

Besinlerdeki İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Azaltma Yöntemleri

Advanced Glycation End Products and Reduction Methods in Foods

Birsen Yılmaz¹, Efsun Karabudak¹

¹ Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beşevler, Ankara, Türkiye

ÖZET

İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) proteinler, lipidler ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan glikasyonundan endojen olarak üretilen heterojen bileşiklerdir. Normal metabolizmanın bir parçası olan AGE'ler, ekzojen olarak da organizmaya alınabilmektedir. Besinlerin bileşimi, besinlere hazırlık ve pişirme sırasında uygulanan işlemler, nem ve pH gibi birçok etmen doğrudan veya dolaylı olarak AGE'lerin oluşumunu etkileyebilmektedir. Protein ve yağ içeriği yüksek besinler, karbonhidrat içeriği yüksek olan besinlere göre daha yüksek miktarda AGE'leri içerirler. Diyetle alınan AGE'ler genellikle Maillard reaksiyonu kaynaklıdır. Maillard reaksiyonunun hızını etkileyen etmenler dolayısıyla AGE'lerin oluşumunu ve alım miktarını etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda günlük ortalama AGE'lerin alımının 16.000 kU olduğu saptanmıştır. Ekzojen AGE'lerin oluşumunu azaltmak amacıyla günümüzde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Yüksek nem, daha kısa pişirme süresi, daha düşük pişirme sıcaklıkları veya limon suyu, sirke gibi asidik bileşenlerin kullanımı ile besinlerdeki AGE'lerin oluşumunun azaltılabileceği belirtilmektedir. Genel olarak yağ, yağlı kırmızı et, atıştırmalık besinler ve işlenmiş besin içeriğinin azaltıldığı, sebze ve meyve, tam tahıl, kurubaklagil, yağsız et ve balık gibi besinlerin artırıldığı bir diyetle sadece AGE'lerin alımı azaltılmaz aynı zamanda hastalık risklerine karşı da koruyucu etki sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: İleri glikasyon son ürünleri, Maillard reaksiyonu, Anti-AGE yöntemleri

ABSTRACT

Advanced glycation end products (AGEs) are heterogeneous compounds and produced endogenously from non-enzymatic glycation of the proteins, lipids and nucleic acids. AGEs are part of the normal metabolism however they can be taken to organisms exogenously. Many factors such as the composition of food, moisture, pH, processes applied to foods during preparation and cooking may affect the formation of AGEs directly or indirectly. Foods with high protein and fat content contain higher amount of AGEs compared to foods with high carbohydrate content. Dietary AGEs are generally derived from Maillard reaction. Factors affecting the rate of Maillard reaction also affect the formation and intake of AGEs. The studies have found that daily AGEs intake is about 16.000 kU. Nowadays different methods are used to reduce exogenous AGEs formation. It is stated that AGEs formation in foods may be reduced via high moisture, short cooking time, low cooking temperature or the use of acidic components such as vinegar and lemon juice. Increasing the consumption of vegetables, fruits, whole grains, legumes, lean meat and fish and reducing intake of fatty meats, snack foods and highly processed foods might not only reduce the AGEs intake but also provide a protective effect against chronic disease risks.

Keywords: Advanced glycation end products, Maillard reaction, anti-AGE methods

GİRİŞ

İleri glikasyon son ürünleri (AGE), 1912 yılında Louis Camille Maillard tarafından tanımlanmıştır. İlk olarak besin kimyasında kullanılırken 1968 yılında diyabet hastalarında glikozillenmiş HbA1c'nin bulunmasıyla birlikte sıkça durulan bir konu haline gelmiştir (1). AGE oluşumu normal metabolizmanın bir parçasıdır, ancak dokularda ve dolaşımdaki aşırı yüksek düzeyleri patolojik olabilmektedir (2,3). Glikotoksin olarak da bilinen AGE'ler diyabet başta olmak üzere

birçok kronik hastalıkta patolojik öneme sahiptir (4,5). AGE'ler, hücre yüzeyi reseptörlerine veya vücut proteinlerine çapraz bağlar ile bağlanıp yapılarını ve işlevlerini değiştirdiklerinden dolayı oksidatif stres ve inflamasyona neden olmaktadır (6).

