

## Polikistik Over Sendromunda Besinlerle Alınan İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Rolü

Merve ÖZDEMİR\*, Pelin BİLGİÇ\*\*

### Öz

Son yıllarda yapılan çalışmalar diyetle alınan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs), polikistik over sendromu ile ilişkili hem üreme hem de metabolik işlev bozukluklarında önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. İleri glikasyon son ürünleri, indirgeyici şekerler ile proteinler, lipitler veya nükleik asitler arasındaki enzimatik olmayan glikasyon işlemi tarafından oluşturulan reaktif moleküllerdir. İleri glikasyon son ürünlerinin anahtar hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla, oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu uyararak polikistik over sendromu patogenezinde katkıda bulunabilecekleri düşünülmektedir. İleri glikasyon son ürünleri normal metabolik koşullar altında endojen olarak oluşabildikleri gibi özellikle kızartma, fırınlama veya ızgara gibi yüksek sıcaklıklarda pişirilmiş ve işlenmiş besinlerin tüketimiyle de ekzojen olarak da vücuda alınabilmektedir. Polikistik over sendromlu kadınlarda yumurtalık dokusunda anovülasyon ve hiperandrojenizme neden olan yüksek serum AGE seviyeleri bildirilmiştir. Bu derlemede, polikistik over sendromunda metabolik ve üremeyle ilgili değişikliklerin araçları olarak ileri glikasyon son ürünlerinin rolünün sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Besin, ileri glikasyon son ürünleri, PKOS.

### The Role of Dietary Advanced Glycation End-Products in Polycystic Ovary Syndrome

#### Abstract

Recent studies suggest that dietary advanced glycation end products (AGEs) play an important role in both reproductive and metabolic dysfunctions associated with polycystic ovary syndrome. Advanced glycation end products are reactive molecules formed by the non-enzymatic glycation process between reducing sugars and proteins, lipids or nucleic acids. Advanced glycation end products may contribute to the pathogenesis of polycystic ovary syndrome by activating key intracellular signaling pathways, stimulating the formation of oxidative stress and proinflammatory cytokines. While advanced glycation end products can occur endogenously under normal metabolic conditions, they can also be taken into the body exogenously, especially when consuming foods cooked and processed at high temperatures such as frying, baking or grilling. It has been reported that women with polycystic ovary syndrome have increased serum levels of AGEs, which cause anovulation and hyperandrogenism in ovarian tissue. This review aims to present the

---

#### Derleme Makale (Review Article)

**Geliş / Received:** 13.07.2023 & **Kabul / Accepted:** 29.02.2024

**DOI:** <https://doi.org/10.38079/igusabder.1327059>

\* Doktora Öğrencisi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, Ankara, Türkiye.

E-posta: [merve\\_ozdemir@hacettepe.edu.tr](mailto:merve_ozdemir@hacettepe.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0001-7955-9154](https://orcid.org/0000-0001-7955-9154)

\*\* Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

E-posta: [pbilgic@hacettepe.edu.tr](mailto:pbilgic@hacettepe.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-8177-0300](https://orcid.org/0000-0002-8177-0300)

role of advanced glycation end products as mediators of metabolic and reproductive changes in polycystic ovary syndrome.

**Keywords:** Advanced glycation end products, food, PCOS.

## Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), dünya çapında üreme çağındaki birçok kadını etkileyen, uzun vadeli etkileri olan endokrin bir bozukluktur<sup>1</sup>. Genellikle polikistik overlar, hiperandrojenizm (aşırı androjen seviyeleri), insülin direnci ve kronik oligo-anovulasyon ile karakterizedir. Luteinize edici hormonun (LH) folikül uyarıcı hormona (FSH) oranının yüksek olması ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınım pulsatilitesinde bozulma PKOS'un altında yatan nedenler olarak bilinmesine rağmen kesin etiyoloji ve patoloji kapsamlı olarak bilinmemektedir<sup>1,2</sup>. Prevalansının tanı kriterlerine ve coğrafi bölgeye bağlı olarak %5 ile %10 arasında değiştiği hatta %21'e kadar çıktığı tahmin edilmektedir<sup>3</sup>. Polikistik over sendromu; kan testleri, kültür ve biyopsi gibi temel tanı testleri ile teşhis edilemeyen durumlar arasında yer aldığından tanısı için kesin bir test yoktur. Polikistik over sendromunda ayırıcı bir tanı oluşturmak için, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı, Cushing sendromu ve adrenal hiperplazi durumları dışlanmalıdır. Tıbbi öykü, ağırlık değişimleri ve insülin direnci semptomlarını göz önünde bulundurmak faydalı olsa da pelvik muayene, ultrason ve hormon düzeylerinin ölçülmesi en sık önerilen değerlendirmeler arasında yer almaktadır<sup>2</sup>. Ulusal Sağlık Sistemi'ne (NHS) göre düzensiz veya seyrek adet görme, yüksek düzeyde androjenik hormon veya semptomlar ve polikistik yumurtalıkları gösteren taramalar PKOS tanısı için belirtilen kriterlerdir. Evrensel olarak kabul edilen tanı kriterleri; 2003 yılı Rotterdam toplantısında oligo-anovulasyon dahil olmak üzere üç ana kriterden en az ikisine dayanması gerektiği olarak belirtilmiştir<sup>4,5</sup>. Buna göre PKOS'un değerlendirildiği dört fenotipi Tablo 1.de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** PKOS fenotipleri<sup>4,5</sup>

Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrojenizm, Oligo-anovulasyon, Polikistik yumurtalık morfolojisi (PCOM)*	Hiperandrojenizm, Oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizm, PCOM	Oligo-anovulasyon, PCOM

\*Polikistik Over Morfolojisi (PCOM); Over (yumurtalık) korteksinde inci tanesi şeklinde dizilmiş en az 12 tane 2-9 mm çapında follikül veya artmış over volümü >10 ml olarak tanımlanmaktadır.

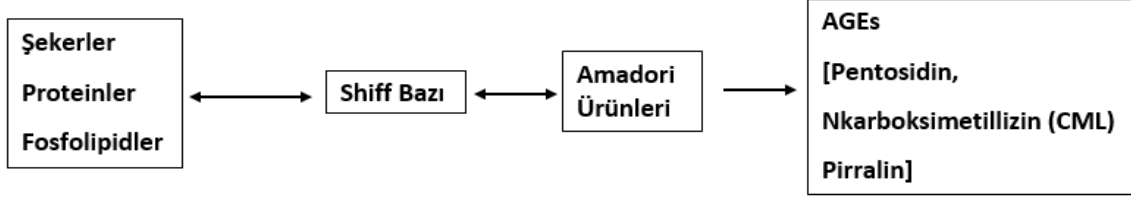
Polikistik over sendromu patogenezinin altında yatan moleküler mekanizma büyük ölçüde belirsizliğini korusa da, ortaya çıkan kanıtlar hiperandrojenizmin PKOS gelişimi ve komplikasyonlarında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir<sup>4</sup>. Ovarian hücrelerden androjen üretimi erkeksi semptomlara veya hiperandrojenizme yol açmaktadır. Hiperandrojenizmin gözle görülür belirtileri arasında ağırlık kazanımı, karın ve deri altı yağlanma, hirsutizm (yüz ve vücut tüylerinde artış, erkek tipi alopesi (saç dökülmesi), sebore (yağlı cilt) ve akne yer almaktadır. Bu morfolojik özelliklerin dışında metabolik profilde de değişiklik meydana gelmektedir. İnsülin direnci PKOS'un önemli bir semptomudur ve hiperinsülinemiye neden olarak diyabete yol açabilmektedir. Polikistik over sendromlu kadınların çoğunda beden kütle indeksi 30 veya daha yüksektir. Bunun dışında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi PKOS'a eşlik eden hastalıklar arasındadır. Hastalarda genellikle tatlı yeme isteğinde artış, sık idrara çıkma, yorgunluk, bulanık görme, karıncalanma hissi, ruh halinde dalgalanma, kaygı ve depresyon görülebilmektedir<sup>6</sup>. Besinlerle yüksek miktarda ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) alımı, PKOS'ta gözlenen hem metabolik hem de üremeye ilgili değişikliklerle ilgili çevresel faktörlerden birini temsil etmektedir<sup>7</sup>. Polikistik over sendromlu kadınların serum AGE'lerinin sağlıklı kadınlara oranla daha yüksek olduğu ve yumurtalıklarında proinflamatuvar reseptör olan İleri Glikasyon Son ürünü için Reseptör (RAGE)'nin arttığı belirtilmiştir<sup>8</sup>.

