamakla birlikte genistein faktörü sonuçları önemli ölçüde etkilemektedir. Tam olarak çalışmamızla benzerlik göstermemekte birlikte aralarındaki ilişkiyi anlamlandırmak için çok daha fazla çalışma yapılmalıdır.

AGE'yle alakalı olarak yapılmış olan başka çalışmada ise AGE, uygulanan diyet yağ miktarına göre gruplara ayrılmış olup yüksek yağ ve AGE içeren fare grubunun obezite gelişiminde önemli bir rol oynadığı görülmektedir (Sayej, ve diğerleri, 2016). Çalışmamızda bahsedilen çalışmayla ortak yönler olsa da bizim çalışmamızda fare modellerine sadece yüksek yağ diyeti uygulanmıştır. Aynı zamanda yüksek yağ diyeti uyguladığımız obez farelerde AGE miktarına bakıldı. Çalışmaların sonuçlarına

bakıldığında yüksek yağlı diyet ve AGE'nin obeziteye sebep olabileceği gibi obez durumunda yüksek yağlı diyetlerde de AGE miktarının arttığı gözlenmektedir. Yapılan başka çalışmalarda da yüksek yağlı diyetlerin hayvanlarda obezitenin oluşturması için en basit bir yol olduğunu bildirmektedir (Hariri ve ark, 2010; Von ve ark, 2006).

Yapılan bir başka çalışmada farelerde yüksek yağlı beslenmenin (HFD), dolaşımdaki AGE konsantrasyonunu, iskelet kasında AGE birikimini ve oksidatif stresi değiştirip değiştirmeyeceğine bakıldı. Sonuç olarak farelerde yüksek yağlı diyet (HFD), soleus kasında ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE), oksidatif stresin ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun birikmesine neden olduğu sonucuna varıldı. Bizim çalışmamızda bu çalışmayla ortak olarak uygulanan diyet modelinin benzerlik gösterdiği görülmektedir. Bahsedilen çalışmada iskelet kasında AGE birikmesi söz konusu iken bizim çalışmamızda yağ dokusundaki AGE birikmesini ele alınmıştı. Doku farklılıkları söz konusu olsa da yüksek yağlı diyetle beslenme ile birlikte birçok farklı dokuda AGE birikmesinden söz edilmektedir (Velayoudom-Cephise ve ark., 2020).

Çalışılan konuyla ilgili olarak yapılan başka çalışmalarla çok fazla benzerlik göstermemektedir. Çalışmamızda başka çalışmalarla ortak noktalarımız olsa da örnek olarak yağlı diyet uygulanmaları ya da obezite durumlarına bakılması gibi ancak farklı noktaları çok daha fazladır. Mesela doku ve kanda AGE miktarına bakılmaları ya da uygulanan diyetle daha farklı takviyelere eklenmesi ya da farelere egzersiz uygulanması gibi sonucu etkileyecek durumlar görülmektedir. Bu konuda literatür bilgileri eksik olduğu için ve çalışmaların birbirleriyle olan ilişkilerin daha iyi açıklanması için bu konuyla ilgili olarak çok daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen fare modellerinin adipoz dokularında oluşan ileri glikasyon ürünlerinin (AGE) miktarları incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

Çalışmada deney fareler ve kontrol grubu olmak üzere gruplar oluşturulmuştur. Kontrol grubunda olanlar %10 yağ katkılı pürifiye yemle beslenirken, obez grubundaki farelerin 10 tanesi 3 ay %60 yüksek yağlı (HFD) pürifiye yemle diğer 10 tanesi 6 ay %60 yüksek yağlı (HFD) pürifiye yemle beslenmiştir. Çalışma boyunca farelerin ağırlıkları kaydedilmiş olup değişimleri not edilmiştir. Obez grubundaki farelerde ağırlık artışı söz konusuken kontrol grubundaki farelerin ağırlık artışı stabil halde olduğu görülmüştür.

Çalışmaya alınan ve kontrol, 3 aylık yağlı diyetle beslenen (D1), 6 aylık yağlı diyetle beslenen (D2) olmak üzere 3 gruba ayrılan farelerin adipoz dokularındaki glioksal (GO) miktarı sırasıyla 1,01 µg/100g, 0,71 µg/100g ve 0,77 µg/100g şeklinde iken metilglioksal (MGO) miktarları sırasıyla 0,84 µg/100g, 0,53 µg/100g ve 0,38 µg/100g şeklinde bulunmuştur. Glioksal ve metilglioksal miktarının en yüksek olduğu grup her ikisinde de kontrol grubu iken glioksal miktarının en düşük olduğu grup D1, metilglioksalın en düşük olduğu grup D2 olarak bildirilmiştir.

Analiz çalışmalarından elde edilen sonuçlar doğrultusunda, gruplar arasında MGO ve GO bakımından anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. ($p < 0,05$) Literatür araştırması yapıldığında deneysel farelerin dokulardaki GO ve MGO miktarlarının incelenmesi ile ilgili olarak çok fazla çalışma olmadığı görülmüştür. Bu konuyla alakalı çalışmalar sınırlı bulunmuştur. Sonuçların desteklenmesi ve bu konuya daha çok hakim olabilmek ve konuyla ilgili eksik bilgilerin giderilmesi açısından için daha çok literatür çalışması yapılmaktadır.

AGE'ler indirgeyici şeker, yağlar, proteinler ve nükleik asitlerden meydana gelmektedir. Bilindiği gibi AGE'lerin oluşmasının aslında çok daha karmaşık olduğu görülmektedir. Glioksal (GO) ve metilglioksal (MGO) bileşikleri AGE öncülleri olduğu bilinmektedir. AGE'ler insan vücudunda iki farklı şekilde oluşur. Endojen olarak metabolizmasının normal bir parçası olarak ortaya çıkarken aynı zamanda yediğimiz besinlerin içeriğine göre ve sigara gibi zararlı davranışların sonucu da açığa

çıkılmaktadır. Endojen ve eksojen olarak oluşan AGE'ler çok fazla miktarda oluştuğunda vücutta birikmektedir. Biriken AGE'ler oksidatif strese ve inflamasyona neden olarak insan sağlığını tehdit eder. Tip-2 diyabet, kronik böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır. AGE'ler azaltılmasında besinlerin pişirilmesinde kullanılan yöntemler ve besinler içeriği önemli bir yer tutmaktadır. Yüksek sıcaklık ve uzun süreli pişirme yöntemlerinden uzak durulmalıdır. Daha çok haşlama ve buharda pişirme yöntemleri kullanılmalıdır. Katı yağlar, yağlı etler, tam yağlı süt ürünleri yerine daha düşük AGE içeriğine sahip olan baklagiller, tam tahıllar, sebze ve meyvelerin tüketilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte kişilerin sigara kullanımından da uzak durması gerekmektedir. Çünkü sigara dumanı AGE miktarını arttırdığı için önemlidir. Bireyler hayatlarına egzersiz de katarak daha sağlıklı bir yaşam tarzına geçmeleri gerekir. Kişilerin sigaradan uzak durarak AGE içeriği düşük besinleri daha fazla tüketerek ve aynı zamanda egzersiz de yapmayı alışkanlık haline getirerek sağlıklı bir hayat tarzına geçmeleri önerilir. Böylelikle kronik hastalıkların oluşması en aza indirgenmiş olur.