İleri glikasyon son ürünleri, organizmada endojen olarak meydana gelebilmektedir. Enzimatik olmayan glikasyon, indirgen şekerler ile

İletişim/Correspondence:

Prof. Dr. Efsun Karabudak

Emniyet Mah. Muammer Yaşar Bostancı Cad. No:16 Beşevler, Ankara, Türkiye

e-posta: efsunkarabudak@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.07.2016

Kabul tarihi/Accepted: 20.12.2016

proteinlerin serbest amino grupları, lipidler ve nükleik asitler arasında Maillard veya esmerleşme reaksiyonları aracılığıyla oluşur (2,3). Bunun yanı sıra sigarayla veya besinlerle de ekzojen olarak da AGE'lere maruz kalılabilmektedir (6,7). Besinlerin bileşimi, sıcaklık ve pişirme yöntemleri başta olmak üzere AGE'lerin oluşumunu etkileyen birçok etmen bulunmaktadır. Kavurma, fırında kızartma gibi yüksek ısı işlem görmüş et ürünlerinin veya yağların AGE içeriği, uzun süre kaynatma işlemi uygulanmış karbonhidratlara göre daha yüksektir (6,8,9). Son yıllarda diyetle işlenmiş besinler, şeker ve yağ tüketimindeki artış beraberinde AGE'lere maruziyeti de arttırmaktadır (10,11). Bu derleme yazıda, besinlerde bulunan ve tüketim aşamasına kadarki üretim sürecinde meydana gelen AGE'ler ile bu besinlerdeki AGE'leri azaltma yollarına ilişkin bilimsel literatür verilerinin incelenmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

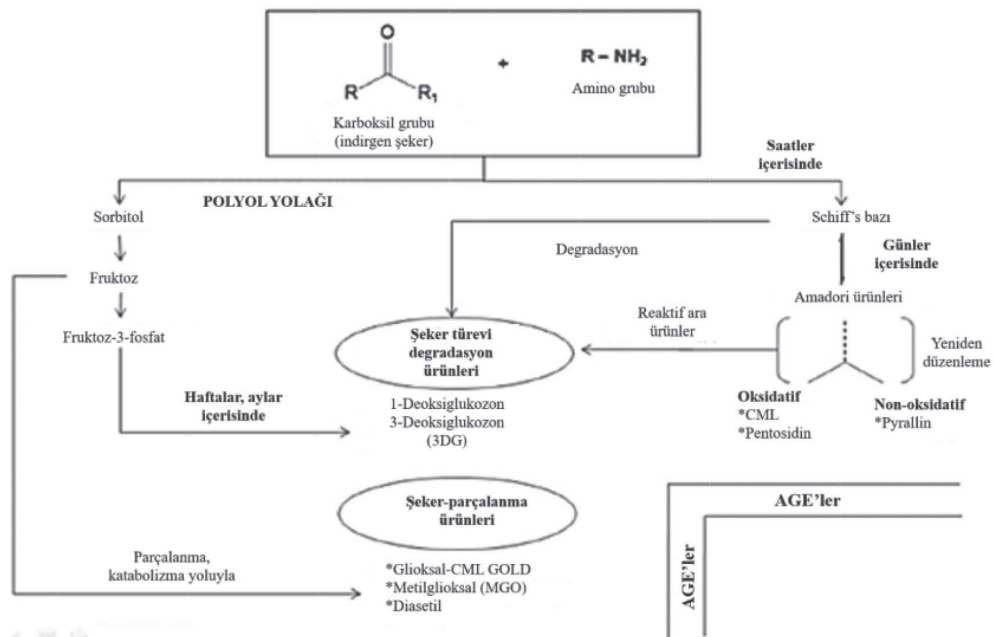
İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Besinlerdeki Oluşum Mekanizması

Besinler, özellikle ısı işlem basamağı olmak üzere üretim sürecinde Maillard reaksiyonuna maruz kalmakta ve bu esmerleşme reaksiyonları depolama sürecinde de devam etmektedir (Şekil 1) (12). AGE'ler, çok çeşitli aroma maddeleri ve

renk bileşikleriyle birlikte Maillard reaksiyonunun ürünleridir. Bu reaksiyon başlangıç, ara ve son basamak olmak üzere genelde üç aşamalı olarak incelenir.

İlk basamak, Schiff bazı oluşumudur. AGE öncülleri çok çeşitli olduğundan (indirgen şekerler, serbest amino grubuna sahip aminoasitler ve peptitler gibi) farklı bileşim ve molekül ağırlığına sahip birçok bileşik besin kaynaklı AGE'lerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu basamakta Schiff bazına yol açan, bir karbonil grup ile amin grubunun kondenzasyon reaksiyonunun gerçekleştiği geri dönüşümlü reaksiyonları içerir (12). Bu reaksiyonu, Amadori ürünleri olarak bilinen, ara basamakta daha çok bozulmaya uğrayan ve "ileri" ürünler olarak adlandırılan rensiz bir ketoamini içeren Schiff bazın yeniden düzenlenmesi izler. Schiff bazı oluşumu saatler içerisinde gerçekleşmekte ve sonrasında günler içerisinde Amadori ürünlerine dönüşmektedir (13).