### **İleri Glikasyon Son Ürünleri**

İleri glikasyon son ürünleri, esas olarak reaktif şekerler ve proteinler arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonlar yoluyla oluşan bir grup prooksidan bileşiktir. Endojen ve ekzojen olmak üzere iki kaynağı vardır. Endojen AGE'ler organlarda, dokularda ve vücut sıvılarında fizyolojik glikasyon süreçleri sırasında oluşur<sup>9,10</sup>. Endojen AGE'lerin oluşumu, indirgeyici bir şekerin veya aldehitin, karbonil grubunun bir proteinin serbest bir amino grubu ile yoğunlaşmasıyla başlar ve sonuçta kovalent olarak bağlı bir amadori ürününe dönüşen ve geri dönüşümlü olan bir tersinir Schiff bazı oluşturur. Amadori ürününün iyi bilinen bir örneği, kan şekeri düzeylerini izlemek için bir belirteç olan glikasyonlu hemoglobin A1c (HbA1c) dir. Artan kan glukozunun oksidatif ve oksidatif olmayan süreçlerle kombinasyonu, amadori ürünlerinin geri dönüşümsüz AGE'lere dönüşümüne neden olur<sup>11</sup>. İleri glikasyon son ürünlerini N-karboksimetil-lizin (CML), pentosidin ve pirralin gibi 20'den fazla üyeli heterojen bir bileşik grubu oluşturur (Şekil 1). Pentosidin ve CML iyi tanımlanmıştır ve çeşitli dokularda AGE birikiminin belirteçleri olarak kullanılmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri yaşlanmayla birlikte serum ve

dokularda birikmektedir aynı zamanda hiperglisemi ve yüksek oksidatif stres durumunda oluşumları önemli ölçüde hızlanmaktadır<sup>8,10,12</sup>.

### Şekil 1. AGE oluşumunun şematik gösterimi<sup>10</sup>

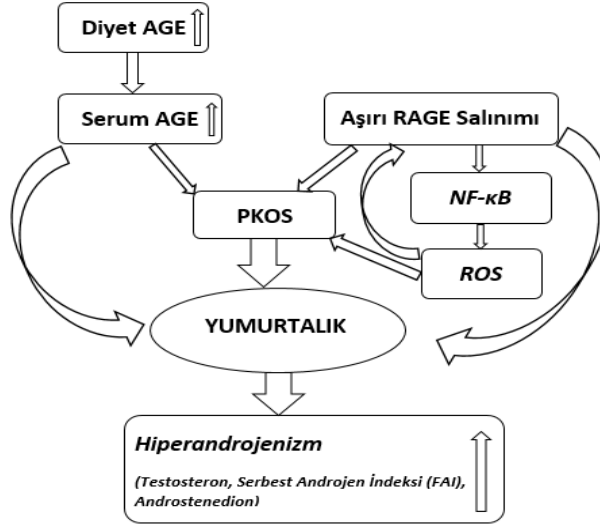


İleri glikasyon son ürünleri aynı zamanda, ekzojen olarak besinlerle de (serbest veya proteine bağlı olarak bağırsak emilimiyle) vücuda alınmaktadır. Modern batı diyetlerinde yüksek miktarda şeker, yağ ve protein tüketimi kan dolaşımında yüksek AGE konsantrasyonlarına neden olur. Ayrıca, besinlerin duyusal özelliklerini geliştirmek için endüstri tarafından yaygın olarak kullanılan, esmerleşme reaksiyonu olarak da adlandırılan Maillard reaksiyonunun AGE oluşumunu arttırdığı iyi bilinmektedir<sup>9</sup>. Besinlerle alınan temel AGE kaynakları; fırınlama, kızartma ve tavada pişirme gibi yüksek sıcaklıklarda pişirilen besinlerdir. Besin hazırlama sırasında AGE'lerin oluşumu çok hızlı bir süreç olup artan sıcaklık ve şeker mevcudiyeti ile artar. AGE'lerin emilimi ağızda başlar ve %50'si tüketimlerini takip eden birkaç güne kadar idrarda ölçülebilir miktarda kalır<sup>11</sup>. İnsan ve hayvan çalışmaları AGE'lerin yaklaşık %10'unun gastrointestinal kanalda emilebildiğini ve bunun üçte ikisinin vücutta 72 saat kaldığını göstermiştir, bu süre oksidatif stresi artıracak ve doku hasarına neden olacak kadar uzun bir süre olarak belirtilmektedir<sup>8,13</sup>. Besinlerle alınan AGE'ler esas olarak böbrekler tarafından temizlenir, yaklaşık üçte biri idrarla atılırken yaklaşık %50'si, tüketiminden birkaç gün sonra idrarda kalır ve vücutta birikir. Bu biriken AGE vücutta iltihaplanmaya ve oksidatif strese yol açar<sup>14</sup>. Yüksek AGE içeren besinlerin tüketiminin hem sağlıklı bireylerde hem de kronik hastalığı olan hastalarda oksidatif stres, inflamasyon ve kardiyovasküler riskler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>15</sup>.