KAYNAKÇA

- Akbulut, G. (2018). *Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar*. Ankara. s: 276-425
- Akhter, F., Chen, D., Akhter, A., Sosunov, A. A., Chen, A. M., McKhann, G. M., Yan, S. F., & Yan, S. S. (2020). High Dietary Advanced Glycation End Products Impair Mitochondrial and Cognitive Function. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 165–178. <https://doi.org/10.3233/jad-191236>
- Aksoy, T. (2022). Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Serum Age Öncülleri Ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Semptom Şiddeti İle Yaşam Kalitesine Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, 1-52.
- Aladağ, A., Ergene, M., Katayıfçı, E. C., Tosun, B., & Yılmaz, M. S. (2012). Kanser Moleküler Patogenezinde Farklı Bir Perspektif: OBEZİTE. 1-15. Ankara, Türkiye: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Andaç Öztürk, S., & Garipoğlu, G. (2022). Makarna ve Erişte Çeşitlerinde Glioksal ve Metilglioksal Biyoerişilebilirliklerinin İn vitro Sindirim Metodu ile Belirlenmesi. *OKU Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 964-976.
- Ari, N. (2008). Yaşlanmada Crosslinkage Teorisi: İlerlemiş Glikasyon Son Ürünlerinin (AGEs) Rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 28(6), 12–15. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-yaslanmada-crosslinkage-teorisi-ilerlemis-glikasyon-son-urunlerinin-ages-rolu-52460.html>
- Aronson, D. (2003). Cross-Linking Of Glycated Collagen In The Pathogenesis Of Arterial And Myocardial Stiffening Of Aging And Diabetes. *Journal of Hypertension*, 21(1), 3–12. <https://doi.org/10.1097/00004872-200301000-00002>
- Arslan, S. (2020). Diyabetik Makula Ödemi Olan Bireylerde Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri (Ages) İle Beslenme Durumları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Doktora Tezi*, 1-114.

Aso, Y., Inukai, T., Tayama, K., & Takemura, Y. (2000). Serum Concentrations Of Advanced Glycation Endproducts Are Associated With The Development Of Atherosclerosis As Well As Diabetic Microangiopathy In Patients With Type 2 Diabetes. *Acta Diabetologica*, 37(2), 87–92.

<https://doi.org/10.1007/s005920070025>

Barlow, S. E., & Dietz, W. H. (1998). Obesity Evaluation and Treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics*, 102(3), e29.

<https://doi.org/10.1542/peds.102.3.e29>

Basta, G., Schmidt A.M., De Caterina R. (2004b). Advanced Glycation End Products And Vascular Inflammation: Implications For Accelerated Atherosclerosis In Diabetes. *Cardiovascular Research*, 63(4), 582–592.

<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.05.001>

Berberoğlu, Z., & Hocaoglu, C. (2021). Küresel Sağlık Sorunu ‘Obezite’: Güncel Bir Gözden Geçirme. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*

Dergisi. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.886473>

Betz, M. J., & Enerbäck, S. (2015). Human Brown Adipose Tissue: What We Have Learned So Far. *Diabetes*, 64(7), 2352–2360. <https://doi.org/10.2337/db15-0146>

Bierhaus, A., Hofmann, M. A., Ziegler, R., & Nawroth, P. P. (1998). Ages And Their Interaction With AGE-Receptors In Vascular Disease And Diabetes Mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovascular Research*, 37(3), 586–600.

[https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(97\)00233-2](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(97)00233-2)

Biyong, E. F., Alfos, S., Dumetz, F., Helbling, J., Aubert, A., Brossaud, J., Foury, A., Moisan, M., Layé, S., Richard, E., Patterson, E., Murphy, K., Rea, K.,

Stanton, C., Giblin, L., Cryan, J. F., Capuron, L., Pallet, V., & Ferreira, G. (2021). Dietary Vitamin A Supplementation Prevents Early Obesogenic Diet-Induced Microbiota, Neuronal And Cognitive Alterations. *International Journal of Obesity*, 45(3), 588–598. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00723-z>

Boudina, S., & Graham, T. (2014). Mitochondrial Function/Dysfunction In White Adipose Tissue. *Experimental Physiology*, 99(9), 1168–1178. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.081414>

Börkür Uysal, B., Ordueri, N. E. G., Karakaş, A., Ertosun, M. G., Özkan, Ö., & Özkan, Ö. (2017). İnsanda Kahverengi Yağ Dokusu. *Turkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology - Special Topics*, 10(4), 285–288. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-insanda-kahverengi-yag-dokusu-80265.html>

Bray, G. A. (2004). Medical Consequences of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2583–2589. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0535>

Bruun, J. M., Lihn, A. S., Verdich, C., Pedersen, S. B., Toubro, S., Astrup, A., & Richelsen, B. (2003). Regulation Of Adiponectin By Adipose Tissue-Derived Cytokines: In Vivo And In Vitro Investigations In Humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285(3), E527–E533. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00110.2003>

Bulut, Ç. (2010). Yeni Tanı Almış Tip 2 Dm' Lilerde Uygulanan Tedavinin İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörleri Ve Komplikasyon Gelişmesinde Rol Oynayan Moleküllerle İlişkisi. *Uzmanlık Tezi*, 1-114.

- Campfield, L. A., Smith, F. T., Guisez, Y., Devos, R., & Burn, P. L. (1995). Recombinant Mouse OB Protein: Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural Networks. *Science*, 269(5223), 546–549. <https://doi.org/10.1126/science.7624778>
- Chao, P., Huang, C., Hsu, C., Yin, M., & Guo, Y. (2010). Association Of Dietary Ages With Circulating Ages, Glycated LDL, IL-1 α And MCP-1 Levels In Type 2 Diabetic Patients. *European Journal of Nutrition*, 49(7), 429–434. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0101-3>
- Cheung, O., & Sanyal, A. J. (2010). Recent Advances In Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 26(3), 202–208. <https://doi.org/10.1097/mog.0b013e328337b0c4>
- Clarke, R. I., Dordevic, A. L., Tan, S. M., Ryan, L., & Coughlan, M. T. (2016). Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 8(3), 125. <https://doi.org/10.3390/nu8030125>
- Cesur, G., & Gökçimen, A. (2012). Yağ Dokusunun İşlevsel Sırları. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. <http://adudspace.adu.edu.tr:8080/jspui/handle/11607/1977>
- Chute, C. G., Willett, W. C., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Baron, J. A., Rosner, B., & Speizer, F. E. (1991). A Prospective Study Of Body Mass, Height, And Smoking On The Risk Of Colorectal Cancer In Women. *Cancer Causes & Control*, 2(2), 117–124. <https://doi.org/10.1007/bf00053131>
- Concha, F., Prado, G., Quezada, J., Ramirez, A. P., Bravo, N., Flores, C. E., Herrera, J. J. R., López, N., Uribe, D., Duarte-Silva, L., Lopez-Legarrea, P., & Garcia-Diaz, D. F. (2019). Nutritional And Non-Nutritional Agents That Stimulate

White Adipose Tissue Browning. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 20(2), 161–171. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09495-y>

Coughlan, M. T., Patel, S. K., Jerums, G., Penfold, S. A., Nguyen, T., Sourris, K. C., Panagiotopoulos, S., Srivastava, P. M., Cooper, M. E., Burrell, L. M., MacIsaac, R. J., & Forbes, J. M. (2011). Advanced Glycation Urinary Protein-Bound Biomarkers and Severity of Diabetic Nephropathy in Man. *American Journal of Nephrology*, 34(4), 347–355. <https://doi.org/10.1159/000331064>

Cypess, A. M., Lehman, S. J., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kuo, F. C., Palmer, E. L., Tseng, Y., Doria, A., Kolodny, G. M., & Kahn, C. R. (2009). Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *The New England Journal of Medicine*, 360(15), 1509–1517. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810780>

Çatak, J., Yildirim, E., & Memiş, N. (2021). Obezite ve Mikrobiyota Etkileşimlerine Genel Bakış. *European Journal of Science and Technology*. <https://doi.org/10.31590/ejosat.935513>

Çayakar, A. (2018). What is Tumor Necrosis Factor Alpha ? *Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi*, 3(2), 67–76. <https://doi.org/10.5336/intermed.2018-61424>

Çınar, E. N., İlhan, A., & Metin, M. (2022). Effects of Dietary Polyphenols on Browning and Brown Adipose Tissue Activity. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.1007421>

Çintesun Ede, E., Tanyıldız, S. N., Yıldırım, H., Mızrak, Ö. F., & Yaman, M. (2022). Investigation of the α -Dicarbonyl Compounds in Some Snack Foods by

