



İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) ve Polikistik Over Sendromu İlişkisi

Büşra Nur AŞIK^{a1}, Elif EDE ÇİNTESUN^{a2*}

^a İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Istanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi (2023) 5 (1): 8-17

<https://doi.org/10.47769/izufbed.1318435>

ORCID ¹ 0009-0005-0035-2828; ² 0000-0001-6103-2784

YAYIN BİLGİSİ

Yayın geçmişi:

Gönderilen tarih: 22 Haziran 2023

Kabul tarihi: 21 Ağustos 2023

Anahtar kelimeler:

Beslenme,

İleri glikasyon son ürünleri,

İnsülin direnci,

Obezite,

PKOS.

ÖZET

İleri glikasyon son ürünleri (AGE), arginin ve lizin gibi serbest amino asit grupları ile indirgen şekerlerin serbest karbonil grubu arasındaki enzimatik olmayan Maillard reaksiyonu yoluyla oluşan heterojen ve karmaşık bileşikler grubudur. Fizyolojik koşullarda tüm dokularda ve vücut sıvılarında AGE'ler oluşabilmektedir. Ekzojen olarak vücuda beslenme yoluyla da alınabilmektedir. Normal metabolizmanın bir parçası olarak vücutta oluşan AGE'ler dolaşımında yüksek düzeylere ulaştığında sağlık üzerinde olumsuz etkiler gösterebilmektedir. Bu olumsuz etkilerini; vücut proteinleri ile çapraz bağ yaparak veya hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Bunun sonucu olarak; AGE'ler, oksidatif stres ve inflamasyonun gelişiminde rol oynayabilmektedir. İleri glikasyon son ürünleri; diyabet, insülin direnci, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, böbrek hastalıkları, infertilite ve polikistik over sendromu (PKOS) ile ilişkilendirilmiştir. Polikistik over sendromlu hastalar; obezite, insülin direnci ve yumurtalık disfonksiyonuna sebep olan yüksek serum AGE düzeylerine sahiptir. İleri glikasyon son ürünlerinin; vücutta hormonları inhibe etmesi, taklit etmesi, hormonların aşırı salınımına yol açması, oksidatif stres ve inflamasyona sebep olması ile PKOS'la ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Güncel çalışmalar, diyet kaynaklı AGE'lerin (dAGE), PKOS'lu hastalarda metabolik bozukluklara yol açabileceğini göstermektedir. Polikistik over sendromu semptomlarını yönetmek ve PKOS'la ilişkili hastalıkları önlemek amacıyla; diyet AGE içeriğinin azaltılmasının yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği öne sürülmektedir. Bu derlemede; AGE ve PKOS ilişkisinin güncel veriler eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Relation of Advanced Glycation End Products (AGEs) and Polycystic Ovary Syndrome

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 22 June 2023

Accepted: 21 August 2023

Key words:

Nutrition,

Advanced glycation end products,

Insulin resistance,

Obesity,

PCOS.

ABSTRACT

Advanced glycation end products (AGE) are a heterogeneous and complex group of compounds formed by the non-enzymatic Maillard reaction between free amino acid groups such as arginine and lysine and the free carbonyl group of reducing sugars. AGEs can occur in all tissues and body fluids under physiological conditions. It can also be taken into the body exogenously through diet. AGEs, which are formed in the body as a part of normal metabolism, can have negative effects on health when they reach high levels in the circulation. These negative effects; It shows by cross-linking with body proteins or binding to cell surface receptors. As a result of this; AGEs may play a role in the development of oxidative stress and inflammation. Advanced glycation end products; It has been associated with diabetes, insulin resistance, obesity, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, kidney diseases, infertility and polycystic ovary syndrome (PCOS). Patients with polycystic ovary syndrome; It has high serum AGE levels that cause obesity, insulin resistance and ovarian dysfunction. Advanced glycation end products; It is thought to be related to PCOS by inhibiting and mimicking hormones in the body, causing excessive secretion of hormones, causing oxidative stress and inflammation. Recent studies have shown that dietary-derived AGEs (dAGE) in patients suggest that it can lead to metabolic disorders. In order to manage the symptoms of polycystic ovary syndrome and prevent PCOS-related diseases; It is suggested that reducing dietary AGE content may be a new treatment approach. In this review; It is aimed to evaluate the relationship between AGE and PCOS in the light of current data.

* Sorumlu yazar:

E-mail adresi: elif.ede@izu.edu.tr (Elif Ede Çintesun)

1. Giriş

Son zamanlarda; beslenme alışkanlıklarının değişmesiyle birlikte işlenmiş besinlerin tüketiminin arttığı görülmektedir. Bu durum, diyetle alınan karbonhidrat ve yağ alımının da arttığını göstermektedir (Yılmaz ve Karabudak, 2018). İleri glikasyon son ürünleri (AGE); proteinler, lipitler ve DNA'nın glikasyonu ile enzimatik olmayan reaksiyonları sonucunda endojen olarak üretilen heterojen bileşiklerdir (Granic vd., 2022). İnsan vücudunda normal fizyolojik koşullarda üretilen endojen kaynaklı AGE'ler; dokularda, vücut sıvılarında ve organlarda bulunmaktadır. Bununla birlikte AGE'ler diyet yoluyla ekzojen olarak da vücuda alınabilmektedir (Ahmed, 2005; Tessier vd., 2021). Bu nedenle diyet kaynaklı ileri glikasyon son ürünleri (dAGE) alımının artışı bireylerin beslenme alışkanlıklarının değişimiyle ilişkilendirilmektedir (Yılmaz ve Karabudak, 2018). Diyet kaynaklı AGE'ler; ekzojen proteinler ve karbonhidratlarla yüksek sıcaklıklarda, daha kısa sürede oluşurken, endojen AGE'ler; daha düşük sıcaklıklarda (37 °C), daha uzun sürede endojen proteinler ve karbonhidratlarla oluşmaktadır (Gill vd., 2019). İleri glikasyon son ürünleri diyetle aldığımız besinlerin; protein, yağ, karbonhidrat içeriği, besinlere uygulanan ısı işlemler ve pişirme sürelerinden etkilenmektedir (Sharma vd., 2015). Besin hazırlama sırasında yüksek sıcaklıklar sebebiyle oluşan AGE'ler; besinin rengine, kokusuna ve tadına katkıda bulunan organoleptik özelliklere sahiptir (Berdún vd., 2021). Ayrıca vücut AGE havuzunda; ekzojen kaynaklı AGE'ler, endojen kaynaklı AGE'lere göre daha fazla birikime sebep olmaktadır (Gill vd., 2019).

İleri glikasyon son ürünleri, dokularda ve dolaşımında yüksek düzeylere ulaştığında patojenik hale gelebilmektedir (Ulrich ve Cerami, 2001). Bu patolojik etkilerini, hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak veya vücut proteinleri ile çapraz bağ yaparak yapılarını ve işlevlerini değiştirmeleri sonucunda göstermektedir. Bunun sonucu olarak dAGE'ler, oksidatif stres ve inflamasyona katkıda bulunmaktadır (Sharma vd., 2015). Günümüzde, genel popülasyonda dAGE alımları hakkında sınırlı veriler bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada günlük AGE alımının belirlenmesi için, sağlıklı bireylerden 3 günlük besin tüketim kaydı alınmış ve analiz edilmiştir. Bu çalışmada ortalama günlük AGE alımı $16,000 \pm 5,000$ kU/ gün bulunmuştur (Uribarri, vd., 2010). Bu veriler, tahmini günlük AGE alım miktarının $16,000$ kU/ gün'den daha fazla veya daha az olmasına bağlı olarak yüksek veya düşük AGE alımını tanımlamak için kullanılmaktadır. Diyetle alınan yüksek AGE miktarının; insülin direnci, diyabet, PKOS, infertilite, böbrek hastalıkları ve alzheimer gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir (Guilbaud vd., 2016; Merhi vd., 2019; Zhu vd., 2020). Bununla birlikte AGE oluşumu fizyolojik şartlarda yavaş ilerlerken; yüksek AGE düzeylerinin ilişkili olduğu hastalıklarda vücut AGE havuzundaki oluşumu ve birikimi hızlanmaktadır (Yılmaz ve Karabudak, 2018; Irani vd., 2014). Vücut AGE havuzundaki birikiminin artması hücre hasara neden olabilmektedir (Garg ve Merhi, 2015).

