

Besinlerde Oluşan İleri Glikasyon Son Ürünlerine Polifenollerin Etkisi

The Effect of Polyphenols on Advanced Glycation End Products Formed in Foods

Ece Yalçın¹, Neslişah Rakıçoğlu²

Geliş tarihi/Received: 27.12.2021 • Kabul tarihi/Accepted: 12.04.2022

ÖZET

İleri glikasyon son ürünleri (AGE) endojen olarak vücutta oluşurken, ekzojen olarak çoğunlukla ısı işlem görmüş besinlerle vücuda alınmaktadır. Son yıllarda işlenmiş besin tüketiminin artmasıyla diyetle AGE alımı da artmıştır. Besinin bileşimi, nem, pH, hazırlık aşamaları ve pişirme yöntemleri gibi birçok etmen doğrudan veya dolaylı olarak AGE oluşumunu etkilemektedir. Besinlerde AGE miktarı, besinin antioksidan kapasitesi ve asitliği artırılarak (besinlere limon suyu, sirke vb. eklemek) ve uygun pişirme yöntemleri ile azaltabilmektedir. Polifenoller, proteinlere şeker eklenmesini, glikoksidasyonu ve serbest radikal oluşumunu engelleyerek AGE oluşumunu azaltmaktadır. Günümüzde, yapay AGE inhibitörlerinin olası etkilerinden dolayı doğal AGE inhibitörleri olan bitki ekstraktlarının kullanımı artmaktadır. Beslenmede AGE içeren besinlerin tüketiminin azaltılması AGE'lerin vücutta birikimini önlemede etkili bir yaklaşım olabilir. Bu derleme yazı, AGE oluşumu, etki mekanizmasını ve polifenollerin besinlerde AGE oluşumuna etkisini incelemek amacıyla yazılmıştır.

Anahtar kelimeler: İleri glikasyon son ürünleri, maillard reaksiyonu, polifenol, antioksidan

ABSTRACT

Advanced glycation end products (AGE) are formed endogenously in the body, while exogenously they are generally formed in heat-treated foods. Due to the increase in processed food consumption in recent years, AGE intake has also increased. Many factors such as the composition of foods, moisture, pH, preparation stages, and cooking methods directly or indirectly affect the formation of advanced glycation end products. The amount of AGE in foods is reduced by increasing the antioxidant capacity and acidity (adding lemon juice, vinegar, etc. to foods) and, appropriate cooking methods. Polyphenols may reduce the formation of advanced glycation end products by preventing the addition of sugar to proteins, glycoxidation, and free radical formation. Today, the use of plant extracts, which are natural source of advanced glycation end product inhibitors, is increasing due to the side effects of synthetic advanced glycation end products inhibitors. Reducing the consumption of foods containing advanced glycation end products in the diet can be effective approach to prevent the accumulation of advanced glycation end products in the body. The aim of this review is to examine the formation of advanced glycation end products, their mechanism of action, and the effect of polyphenols on advanced glycation end products formation in foods.

Keywords: Advanced glycation end products, maillard reaction, polyphenol, antioxidant

1. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-4469-7255>

2. **İletişim/Correspondence:** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: neslisah@hacettepe.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0001-8763-7407>

GİRİŞ

Isıl işlem, besinlerin lezzetini artıran, raf ömrünü uzatan ve besin kaynaklı hastalıkların oluşumunu azaltan bir besin işleme yöntemidir (1). Ayrıca ısıl işlem sırasında enzimatik olmayan biyokimyasal tepkimeler de gerçekleşmektedir. Maillard reaksiyonu, bu tepkimelerden en önemlisidir (2). İlk kez, 1910'lu yıllarda Fransız kimyager tarafından besinlerde indirgeyici şekerlerle proteinlerin lizin zinciri arasında gerçekleşen tepkimeyle keşfedilmiştir (3). Maillard reaksiyonları çoğunlukla; karbonhidrat ve proteinden zengin besinlerde depolama ve ısıl işlem sırasında protein, peptit, aminoasit ve nükleik asitlerin amino grubu ve indirgeyici şekerlerin karbonil grubu arasında gerçekleşmektedir (4). Maillard reaksiyonu sonucunda akrilamid, heterosiklik aminler, 5-hidroksimetilfurfural gibi farklı kimyasal yapılarda ürünler oluşmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri (AGE), maillard reaksiyonunun ileri aşamasında oluşur (5). İleri glikasyon son ürünleri, ekzojen ve endojen kaynaklıdır. Beslenme ekzojen kaynaklı AGE'nin büyük bir kısmını oluştururken, endojen AGE'ler doku, organ ve vücut sıvılarında fizyolojik glikasyon tepkimeleri sırasında oluşmaktadır. Vücutta AGE'lerin bir kısmı glioksalaz enzimi tarafından parçalanır ve böbrek tarafından emilir. Ancak yaşlanma ile birlikte, AGE'ler vücutta birikmektedir (6). Endojen AGE; doku, organ ve vücut sıvılarında glikasyon tepkimeleri sırasında protein, yağ ve nükleik asitlerden oluşmaktadır (7,8). Hiperglisemide hücre içinde artan glikoz toksik olup glikoz polyol yoluna geçmektedir. Maillard reaksiyonu ve glikoz oksidasyonuna ek olarak polyol yolu, AGE oluşumuna neden olmaktadır. Birinci aşamada glikoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür ve sorbitolden sorbitol dehidrojenaz ile fruktoz oluşur. Polyol yolunun aşırı aktivasyonu ile fruktoz ve trioz fosfatlar gibi metabolitler birikir ve Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) azalır. Biriken metabolitler, hücre içi ve hücre dışı proteinlerle etkileşime girerek fruktoz-3-fosfat ve dikarbonil türevlerini oluşturur (9). Lipid peroksidasyonu ile malondialdehit ve metilglioksal (MGO) gibi reaktif

