

Diyet Kaynaklı İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Sağlık Üzerine Etkileri

Birsen Yılmaz, Efsun Karbudak

Gazi Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik, Ankara, Türkiye

Birsen Yılmaz, Efsun Karbudak

İletişim:

Birsen Yılmaz
Gazi Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik,
Ankara, Türkiye
Tel:
E-Posta: dytbirsen@gmail.com

Gönderilme Tarihi : 22 Aralık 2016
Revizyon Tarihi : 27 Ocak 2017
Kabul Tarihi : 31 Ocak 2017

ÖZET

İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) proteinler, lipitler ve nükleik asitlerin nonenzimatik glikasyonundan endojen olarak üretilen heterojen bileşiklerdir. Fizyolojik koşullarda tüm dokularda ve vücut sıvılarında AGE'ler oluşabilmektedir. Normal metabolizmanın bir parçası olan AGE'ler, eksojen olarak da organizmaya alınabilmektedir. AGE'lerin iki ayrı mekanizmayla vücudu etkilediği açıklanmaktadır. Bu mekanizmalardan ilki, vücut proteinlerinin çapraz bağlanması, ikincisi ise AGE'lerin reseptörleri ile etkileşimidir. Araştırmacılar, AGE'lerin serum konsantrasyonu ile tip 1 ve tip 2 diyabet arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmektedir. Bu ilişki diyabetin özellikle mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, inflamasyon ve endotel disfonksiyon belirteçlerindeki artış gibi komplikasyonlarının şiddeti ve ilerlemesi ile ilgilidir. Diyabetin yanı sıra oksidatif stres, inflamasyon, obezite, hipertansiyon, polikistik over sendromu gibi birçok hastalık ve yaşlanma sürecinde AGE'lerin etkilerinden bahsedilmektedir. Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de düşük AGE içerikli diyetin, diyabetli hastalara göre sağlıklı bireylerde daha az biyokimyasal belirteci etkilediği saptanmıştır. Bu derlemede amaç, diyet kaynaklı AGE'lerin hastalıkların oluşumu ve gelişmesindeki rolleri ile sağlık üzerine muhtemel etkilerini tartışmaktır.

Anahtar sözcükler: İleri glikasyon son ürünleri, Maillard reaksiyonu, tip 2 diyabet, sağlık, beslenme

DIETARY ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS AND THEIR EFFECTS ON HEALTH

ABSTRACT

Advanced glycation end products (AGEs) produced endogenously from non-enzymatic glycation of proteins, lipids and nucleic acids are heterogeneous compounds. In physiological conditions, AGEs may occur in all tissues and body fluids. AGEs are a part of normal metabolism; also, they can be taken to organisms exogenously. AGEs affect the body through two mechanisms. The first mechanism is cross linking of body protein. The second is described as interaction of AGEs with their receptors. Researchers report that there is positive association between the serum concentration of AGEs and type 1 and type 2 diabetes. This relationship is related to the severity and progression of diabetes complications such as micro vascular and macro vascular complications with an increase in inflammation and endothelial dysfunction markers. Apart from diabetes, effects of AGEs are mentioned in many diseases such as oxidative stress, inflammation, obesity, hypertension, polycystic ovary syndrome and aging process. Although different results were obtained in the studies conducted on healthy individuals; nonetheless, it was found that a low-AGE diet has less of an effect on biochemical markers in healthy individuals compared to diabetic patients. The aim of this review is to discuss roles of dietary AGEs in formation and development of disease and possible effects of AGEs on health.

Keywords: Advanced glycation end products, Maillard reaction, Type 2 diabetes, health, nutrition

Ileri glikasyon son ürünleri (AGE); proteinler, lipitler ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan glikasyonundan endojen olarak üretilen heterojen bileşiklerdir (1). AGE'ler arasında üzerinde en çok durulan türleri N^ε-karboksimetil lizin (CML) ve metilglioksalın (MG) gibi yüksek reaktif türevleridir (2, 3). AGE oluşumu normal şartlarda yavaş işleyen bir süreçtir, ancak diyabet başta olmak üzere hiperglisemide, aterosklerozda, hiperlipidemide, inflamasyonda, böbrek yetmezliğinde ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda oluşumu ve birikimi hızlanmaktadır. AGE'ler primer etkilerinin çoğunu kollajen, lens kristalleri gibi uzun ömürlü proteinler üzerinde gösterdiklerinden yaşlanma sürecine de katkıda bulunurlar (4).

