

## İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Böbrek Hastalıkları

Advanced Glycation End Products and Kidney Diseases

Yağmur DEMİREL<sup>1</sup>, Hilal YILDIRAN<sup>2</sup>

### ÖZET

İleri glikasyon son ürünleri (AGE) karbonhidratların karbonil grubu ve amino asitlerin serbest amino gruplarının bir araya gelmesi ile maillard reaksiyonu sonucunda oluşan ürünlerdir. AGE oluşumu oldukça karmaşık bir süreçtir ve bu süreçte sadece karbonhidratlar ve amino asitler yer almamaktadır. Oksidatif stres ve karbonil stres gibi birçok faktör AGE oluşumunu tetiklemektedir. AGE oluşum süreci yavaş ilerler. AGE oluşum sürecinde dokuların protein yapısına zarar verir.

AGE metabolizmasında böbreklerin yeri oldukça önemlidir. AGE'lerin serum seviyesini sabit tutulması ve vücuttan uzaklaştırılmasında böbrekler görev almaktadır. Böbrekte kaynaklanan herhangi bir bozukluk veya herhangi bir hasar AGE seviyelerinde artışa neden olmakta ve serum AGE seviyesindeki artışa bağlı olarak üremik komplikasyonlar görülebilmektedir. İlerleyen böbrek yetmezliğinde AGE seviyesi gittikçe artmakta ve böbrek fonksiyonlarının daha da azalmasına neden olarak kısır bir döngü oluşmaktadır. Diyaliz ve böbrek transplantasyonu ise serum AGE seviyelerini azaltan tedavilerdir.

**Anahtar Kelimeler:** İleri Glikasyon Son Ürünleri, Beslenme, Böbrek Hastalıkları

### ABSTRACT

Advanced glycation end products (AGE) are products resulting from the maillard reaction with the combination of the carbonyl group of carbohydrates and free amino groups of amino acids. AGE formation is a very complex process and in this process only carbohydrates and amino acids are not included. Many factors such as oxidative stress and carbonyl stress trigger the formation of AGE. AGE formation process progresses slowly. AGE formation process damages the protein structure of tissues.

The role of the kidneys in AGE metabolism is very important. The kidneys are responsible for keeping the serum level of AGEs constant and removing them from the body. Any damage or damage to the kidneys leads to an increase in AGE levels and uremic complications can occur due to the increase in serum AGE level. In progressive renal failure, the level of AGE increases steadily and a vicious cycle occurs, leading to a further decline in renal function. Dialysis and kidney transplantation are treatments that reduce serum AGE levels.

**Keywords:** Advanced Glycation End Products, Nutrition, Renal Diseases

<sup>1</sup>Arş. Gör. İstanbul Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu

<sup>2</sup>Doç. Dr. Ankara Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

## GİRİŞ VE AMAÇ

Maillard tarafından 1912 yılında ileri glikasyon son ürünleri (AGE), ilk kez “kahverengileşme reaksiyonu” olarak tanımlanmıştır. AGE karmaşık ve sıralı enzimatik olmayan reaksiyon ürünleridir. AGE; proteinler, lipoproteinler veya nükleik asitlerin serbest amino grupları ile indirgeyici şekerlerin karbonil gruplarının non-enzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiktir.<sup>2</sup> Bu reaksiyon, farklı aşamalarda yavaş yavaş ilerleyerek moleküler düzeyde değişikliklere neden olmaktadır. AGE, fizyolojik koşullar altında oluşmakta ve biyolojik yaşın artmasıyla birlikte oluşumu artmaktadır.<sup>3</sup>

Pek çok hastalık patafizyolojisinde AGE'in gelişimi söz konusudur ve hastalığın prognozu üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir. AGE oluşumunun diyabetik komplikasyon gelişimi üzerinde önemli bir yeri olduğu gösterilmiş, üremik hastalarda plazma seviyelerinde belirgin bir şekilde artış görülmüştür.<sup>4</sup> AGE'nin nörodejeneratif hastalıklarda sinir dokularında biriktiği belirlenmiş ve kronik pulmoner hastalıklarında da plazma seviyelerinin arttığı gözlenmiştir.<sup>5</sup>

### 1. AGE'lerin Genel Özellikleri

AGE'ler hem plazma hem de dokularda proteinlerin yapısını değiştirebilen heterojen bir gruptur. Birçok AGE'nin yapısı henüz bilinmemektedir. Ancak bazı AGE'nin yapısı çalışmalar sonucunda belirlenmiştir. En iyi bilinen AGE; pentosidin, N-karboksimetillisin (CML), N-karboksietillisin (CEL), glioksalisin dimer (GOLD), metilgliksal lizin dimeri (KÜF), imidazolun (3-deoksiglukozon-argininimidazolun), ve pirralindir.<sup>6</sup> Sarı- kahverengi pigmentasyona sahiptirler. Bazı AGE floresan ve çapraz bağlanma özelliği gösterirken bazıları floresan özelliği göstermez ve çapraz bağlanma yeteneğine sahip değildirler.<sup>2</sup>

