





Diyabetik Makula Ödemi ile Diyet İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi / Evaluation of the Relationship Between Diabetic Macular Edema and Dietary Advanced Glycation End Products (AGEs) and Oxidative Stress

Sedat ARSLAN¹, Dila KIRAĞI², Sibel KADAYIFÇILAR³, Gülhan SAMUR⁴.

1. Hacettepe Üniversitesi, sedatarслан89@gmail.com, 

2. Hacettepe Üniversitesi, dilakiragi@hotmail.com, 

3. Hacettepe Üniversitesi, sibelkadayifcilar@yahoo.com, 

4. Hacettepe Üniversitesi, gsamur@hacettepe.edu.tr, 

Gönderim Tarihi | Received: 25.06.2020, Kabul Tarihi | Accepted:20.08.2020, Yayın Tarihi | Date of Issue: 01.04.2021 DOI: 10.25279/sak.757689

Atıf | Reference: "ARSLAN, S; KIRAĞI, D; KADAYIFÇILAR S; SAMUR G. (2021). Diyabetik Makula Ödemi ile Diyet İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK)*, 6 (1), s.1-22"

Öz

Giriş: Diyabetik makula ödemi, görme bozukluklarına ve körlüğe sebep olan bir hastalıktır. Kötü yönetilen diyabetin, retinopati komplikasyonu riski yüksektir. Amaç: Bu çalışma, serum ve diyet ileri glikasyon son ürünleri, ileri glikasyon son ürünleri reseptörü ile diyabetik makula ödemi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır. Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen diyabetik makula ödemi tanısı alan ve almayan toplam 90 diyabetli bireyin katılımıyla yapılmıştır. Bireylerin serumunda toplam antioksidan seviye, toplam oksidan seviye ve ileri glikasyon son ürünleri ve reseptörü düzeyleri analiz edilmiştir. Bulgular: Diyabetik makula ödemi grubunun yaş ortalaması 62.6 ± 8.4 yıl ve diyabetik makula ödemi tanısı almayan grubun yaş ortalaması 58.7 ± 7.8 yıl olarak belirlenmiştir. Diyabetik makula ödemi grubunun serum ve diyet ileri glikasyon son ürünleri düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Diyabetik makula ödemi tanısı alan grup ile diyabetik makula ödemi tanısı almayan grup arasında serum ve diyet ileri glikasyon son ürünleri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Diyabetik makula ödemi grubunun toplam oksidan seviye değerleri ve oksidatif stres indeksi ortalamaları diyabetik makula ödemi tanısı almayan gruba göre yüksek bulunmuştur. İki grup arasında oksidan seviye değerleri ve oksidatif stres indeksi ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). Sonuç ve Öneriler: Bu çalışmada, diyabetik makula ödemi ile serum ve diyet ileri glikasyon son ürünleri, toplam oksidan seviye, oksidatif stres indeksi arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Özellikle diyabetli bireylerde diyet ileri glikasyon son ürünleri alımının sınırlandırılması diyabetik makula ödemi gelişimini önlemek için etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Makula Ödemi, Diyabet Komplikasyonları, İleri Glikasyon Son Ürünleri, Diyet, Besin ve Beslenme; Antioksidanlar.

Abstract

Background: Diabetic macular edema is a disease-causing visual impairment and blindness. Uncontrolled diabetes is more likely to cause retinopathy. Aim: This study was conducted to investigate the relationship between serum and dietary advanced glycation end products,



advanced glycation end products receptor, and diabetic macular edema. Methods: It was performed with the participation of 90 diabetic individuals with and without diagnosis of macular edema, which were followed in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology. Total antioxidant status, total oxidant status, and advanced glycation end products and receptor levels were analyzed in the serum of individuals. Results: The mean age of the study group was 62.6 ± 8.4 years, the mean age of the control group was 58.7 ± 7.8 years. Serum and dietary advanced glycation end products levels of the case group were higher than the control group. A statistically significant difference was found between the Diabetic macular edema and non-Diabetic macular edema group in terms of serum and dietary advanced glycation end products levels ($p < 0.05$). The total oxidant level and oxidative stress index averages of the case group were higher than the control group. A statistically significant difference was found between the two groups in terms of oxidant level values and the average of oxidative stress index ($p < 0.05$). Conclusion and Recommendations: A positive correlation was found between diabetic macular edema and serum and dietary advanced glycation end products, total antioxidant, and oxidant status. Limiting the intake of dietary advanced glycation end products may prevent the development of diabetic macular edema.

Keywords: Macular Edema, Diabetes Complications, Advanced Glycation and Products, Diet, Food and Nutrition, Antioxidants.

1. Giriş

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımında, dokuların insüline olan cevabında ya da bu faktörlerin ikisinde birden bozukluk yaşanması sonucunda ortaya çıkan kronik seyirli metabolik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü, 1980 yılında 108 milyon diyabetli varken 2014 yılında bu rakamın 422 milyona yükseldiğini bildirmiştir (WHO, 2016). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2015 yılında diyabete bağlı oluşan komplikasyonlardan dolayı dünyada her 6 saniyede 1 kişinin, toplamda 5 milyon kişinin hayatını kaybettiğini, yaklaşık yarısının ise hastalığının farkında olmadığını bildirmektedir. IDF 2017 raporunda ise, tüm dünyada her yıl 20-79 yaş arası 4 milyon erişkinin, diyabete bağlı nedenlerden dolayı hayatını kaybettiği, bu yaş grubundaki bütün ölüm nedenleri arasında %10.7 gibi bir orana sahip olduğu, gerekli önlemler alınmazsa diyabetin her geçen gün daha fazla insanın sağlığını etkileyeceği bildirilmektedir (Ogurtsova ve diğerleri, 2017).

Türkiye’de de durum dünya verileri ile benzerlik göstermekte, diyabet prevalansı ve hasta sayısı hızla artmaktadır. Ülkemizde yapılan en büyük saha çalışması olan, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I) sonucuna göre Türkiye’de 1998-2010 yılları arasında %7.2 olan diyabet görülme oranı, TURDEP-II sonucuna göre 2013 yılında %13.7’ye (kaba oran %16.5) yükselmiştir (Satman ve diğerleri, 2013). Uluslararası Diyabet Federasyonu’na göre, Avrupa Bölgesinde Türkiye’nin %12.8 prevalansa sahip olduğu, Rusya ve Almanya’dan sonra en fazla diyabetlinin yaşadığı üçüncü ülke olduğu, 2045 yılında dünya genelinde en fazla diyabetlinin yaşayacağı ilk 10 ülkeden biri ve prevalansının %16.5 olacağı öngörülmektedir (Ogurtsova ve diğerleri, 2017).

DM, oftalmolojinin tüm dallarını ilgilendirmektedir. Diyabetik retinopati (DR) ilk defa 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR) tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarında DR prevalansını sırasıyla %71.0 ve %47.0 olarak bildirmiştir (Klein ve diğerleri, 2008, 2009). Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik retinopatinin tüm evrelerinde görülebilir. WESDR’de, 25 yıl içinde tip 1 diyabetli



olguların 25 yıl içinde %29'luk bir kısmında diyabetik macula ödemi (DMÖ) geliştiği; aynı ekibin bir diğer çalışmasında insülin kullanmakta olan tip 2 diyabet olgularının %25.4'ünde, kullanmayanların %13.9'unda DMÖ geliştiği bildirilmiştir (Klein ve diğerleri, 2008; Klein ve diğerleri, 2009). DMÖ prevalansı diyabetik popülasyon arasında değişmekte olup, tip 1 diyabetlilerde %14.3 ve tip 2 diyabetlilerde %5.6 olarak bildirilmiştir. Diyabet süresi DMÖ için bir risk faktörüdür, 10 yıldan az süredir diyabetli olanların %3.2'sini, 20 yıldan uzun bir süredir diyabetli olanların ise %20.0'ını etkilemektedir (Yau ve diğerleri, 2012).

ABD, Avustralya, Avrupa ve Asya'da 1980-2008 arasında yapılan 35 ayrı çalışmanın birleştirilmiş meta-analiz çalışması (Yau ve diğerleri, 2012) sonuçlarına göre global prevalans 20-79 yaş arasında DR için %34.6, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) için %7.0 ve DMÖ için %6.8 bulunmuştur. Tüm prevalans bulguları diyabet süresinden bağımsız şekilde tip-1 diyabet'te tip-2 diyabet'ten daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada bir diğer hesaplama ile 2010 yılı dünya nüfusu göz önüne alındığında dünyada 93 milyon DR ve 21 milyon DMÖ olduğu belirtilmiştir. DR ve DMÖ prevalansları erkek ve kadınlarda benzer, çeşitli etnik gruplar arasında ise farklı bulunmuştur. Bu olgulardaki görme kaybının ne kadarından DMÖ'nün sorumlu olduğu tam olarak belirlenmemiş olsa da diyabetik nüfusta ciddi bir sorun olduğu kesin olarak belirtilmiştir (Yau ve diğerleri, 2012).