Son yıllarda işlenmiş besinlerin tüketimi önemli bir artış göstermiş, dolayısıyla diyetle alınan şeker ve yağ miktarı da artmıştır. Beslenme alışkanlıklarındaki değişimler beraberinde AGE'lere maruziyeti de artırmaktadır. İlk zamanlarda diyet yüksek AGE düzeylerinin, diyabet komplikasyonlarının gelişimi ile ilişkili olduğu, in vivo koşullarda yüksek kan glukozu düzeylerinin bir sonucu olarak AGE'lerin oluştuğu düşünülmüştür. Günümüzde ise diyetle alınan AGE'lerin insülin direnci ve diyabet gelişiminin yanı sıra birçok hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,6). Bu derlemede, diyet kaynaklı AGE'lerin tüketiminin hastalıkların oluşumu ve gelişmesindeki rolleri ile sağlık üzerine olabilecek etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

İleri glikasyon son ürünlerin oluşum mekanizması

İleri glikasyon son ürünleri, endojen olarak oluşabilirdiği gibi sigarayla veya besinlerle ekzojen olarak da meydana gelebilmektedir. Ekzojen olarak oluşan AGE'ler besinlerin içerdikleri protein, yağ ve karbonhidrat içeriğinden etkilenmektedir. Besinlere uygulanan ısı işlemler de AGE'lerin oluşumunda önemlidir (7). Kavurma, fırında kızartma gibi yüksek ısı işlem görmüş yüksek yağ içerikli et ürünlerinin AGE içeriği, uzun süre kaynatma işlemi uygulanmış karbonhidratlı besinlere göre daha yüksektir (1,8). Bu besinler, üretim sürecinde (özellikle ısı işlem basamağında) Maillard reaksiyonuna maruz kalmakta ve bu esmerleşme reaksiyonları depolama sürecinde de devam etmektedir. AGE'ler, Maillard reaksiyonunun ürünleridir. Bu ürünler, besindeki şekerlerin karbonil grubu ile proteinin serbest amino grubunun Schiff bazı oluşturmasıyla başlamaktadır (5). Schiff bazı oluşumu saatler içerisinde gerçekleşmekte ve sonrasında günler içerisinde Amadori ürünlerine dönüşmektedir. Amadori ürünleri ise daha sonra dikarbonil bileşiklerine ve sonrasında da haftalar içerisinde AGE'lere dönüşmektedir. Amadori ürünlerinin oluşumuna kadar olan reaksiyonlar geri dönüşümlü iken, daha sonraki evreler geri dönüşümsüzdür (9).

İleri glikasyon son ürünlerinin endojen oluşumunda birincil mekanizma, glikasyon reaksiyonları yoluyla fizyolojik koşullar altında tüm dokularda ve vücut sıvılarında oluşumudur. Fizyolojik olarak üretilen AGE'ler, besinlere göre daha düşük sıcaklıklarda oluşurlar. Bu nedenle daha az çeşitlilik söz konusudur. Endojen glikasyon hemoglobin varyantı HbA1c'nin tanımlanması ile ilk defa gösterilmiştir. Fizyolojik olarak oluşan AGE'ler lipitler, proteinler ve nükleotidlerle birlikte glukoz, oksoaldehitler ve diğer sakkarit türevlerinin enzimatik olmayan reaksiyonu sonucu oluşanlar olarak tanımlanmıştır. Glukoz, en yavaş glikasyon hızına sahipken, hücre içinde bulunan glukoz-6-fosfat ve fruktoz gibi karbonhidratlar daha hızlı bir şekilde AGE'leri sentezlerler (7,10). AGE'lerin oluşumunda bir diğer önemli mekanizma polyol yolağıdır. Diyabete bağlı olarak ortaya çıkan yüksek miktarda glukozun bir kısmı önce sorbitole, sonrasında ise bir AGE ara ürünü olan 3-deoksi-glukozon'a dönüşüp AGE oluşumuna katılmaktadır (7,11).

Fizyolojik koşullarda AGE'lerin oluşumunda dört yolak tanımlanmıştır. Bunlarda ilki; monosakkarit oto-oksidasyonu (oto-oksidasyon glikosilasyon) veya bir proteine bağlanmamış sakkaritlerin bozulması; ikincisi, Schiff bazın parçalanması; üçüncüsü, fruktozamin bozulması ve sonuncusu da glikolitik ara ürünler ve lipit peroksidasyonunun ayrışmasından oluşan α , β -dikarbonil bileşikleridir (7,12).

İleri glikasyon son ürünlerin emilimi ve biyoyararlılığı

İlk başlarda yapılan hayvan çalışmalarında, Maillard reaksiyon ürünlerinin kısmen emildiği rapor edilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı Maillard reaksiyon ürünleri, yüksek molekül ağırlıklı Maillard reaksiyon ürünlerine göre daha yüksek oranlarda emilmektedir. İnsanlarda, nonspesifik Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ölçülen dolaşımdaki AGE'lerin yaklaşık %10'unun dışarıdan alınan AGE'lerin emilimi sonucu olduğu tahmin edilmektedir (13). Düşük molekül ağırlıklı AGE ürünleri serbest bırakılmadan önce, yüksek molekül ağırlıklı AGE'lerin bağırsak proteazları tarafından bozulmuş olması gerekmektedir (14,15). Yüksek ve düşük molekül ağırlıklı AGE'ler farklı emilim hızına sahip olup yüksek molekül ağırlıklı AGE'lerin emilim hızı, düşük moleküllü ağırlıklı AGE'lere göre daha yavaştır (5).