karboniller oluşmaktadır. Ayrıca, amino asitlerin yıkımıyla üretilen ketonlardan da reaktif karboniller oluşmaktadır. Bu nedenle, reaktif karbonil grupları normal metabolizma yoluyla sürekli üretilir ve vücutta birikir (9,10). Yapılan çalışmalarda; AGE'lerin oksidatif stres ve inflamasyona neden olarak kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere kronik hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir (11-13). Ekzojen AGE'lerin dolaşımdaki AGE düzeyine katkısı, vücutta biriken toplam AGE'lerin yaklaşık %30'udur (14). Diyetle AGE alımının ve vücutta AGE oluşumunun azaltılmasının, vücutta AGE birikimini azaltarak kronik hastalıkları önlediği bildirilmiştir (8). Bu derleme yazının amacı; AGE'lerin oluşumu, etki mekanizması ve polifenollerin besinlerde AGE oluşumuna etkisini incelemektir.

Besinlerde İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşumu ve Tayini

Maillard reaksiyonları başlangıç, ara ve son olmak üzere üç temelden oluşmaktadır. Glikasyon; indirgeyici şekerin, proteinin amin grubuna kovalent olarak bağlandığında başlar. Lizin, arjinin ve kükürt içeren amino asitler; glikoz, fruktoz, galaktoz, mannoz, riboz ve reaktif trioz ara ürünleriyle glikoksidasyona karşı hassas olup endojen AGE oluşumunda yer alırlar (15). Başlangıç aşamasında amin-karbonil reaksiyonu olarak adlandırılan kararsız bir yapı olan Schiff bazı oluşmaktadır. Schiff bazı, daha kararlı bir α -ketoamin olan Amadori ürünlerine dönüşmektedir. Schiff bazıları ve Amadori ürünleri ilk glikasyon ürünleri olup bu aşamada tepkimeler geri dönüşümlüdür. Ara aşamada; Amadori ürünleri nem, pH gibi ortam koşullarına bağlı olarak redükantlara, furfurallere veya asetol ve piruvaldehit gibi bileşiklere indirgenmektedir. Son aşamada, aminlerle düşük molekül ağırlıklı karbonillerin polimerizasyonu gerçekleşir ve dehidrasyon, oksidasyon, redüksiyon, yoğunlaşma reaksiyonlarıyla melanoidler oluşmaktadır (2).

Bununla birlikte, Amadori ürünlerinden oluşan gliksal (GO), MGO ve 3-deoksiglikozon (3-DG) gibi reaktif dikarbonil bileşikleri, AGE'ye dönüşmektedir (16). Farklı amino asitlerin ve karbonil bileşiklerinin olmasından dolayı, besinlerdeki AGE'lerin yapıları farklılık göstermektedir. (10). Günümüzde serbest ve bağlı formda 40'a yakın AGE türü tanımlanmıştır. N-karboksimetil lizin (CML), ilk tanımlanan ve en çok çalışılan AGE türüdür. N-karboksietil lizin (CEL), MGO ve lizinin reaksiyonu sonucunda oluşur ve CML homologudur. Piralin, besinlerde yaygın olan lizin türevli AGE türüdür. Pentosidin ise bağlı formda olan AGE türü olup pentozla lizin ve arjinin aminoasitleri arasında çapraz bağ ile oluşmaktadır (2).

Vücuttaki AGE havuzu, endojen ve ekzojen AGE kaynaklarından oluşmaktadır (17). Oksidatif stresin artmasına bağlı olarak protein glikasyonu ile endojen kaynaklı ve beslenme, ultraviyole radyasyon, sigara, ultrason nedeniyle ekzojen kaynaklı AGE oluşmaktadır (2). AGE'ler, çiğ hayvansal besinlerde doğal olarak bulunur ve pişirmeyle bu besinlerde yeni AGE'ler oluşmaktadır (18). Makro besin ögesi bileşimi (protein> yağ> karbonhidrat), sıcaklık, pişirme süresi, nem, pH ve eser elementlerin varlığı besinlerde AGE oluşumunu etkileyen temel faktörlerdir (19). Birçok besinde bulunan AGE; hazırlık, ısıl işlem, paketlenme, depolama süreçlerinde oluşabilmektedir (2). Kuru ısı kullanılan işleme ve pişirme teknikleri (kızartma, kavurma, fırınlama, ızgara, barbekü), haşlama ve buharda pişirme gibi daha yüksek su içeriğiyle daha düşük sıcaklıktaki uzun süre pişirme yöntemlerine kıyasla daha fazla AGE oluşumuna neden olmaktadır (8,20). Lipid peroksidasyonu nedeniyle genellikle et gibi yağ içeriği yüksek besinlerin AGE miktarı yüksektir (10). Protein ve yağ miktarı yüksek olduğu için hayvansal kaynaklı besinler diyetin AGE içeriğini artırmaktadır (15). Yine yüksek pH düzeyi, reaktiviteyi artırarak AGE oluşumunu artırmaktadır. Besinlerin pişirmeden önce sirke, limon suyu gibi asit solüsyonlarla marinasyonu AGE oluşumunu azaltır. Bisküvi, ekmek ve tahıl ürünleri, yüksek ısıyla işlem görmüş etlerin, fıstık, fıstık ezmesi gibi besinlerin CML, CEL, metilgliksal-hidroimidazon (MG-H1)