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak görülen kronik üreme ve endokrin bozukluktur (Choudhury ve Rajeswari, 2022). Polikistik over sendromu; insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabet, obezite, hiperandrojenizm, infertilite ve dislipideminin yanı sıra oksidatif stres ve inflamasyon ile de ilişkilidir (Pertynska-Marczewska vd., 2015; Gündüz vd., 2012; Diamanti-Kandarakis vd., 2007a). Yapılan son çalışmalar, AGE'lerin PKOS etiyolojisinde rol oynadığını göstermektedir (Mouanness vd., 2022). İleri glikasyon son ürünlerinin, oksidatif stres ve inflamasyona katkıda bulunmasının yanı sıra hormonlar üzerindeki etkisi PKOS etiyolojisinde rol

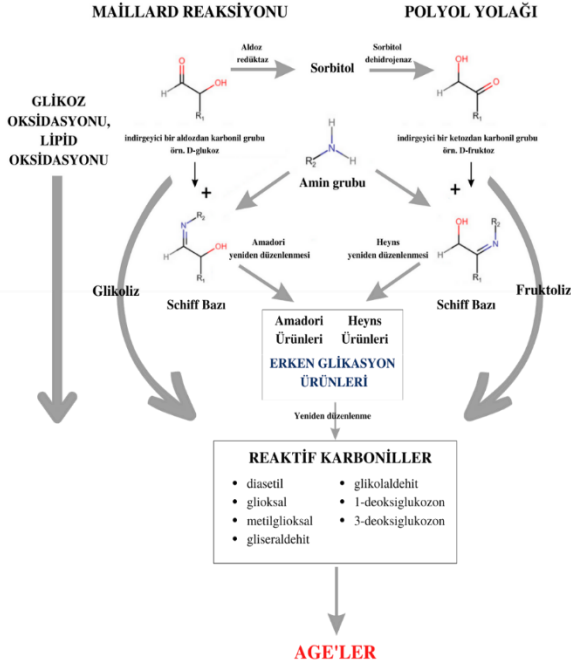
aldığını düşündürmektedir. Bununla birlikte; yüksek miktarda AGE içeren diyetin PKOS'lu hastalarda, metabolik etkilere ve üreme fonksiyonu üzerindeki değişikliklere sebep olduğunu göstermektedir (Diamanti-Kandarakis vd., 2012). Ayrıca diyetle düşük miktarda AGE alımının, PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin azaltılması ve normal metabolik profilin görülmesiyle ilişkili olduğunu belirtmektedir (Tantalaki vd., 2014). Son on yılda yapılan çalışmalar, diyetle AGE alımının PKOS üzerinde metabolik bozukluklara ve üreme sorunlarına yol açabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır (Diamanti-Kandarakis vd., 2012). Bu derleme, AGE'lerin; PKOS'lu hastaların metabolik ve hormonal etkilerini ortaya koymayı amaçlamıştır.

2. İleri Glikasyon Son Ürünleri

İleri glikasyon son ürünleri (AGE), indirgen şekerler ile proteinlerin, lipitlerin veya nükleik asitlerin serbest amino grupları arasındaki enzimatik olmayan Maillard reaksiyonu yoluyla oluşan heterojen ve karmaşık bileşikler grubudur (Snelson ve Coughlan, 2019). İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna yol açan bu reaksiyon, ilk kez 1912 yılında Louis Camille Maillard tarafından keşfedilmiştir (Twarda-Clapa vd., 2022). İleri glikasyon son ürünleri vücutta endojen olarak oluşabilen veya besinlerden ve tütünden ekzojen olarak alınabilmektedir (Kim vd., 2020). İleri glikasyon son ürünlerinin yapısının farklı olması, oluşum mekanizmalarında çeşitli yolların olduğunu göstermektedir. Endojen ve ekzojen AGE'ler birçok öncüden farklı yollarla üretilmektedir. Maillard tepkimesinin ürünleri olarak tanımlanan AGE'ler, glikasyon sürecinin ilk basamağı olan; indirgeyici şekerden bir karbonil grubunun protein yan zincirindeki amin grubu ile reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. İndirgeyici bir aldol olan D-glukozun, aldol redüktaz enzimi ile sorbitole indirgenmesi ve sorbitol dehidrojenaz tarafından D-fruktoza dönüşümü gerçekleştirilmektedir. Ayrıca indirgeyici ketozlar, Polyol yolağı ile *in vivo* olarak da oluşabilmektedir. Karbonil grubu ve amin grubu reaksiyona girerek "Schiff bazı" ara ürününü oluşturmaktadır. Bir sonraki basamak olan Maillard yolağında; Amadori yeniden düzenlenmesi ile kararlı Amadori ürünleri oluşurken, Polyol yolağında; Heyns yeniden düzenlenmesi ile Heyns ürünleri oluşmaktadır. Bu bileşikler, erken glikasyon ürünleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca insan vücudunda gözlemlenen ilk erken glikasyon ürünü glikozillenmiş hemoglobindir (HbA1c) (Twarda-Clapa vd., 2022).

Erken glikasyon ürünlerinin oluşumu üzerinde sıcaklığın önemli bir etkisi vardır. Gıda işleme sırasında yüksek sıcaklıklarda Maillard reaksiyonu çok hızlı gerçekleşmektedir. Amadori ve Heyns ürünlerinin *in vivo* oluşumu ise daha uzun süre gerektirmektedir (Twarda-Clapa vd., 2022).

Maillard ve Polyol yolağı sırasında oluşturulan son bileşikler, haftalar veya aylar boyunca dehidrasyon, yoğunlaşma ve parçalanma reaksiyonları ile reaktif karbonillere dönüştürülerek AGE'leri oluşturmaktadır. En çok bilinenleri; gliksal, metilgliksal (MG), N_e-karboksimetil-lizin (CML), gliseraldehit, glikolaldehit, diasetil ve 1- ve 3- deoksiglukozondur (Twarda-Clapa vd., 2022; Demirel ve Yıldırım, 2018). Reaktif karboniller, glikoliz, fruktoliz ve lipid oksidasyonu sırasında da üretilmektedir. Ek olarak; aminoasit ve lipid peroksidasyonu, dikarbonil bileşiklerinin aldiminlerden ayrılması; Namiki yolu, monosakkaritlerin otooksidasyonundan sonra karbonil bileşiklerinin oluşumu; Wolff yolu ile de AGE'ler oluşabilmektedir (Twarda-Clapa vd., 2022; Thornalley vd., 1999). İleri glikasyon son ürünleri oluşum mekanizması Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. İleri glikasyon son ürünleri oluşum mekanizması (Twarda-Clapa, 2022).

2.1 Diyet Kaynaklı AGE'ler (dAGE)

İleri glikasyon son ürünleri, endojen formasyonunun dışında gıda işleme sırasında da oluşabilmektedir. Bu tür AGE'ler; dAGE olarak adlandırılmaktadır. Diyet kaynaklı AGE'lerde yaygın olarak oluşan glikasyon ürünleri; CML, N^e-1-karboksietil-lizin (CEL), MG ve akrilamidir (Gill vd., 2019; Lugt vd., 2020). İleri glikasyon son ürünleri ve bu reaktif öncüller, gıda üretimi sırasında oluşmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri gıda endüstrisinde; tat, renk ve aromanın sağlanması, dokunun geliştirilmesi ve raf ömrünün uzatılması için de yaygın olarak kullanılmaktadır (Fotheringham vd., 2022).

İleri glikasyon son ürünleri oluşumunu etkileyen faktörler arasında; besin kompozisyonu, ısıl işlem, pişirme süresi, pH ve nem yer almaktadır (Goldberg, vd., 2004). İleri glikasyon son ürünlerinin başlıca kaynakları arasında ise; çips, kraker, bisküvi, et ve et türevli ürünler, yer fıstığı ve tahıllar bulunmaktadır (Piperi, 2017; Scheijen vd., 2016).

Son çalışmalar, hayvansal kaynaklı besinlerin yağ ve protein içeriğinin yüksek olması sebebiyle en yüksek AGE içeriğine sahip olduğunu göstermektedir (Yalçın ve Rakıcıoğlu, 2022). Benzer yöntemlerle hazırlanan hayvansal kaynaklı besinlerle karşılaştırıldığında; en yüksek dAGE içeriğinin sığır eti ve peynirlerde olduğu ve bu besinleri; kümes hayvanları, domuz eti, balık ve yumurtanın takip ettiği belirtilmektedir (Sharma vd., 2015). Ayrıca kuzu etinin dAGE içeriği diğer etlere göre nispeten daha düşüktür. Peynir çeşitleri incelendiğinde ise yağ içeriği yüksek ve yıllanmış peynirlerin, düşük yağlı peynir çeşitlerine göre daha fazla dAGE içerdiği belirtilmektedir. Ek olarak; margarin, tereyağı, mayonez gibi yüksek yağlı ve sürülebilir ürünlerde en yüksek dAGE içeriğine sahip besinler arasında yer almaktadır (Uribarri vd., 2010). Karbonhidrat içeriği yüksek olan besinler ile protein ve yağ içeriği yüksek olan besinler karşılaştırıldığında; karbonhidrat içeriği yüksek olan besinlerin su, antioksidan ve vitamin içeriklerinin daha fazla olması sebebiyle daha düşük dAGE içeriğine sahip olduğu belirtilmektedir. Karbonhidrat içeriği yüksek olan besinler arasında en yüksek dAGE içeriğine sahip olanlar çips, kraker ve kurabiye gibi kuru ısıl işlem uygulanmış besinlerdir. Bu tür yiyeceklerdeki dAGE'ler her ne kadar et grubu besinlerden düşük olsa da gün içerisinde atıştırılabilir olarak tüketen bireyler için sağlık riski oluşturabilmektedir (Story vd., 1996).