Ratlarda intravenöz enjeksiyondan sonra CML ve N^ε-karboksietillizin (CEL)'in in vivo dağılımı, karaciğerde geçici bir birikim göstermekte ve bu moleküller bazı spesifik karaciğer proteinlerine karşı yüksek afiniteye sahip olmaktadır. ¹⁴C etiketli AGE çalışmasında, emilen AGE'lerin %60'ının 72 saat sonra böbrek ve karaciğerde bağlandığı,

ancak radyoaktivitenin aynı zamanda akciğer, kalp ve dalakta gözlemlendiği ifade edilmiştir (16). Hayvan çalışmalarında, diyetin AGE içeriği ile doku ve serum AGE'lerinin seviyeleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (17,18).

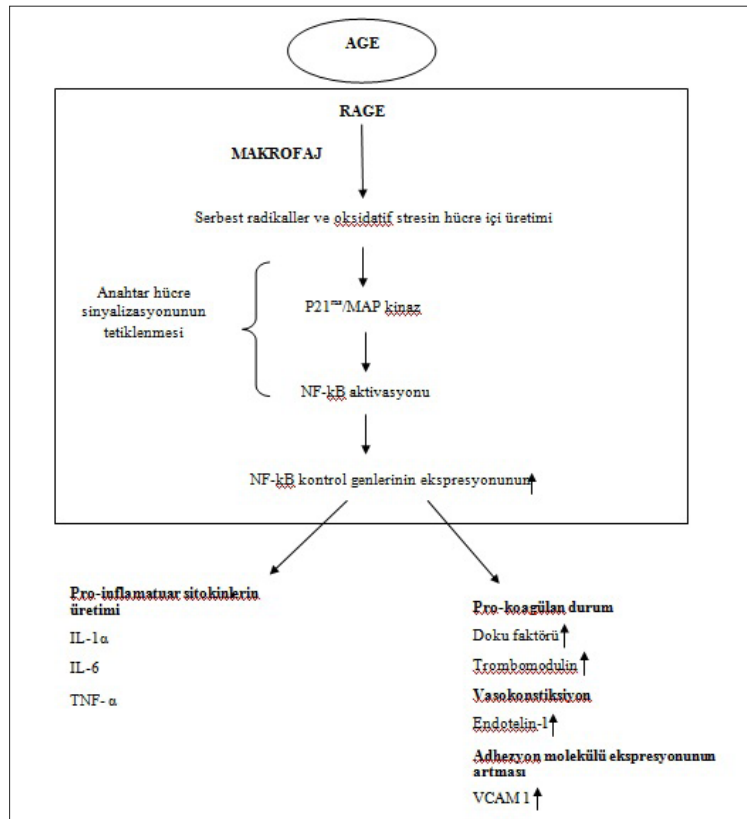
Düşük molekül ağırlıklı AGE'ler hızlı bir şekilde emildiğinden dolayı hâlihazırda glomerüler filtrasyon ile temizlenmekte ve nispeten kısa yarılanma ömrü ile atılmaktadır (19). AGE'lerin renal atımının sağlıklı bireylerde emilen miktarın yaklaşık %30'u olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran böbrek hastalarında %5'e kadar düşmektedir. Sağlıklı adolesanlarda, düşük veya yüksek oranda CML içeren bir diyetten sonra idrar atım oranlarının sırasıyla diyet alımının %24'ü ve %15'i kadar olduğu rapor edilmiştir (20). Yetişkin bireyler üzerinde yapılan çalışmalar, diyet kaynaklı AGE'lerin yaklaşık %10'unun emildiğini, emilen AGE'lerin 2/3'ünün vücutta kaldığını, 1/3'ünün ise sindirimden sonraki üç gün içinde idrarla birlikte atıldığını göstermektedir (7).

Böbrek fonksiyonlarında meydana gelen herhangi bir bozulma AGE'lerin birikimine yol açmaktadır. Bu durum ise endotel bozukluğa ve dolayısıyla vasküler hastalıklara neden olabilmektedir. In vitro çalışmalar, insülin reseptör substrat (IRS) ve fosfatidil-inositol-3-OH kinaz (PI3 kinaz)

yolağı vasıtasıyla plazmadan AGE'lerin eliminasyonuna katkı sağladığını savunmaktadır. Bu yolağın damar koruyucu olduğu, adipositlerde ve iskelet kasında insülin aracılı glukoz taşınmasını kolaylaştırmanın yanı sıra nitrik oksitte bir artışa yol açtığı düşünülmektedir.