düzeyleri yüksek bulunmuştur (8). Buna karşın tam tahıllar, kurubaklagiller, sebze ve meyvelerin AGE içerikleri düşüktür (15,21). Özellikle karbonhidrattan zengin besinlerde su miktarının yüksek olması, antioksidan vitaminler ve fitokimyasalların varlığı AGE oluşumunu azaltır (15). Yağlar, işlenmiş et ürünleri, karbonhidrat içeriği zengin atıştırmalıklar ve işlenmiş tahıllar açısından zengin batı tarzı diyetin AGE içeriği, bitkisel kaynaklı besinlerden zengin, doymuş yağı düşük olan Akdeniz diyetine kıyasla yüksektir (2). Geleneksel peynirler, kuru ısıda pişirilen yumurta, tereyağı, krema, margarin, mayonez, yağlar, yağlı tohumlar ve sert kabuklu yemişler yüksek miktarda AGE içeren diğer besinlerdir (22). Fruktoz, glikoz, nişasta bazlı şeker ile tatlandırılan içecek ve yiyeceklerde AGE öncüsü olan dikarbonil bileşikleri kolayca oluşmaktadır. Gazlı içecekler, sporcu içecekleri, şekerlemeler, kuru meyveler de yüksek AGE içeriğine sahiptir (23). Tablo 1'de besin gruplarına göre bazı besinlerin CML içeriği verilmiştir (24).

İleri glikasyon son ürünlerin analizinde kromatografik ve immunokimyasal yöntemler kullanılmaktadır (1). Ultraviyole (UV) veya floresanslı yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) ve tandem kütle spektrometresi yüksek performanslı sıvı kromatografi (LC-MS/MS), gaz kromatografisi- kütle spektrometresi (GC-MS) yaygın olarak kullanılan kromatografik yöntemlerdir (1,15). Ayrıca AGE'lerin analizinde, farklı AGE'ler için antikorlara dayalı olan EnzymeLinked Immuno Sorbent Assay (ELISA) ile immunokimyasal yöntemler de kullanılmaktadır (15). Diyetteki toplam AGE miktarı ise HPLC, GC-MS ve ELISA yöntemiyle ya da daha önce yapılan analizlerle AGE içerikleri oluşturulmuş veritabanlarıyla hesaplanmaktadır (25). Ancak AGE'lerin yapılarının çok çeşitli olmasından dolayı analizlerde standart bir yöntem yoktur (1).

İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Sağlık Üzerine Olumsuz Etkileri

Diyetle alınan AGE'nin yaklaşık %10-30'u bağırsaklardan emilmektedir. Emilen AGE'nin 1/3'ü 48 saatte idrardan atılırken kalanı vücutta birikmektedir.

Tablo 1. Besin gruplarına göre bazı besinlerin N-karboksimetil lizin (CML) içeriği (24)