DMÖ'nün patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür ve esas olarak kan-retina bariyerinin (KRB) bozulmasının sonucudur, bu da hücreler arası alanda sıvı ve serum makromoleküllerinin birikmesine yol açmaktadır. Perisitler ve endotel hücrelerin hızlanmış apoptozisi, hücresiz kılcal damarlar, bazal membran kalınlaşması ve kapiler tıkanıklıkların tümü, endotel hasara ve KRB'nin bozulmasına katkıda bulunmaktadır (Antonetti ve diğerleri, 1999).

Kötü yönetilen diyabetin retinopatiye yol açması daha olasıdır, besin alımıyla glisemik kontrolü iyileştirmenin, diyabetik retinopatinin önlenmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir. Çalışmalar, hiperglisemi ve diyabet süresinin retinopatinin en güçlü belirteci olduğunu göstermişlerdir. Hiperglisemi, polyol yolu, enzimatik olmayan protein glikasyonu, protein kinaz C'nin aktivasyonu, heksozamin yolağının aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ve hipoksi ile indüklenen faktörün indüksiyonu gibi birçok yoldan etkileyerek retinopatinin gelişmesine neden olabilmektedir. Bu mekanizmalardan biri; enzimatik olmayan protein glikasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) hızlanmış birikimi; retinal kılcal perisitlerin kaybıyla sonuçlanmasının yanı sıra inflamasyona, oksidatif strese ve vasküler endotelial büyüme faktörünün aktivasyonuna da yol açmaktadır (Chiu ve Taylor, 2011; Rogers ve diğerleri, 2010; Tarr ve diğerleri, 2013).

AGE'ler, proteinler, lipoproteinler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ile non-enzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir (Goldin ve diğerleri, 2006). AGEs oluşumunda diğer bir mekanizma ise diyabette artmış olan oksidatif strese bağlı olarak şeker veya lipidlerin oksidasyonu sonucunda ara ürün olarak reaktivitesi yüksek dikarbonil bileşiklerinin (3-deoksiglukozon, glyoxal, metilglyoxal gibi) oluşumudur. AGE'ler DM komplikasyonlarında iki farklı yol ile rol oynamaktadır. Birincisi; ekstrasellüler matriksin yapısında bulunan proteinler arasında çapraz bağlar oluşturup matriksin yapısını ve fonksiyonlarını bozarak, ikincisi; AGE'lerin hücrelerde mevcut reseptörlerine bağlanmasıyla bazı sinyal yollarını aktive ederek çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin sentezine ve salınmasına yol açarak birçok metabolik değişikliklere sebep olmasıdır (Ding ve Keller, 2005). Çözünebilir AGEs reseptörlerinden ileri glikasyon son ürünleri için reseptörler (receptor for advanced glycation endproducts, sRAGE), AGE'ler dışında inflamatuvar sitokinler, amfoterin, amiloid-β ve diğer fibriller proteinler ile de



uyarılabilir. sRAGE ekspresyonu diyabet ve inflamasyonda artmaktadır (Ding ve Keller, 2005).

Günümüzde gıda lezzetini, raf ömrünü artırmak ve gıda kaynaklı hastalıkları önlemek üzere gıdalara ısı işlem uygulanması kaçınılmaz olmaktadır. Gıdalarda yüksek miktarda bulunan karbonhidratlar ve proteinler arasında gelişen reaksiyonlar (Maillard reaksiyonları) sonucu AGEs oluşmaktadır. Diyetle alınan AGE'ler, birçok kronik hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde etkili olabilen patojenik bileşiklerdir. İnsanlar ve deney hayvanlarında yapılan son çalışmalar diyet AGE'lerinin emildiğini ve vücut AGEs havuzuna büyük ölçüde katkı sağladığını göstermektedir. Yüksek sıcaklık ve düşük nem derecelerinde diyet AGEs oluşumu tetiklenmektedir (Cai ve diğerleri, 2012; Poulsen ve diğerleri, 2013; Prasad ve diğerleri, 2014).

Diyetteki glikasyonun gıda özelliklerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Protein glikasyonu, köpük kalitesini, jelleşme veya emülsifiye edici özellikleri etkileyebilmektedir (Oliver ve diğerleri, 2006). Bununla birlikte, aminoasitlerin ve proteinlerin modifikasyonları da biyoyararlanımlarını sınırlamaktadır. Çoğunlukla glikasyon, serbest lizin veya arginin tortuları üzerinde gerçekleşir, ancak sistein, triptofan ve histidin tortuları da, uygun glikasyon hedefi olabilmektedir (Münch ve diğerleri, 1999). Lizin ve triptofan esansiyel amino asitler olduğundan, bu, gıda ürününün besleyici değerini düşürebilmektedir. 1981'de Maillard reaksiyonunun gıda işleme ve depolama sırasında değil, aynı zamanda insan vücudunda da meydana geldiği gösterilmiştir (Monnier ve Cerami, 1981). In vivo olarak Maillard reaksiyonu, AGE'lerin oluşumuna yol açan tek mekanizmadır. Yaşlanmayla birlikte AGEs düzeylerinin arttığı gösterilse de bu durum daha çok yüksek kan şekeri düzeylerine sahip diyabet hastalarında gösterilmiştir (Nowotny ve diğerleri, 2015). AGE'lerin oluştuğu ve AGE ile modifiye edilmiş proteinlerin in vivo biriktiği keşfedildikten sonra, AGE'lerin biyolojik etkileri, bu ürünlerin sadece birikmesinin değil, aynı zamanda varlığının da zararlı potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. AGE'lerin, bazı mekanizmalar aracılığıyla yaşa bağlı değişimlere ve diyabetik komplikasyonlara katkıda bulunduğu tartışılmaktadır: Bir yandan, glikasyon, proteinlerin yapısını ve işlevini doğrudan değiştirirken, bazı ürünler de çeşitli hücre sinyal yollarını aktive eden hücre reseptörleri için ligand görevi görmektedir. Daha sonraları da, diyetdeki AGE'lerin (dAGE) ayrıca insanların AGEs havuzuna katkıda bulunup bulunmadığı ve bunun insan sağlığı üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı soruları ortaya çıkmıştır (Nowotny ve diğerleri, 2018).

Hiperglisemik ortamda artan serbest oksijen radikalleri; lipid, protein ve nükleik asit gibi ögelerle etkileşime girerek membranın bütünlüğünde kayıplara, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere, genetik mutasyonlara yol açmaktadır. Organizmanın serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkilerini önleyebilmek amacıyla bu radikalleri ortadan kaldıran bazı enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri mevcuttur. Serbest oksijen radikallerinin oluşumunda bir artış veya temizlenmesinde/uzaklaştırılmasında bir azalma vücuttaki dengeyi bozar ve bu durum oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır. Diyabet, artmış bir oksidatif stres durumudur. Serbest oksijen radikalleri, dış orbitalarında bir ya da daha fazla sayıda eşlenmemiş elektron içeren moleküller yapılarıdır. Serumda oksidan ve antioksidan seviyeler ayrı ayrı ölçülebilmektedir ve toplam antioksidan seviye (TAS), toplam oksidan seviye (TOS) değerleri elde edilebilmektedir. Ayrıca toplam oksidan seviye/toplam antioksidan seviye formülü ile oksidatif stres derecesinin bir göstergesi olan oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmaktadır (Basaga, 1990).

Artan diyabet prevalansı ile birlikte diyabetin komplikasyonlarının görülme sıklığı da artmaktadır. İyi yönetilen diyabet hastalığında, doğru beslenme planıyla kan şekeri düzeyleri istenilen aralıklarda tutulabilmektedir. Diyabete bağlı gelişen diyabetik makula ödemi hastalığında da kötü glikemik kontrol ve hastaların beslenme tarzı önemli rol oynamaktadır.



Bu çalışma, DMÖ ve beslenme, bireylerin serum AGEs, ve oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Yöntem

Bu araştırma, DMÖ tanısı alan ve almayan tip-2 diyabet gruplarını içeren tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Temmuz 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde yürütülmüştür.

2.2. Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini, Ankara'daki bir üniversite hastanesinden hizmet alan poliklinik hastaları oluşturmaktadır. Ulaşabildiğimiz DMÖ tanısı alan (vaka grubu n=50 kişi) ve almayan (kontrol grubu n=40 kişi) toplam 90 gönüllü diyabetik birey çalışmaya dahil edilmiştir. Gelişigüzel örnekleme yöntemi kullanılmıştır.

2.3. Verilerin Toplanması

Çalışmanın oftalmolojik muayene, tanı, anket uygulama, besin tüketim kayıtları alma kısmı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, serum AGEs ve sRAGE analizleri ise laboratuvarında yapılmıştır. Araştırmamıza dahil edilecek bireylere çalışmanın kapsamıyla ilgili bilgiler verilmesinin ardından katılımcıların çalışmaya dahil olacaklarına dair "Araştırma Amaçlı Çalışma için Aydınlatılmış Onam Formu" aracılığıyla beyanı alınmıştır.