Kurubaklagiller, tahıllar, ekmek çeşitleri, süt, sebze ve meyveler hazırlık sürecinde yağ ilavesi yapılmadıkça dAGE içeriğinin en

düşük olduğu besinler olarak kabul edilmektedir. Tam yağlı süt, yağsız süte göre daha fazla dAGE içeriğine sahiptir (Uribarri vd., 2010).

Besinlerin AGE içeriğini etkileyen diğer faktörler arasında pişirme yöntemleri ve pişirme süresi yer almaktadır. Yüksek sıcaklıkta uygulanan; kavurma, kızartma, ızgara, fırınlama ve barbekü gibi kuru ısıda pişirme yöntemleri, buharda pişirme veya kaynatma gibi daha yüksek su içeriğine sahip, düşük sıcaklıkta, daha uzun süre uygulanan pişirme yöntemlerine kıyasla daha fazla AGE oluşumuna sebep olmaktadır (Snelson ve Coughlan, 2019). Isıl işlem görmüş besinlerdeki AGE miktarları, işlem görmemiş besinlerden 10-100 kat daha yüksektir (Song vd., 2021).

Maillard reaksiyonu yoluyla oluşan AGE'ler, asidik çözeltilerde daha yavaş oluşmaktadır. Yüksek pH koşulları, reaktivitelerini hızlandırdığından AGE'lerin oluşumunu artırmaktadır (Nowotny vd., 2018). Ek olarak, düşük nem; Maillard reaksiyonunu ve AGE oluşumunu hızlandırırken, yüksek nem reaksiyonu engellemektedir (Yılmaz ve Karabudak, 2016). Buna bağlı olarak yoğurt, dondurma, puding gibi nem oranı yüksek süt ürünlerinin dAGE içeriklerinin nispeten düşük olduğu belirtilmektedir (Uribarri vd., 2010).

2.2 AGE'lerin Sindirimi, Emilimi ve Boşaltımı

Sindirim, gıda matrisinin yok edildiği ve farklı reaktif gıda bileşenlerinin aynı anda salındığı dinamik bir süreçtir. Sindirim sistemi AGE oluşumunu etkileyebilmektedir. İleri glikasyon son ürünleri reaksiyonları sindirim sürecinde gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonlar, sindirim sisteminin farklı bölümlerinde AGE'lerin artmasına veya azalmasına sebep olmaktadır (Hamzalıoğlu ve Gökmen, 2020). Sindirim sistemini etkileyen; sıcaklık, pH ve mineraller gibi faktörler Maillard reaksiyonu için uygun bir ortam oluşturabilmektedir. Örneğin, mide suyu pH'nın düşük olması proksidan durumlar sebebiyle sindirim sisteminde lipitlerin oksidasyon sürecini artırabilmektedir (Yaman vd., 2022). Sindirimden sonra AGE'ler, kolona geçiş mikroorganizmalarla ve bileşenlerle reaksiyona girebilmektedir. Güncel çalışmalar, AGE'lerin kolona geçerek, mikrobiyal çeşitliliği artırdığını da ortaya koymaktadır (Çatak vd., 2023; Hamzalıoğlu ve Gökmen, 2020).

Diyet kaynaklı AGE'lerin, vücut AGE havuzuna etkisi ilk olarak, oral alımdan sonra serum ve idrarda CML seviyelerinin ölçülmesiyle belirlenmiştir. Sağlıklı bireylerde dAGE'lerin %10'unun bağırsaklardan emildiği belirtilirken bu oranın sadece %30'unun idrarda görüldüğü sonucuna varılmıştır (Koschinsky vd., 1997). Emilen dAGE'lerin üçte biri sağlıklı bireylerde 48 saat içinde idrarla atılırken, diyabetli hastalarda bu oranın %5'in altında olduğu bilinmektedir (Yalçın ve Rakıcıoğlu, 2022). Karboksimetil-lizin'in ise yaklaşık %15-25'i idrarla atılmaktadır. Fakat böbreklerin CML'yi elimine etme kapasitesi sınırlıdır. Bu eliminasyon kapasitesi aşıldığında CML içeren besinlerin tüketiminin artmasıyla renal olarak atılan CML oranı da azalmaktadır. Bu da böbreklerin AGE'leri süzme hızının sabit olduğunu göstermektedir. Ek olarak, CML'nin fekal yolla atılımı sınırlı bir kapasite olmaksızın CML alımı ile orantılı olduğu bilinmektedir (Delgado-Andrade vd., 2012). Emilemeyen bileşikler ise kısmen bağırsak mikrobiyotasında sindirilirken kalanı da bağırsağın alt kısmına geçerek vücut AGE havuzunda birikmektedir (Nowotny vd., 2018). İleri glikasyon son ürünlerinin emilim hızları ve düzeyleri; yapısına, molekül ağırlığına ve hidrofobikliğine bağlı olarak değişmektedir. Molekül ağırlığı yüksek olan AGE'lerin, molekül ağırlığı düşük olan AGE'lere göre emilim hızları daha yavaştır. Ayrıca hidrofobik olan AGE'lerin emilimi, hidrofilik AGE'lere göre daha kolay gerçekleşmektedir (Hellwig vd., 2011; Poulsen vd., 2013).

2.3 AGE Reseptör Türleri – AGE'ler için Reseptör RAGE

İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, bir dizi reseptör tarafından başlatılan farklı sinyal yollarının aktivasyonuna yol açmaktadır. En çok çalışılan insan reseptörü, immünglobulin süper ailesine ait bir transmembran reseptörü olan RAGE'dir. AGE'ler, reseptörden

bağımsız olarak hücre dışı zar ile doğrudan çapraz bağlanabildiği gibi birçok dokunun hücre yüzeylerinde bulunan RAGE reseptörleri ile de bağlanabilmektedir (Twarda-Clapa vd., 2022; Schmidt vd., 2000). AGE-RAGE etkileşimi, bazı proinflatuar genlerin ekspresyonunu indükleyerek oksidatif stres basamaklarını aktive edip; akciğer, kalp, iskelet kasları ve yumurtalıklarda doku hasarına yol açabilmektedir (Garg ve Merhi, 2015; Kalea vd., 2009; Wautier vd., 2001). RAGE'nin bir formu olan çözünür reseptör RAGE (sRAGE), dolaşımdaki AGE'lerin proinflatuar RAGE reseptörleri ile bağlanmasını engelleyerek doku hasarını önleyebilmektedir (Hanford vd., 2004). RAGE'ye ek olarak tanımlanan reseptörler arasında AGE Reseptörleri 1,2 ve 3 yer almaktadır (AGE-R1, -R2, -R3) (Bohlender vd., 2005). AGE-R1 ve -R3 detoksifikasyon yollarında yer alırken AGE-R2 ise erken AGE aktivasyonuna sebep olmaktadır (Pasupulati vd., 2016; Stinghen vd., 2016). Bu reseptörlerin biyolojik yapısı henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da RAGE'ye göre daha az zararlı etkileri bulunmaktadır (Bohlender vd., 2005).

2.4 AGE'lerin Kronik Hastalıklarla İlişkisi

Diyet kaynaklı AGE'lerin sağlık üzerindeki etkileri hem insan çalışmalarında hem de hayvan modellerinde sıklıkla incelenen konular arasında yer almaktadır. Diyet kaynaklı AGE'lerin tüketimindeki artışın kronik hastalıkların gelişimi açısından önemli bir risk taşıdığı yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur (Clarke vd., 2016; Uribarri vd., 2010). Yapılan son çalışmalar hem insanlarda hem de deney hayvanlarında; dAGE'lerin emilerek vücut AGE havuzuna büyük ölçüde katkı sağladığını göstermektedir (Gill vd., 2019; Koschinsky vd., 1997). İleri glikasyon son ürünlerinin vücutta birikmesi; reseptörlerle etkileşerek proinflatuar ve profibrotik yolların aktivasyonunu sağlaması veya reseptörlerden bağımsız bir şekilde bazal membrandaki moleküller arasında çapraz bağ oluşmasına sebep olmaktadır (Goldin vd., 2006). İleri glikasyon son ürünlerinin, RAGE'ler ile etkileşimleri sonucunda oluşan çapraz bağlar; diyabet, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, kanser, PKOS, nörodejeneratif ve karaciğer hastalıklarının gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. İleri glikasyon son ürünlerinin vücutta birikmesi sonucunda meydana gelen patolojik etkiler; reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin yanı sıra proteinlerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin değişime uğraması sonucunda oksidatif stres ve inflamasyon yollarının aktive olmasıyla gerçekleşmektedir (Rungratanawanich vd., 2021).