HPLC Using Precolumn Derivatization with 4-Nitro-1,2-Phenylenediamine. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(2), 2242–2250.
<https://doi.org/10.33263/briac122.22422250>

Degen, J., Hellwig, M., & Henle, T. (2012). 1,2-Dicarbonyl Compounds in Commonly Consumed Foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(28), 7071–7079. <https://doi.org/10.1021/jf301306g>

Delgado-Andrade, C. (2016). Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food & Function*, 7(1), 46–57.
<https://doi.org/10.1039/c5fo00918a>

Demirci, Ş., & Gün, C. (2017). Adipoz Doku Ve Adipoz Dokudan Salgılanan Bazı Proteinler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 155–178. <https://doi.org/10.24998/maeusabed.338105>

Demirel, Y., & Yıldırım, H. (2018). İleri glikasyon son ürünleri ve böbrek hastalıkları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 210–217.
<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/451619>

Demirer, B., & Yardımcı, H. (2021). Besinsel Antioksidan Bileşenlerinin Maternal Ve Fetal Sağlık Üzerine Etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 22(2), 147–154.
<https://doi.org/10.18229/kocatepetip.649847>

De Pauw, A., Tejerina, S., Raes, M., Keijer, J., & Arnould, T. (2009). Mitochondrial (Dys)function in Adipocyte (De)differentiation and Systemic Metabolic Alterations. *The American Journal of Pathology*, 175(3), 927–939.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.081155>

- Dhakal Acharya, S. (2010). *Relationships Between Diet, Weight Loss, Insulin Resistance and Adiponectin Levels Among Overweight/Obese Adults*. Doctoral Dissertation, University of Pittsburgh <http://d-scholarship.pitt.edu/9895>
- Dhurandhar, E. J., & Keith, S. W. (2014). The Aetiology Of Obesity Beyond Eating More And Exercising Less. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*, 28(4), 533–544. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.001>
- Dong, J., Zhu, Y., Ma, Y., Xiang, Q., Shen, R., & Liu, Y. (2016). Oat Products Modulate The Gut Microbiota And Produce Anti-Obesity Effects In Obese Rats. *Journal of Functional Foods*, 25, 408–420. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.025>
- Dönder, E., & Önalın, E. (2018). Obezitenin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Klinik Değerlendirmesi. *Fırat Tıp Dergisi*, 1-4.
- Faist, V., & 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. <https://doi.org/10.1159/000046699>
- Erdoğan, S. (2021). İstanbul’da Tüketilen Kükürtlü Kuru Kayısı Ve Gün Kurusu Kayıslarda Şeker Bileşenlerinin Ve İleri Glikasyon Son Ürünlerinin (Age) Öncüllerinin Araştırılması Ve Şeker Bileşenlerinin Age Oluşumu Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, 1-51.
- Ergün, A. (2003). Yağ Hücreleri Ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56(3), 1. https://doi.org/10.1501/tipfak_00000000074

- Erim, B. (2019). Üniversite Öğrencilerinde Tahmini ‘İleri Glikasyon Son Ürünleri (Age)’ Alım Düzeylerinin Belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, 1-73.
- Erim, B. (2021). Üniversite Öğrencilerinde İleri Glikasyon Son Ürünleri Alım Düzeyinin Belirlenmesi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 75-79.
- Erim, B., Ergene, E., & Hecer, C. (2022). Besin Hazırlama Ve Pişirme Yöntemlerinin İleri Glikasyon Son Ürünleri Üzerine Etkisi. *Aydın Gastronomy*, 275-281.
- Ersoy, E. (2019). Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromlu Hastalarda Komorbidite Ve Obezite Arasındaki İlişki. *Yüksek Lisans Tezi*, 17-18.
- Ertem, M. (2017). Obezite Epidemiyolojisi ve Korunma. Klinik Tıp Bilimleri Dergisi, 21-30. *DergiPark (Istanbul University)*.
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktb/issue/47545/599412>
- Eslam, M., Sanyal, A. J., & George, J. (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999-2014.e1.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- Faintuch, J., & Faintuch, S. (2019). *Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications*. Academic Press.
- Farr, O. M., Fiorenza, C. G., Papageorgiou, P. N., Brinkoetter, M., Ziemke, F., Koo, B., Rojas, R., & Mantzoros, C. S. (2014). Leptin Therapy Alters Appetite And Neural Responses To Food Stimuli İn Brain Areas Of Leptin-Sensitive Subjects Without Altering Brain Structure. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(12), E2529–E2538.
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2774>

- Foroumandi, E., Alizadeh, M., & Kheirouri, S. (2020). Dietary Quality Index Is Negatively Associated With Serum Advanced Glycation End Products In Healthy Adults. *Clinical Nutrition ESPEN*.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.01.007>
- Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzabal, F., & Burrell, M. A. (2001). The Adipocyte: A Model For Integration Of Endocrine And Metabolic Signaling In Energy Metabolism Regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280(6), E827–E847. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.6.e827>
- Garay-Sevilla, M. E., Luevano-Contreras, C., & Chapman-Novakofski, K. (2016). Nutritional Modulation of Advanced Glycation End Products. In *Molecular Basis of Nutrition and Aging*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801816-3.00020-0>
- Gilsanz, V., Smith, M., Goodarzian, F., Kim, M. Y., Wren, T. a. L., & Hu, P. (2012). Changes in Brown Adipose Tissue in Boys and Girls during Childhood and Puberty. *The Journal of Pediatrics*, 160(4), 604-609.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.035>
- Girgin, E. (2018). *Obez bireylerde duygusal yeme davranışının beslenme durumuna etkisi*. Yüksek Lisans Tezi; Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul <https://acikerisim.medipol.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12511/7395>
- Gizlici, M. N., & Çatak, J. (2019). Diabetes Mellitus ve Çinko İlişkisi. *Türkiye Diyabet Ve Obezite Dergisi*, 3(2), 107–113.
<https://doi.org/10.25048/tjdo.2019.48>
- Goldberg, T., Cai, W., Peppia, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Uribarri, J., & Vlassara, H. (2004). Advanced Glycoxidation End Products In Commonly

Consumed Foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(8), 1287–1291. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.05.214>

Greenwald, S. E. (2007). Ageing Of The Conduit Arteries. *The Journal Of Pathology*, 211(2), 157–172. <https://doi.org/10.1002/Path.2101>

Gupta, A., & Uribarri, J. (2016). Dietary Advanced Glycation End Products and Their Potential Role in Cardiometabolic Disease in Children. *Hormone Research in Paediatrics*, 85(5), 291–300. <https://doi.org/10.1159/000444053>

Gürbüz, P., Yetiş, G., & Çelikcan, G. (2016). Obezite Ve Yağ Dokusu. *T.C.İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 32-43.