Araştırmamıza dahil edilen bireylerin optik koherens tomografi (OKT) çekimleri ve santral foveal kalınlık SFK değerlendirmeleri doktor tarafından yapılarak diyetisyene (araştırmacı) yönlendirilmiştir. Sosyodemografik özelliklerini, beslenme alışkanlıklarını ve besin tüketim durumlarını belirlemek için hazırlanmış olan anket formu katılımcılara yüz yüze görüşme tekniğiyle araştırmacı aracılığıyla uygulanmıştır. Katılımcıların hastalık türü, aşaması ve tanı süreleri hastane hasta bilgi sistemindeki dosyalarından alınmıştır.

Yaşı 18' den küçük, Tip 2 DM tanısı almamış, Tip 2 DM tanısı olup herhangi bir anti-diyabetik ajan kullanmadan sadece diyet ile kan şekeri regülasyonu yapıyor olan, vaka grubu için DMO ve/veya DR dışında retinayı etkileyebilecek herhangi bir hastalığı olan, kontrol grubu için retinayı etkileyebilecek herhangi bir hastalığın olan, OKT çekilmesini engelleyen kornea, lens veya vitreusta opasifikasyonu olan, DM ve/veya hipertansiyon dışında herhangi bir sistemik hastalığı olan, göz cerrahisi öyküsü, gözünde körlük olan, gözünde enfeksiyon bulunan, yeni diyabet tanısı almış (<1 yıl) bireyler ve özel beslenme durumu olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Besin tüketim sıklığı, günlük enerji ve besin öğeleri tüketimini saptamaya yönelik biri hafta sonuna gelecek şekilde ve arka arkaya 3 günlük besin tüketim kaydı alınıp Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu (Rakıcioğlu ve diğerleri, 2009) ve standart yemek tarifleri kullanılarak tüketilen besinlerin porsiyon ve miktarları belirlenmiştir. Bireylerin günlük diyetle aldıkları ortalama enerji ve besin öğeleri miktarı Hohenhim Üniversitesi, Stuttgart, Almanya'da geliştirilmiş Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS) 7.1 bilgisayar paket programı (Schmid, 2011) ile hesaplanmıştır. Bireylerin yaşa ve cinsiyete göre enerji ve besin öğelerini karşılama durumları Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi (H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2015) esas



alınarak hesaplanmış ve gereksinmeyi karşılama yüzdelerinin ortalaması alınmıştır. Geriye dönük son 1 ay içerisindeki besin tüketim sıklığını hesaplamak amacıyla besin tüketim sıklığı formu araştırmacı tarafından uygulanmıştır.

Diyetin toplam AGE miktarı, besin tüketim sıklığı sonuçları kullanılarak Uribarri, Jaime ve diğerlerinin (2010) 549 adet temel besinin toplam AGE içeriğini saptayarak veritabanı oluşturmak amacı ile yapmış oldukları geniş bir çalışmanın verileri kullanılarak tahmini olarak belirlenmeye çalışılmıştır.

Diyet toplan antioksidan kapasite (DTAK), hesaplamasında Carlsen ve diğerlerinin (2010) demir iyonu indirgeyici antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle 2010 yılında oluşturdukları 3000'den fazla besinin değerlendirildiği ve her besin için değerlendirilen 100 gr besinin içerdiği antioksidan miktarının belirlenmiş olduğu çalışmanın verileri kullanılmıştır.

Diyetin glisemik indeksi (Gİ) ve glisemik yükü (GY) besin tüketim kaydından yararlanılarak hesaplama yolu ile değerlendirilmiştir. Her bir besinin Gİ ve GY değeri için, Atkinson ve diğerlerinin (2008), Uluslararası Besinlerin Glisemik İndeksleri ve Yükleri çalışmasında yer alan tablodan beyaz ekmek referans olmak üzere ortalama değerler kullanılmıştır.

Öğünün Gİ'si, karbonhidrat içeren her besinin Gİ değeri ile besinin karbonhidrat içeriğinin öğündeki toplam karbonhidrat miktarına bölünmesi ile elde edilen toplam karbonhidrat oranı ile çarpılarak hesaplanmaktadır. Ortalama günlük Gİ değeri ise ara ve ana öğünlerdeki Gİ değerlerinin toplanarak tüketilen öğün sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir. Diyetin Gİ değerlendirilirken Gİ < 70 ise düşük ve orta, ≥ 70 ise yüksek olarak kabul edilmiştir (Joint, F.A.O., ve WHO, 1998).

Bireylerden düz tüpe alınmış olan kanlar, 30 dakika bekletildikten sonra serum AGEs (karboksimetil lizin) ve serum sRAGE, TAS ve TOS ölçümleri için 1000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Örneklerin serum kısmı ayrılmıştır ve örnekler ependorflara konularak çalışma gününe kadar Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Laboratuvarı'nda bulunan -80 °C derin dondurucuda saklanmıştır. Araştırma sürecinde toplanan serum örnekleri soğuk zincir korunarak uygulamanın yapılacağı laboratuvara ulaştırılıp, şirketin biyologları ile birlikte Biotek 800TS cihazında enzim işaretli immün yöntem "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testi yapılmıştır.

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

Serum TAS düzeyi Erel tarafından geliştirilen bir yöntem kullanılarak belirlenmiştir (Erel, 2004). Ölçüm için Relassay marka ticari kit kullanılmıştır (Relassay, Türkiye). Serum örneklerinde bulunan antioksidanların miktarı ile ilişkili olan renk şiddeti spektrofotometrik olarak, otomatik analizörde ölçülmüştür. Serum TOS düzeyi Erel tarafından geliştirilen bir yöntem kullanılarak belirlenmiştir (Erel, 2005). Ölçüm için Relassay marka ticari kit kullanılmıştır. Ölçülen TOS değerleri hidrojen peroksit ile kalibre edilmiştir ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L olarak değerlendirilmiştir.

Oksidatif stresin bir göstergesi olan OSİ, TAS değeri $\mu\text{mol/L}$ 'ye çevrildikten sonra, TOS'un TAS'a bölünmesi ile hesaplanmıştır (Selek ve diğerleri, 2007).



2.4. Verilerin Analizi

Çalışma sonucunda elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilirken SPSS (Statistical Package for Social Science) 23.0 istatistik program uygulamasından (IBM, 2015) faydalanılmıştır. Çalışmamızın katılımcılarından alınan ölçümlerden belirlenen veriler için ortalama, standart sapma, alt-üst değerleri hesaplanmıştır. Sayılarla belirlenen verilerin, sayı yüzde tabloları ile dağılımları verilmiştir. Sürekli veriler değerlendirilirken öncelikle Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım gösterip göstermediği tespit edilmiştir. Katılımcıların normal dağılım veri grupları parametrik olan testlerle, normal dağılmayan veri grupları non-parametrik istatistiksel testler aracılığıyla analiz edilmiştir.

DMÖ tanısına almış grupta DMÖ tanısı almamış diyabetli bireylerden oluşan kontrol grubu arasındaki farklar parametrik olan ve sürekli veriler için bağımsız iki örneklem t testi, non-parametrik veriler için ise Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Ölçümler ile saptanan sayısal verilerin sunumunda tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma, min-max, medyan ve çeyrekler açıklığı (iqr) kullanılmıştır. Sayısal veriler arasında korelasyon belirlenirken, iki değişken de normal dağılıyorsa Pearson korelasyon katsayısı, iki değişkenden en az biri normal dağılmıyorsa Spearman korelasyon katsayısından faydalanılmıştır (Hayran, 2011). İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

2.5. Araştırmanın Etik Boyutu

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 12.06.2018 tarih, GO 18/562 proje no. ve GO 18/562-20 karar no. ile verilen etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alınmış olup çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'ne uygun hareket edilmiştir.

3. Bulgular

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 50 DMÖ tanısı almış (vaka) ve 40 DMÖ tanısı almamış (kontrol) olmak üzere toplam 90 diyabetik birey katılmıştır. Bireylerin genel özelliklerine göre dağılımları Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Bireylerin cinsiyet dağılımları incelendiğinde, çalışmaya katılanların %62.2'sinin kadın, %37.8'inin erkek olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan bireylerden DMÖ grubundakilerin %60.0'ı kadın, %40.0'ı erkek iken, DMÖ olmayan bireylerin %65.0'i kadın ve %35.0'i erkektir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Aynı şekilde bireylerin eğitim süreleri ortalamaları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmaya katılan bireylerden DMÖ grubunun yaş ortalaması 62.6 ± 8.4 yıl, DMÖ olmayan grubun yaş ortalaması ise 58.7 ± 7.8 yıl olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Bireylerin diyabet süreleri arasındaki fark incelendiğinde; DMÖ ve DMÖ olmayan gruplar arasında diyabet süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Çalışmaya katılan gruptan DMÖ grubunda sigara kullanmış kişilerin sigara içme süresi ortalaması 25.4 ± 10.8 yıl, DMÖ olmayan grubun sigara içme süresi ortalaması 26.1 ± 13.9 yıl olarak belirlenmiş olup sigara içme süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).