İleri glikasyon son ürünlerinin etki mekanizmaları ve reseptörleri

İleri glikasyon son ürünleri iki ayrı mekanizma ile vücudu etkilemektedir. Bu mekanizmalardan ilki, vücut proteinlerinin çapraz bağlanması veya yapısal deformasyonudur (Şekil 1) (9). Vücut proteinlerinin çapraz bağlanması veya yapısal deformasyonu, diyabette ve diyabete eşlik eden hastalıklarda endojen AGE'lerin üretiminin artışıyla ilişkilidir. AGE'lerin etki mekanizmalarından bir diğeri ise AGE-duyarlı reseptörler yoluyla gerçekleşmektedir (9). AGE'lerin bazı hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanması sonucunda sinyal yollarını aktive ederek çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin sentezine ve salınımına yol açılmasıyla pek çok metabolik değişikliklere neden olmaktadır (7,21). AGE'lerin bağlandığı reseptörler, ileri glikasyon son ürün reseptörleri (RAGE), çöpçü reseptörler (Class A, CD36, Class B tip1, LOX-1, FEEL-1, FEEL-2), oligosakkaril transferaz-48 (AGE-R1), AGE-R2 ve Galektin-3



Şekil 1. AGE-RAGE etkileşimi ve NF-κB aktivasyonu sonucu oluşan değişiklikler (Singh, R. Et al., 2001 makalesinden alınmıştır.)

(AGE-R3)'dür. Bu reseptörler içerisinde üzerinde en çok durulanı immunglobulin G süper ailesinin bir üyesi olan RAGE'dir. Başlıca mononükleer fagositler, endotel hücresi, düz kas hücresi ve astrositlerde bulunur, ancak normal damar ve dokularda çok az eksprese edilirler. RAGE, AGE'ler dışında inflamatuvar sitokinler, amfoterin, amiloid- β ve diğer fibriler proteinler ile uyarılabilir. RAGE ekspresyonu diyabet ve inflamasyonda artmaktadır (11).

İleri glikasyon son ürün reseptörünün bir radikal temizleyici ve hücre içi sinyal aracı olarak hareket ettiği düşünülmektedir. In vitro çalışmalar, makrofajlar ve mikroglia üzerinde AGE-RAGE bağlanmasının oksidatif strese ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) transkripsiyonunun aktivasyonuna yol açtığını göstermiştir (7). Aynı zamanda AGE'nin RAGE'ye bağlanması sonucunda NAD(P)H oksidaz, p21ras proteinleri, mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPKs), hücre dışı sinyal ile regüle edilen kinaz 1/2, p38, Cdc42 ve Rac gibi GTPazların hücre içi sinyal yollarını uyarması NF- κ B'yi aktive eder. NF- κ B'nin aktivasyonu ise inflamatuvar sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve çeşitli mediyatörlerin ekspresyonunu sağlar. NF κ B'nin aktivasyonu ile çöpçü reseptörler, AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3 reseptörleri de AGE'leri bağlar ancak RAGE gibi sinyal iletimi başlatmaz ve AGE'lerin detoksifikasyonu ve klirensini sağlar (11,22).

Nükleer faktör kappa B endotelin-1, doku faktörü ve trombomodülün için gen transkripsiyonunu modüle eden serbest bir radikal duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. Bu faktör aynı zamanda, glutasyon, C vitamini ve nitrik oksitte bir azalma ile birlikte, AGE tarafından tetiklenen antioksidan tükenmesi durumları ile bağlantılıdır. Vasküler disfonksiyonu açıklamak için AGE'yi de içeren iki görüş öne sürülmüştür. Hücrel aktivasyon ve inflamasyon ile sonuçlanan bir AGE-RAGE etkileşimi başlangıcını, kronik inflamasyon ve hızlanmış ateroskleroza yol açan aterosklerozda lipoprotein birikimi takip eder. Hipertansiyon genellikle asemptomatik olup diyastolik kalp yetmezliği gelişimi başta olmak üzere kalp yetmezliğinin gelişimi için daha yüksek risk ile ilişkilidir. Diyastolik kalp yetmezliğinin altta yatan nedenleriyle ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüş ve genellikle hücre dışı matris içinde kollajen modifikasyonlarına neden olabilen, artan miyokardiyal sertlik ile ilişkilendirilmiştir. Kollajenin önemli bir modifikasyonu, AGE oluşumu ile çapraz bağlanmasını artırmaktadır. AGE'lerin birikimi glikasyon, glikoksidasyon, lipoksidasyon veya karbonil bileşiklerinin üretimi yoluyla meydana gelen karbonil bir stres durumudur. Özellikle diyabet ve üremide gözlenmektedir. AGE'lerin birikimi, ateroskleroza ve vasküler disfonksiyonu hızlandırmada önemli bir rol oynamaktadır (7,23).

Diyetsel ileri glikasyon son ürünleri ve sağlık üzerine etkileri

Besin kaynaklı AGE'lerin sağlık üzerine etkileri hem hayvan modellerinde hem de insan çalışmalarında sıklıkla üzerinde durulan konulardan biri olmuştur. Diyabet başta olmak üzere endotel disfonksiyon, hipertansiyon, polikistik over sendromu gibi birçok hastalık ve yaşlanma sürecinde AGE'lerin etkileri araştırılmıştır.