İleri glikasyon son ürünlerinin serum düzeylerinin yükselmesi; kardiyovasküler hastalıklara neden olabilmektedir. İleri glikasyon son ürünleri vasküler geçirgenliği ve arteriyel sertliği artırmaktadır ve nitrik okside müdahale ederek vazodilatasyonu inhibe etmektedir. Bunun sonucunda; endotelial hücre disfonksiyonunun gelişmesine yol açan AGE'ler ateroskleroza sebep olmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda, AGE'lerin serum düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski ilişkilendirilmektedir (Schmidt, 2017; Burke vd., 2004). Ayrıca yapılan epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarının serum AGE düzeyleri ile arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (Yılmaz ve Karabudak, 2018; Sandu vd., 2005). İleri glikasyon son ürünleri diyabet hastalarında, uzun süreli hiperglisemi sırasında glikasyon yoluyla plazma proteinleri ile çapraz bağ yaparak diyabetik komplikasyonlara yol açmaktadır (Singh vd., 2014). Oksidatif stresin yüksek olduğu; kronik böbrek yetmezliği durumunda da AGE'ler oluşabilmektedir (Stinghen vd., 2016). Kronik böbrek hastalarının vücudunda AGE'lerin birikmesi, hastalığın seyrini ve ilişkili komplikasyonları etkileyebilmektedir (Dozio vd., 2021).

3. Polikistik Over Sendromu

Polikistik Over Sendromu, doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen endokrin bir bozukluktur. (Kamenov ve Gateva, 2020). Metabolik, reproduktif ve psikolojik etkileri olan PKOS önemli bir halk sağlığı sorunudur (Alataş vd., 2019). Dünya çapında PKOS prevalansının, %4 ile %21 arasında olduğu tahmin edilmektedir

(Belenkaia vd., 2019). Polikistik overler, yumurtalık disfonksiyonu ve androjen fazlalığının klinik ve/veya biyokimyasal bulguları ile tanınan kronik bir durumdur (Aversa vd., 2020). Günümüzde PKOS tanısının konulmasında en çok Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır (Kamenov ve Gateva, 2020). Bu kriterlere göre tanı için aşağıdaki özelliklerin ikisinin varlığı yeterlidir; oligoovuluar veya anovuluar sikluslar, ultrasonda polikistik overlerin görülmesi ve biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm (Azziz vd., 2009). Rotterdam tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri (Azziz, 2009).

| Rotterdam Kriterleri |
|--|
| • Oligoovülasyon veya anovülasyon |
| • Ultrasonda polikistik overlerin görülmesi |
| • Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm |

*İki kriterin varlığı tanı için doğrulayıcıdır.

Polikistik over sendromunun etiolojisi henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da insülin direnci ve hiperandrojenizm PKOS'un altında yatan iki temel hormonal bozukluk olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, yumurtalıklardan aşırı androjen salınımını uyarmaktadır ve PKOS gelişimine yol açan hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmektedir. Ek olarak, obezite ile ilişkili inflamasyon, düzensiz adipokin salınımıyla yumurtalık fizyolojisi için olumsuz etkilere yol açabilmektedir (Calcaterra vd., 2021). Ayrıca PKOS'ta görülen hiperandrojenizm ve inflamasyon arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Polikistik over sendromlu hastaların serum düzeylerinde yüksek bulunan C-reaktif proteinlerin (CRP) kronik düşük şiddetli inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte serum CRP düzeyleri, PKOS'lu hastalarda yaygın olarak görülen obezite ve insülin direnci ile de ilişkilendirilmektedir (Yığıt ve Yıldız, 2022). Bu durumu etkileyen faktörler arasında; yaşam tarzı, çevresel ve genetik faktörler yer almaktadır (Shermin vd., 2019). Polikistik over sendromlu hastalarda; aşırı androjen üretimi, vücut ağırlığı artışı veya obezite, insülin direnci, infertilite, anovülasyon, menore, oligomenore, amenore, akne vulgaris gibi çok çeşitli semptomlar görülmektedir. Ayrıca PKOS, metabolik bozukluklar, endometriyum kanseri ve gebelikte ilişkili komplikasyonlar için de bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (Kamenov ve Gateva, 2020; Amiri vd., 2018).

Polikistik over sendromunun tedavisi, hastaların mevcut olan semptomları hedef alınarak belirlenmektedir. Güncel kılavuzlara göre tedavi yöntemleri arasında; yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi ve beslenme tedavisi yer almaktadır (Shang vd., 2020). Polikistik Over Sendromu'nun Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Uluslararası Kanıt Dayalı Kılavuz, birincil erken yönetim stratejisi olarak yaşam tarzı müdahalelerini vurgulamaktadır. Yaşam tarzı müdahaleleri, davranışsal destek yoluyla diyet alımını veya fiziksel aktiviteyi iyileştirmek için tasarlanmış müdahaleleri içermektedir (Teede vd., 2018). En etkili müdahaleler arasında beslenme tedavileri, artan fiziksel aktivite ve bağlılığı sürdürme stratejileri yer almaktadır (Wilson, 2020).

Obez kadınlarda, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri azalmaktadır. Bu da dolaşımda ve hedef dokuda androjenin yükselmesine sebep olarak normal yumurtlama fonksiyonunu bozmaktadır (Gu vd., 2022). Bu sebeple, PKOS'lu hastalarda beslenme tedavisi ile vücut ağırlık kaybı, kan glikozunun dengelenmesi, androjen düzeylerinin normal aralıklarda tutulması hedeflenmelidir (Bıyıklı ve Şanher, 2013). Yapılan çalışmalarda, vücut ağırlığındaki %5'lik bir azalmanın; insülin ve testosteron düzeylerini azalttığını, doğurganlığı iyileştirdiğini ve menstrüasyon döngüsünü düzenlediğini göstermektedir (Wirt & Collins, 2009).

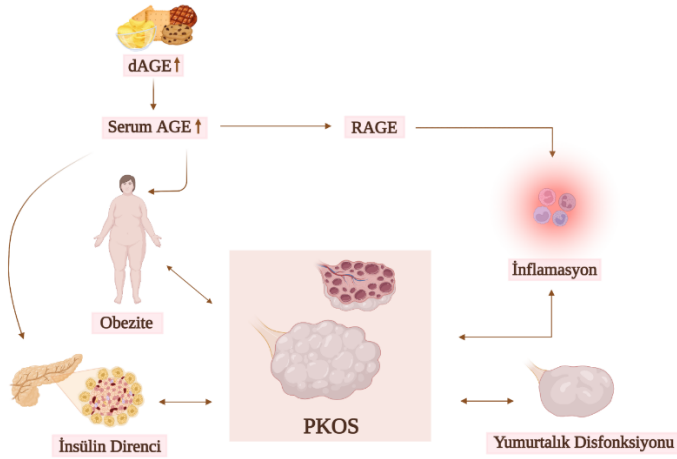
Polikistik over sendromunun beslenme tedavisinde diyet kompozisyonunun, glisemik yükün; metabolik sonuçlardaki değişiklikler ve vücut ağırlık kaybı veya korunması üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar çelişkilidir. Karbonhidrat içeriği düşük diyetler, proteinden zengin diyetler, düşük glisemik indeksli diyetler veya yağ asidi profilini değiştiren diyetler dahil olmak üzere diyet kompozisyonunu değerlendiren çalışmalarda PKOS için

spesifik bir diyet modeli tanımlanmamıştır (Larsen vd., 2010; Sacks vd., 2009; Roberts vd., 2008). Bu sebeple, PKOS'lu hastalara hayatları boyunca genel sağlıklı beslenme ilkelerinin önerilmesi gerekmektedir (Papadakis vd., 2020).