Bireylerin insülin kullanma süreleri değerlendirildiği zaman, DMÖ grubunun insülin kullanma medyanı 12.0 yıl ve iqr 9.0 yıl iken DMÖ olmayan grubun insülin kullanma medyanı 5.5 yıl ve çeyrekler açıklığı 6.5 yıl olarak bulunmuştur. DMÖ grubunun insülin kullanma süresi DMÖ olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. DMÖ grubu ile DMÖ olmayan gruplar arasında insülin kullanma süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). İnsülin kullanım dozları açısından bireyler değerlendirildiğinde; DMÖ grubunun kullandıkları insülin dozu medyanı 50.0 ünite ve çeyrekler açıklığı 33.0 iken DMÖ olmayan grupta kullanılan insülin medyanı 20.0 ünite ve çeyrekler açıklığı 9.0 olarak bulunmuştur. DMÖ grubunun kullanmış olduğu insülin dozu DMÖ olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. DMÖ grubu ile DMÖ olmayan gruplar arasında insülin dozu kullanımını bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$).

DMÖ grubundaki bireylerin sadece %14.0'ünün spor/egzersiz yaptığı belirlenirken DMÖ olmayan gruptaki bireylerin %42.5'inin spor/egzersiz yaptığı saptanmıştır. Bireylerin spor/egzersiz yapma durumları incelendiği zaman istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup DMÖ olmayan grubun spor/egzersiz yapma oranı DMÖ grubuna oranla yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Bireylerin serum antioksidan ve DTAK değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. İki grubun total antioksidan seviyeleri (TAS) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında total oksidan seviyesine (TOS) bakıldığında DMÖ grubunun TOS medyanı 4.7 $\mu\text{mmol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L ve çeyrekler açıklığı 2.9 $\mu\text{mmol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L iken DMÖ olmayan grubun TOS medyanı 3.6 $\mu\text{mmol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L ve çeyrekler açıklığı 1.7 $\mu\text{mmol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L olarak tespit edilmiştir. DMÖ grubunun TOS değerleri DMÖ olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. DMÖ grubu ile DMÖ olmayan grup arasında TOS düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$).

DMÖ grubunun OSİ düzeyleri DMÖ olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. DMÖ grubu ile DMÖ olmayan gruplar arasında OSİ değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$).

DTAK değerlendirildiğinde DMÖ grubunun total antioksidan alım medyanı 2.3 mmol/gün ve çeyrekler açıklığı 0.7 mmol/gün olarak bulunurken DMÖ olmayan grubun total antioksidan alım medyanı 3.6 mmol/gün ve çeyrekler açıklığı 0.6 mmol/gün olarak saptanmıştır. DMÖ olmayan grubun DTAK alımları DMÖ grubuna göre yüksek bulunmuştur. DMÖ olmayan grup ile DMÖ grubu arasında DTAK alımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$).

Bireylerin serum AGEs, sRAGE ve dAGE alımları da Tablo 2'de gösterilmiştir. Bireylerin serum AGE değerleri değerlendirildiğinde; DMÖ grubundaki bireylerin serum AGEs medyanı 451.7 ng/mL ve çeyrekler açıklığı 425.0 ng/mL iken DMÖ olmayan gruptaki bireylerin serum AGEs medyanı 422.5 ve çeyrekler açıklığı 120.0 ng/mL olarak bulunmuştur. DMÖ grubunun serum AGEs düzeyleri DMÖ olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. DMÖ grubu ile DMÖ olmayan gruplar arasında serum AGEs düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$).

sRAGE düzeyleri değerlendirildiğinde DMÖ grubunun sRAGE medyanı 186.2 pg/mL ve çeyrekler açıklığı 111.0 pg/mL olarak bulunurken DMÖ olmayan grubun sRAGE medyanı 159.7 pg/mL ve çeyrekler açıklığı 62.6 pg/mL olduğu saptanmıştır ve iki grubun sRAGE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).



Bireylerin besinlerle ekzojen olarak tükettikleri dAGE miktarları karşılaştırıldığında DMÖ grubunun dAGE tüketiminin medyanı 11.465 kU/g ve çeyrekler açıklığı 6392.0 kU/g olarak bulunurken DMÖ olmayan grupta dAGE tüketimi medyanı 8074.0 kU/g ve çeyrekler açıklığı 4619.0 kU/g olarak saptanmıştır. DMÖ grubunun dAGE tüketimi DMÖ olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. DMÖ grubu ve DMÖ olmayan gruplar arasında dAGE tüketimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). AGE/sRAGE oranına bakıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Grupların diyet Gİ, GY değerleri ortalamaları ile dağılımları Tablo 3'te verilmiştir. DMÖ grubunun diyet Gİ ortalamasının 65.6 ± 12.3 ve DMÖ olmayan grubun Gİ ortalamasının 61.8 ± 12.9 olduğu belirlenmiştir ve iki grubun Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). DMÖ grubundaki bireylerin %44.0'unun DMÖ olmayan gruptaki bireylerin ise %25.0'inin Gİ ortalaması ≥ 70 grubundadır ve Gİ yüksek olarak ifade edilmekte olup aradaki farkın DMÖ grubunda istatistiksel olarak olmasa da klinik olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0.061$).

DMÖ grubunun GY değerinin 101.0 ± 49.2 ve DMÖ olmayan grubun GY ortalamasının ise 94.3 ± 36.2 olduğu saptanmıştır. DMÖ grubunun GY ortalaması DMÖ olmayan gruba göre yüksek bulunsada istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). DMÖ grubundaki bireylerin %20'sinin GY yüksek olarak tanımlanan 120 değerinin altında bulunurken bu oran DMÖ olmayan grupta %27.5 olarak saptanmıştır ve iki grubun GY sınıflandırmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4'te Gİ ve GY değerleri ile bireylerin AGE, sRAGE ve dAGE değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. DMÖ grubunun diyet GY'si ile dAGE arasında pozitif ve "düşük orta derecede korelasyon" bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 5'te Serum AGE, sRAGE ve dAGE ile TOS, OSİ, diyet TAK ve sRAGE arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. DMÖ grubunda AGE ve TOS arasında negatif "düşük orta derecede korelasyon" bulunmuştur ($p < 0.05$). DMÖ grubunda AGE ve OSİ arasında da negatif "düşük veya önemsiz korelasyon" bulunmuştur ($p < 0.05$). DMÖ grubundaki bireylerin AGE ve sRAGE düzeyleri incelendiğinde bu iki parametre arasında pozitif "orta derecede korelasyon" bulunmuştur ($p < 0.001$). DMÖ grubunda sRAGE ile TOS ve OSİ arasında negatif "düşük orta derecede korelasyon" saptanmıştır ($p < 0.05$). Diyet TAK ile sRAGE arasında da zayıf ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$).

4. Tartışma

Diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetli hastalarda yaygın mikrovasküler komplikasyonlardır ve görme keskinliği (GK) üzerinde ani ve zayıflatıcı bir etkiye sahip olarak sonunda körlüğe yol açabilmektedir (Cohen ve Gardner, 2016).

Hastaların diyabet süresi uzadıkça DR prevalansının da o kadar yüksek olduğu görülmektedir (Wass ve Stewart, 2011). Diyabet, ortalama yaşam süresini yaklaşık 8 yıl azaltmakta ve diyabetli hastaların %50'si kardiyovasküler olaylardan ölmektedir (Gu ve diğerleri, 1998). Bu hastalarda DMÖ, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi 2 kat arttırmaktadır (Nguyen-Khoa ve diğerleri, 2012).

DMÖ gelişiminde risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan, 40 yaş ve üzerinde 1038 diyabetik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada cinsiyet ve yaşın DMÖ prevalansı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada diyabet süresinin daha uzun olması ve HbA1c



değerinin yüksek olması DMÖ gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (Varma ve diğerleri, 2014). Bizim çalışmamızda DMÖ olan ve olmayan diyabetik bireyler kıyaslandığında cinsiyet dağılımları arasında literatürle uyumlu olarak istatistiksel bir fark bulunmazken ($p>0.05$), literatürden farklı olarak yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). DMÖ grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, yaşlanmayla birlikte meydana gelen dejeneratif değişiklikler ve yaş ortalaması daha fazla olan hasta grubunun diyabet süresinin de fazla olması ile açıklanabilir. Yine Varma ve diğerlerinin (2014) yaptığı çalışmada, eğitim durumunun DMÖ'ye sahip olma durumu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde grupların medeni durum, eğitim durumu ve meslek dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Klein ve diğerleri (1984) ile Varma ve diğerlerinin (2014) yaptığı iki çalışma da daha uzun diyabet süresi ile DMÖ arasında pozitif ilişki göstermişlerdir (Klein ve diğerleri, 1984; Varma ve diğerleri, 2014). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde uzamış diyabet süresi DMÖ ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.001$).