### Polikistik Over Sendromunda İleri Glikasyon Son Ürünleri

İleri glikasyon son ürünlerinin PKOS'un patofizyolojik bulmacasının eksik parçalarından biri olduğu düşünülmektedir<sup>16</sup>. Çeşitli in vitro deneylerde, hayvan ve insan çalışmalarında AGE'lerin PKOS'un patogeneze ve bunun sonucunda ortaya çıkan metabolik ve üreme sistemi etkilerine katkıda bulunduğu belirtilmiştir<sup>16-19</sup>. İlk olarak 2005 yılında Diamanti-Kandarakis ve arkadaşları tarafından, PKOS'lu fazla kilolu kadınların, PKOS'u olmayanlara kıyasla ve hiperglisemi seviyesinden bağımsız olarak

AGE seviyelerinin arttığı ve RAGE ekspresyonunda artış olduğu belirtilmiştir<sup>18</sup>. Daha sonra 2008'de insülin direnci olmayan PKOS'lu zayıf kadınların sadece PKOS bileşenlerine sahip kadınlara kıyasla serum AGE seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>19</sup>. Bu bulgular bu zararlı moleküllerin ve proinflamatuvar reseptör RAGE'nin PKOS'ta üreme anormalliklerinde özellikle yumurtalık disfonksiyonunda patolojik bir önemi olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak, in vitro fertilizasyon uygulanan kadınlarda yapılan birkaç çalışmada, sRAGE ve PKOS arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiş ve PKOS'lu olmayan kadınlara kıyasla, PKOS'lu kadınların foliküler sıvıda sRAGE düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğu belirlenmiştir<sup>20-22</sup>. Yapılan bir diğer çalışmada 2 ay boyunca eş kalorili yüksek AGE içeren diyet verilen PKOS'lu kadınların, iki ay boyunca düşük AGE içeren diyet verilen PKOS'lu kadınlara kıyasla testosteron ve serbest androjen indeksi seviyelerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>23</sup>. Altı ay boyunca yüksek AGE içeren bir diyet uygulanan farelerin üreme sisteminde AGE birikimi ve plazma testosteron seviyelerinin yükseldiği belirtilmiştir<sup>24</sup>. Bu verilerin diyet AGE'leri ile hiperandrojenemi arasındaki ilişkinin altını çizerek PKOS'lu bireylerde diyet AGE alımının azaltılmasının hiperandrojeneminin bazı semptomlarını azaltabileceği bildirilmiştir<sup>14</sup>. Diamanti-Kandarakis ve ark. 6 ay boyunca diyetle düşük AGE alan sıçanlara göre diyetle yüksek AGE alan sıçanların serum AGE düzeylerinin arttığını ve proinflamatuvar RAGE'lerin yumurtalık dokusunda daha fazla birikmesine neden olduğunu belirtmiştir<sup>24</sup>. Polikistik over sendromlu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre daha yüksek serum AGE seviyeleri ve artan RAGE salınımı belirtilmiştir<sup>25</sup>. AGE'lerin aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak hücre içi oksidatif stresi başlatabileceği belirtilmektedir. Oksidatif stres, son zamanlarda hücre metabolizma üzerinde çok sayıda olumsuz etkiye yol açan oksidasyon ve antioksidasyon (reaktif oksijen/azot türlerinin üretimi ve temizlenmesi) arasındaki orantısızlık olarak tanımlanmaktadır<sup>26</sup>. Uygun miktarda ROS transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi, apoptoz genlerinin ekspresyonu ve antibakteriyel ve anti inflamatuvar etkiler için çok önemlidir. Bununla birlikte, patolojik koşullar sırasında ROS seviyesi antioksidan enzimlerin ve antioksidanların tamponlama kapasitesini aştığında, oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki denge, eğilimi oksidasyona kaydırarak oksidatif strese neden olur. PKOS'ta birçok oksidatif stres belirtecinin yüksek olduğu belirtilmiştir, bu da oksidatif stresin PKOS patofizyolojisine katılabileceğini düşündürmektedir<sup>27</sup>(Şekil 2).