Amadori ürünleri, 3-deoksiglukozon (3-DG), gliksal (GO) ve metilgliksal (MGO) gibi düşük molekül ağırlıklı reaktif karbonil ürünlerine dönüşür. Oluşan bu ürünler dikarbonil bileşikler olarak da bilinir. Dikarbonil bileşikler, genellikle glikoliz ara ürünlerinden, glikasyona uğramış



Şekil 1. AGE oluşum mekanizmaları ve süreçleri (Sharma, C. et al., 2015 ve Singh, R. et al., 2001 makalelerinden uyarlanmıştır)

proteinlerin degradasyonundan ve lipidlerin peroksidasyonundan oluşabilmektedir. Bunların yanı sıra MGO, keton cisimlerinin metabolizması ve treonin katabolizması yollarıyla da az miktarda oluşabilmektedir. Yüksek kimyasal aktiviteye sahip olan dikarbonil bileşiklerin çok az miktarları bile proteinlerin terminal aminoasit rezidüsüyle reaksiyona girerek AGE oluşumuna yol açabilmektedir (14,15). Amadori ürünleri haftalar içerisinde AGE'lere dönüşmektedir. Amadori ürünlerinin oluşumundan sonraki reaksiyonlar ise geri dönüşümsüzdür (14).

AGE'lerin oluşumunun ara basamağında ise, çeşitli ürünler meydana gelmekte ve bu ürünler renksiz veya sarı türevleri şeklinde olabilmektedir. Bu ürünler yüksek derecede doymamış ve polimerizasyona yatkın ürünlerdir. Maillard reaksiyonu ilerledikçe, AGE'leri de içeren birçok reaktif ara ürün, sıralı ve paralel bir dizi reaksiyon (enolizasyon, dehidrasyon, siklizasyon, parçalanma ve oksidasyon gibi) yoluyla oluşturulur. Ara basamağın kondenzasyon ürünleri, düşük veya yüksek molekül ağırlıklı kahverengimsi melanoidinlerin oluşumu ile son basamağa yol açtıklarından dolayı pre-melanoidinler olarak adlandırılır. Bu süreç, AGE oluşumu ile eşzamanlı çalışır (12). Melanoidinler, bayatlamada etken bileşikler olsa da kahvenin antiradikal aktivite özellikleri için önem taşırlar (16). Genel olarak, melanoidinlerin yapısı ve işlevleri ile ilgili kesin bilgiler yoktur. Araştırmacılar, melanoidinlerin sağlığa olumlu katkıları olduğunu düşünürken diğer taraftan da potansiyel riskleri olabileceğini de düşünmektedirler (17).

Diyetsel AGE'lerin Kaynakları

Birçok besinin AGE içeriği değerleri, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile karboksimetillizin (CML) düzeyi ölçülerek belirlenmiştir. Genel olarak CML içeriği, ve MGO türevlerinin karşılık gelen düzeyleri ile ilişkilidir. Farklı pişirme teknikleriyle hazırlanan besinlerin CML ve MGO düzeyleri ile belirlenen AGE içeriği, anlamlı bir lineer korelasyon göstermektedir (2,8).

CML'de olduğu gibi, protein ve yağ içeriği yüksek besinler, karbonhidrat içeriği yüksek olan

besinlere göre daha yüksek miktarda MGO içerir. Son çalışmalar et grubunda yer alan yani protein ve yağ içeriği yüksek besinlerin AGE içeriklerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum fazla diyetel AGE (d-AGE) alınma yol açmaktadır. Benzer yöntemlerle hazırlanan besinler karşılaştırıldığında, en yüksek d-AGE düzeylerinin sığır eti ve peynirlerde olduğu, bu besinleri takiben kümes hayvanları eti, balık ve yumurtanın geldiği belirlenmiştir. Kuzu etinin AGE içeriği diğer et ürünlerine göre nispeten daha düşük bulunmuştur (2,6).

Pişirme işlemi ile besinlerde AGE oluşumunun yanı sıra peynir gibi hayvansal kaynaklı pişmemiş ancak hazırlama sürecinde işlem görmüş besinler de büyük miktarlarda d-AGE'leri içerebilmektedir. Tereyağı, krema, peynir, margarin ve mayonez gibi yağ içeriği yüksek olan besinlerin d-AGE içerikleri pişmemiş halde bile oldukça yüksektir. Tam yağlı veya yağ içeriği yüksek olan eski peynirler, düşük yağlı peynirlere göre daha fazla d-AGE'leri içermektedir. Bu durumun, hava ve kurutma koşulları, ekstraksiyon ve saflaştırma işlemleri dahil olmak üzere pastörizasyon ve/veya oda sıcaklığında bekletme süresi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Glikasyon-oksidasyon reaksiyonları, daha yavaş bir hızda olsa da, uzun vadede d-AGE'lerin birikimiyle sonuçlanan ve düşük sıcaklıklarda oluşumu devam eden bir süreçtir (6).