Hayvan çalışmaları

Kemirgenlerde, AGE içeriği yüksek diyetler ile tip 1 ve tip 2 diyabet gelişimi, diyabetin komplikasyonları arasındaki ilişki gözlenmiştir. Tip 1 diyabetli kemirgenlere, uzun süreli olarak düşük AGE içerikli diyet verilmiş ve fare yavrularında (obez olmayan) tip 1 diyabetin önlenildiği gösterilmiştir (17). AGE içeriği yüksek diyetle beslenen ratlarda, insülin salınımının bozulduğu ve β -hücre ölümünün gerçekleştiği rapor edilmiştir (24). Streptozotosin ile tedavi edilen diyabetik Wistar ratlarına, 11 hafta boyunca glikolize kazein ve soya proteini (lizin kalıntıları yüksek derecede modifiye edilmiş) verilmiş ve sonuçta oksidatif stresi etkilemediği saptanmıştır (25). Farelere verilen yağ ve AGE içeriği yüksek bir diyetin insülin direncini ve tip 2 diyabeti tetiklediği gösterilmiştir (26). AGE içeriği düşük bir diyetle uzun süre beslenen tip 2 diyabetli farelerin insülin duyarlılığının da olumlu yönde etkilendiği bildirilmiştir. Diğer taraftan AGE içeriği yüksek ancak standart yağ içeriğine sahip bir diyet verildiğinde benzer etkilerin görülmediği gözlenmiştir. Tüm bu veriler, en tehlikeli diyet şeklinin AGE ve yağ içeriği yüksek diyetler olduğu görüşünde birleşmektedir (18).

Bazı çalışmalar, MG-modifiye sığır serum albümini kullanarak insülin direnci ve oksidatif stres gelişimine odaklanmıştır. Altı ay boyunca MG-modifiye sığır serum albümini verilen farelerde, oksidatif stres belirteçleri ile MG-modifiye sığır serum albümini suplementasyonu arasında nedensel bir ilişki saptanmıştır (27). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, MG-sığır serum albümin suplementasyonu alan farelerde dört nesil boyunca insülin direncinin devam ettiği rapor edilmiştir (28).

Diyabet komplikasyonlarıyla ilgili olarak böbrek hastalıklarının gelişiminde AGE'lerin rolü birçok farklı hayvan modelleri kullanılarak araştırılmıştır. Diyabetik fare modellerinde, diyabetik nefropatinin gelişiminde düşük AGE içeren diyetlerin koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (5).

Diyetin AGE içeriği ile hayvanlarda sağlık üzerine etkileri hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. AGE'lerin biyo-kinetik ve biyolojik etkilerinin aydınlatılması için hayvan modellerinde daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

İnsan çalışmaları

Diyabetik hastalarda AGE'lerin etkileri

Epidemiyolojik çalışmalarda, AGE'lerin serum konsantrasyonu ile tip 1 ve tip 2 diyabet arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu ilişki diyabetin özellikle mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, inflamasyon ve endotel disfonksiyon belirteçlerindeki artış gibi komplikasyonlarının şiddeti ve ilerlemesi ile ilgilidir (5,29,30). Birçok çalışmada bu ilişki kabul edilse de tüm çalışmalar aynı fikirde değildir (31). Diyetsel AGE'ler, vücutta AGE yüküne katkı sağlamakla birlikte diyet AGE alımı ve serum konsantrasyonu arasında ilişki vardır. Diyetsel AGE'ler aynı zamanda, diyabet için risk faktörü olarak değerlendirilen inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri ile de ilişkilidir (32). AGE'lerin tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında olumsuz etkilerini araştıran ilk çalışma, iki haftalık çapraz çalışma ve altı haftalık paralel çalışma olmak üzere iki kısımda gerçekleştirilmiştir. Her iki çalışmada da AGE içeriği düşük diyetle yüksek olana göre inflamasyon belirteçlerinde bir azalma saptanmıştır (33).

Tip 2 diyabet hastalarına dört ay boyunca AGE'lerden kısıtlı diyet verildiğinde inflamasyon belirteçleri ve leptin plazma konsantrasyonlarında azalma, insülin duyarlılığı ve adiponektin seviyelerinde ise artma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca AGE içeriği düşük bir diyetin AGE-R1 ve sir-tuin-1 ekspresyonunu artırdığı, periferik mononükleer kan hücrelerindeki RAGE ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. AGE içeriği yüksek bir öğün sonrası tip 2 diyabet hastalarında leptin ve adiponektin seviyelerindeki değişiklikler rapor edilmiştir. Leptin ve adiponektin, enerji metabolizması ve iştah ile ilişkili olup yağ dokusundan salınan önemli hormonlar olduğundan, leptin/adiponektin oranındaki değişikliklerin AGE metabolizmasıyla olası bir ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir (5,34).

Leptin ve adiponektinin kısa süreli regülasyonu, uzun süreli regülasyonundan farklıdır. Oksidatif stres durumunda, AGE içeriği yüksek bir diyetin adipokin sekresyonunda azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin, insülin duyarlılığında postprandiyal bir değişimi yansıttığı düşünülebilir. AGE içeriği yüksek bir diyet, düşük bir diyete göre endotel disfonksiyon belirteçlerini artırmakta ve vasküler fonksiyonun bozulmasını tetiklemektedir (5).