Besinler	AGE miktarı (kU/100 g)	Besinler	AGE miktarı (kU/100 g)
Yağlar ve yağlı tohumlar		Sosis, çiğ	1861
Badem, çiğ	5473	Köfte, soslu	2852
Badem, kavrulmuş	6650	Tavuk eti, haşlanmış	1123
Krema	23340	Tavuk but, kavrulmuş	8802
Kaju, çiğ	6730	Tavuk göğüs, haşlanmış	1210
Kaju, kavrulmuş	9807	Tavuk göğüs, derisiz, çiğ	769
Kestane, kavrulmuş	5353	Tavuk pane, nugget	8174.5
Krem peynir	9801.5	Tavuk eti, haşlanmış	1123
Margarin	10765	Tavuk şiş	6122
Mayonez	9400	Kuzu but, haşlanmış	1218
Mayonez, light	200	Hindi eti, rosto	4669
Mayonez, az yağlı	2200	Somon, haşlama	1498
Zeytin, olgun	1670	Alabalık, pişmiş	2138
Fıstık ezmesi	7517	Ton balığı, konserve	1740
Yerfıstığı, tuzlu kavrulmuş	6447	Mezgit, kızartma	8774
Antep fıstığı, kavrulmuş	380	Peynirler	
Kabak çekirdeği	1853	Çedar	5523
Ayçiçeği, tuzlu kavrulmuş	4693	Mozeralla	1677
Ceviz, kavrulmuş	7887	Parmesan	16900
Kanola yağı	9020	Çökelek	1453
Mısır yağı	2400	Tahıl ürünleri, kurubaklagiller	
Zeytinyağı	5995	Beyaz ekmek	83
Ayçiçek yağı	3940	Beyaz ekmek, kızarmış	107
Meyve ve Sebzeler		Etimek	613
Elma	13	Simit	107
Muz	9	Mısır gevreği	233
Kavun	20	Granola	427
İncir, kuru	2663	Makarna, 12 dakika pişirilmiş	242
Erik, kuru	167	Peynirli makarna	2728
Üzüm, kuru	120	Fırın makarna	4070
Havuç	10	Pirinç, haşlama	9
Kereviz	43	Pirinç, kavurma	32
Salatalık	31	Barbunya, konserve	191
Patlıcan, pişmiş	256	Barbunya, 1 saat pişirilmiş	298
Patlıcan, çiğ	116	Atıştırmalıklar/kraker	
Soğan	36	Galeta	127
Domates	23	Mısır cipsi	503
Domates sosu	11	Patates cipsi	2883
Sebze, ızgara (brokoli, havuç, kereviz)	226	Patlamış mısır, yağsız	33
Sebze, ızgara (biber, mantar)	261	Patlamış mısır, yağlı	133
Et ve et ürünleri		Kraker	1757
Dana eti, haşlanmış	2858	Sütlü çikolata	1500
Jambon	2349	Damla çikolatalı kurabiye	1683
Sosis, kızartma	5246	Beze	797

AGE:leri glikasyon son ürünleri

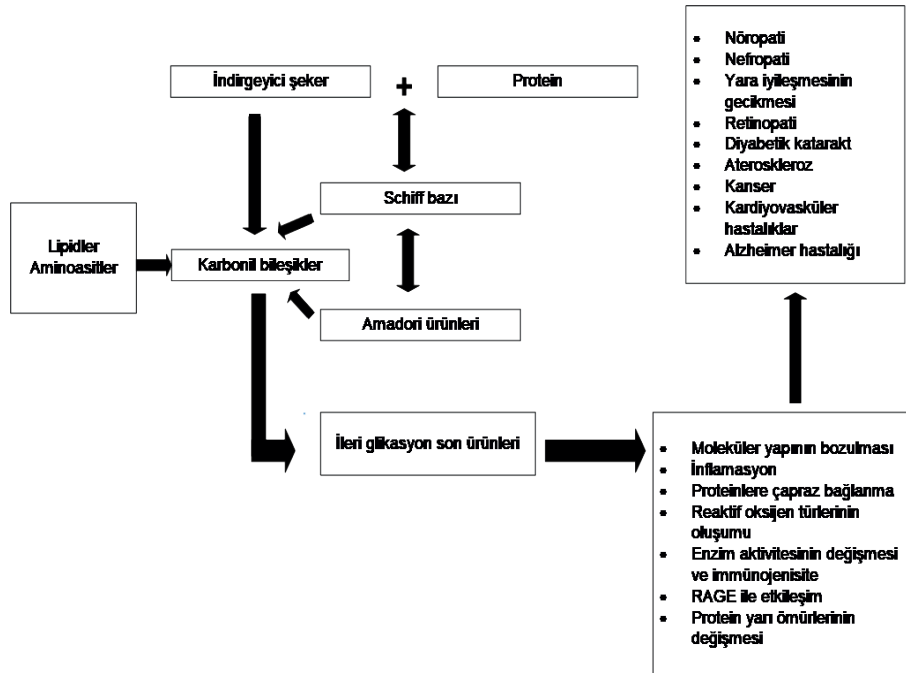
Tablo 1. Devamı

Besinler	AGE miktarı (kU/100 g)	Besinler	AGE miktarı (kU/100 g)
Kruvasan, çikolatalı	493	Kahve kafeinsiz	5.2
Donat	1803	Kola	6.4
Dondurma külâhı	153	Diyet Kola	4
Muffin	340	Kola, kafeinsiz	2.4
Tart	210	Votka	0
Cheeseburger	3402	Viski	0.4
Tavukburger	5171	Şarap, beyaz	32.8
Doubleburger	6283	Şarap, kırmızı	11.2
Humus	701	Poşet çay	2
Pizza	6825	Diğer besinler	
İçecekler		Soya sosu	60
Filtre kahve	1.6	Balzemik sirke	33.33
Kahve, sütlü	6.8	Beyaz sirke	40
Kahve, şekerli	7.6	Ketçap	13.33

AGE:ileri glikasyon son ürünleri

Normal metabolizmanın parçası olmasına rağmen dokularda ve dolaşımında yüksek AGE seviyeleri patojenik olarak tanımlanmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri, hücre yüzeyi reseptörleri veya vücut proteinleriyle çapraz bağlanarak bu yapıların işlevini bozar. Fonksiyonu bozulan yapılar oksidatif strese ve inflamasyona neden olmaktadır (15).