Bir çalışmada sigara kullanımının serumdaki antioksidan mikro besin öğelerini azalttığı gösterilmiştir (Alberg, 2002). Ayrıca Varma ve diğerlerinin yaptığı çalışmada da sigara içmenin DMÖ için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak DMÖ ve sigara arasındaki ilişki hala net olarak anlaşılammıştır. Bazı çalışmalar sigara ve DMÖ arasında bir ilişki olduğunu bildirirken (Mühlhauser ve diğerleri, 1986; Paetkau ve diğerleri, 1977; Walker ve diğerleri, 1985), diğer çalışmalar (Klein ve diğerleri, 1983; Moss ve diğerleri, 1991, 1996) anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde WESDR'nin 25 yıllık verilerinin daha yeni bir analizi, diyabet tanısından sonra 15 yıldan fazla sigara içen diyabetik kişilerde makula ödemi insidansının daha yüksek oranda ilişkisini bulmuştur ancak bu ilişkinin çok değişkenli analizlerde anlamlı olmadığı bulunmuştur (Klein ve diğerleri, 2009). Bizim çalışmamızda da sigara ve DMÖ ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalarla örtüşen şekilde; sigara ve DMÖ arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

İnsülin tedavisi hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabette glisemik kontrolün önemli bir parçası olabilir. Henricsson ve diğerlerinin (1997) insülinle tedavi edilen 333 hastada oral ilaçlara kıyasla insülin tedavisi ile %100 artmış DMÖ (bağıl risk 2.0) riski bulmuştur. Benzer şekilde Zapata ve diğerlerinin (2010) kontrollere göre, insülin tedavisi alan Tip 2 diyabetlilerde makula kalınlığında artış olduğu bulunmuştur ($p = 0.036$, OR 1.4). Çalışmamızda da literatürle örtüşen şekilde insülin kullanan bireylerde DMÖ görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Fiziksel aktivitenin kan basıncını, trigliseritler dahil serum lipitlerini azalttığı ve glisemik kontrolü geliştirdiği iyi bilinmektedir (Leasher ve diğerleri, 2016). Umpierre ve diğerlerinin (2011) daha iyi yapılandırılmış egzersiz eğitiminin, Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) yönergelerini (haftada ≥ 150 dakika) karşılamının ve yalnızca fiziksel aktivite (FA) tavsiyesi almanın T2DM hastalarında daha fazla HbA1c düşüşü ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Boniol ve diğerlerinin (2017) benzer bir sonuca ulaşarak FA'nın glisemik kontrolü geliştirerek DR üzerindeki etkisinin olası bir mekanizmasını düşündürmektedir. DMÖ ve fiziksel aktivite ilişkisi üzerine spesifik bir çalışma literatürde bulunmamakla birlikte bizim çalışmamızda egzersiz yapma durumu ile DMÖ arasında negatif bir ilişki saptanmıştır ($p=0.002$).

Yüksek seviyelerde ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) DR'de nedensel bir rol oynadığına inanılmaktadır (Stitt, 2003). Hiperglisemide AGE düzeyleri yükselmektedir. Diyabetik bireylerin ve deneysel diyabetik sıçanların retinalarında immünoreaktif AGE'lerde artış ile



modifiye olmuş kollajen seviyeleri, HbA1c seviyelerinin ayarlanmasından sonra bile DR'nin uzun süreli ilerlemesini muhtemel hale getirmektedir (Hammes ve diğerleri, 1999; Stitt ve diğerleri, 1997; Thornalley ve diğerleri, 2003). Yapılan bir çalışma, serumdaki AGE düzeylerinin diyabetik retinopatinin klinik ilerlemesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Ono ve diğerleri, 1998). Birçok çalışma, KML, pentosidin veya hidroimidazon için yaptıkları kimyasal analizler sonucunda diyabetik retinopati ile serum AGE arasında ilişki bulmuştur. (Fosmark ve diğerleri, 2006; Sugiyama ve diğerleri, 1998; Yamaguchi ve diğerleri, 1998). Bazı çalışmaların diyabetik hastalarda AGE düzeyleri ile retinopati arasında herhangi bir korelasyon göstermediği de kabul edilmelidir ancak bu eşitsizlik hasta popülasyonlarındaki farklılıklar, nefropati varlığı ve/veya AGE miktarının tayini için tekdüze olmayan yöntemler kullanılmasıyla ilişkili olabilir (Heidland ve diğerleri, 2001; Sugiyama ve diğerleri, 1998). Bizim çalışmamızda da ELISA yöntemiyle serumda CML analizi yapılmıştır ve DMÖ grubunun AGEs düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. DMÖ grubu ile kontrol grubu arasında AGEs düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.023$).

Tip 2 diyabet hastalarında, sRAGE düzeylerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Çalışmaların çoğunda, tip 2 diyabet hastalarında, sRAGE düzeyleri düşük olarak saptanırken, bazılarında da yüksek olarak saptanmaktadır (Basta ve diğerleri, 2012; Colhoun ve diğerleri, 2011; Falcone ve diğerleri, 2005; Nakamura ve diğerleri, 2007). Falcone ve diğerlerinin (2005) çalışmasında, sRAGE düzeyi, diyabet hastalarında, diyabet olmayanlara göre düşük olarak saptanmıştır. Katakami N ve diğerlerinin (2005) çalışmasında, Tip 1 diyabet hastalarında, DM olmayanlara göre sRAGE düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Koyama ve diğerlerinin (2007) çalışmasında, sRAGE düzeyi, DM hastalarında diyabet olmayanlara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Bir çalışmada, sRAGE'nin DR'ye duyarlılıkta bireysel varyasyonları belirtmek için yararlı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmektedir (Sugiyama ve diğerleri, 1998). Bizim çalışmamızda sRAGE DMÖ grubunda daha yüksek bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Diyetteki AGE'lerin diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişimindeki rolü tartışmalıdır ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar, ısıtma işlemiyle artmış dAGE'lerin uzun süreli azaltılmasının insülin direncini azalttığını, yara iyileşmesinin bozulmasını iyileştirdiğini, diyabeti ve ilgili vasküler ve böbrek komplikasyonları gelişimini hayvan modellerinde engellediğini bildirmiştir (Di Pino ve diğerleri, 2016; Hofmann ve diğerleri, 2002). Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak dAGE alımı DMÖ grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. DMÖ grubu ile kontrol grubu arasında dAGE alımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.005$).

AGE/sRAGE oranının hastalıkların gelişiminde ve ilerleyişinde bir belirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte, bilgimize göre, DMÖ hastaları için de geçerli olup olmadığını araştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çalışmamızda DMÖ ve DMÖ tanısı almamış hastaların AGE/sRAGE oranlarını değerlendirilmiştir ve AGE/sRAGE ile DMÖ arasında kayda değer istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.342$).

Kan şekeri konsantrasyonu homeostatik bir düzenleyici sistem tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Glikoz metabolizması için bu belirleyiciler arasında, diyet kaynaklı glisemi en büyük günlük varyasyonu teşkil eder. (Chiu ve Taylor, 2011). Dünya çapında 28 laboratuvarı kapsayan iki laboratuvarlar-arası çalışma, Gİ'yi ölçmek için mevcut yöntemin, düşük Gİ gıdalarını (Gİ 55 ve altı) yüksek Gİ gıdalarından (Gİ 70 ve üstü) ayırt edebilecek kadar güvenilir olduğunu göstermiştir (T. Wolever ve diğerleri, 2003; T. M. Wolever ve diğerleri, 2008). Bizim çalışmamızda Gİ 70 altı olanlar düşük ve orta Gİ kategorisine, Gİ 70 ve üstü olanlar yüksek Gİ kategorisine alınmıştır. Literatürde DMÖ'lü hastaların diyetlerinin Gİ ve GL düzeyleri üzerine



yapılan bir çalışma bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda DMÖ grubunda yüksek Gİ diyet tüketenlerin oranı (%44) kontrol grubuna (%25) göre daha fazla ve klinik olarak anlamlıdır ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.061$). Yine çalışmamızda grupların diyet GY'si değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

DMÖ patogenezinde birçok kompleks mekanizma rol oynamaktadır. Diyabetin diğer kronik mikrovasküler komplikasyonlarında olduğu gibi DR patogenezinde de oksidatif stres artışının önemli rol oynadığı bilinmektedir ve birçok çalışmada gösterilmiştir (R. Kowluru, 2001; R. Kowluru ve diğerleri, 2001). Fakat patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve patogenezi belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Hiperglisemik ortamda oksidatif stresin artışı, protein kinaz C (PKC)'nin aktivasyonunu arttırmaktadır (Suarez-Pinzon ve diğerleri, 1997).