Et ve yağ grubundaki besinlerle karşılaştırıldığında, karbonhidrat içeriği yüksek olan besinlerin su, antioksidan ve vitamin içeriğinin daha yüksek olmasından dolayı AGE'lerin içeriğinin genellikle daha düşük olduğu belirtilmektedir. Karbonhidrat içeriği yüksek besinler arasında en yüksek d-AGE'lerin düzeyine sahip olanlar, kraker, cips ve kurabiye gibi yapım sürecinde kuru ısı uygulanan besinlerdir. Bu besinlerin yapımı sırasında, tereyağı, sıvıyağ, peynir, yumurta ve yağlı tohumlar gibi içerisine eklenen maddeler d-AGE'lerin üretimini önemli miktarlarda hızlandırmaktadır. Her ne kadar atıştırmalıkların d-AGE miktarları etlerin altında olsa da gün boyu veya bazı öğünlerde bu tür besinleri tüketen bireyler için önemli bir sağlık riski oluşturabilmektedir (18).

Tahıllar, kuru baklagiller, ekmek türleri, sebzeler, meyveler ve süt, hazırlık aşaması sırasında yağ eklemesi yapılmadığında, en düşük d-AGE'lerin içeriğine sahip besinlerdir. Örneğin, bisküvilerde bulunan d-AGE'ler, ekmek veya simitlere göre on kat daha yüksektir. Yağsız süt, tam yağlı süte göre daha düşük d-AGE'lerin içeriğine sahiptir. Benzer şekilde, yoğurt, puding ve dondurma gibi yüksek nem içeriğine sahip süt ürünlerinin de d-AGE içerikleri nispeten düşüktür (2).

Uribarri ve arkadaşları (2), besinlerin AGE içeriklerini saptamak amacıyla 2003-2008 yılları arasında sıklıkla tüketilen besinleri analiz etmişlerdir. CML düzeyleri temel alınarak ölçülen AGE miktarları Tablo 1'de özetlenmiştir (2).

Diyetsel AGE'lerin Oluşumunu Etkileyen Etmenler

Besinlere uygulanan farklı işlemler d-AGE'lerin içeriğini etkileyebilmektedir. Besinlerde oluşan AGE'lerin hızı ve çeşitliliği, pro- ve antioksidanların bulunabilirliği, geçiş metallerinin varlığı, besinlerin bileşimi, su aktivitesi ve pH gibi çeşitli etmenlere bağlıdır (6). Reaksiyon süresi, işleme sıcaklığı, reaktanların konsantrasyonları ve pH ise Maillard reaksiyonunun hızını belirlemektedir (19).

Pişirme

Maillard reaksiyonunun hızı, sıcaklık 10°C arttığında en az iki katına çıkmaktadır. Kahverengileşme, Maillard reaksiyonunun ilerlemesini ölçmek için kullanıldığında, 150°C'de 5 dakika, 100°C'de 3 saat ve 20°C'de 4 haftada yaklaşık olarak aynı sonuçlar elde edilmiştir (6). Haşlanmış ya da buharda pişirilmiş tavuğun d-AGE içerikleri, kavrulmuş veya ızgara tavuğun dörtte biri kadardır. Kızartma, ızgara ve kavurma işlemleri haşlama ve buharda pişirme yöntemlerine oranla daha fazla d-AGE oluşumuna neden olmaktadır. Pişirme yönteminin doğru seçilmesi ve süre-sıcaklık ilişkisinin doğru ayarlanması sonucunda d-AGE'lerin oluşumu azaltılabilir (2).

Nem

Daha yüksek nem düzeylerinde, sulu fazdaki reaktanların dilüsyonundan dolayı reaksiyon hızında bir azalma gözlenir. Su, reaksiyonun bir ürünüdür. Nem düzeyleri yüksek olduğunda, kütle etkisi kanunu reaksiyon hızında bir azalmaya neden olabilir. Kuru ısıda pişirmenin, d-AGE'lerin oluşumuna katkı sağladığı immünolojik yöntemler ile belirlenmiştir (6,12).

pH

Amino gruplarının asidik koşullarda protonlanması ve glikozilamin oluşumunun engellenmesi nedeniyle Maillard reaksiyonu, asidik çözeltilerde daha yavaş gerçekleşmektedir. Diğer taraftan, yüksek pH değerlerinin reaksiyon hızını genellikle artırdığı bildirilmektedir. Genel olarak Maillard reaksiyonunun hızı, asidik pH'da düşüken, pH artışı ile birlikte artmakta ve pH 10 civarında en yüksek hıza ulaştığı aktarılmaktadır (2,6).

Diyetsel AGE'lere Maruziyet Durumu

Geleneksel bir diyetle alınan AGE'lerin miktarının, kromatografik yöntemler temel alınarak dokularda ve plazmada ölçülen AGE'lerin toplam miktarından nicel olarak daha fazla olduğu bildirilmektedir. Süt, fırın ürünleri, kahve gibi ısı işlem görmüş besinler düşünüldüğünde, Maillard reaksiyonunun proteine bağlı aminoasit türevlerinin tüketimi, 100-300 µmol/gün AGE, 1500-4000 µmol/gün Amadori bileşiklerinin alınmasına neden olabilmektedir (20). Uribarri ve arkadaşları (9), ELİSA yöntemi ile yaptıkları hesaplamada yetişkinlerde ortalama AGE alımının 16.000 kU/gün olduğunu bildirmişlerdir. Izgara veya kavurma et veya yüksek derecede ısı işlem görmüş diğer besinlerden zengin olan bir diyet, AGE alımının 20.000 kU/gün üzerinde olmasına neden olabilmektedir (21,22). Ancak, işlem görmüş tam yağlı peynirler ve etler gibi AGE içeriği yüksek besinler ile balık, tahıl, az yağlı süt ürünleri, meyve ve sebzeler gibi AGE içeriği düşük besinler yer değiştirilerek diyet AGE alımının azaltılması mümkündür (8).