İleri glikasyon son ürünleri; ileri glikasyon son ürünleri için reseptörler (RAGE), çöpçü reseptörler (Class A tip 1, class B tip1, CD-36), AGE'ye spesifik reseptörler (AGE-R1/OST-48, AGE-R2/80K-H, AGE-R3/Gal-3) olmak üzere çeşitli reseptörlere bağlanmaktadır. Bu reseptörler, bağışıklık hücreleri gibi hücrelerde, endotelium ve nöral dokularda ekspres edilir.



Şekil 1. İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu ve sağlık üzerine olumsuz etki mekanizması (22).

RAGE:ileri glikasyon son ürünleri için reseptörler

Tablo 2. Polifenol eklenerek besinlerde ileri glikasyon son ürünleri oluşumunu azaltmaya yönelik yapılan çalışmalar

Besin	Eklenen	Analiz	Metot	Sonuç	Kaynak
Beyaz ekmek	Üzüm çekirdeği ekstresi	CML-HPLC	1.500 g beyaz ekmek 2.500 g beyaz ekmek+300 mg üzüm çekirdeği ekstresi 3.500 g beyaz ekmek+600 mg üzüm çekirdeği ekstresi 4.500 g beyaz ekmek+1 g üzüm çekirdeği ekstresi eklenmiştir.	Üzüm çekirdeği ekstresi eklenen ekmeklerin toplam antioksidan kapasitesi artmış, CML oluşumu azalmıştır (600 mg üzüm çekirdeği ekstresi %30 oranında, 1 g üzüm çekirdeği ekstresi %50 oranında).	Peng et al. (2010) (33)
Beyaz ekmek	Kateşin, Kuarsetin, Gallik asit, Ferulik asit	CML-HPLC	100 g buğday ununa, her bir fenolik bileşik sırasıyla 0.1 g, 0.5 g, 1 g ve 2 g eklenmiştir.	CML oluşumu en çok kateşin eklenen ekmekte azalmıştır. Ferulik asit, CML azalmasında en düşük etkiyi göstermiştir.	Mildner-Szkudlarz et al. (2017) (34)
Buharda pişirilen ekmek	Kuarsetin	AGE-Floresans spektrofotometresi	1 kg beyaz una % 0, %0.05, %0.10, %0.20 oranlarında eklenmiştir.	%0.20 kuarsetin eklenen ekmekte AGE oluşumu en çok azalmıştır (%58.6). Ekmeğin kabuk ve iç kısımları arasında AGE düzeyinde anlamlı fark bulunmamıştır.	Lin et al. (2018) (28)
Kek	Kırmızı üzüm püresi	CML-HPLC	Su, şeker, yağsız süt tozu, kabartma tozu, yağ, yumurta akı tozundan kek yapılmıştır.	%20 oranında CML oluşumu azalmıştır.	Mildner-Szkudlarz et al. (2015) (35)
Kurabiye	Epikateşin, narinjenin, kuarsetin, klorojenik asit, rosmarinik asit	GO ve MGO- HPLC AGE-Floresans spektrofotometresi	Su, şeker, tuz, kabartma tozu, kanola yağı ve beyaz undan kurabiye yapılmıştır.	Polifenol eklenen kurabiyelerde AGE oluşumu azalmıştır. AGE azaltma oranları: Kuarsetin > Narinjenin > Rosmarinik asit > Epikateşin olarak bulunmuştur.	Zhang et al. (2014) (36)
Köfte (%10 yağlı sığır eti)	1. Buğday 2. Çavdar 3. Tritikale tohumları	CML-HPLC	100 g taze kıymaya %5 oranında eklenmişler.	1.Kontrol CML:18.45±3.50 µg/g 2.Çavdar eklenmiş köfte CML:10.69±2.51 µg/g 3.Tritikale eklenmiş köfte CML:14.51±1.06 µg/g Köftelere eklenen çavdar ve tritikale tohumu AGE oluşumunu önemli miktarda azaltmıştır.	Chen et al. (2017) (37)
Pişmiş süt Yoğurt	Resveratrol	Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi	1.Kontrol grubu 2.Çiğ süte 1 µmol/L resveratrol eklenerek süt pişirilmiş ve yoğurt yapılmıştır.	Kontrol grubunda CML ve CEL oranı çiğ süte eklendikten sonra pişirilen süt ve yoğurda kıyasla sırasıyla %30 ve %27 daha fazla bulunmuştur.	Yu et al. (2020) (29)

(CML: N-karboksimetil lizin, HPLC: yüksek performanslı sıvı kromatografi, AGE:İleri glikasyon son ürünleri)

İleri glikasyon son ürünleri için reseptörler, multiligand bağlanma özelliğine sahip transmembran proteindir. İleri glikasyon son ürünleri ile RAGE etkileşimi NADPH oksidazlar ve mitokondri aracılığıyla serbest radikal oluşumuna neden olur. Serbest radikaller, pro-inflamatuar sitokin üretimine neden olan Nükleer faktör kapa β oluşum sinyal yolaklarını uyarmaktadır. Ayrıca, AGE/çözünür RAGE (sRAGE) oranının, hastalıkların gelişme riskini değerlendirmek için yararlı bir biyolojik belirteç olabileceği bildirilmiştir. Pro-inflamatuar ve pro-oksidan yolakların kronik hastalıkların patogeneğinde bilinen etkisinden dolayı AGE'ler sağlığı olumsuz etkilemektedir (26).