Böbrek hastalarında AGE'lerin etkileri

Epidemiyolojik çalışmalarda, AGE'lerin serum konsantrasyonları hem diyabetik hem diyabetik olmayan böbrek hastalarında pozitif ilişkili bulunmuştur (35,36). Diyetsel AGE'ler, böbrek hastalarında aynı zamanda serum AGE konsantrasyonları ile de ilişkilidir. Böbrek hastalarında AGE'lerin birikiminin, AGE'lerin renal klirensinde azalmanın yanı sıra endojen AGE üretimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Böbrek hastalarında yapılan müdahale

çalışmalarında, dört hafta boyunca uygulanan AGE içeriği düşük diyetin AGE yükünü, inflamatuvar belirteçleri ve oksidatif stresi azalttığı saptanmıştır (37,38). AGE'den kısıtlı diyetin, AGE-R1'in periferik mononükleer kan hücrelerinin (PBMC) ekspresyonunu artırırken, RAGE'nin PBMC ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır. Aynı diyeti alan sağlıklı kontrol grubunda ise hem RAGE hem de AGE-R1 ekspresyonu azalmıştır. AGE-R1'in AGE metabolizmasındaki rolü düşünüldüğünde, böbrek hastalarındaki AGE-R1 seviyelerinin bastırılması yüksek AGE yükünün bir sonucu olarak down-regülasyonu olduğu düşünülebilmektedir (38).

Yaşlanmada AGE'lerin etkileri

Doğal yaşlanma sürecinde, organizmada AGE'lerin birikimleri ve reseptörleri ile etkileşimleri diyabette olduğu gibi hücre ve dokulara zarar veren en önemli etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Buna göre doğal yaşlanma sürecinde glikasyon ile yapıları değişen proteinler ve lipitler başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok dokuda hasara neden olmaktadır (4).

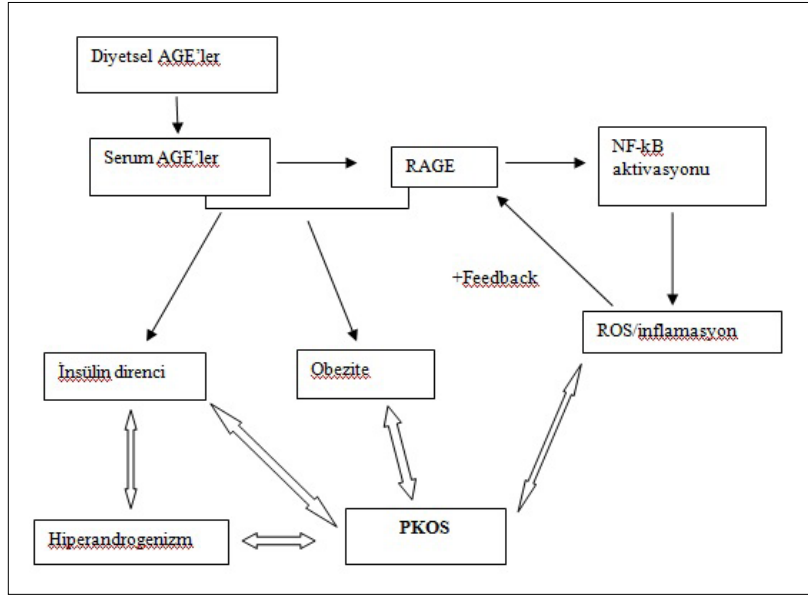
Organizmadan AGE'lerin temizlenmesi için bir reseptör sistemi (AGEs-reseptör kompleksi) bulunmaktadır. AGE'lerin metabolizması sonucu oluşan parçalanma ürünleri böbrekler yoluyla uzaklaştırılırlar. Yaşlanma ile birlikte böbrek fonksiyonlarında azalma meydana geldiğinden AGE'lerin parçalanma ürünleri artar ve geri dönüşümsüz bir şekilde böbrek başta olmak üzere birçok organın bozulmasına neden olurlar (39).

Yaşlanma, artmış oksidatif stres ve AGE oluşumu ile ilişkili bir süreçtir. Yaşam boyunca AGE'lerin kısıtlanması oksidatif stres oluşumunu ve AGE birikimini azaltmaktadır. Bu durum RAGE ve p66 baskılanması ile ilişkili olup farelerde yaşam süresinin artması ile sonuçlanmaktadır. AGE'den zengin diyetlerin kısıtlanması, yaşla ilişkili hastalıkların önlenmesinde yeni bir terapötik yöntem olarak düşünülebilmektedir (40).

Polikistik over sendromlu hastalarda AGE'lerin etkileri

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik hastalıktır. PKOS, hiperandrojenizm, çok sayıda kist içeren yumurtalıklar, oligomenore hatta amenore ile karakterizedir (41).

PKOS'lu kadınların kan dolaşımındaki AGE seviyelerinde ve yumurtalıktaki AGE'lerin RAGE gibi proinflamatuvar reseptörlerinin ekspresyonunda bir artış olduğu gösterilmiştir (42). Diğer taraftan, AGE'ler için çözünebilir reseptör (sRAGE) olarak adlandırılan koruyucu anti-inflamatuvar sRAGE'lerin yüksek seviyeleri, AGE'lere karşı koruma ile ilişkilidir (43).