Tahmini AGE maruziyeti, MGO ve CML gibi tek ve/veya iki belirteç temel alınarak

Tablo 1. Sık tüketilen bazı besinlerin AGE içerikleri (CML içeriği temel alınmıştır) (2)

Besin	AGE içeriği		Besin	AGE içeriği	
	AGE kU/100 Ölçüştü (g/mL)	Porsiyon		AGE kU/100 Ölçüştü (g/mL)	Porsiyon
Badem (kavrulmuş)	6.650	30	Krem peynir	1.995	30
Avokado	1.577	30	Çedar	473	30
Tereyağı, çırpılmış ^a	26.480	5	Süzme peynir, %1 yağlı	1.324	30
Kaju (kavrulmuş)	9.807	30	Yunan peyniri	2.942	30
Kestane (kavrulmuş)	5.353	30	Parmesan, rendelenmiş	1.606	15
Margarinler	17.520-4000	5	Yumurta, kızartılmış	876-200	45
Mayonez	9.400	5	Ekmeleler ve kahvaltılık besinler		
Mayonez, az yağlı	2.200	5	Simit, büyük ^a	110	30
Zeytin, olgun	1.670	30	Bisküvi ^c	501	30
Ceviz, kavrulmuş	7.887	30	Ekmele, tam buğday, üst kabuk	2.366	30
Ay çekirdeği, kavrulmuş, tuzlu	4.693	30	Ekmele, pide	1.408	30
Soya fasulyesi, kavrulmuş, tuzlu	1.670	30	Kruvasan, tereyağı	501	30
Fıstık, tuzlu	380	30	Cornflakes	114	30
Yer fıstığı, kabukla kavrulmuş, tuzlu	3.440	30	Corppops	1.032	30
Krema, sert, ultra-pastörize	2.167	15	Pankek, ev yapımı	325	30
Kanola yağı	9.020	5	Tahullar, kuru baklagiller ve diğer nişastalı besinler		
Mısırozü yağı	2.400	5	Barbunya, çiğ	451	100
Pamuk yağı	8.520	5	Barbunya, 1 saat pişirilmiş	120	100
Zeytinyağı	11.900	5	Makarna, 12 dakika pişirilmiş	426	100
Sızma zeytinyağı, soğuk preslenmiş	10.040	5	Pirinç, 10 dakika pişirilmiş	595	100
Fıstık yağı	11.440	5	Mısır, konserve	502	9
Aspir yağı	3.020	5	Beyaz patates, 25 dakika kaynatılmış	572	20
Susam yağı	21.680	5	Atıştırmalıklar (Kraker, pasta, kurabiye vb.)	151	17
Ayçiçeği yağı	3.940	5	Mısır cipsi	1084	30
Salata sosu, Sezar	740	15	Patates cipsi	197	30
Et ve et ürünleri			Fırınlanmış patates cipsi	111	30
Sığır eti, çiğ	707	90	Kurabiye, vanilya ve bademli	636	30
Sığır eti, kavrulmuş ^a	6.071	90	Meyve ve sebzeleler	5.464	30
Sığır eti, biftek, rzgara ^b	7.479	90	Elma, fırınlanmış	6.731	100
Dana eti, haşlama	2.858	90	Muz	2.572	100
Kuzu eti, kol, 30 dakika kaynatılmış	1.218	90	Kuru incir	1.096	30

Tablo 1 devam. Sık tüketilen bazı besinlerin AGE içerikleri (CML içeriği temel alınmıştır) (2)