4. Polikistik Over Sendromu ve AGE İlişkisi

İleri glikasyon son ürünleri yüksek oranda reaktif proinflatuar moleküllerdir ve fizyolojik koşullar altında oluşumları yavaştır (Irani vd., 2014). Polikistik over sendromu, insülin direnci, obezite ve stres gibi durumlar yumurtalıklar dahil olmak üzere vücutta biriken AGE oluşumlarını hızlandırmaktadır (Merhi vd., 2019). Polikistik over sendromlu hastalarda serum AGE düzeyleri artmakta ve AGE'ler PKOS etiolojisinde rol oynamaktadır (Mouanness vd., 2022). Polikistik over sendromu etiolojisinde, insülin direncinin merkezi bir role sahip olduğu ve hem uterusu hem de yumurtalıklarda disfonksiyona sebep olabileceği bilinmektedir (Kenger vd., 2020; Diamanti-Kandarakis vd., 2012). Yapılan çalışmalar; yüksek miktarda AGE içeren diyetin PKOS'lu hastalarda, metabolik etkilere ve üreme fonksiyonu üzerindeki değişikliklere sebep olduğunu da göstermektedir (Diamanti-Kandarakis vd., 2012; Papadakis vd., 2020). Yüksek AGE içeriğine sahip diyetle beslenen deney hayvanlarıyla yapılan bir çalışmada, yumurtalık dokusunda AGE birikiminin arttığı belirtilmektedir (Jinno vd., 2011). Ayrıca AGE ve doymuş yağ asitlerinden zengin beslenme alışkanlıkları, insülin salınımını bozmakta ve dolaşımdaki Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin 1-beta (IL-1 β) düzeylerini artırmaktadır (Jeanes vd., 2017). Bununla birlikte; glisemik indeksi düşük, AGE ve doymuş yağdan fakir bir diyetin PKOS'lu hastalarda; oksidatif stres, inflamasyon, insülin direnci ve metabolik profil üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir (Tantalaki vd., 2014).

Diyet kaynaklı AGE'ler, PKOS'lu hastalarda; hormonal değişim, obezite, insülin direnci ve yumurtalık disfonksiyonu ile ilişkili olabilmektedir. Polikistik over sendromunda dAGE'lerin olası etkileri Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2. Polikistik over sendromunda dAGE'lerin olası etkileri.

4.1 Polikistik Over Sendromunda Hormonal Değişime AGE'lerin Etkisi

İnsan vücudunda hormonlar; büyüme ve gelişmeyi, metabolizmayı, cinsel ve üreme fonksiyonları gibi birçok mekanizmayı düzenleyerek çoğu organı ve hücreleri etkilemektedir. İleri glikasyon son ürünleri, vücutta hormonları inhibe edebilmenin yanı sıra hormonları taklit edebilmekte ve aşırı salınımına yol açabilmektedir (Ravichandran vd., 2019). Polikistik over sendromunda; luteinize edici hormon (LH) ve testosteron düzeylerinin artması, östrojen ve progesteron düzeylerinin azalması önemli parametrelerdendir (Ajmal vd., 2019; Witchel vd., 2020). Yapılan bir çalışmada, PKOS'lu hastalarda dAGE'lerin metabolik

ve hormonal etkileri incelenmiştir. İleri glikasyon son ürünleri içeriği zengin diyetle beslenen deneklerin AGE içeriği düşük diyetle beslenenlere göre oksidatif stres, testosteron, insülin ve insülin direnci (HOMA-IR) değerlerinin serum seviyesinde yükseldiği bildirilmiştir. Düşük AGE içerikli diyetle beslenenlerde ise bu parametrelerin azaldığı bildirilmiştir (Tantalaki vd., 2014). Ayrıca insülin, SHBG hepatik üretimini inhibe etmektedir. Seks hormonu bağlayıcı globulin seviyelerinin azalması da dolaylı olarak serum testosteronun konsantrasyonunu artırmaktadır (Ravichandran vd., 2019). Bu da glikoz ve lipid metabolizmasının bozulmasına sebep olarak obezite ve insülin direncine yol açmaktadır (Zhu vd., 2019; Shaikh vd., 2014).

Anti Müllerian Hormon (AMH), yumurtlama sürecinin bozulduğunu göstermektedir. Polikistik over sendromlu hastalarında bu hormon seviyeleri yükselerek Folikül Uyarıcı Hormon'u (FSH) inhibe etmektedir. Bu da anovülasyona sebep olmaktadır. Bir çalışmada, AGE içeriği zengin diyetle beslenen sağlıklı ve PKOS'lu hastaların testosteron ve androjen seviyelerinin arttığı görülmüştür. Ek olarak, yüksek androjen seviyeleri insülin direncinde rol oynayan ve serbest yağ asitleri üreten visseral yağ dokusunu uyarmaktadır (Shaikh vd., 2014; Diamanti-Kandarakis vd., 2006). Bu veriler değerlendirildiğinde AGE'lerin PKOS'lu hastalarda hem metabolik hem de hormonal değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir (Ravichandran vd., 2019).

4.2 Diyet Kaynaklı AGE'ler ve PKOS - Obezite İlişkisi

Polikistik over sendromlu hastaların %30-75'inde obezite görülmektedir. Obezite, hastaların %80'inde PKOS'un olumsuz etkilerini artıran bir komorbiditedir (Pasquali vd., 2006). İleri glikasyon son ürünleri ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç çalışmada kesin bir nedensellik olmamasına rağmen aralarında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (Vlassara vd., 2009). Yüksek AGE içeriğine sahip bir diyetin kronik inflamasyonu teşvik etmesi sebebiyle obeziteye yol açtığı gösterilmiştir. Obez bireylerde serum AGE düzeylerinin yüksek olması, AGE içeriğinden zengin bir diyetin tüketilmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Mouanness vd., 2022). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, izokalorik ve besin değerleri benzer olacak şekilde hazırlanmış yüksek ve düşük AGE içeriğine sahip iki farklı diyet uygulanmıştır. Düşük AGE içeriğine sahip diyetle beslenen farelerin, yüksek AGE ile beslenen farelere kıyasla vücut ağırlığında yaklaşık %13 oranında azalma olduğu görülmüştür. Bu sonuç yüksek AGE diyetinin adipozite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Hofmann vd., 2002).

Son çalışmalar, AGE-RAGE etkileşiminin obeziteye yol açtığını öne sürmektedir (Sandu vd., 2005; Ueno vd., 2010). İnsan vücudunda sRAGE'lerin beden kitle indeksi (BKİ) ile ters ilişkili olduğu bilinmektedir, bu da adipozite ile AGE-RAGE bağlanmasının ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Koyama vd., 2005). Ayrıca RAGE eksikliği, yağ kütlelerinde ve vücut ağırlığında azalma ile ilişkilendirilmiştir (Yamamoto Y. ve Yamamoto H., 2013; Ueno vd., 2010). Polikistik over sendromlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, serum AGE düzeyi ile bel-kalça oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Diamanti-Kandarakis vd., 2005).

4.3 Diyet Kaynaklı AGE'ler ve PKOS- İnsülin Direnci İlişkisi

İnsülin direnci, PKOS'un altta yatan patofizyolojisinde merkezi bir role sahiptir (Kenger vd., 2020). Polikistik over sendromlu hastaların %50-70'inde insülin direnci görülmektedir. İnsülin direnci oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkilidir. AGE-RAGE ekseninin aşağı akış sinyali, inflamatuvar yanıt yoluyla insülin direncinin patogenezinde yer aldığı belirlenmiştir (Yamamoto Y. ve Yamamoto H.). Polikistik over sendromlu hastalarda AGE-RAGE etkileşiminin artması PKOS'a bağlı insülin direnci oluşumunda rol oynadığını düşündürmektedir (Garg ve Merhi, 2015). Yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca farelere AGE içeriği yüksek ve düşük izokalorik diyet uygulanmıştır. İleri glikasyon son ürünleri içeriği yüksek diyetle beslenen farelerin plazma insülin seviyelerinin

başlangıca göre 7,5 kat arttığı görülürken, düşük AGE içeriğine sahip diyetle beslenen farelerin insülin seviyeleri değişmemiştir (Sandu vd., 2005). Benzer bir çalışmada, AGE içeriği düşük diyetin insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkisinin olmasının yanı sıra AGE içeriği yüksek diyetle beslenen farelere kıyasla daha düşük serum CML ve MG seviyelerine sahip olduğu belirlenmiştir (Hofmann vd., 2002). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, aşırı kilolu kadınlara düşük ve yüksek AGE içeriğine sahip bir diyet uygulanmıştır. İleri glikasyon son ürünleri içeriği düşük diyetle beslenen kadınların açlık insülin seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür (Mark vd., 2014). Polikistik over sendromlu hastalarda dAGE'lerin, serum insülin seviyeleri ve HOMA-IR üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada ise, 2 ay boyunca deneklere yüksek ve düşük AGE içeriğine sahip izokalorik diyet uygulanmıştır. İleri glikasyon son ürünleri içeriği yüksek diyet uygulananların serum AGE, insülin, HOMA-IR ve oksidatif stres düzeylerinin arttığı görülürken, AGE içeriği düşük diyet uygulananlarda bu parametrelerin azaldığı görülmüştür (Tantalaki vd., 2014).