Şekil 2. Polikistik over sendromunda AGE'lerin olası rolleri (Garg & Merhi, 2015 makalesinden alınmıştır.)

PKOS'lu hastalarda AGE içeriği düşük diyetin, oksidatif stres belirteçlerini azaltmasının yanı sıra hormonal ve metabolik profili olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (44). Dişi ratlarda yapılan başka bir çalışmada, AGE içeriği yüksek diyetin, glukoz, insülin ve testesteron seviyelerini yükselttiği saptanmıştır (45). AGE'lerin PKOS'ta olası mekanizmaları Şekil 2'de gösterilmiştir (46).

Çalışmalar, AGE'lerin PKOS üzerinde olumsuz etkisi olduğunu gösterse de mekanizmalarının ve düşük AGE içerikli diyetlerin hormonal denge üzerindeki etkilerinin tam anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sağlıklı bireylerde AGE'lerin etkileri

Sağlıklı bireylerde serum AGE konsantrasyonu yaş, insülin direnci, oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar ile pozitif ilişkilidir (5). Serum AGE konsantrasyonu ile sağlıklı bireylerde hastalık risk faktörleri arasındaki ilişki, diyabet ve kardiyovasküler hastalık etyopatogenesinde AGE'lerin olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir. AGE içeriği yüksek diyetle beslenen sağlıklı bireylerin serum AGE seviyeleri, AGE içeriği düşük diyetle beslenen sağlıklı bireylere göre daha yüksektir (38,47). Yapılan bir çalışmada, vejetaryenlerin plazma AGE seviyelerinin, geleneksel-karışık Batı diyeti tüketenlere göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. ELİSA sonuçlarından elde edilen veriler göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmadan elde edilen sonuçlar beklenenden farklı olsa da kullanılan analitik veri tabanlarının farklı olmasından kaynaklandığı görüşü vardır (2,<48). Bir diğer ilginç bulgu, çocuklarda insülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyona rağmen plazma AGE konsantrasyonu ile

obezitenin ters ilişkili olduğudur (49). Bu çalışmaya benzer olarak yetişkinlerde yapılan bir çalışmada da AGE ile yağ kütlesi ters ilişkili bulunmuştur. Bu durumun AGE'lerin adipoz dokuda birikmeleri ve tekrar adipoz dokuda metabolize olmalarından kaynaklı olabileceği bildirilmektedir (5).

Yapılan müdahale çalışmalarında, düşük AGE içerikli diyetin sağlıklı bireylerde, diyabetli hastalara göre daha az biyokimyasal belirteci etkilediği saptanmıştır (34). Böbrek hastaları ile sağlıklı bireylerin karşılaştırdığı bir çalışmada dört hafta boyunca tüm bireylere düşük AGE içerikli diyet verilmiştir. Çalışmanın sonunda, diyetin oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri üzerinde benzer olumlu etkileri olduğu ifade edilmiştir (38).

Sonuç

Birçok farklı yolak endojen ve ekzojen kaynaklı AGE'lerin oluşumuna neden olabilmektedir. Bazı yollar kompleks olmakla birlikte henüz tam olarak açıklanamayan yollar da mevcuttur. Bu da beraberinde farklı türde AGE bileşiklerinin oluşumuna yol açtığını düşündürmektedir. Oluşan AGE bileşiklerinin biyolojik etkilerinin araştırılması ve alım miktarlarının ölçülmesi ile ilgili literatürde bir takım karışıklıklar mevcuttur.