Besin	AGE içeriği		Besin	AGE içeriği	
	AGE kU/100 Öçeüsü (g/mL)	Porsiyon		AGE kU/100 Öçeüsü (g/mL)	Porsiyon
Kümes hayvanları					
Tavuk eti, suda 1 saat kaynatılmış	1.123	90	Havuç, konserve	10	100
Tavuk, limonla kaynatılmış	957	90	Soğan	36	100
Tavuk sırt/but, kavurulmuş ^a	8.802	90	Sebze ızgara (brokoli, havuç, kereviz)	226	100
Tavuk, göğüs, derisiz, galeta ununa bulanmış ^b	4.558	90	Sebze ızgara (biber ve mantar)	261	100
Tavuk, göğüs, suda kaynatılmış ^b	1.210	90	Diğer besinler		
Tavuk, göğüs, derisiz, çiğ	769	90	Beyaz şeker	0	5
Tavuk çitür ^c	7.722	90	Yağsız süt	1	250
Tavuk, nuggets ^c	8.627	90	Anne sütü, taze	6.67	30
Hindi kıyması, çiğ	4.957	90	Tam yağlı süt (%4 yağlı)	5	250
Balık/Deniz ürünleri			Portakal suyu	6	250
Somon, çiğ	528	90	Taze sıkılmış portakal suyu	0	250
Somon, tütülenmiş	572	90	Bal	7	60
Somon, zeytinyağı ile ızgara	4.334	90	Cheeseburger ^c	3.402	100
Alabalık, çiğ	783	90	Chicken Megritl ^c	5.171	100
Alabalık, 25 dakika fırınlanmış	2.138	90	Pizza (ince hamur)	6.825	100
Ton balığı, taze, 25 dakika fırınlanmış	919	90	Keçap	13.33	15
Peynirler			Sirke	40.000	15
Peynir, az yağlı	4.040	30	Sütlü kahve	6.80	250
			Poşet çay	2.00	250

^a MSC- Mount Sinai Hastanesi kafeteryası^b CRC-Mount Sinai Hastanesi Klinik Araştırma Merkezi^c Bütün McDonald's ürünleri New York'dan satın alınmıştır.

hesaplanmaktadır. Bu durum bireysel AGE alımlarının hesaplanmasında önemli bir sınırlama getirmektedir. Bu nedenle, diyet toplam AGE tüketim değerleri sadece bu bileşenlerin değerlerine dayalı olarak rapor edilebilmektedir (12).

Diyet AGE Oluşumunu ve Tüketimini Azaltma Yöntemleri

Endojen AGE'ler çapraz bağ oluşumu ve AGE'lerin etkilerinin önlenmesinde kullanılan çeşitli tedavi seçenekleri ile azaltılma yoluna gidilmektedir (6). Günümüzde AGE tüketiminde diyetlere uygulanan ısı işlemin payı büyüktür. Bu nedenle besinlerin içerdiği AGE miktarlarının kontrol edilmesi gerekmektedir (11). Kuru ısıda pişirme yöntemleri nemli ısıda pişirme yöntemlerine göre etlerin AGE oluşumuna 1/4 kat daha fazla neden olmaktadır. Bu nedenle kuru ısıda pişirme yöntemleri (rostu, broiler), nemli ısıda pişirme yöntemleriyle (düşük sıcaklıkta haşlama, bol suda haşlama, buharda pişirme) karşılaştırıldığında daha fazla diyet AGE oluşumuna neden olmaktadır. Mikrodalgada pişirme süresi daha kısa olduğundan (5-6 dakika) dolayı diğer kuru ısıda pişirme yöntemlerine göre aynı derecede

diyet AGE'lerinin oluşumuna neden olmaz (2). AGE oluşumunun yüksek nem, daha kısa pişirme süresi, daha düşük pişirme sıcaklıkları veya limon suyu, sirke gibi asidik bileşenlerin kullanımı ile azaltılabileceği belirtilmektedir (6,12). Asidik pH, AGE'lerin oluşumunu önlemede yeni bir yöntem olarak çalışılmaktadır. Örneğin, bir saat süreyle limon suyu veya sirke ile marine edilen sığır etinde oluşan AGE'lerin miktarı, bu işlemin uygulanmadığı etlerin yarısından daha azdır (2).

Glikasyonun farklı aşamalarında AGE'lerin oluşumunu baskılayan farklı AGE inhibitörleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bazı bitki ekstraktlarının AGE'lerin oluşumundaki etkileri son yıllarda araştırılmaktadır. Bu bitkilerin AGE'lerin oluşumu üzerindeki etkilerinin büyük ölçüde içerdikleri fenolik antioksidan miktarı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (6). Glikasyon sürecinde serbest radikal üretiminin inhibisyonu ve protein modifikasyonunun daha sonraki inhibisyonu bu ekstraktların anti-glikasyon özelliklerinin başlıca mekanizmalarındandır. Yapılan analizlerde maş fasulyesinin fenolik bileşenlerinden olan viteksin ve isoviteksin'in anti-glikasyon aktivitelerinde pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (23).