Hariri, N., & Thibault, L. (2010). High-Fat Diet-Induced Obesity In Animal Models. *Nutrition Research Reviews*, 23(2), 270–299. <https://doi.org/10.1017/s0954422410000168>

He, C., Sabol, J. M., Mitsuhashi, T., & Vlassara, H. (1999). Dietary Glycotoxins: Inhibition Of Reactive Products By Aminoguanidine Facilitates Renal Clearance And Reduces Tissue Sequestration. *Diabetes*, 48(6), 1308–1315. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.6.1308>

Helvacı, A., Tipi, F. F., & Belen, E. (2014). Cardiovascular Diseases Related with Obesity. *SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*, 30(Supplement 1), 5–14. <https://doi.org/10.5222/otd.suppl.2014.005>

Henle, T. (2003). AGEs in foods: Do they play a role in uremia? *Kidney International*, 63, S145–S147. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s84.16.x>

Henle, T., & Miyata, T. (2003). Advanced Glycation End Products İn Uremia. *Advances in Renal Replacement Therapy*, 10(4), 321–331. <https://doi.org/10.1053/j.arrt.2003.08.006>

Himmelfarb, J., Stenvinkel, P., Ikizler, T. A., & Hakim, R. M. (2002). The Elephant İn Uremia: Oxidant Stress As A Unifying Concept Of Cardiovascular Disease İn Uremia. *Kidney International*, 62(5), 1524–1538. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00600.x>

Hizmetleri Tsbt, Müdürlüğü G (2010). *Türkiye Obezite (Şişmanlık) İle Mücadele Ve Kontrol Programı: (2010-2014)*. Ankara: Kuban Matbaacılık. 2010

Horowitz, J. M., Venkatesh, S. K., Ehman, R. L., Jhaveri, K. S., Kamath, P. S., Ohliger, M. A., Samir, A. E., Silva, A. C., Taouli, B., Torbenson, M. S., Wells, M. A., Yeh, B. M., & Miller, F. H. (2017). Evaluation of hepatic fibrosis: a review from the society of abdominal radiology disease focus panel. *Abdominal Imaging*, 42(8), 2037–2053. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1211-7>

Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*, 259(5091), 87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>

<http://WWW.OECD.ORG/health/49716427.pdf>, Erişim Tarihi: 08.09.2019

Hu, S., Yang, H., Gao, X., Li, S., Jiang, W., & Liu, Y. (2020b). Egg oil from *Portunus trituberculatus* alleviated obesity and regulated gut microbiota in mice. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65199-3>

Hudson, B. G., Stickland, M. H., Futers, T. S., & Grant, P. E. (2001). Study of the -429 T/C and -374 T/A Receptor For Advanced Glycation End Products

Promoter Polymorphisms in Diabetic and Nondiabetic Subjects With Macrovascular Disease. *Diabetes Care*, 24(11), 2004.
<https://doi.org/10.2337/diacare.24.11.2004>

Humans, I. W. G. O. T. E. O. C. R. T. (1991). *Coffee, Tea, Mate, Methylxanthines and Methylglyoxal*. IARC Monographs on the Evaluation

Hwang, J. K., Shin, C., & Yang, S. (2005). Clinical implications of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, advanced glycation end product, in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7(3), 263–267. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00398.x>

Jacobi, D., Stanya, K. J., & Lee, C. (2012). Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. *Adipocyte*, 1(1), 4–12.
<https://doi.org/10.4161/adip.19036>

James, P., Leach, R., Kalamara, E., & Shayeghi, M. (2001). The Worldwide Obesity Epidemic. *Obesity Research*, 9(S11), 228S-233S. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.123>

Jensen, M.D. 2008. Obesity. In: Cecil Medicine, 23rd Edition. Editors: Goldman L, Ausiello D. Elsevier, PA, USA: 1643-1652.

Kahn, B. B., & Flier, J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 106(4), 473–481. <https://doi.org/10.1172/jci10842>

Kalan, I., & Yeşil, Y. (2010). Obezite ile ilişkili Kronik Hastalıklar. 78-81.

Kellow, N. J., & Savige, G. S. (2013). Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and

endothelial dysfunction: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(3), 239–248. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.220>

Kerkeni, M., Weiss, I. S., Jaisson, S., Dandana, A., Addad, F., Gillery, P., & Hammami, M. (2014). Increased serum concentrations of pentosidine are related to presence and severity of coronary artery disease. *Thrombosis Research*, 134(3), 633–638. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.07.008>

Kılıç, S. N. (2020). Obezitenin kadınlarda sebep olduğu hormonal bozukluklar ve yol açtığı sorunlar. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 57-65.

Kılınç K.(2011). Protein glikasyonu. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 42(2):95-104

Kılınçarslan, M. G., & Şahin, E. (2019). First step in dyslipidemia management: Lifestyle modifications according to up-to-date guidelines. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 23(1), 31–40. <https://doi.org/10.15511/tahd.19.00131>

Kim, S. Y., & Plutzky, J. (2016). Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes & Metabolism Journal*, 40(1), 12. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.1.12>

Klancic, T., & Reimer, R. A. (2020). Gut microbiota and obesity: Impact of antibiotics and prebiotics and potential for musculoskeletal health. *Journal of Sport and Health Science*, 9(2), 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.04.004>

Koschinsky, T., He, C., Mitsuhashi, T., Bucala, R., Liu, C., Buenting, C., Heitmann, K., & Vlassara, H. (1997). Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(12), 6474–6479. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6474>

Kratochvilová, M., Zakiyanov, O., Kalousová, M., Křihá, V., Zima, T., & Tesar, V. (2011). Associations of Serum Levels of Advanced Glycation end Products with Nutrition Markers and Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Renal Failure*, 33(2), 131–137. <https://doi.org/10.3109/0886022x.2010.541581>

KURT, A. (2011). Tip 2 Diyabetik Hastalarda Omega-3 Yağ Asitlerinin Kullanımının İleri Glikasyon Ürünlerine (Age) Ve Reseptör (Rage) Düzeyine Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, 1-119.

Kurt, A. K., Zoba, C. A., Ateş, E., & Set, T. (2019). Birinci Basamakta Obezite Yönetimi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* , 55-60.

Lam, T. K., Van De Werve, G., & Giacca, A. (2003). Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites. *American Journal of Physiology-endocrinology and Metabolism*, 284(2), E281–E290. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00332.2002>

Lan, M. Yu, Li, H., Tao, G., Lin, J., Lu, M., Yan, R., & Huang, J. (2020). Effects of four bamboo derived flavonoids on advanced glycation end products formation in vitro. *Journal of Functional Foods*, 71, 103976. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103976>

Lee, H., Lee, I., & Choue, R. (2013). Obesity, Inflammation and Diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 16(3), 143. <https://doi.org/10.5223/pghn.2013.16.3.143>

Leung, C. K., Herath, C. B., Jia, Z., Andrikopoulos, S., Brown, B. E., Davies, M. J., Rivera, L. R., Furness, J. B., Forbes, J. M., & Angus, P. W. (2016). Dietary advanced glycation end-products aggravate non-alcoholic fatty liver

disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(35), 8026. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.8026>

Lorenzo, M. N., Fernández-Veledo, S., Vila-Bedmar, R., García-Guerra, L., De Alvaro, C., & Nieto-Vazquez, I. (2008). Insulin resistance induced by tumor necrosis factor- α in myocytes and brown adipocytes¹². *Journal of Animal Science*, 86(suppl_14), E94–E104. <https://doi.org/10.2527/jas.2007-0462>

Luck, H., Khan, S. A., Kim, J., Copeland, J. K., Revelo, X. S., Tsai, S., Chakraborty, M., Cheng, K., Chan, W. Y., Nøhr, M. K., Clemente-Casares, X., Perry, M. C., Ghazarian, M., Lei, H., Lin, Y., Coburn, B., Okrainec, A., Jackson, T. L., Poutanen, S. M., . . . Winer, D. A. (2019). Gut-associated IgA+ immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11370-y>

Luevano-Contreras, C., & Chapman-Novakofski, K. (2010). Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients*, 2(12), 1247–1265. <https://doi.org/10.3390/nu2121247>

Maillard, L. (1912). Action des acides amines sur les sucres : formation des melanoidines par voie methodique. *Comptes R. Acad, Sci.(Paris)* 154, 66–68. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10010602846/>

Martin, K. A., Mani, M., & Mani, A. (2015). New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *European Journal of Pharmacology*, 763, 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.093>

McAllister, E. J., Dhurandhar, N. V., Keith, S. W., Aronne, L. J., Barger, J. L., Baskin, M. L., Benca, R. M., Biggio, J. R., Boggiano, M. M., Eisenmann, J. C., Elobeid, M. A., Fontaine, K. R., Gluckman, P. D., Hanlon, E. C.,

Katzmarzyk, P. T., Pietrobelli, A., Redden, D. T., Ruden, D. M., Wang, C., . . . Allison, D. B. (2009). Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49(10), 868–913. <https://doi.org/10.1080/10408390903372599>

Medina-Gómez, G. (2012a). Mitochondria and endocrine function of adipose tissue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(6), 791–804. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.06.002>

Meisler, J. G., & St Jeor, S. T. (1996). Summary and recommendations from the American Health Foundation's Expert Panel on Healthy Weight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 63(3), 474S-477S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.3.474>

Mermer, M., & Acar Tek, N. (2017). Adipoz Doku ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkileri. *SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 40-46.