Besinlerde bulunan AGE'ler ve beslenme ile ilişkili hastalıklar, son yıllarda üzerinde sıklıkla durulan araştırma konularından olmuştur. Ancak AGE'lerin biyolojik etkilerini ve diyabet başta olmak üzere hastalıklarla ilişkisini daha iyi anlayabilmek için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Goldberg T, Cai W, Peppas M, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1287-91.
- 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: 911-6.
- Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 84: 489-97.
- Arı N. Yaşlanmada Crosslinkage Teorisi: İlerlemiş Glikasyon Son Ürünlerinin (AGEs) Rolü. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 12-5.
- Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2013; 60: 10-37.
- Vlassara H, Striker GE. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 526-39.
- Sharma C, Kaur A, Thind SS, et al. Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol* 2015; 52: 7561-76.
- Uribarri J, Cai W, Sandu O, et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1043: 461-6.
- Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-46.
- Ahmed N, Luthen R, Haussinger D, et al. Increased protein glycation in cirrhosis and therapeutic strategies to prevent it. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1043: 718-24.
- Parmaksız İ. Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Marmara Medical Journal* 2011; 24: 141-8.
- Ahmed N, Argirov OK, Minhas HS, et al. Assay of advanced glycation endproducts (AGEs): surveying AGEs by chromatographic assay with derivatization by 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl-carbamate and application to Nepsilon-carboxymethyl-lysine- and Nepsilon-(1-carboxyethyl)lysine-modified albumin. *Biochem J* 2002;364: 1-14.
- Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94: 6474-9.
- Delgado-Andrade C, Seiquer I, Garcia MM, et al. Increased Maillard reaction products intake reduces phosphorus digestibility in male adolescents. *Nutrition* 2011; 27: 86-91.
- Garcia MM, Seiquer I, Delgado-Andrade C, et al. Intake of Maillard reaction products reduces iron bioavailability in male adolescents. *Molecular nutrition & food research* 2009; 53: 1551-60.
- He C, Sabol J, Mitsuhashi T, et al. Dietary glycotoxins: inhibition of reactive products by aminoguanidine facilitates renal clearance and reduces tissue sequestration. *Diabetes* 1999; 48: 1308-15.
- Peppas M, He C, Hattori M, et al. Fetal or neonatal low-glycotoxin environment prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2003; 52: 1441-8.
- Hofmann SM, Dong HJ, Li Z, et al. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes* 2002; 51: 2082-9.
- Bergmann R, Helling R, Heichert C, et al. Radio fluorination and positron emission tomography (PET) as a new approach to study the in vivo distribution and elimination of the advanced glycation endproducts N epsilon-carboxymethyllysine (CML) and N epsilon-carboxyethyllysine (CEL). *Die Nahrung* 2001; 45: 182-8.
- Delgado-Andrade C, Tessier FJ, Niquet-Leridon C, et al. Study of the urinary and faecal excretion of Nepsilon-carboxymethyllysine in young human volunteers. *Amino acids* 2012; 43: 595-602.
- Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114: 597-605.
- Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clin Biochem* 2005; 38: 103-15.
- Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *European journal of heart failure* 2007; 9: 1146-55.
- Coughlan MT, Yap FY, Tong DC, et al. Advanced glycation end products are direct modulators of beta-cell function. *Diabetes* 2011;60: 2523-32.
- Chuyen NV, Arai H, Nakanishi T, et al. Are food advanced glycation end products toxic in biological systems? *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1043: 467-73.
- Sandu O, Song K, Cai W, et al. Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotxin intake. *Diabetes* 2005; 54: 2314-9.
- 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: 327-36.
- Cai W, Ramdas M, Zhu L, et al. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 15888-93.
- Hwang JS, Shin CH, Yang SW. Clinical implications of N epsilon-(carboxymethyl)lysine, advanced glycation end product, in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:263-7.
- Aso Y, Inukai T, Tayama K, et al. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2000; 37: 87-92.
- Busch M, Franke S, Wolf G, et al. The advanced glycation end product N(epsilon)-carboxymethyllysine is not a predictor of cardiovascular events and renal outcomes in patients with type 2 diabetic kidney disease and hypertension. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006; 48: 571-9.
- Chao PC, Huang CN, Hsu CC, et al. Association of dietary AGEs with circulating AGEs, glycated LDL, IL-1alpha and MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. *Eur J Nutr* 2010; 49: 429-34.
- Vlassara H, Cai W, Crandall J, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99: 15596-601.
- Uribarri J, Cai W, Ramdas M, et al. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care* 2011; 34: 1610-6.
- Kratochvilova M, Zakiyanov O, Kalousova M, et al. Associations of serum levels of advanced glycation end products with nutrition markers and anemia in patients with chronic kidney disease. *Renal failure* 2011; 33: 131-7.
- Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Positive association of serum levels of advanced glycation end products and high mobility group box-1 with asymmetric dimethylarginine in nondiabetic chronic kidney disease patients. *Metabolism: clinical and experimental* 2009; 58: 1624-8.
- Peppas M, Uribarri J, Cai W, et al. Glycoxidation and inflammation in renal failure patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004; 43: 690-5.

38. Vlassara H, Cai W, Goodman S, et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; 94: 4483-91.
39. Suji G, Sivakami S. Glucose, glycation and aging. *Biogerontology* 2004; 5: 365-73.
40. Cai W, He JC, Zhu L, et al. Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotxin diet: association with increased AGER1 expression. *The American journal of pathology* 2007; 170: 1893-902.
41. Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. *J Midwifery Womens Health* 2012;57:221-30.
42. 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. *Histochem Cell Biol* 2007; 127: 581-9.
43. Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: From basic mechanisms to clinical implications. *Atherosclerosis* 2008; 196: 9-21.
44. 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 (Athens)* 2014; 13: 65-73.
45. Chatzigeorgiou A, Kandarakis E, Piperi C, et al. Dietary glycotoxins affect scavenger receptor expression and the hormonal profile of female rats. *J Endocrinol* 2013; 218: 331-7.
46. Garg D, Merhi Z. Advanced Glycation End Products: Link between Diet and Ovulatory Dysfunction in PCOS? *Nutrients* 2015;7:10129-44.
47. Uribarri J, Cai W, Peppas M, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 427-33.
48. Krajcovicova-Kudlackova M, Sebekova K, Schinzel R, et al. Advanced glycation end products and nutrition. *Physiol Res* 2002; 51: 313-6.
49. Sebekova K, Somoza V, Jarcuskova M, et al. Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *Int J Pediatr Obes* 2009; 4: 112-8.