Besinlerde İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşumuna Polifenollerin Etkisi

Yapılan çalışmalarda, AGE'lerin vücutta birikiminin hastalıklara neden olabileceği bildirilmiştir (11,27). Diyetle AGE alımını azaltmak, AGE'lerin vücutta birikimini önlemektedir (23). Bu nedenle, son dönemlerde besinlerin AGE içeriğini azaltmaya yönelik yapılan çalışmalar artmaktadır (28,29). Besinlere AGE içeriğini azaltan bileşenler eklemek ve pişirme yöntemlerini değiştirmek diyetle AGE alımını azaltmaktadır. Besinin su içeriğini koruyan pişirme yöntemleriyle (haşlama, buharda pişirme), kızartma ve kavurmaya kıyasla daha az AGE oluşmaktadır. Marinasyon (limon veya sirke eklenmesi) besinin pH'sını düşürerek besinde AGE'yi azaltmakta, besine sodyum bikarbonat veya kabartma tozu eklenmesi pH'yı artırarak glikasyonu artırmaktadır (30). Glikasyon hızı besinde bulunan reaktanların türüne göre değişmektedir. Örneğin; pentoz şekerler heksozlardan, monosakkaritler ise disakkaritlerden daha reaktiftir (31).

İleri glikasyon son ürünleri inhibitörleri, proteinlere şeker eklenmesini, glikoksidasyonu ve oksidatif stresi engelleyerek AGE oluşumunu önlemektedir (15). Doğal ve yapay bileşenler olmak üzere iki tür AGE inhibitörü bulunmaktadır. Yapay inhibitörler; MGO, glioksal (GO) gibi reaktif karbonil öncüleri tehlikeli olmayan ürünlere dönüştürmektedir.

Alagebrium klorür, metformin, irbesartan, karnosin, aspirin, kalsiyum antagonistleri yaygın kullanılan yapay AGE inhibitörleridir (32). Fakat yapay AGE inhibitörlerinin kullanımı karaciğer hasarı, anemi, kusma, gastrointestinal bozukluklar, baş dönmesi, baş ağrısı gibi semptomlara neden olabilmektedir (3,32). Bu nedenle yapılan çalışmalarda; doğal inhibitörlerin yan etkileri ve maliyetleri yapay inhibitörlerden daha az olduğu için AGE oluşumunu engellemeye yönelik doğal inhibitörler kullanılmaktadır (30,33). E vitamini, lipoik asit gibi vitaminler ve kurkumin, flavonoidler, terpenler gibi fitokimyasallar doğal AGE inhibitörleridir (15). Biyoaktif bileşenler AGE oluşumunu engelleyerek ve AGE detoksifikasyonunu artırarak glikasyonu azaltmaktadır (14). Polifenoller, AGE oluşumunu önleyen temel bileşiklerdir (30). Bu bileşikler; bitkilerde bulunan, fenolik yapısı en az bir karboksil grup içeren aromatik ikincil metabolittir. Biyolojik aktiviteleri, halkalarındaki hidroksil gruplarından ve polihidroksillenmiş fenolik esterlerde ester parçasının uzunluğuna göre değişmektedir. Polifenollerin, bitki ve insan sağlığında oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (22). Polifenoller; antioksidan, anti-inflamatuar, anti-apoptotik aktiviteler, α -amilaz ve glukozidazın inhibisyonu ve antiglikasyon aktivitesi olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir (32). Timokinon gibi polifenol bileşiklerin yapay antiglikasyon inhibitörü olan aminoguanidine kıyasla daha güçlü antiglikasyon inhibitörleri olduğu bildirilmiştir. Polifenoller, antioksidan özelliklerinden dolayı serbest radikalleri yok ederek ve metalleri bağlayarak oksidasyonu engeller. Üzüm, çilek, elma, armut, lahana, soğan, brokoli vb. meyve ve sebzeler polifenollerin zengin kaynaklarıdır. Kurubaklagiller, çikolatalar, içecekler ve tahılların da polifenol içeriği yüksektir. Bugüne kadar 8000'den fazla polifenol bileşik tanımlanmıştır. Kimyasal yapılarına göre polifenoller; fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler ve lignanlar, kumarinler ve kurkuminoidler olarak sınıflandırılmıştır (22). Üzüm, nar, böğürtlen gibi meyveler, bamya, domates vb. sebzeler, baharatlar ve çaylarda bulunan başta flavonoidler olmak üzere polifenoller AGE oluşumunu engellemektedir. Diyet polifenollerinin çoğunluğunu