Messinis, I. E., Messini, C. I., Anifandis, G., & Dafopoulos, K. (2015). Polycystic ovaries and obesity. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 29(4), 479–488. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.11.001>

Moran, C. P., & Shanahan, F. (2014). Gut microbiota and obesity: Role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*, 28(4), 585–597. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.005>

Motor, S., Keskin, M. C., & Dokuyucu, R. (2014). Obezite Ve Adipokinler. *Mustafa Kemal Üniv.Tıp Dergisi*, 34-45.

Motta, A. B. (2012). The Role of Obesity in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Current Pharmaceutical Design*, 18(17), 2482–2491. <https://doi.org/10.2174/13816128112092482>

Nakamura, T., Sato, E., Fujiwara, N., Kawagoe, Y., Ueda, Y., Suzuki, T., Yamada, S., Takeuchi, M., Fukami, K., Ueda, S., Adachi, H., Matsui, T., Okuda, S., & Yamagishi, S. (2009). Positive association of serum levels of advanced glycation end products and high mobility group box-1 with asymmetric dimethylarginine in nondiabetic chronic kidney disease patients. *Metabolism-clinical and Experimental*, 58(11), 1624–1628.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.05.018>

Nemet, I., & Varga-Defterdarović, L. (2006). Methylglyoxal-derived β -carbolines formed from tryptophan and its derivatives in the Maillard reaction. *Amino Acids*, 32(2), 291–293. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0337-7>

Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., & Grune, T. (2015). Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*, 5(1), 194–222. <https://doi.org/10.3390/biom5010194>

Nowotny, K., Schröter, D., Schreiner, M., & Grune, T. (2018). Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Research Reviews*, 47, 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.06.005>

O'Brien, J. T., & Morrissey, P. A. (1989). Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 28(3), 211–248. <https://doi.org/10.1080/10408398909527499>

Orzano, A. J., & Scott, J. D. (2004). Diagnosis and Treatment of Obesity in Adults: An Applied Evidence-Based Review. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 17(5), 359–369. <https://doi.org/10.3122/jabfm.17.5.359>

Özbayer, C., Yağcı, E., & Kurt, H. (2018). Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri*, 27-36.

Özdoğan, E., Özdoğan, O., Altunoglu, E., & Köksal, A. Ş. (2015). Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin Hba1c ve Obezite ile İlişkisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 49(4), 248–254.

<https://app.trdizin.gov.tr/makale/TVRnM01Ea3lNZz09/tip-2-diyabet-hastalarinda-kan-lipid-duzeylerinin-hba1c-ve-obezite-ile-iliskisi->

Öztürk, O. (2011). Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Olan Hastalarda Lektin Benzeri Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörü-1 Düzeyinin Biyobelirteç Olarak Önemi Ve Karaciğer Fibrozisiyle Korelasyonu . *Yan Dal Uzmanlık Tezi*, 1-59.

Öztürk, E. K. (2019). *Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda apelin, chemerin, leptin, resistin ve vaspın düzeylerinin değerlendirilmesi.*

<https://hdl.handle.net/20.500.12462/6577>

Parmaksız, İ. (2011). Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Marmara Medical Journal*, 24(3), 141–148.

<https://app.trdizin.gov.tr/makale/TVRJME1UazBOQT09/diyabet-komplikasyonlarinda-ileri-glikasyon-son-urunleri>

Peppas, M., Uribarri, J., Cai, W., Lu, M. M., & Vlassara, H. (2004). Glycoxidation and inflammation in renal failure patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(4), 690–695. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.11.022>

Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I. D., Reiner, Z., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M. J., Germano, G., Hobbs, R. J., Hoes, A. W., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., . . . Zannad, F. (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts).

European Heart Journal, 28(19), 2375–2414.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm316>

Poher, A., Altirriba, J., Veyrat-Durebex, C., & Rohner-Jeanrenaud, F. (2015). Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Frontiers in Physiology*, 6.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00004>

Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., & Eckel, R. H. (2006). Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*, 113(6), 898–918.

<https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.171016>

Poulsen, M. W., Hedegaard, R. S. V., Andersen, J. H., De Courten, B., Bügel, S., Nielsen, J., Skibsted, L. H., & Dragsted, L. O. (2013). Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 10–37.

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.052>

Prasad, C., Davis, K. E., Imrhan, V., Juma, S., & Vijayagopal, P. (2019). Advanced Glycation End Products and Risks for Chronic Diseases: Intervening Through Lifestyle Modification. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 13(4), 384–404.

<https://doi.org/10.1177/1559827617708991>

Qin, X., Xie, X., Fan, Y., Tian, J., Guan, Y., Wang, X., Zhu, Y., & Wang, N. (2008). Peroxisome proliferator-activated receptor- δ induces insulin-induced gene-1 and suppresses hepatic lipogenesis in obese diabetic mice. *Hepatology*, 48(2), 432–441.

<https://doi.org/10.1002/hep.22334>

Quiroga, R., Nistal, E., Estébanez, B., Porrás, D., Juárez-Fernández, M., Martínez-Flórez, S., García-Mediavilla, M. V., De Paz, J. L. C., González-Gallego, J.,

Sánchez-Campos, S., & Cuevas, M. J. (2020). Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Experimental and Molecular Medicine*, 52(7), 1048–1061. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0459-0>

Reaven, G. M. (2002). Metabolic Syndrome. *Circulation*, 106(3), 286–288. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000019884.36724.d9>

Reaven, G. M., Abbasi, F., & McLaughlin, T. (2004). Obesity, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease. *Recent Progress in Hormone Research*, 59(1), 207–223. <https://doi.org/10.1210/rp.59.1.207>

Romanatto, T., Roman, E., Arruda, A. M., Denis, R. G. P., Solon, C., Milanski, M., Moraes, J. C., Bonfleur, M. L., Degasperi, G. R., Picardi, P. K., Hirabara, S. M., Boschero, A. C., Curi, R., & Velloso, L. A. (2009). Deletion of Tumor Necrosis Factor- α Receptor 1 (TNFR1) Protects against Diet-induced Obesity by Means of Increased Thermogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 284(52), 36213–36222. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.030874>

Saely, C. H., Geiger, K., & Drexel, H. (2010). Brown versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology*, 58(1), 15–23. <https://doi.org/10.1159/000321319>

Saito, M. (2013). Brown Adipose Tissue as a Regulator of Energy Expenditure and Body Fat in Humans. *Diabetes & Metabolism Journal*, 37(1), 22. <https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.1.22>

Sanyal, A. J. (2005). Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2(1), 46–53. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0084>

- Satman, I. (2016). Türkiye’de Obezite Sorunu. *Turkiye Klinikleri Gastroenterohepatology - Special Topics*, 9(2), 1–11.
<https://avesis.istanbul.edu.tr/yayin/018df639-e082-45f1-bf05-ae381c04288c/turkiyede-obezite-sorunu>
- Savage, D. B., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2007). Disordered Lipid Metabolism and the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 87(2), 507–520. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2006>
- Sayej, W. N., Knight In, P. R., Alan Guo, W., Mullan, B., Ohtake, P. J., Davidson, B. A., . . . Baker, S. S. (2016). Advanced Glycation End Products Induce Obesity and Hepatosteatosis in CD-1 Wild-Type Mice. *BioMed Research International*, 1-12.
- Schwenger, V., Morath, C., Schönfelder, K., Klein, W., Weigel, K., Deppisch, R., Henle, T., Ritz, E., & Zeier, M. (2006). An oral load of the early glycation compound lactuloselysine fails to accumulate in the serum of uraemic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(2), 383–388.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfi151>
- Seale, P., Bjork, B. C., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S., Scimè, A., Devarakonda, S., Conroe, H. M., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Rudnicki, M. A., Beier, D. R., & Spiegelman, B. M. (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 454(7207), 961–967.
<https://doi.org/10.1038/nature07182>
- Serdar, E. (2022). İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Öncüllerinin Farklı Ekmek Çeşitlerinde İn Vitro Gastrointestinal Sistem İle İncelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, 1-42.