Bu çalışmada, DMÖ ve kontrol gruplarında hastaların serumunda oksidatif stres belirteçleri olan TAS ve TOS düzeyleri değerlendirilmiştir. DMÖ grubunun TOS düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. DMÖ grubu ile kontrol grubu arasında TOS düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların serum TAS düzeyleri değerlendirildiğinde DMÖ grubunda TAS düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiş ancak DMÖ olmayan grupla karşılaştırıldığında bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p= 0.226$).

İleri glikasyon son ürünleri (AGEs), süperoksit dismutazı (SOD) inaktive etmektedir ve antioksidan savunma sistemini bozmaktadır (Arai ve diğerleri, 1987). Bizim çalışmamıza benzer olarak Yokoi ve diğerlerinin (2005) vitreusta oksidatif stres değerlendirdikleri çalışmada, DMÖ olan hastaların vitreusunda sağlıklı kontrollere göre oksidatif stres artışının bir göstergesi olan AGEs düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmada vitreusta TAS'ın DR'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu ve vitreus AGEs düzeylerinin TAS düzeyi ile ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın tersine, artmış SOD ve antioksidan kapasite değerlerinin DR ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Kanwar ve diğerleri, 2007). Bu fark belki de DR'de retinadaki redoks dengesinin varyasyonu ile ilişkili olabilir. Oksidatif stres arttıkça, antioksidan kapasite başlangıçta dengeleyici olarak artıyor olabilir. Ancak ilerleyen dönemde koruyucu antioksidan mekanizmalar yoğun kullanıma bağlı olarak tükeniyor olabilir.

OSİ, oksidatif stresin bir göstergesidir ve TOS'un TAS'a bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Çalışmamızda DMÖ tanısı alan grupta OSİ değerleri DMÖ tanısı almayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. DMÖ tanısı alan ile DMÖ tanısı almayan grup arasında OSİ değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.001$).

5. Sonuç

Toplumda diyabet ve komplikasyonlarının insan sağlığına etkileri yapılan birçok çalışma ile vurgulanmaktadır. Ayrıca kötü glisemik kontrolün ve dengesiz beslenmenin hem hiperglisemi hem AGEs aracılığıyla diyabetin komplikasyonlarına aracılık ettiği bilinmektedir. Bu araştırma, diyabetli hastalarda beslenmenin, diyet glisemik indeks ve yükünün, yaşam tarzının, diyet toplam antioksidan tüketiminin, dAGEs ve sRAGE'lerin DMÖ gelişimi üzerine olan etkilerini hep birlikte ele alan uluslararası düzeyde yapılan az sayıdaki çalışmalardan biri olarak yer almaktadır. Bu çalışma ile diyabetli hastalarda dAGE alım miktarlarına yönelik beslenme önerileri geliştirilmesine yüksek düzeyde katkı vermesi beklenmektedir. Ayrıca AGEs ve sRAGE düzeylerinin DR ve DMÖ gibi diyabet komplikasyonlarını tahmin etmek için bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına dair bilgilere katkıda bulunmaktadır. Yine serum TAS,



TOS ve OSİ ölçümlerinin dAGE alımı ve diyet TAK düzeyi ile DMÖ hastalığının ilerlemesini önleyebilmek açısından önemli olduğuna dair kanıtlar sunulmaktadır.

Kaynaklar

- Alberg, A. J. (2002). The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*, 180(2), 121-137.
- Antonetti, D. A., Lieth, E., Barber, A. J., ve Gardner, T. W. (1999). *Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy*. Paper presented at the Seminars in Ophthalmology.
- Arai, K., Maguchi, S., Fujii, S., Ishibashi, H., Oikawa, K., ve Taniguchi, N. (1987). Glycation and inactivation of human Cu-Zn-superoxide dismutase. Identification of the in vitro glycated sites. *Journal of biological chemistry*, 262(35), 16969-16972.
- Atkinson, F. S., Foster-Powell, K., ve Brand-Miller, J. C. (2008). International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes care*, 31(12), 2281-2283.
- Basaga, H. (1990). Biochemical aspects of free radicals. *Biochemistry and Cell Biology*, 68(7-8), 989-998.
- Basta, G., Del Turco, S., Navarra, T., Mazzarisi, A., Cocci, F., Coceani, M., Marraccini, P. (2012). Inverse association between circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end-products and coronary plaque burden. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 10561.
- Boniol, M., Dragomir, M., Autier, P., ve Boyle, P. (2017). Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetologica*, 54(11), 983-991.
- Cai, W., Ramdas, M., Zhu, L., Chen, X., Striker, G. E., ve Vlassara, H. (2012). Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(39), 15888-15893.
- Carlsen, M. H., Halvorsen, B. L., Holte, K., Bøhn, S. K., Dragland, S., Sampson, L., Sanada, C. (2010). The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition journal*, 9(1), 3.
- Chiu, C.-J., ve Taylor, A. (2011). Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. *Progress in retinal and eye research*, 30(1), 18-53.
- Cohen, S. R., ve Gardner, T. W. (2016). Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In *Retinal Pharmacotherapeutics* (Vol. 55, pp. 137-146): Karger Publishers.
- Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P., Hitman, G., Neil, A., Livingstone, S., Preston, G. M. (2011). Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes*, 60(9), 2379-2385.



- Di Pino, A., Currenti, W., Urbano, F., Mantegna, C., Purrazzo, G., Piro, S., Rabuazzo, A. M. (2016). Low advanced glycation end product diet improves the lipid and inflammatory profiles of prediabetic subjects. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(5), 1098-1108.
- Ding, Q., ve Keller, J. N. (2005). Evaluation of rage isoforms, ligands, and signaling in the brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1746(1), 18-27.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*, 37(4), 277-285.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 38(12), 1103-1111.
- Falcone, C., Emanuele, E., D'Angelo, A., Buzzi, M. P., Belvito, C., Cuccia, M., ve Geroldi, D. (2005). Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(5), 1032-1037.
- Fosmark, D. S., Torjesen, P. A., Kilhovd, B. K., Berg, T. J., Sandvik, L., Hanssen, K. F., Agardh, E. (2006). Increased serum levels of the specific advanced glycation end product methylglyoxal-derived hydroimidazolone are associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 55(2), 232-236.
- Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., ve Creager, M. A. (2006). Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114(6), 597-605.
- Gu, K., Cowie, C. C., ve Harris, M. I. (1998). Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971–1993. *Diabetes care*, 21(7), 1138-1145.
- H. Ü. Beslenme ve D. Bölümü, (2015). Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi (TÖBR). *Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Yenilenmiş*, 1.
- Hammes, H.-P., Alt, A., Niwa, T., Clausen, J., Bretzel, R., Brownlee, M., ve Schleicher, E. (1999). Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 42(6), 728-736.
- Hayran, M. (2011). *Sağlık araştırmaları için temel istatistik: Omega Araştırma*.
- Heidland, A., Sebekova, K., ve Schinzel, R. (2001). Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 38(4), S100-S106.
- Henricsson, M., Nilsson, A., Janzon, L., ve Groop, L. (1997). The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 14(2), 123-131.
- Hofmann, S. M., Dong, H.-J., Li, Z., Cai, W., Altomonte, J., Thung, S. N., Vlassara, H. (2002). Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes*, 51(7), 2082-2089.
- IBM Corp. (2015). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.



- Joint, F.A.O., ve World Health Organization. (1998). *Preparation and use of food-based dietary guidelines*: World Health Organization.
- Kanwar, M., Chan, P.-S., Kern, T. S., ve Kowluru, R. A. (2007). Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase. *Investigative ophthalmology ve visual science*, 48(8), 3805-3811.
- Katakami, N., Matsuhisa, M., Kaneto, H., Matsuoka, T.-a., Sakamoto, K. y., Nakatani, Y., Hori, M. (2005). Decreased endogenous secretory advanced glycation end product receptor in type 1 diabetic patients: its possible association with diabetic vascular complications. *Diabetes care*, 28(11), 2716-2721.
- Klein, R., Klein, B. E., ve Davis, M. D. (1983). Is cigarette smoking associated with diabetic retinopathy? *American journal of epidemiology*, 118(2), 228-238.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D., ve DeMets, D. L. (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology*, 102(4), 520-526.
- Klein, R., Knudtson, M. D., Lee, K. E., Gangnon, R., ve Klein, B. E. (2008). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 115(11), 1859-1868.
- Klein, R., Knudtson, M. D., Lee, K. E., Gangnon, R., ve Klein, B. E. (2009). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 116(3), 497-503.
- Kowluru, R. (2001). Diabetes-induced elevations in retinal oxidative stress, protein kinase C and nitric oxide are interrelated. *Acta Diabetologica*, 38(4), 179-185.
- Kowluru, R. A., Tang, J., ve Kern, T. S. (2001). Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia: VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes*, 50(8), 1938-1942.
- Koyama, H., Yamamoto, H., ve Nishizawa, Y. (2007). RAGE and soluble RAGE: potential therapeutic targets for cardiovascular diseases. *Molecular medicine*, 13(11-12), 625-635.
- Leasher, J., Bourne, R., Flaxman, S., Jonas, J., Keeffe, J., Naidoo, K., Wong, T. (2016). Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes care*, 39(9), 1643-1649.
- Monnier, V. M., ve Cerami, A. (1981). Nonenzymatic browning in vivo: possible process for aging of long-lived proteins. *Science*, 211(4481), 491-493.
- Moss, S. E., Klein, R., ve Klein, B. E. (1991). Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 14(2), 119-126.
- Moss, S. E., Klein, R., ve Klein, B. E. (1996). Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 103(9), 1438-1442.