Tablo 2. AGE oluşumunda veya tedavisinde kullanılan olası doğal ve yapay maddeler (6)

İlaç/ajan	Kaynağı	Yöntem
Viteksin ve izoviteksin	Soya fasulyesi	<ul style="list-style-type: none"> Serbest radikalleri temizler/metal iyonlarını yakalar.
C ve E vitamini	Meyveler	<ul style="list-style-type: none"> E vitamini, malondialdehit oluşumunu inhibe ederek protein glikasyonunu engeller.
Timokinon	Çörek otu	<ul style="list-style-type: none"> Glikasyonun erken evresinin inhibisyonunu sağlar. Son Amadori glikasyonunun inhibisyonu sağlar.
Epigallokateşin gallat	Yeşil çay	<ul style="list-style-type: none"> Fizyolojik koşullar altında MGO engeli oluşturur.
Rutin	Domates	<ul style="list-style-type: none"> Glukoz oto-oksidasyonunu inhibe eder. Serbest radikal temizler/metal iyonunu yakalar. Reaktif dikarbonil ve reaktif oksijen türlerini engeller.
Mikroalg özü	<i>Klrella</i> ve diyatom <i>Nitzschia laevis</i>	<ul style="list-style-type: none"> Antiglikasyon özelliklerinin karotenoidler ve çoklu doymamış yağ asitlerinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.
B ₁ ve B ₆ vitamini	Tam taneli tahıllar	<ul style="list-style-type: none"> Protein-Amadori ara ürünlerinin protein-AGE ürünleri şeklinde bozulmasını önler. AGE oluşumunu önler ve hiperlipidemiye azaltır.
Aspirin	Yapay	<ul style="list-style-type: none"> Bir proteinin serbest amino gruplarını asetile ederek glikasyonu inhibe eder, böylece indirgeyici şekerlerin bağlanmasını bloke eder.
Aminoguanidin	Yapay	<ul style="list-style-type: none"> Erken glikasyon ürünlerinin türevleri ile reaksiyona girer (3-deoksiglukozon). Lipid peroksidasyonunu ve oksijen kaynaklı apoptozu inhibe eder. Çapraz bağ oluşumunu önler.
Penisilamin	Penisilinin aminoasit metaboliti	<ul style="list-style-type: none"> Amadori ürünlerinin oluşumunu azaltarak AGE düzeyini azaltır.

Luobuma (*Apocynum venetum* L.), Nagarmotha (*Cyperus rotundus*), Mate (*Ilexparaguariensis*) ve Guava (*Psidium guajava* L.) da dâhil olmak üzere çok sayıda geleneksel bitki infüzyonu, güçlü bir anti-glikasyon kapasitesi göstermektedir. Bitkisel infüzyonlar, floresan AGE'lerin glukoz aracılı oluşumunu inhibe etmektedir. Kırk kat seyreltilmiş bitki infüzyonlarının anti-glikasyon kapasitelerinin melisa (%89.8), nane (%47.8), siyah çay (%38.0), yeşil çay (%35.4), adaçayı (%33.4), mine çiçeği (%30.4), biberiye (%18.8) ve limon (%3.0) şeklinde olduğu saptanmıştır (24). Güçlü antioksidan etkileri olan kateşinler ve proantosiyandinlerin CML'nin azalmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (25).

Diğer taraftan, kateşinler ve proantosiyandinlerin glikasyon sürecinde ara dikarbonilleri temizleme yetenekleri olduğu kanıtlanmıştır (26). Yapılan bir çalışmada yeşil çayın AGE oluşumunu in vitro koşullarda baskıladığı saptanmıştır (27).

İyi bilinen bir nutrasötik olan üzüm çekirdeği ekstresi, güçlü bir antioksidan ve serbest radikal süpürücü aktivite özelliği ile kateşinler ve proantosiyandinlerin zengin bir kaynağıdır. Ekmeğe eklenen üzüm çekirdeği ekstresi, ekmeğin antioksidan aktivitesini artırmanın yanında, ekmeğin kabuğunun CML içeriğinin azalmasını sağlamıştır. Bu ekstrelerden 600 ve 1000 mg eklendiğinde, ekmeğin (500 g) CML oluşumunu sırasıyla, %30 ve %50 oranlarında azalttığı belirlenmiştir (25).

Ekzojen olarak AGE'lerin oluşumunu engellemek/azaltmak amacıyla bu doğal ürünlerin yanı sıra yapay bileşikler de AGE inhibitörü olarak değerlendirilmiştir. Bazı yapay bileşikler, in vivo koşullarda Maillard reaksiyonunun neden olduğu protein çapraz bağların kırılmasında veya AGE oluşumuna karşı güçlü inhibitör etki göstermesine rağmen, aynı zamanda ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Asetilsalisilik asidin (aspirin), glikasyonun erken aşamalarında indirgen şekerlerin bağlanmasını bloke ederek, bir proteinin serbest amino grupları asetile etme yoluyla glikasyonu inhibe ettiği bilinmektedir. Pridoksamin ve tiamin pirofosfat gibi B₁ ve B₆ vitamini türevlerinin AGE'lerin oluşumuna karşı inhibitör aktiviteleri, ağırlıklı olarak reaktif

karbonil bileşikleri temizleme yetenekleri ile ilişkilidir.