4.4 Polikistik Over Sendromunda AGE'ler ve Yumurtalık Disfonksiyonu

Diyet kaynaklı AGE'lerin absorpsiyonu, PKOS hastalarında yüksek bulunan serum AGE düzeylerini şiddetlendirmektedir (Mouanness vd., 2022). Hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan çok sayıda çalışma, PKOS'ta; insülin direnci ve obeziteden bağımsız olarak hem serumda hem de yumurtalıklarda yüksek serum AGE düzeylerinin, ovulatuvar döngülerin patogeneze katkıda bulunduğunu kanıtlamıştır (Diamanti-Kandarakis vd., 2005; Diamanti-Kandarakis vd., 2007c; Pertynska-Marczewska vd., 2015). Yumurtalık fonksiyonunun korunmasında rol alan; gliksalaz-1 (GLO-1) ve gliksalaz-2 (GLO-2) enzimleri; güçlü glikasyon ajanlarından biri olan MG'yi detoksifiye ederek AGE'lerle ilişkili hücre hasarına karşı korunmaya yardımcı olmaktadır (Kandaraki vd., 2012). Yüksek AGE içeriğine sahip diyet; yumurtalıklarda GLO-1 aktivitesinde azalmaya sebep olarak PKOS'ta yumurtalık disfonksiyonuna yol açmaktadır (Mouanness vd., 2022). Yapılan çalışmalarda, AGE'lerin yumurtalıklarda birikmesinin; oosit olgunlaşması, gelişimi ve kromozomal kompozisyonunu olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır (Diamanti-Kandarakis vd., 2007b; Tatone vd., 2014). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, dAGE'lerin yumurtalık dokusundaki birikimi incelenmiştir. Farelere, AGE içeriği; yüksek ve düşük AGE içerikli diyet 6 ay boyunca uygulanmıştır. İleri glikasyon son ürünleri içeriği yüksek diyetle beslenen farelerin, düşük AGE içerikli diyetle beslenenlere kıyasla; teka ve granüloza hücrelerinde AGE birikimi, insülin, açlık glikozu, plazma testosteron ve serum AGE düzeylerinin daha fazla olduğu görülmüştür (Diamanti-Kandarakis vd., 2007c). Thornton ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı farklı bir çalışmada ise; yüksek AGE içeriğine sahip diyetin yumurtalık fonksiyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Farelere, AGE içeriği; yüksek ve düşük AGE içerikli diyet 13 hafta boyunca uygulanmıştır. Yüksek AGE içeriğine sahip diyetle beslenen dişi farelerin yumurtalıklarında makrofağ belirteçlerinin ekspresyonunda artış olduğu görülmüştür, bu da yumurtalık iltihabındaki artışa işaret etmektedir. Ayrıca yüksek AGE içeriğine sahip diyetin; obeziteden bağımsız olarak doğurganlığı etkilediği ve AGE'lerin yumurtalık fonksiyonunu bozduğu belirlenmiştir (Thornton vd., 2020). Diyet kaynaklı AGE'ler, PKOS'ta serum AGE konsantrasyonundaki artışla karakterizedir, bu da AGE'lerin metabolitlerinden; özellikle MG'nin yükselmesiyle yumurtalık disfonksiyonuna sebep olmaktadır (Chang ve Chan, 2010).

5. Sonuç

Günümüzde, işlenmiş besinlerin artmasıyla beraber dAGE alımında da artış görülmektedir. İleri glikasyon son ürünleri normal koşullar altında vücutta fizyolojik olarak oluşabilmenin yanı sıra diyetle ekzojen olarak da alınmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri içeriği yüksek diyetle beslenenlerde serum AGE düzeyleri yükselmektedir.

İleri glikasyon son ürünlerinin serumda yükselmesi PKOS'ta dahil olmak üzere birçok hastalık için risk faktörü taşımaktadır. Bunun sonucu olarak dAGE'ler, oksidatif stres ve inflamasyona neden olabilmektedir. Son zamanlarda konuya yönelik artan sayıda çalışmalar, endojen ve ekzojen kaynaklar ile vücut AGE birikiminin artmasının PKOS'la beraber sağlığı pek çok açıdan tehdit eden patolojilerin gelişimine sebep olabileceğini göstermektedir. Polikistik over sendromunun gelişimi ve ilerlemesinde de önemli rol oynayan bu patolojik maddeler; AGE-RAGE etkileşimi ile PKOS'ta; obezite, insülin direnci, yumurtalık disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyona yol açan sinyal yollarını aktive etmektedir. Ayrıca dAGE'lerin, PKOS hastalarında görülen kronik düşük şiddetli inflamasyonu şiddetlendirebileceği düşünülmektedir. Vücut AGE birikimine sebep olan en önemli faktörlerden biri de besinlerdir. Bu nedenle, diyet AGE içeriğinin azaltılmasının, PKOS'lu hastalarda; yumurtalık fonksiyonlarının iyileştirilmesinin yanı sıra metabolik ve hormonal değişimlerin üzerinde de olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Sebze, meyve, süt ve yoğurt gibi AGE içeriği düşük besinlerin tercih edilmesi, yağlı ve şekerli yiyeceklerden uzak durulması, sağlıklı pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi, uygun sıcaklıkta ve uygun sürede yemeklerin pişirilmesiyle diyetle AGE'lerin miktarı azaltılabilir. Diyet kaynaklı AGE'lerin, PKOS ve ilişkili hastalıklar üzerindeki etkisi konusunda kanıtların artması gelecekteki çalışmalarda diyet AGE alım miktarını azaltacak müdahale stratejilerinin oluşturulmasında önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

- Ahmed, N. (2005). Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes research and clinical practice*, 67(1), 3-21. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.09.004>.
- Ajmal, N., Khan, S. Z., & Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*: X, 3, 100060. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100060>.
- Alataş, E., Kılıç, D., & Güler, T. (2019). Güncel polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanıdaki 'yeniler' ve 'yineler'. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 12(3), 595-602. doi:<https://dx.doi.org/10.31362/patd.563485>.
- Aversa, A., La Vignera, S., Rago, R., Gambineri, A., Nappi, R. E., Calogero, A. E., & Ferlin, A. (2020). Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: expert consensus resolutions. *Frontiers in endocrinology*, 11, 516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>.
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., ... & Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*, 91(2), 456-488. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>.
- Belenkaia, L. V., Lazareva, L. M., Walker, W., Lizneva, D. V., & Suturina, L. V. (2019). Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva ginecologica*, 71(3), 211-223. DOI: 10.23736/s0026-4784.19.04404-6.
- Berdún, R., Jové, M., Sol, J., Cai, W., He, J. C., Rodriguez-Mortera, R., ... & Portero-Otin, M. (2021). Restriction of Dietary Advanced Glycation End Products Induces a Differential Plasma Metabolome and Lipidome Profile. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(23),

2000499. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000499>.