**Şekil 2.** AGE'lerin PKOS üzerine olası rolleri<sup>7,25</sup>.

PKOS'lu kadınların %50-70'inde oksidatif stres ve inflamasyon ile yakından ilişkili olan insülin direnci ve hiperinsülinemi olduğu tahmin edilmektedir. Aşırı oksidatif stres üretimi ile çift yönlü işlev gören AGE-RAGE sistemi, insülin direnci patogenezinde ve ardından tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalığın gelişiminde etkili olduğu bilinen sistemik oksidatif stres ve inflamasyonun temel uyarıcılarından biri olarak belirtilmektedir. PKOS, vücudun antioksidan mekanizmalarının aşırı ROS üretimi ile baş edemediği bir oksidatif stres durumu olarak kabul edilmiştir<sup>28</sup>. Sendromun gelişimsel seyri sırasındaki genetik anormallikler, epigenetik değişiklikler ve çevresel faktörlerin katkısının tümü PKOS'un klasik özelliklerini daha da şiddetlendiren olumsuz bir duruma yol açar. PKOS'lu kadınlarda, adipoziteden bağımsız olarak hiperglisemiye yanıt olarak monositler tarafından artan ROS üretimi gözlenmiştir ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>29</sup>. AGE'lerin RAGE'ye bağlanması, nükleer faktör kappa b (NF-kB) gibi yolakları hızla aktive ederek artan ROS üretimine, NADPH oksidaz aktivasyonuna ve tümör nekroz faktörü a (TNF- a), interlökin 6 ve interlökin 1 gibi proinflamatuvar bileşiklerin artışına neden olur. Bu aşırı ROS üretimi RAGE ekspresyonunu artırarak pozitif bir geri besleme döngüsüne ve böylece oksidatif stresi ve inflamasyonu daha da şiddetlendiren bir kısır döngüye neden olur (Şekil 2)<sup>11,30</sup>.

### **Besinlerle Alman İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Azaltılması**

İleri glikasyon son ürünlerinin RAGE ile etkileşimi, oksidatif stres, inflamasyon, ovulasyon disfonksiyonu ve hiperandrojenizmde artışa yol açan sinyal yollarını aktive

eder. Özellikle AGE ürünleri yumurtalık granüloza hücreleri üzerinde, hücre çoğalması ve hormon salınımı üzerinde toksik etki gösterir. Polikistik over sendromunda AGE'lerin rolü göz önüne alındığında besinlerle AGE alımının azaltılması önem taşımaktadır<sup>14</sup>. İleri glikasyon son ürünleri, besinlerde doğal olarak bulunur ve besinlerin işlenmesi, sterilizasyonu, paketlenmesi ve uzun süreli depolanması dahil olmak üzere ısıyla ilgili ciddi endüstriyel prosedürler sırasında oluşumları artar<sup>31</sup>. Son yıllarda işleme teknolojilerindeki değişiklikler ve hammadde çeşitliliği ile birlikte yüksek oranda işlenmiş besinlerin tüketimi hızla artmaktadır. Bu işlemler besinlerin lezzetini, dokusunu, korunmasını ve güvenliğini iyileştirmek için yaygın olarak kullanılan, enzimatik olmayan ve biyokimyasal bir dizi reaksiyonun meydana geldiği prosedürlerdir. Kavurma, ızgara, kızartma ve yemeye hazır besinlerin yeniden ısıtılması gibi evde yemek pişirme adımları da AGE'lerin artmasına neden olur<sup>32</sup>. Modern diyetlerdeki çok çeşitli besinler, lezzet, renk ve görünümün yanı sıra tüketilebilirliğinin sağlanması için pişirmeye veya ısıl işleme tabi tutulmaktadır<sup>31,33</sup>. Endüstriyel veya ticari seviyelerdeki kuru ısı, iyonizasyon veya ışınlama içeren besin işleme işlemleri AGE'lerin oluşumunu önemli ölçüde hızlandırmaktadır. Ev yemeklerinde yüksek ısı kullanımını da yaygındır. Bu tür basit yöntemler, besinlerin güvenliğini, sindirilebilirliğini ve taşınabilirliğini iyileştirmeyi amaçlasa da AGE oluşumunu artırabilmektedir<sup>13</sup>.

Kuru ısı, pişmiş besinlerde çiğ besinlere oranla AGE miktarını yaklaşık 10 ila 100 kat artırmaktadır. Tablo 2'de bazı besinlerin içerdiği AGE miktarları verilmiştir.