oluşturan flavonoidler, C₆-C₃-C₆ yapısında bitkilerin kök, yaprak, çiçek ve tohumlarında bulunur. İki önemli AGE öncüsü olan MGO ve GO yüksek reaktiftir ve arjinin, lizin kalıntılarını AGE'ye dönüştürmektedir. Polifenoller, arjinin ve lizinden daha aktif olup MGO ve GO'yu tutarak AGE'ye dönüşümü engellemektedir (32). Ayrıca, polifenoller lipid oksidasyonunu önleyerek de gliksal oluşumu azaltmaktadır (4). Bu nedenle flavonoidler, fenolik asitler, E, C vitamini gibi antioksidanlar ve aktif bileşenlere sahip bitki ekstraktları AGE'lerin oluşumunu önlemede yaygın olarak kullanılmaktadır (32). Yapılan çalışmalarda; AGE miktarı yüksek olan besinlere polifenolik bileşenler veya polifenolik bileşiklerden zengin besinler ve ekstraktlar eklenerek besindeki AGE miktarlarının azaldığı bildirilmiştir (28,33-35). Polifenollerin AGE oluşumunu azaltması, eklendiği besinin antioksidan kapasitesini artırması ve besinde oluşan dikarbonilleri tutmasına dayanmaktadır (32,35,36). Tablo 2'de polifenol bileşiklerin AGE oluşumuna etkisini inceleyen çalışmalar özetlenmiştir.

Besinlere eklenen polifenollerin antioksidan aktivitesine bağlı olarak glikasyon ürünlerinin oluşumuna karşı etkinliği değişmektedir. Ayrıca besinleri hazırlama ve pişirme yöntemleri polifenollerin antioksidan aktivitelerini etkileyen önemli bir faktördür (36). Bir çalışmada, düşük konsantrasyonlarda eklenen kateşin, kuarsetin, kafeik asidin yüksek konsantrasyonlara kıyasla besinde CML oluşumunu daha çok azalttığı bildirilmiştir (38). Ancak, polifenollerin yüksek konsantrasyonları, hidrojen peroksit oluşumunu artırabilir. Hidrojen peroksit, fenton reaksiyonları ile hidroksil radikallerini oluşturarak amadori ürünlerinden CML oluşumunu hızlandırmaktadır (3,38).

SONUÇ VE ÖNERİLER

İleri glikasyon son ürünlerinin hastalıklarla ilişkisi, AGE-RAGE aktivasyonu ve/veya vücut savunma sistemlerinin baskılanmasıyla oksidatif stresin artması yoluyla gerçekleşmektedir. İleri glikasyon son ürünlerinin sağlığa olumsuz etkileri göz önüne

alındığında, diyetle AGE alımının azaltılması, AGE ile ilgili sağlık sorunlarını önlemede en doğru yaklaşımdır. Beslenmede tam tahıllar, az işlenmiş süt ve et ürünleri, meyve ve sebze gibi düşük AGE içeriği olan besinlerin tüketimini artırmak, işlenmiş et ürünleri, tahıllar, peynir, atıştırmalık besinler ve şekerli içecekler gibi yüksek AGE içeren besinlerin tüketimini azaltmak diyetle AGE alımını azaltmaktadır. Ayrıca kuru ısıda pişirme yöntemleri yerine, kaynatma, buharda pişirme ve buğulama gibi nemli ısıda pişirme yöntemlerini kullanmak besinlerde AGE oluşumunu sınırlandırır. Polifenoller; dikarbonilleri yakalama, antioksidan kapasiteyi artırma ve proteinlerin çapraz bağlarını kırma mekanizmalarıyla AGE oluşumu azaltmaktadır. Bu nedenle sağlıklı beslenmenin ve besin hazırlama uygulamalarının sürdürülmesinde AGE içeriği ve/veya tüketim miktarı yüksek olan besinlere uygun oranlarda polifenoller içeren antioksidanlar eklenerek AGE oluşumunu azaltmaya yönelik uygulamalar artırılmalıdır.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: NR, EY; İlgili literatürün taranması: EY; Makale taslağının oluşturulması: EY; İçerik için eleştirel gözden geçirme: NR; Yayınlanacak versiyonun son onayı: NR, EY. • **Study design:** NR, EY; **Literature review:** EY; **Draft preparation:** EY; **Critical review for content:** NR; **Final approval of the version to be published:** NR, EY.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. Nowotny K, Schroter D, Schreiner M, Grune T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res Rev.* 2018;47:55-66.
2. Zhang Q, Wang Y, Fu L. Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19(5):2559-87.
3. Zhou Q, Cheng K-W, Xiao J, Wang M. The multifunctional roles of flavonoids against the formation of advanced glycation end products (AGEs) and AGEs-induced harmful effects. *Trends in Food Sci Technol.* 2020;103:333-47.