- Bohlender, J. M., Franke, S., Stein, G., & Wolf, G. (2005). Advanced glycation end products and the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 289(4), F645-F659. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00398.2004>.
- Burke, A. P., Kolodgie, F. D., Zieske, A., Fowler, D. R., Weber, D. K., Varghese, P. J., ... & Virmani, R. (2004). Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(7), 1266-1271. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000131783.74034.97>.
- Calcaterra, V., Verduci, E., Cena, H., Magenes, V. C., Todisco, C. F., Tenuta, E., ... & Zuccotti, G. (2021). Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: the role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. *Nutrients*, 13(6), 1848. <https://doi.org/10.3390/nu13061848>.
- Chang, Y. J., & Chan, W. H. (2010). Methylglyoxal has injurious effects on maturation of mouse oocytes, fertilization, and fetal development, via apoptosis. *Toxicology letters*, 193(3), 217-223. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.01.007>.
- Choudhury, A. A., & Rajeswari, V. D. (2022). Polycystic ovary syndrome (PCOS) increases the risk of subsequent gestational diabetes mellitus (GDM): A novel therapeutic perspective. *Life Sciences*, 121069. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121069>.
- Çatak, J., Özdoğan, N., Ede-Çintesun, E., Demirci, M., & Yaman, M. (2023). Investigation of the effects of sugar type on the formation of α -dicarbonyl compounds in jams under in vitro digestive system model. *Journal of Food Composition and Analysis*, 120, 105301. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2023.105301>.
- Delgado-Andrade, C., Tessier, F. J., Niquet-Leridon, C., Seiquer, I., & Pilar Navarro, M. (2012). Study of the urinary and faecal excretion of N ϵ -carboxymethyllysine in young human volunteers. *Amino acids*, 43(2), 595-602. DOI 10.1007/s00726-011-1107-8.
- Demirel, Y., & YILDIRAN, H. (2018). İleri glikasyon son ürünleri ve böbrek hastalıkları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 210-217.
- Diamanti-Kandarakis, E., Alexandraki, K., Piperi, C., Aessopos, A., Paterakis, T., Katsikis, I., & Panidis, D. (2007a). Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 56(1), 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.09.006>.
- Diamanti-Kandarakis, E., Christakou, C., & Marinakis, E. (2012). Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Current pharmaceutical design*, 18(3), 270-282. <https://doi.org/10.2174/138161212799040457>.
- Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C., Alexandraki, K., Katsilambros, N., Kouroupi, E., Papailiou, J., ... & Kalofoutis, A. (2006). Short-term effect of orlistat on dietary glycotoxins in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 55(4), 494-500. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.10.011>.
- Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C., Kalofoutis, A., & Creatas, G. (2005). Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 62(1), 37-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02170.x>.
- Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C., Korkolopoulou, P., Kandarakis, E., Levidou, G., Papalois, A., ... & Papavassiliou, A. G. (2007c). Accumulation of dietary glycotoxins in the reproductive system of normal female rats. *Journal of Molecular Medicine*, 85(12), 1413-1420. DOI 10.1007/s00109-007-0246-6.
- Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C., Patsouris, E., Korkolopoulou, P., Panidis, D., Pawelczyk, L., ... & Duleba, A. J. (2007b). Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochemistry and cell biology*, 127(6), 581-589. DOI 10.1007/s00418-006-0265-3.
- Dozio, E., Vettoretti, S., Lungarella, G., Messa, P., & Corsi Romanelli, M. M. (2021). Sarcopenia in chronic kidney disease: Focus on advanced glycation end products as mediators and markers of oxidative stress. *Biomedicine*, 9(4), 405. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9040405>.
- Fotheringham A.K., Gallo L.A., Borg D.J., Forbes J.M. Advanced Glycation End Products (AGEs) and Chronic Kidney Disease: Does the Modern Diet AGE the Kidney? *Nutrients*. 2022 Jun 28;14(13):2675. doi: 10.3390/nu14132675. PMID: 35807857; PMCID: PMC9268915.
- Garg, D., & Merhi, Z. (2015). Advanced glycation end products: link between diet and ovulatory dysfunction in PCOS?. *Nutrients*, 7(12), 10129-10144. <https://doi.org/10.3390/nu7125524>.
- Gill, V., Kumar, V., Singh, K., Kumar, A., & Kim, J. J. (2019). Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health. *Biomolecules*, 9(12), 888. <https://doi.org/10.3390/biom9120888>.
- Goldberg, T., Cai, W., Peppas, 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>.
- Granic, A., Hurst, C., Dismore, L., Dodds, R. M., Witham, M. D., Robinson, S. M., & Sayer, A. A. (2022). Advanced glycation end products in skeletal muscle health and sarcopenia: a systematic review of observational studies. *Mechanisms of Ageing and Development*, 111744. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111744>.
- Gu, Y., Zhou, G., Zhou, F., Wu, Q., Ma, C., Zhang, Y., ... & Hua, K. (2022). Life modifications and PCOS: old story but new tales. *Frontiers in Endocrinology*, 488. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.808898>.
- Guilbaud, A., Niquet-Leridon, C., Boulanger, E., & Tessier, F. J. (2016). How can diet affect the accumulation of advanced glycation end-products in the human body?. *Foods*, 5(4), 84. <https://doi.org/10.3390/foods5040084>.
- Gündüz, G., Karaalp, E., & Necdet, S. (2012). Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Kardiyovasküler Hastalık Riskini

- Gösteren Kronik İnflamatuar Belirteçlerin HOMA-IR ile İlişkisi. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 22(2), 102-107.
- Hamzalıoğlu, A., & Gökmen, V. (2020). Potential reactions of thermal process contaminants during digestion. *Trends in Food Science & Technology*, 106, 198-208. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.10.014>.
- Hanford, L. E., Enghild, J. J., Valnickova, Z., Petersen, S. V., Schaefer, L. M., Schaefer, T. M., ... & Oury, T. D. (2004). Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *Journal of Biological Chemistry*, 279(48), 50019-50024. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409782200>.
- Hellwig, M., Geissler, S., Matthes, R., Peto, A., Silow, C., Brandsch, M., & Henle, T. (2011). Transport of free and peptide-bound glycated amino acids: synthesis, transepithelial flux at Caco-2 cell monolayers, and interaction with apical membrane transport proteins. *ChemBioChem*, 12(8), 1270-1279. <https://doi.org/10.1002/cbic.201000759>.
- 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. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2082>.
- Irani, M., Minkoff, H., Seifer, D. B., & Merhi, Z. (2014). Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(5), E886-E890. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4374>.
- Jeanes, Y. M., & Reeves, S. (2017). Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutrition research reviews*, 30(1), 97-105. DOI:10.1017/S0954422416000287.
- Jinno, M., Takeuchi, M., Watanabe, A., Teruya, K., Hirohama, J., Eguchi, N., & Miyazaki, A. (2011). Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. *Human reproduction*, 26(3), 604-610. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq388>.
- Kalea, A. Z., Schmidt, A. M., & Hudson, B. I. (2009). RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. *Clinical Science*, 116(8), 621-637. <https://doi.org/10.1042/CS20080494>.
- Kamenov, Z., & Gateva, A. (2020). Inositols in PCOS. *Molecules*, 25(23), 5566. <https://doi.org/10.3390/molecules25235566>.
- Kandaraki, E., Chatzigeorgiou, A., Piperi, C., Palioura, E., Palimeri, S., Korkolopoulou, P., ... & Papavassiliou, A. G. (2012). Reduced ovarian glyoxalase-I activity by dietary glycotoxins and androgen excess: a causative link to polycystic ovarian syndrome. *Molecular Medicine*, 18, 1183-1189. doi: 10.2119/molmed.2012.00293.
- Kenger E.B., Özlü T., Gürdoğan R., Çelik K. (2020). Karmaşık ilişki: D vitamini, insülin direnci ve polikistik over sendromu. *Türkiye Klinikleri J Intern Med*. 5(1), 27-33. DOI: 10.5336/intermed.2019-70547.
- Kim, Y., Keogh, J. B., Deo, P., & Clifton, P. M. (2020). Differential effects of dietary patterns on advanced glycation end products: A randomized crossover study. *Nutrients*, 12(6), 1767. <https://doi.org/10.3390/nu12061767>.
- Koschinsky, T., He, C. J., Mitsuhashi, T., Bucala, R., Liu, C., Buenting, C., ... & Vlassara, H. (1997). Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(12), 6474-6479. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6474>.
- Koyama, H., Shoji, T., Yokoyama, H., Motoyama, K., Mori, K., Fukumoto, S., ... & Nishizawa, Y. (2005). Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(12), 2587-2593. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000190660.32863.cd>.
- Kumar Pasupulati, A., Chitra, P. S., & Reddy, G. B. (2016). Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomol Concepts* 7: 293-299. *Arch Biochem Biophys*, 590, 10-19. <https://doi.org/10.1515/bmc - 2016 - 0021>.
- Larsen, T. M., Dalskov, S. M., van Baak, M., Jebb, S. A., Papadaki, A., Pfeiffer, A. F., ... & Astrup, A. (2010). Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *New England Journal of Medicine*, 363(22), 2102-2113. DOI: 10.1056/NEJMoa1007137.
- Mark, A. B., Poulsen, M. W., Andersen, S., Andersen, J. M., Bak, M. J., Ritz, C., ... & Bügel, S. G. (2014). Consumption of a diet low in advanced glycation end products for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes care*, 37(1), 88-95. <https://doi.org/10.2337/dc13-0842>.
- Merhi, Z., Kandaraki, E. A., & Diamanti-Kandaraki, E. (2019). Implications and future perspectives of AGEs in PCOS pathophysiology. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(3), 150-162. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.01.005>.
- Mouanness, M., Nava, H., Dagher, C., & Merhi, Z. (2022). Contribution of Advanced Glycation End Products to PCOS Key Elements: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(17), 3578. <https://doi.org/10.3390/nu14173578>.
- Nasiri-Amiri, F., Tehrani, F. R., Simbar, M., Montazeri, A., & Mohammadpour, R. A. (2018). The polycystic ovary syndrome health-related quality-of-life questionnaire: confirmatory factorGU analysis. *International journal of endocrinology and metabolism*, 16(2). DOI: 10.5812/ijem.12400
- 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>.
- Papadakis, G., Kandaraki, E. A., Garidou, A., Koutsaki, M., Papalou, O., Diamanti-Kandaraki, E., & Peppas, M. (2021). Tailoring treatment for PCOS phenotypes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 16(1), 9-18. <https://doi.org/10.1080/17446651.2021.1865152>.