- Mühlhauser, I., Sawicki, P., ve Berger, M. (1986). Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 29(8), 500-502.
- Münch, G., Schickanz, D., Behme, A., Gerlach, M., Riederer, P., Palm, D., ve Schinzel, R. (1999). Amino acid specificity of glycation and protein-AGE crosslinking reactivities determined with a dipeptide SPOT library. *Nature biotechnology*, 17(10), 1006-1010.
- Nakamura, K., Yamagishi, S. i., Adachi, H., Kurita-Nakamura, Y., Matsui, T., Yoshida, T., Imaizumi, T. (2007). Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 23(5), 368-371.
- Nguyen-Khoa, B.-A., Goehring, E. L., Werther, W., Fung, A. E., Do, D. V., Apte, R. S., ve Jones, J. K. (2012). Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmology*, 12(1), 11.
- Nowotny, K., Jung, T., Grune, T., ve Höhn, A. (2014). Reprint of "Accumulation of modified proteins and aggregate formation in aging". *Experimental gerontology*, 59, 3-12.
- Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., ve Grune, T. (2015). Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*, 5(1), 194-222.
- Nowotny, K., Schröter, D., Schreiner, M., ve Grune, T. (2018). Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing research reviews*, 47, 55-66.
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Makaroff, L. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-50.
- Oliver, C. M., Melton, L. D., ve Stanley, R. A. (2006). Creating proteins with novel functionality via the Maillard reaction: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 46(4), 337-350.
- Ono, Y., Aoki, S., Ohnishi, K., Yasuda, T., Kawano, K., ve Tsukada, Y. (1998). Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. *Diabetes research and clinical practice*, 41(2), 131-137.
- Poulsen, M. W., Hedegaard, R. V., Andersen, J. M., de Courten, B., Bügel, S., Nielsen, J., Dragsted, L. O. (2013). Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 10-37.
- Prasad, C., Imrhan, V., Marotta, F., Juma, S., ve Vijayagopal, P. (2014). Lifestyle and advanced glycation end products (AGEs) burden: its relevance to healthy aging. *Aging and disease*, 5(3), 212.
- Rakıcioğlu, N., Tek Acar, N., Ayaz, A., ve Pekcan, G. (2009). Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar. *Ankara: Ata Ofset Matbaacılık*.
- Rogers, S., McIntosh, R. L., Cheung, N., Lim, L., Wang, J. J., Mitchell, P., Consortium, I. E. D. (2010). The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 117(2), 313-319. e311.



- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Canbaz, B. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 28(2), 169-180.
- Schmid, M. (2011). Beslenme Bilgi Sistemi BeBis 7.0 paket programı. Entwickelt an der Universital Hohenheim, Stuttgart.
- Selek, S., Aslan, M., Horoz, M., Gur, M., ve Erel, O. (2007). Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clinical biochemistry*, 40(5-6), 287-291.
- Stitt, A. W. (2003). The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Experimental and Molecular Pathology*, 75(1), 95-108.
- Stitt, A. W., Li, Y. M., Gardiner, T. A., Bucala, R., Archer, D. B., ve Vlassara, H. (1997). Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *The American journal of pathology*, 150(2), 523.
- Suarez-Pinzon, W. L., Szabó, C., ve Rabinovitch, A. (1997). Development of autoimmune diabetes in NOD mice is associated with the formation of peroxynitrite in pancreatic islet β -cells. *Diabetes*, 46(5), 907-911.
- Sugiyama, S., Miyata, T., Ueda, Y., Tanaka, H., Maeda, K., Kawashima, S., Kurokawa, K. (1998). Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: an advanced glycation end product. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(9), 1681-1688.
- Tarr, J. M., Kaul, K., Chopra, M., Kohner, E. M., ve Chibber, R. (2013). Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*, 2013, 343560. doi:10.1155/2013/343560
- Thornalley, P. J., Battah, S., Ahmed, N., Karachalias, N., Agalou, S., Babaei-Jadidi, R., ve Dawnay, A. (2003). Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochemical Journal*, 375(3), 581-592.
- Umpierre, D., Ribeiro, P. A., Kramer, C. K., Leitao, C. B., Zucatti, A. T., Azevedo, M. J., Schaan, B. D. (2011). Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 305(17), 1790-1799.
- Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Vlassara, H. (2010). Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6), 911-916. e912.
- Varma, R., Bressler, N. M., Doan, Q. V., Gleeson, M., Danese, M., Bower, J. K., Colman, S. (2014). Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA ophthalmology*, 132(11), 1334-1340.
- Walker, J., Cove, D., Beevers, D., Dodson, P., Leatherdale, B., Fletcher, R., ve Wright, A. (1985). Cigarette smoking, blood pressure and the control of blood glucose in the development of diabetic retinopathy. *Diabetes Research (Edinburgh, Scotland)*, 2(4), 183-186.



- Wass, J. A., ve Stewart, P. M. (2011). *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*: Oxford University Press.
- World Health Organization. (2016). *Global report on diabetes: executive summary*. (No. WHO/NMH/NVI/16.3). World Health Organization.
- Paetkau, M. E., Boyd, T., Winship, B., ve Grace, M. (1977). Cigarette smoking and diabetic retinopathy. *Diabetes*, 26(1), 46-49.
- Wolever, T., Vorster, H., Björck, I., Brand-Miller, J., Brighenti, F., Mann, J., Perry, T. (2003). Determination of the glycaemic index of foods: interlaboratory study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(3), 475-482.
- Wolever, T. M., Brand-Miller, J. C., Abernethy, J., Astrup, A., Atkinson, F., Axelsen, M., Brynes, A. (2008). Measuring the glycemic index of foods: interlaboratory study. *The American journal of clinical nutrition*, 87(1), 247S-257S.
- Yamaguchi, M., Nakamura, N., Nakano, K., Kitagawa, Y., Shigeta, H., Hasegawa, G., Fukui, I. (1998). Immunochemical quantification of crossline as a fluorescent advanced glycation endproduct in erythrocyte membrane proteins from diabetic patients with or without retinopathy. *Diabetic Medicine*, 15(6), 458-462.
- Yau, J. W., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., Grauslund, J. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 35(3), 556-564.
- Yokoi, M., Yamagishi, S., Takeuchi, M., Ohgami, K., Okamoto, T., Saito, W., Ohno, S. (2005). Elevations of AGE and vascular endothelial growth factor with decreased total antioxidant status in the vitreous fluid of diabetic patients with retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 89(6), 673-675.
- Zapata, M. A., Badal, J., Fonollosa, A., Boixadera, A., ve García-Arumí, J. (2010). Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus. *British Journal of Ophthalmology*, 94(9), 1230-1232.

Tablo 1. Bireylerin Genel Özelliklerine Göre Dağılımı

Genel Özellikler	DMÖ (n=50)		DMÖ olmayan (n=40)		Toplam (n=90)		p
	S	%	S	%	S	%	
Cinsiyet							
Kadın	30	60.0	26	65.0	56	62.2	0.627*
Erkek	20	40.0	14	35.0	34	37.8	
Yaş ortalaması (X±SS) (min-max)	62.6±8,4 (36.0-82.0)		58.7±7,8 (44.0-82.0)		60.9±8.4 (36.0-82.0)		0.024**
Toplam eğitim süresi (min-max) Medyan (iqr)	(0-15) 5 (6)		(0-13) 5 (6)		0-15 5 (6)		0.852***



Diyabet Süresi (min-max) medyan (iqr)	(3-40) 15 (10.8)	(2-23) 9 (8.8)	2-40 12 (11.3)	<0.001***
Sigara İçme Süresi (yıl) (X±SS)	25.4±10.8	26.1±13.9	25.7±11.7	0.879**
İnsülin kullanım süresi (yıl) (min-max) medyan (iqr)	3.0-31.0 12.0 (9.0)	2.0-23.0 5.5 (6.5)	2,0-31,0 10.0 (9.0)	0,021***
İnsülin kullanım dozu (ünite) (min-max) medyan (iqr)	13.0-184.0 50.0 (33.0)	14.0-112.0 20.0 (9.0)	13,0-184,0 36.0 (39.0)	0.005***
Spor/Egzersiz yapma durumu				
Hayır	43 86.0	23 57.5	66 73.3	0.002*
Evet	7 14.0	17 42.5	24 26.7	
Toplam	50 100.0	40 100.0	90 100.0	

*Pearson ki-kare testi, ** Bağımsız örneklem t testi, *** Mann Whitney U testi.