4. Abate G, Delbarba A, Marziano M, Memo M, Uberti D. Advanced glycation end products (AGEs) in food: focusing on Mediterranean pasta. *Journal of Nutrition & Food Sciences*. 2015;5(6):1.
5. Lin JA, Wu CH, Yen GC. Perspective of advanced glycation end products on human health. *J Agric Food Chem*. 2018;66(9):2065-70.
6. Wautier MP, Guillausseau PJ, Wautier JL. Activation of the receptor for advanced glycation end products and consequences on health. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(4):305-9.
7. Ilea A, Băbțan AM, Boșca BA, Crișan M, Petrescu NB, Collino M, et al. Advanced glycation end products (AGEs) in oral pathology. *Arch Oral Biol*. 2018;93:22-30.
8. Snelson M, Coughlan MT. Dietary advanced glycation end products: digestion, metabolism and modulation of gut microbial ecology. *Nutrients*. 2019;11(2):215.
9. Sergi D, Boulestin H, Campbell FM, Williams LM. The role of dietary advanced glycation end products in metabolic dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(1):1900934.
10. Wei Q, Liu T, Sun D-W. Advanced glycation end-products (AGEs) in foods and their detecting techniques and methods: A review. *Trends Food Sci Technol*. 2018;82:32-45.
11. Leung C, Herath CB, Jia Z, Andrikopoulos S, Brown BE, Davies MJ, et al. Dietary advanced glycation end-products aggravate non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):8026.
12. De Courten B, De Courten MP, Soldatos G, Dougherty SL, Straznicky N, Schlaich M, et al. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(6):1426-33.
13. Ejtahed H-S, Angoorani P, Asghari G, Mirmiran P, Azizi F. Dietary advanced glycation end products and risk of chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2016;26(5):308-14.
14. Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(12):3631-43.
15. 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. *Nutr Res Rev*. 2020;33(1):77-89.
16. Chen JH, Lin X, Bu C, Zhang X. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:72.
17. Sohoulı MH, Fatahi S, Sharifi-Zahabi E, Santos HO, Tripathi N, Lari A, et al. The impact of low advanced glycation end products diet on metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2021;12(3):766-76.
18. Sri Harsha PSC, Lavelli V. Use of grape pomace phenolics to counteract endogenous and exogenous formation of advanced glycation end-products. *Nutrients*. 2019;11(8):1917.
19. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr*. 2015;6(4):461-73.
20. Nowotny K, Schröter D, Schreiner M, Grune T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res Rev*. 2018;47:55-66.
21. Nie C, Li Y, Qian H, Ying H, Wang L. Advanced glycation end products in food and their effects on intestinal tract. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020:1-13.
22. Anwar S, Khan S, Almatroudi A, Khan AA, Alsaħli MA, Almatroodi SA, et al. A review on mechanism of inhibition of advanced glycation end products formation by plant derived polyphenolic compounds. *Mol Biol Rep*. 2021;48(1):787-805.
23. Liang Z, Chen X, Li L, Li B, Yang Z. The fate of dietary advanced glycation end products in the body: from oral intake to excretion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019:1-17.
24. 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(6):911-16 e12.
25. Zhu Y, Snooks H, Sang S. Complexity of advanced glycation end products in foods: Where are we now? *J Agric Food Chem*. 2018;66(6):1325-9.
26. Cepas V, Collino M, Mayo JC, Sainz RM. Redox signaling and advanced glycation endproducts (AGEs) in diet-related diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(2):142.
27. Koska J, Saremi A, Howell S, Bahn G, De Courten B, Ginsberg H, et al. Advanced glycation end products, oxidation products, and incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(3):570-6.
28. Lin J, Gwyneth Tan YX, Leong LP, Zhou W. Steamed bread enriched with quercetin as an antiglycative food product: its quality attributes and antioxidant properties. *Food Funct*. 2018;9(6):3398-407.
29. Yu H, Zhong Q, Guo Y, Xie Y, Cheng Y, Yao W. Potential of resveratrol in mitigating advanced glycation end-products formed in baked milk and baked yogurt. *Food Res Int*. 2020;133:109191.

30. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr.* 2015;6(4):461-73.
31. Kellow NJ, Coughlan MT. Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation. *Nutr Rev.* 2015;73(11):737-59.
32. Khan M, Liu H, Wang J, Sun B. Inhibitory effect of phenolic compounds and plant extracts on the formation of advanced glycation end products: A comprehensive review. *Food Res Int.* 2020;130:108933.
33. Peng X, Ma J, Cheng K-W, 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(1):49-53.
34. Mildner-Szkudlarz S, Siger A, Szwengiel A, Przygoński K, Wojtowicz E, Zawirska-Wojtasiak R. Phenolic compounds reduce formation of N(ε)-(carboxymethyl) lysine and pyrazines formed by Maillard reactions in a model bread system. *Food Chem.* 2017;231:175-84.
35. Mildner-Szkudlarz S, Siger A, Szwengiel A, Bajerska J. Natural compounds from grape by-products enhance nutritive value and reduce formation of CML in model muffins. *Food Chem.* 2015;172:78-85.
36. Zhang X, Chen F, Wang M. Antioxidant and antiglycation activity of selected dietary polyphenols in a cookie model. *J Agric Food Chem.* 2014;62(7):1643-8.
37. Chen G, Madl RL, Smith JS. Inhibition of advanced glycation endproducts in cooked beef patties by cereal bran addition. *Food Control.* 2017;73:847-53.
38. Fujiwara Y, Kiyota N, Tsurushima K, Yoshitomi M, Mera K, Sakashita N, et al. Natural compounds containing a catechol group enhance the formation of Nε-(carboxymethyl)lysine of the Maillard reaction. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(7):883-91.