- Pasquali, R., Gambineri, A., & Pagotto, U. (2006). The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *113*(10), 1148-1159. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00990.x>.
- Pertynska-Marczewska, M., Diamanti-Kandarakis, E., Zhang, J., & Merhi, Z. (2015). Advanced glycation end products: a link between metabolic and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome?. *Metabolism*, *64*(11), 1564-1573. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.08.010>.
- Piperi, C. (2017). Dietary advanced glycation end-products: molecular mechanisms and preventive tools. *Current nutrition reports*, *6*, 1-8. DOI 10.1007/s13668-017-0188-8.
- Poulsen M.W., Hedegaard R.V., Andersen J.M., de Courten B., Bügel S., Nielsen J., et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association 2013;60:10-37. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.052>.
- Ravichandran, G., Lakshmanan, D. K., Raju, K., Elangovan, A., Nambirajan, G., Devanesan, A. A., & Thilagar, S. (2019). Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. *Environment international*, *123*, 486-500. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.032>.
- Roberts C.K., Barnard R.J., Croymans DM. Weight loss with a lowcarbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359(3):229-241. DOI: 10.1056/NEJMoa0708681.
- Rungratanawanich, W., Qu, Y., Wang, X., Essa, M. M., & Song, B. J. (2021). Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury. *Experimental & Molecular Medicine*, *53*(2), 168-188. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00561-7>.
- Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D. H., Anton, S. D., ... & Williamson, D. A. (2009). Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *New England Journal of Medicine*, *360*(9), 859-873. DOI: 10.1056/NEJMoa0804748
- Sandu, O., Song, K., Cai, W., Zheng, F., Uribarri, J., & Vlassara, H. (2005). Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotxin intake. *diabetes*, *54*(8), 2314-2319. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2314>.
- Scheijen, J. L., Clevers, E., Engelen, L., Dagnelie, P. C., Brouns, F., Stehouwer, C. D., & Schalkwijk, C. G. (2016). Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food chemistry*, *190*, 1145-1150. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.06.049>.
- Schmidt, A. M. (2017). 2016 ATVB plenary lecture: receptor for advanced glycation endproducts and implications for the pathogenesis and treatment of cardiometabolic disorders: spotlight on the macrophage. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *37*(4), 613-621. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.307263>.
- Schmidt, A. M., Du Yan, S., Yan, S. F., & Stern, D. M. (2000). The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, *1498*(2-3), 99-111. [https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(00\)00087-2](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(00)00087-2).
- Shaikh, N., Dadachanji, R., & Mukherjee, S. (2014). Genetic markers of polycystic ovary syndrome: emphasis on insulin resistance. *International Journal of Medical Genetics*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/478972>.
- Shang, Y., Zhou, H., Hu, M., & Feng, H. (2020). Effect of diet on insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *105*(10), 3346-3360. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa425>.
- Sharma C., Kaur A., Thind S.S., Singh B., Raina S. Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol* 2015;52:7561-76. DOI: 10.1007/s13197-015-1851-y.
- Shermin, S., Noor, A., & Jahan, S. (2019). Polycystic ovary syndrome: a brief review with recent updates. *Delta Medical College Journal*, *7*(2), 84-99. <https://doi.org/10.3329/dmcj.v7i2.45567>.
- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, *18*(1), 1. <http://dx.doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>.
- 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>.
- Song, Q., Liu, J., Dong, L., Wang, X. ve Zhang, X. (2021). Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *140*, 111750. DOI:10.1016/J.BIOPHA.2021.111750.
- Stinghen, A. E., Massy, Z. A., Vlassara, H., Striker, G. E., & Boullier, A. (2016). Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, *27*(2), 354-370. DOI: 10.1681/ASN.2014101047.
- Story M., Hayes M., Kalina B. Availability of foods in high schools: is there cause for concern? *J Am Diet Assoc* 1996;96:123-126. DOI: 10.1016/S0002-8223(96)00039-9.
- Tantalaki, E., Piperi, C., Livadas, S., Kollias, A., Adamopoulos, C., Koulouri, A., ... & Diamanti-Kandarakis, E. (2014). Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGEs) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones*, *13*(1), 65-73. DOI: 10.1007/BF03401321.
- Tatone, C., Eichenlaub-Ritter, U., & Amicarelli, F. (2014). Dicarbonyl stress and glyoxalases in ovarian function. *Biochemical Society Transactions*, *42*(2), 433-438. <https://doi.org/10.1042/BST20140023>.
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J.,

- Moran, L., ... & Norman, R. J. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 33(9), 1602-1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey363>.
- Tessier F.J., Boulanger E., Howsam M. Metabolic transit of dietary advanced glycation end-products - the case of N^ε-carboxymethyllysine. *Glycoconj J*. 2021 Jun;38(3):311-317. doi: 10.1007/s10719-020-09950-y. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32990827.
- Thornalley, P. J., Langborg, A., & Minhas, H. S. (1999). Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochemical Journal*, 344(1), 109-116. <https://doi.org/10.1042/bj3440109>.
- Thornton, K., Merhi, Z., Jindal, S., Goldsammler, M., Charron, M. J., & Buyuk, E. (2020). Dietary Advanced Glycation End Products (AGEs) could alter ovarian function in mice. *Molecular and cellular endocrinology*, 510, 110826. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110826>.
- Twarda-Clapa, A., Olczak, A., Białkowska, A. M., & Koziolkiewicz, M. (2022). Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells*, 11(8), 1312. <https://doi.org/10.3390/cells11081312>.
- Ueno, H., Koyama, H., Shoji, T., Monden, M., Fukumoto, S., Tanaka, S., ... & Nishizawa, Y. (2010). Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) regulation of adiposity and adiponectin is associated with atherogenesis in apoE-deficient mouse. *Atherosclerosis*, 211(2), 431-436. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.006>.
- Ulrich, P., & Cerami, A. (2001). Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent progress in hormone research*, 56(1), 1-22. DOI: 10.1210/rp.56.1.1.
- Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X. U. E., 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. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018>.
- van der Lugt, T., Opperhuizen, A., Bast, A., & Vrolijk, M. F. (2020). Dietary advanced glycation endproducts and the gastrointestinal tract. *Nutrients*, 12(9), 2814. <https://doi.org/10.3390/nu12092814>.
- Vlassara, H., Cai, W., Goodman, S., Pyzik, R., Yong, A., Chen, X., ... & 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 & Metabolism*, 94(11), 4483-4491. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0089>.
- Wautier, M. P., Chappey, O., Corda, S., Stern, D. M., Schmidt, A. M., & Wautier, J. L. (2001). Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 280(5), E685-E694. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E685>.
- Wilson, K. (2020). Obesity: Lifestyle Modification and Behavior Interventions. *FP essentials*, 492, 19-24.
- Wirt, A., & Collins, C. E. (2009). Diet quality—what is it and does it matter?. *Public health nutrition*, 12(12), 2473-2492. DOI: 10.1017/S136898000900531X.
- Witchel, S. F., Teede, H. J., & Peña, A. S. (2020). Curtailing pcos. *Pediatric research*, 87(2), 353-361. DOI: 10.1038/s41390-019-0615-1.
- Yalçın, E., & Rakıcioğlu, N. (2022). Besinlerde Oluşan İleri Glikasyon Son Ürünlerine Polifenollerin Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 50(2), 66-75. <https://doi.org/10.33076/2022.BDD.1554>.
- Yamamoto, Y., & Yamamoto, H. (2013). RAGE-mediated inflammation, type 2 diabetes, and diabetic vascular complication. *Frontiers in endocrinology*, 4, 105. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00105>.
- Yaman, M., Demirci, M., Ede-Cintesun, 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>.
- Yılmaz, B., & Karabudak, E. (2016). Besinlerdeki ileri glikasyon son ürünleri ve azaltma yöntemleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(3), 280-288.
- Yılmaz, B., & Karabudak, E. (2018). Diyet Kaynaklı İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (4), 349-356. <https://doi.org/10.31067/0.2018.55>.
- Yiğit, A., & Yıldız, M. (2022). Polikistik Over Sendromu ve Beslenme İlişkisi. *SAGLIK & BİLİM 2022: Beslenme-2*, 147.
- Zhu, J. L., Cai, Y. Q., Long, S. L., Chen, Z., & Mo, Z. C. (2020). The role of advanced glycation end products in human infertility. *Life Sciences*, 255, 117830. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117830.
- Zhu, J. L., Chen, Z., Feng, W. J., Long, S. L., & Mo, Z. C. (2019). Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clinica chimica acta*, 499, 142-148. DOI: 10.1016/j.cca.2019.09.010.