- Shamseddeen, H., Getty, J. L. Z., Hamdallah, I. N., & Ali, M. A. (2011). Epidemiology and Economic Impact of Obesity and Type 2 Diabetes. *Surgical Clinics of North America*, 91(6), 1163–1172.
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.08.001>
- Sharma, C., Kaur, A., Thind, S. S., Singh, B., & Raina, S. (2015). Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *Journal of Food Science and Technology*, 52(12), 7561–7576.
<https://doi.org/10.1007/s13197-015-1851-y>
- Silvester, A. J., Aseer, K. R., & Yun, J. W. (2019). Dietary polyphenols and their roles in fat browning. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 64, 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.09.028>
- Singh, R. P., Barden, A., Mori, T. A., & Beilin, L. J. (2001). Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44(2), 129–146.
<https://doi.org/10.1007/s001250051591>
- Snelson, M., & Coughlan, M. T. (2019). Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*, 11(2), 215. <https://doi.org/10.3390/nu11020215>
- Solís-Calero, C., Syed, A., Glossman-Mitnik, D., & Muñoz, F. R. (2015). Nonenzymatic Reactions above Phospholipid Surfaces of Biological Membranes: Reactivity of Phospholipids and Their Oxidation Derivatives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1–22.
<https://doi.org/10.1155/2015/319505>
- Song, Q., Liu, J., Dong, L., Wang, W., & Zhang, X. (2021). Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural

compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111750.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111750>

Song, F., & Schmidt, A. M. (2012). Glycation and Insulin Resistance: Novel Mechanisms and Unique Targets?. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(8), 1760–1765.
<https://doi.org/10.1161/atvbaha.111.241877>

Stirban, A., Gawlowski, T., & Roden, M. (2014). Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism*, 3(2), 94–108.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.11.006>

Suji, G., & Sivakami, S. (2004). Glucose, glycation and aging. *Biogerontology*, 5(6), 365–373. <https://doi.org/10.1007/s10522-004-3189-0>

Suzuki, D., Miyata, T., Saotome, N., Horie, K., Inagi, R., Yasuda, Y., Uchida, K., Izuhara, Y., Yagame, M., Sakai, H., & Kurokawa, K. (1999). Immunohistochemical Evidence for an Increased Oxidative Stress and Carbonyl Modification of Proteins in Diabetic Glomerular Lesions. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(4), 822–832.
<https://doi.org/10.1681/asn.v104822>

Symonds, M. E., Henderson, K., Elvidge, L., Bosman, C., Sharkey, D., Perkins, A. C., & Budge, H. (2012). Thermal Imaging to Assess Age-Related Changes of Skin Temperature within the Supraclavicular Region Co-Locating with Brown Adipose Tissue in Healthy Children. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 892–898. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.056>

- Şengönül, M., Özay Arancıoğlu, İ., Yıldırım Maviş, Ç., & Ergüden, B. (2019). Obezite ve Psikoloji. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1-12.
- Tam, A. A., & Çakır, B. (2012). Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, 12(1), 37–41. <https://doi.org/10.17098/amj.17812>
- Tanı, Obezite, and Tedavi Kılavuzu. (2018). *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.
- Tanyıldız, S. N. (2021). Bazı Diyet, Diyabetik Ve Atıştırmalık Ürünlerde İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Öncüllerinin Belirlenmesi Ve Sağlıklıbeslenme Açısından Değerlendirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, 1-54.
- Tchernof, A., Lamarche, B., Prud'homme, D., Nadeau, A., Moorjani, S., Labrie, F., Lupien, P. J., & Després, J. (1996). The Dense LDL Phenotype: Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*, 19(6), 629–637. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.6.629>
- Timmons, J. A., Wennmalm, K., Larsson, O., Walden, T. B., Lassmann, T., Petrovic, N., Hamilton, D. C., Gimeno, R. E., Wahlestedt, C., Baar, K., Nedergaard, J., & Cannon, B. (2007). Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(11), 4401–4406. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610615104>
- Toprak, Ç. (2020). Tip 2 Diyabet Geliştirilmiş Sıçanlarda 25(OH)D Vitamini Takviyesinin Adipokinler Ve İleri Glikasyon Son Ürünleri Üzerine Etkisi. *Doktora tezi*, 23-25.
- Turgeon, J. L., Carr, M. C., Maki, P. M., Mendelsohn, M. E., & Wise, P. M. (2006). Complex Actions of Sex Steroids in Adipose Tissue, the Cardiovascular System, and Brain: Insights from Basic Science and Clinical Studies. *Endocrine Reviews*, 27(6), 575–605. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0020>

Türk, Z. (2010). Glycotoxines, Carbonyl Stress and Relevance to Diabetes and Its Complications. *Physiological Research*, 147–156.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.931585>

Türk Halk Sağlığı Kurumu . (2012). *Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite Ve Diyabet Klinik Rehberi*.

Ulrich, P., & Cerami, A. (2001). Protein Glycation, Diabetes, and Aging. *Recent Progress in Hormone Research*, 56(1), 1–22.
<https://doi.org/10.1210/rp.56.1.1>

Uribarri, J., & Tuttle, K. R. (2006). Advanced Glycation End Products and Nephrotoxicity of High-Protein Diets. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(6), 1293–1299.
<https://doi.org/10.2215/cjn.01270406>

Uribarri, J., Cai, W., Ramdas, M., Goodman, S. M., Pyzik, R., Chen, X., Zhu, L., Striker, G. E., & Vlassara, H. (2011). Restriction of Advanced Glycation End Products Improves Insulin Resistance in Human Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 34(7), 1610–1616. <https://doi.org/10.2337/dc11-0091>

Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S. M., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Yong, A., Striker, G. E., & 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.
<https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018>

VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Risk Reduction: Guideline Summary.

(2014). <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/lipids/>

Vázquez-Vela, M. E. F., Torres, N., & Tovar, A. R. (2008). White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. *Archives of Medical Research*, 39(8), 715–728. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.09.005>

Velayoudom-Cephise, F. L., Cano-Sanchez, M., Bercion, S., Tessier, F. J., Yu, Y., Boulanger, E., & Neviere, R. (2020). Receptor For Advanced Glycation End Products Modulates Oxidative Stress And Mitochondrial Function In The Soleus Muscle Of Mice Fed A High-Fat Diet. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0936>

Vıçıl, S., & Ulutaş, E. (2020). Metilglioksal ve İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Bozok Vet Sci*, 74-79.