**Tablo 2.** Bazı besinlerin AGE içerikleri (CML içeriği temel alınmıştır)<sup>31</sup>.

Besin	AGE (kU/100 g)	Besin	AGE (kU/100 g)
Dana eti (çiğ)	800	Patates (haşlanmış)	17
Dana eti (kızartma)	6,973	Patates (kavrulmuş)	218
Dana eti (ızgara)	7,479	Patates (kızartılmış)	694
Yumurta (kızartılmış)	2,749	Beyaz ekmek	83
Peynir (az yağlı)	4.040	Beyaz ekmek (kızarmış)	107
Simit	107	Bisküvi	1470

Yağ ve protein oranı yüksek hayvansal kaynaklı besinler genellikle AGE açısından zengindir ve pişirme sırasında yeni AGE oluşumu önemli derecede artmaktadır. Sebzeler, meyveler, kepekli tahıllar gibi karbonhidrat açısından zengin besinler de

pişirildikten sonra bile az miktarda AGE içerir<sup>31</sup>. Besinlerin AGE içeriklerinin farklı pişirme yöntemlerine göre saptandığı araştırmaların sonuçlarına göre kuru ısı kullanan besin işleme ve pişirme teknikleri (kızartma, kavurma, fırınlama, ızgara, mangalda pişirme), kaynatma veya buharda pişirme gibi daha yüksek su içeriği ile daha uzun süreler boyunca daha düşük sıcaklıklar kullanan tekniklere göre daha fazla AGE oluşumuna neden olmaktadır<sup>34,35</sup>. Besinleri pişirmeden önce pH'larını düşürmek için sirke veya limonla marine etme gibi asidik çözeltilerle ön işleme tabi tutmanın besinlerde AGE oluşumunu azalttığı belirtilmiştir<sup>36</sup>. Uribarri ve arkadaşları, New York bölgesindeki sağlıklı yetişkinlerden oluşan bir çalışmada besinlerle AGE alımını  $14.700 \pm 680$  kU/gün olarak bildirmiştir<sup>37</sup>. Ülkemizde 200 sağlıklı üniversite öğrencisiyle yapılan bir çalışmada ise besinlerle AGE alımı  $8900 \pm 302$  kU/gün olarak bildirilmiştir<sup>38</sup>.

Uygun pişirme yöntemleri seçilerek, besinlerle alınan AGE miktarı önemli ölçüde azaltılabildiği gibi kırmızı et, işlenmiş besinler ve fast food gibi yağdan zengin besinlerin tüketimindeki azalma ile birlikte meyve, sebze, tam tahıl ve bakliyat tüketiminde artış yapılması sadece besinlerle AGE alımını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda günlük olarak alınması önerilen besin ögesi miktarlarına ulaşmayı da kolaylaştırabilir<sup>39</sup>. Metformin, aminoguanidin, benfotiamin gibi bazı ilaçlar, AGE ile ilişkili işlev bozukluklarını önlemek için araştırılmaktadır. Anti-AGE aktivitesine sahip doğal diyet ajanları, yeşil çay polifenol bileşikleri gibi tıbbi bitkileri içerir. PKOS semptomlarının tedavisinde doğal ve sentetik anti-AGE diyet bileşenlerine ilişkin daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır<sup>14</sup>.

İleri glikasyon son ürünlerinin zararlı etkileri göz önüne alındığında, besinlerle alınan AGE'lerin doğrudan azaltılması basit, verimli ve invaziv olmayan bir yaklaşım gibi görünmektedir. Tip-2 diyabetli hastalarda, besinlerle alınan AGE'lerin kısıtlanması, proinflatuar sitokinlerin ve oksidatif stres, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu ile ilgili belirteçlerin salınımını baskılamıştır<sup>40</sup>. Benzer şekilde 24 hafta süreyle besinlerle düşük AGE alımı, prediyabetik bireylerin lipid ve inflamatuar profillerini iyileştirmiştir<sup>41</sup>. Sağlıklı bireylerde, besinlerle AGE alımının azaltılmasını egzersizlerle birleştiren 12 haftalık bir çalışmada, fazla kilolu erkeklerde serum AGE seviyesinin ve vücut yağ oranlarının azaldığı belirtilmiştir<sup>42</sup>. Besinlerde AGE oluşumu ile ilgili mevcut verilere göre, AGE alımını azaltmak için;

Tam tahıllar, daha az işlenmiş süt ve etler, sebze ve meyveler gibi AGE içeriği düşük besinlerin tercih edilmesi,



- İşlenmiş etler, peynir, atıştırmalık yiyecekler ve şekerli içecekler gibi yüksek AGE içeren besin maddelerinin tüketiminin azaltılması,

-Yüksek sıcaklıkta gerçekleşen kızartma, fırınlama, kavurma ve ızgara yerine; kaynatma, buharda pişirme ve güveçte pişirme gibi nemli pişirme yöntemlerinin uygulanması,

-Kısıtlı sigara ve alkol alımı ve olağan fiziksel aktiviteler dahil olmak üzere sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarının benimsenmesi<sup>15,31,43</sup> önerilmektedir.