Penisilamin ise Amadori ürünlerinin oluşumunu azaltma yoluyla AGE'lerin düzeylerini azaltabilmektedir (6).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Besin seçiminin dikkatli bir şekilde yapılması ve pişirme şeklinin değiştirilmesi ile diyetle AGE'lerin düzeyi azaltılabilir. Genel olarak, yağ, kırmızı et, ayakta atıştırılacak besinler ve işlenmiş besin içeriğinin azaltıldığı, sebze ve meyve, tam tahıl, yağsız et ve balık gibi besinlerin artırıldığı bir diyetle sadece AGE'lerin alımı azaltılmaz aynı zamanda diğer hastalık risklerine karşı da koruyucu etki sağlanır. Diyet AGE'lerinin azaltılması, özellikle diyabet ve böbrek sağlığı bozulmuş bireyler için önem taşımaktadır. Son zamanlarda ağırlık kaybı, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için karbonhidrat içeriği düşük, protein ve yağ içeriği yüksek diyetlerin terapötik etkileri üzerinde durulmaktadır. Ancak bu diyetlerin d-AGE'lerinin alımını önemli ölçüde artırdığı ve bu nedenle uzun vadede bazı sağlık sorunlarına neden olabileceği düşünülmektedir. Diyet AGE'lerinin azaltılmasına yönelik öneriler şu şekilde özetlenebilir:

- Yüksek pişirme sıcaklıkları yerine düşük pişirme sıcaklıklarını kullanmak.
- Kızartma, kavurma ve ızgara yerine haşlama, buğulama, buharda pişirme gibi yöntemlerin tercih etmek.
- Esmerleşme reaksiyonlarına karşı dikkatli olmak.
- Yüksek sıcaklık ve düşük nem düzeyleri d-AGE'lerinin oluşumunu artıracığından pişirme yöntemi ve süre-sıcaklık ayarlamasına dikkat etmek.
- Besin hazırlama süresince besine asitli besin (sirke, limon suyu gibi) eklemek.
- Yeşil çay ve fenolik antioksidanları içeren bitkileri diyetle eklemek.
- Taze besinleri her gün/öğün tüketmek.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): Pharmacological inhibition in diabetes. *Pathol Biol (Paris)* 2006;54:405-419.
2. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010;110:911-916.
3. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999;84:489-497.
4. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch EB. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006;29:1420-1432.
5. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:645-659.
6. Sharma C, Kaur A, Thind SS, Singh B, Raina S. Advanced Glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol* 2015;52:7561-7576.
7. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-146.
8. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1287-1291.
9. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppas M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:461-466.
10. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341-354.
11. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114:597-605.
12. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol* 2013;60:10-37.
13. Sell DR. Ageing promotes the increase of early glycation Amadori product as assessed by epsilon-N-(2-furoylmethyl)-L-lysine (furosine) levels in rodent skin collagen. The relationship to dietary restriction and glycoxidation. *Mech Ageing Dev* 1997;95:81-99.
14. Parmaksız İ. Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri. *Marmara Medical Journal* 2011;24:141-148.
15. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48:1-9.
16. Hofmann T, Schieberle P. Chemical interactions between odor-active thiols and melanoidins involved in the aroma staling of coffee beverages. *J Agric Food Chem* 2002;50:319-326.
17. Somoza V, Lindenmeier M, Hofmann T, Frank O, Erbersdobler HF, Baynes JW, et al. Dietary bread crust advanced glycation end products bind to the receptor for AGEs in HEK-293 kidney cells but are rapidly excreted after oral administration to healthy and subtotaly nephrectomized rats. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:492-500.
18. 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.
19. Vlassara H, Uribarri J. Glycoxidation and diabetic complications: modern lessons and a warning? *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5:181-188.
20. Henle T. AGEs in foods: do they play a role in uremia? *Kidney Int Suppl* 2003;84:145-147.
21. Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation end products: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:427-433.
22. Degen J, Hellwig M, Henle T. 1,2-dicarbonyl compounds in commonly consumed foods. *J Agric Food Chem* 2012;60:7071-7079.
23. Peng X, Zheng Z, Cheng KW, Shan F, Ren GX, Chen F, et al. Inhibitory effect of mung bean extract and its constituents vitexin and isovitexin on the formation of advanced glycation endproducts. *Food Chem* 2008;106:475-481.
24. Ho SC, Wu, SP, Lin SM, Tang YL. Comparison of anti-glycation capacities of several herbal infusions with that of green tea. *Food Chem* 2010;122:768-774.
25. Peng X, Ma J, Cheng KW, Jiang Y, Chen F, Wang M. The effects of grape seed extract fortification on the antioxidant activity and quality attributes of bread. *Food Chem* 2010;119:49-53.
26. Peng X, Cheng KW, Ma J, Chen B, Ho CT, Lo C, et al. Cinnamon bark proanthocyanidins as reactive carbonyl scavengers to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *J Agric Food Chem* 2008;56:1907-1911.
27. Babu PV, Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Effect of green tea extract on advanced glycation and cross-linking of tail tendon collagen in streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol* 2008;46:280-285.