Vijgen, G. H. E. J., Bouvy, N. D., Teule, G. J. J., Brans, B., Schrauwen, P., & Van Marken Lichtenbelt, W. D. (2011). Brown Adipose Tissue in Morbidly Obese Subjects. *PLOS ONE*, 6(2), e17247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017247>

Villarroya, F., Cereijo, R., Villarroya, J., & Giralt, M. (2016). Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(1), 26–35. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.136>

Vistoli, G., De Maddis, D., Cipak, A., Zarkovic, N., Carini, M., & Aldini, G. (2013). Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radical Research*, 47(sup1), 3–27. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.815348>

Vlassara, H., Cai, W., Crandall, J. P., Goldberg, T., Oberstein, R., Dardaine, V., Peppas, M., & Rayfield, E. J. (2003). Erratum: Inflammatory Mediators Are Induced By Dietary Glycotoxins, A Major Risk Factor For Diabetic Angiopathy (Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States (November 26, 2002) 99:24 (15596-15601)). *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America*, 100(2). <https://Einstein.Pure.Elsevier.Com/En/Publications/Erratum-Inflammatory-Mediators-Are-Induced-By-Dietary-Glycotoxins-2>

Vlassara, H., Cai, W., Goodman, S. M., Pyzik, R., Yong, A., Chen, X., Zhu, L., Neade, T., Beerli, M. S., Silverman, J. M., Ferrucci, L., Tansman, L., Striker, G. E., & Uribarri, J. (2009). Protection against Loss of Innate Defenses in Adulthood by Low Advanced Glycation End Products (AGE) Intake: Role of the Antiinflammatory AGE Receptor-1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(11), 4483–4491. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0089>

Vlassara, H., & Striker, G. E. (2011). AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(9), 526–539. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.74>

Vlassara, H., & Uribarri, J. (2004). Glycoxidation and diabetic complications: modern lessons and a warning? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 5(3), 181–188. <https://doi.org/10.1023/b:remd.0000032406.84813.f6>

Vlassara, H., Uribarri, J., Cai, W., & Striker, G. E. (2008). *Advanced Glycation End Product Homeostasis: exogenous oxidants and innate defenses. Annals of the New York Academy of Sciences*, 1126(1), 46–52. <https://doi.org/10.1196/annals.1433.055>

- Vlassara, H., & Uribarri, J. (2014). Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both? *Current Diabetes Reports*, 14(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0453-1>
- Vrbikova, J., & Hainer, V. (2009). Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity Facts*, 2(1), 26–35. <https://doi.org/10.1159/000194971>
- WHO. (1998). Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO Consultation presented at the World Health Organization*, 3-5.
- Wickelgren, I. (1998). Obesity: How Big a Problem? *Science*, 280(5368), 1364–1367. <https://doi.org/10.1126/science.280.5368.1364>
- Xiong, D. D., Zhang, M., Li, N., Gai, J. F., Mao, L., & Li, M. (2017). Mediation of inflammation, obesity and fatty liver disease by advanced glycation endproducts. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 5172-5178.
- Wright, S., & Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Imaging*, 37(5), 730–732. <https://doi.org/10.1007/s00261-012-9862-x>
- Yalçın, E., & Rakıcıoğlu, N. (2022). Besinlerde Oluşan İleri Glikasyon Son Ürünlerine Polifenollerin Etkisi. *Bes Diy Derg*, 66-75.
- Yalınz, K. (2021). Piyasada Satılan Kahvaltılık Gevreklerde Gelişmiş Glikasyon Son Ürünlerinin En Güçlüöncülerinin Belirlenmesi Ve Sağlıklı Beslenme Açısından Değerlendirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, 1-93.
- Yaman, M., Demirci, M., Ede-Çintesan, E., Kurt, E., & Mızrak, Ö. F. (2022). Investigation of formation of well-known AGEs precursors in cookies using an in vitro simulated gastrointestinal digestive system. *Food Chemistry*, 373, 131451. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131451>

- Yaman, M., Kişmiroğlu, C., Uğur, H., Belli, İ., Özgür, B. (2020). Aşırı beslenmeye bağlı oluşan insülin direncinin biyokimyasal gelişimi ve AMP-ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)'ın fonksiyonu. *European Journal of Science and Technology*, 67-76. <https://doi.org/10.31590/ejosat.746132>
- Yıldırım N. (2018). Obezite Ve Kanser. *Fırat Tıp Dergisi*, 61-67.
- Yılmaz, B., & Karabudak, E. (2016). Besinlerdeki İleri Glikasyon Son Ürünleri Ve Azaltma Yöntemleri. *Bes Diy Dergisi*, 280-288.
- Yılmaz, B., & Karabudak, E. (2018). Diyet Kaynaklı İleri Glikasyon Son Ürünleri Ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Acu Sağlık Bil Dergisi*, 349-356.
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J. A., Skatrud, J. B., Weber, S., & Badr, S. (1993). The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *The New England Journal of Medicine*, 328(17), 1230–1235. <https://doi.org/10.1056/nejm199304293281704>
- Zhang, H., Troise, A. D., Zhang, H., & Fogliano, V. (2021). Cocoa melanoidins reduce the formation of dietary advanced glycation end-products in dairy mimicking system. *Food Chemistry*, 345, 128827. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128827>
- Zhao, L. (2013). The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nature Reviews Microbiology*, 11(9), 639–647. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3089>
- Zhao, Y., Wang, P., & Sang, S. (2019). Dietary Genistein Inhibits Methylglyoxal-Induced Advanced Glycation End Product Formation İn Mice Fed A High-Fat Diet. *Nutrition And Disease*, 776-787.

EK 1: %10 Yağlı Pürifiye Yem İçeriği

DIO Rodent Purified Diet w/10% Energy From Fat - Yellow

58Y2

DESCRIPTION

Diet Induced Obesity Rodent Purified Diet with 10% Energy From Fat, Dyed Yellow is based on AIN-76A Semi-Purified Diet, Rat or Mouse 5800-B. See Van Heek et al., J. Clin. Invest. 99:385-390, 1997, for initial use of lower-fat versions of this formula. Originally manufactured as "D12450B".

Intended for rodents in a laboratory setting.

CAUTION: Contains a new animal drug for investigational use only in laboratory research animals or for tests in vitro. Not for use in humans.

Storage conditions are particularly critical to TestDiet® products, due to the absence of antioxidants or preservative agents. To provide maximum protection against possible changes during storage, store in a dry, cool location. Storage under refrigeration (2° C) is recommended. Maximum shelf life is six months. (If long term studies are involved, storing the diet at -20° C or colder may prolong shelf life.) Be certain to keep in air tight containers.

Product Forms Available*	Catalog #
1/2" Pellet	58124
1/2" Pellet, Irradiated	0056834
Meal	1810727
Meal, Irradiated	1810728

*Other Forms Available On Request

INGREDIENTS (%)

Sucrose	33.1290
Dextrin	29.8560
Casein - Vitamin Tested	18.9560
Powdered Cellulose	4.7390
Maltodextrin	3.3170
Soybean Oil	2.3700
Lard	1.8960
Potassium Citrate, Tribasic Monohydrate	1.5640
Calcium Phosphate	1.2320
DIO Mineral Mix	0.9480
AIN-76A Vitamin Mix	0.9480
Calcium Carbonate	0.5210
L-Cystine	0.2840
Choline Bitartrate	0.1900
FD&C Yellow No. 5	0.0500

*See page 2 for Expanded Ingredient Listings

Part of the TestDiet® "Blue-Red-Yellow" DIO Series ("van Heek" Series)

DIO Rodent Purified Diet w/60% Energy From Fat - Blue
1/2" Pellet - Catalog # 58126 (58Y1)
1/2" Pellet, Irradiated - Catalog # 56833 (58Y1)
Meal - Catalog # 1810473 (58Y1)

DIO Rodent Purified Diet w/45% Energy From Fat - Red

1/2" Pellet - Catalog # 58125 (58V8)
1/2" Pellet, Irradiated - Catalog # 55629 (58V8)
Meal - Catalog # 1810729 (58V8)
Meal, Irradiated - Catalog # 1810730 (58V8)

FEEDING DIRECTIONS

Feed ad libitum. Plenty of fresh, clean water should be available at all times.

CAUTION:

Perishable - store properly upon receipt. For laboratory animal use only; NOT for human consumption.