## **Sonuç ve Öneriler**

Besinlerle alınan AGE'ler çeşitli metabolik ve kronik hastalıkların ve son zamanlarda PKOS'un gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan patolojik maddelerdir. Besinlerle yüksek miktarda AGE alımının PKOS'lu kadınların hormonal ve metabolik profilleri üzerinde önemli etkisi olduğundan AGE alımının azaltılması polikistik over sendromlu kadınlarda yeni bir tedavi stratejisi olabilir. AGE oluşumunun azaltılması amacıyla besin hazırlama yöntemlerinin değiştirilmesinin, PKOS ile ilişkili ovulasyon disfonksiyonunu potansiyel olarak iyileştirebileceği düşünülmektedir. AGE'lerden yüksek diyetlerin tüketilmesiyle, üreme çağındaki kadınların serum ve dokularında AGE seviyelerinin artması, PKOS ile ilişkili üreme işlev bozukluğunu şiddetlendirebilir. Pişirme yöntemlerine dikkat edilerek ve işlenmiş paketli ürünlerin tüketimi azaltılarak besinlerle alınan AGE miktarı önemli ölçüde azaltılabilir. Ancak PKOS'lu kadınlarda gözlenen hormonal dengesizliği ve yumurtlama işlev bozukluğunu önlemek ve/veya tedavi etmek için optimal bir düşük AGE diyeti oluşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **KAYNAKLAR**

1. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020;502:214-221. doi: 10.1016/J.Cca.2019.11.003.
2. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2) doi: 10.3390/Ijms23020583.
3. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril*. 2016;106(4):948-58. doi: 10.1016/J.Fertnstert.2016.08.031.

4. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *Obstetrics And Gynecology*. 2018;132(2):321-336. doi: 10.1097/Aog.0000000000002698.
5. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(4):272-277. doi: 10.1080/09513590.2017.1395841.
6. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*. 2018;182:27-36. doi: 10.1016/J.Jsbmb.2018.04.008.
7. Garg D, Merhi Z. Advanced glycation end products: link between diet and ovulatory dysfunction in PCOS? *Nutrients*. 2015;7(12):10129-44. doi: 10.3390/Nu7125524.
8. Pertynska-Marczewska M, Diamanti-Kandarakis E, Zhang J, Merhi Z. Advanced glycation end products: a link between metabolic and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome? *Metabolism: Clinical And Experimental*. 2015;64(11):1564-73.
9. Tavares JF, Ribeiro PVM, Coelho OGL, Silva LED, Alfenas RCG. Can advanced glycation end-products and their receptors be affected by weight loss? a systematic review. *Obes Rev*. 2020;21(6):E13000. doi: 10.1111/Obr.13000.
10. Zhu JL, Cai YQ, Long SL, Chen Z, Mo ZC. The role of advanced glycation end products in human infertility. *Life Sciences*. 2020;255:117830.
11. Merhi Z, Kandarakis EA, Diamanti-Kandarakis E. implications and future perspectives of ages in PCOS pathophysiology. *Trends In Endocrinology And Metabolism: TEM*. 2019;30(3):150-162. doi: 10.1016/J.Tem.2019.01.005.
12. Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2014;29(1):135-45. doi: 10.1093/Humrep/DET383.
13. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Current Diabetes Reports*. 2014;14(1):453.
14. Mouanness M, Merhi Z. Impact of dietary advanced glycation end products on female reproduction: review of potential mechanistic pathways. *Nutrients*. 2022;14(5):966.
15. Zhang Q, Wang Y, Fu L. Dietary advanced glycation end-products: perspectives linking food processing with health implications. *Comprehensive Reviews In Food Science And Food Safety*. 2020;19(5):2559-2587. doi: 10.1111/1541-4337.12593.