Tablo 2. Bireylerin Serum TAS, TOS, OSİ, AGEs, sRAGE, dAGE Düzeyleri ve Diyet Total Antioksidan Kapasitelerinin Değerlendirilmesi min-max, medyan (iqr)

	DMÖ (n=50)	DMÖ olmayan (n=40)	Toplam (n=90)	p
**TAS (mmol Trolox Equiv/L)	1.1-1.8 1.5 (0.3)	1.1-1.9 1.5 (0.3)	1.1-1.9 1.5	0.226*
***TOS (µmmol H2O2 Equiv/L)	2.5-16.3 4.7 (2.9)	1.3-9.0 3.6 (1.7)	1.3-16.3 3.9	0.001*
****OSİ (Arbitrary Unit)	0.2-1.2 0.3 (0.2)	0.1-0.5 0.2 (0.1)	0.1-1.2 0.3	<0.001*
Diyet Total Antioksidan (mmol/gün)	0.7-4.6 2.3 (0.7)	2.5-5.6 3.6 (0.6)	0.7-5.6 2.7	<0.001*
AGE (ng/mL) (cml)	162.4-1565.0 451.7 (425.0)	150.0-1474.1 422.5 (120.0)	150.0-1565.0 425.4	0.023*
sRAGE (pg/mL)	79.6-743.2 186.2 (111.0)	67.2-727.9 159.7 (62.6)	67.2-743.2 176.5	0.169*
AGE/sRAGE	0.51-9.52 2.69 (3.77)	0.83-13.18 2.42 (1.33)	0.51-13.18 2.53	0.342*
Diyet Toplam AGE (kU/g) (cml)	4575.0-18041.0 11465.0 (6392.0)	3597.0-15984.0 8074.0 (4619.0)	3597.0- 18041.0 9167.0	0.005*

*Mann Whitney U testi (p<0.05), **TAS; Total Antioksidan Seviye, ***TOS; Total Oksidan Seviye, ****OSİ; Oksidatif Stres İndeksi.

Tablo 3. Bireylerin Diyet Glisemik İndeks ve Glisemik Yük Sınıflamasına Göre Dağılımı ve Ortalama Değerleri

Genel Özellikler	DMÖ (n=50)	DMÖ olmayan (n=40)	Toplam (n=90)	p
------------------	---------------	-----------------------	------------------	---



	S	%	S	%	S	%	
Glisemik İndeks							
Düşük ve Orta (<70)	28	56.0	30	75.0	58	64.4	
Yüksek (≥70)	22	44.0	10	25.0	32	35.6	0.061*
Toplam	50	100.0	40	100.0	90	100.0	
Ortalama Glisemik İndeks (X±SD)	65.6±12.3		61.8±12.9		63.9±12.6		0.158**
Glisemik Yük							
Düşük ve Orta (<120)	40	80.0	29	72.5	69	76.7	
Yüksek (≥120)	10	20.0	11	27.5	21	23.3	0.403*
Toplam	50	100.0	40	100.0	90	100.0	
Ortalama Glisemik Yük (X±SD)	101.0±49.2		94.3±36.2		98.0±43.8		0.730**

*Pearson ki-kare testi, **Mann Whitney U testi (p<0.05).

Tablo 4. Diyet Glisemik İndeks ve Glisemik Yük Değerleri ile AGE, sRAGE, dAGE Arasındaki İlişki

	Glisemik İndeks				Glisemik Yük			
	DMÖ (n=50)		DMÖ olmayan (n=40)		DMÖ (n=50)		DMÖ olmayan (n=40)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Serum AGE	0.117	0.419*	0.100	0.539*	-0.061	0.673*	-0.218	0.176*
Diyet AGE	0.187	0.194**	0.022	0.895**	0.333	0.018**	0.246	0.126**
Serum RAGE	-0.243	0.089*	0.201	0.215*	-0.023	0.873*	-0.232	0.149*

*Spearman korelasyon katsayısı, **Pearson korelasyon katsayısı.



Tablo 5. Serum TOS, OSİ düzeyleri ile AGE, sRAGE Arasındaki İlişki

	Serum AGE				sRAGE				Diyet AGE			
	DMÖ (n=50)		DMÖ olmayan (n=40)		DMÖ (n=50)		DMÖ olmayan (n=40)		DMÖ (n=50)		DMÖ olmayan (n=40)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
TOS	-0.315	0.026	-0.046	0.780	-0.332	0.018	-0.056	0.733	0.002	0.987	-0.025	0.877
OSİ	-0.291	0.040	-0.048	0.769	-0.311	0.028	-0.089	0.585	0.040	0.783	-0.113	0.488
Serum RAGE	0.578	<0.001	0.530	<0.001	1.000	-	1.000	-	-0.126	0.383	0.027	0.866
Diyet TAK*	0.122	0.399	-0.72	0.600	-0.26	0.860	0.333	0.036	0.258	0.070	0.259	0.107

*Spearman korelasyon katsayısı, *Diyet toplam antioksidan kapasite.*

Beyanlar:

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 12.06.2018 tarih, GO 18/562 proje no. ve GO 18/562-20 karar numaralı izin alınmıştır. Araştırma sırasında Helsinki Bildirgesi'ne uygun hareket edilmiştir. Yazarlar ve birinci derece yakınları arasında herhangi bir maddi-manevi çıkar ilişkisi bulunmamaktadır. Bu çalışma Sedat ARSLAN'ın Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik programı'nda, Ankara Ağustos 2020'de tamamlanan doktora tezinden üretilmiştir. Çalışmada izin alınmasını gerektiren herhangi bir ölçek veya şekil kullanılmamıştır. Herhangi bir toplantıda sözlü/poster bildiri olarak sunulmamıştır. Herhangi bir kurum/kuruluş/şahıstan destek alınmamıştır. Yazar katkıları; Fikir: SK, DK, GS, SA Tasarım: SK, DK, GS, SA Denetleme: SK, GS, SA Kaynaklar: SK, DK, GS, SA Veri Toplama ve/veya İşleme: SK, DK, GS, SA, Analiz ve/veya Yorum: DK, GS, SA, Literatür Taraması: DK, GS, SA Yazı Yazan: SA Eleştirel İnceleme: GS, SA.



Extended Abstract

Background: Diabetic macular edema is a disease-causing visual impairment and blindness. Uncontrolled diabetes is more likely to cause retinopathy. Advanced glycation end products are formed as a result of reactions between carbohydrates and proteins found in high amounts in foods. Dietary advanced glycation end products are pathogenic compounds that can be effective in the onset and progression of many chronic diseases. Recent studies in humans and experimental animals show that dietary advanced glycation end products are absorbed and contribute greatly to the body's advanced glycation end products pool. **Aim:** This study was conducted to investigate the relationship between serum advanced glycation end products, advanced glycation end products receptor, and dietary advanced glycation end products intake of individuals and diabetic macular edema disease. **Methods:** A total of 90 individuals with and without diabetes diagnosed with diabetic macular edema, who were followed up in the Department of Ophthalmology, Hacettepe University Faculty of Medicine, participated. Individuals were included in the study on a voluntary basis. After obtaining informed consent from all individuals, necessary ophthalmological examinations, Optical coherence tomography withdrawal blood collection, questionnaire were performed. Dietary advanced glycation end products and total antioxidant capacity were calculated using the results of the food frequency questionnaire. Total antioxidant status, total oxidant status, and advanced glycation end products (carboxymethyl lysine) and soluble receptor for advanced glycation end products levels were analyzed in the serum of individuals. **Results:** The mean age of the diabetic macular edema group was 62.6 ± 8.4 , the mean age of the control group was 58.7 ± 7.8 . Serum advanced glycation end products levels and dietary advanced glycation end products intakes of diabetic macular edema group were higher than the non-diabetic macular edema group. A statistically significant difference was found between the diabetic macular edema group and the no diabetic macular edema group in terms of serum and dietary advanced glycation end products levels ($p < 0.05$). Total oxidant status values and oxidative stress index averages of the diabetic macular edema group were higher than the no diabetic macular edema group. A statistically significant difference was found between the diabetic macular edema group and the no diabetic macular edema group in terms of total antioxidant status and oxidative stress index levels ($p < 0.001$). The dietary glycemic index value of the case group was 65.6 ± 12.3 and the mean of the control group was 61.8 ± 12.9 , and there was no statistically significant difference between the two groups' glycemic index values ($p > 0.05$). There was no significant difference between diet glycemic index and glycemic load averages of the groups ($p > 0.05$). **Conclusion and Recommendations:** A positive correlation was found between diabetic macular edema and advanced glycation end products, dietary advanced glycation end products, total antioxidant status, and total oxidant status. In general, a diet in which fat, red meat, standing snacks, and processed nutrients are reduced and foods such as vegetables and fruits, whole grains, lean meats, and fish are increased will keep dietary advanced glycation end products intake below the maximum daily intake. At the same time, such a diet may also have a protective effect against diabetes complications. For the validity of these results, studies, including controlled nutrition interventions, are needed.