6/25/2021

NUTRITIONAL PROFILE ¹

Protein, %	16.9	Minerals	
Arginine, %	0.66	Calcium, %	0.58
Histidine, %	0.49	Phosphorus, %	0.44
Isoleucine, %	0.91	Potassium, %	0.57
Leucine, %	1.64	Magnesium, %	0.05
Lysine, %	1.38	Sodium, %	0.12
Methionine, %	0.49	Chloride, %	0.21
Cystine, %	0.35	Fluorine, ppm	0.9
Phenylalanine, %	0.91	Iron, ppm	48
Tyrosine, %	0.96	Zinc, ppm	34
Threonine, %	0.73	Manganese, ppm	55
Tryptophan, %	0.21	Copper, ppm	5.7
Valine, %	1.08	Cobalt, ppm	0.0
Alanine, %	0.52	Iodine, ppm	0.20
Aspartic Acid, %	1.22	Chromium (added), ppm	1.9
Glutamic Acid, %	3.87	Molybdenum, ppm	1.55
Glycine, %	0.37	Selenium, ppm	0.22
Proline, %	2.23		
Serine, %	1.05	Vitamins	
Taurine, %	0.00	Vitamin A, IU/g	3.8
		Vitamin D-3 (added), IU/g	0.9
Fat, %	4.3	Vitamin E, IU/kg	49.3
Cholesterol, ppm	18	Vitamin K, ppm	0.48
Linoleic Acid, %	1.39	Thiamin, ppm	4.5
Linolenic Acid, %	0.19	Riboflavin, ppm	6.4
Arachidonic Acid, %	0.00	Niacin, ppm	28
Omega-3 Fatty Acids, %	0.19	Pantothenic Acid, ppm	15
Total Saturated Fatty A	1.14	Folic Acid, ppm	2.0
Total Monounsaturated Fatty Acids, %	1.30	Pyridoxine, ppm	5.5
Polyunsaturated Fatty Acids, %	1.59	Biotin, ppm	0.2
		Vitamin B-12, mcg/kg	13
		Choline Chloride, ppm	950
		Ascorbic Acid, ppm	0.0

Fiber (max), %	4.7		
Carbohydrates, %	67.4		
Energy (kcal/g) ²	3.76		
From:	kcal	%	
Protein	0.678	18.0	
Fat (ether extract)	0.384	10.2	
Carbohydrates	2.697	71.8	

1. Formulation based on calculated values from the latest ingredient analysis information. Since nutrient composition of natural ingredients varies and some nutrient loss will occur due to manufacturing processes, analysis will differ accordingly. Nutrients expressed as percent of ration on an As-Fed basis except where otherwise indicated.
2. Energy (kcal/gm) - Sum of decimal fractions of protein, fat and carbohydrate x 4,9,4 kcal/gm respectively.

NOTE: When assayed, actual levels may vary from calculated values.

TestDiet
www.testdiet.com

EK 2: %60 Yağlı Pürifiye Yem İçeriği

DIO Rodent Purified Diet w/60% Energy From Fat - Blue

58Y1

DESCRIPTION

Diet Induced Obesity Rodent Purified Diet with 60% Energy From Fat - Dyed Blue is based on AIN-76A Semi-Purified Diet, Rat or Mouse 5800-B. See Van Heek et al., J. Clin. Invest. 99:385-390, 1997, for initial use of this formula. Originally manufactured as "D12492".

Intended for rodents in a laboratory setting.

CAUTION: Contains a new animal drug for investigational use only in laboratory research animals or for tests in vitro. Not for use in humans.

Storage conditions are particularly critical to TestDiet® products, due to the absence of antioxidants or preservative agents. To provide maximum protection against possible changes during storage, store in a dry, cool location. Storage under refrigeration (2° C) is recommended. Maximum shelf life is six months. (If long term studies are involved, storing the diet at -20° C or colder may prolong shelf life.) Be certain to keep in air tight containers.

Product Forms Available*	Catalog #
1/2" Pellet	0058126
1/2" Pellet, Irradiated	1816507-286
1/2" Pellet, Irradiated, Stocked †	0056833
Meal	1810473
Meal, Irradiated	1810742

† Available in 10 kg increments. All other forms made to order.

*Other Forms Available On Request

INGREDIENTS (%)

Lard	31.6600
Casein - Vitamin Tested	25.8450
Maltodextrin	16.1530
Sucrose	8.8470
Powdered Cellulose	6.4610
Soybean Oil	3.2310
Potassium Citrate, Tribasic Monohydrate	2.1320
Calcium Phosphate	1.6800
DIO Mineral Mix	1.2920
AIN-76A Vitamin Mix	1.2920
Calcium Carbonate	0.7110
L-Cystine	0.3880
Choline Bitartrate	0.2580
FD&C Blue No. 1	0.0500

*See page 2 for Expanded Ingredient Listings

Part of the TestDiet® "Blue-Red-Yellow" DIO Series ("van Heek" Series)

DIO Rodent Purified Diet w/10% Energy From Fat - Yellow
1/2" Pellet - Catalog # 58124 (58Y2)
Meal - Catalog # 56834 (58Y2)

DIO Rodent Purified Diet w/45% Energy From Fat - Red

1/2" Pellet - Catalog # 58125 (58V8)
1/2" Pellet, Irradiated - Catalog # 55629 (58V8)
Meal - Catalog # 1810729 (58V8)
Meal, Irradiated - Catalog # 1810730 (58V8)

FEEDING DIRECTIONS

Feed ad libitum. Plenty of fresh, clean water should be available at all times.

CAUTION:

Perishable - store properly upon receipt.
For laboratory animal use only; NOT for human consumption.

6/25/2021

NUTRITIONAL PROFILE ¹

Protein, %	23.1	Minerals	
Arginine, %	0.90	Calcium, %	0.79
Histidine, %	0.67	Phosphorus, %	0.59
Isoleucine, %	1.24	Potassium, %	0.77
Leucine, %	2.24	Magnesium, %	0.07
Lysine, %	1.88	Sodium, %	0.15
Methionine, %	0.67	Chloride, %	0.25
Cystine, %	0.48	Fluorine, ppm	1.2
Phenylalanine, %	1.24	Iron, ppm	64
Tyrosine, %	1.31	Zinc, ppm	46
Threonine, %	1.00	Manganese, ppm	76
Tryptophan, %	0.29	Copper, ppm	7.8
Valine, %	1.47	Cobalt, ppm	0.0
Alanine, %	0.71	Iodine, ppm	0.27
Aspartic Acid, %	1.66	Chromium (added), ppm	2.6
Glutamic Acid, %	5.28	Molybdenum, ppm	2.11
Glycine, %	0.50	Selenium, ppm	0.29
Proline, %	3.04		
Serine, %	1.43	Vitamins	
Taurine, %	0.00	Vitamin A, IU/g	5.2
		Vitamin D-3 (added), IU/g	1.3
		Vitamin E, IU/kg	67.2
Fat, %	34.9	Vitamin K, ppm	0.65
Cholesterol, ppm	301	Thiamin, ppm	6.2
Linoleic Acid, %	4.70	Riboflavin, ppm	8.7
Linolenic Acid, %	0.39	Niacin, ppm	39
Arachidonic Acid, %	0.06	Pantothenic Acid, ppm	21
Omega-3 Fatty Acids, %	0.39	Folic Acid, ppm	2.8
Total Saturated Fatty A	13.68	Pyridoxine, ppm	7.5
Total Monounsaturated Fatty Acids, %	14.00	Biotin, ppm	0.3
Polyunsaturated Fatty Acids, %	5.15	Vitamin B-12, mcg/kg	17
		Choline Chloride, ppm	1,290
Fiber (max), %	6.5	Ascorbic Acid, ppm	0.0
Carbohydrates, %	25.9		
Energy (kcal/g) ²	5.10		
From:	kcal	%	
Protein	0.924	18.1	
Fat (ether extract)	3.140	61.6	
Carbohydrates	1.036	20.3	

1. Formulation based on calculated values from the latest ingredient analysis information. Since nutrient composition of natural ingredients varies and some nutrient loss will occur due to manufacturing processes, analysis will differ accordingly. Nutrients expressed as percent of ration on an As-Fed basis except where otherwise indicated.
2. Energy (kcal/gm) - Sum of decimal fractions of protein, fat and carbohydrate x 4,9,4 kcal/gm respectively.

NOTE: When assayed, actual levels may vary from calculated values.

TestDiet
www.testdiet.com

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyadı: Dilara KARAKÖSE

A. EĞİTİM

Yüksek Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2023, İstanbul

Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2020, İstanbul