16. Merhi Z. Crosstalk between advanced glycation end products and vitamin D: a compelling paradigm for the treatment of ovarian dysfunction in PCOS. *Molecular And Cellular Endocrinology*. 2019;479:20-26. doi: 10.1016/J.Mce.2018.08.010.
17. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Patsouris E, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGES) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochemistry And Cell Biology*. 2007;127(6):581-9. doi: 10.1007/S00418-006-0265-3.
18. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, Creatsas G. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2005;62(1):37-43. doi: 10.1111/J.1365-2265.2004.02170.X.
19. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology*. 2008;69(4):634-41. doi: 10.1111/J.1365-2265.2008.03247.X.
20. Garg D, Grazi R, Lambert-Messerlian GM, Merhi Z. Correlation between follicular fluid levels of stage and vitamin D in women with PCOS. *Journal of Assisted Reproduction And Genetics*. 2017;34(11):1507-1513. doi: 10.1007/S10815-017-1011-6.
21. Wang B, Li J, Yang Q, Zhang F, Hao M, Guo Y. Decreased levels of sRAGE in follicular fluid from patients With PCOS. *Reproduction*. 2017;153(3):285-292. doi: 10.1530/Rep-16-0359.
22. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism*. 2014;99(5):E886-90. doi: 10.1210/Jc.2013-4374.
23. Tantalaki E, Piperi C, Livadas S, et al. Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGES) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones*. 2014;13(1):65-73. doi: 10.1007/Bf03401321.
24. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Korkolopoulou P, et al. Accumulation of dietary glycotoxins in the reproductive system of normal female rats. *Journal of Molecular Medicine*. 2007;85(12):1413-20. doi: 10.1007/S00109-007-0246-6.

25. Garg D, Merhi Z. Relationship between advanced glycation end products and steroidogenesis in PCOS. *Reproductive Biology And Endocrinology: RB&E*. 2016;14(1):71. doi: 10.1186/S12958-016-0205-6.
26. Yang P, Feng J, Peng Q, Liu X, Fan Z. Advanced glycation end products: potential mechanism and therapeutic target in cardiovascular complications under diabetes. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*. 2019;2019:9570616. doi: 10.1155/2019/9570616.
27. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7). doi: 10.3390/Ijms22073789.
28. Papalou O, Victor VM, Diamanti-Kandarakis E. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22(18):2709-22.
29. Karuputhula NB, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Oxidative status in granulosa cells of infertile women undergoing IVF. *Systems Biology In Reproductive Medicine*. 2013;59(2):91-8. doi: 10.3109/19396368.2012.743197.
30. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation endproducts: from precursors to RAGE: round and round we go. *Amino Acids*. 2012;42(4):1151-61. doi: 10.1007/S00726-010-0773-2.
31. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):911-16.E12. doi: 10.1016/J.Jada.2010.03.018.
32. Goldberg T, Cai W, Peppia M, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *Journal Of The American Dietetic Association*. 2004;104(8):1287-91. doi: 10.1016/J.Jada.2004.05.214.
33. Cai W, He JC, Zhu L, et al. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. *The American Journal Of Pathology*. 2008;173(2):327-36. doi: 10.2353/Ajpath.2008.080152.
34. Scheijen J, Clevers E, Engelen L, et al. 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*. 2016;190:1145-1150. doi: 10.1016/J.Foodchem.2015.06.049.
35. Hull GLJ, Woodside JV, Ames JM, Cuskelly GJ. Nε-(Carboxymethyl) lysine content of foods commonly consumed in a Western style diet. *Food Chemistry*. 2012;131(1):170-174. doi: 10.1016/J.Foodchem.2011.08.055.

36. Uribarri J, Del Castillo MD, De La Maza MP, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Advances In Nutrition*. 2015;6(4):461-73. doi: 10.3945/An.115.008433.
37. Uribarri J, Cai W, Peppas M, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *The Journals Of Gerontology Series A, Biological Sciences And Medical Sciences*. 2007;62(4):427-33. doi: 10.1093/Gerona/62.4.427.
38. Burak E. Üniversite öğrencilerinde ileri glikasyon son ürünleri alım düzeyinin belirlenmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2021;6(3):75-79.
39. Inan-Eroglu E, Ayaz A, Buyuktuncer Z. Formation of advanced glycation endproducts in foods during cooking process and underlying mechanisms: a comprehensive review of experimental studies. *Nutrition Research Reviews*. 2020;33(1):77-89. doi: 10.1017/S0954422419000209.
40. Luévano-Contreras C, Garay-Sevilla ME, Wrobel K, Malacara JM, Wrobel K. Dietary advanced glycation end products restriction diminishes inflammation markers and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal Of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2013;52(1):22-6. doi: 10.3164/Jcbn.12-40.
41. Di Pino A, Currenti W, Urbano F, et al. Low advanced glycation end product diet improves the lipid and inflammatory profiles of prediabetic subjects. *Journal Of Clinical Lipidology*. 2016;10(5):1098-108. doi: 10.1016/J.Jacl.2016.07.001.
42. De Courten B, De Courten MP, Soldatos G, et al. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial. *The American Journal Of Clinical Nutrition*. 2016;103(6):1426-33. doi: 10.3945/Ajcn.115.125427.
43. Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2015;8:415-26. doi: 10.2147/dms0.S63089.