AGE'nin üretimi uzun vadeli protein dejenerasyonuna ve biyolojik yaşlanmaya bağlıdır. Hücre dokularındaki matriste

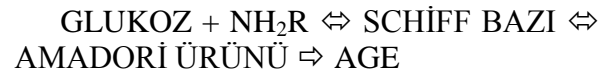
birikebilirler. Kıkırdak gibi uzun ömürlü proteinler AGE oluşumuna daha yatkındır. Proteinlerdeki lizin, histidin, arginin amino asitleri glikasyona daha hassastırlar.<sup>7</sup>

AGE'nin ömrü olduğu proteinin ömrüyle belirlenir. Kıkırdak gibi dokularda biriken AGE'ler çok uzun ömürlüdür.<sup>8</sup> Kısa ömürlü AGE ise protein yapısının ömrü bitince böbreklerden süzülerek atılırlar. AGE'nin %35-90'ı böbrekler tarafından atılmaktadır. Böbrekte oluşan hasar AGE'nin birikimine neden olmaktadır.<sup>9</sup>

### 1.1 AGE'lerin Oluşum Mekanizması

AGE klasik maillard ürünleri olarak tanımlanmasına rağmen aslında AGE'nin oluşumunda daha karmaşık bir süreç vardır.<sup>10</sup> İndirgeyici karbonhidratlar herhangi bir enzim tarafından katalizlenmeden, proteinler ile tepkimeye girebilirler ki bu durum enzimatik olmayan glikasyondur.<sup>11</sup> Tepkimenin hızı, ortamdaki indirgeyici karbonhidrat ile serbest amino grubunun konsantrasyonuna ve ortamın sıcaklığına bağlıdır.<sup>7</sup>

Glikasyon tepkimesinin ilk basamağı; indirgeyici bir şekerin karbonil grubu ile proteinlerdeki yan zincir olan ε- amino grubunun reaksiyonudur. Tepkimede su çıkması ile “Schiff bazı” ara ürünü oluşur. Bu ara ürünün oluşması kandaki glikoz konsantrasyonuna bağlıdır. Daha sonra bu glikatlanmış protein yapıları Amadori ürünlerine dönüşür (Şekil 1).<sup>12</sup>



Şekil 1. Age oluşumu<sup>2</sup>

Amadori ürünlerinin oluşumundan sonra haftalar veya aylar boyunca glikoz konsantrasyonundan bağımsız olarak yoğunlaşma, dehidrasyon ve parçalanma reaksiyonlarıyla AGE ortaya çıkmaktadır.<sup>12</sup> Hem hücre içi hem de hücre dışı karbonhidratlardan (glukoz, früktoz, treoz, glukoz-6-fosfat, gliseraldehit-3-fosfat) oluşabilir. İndirgeyici karbonhidratlar içerisinde; glukoz en düşük glikasyon

reaksiyonu gösterme ihtimaline sahipken; früktoz, treoz, gliseraldehit-3-fosfat, glukoz-6-fosfat gibi karbonhidratlar daha yüksek glikasyon reaksiyonuna uğrama ihtimaline sahiptir.<sup>2</sup>

AGE'nin oluşumunda oksidatif stres, karbonil stres, gıda ve tütün (duman) gibi birçok faktör etkili olmaktadır.<sup>10</sup> Oksidatif stres; reaktif oksijen ürünlerinin artması ve antioksidan sisteminin bozulması sonucunda meydana gelen dengesizlik olarak ifade edilir. Oksidatif stres hem hiperglisemi de hem de üremide artmaktadır ve oksidatif stres durumu da AGE'nin artışına neden olmaktadır.<sup>13</sup>

Karbonil stres; reaktif olmayan aldehitler ve dikarbonil grubu içeren bileşikler oksidatif olan veya olmayan reaksiyonlarla türeyebilmektedir. Birçok enzimatik reaksiyonların sonucunda böbreklerden atımı gerçekleşir. Karbonhidratların oksidasyonu ile glioksal, glikoaldehitler ve dehidroaskopat oluşur. Oksidatif olmayan yolla ise früktoz-3-fosfat ve triosfosfatların yapılarının değişmesi gözlenir.<sup>14</sup> Bu karbonil bileşikleri proteinlerin amino grubuyla reaksiyona girerek schiff bazını oluşturur. Schiff bazları zaman içerisinde amadori ürünlerine dönüşerek, AGE oluşumunun öncü maddelerini oluşturmuş olur.<sup>15</sup>

Besin kaynaklı AGE'nin protein-protein çapraz bağlanmayı aktive ettiği, oksidatif stresi indüklediği, antioksidan kaynaklarının baskılanmasına neden olduğunu ve sitokinlerin artmasını tetiklediği belirlenmiştir. Daha da önemlisi besin kaynaklı AGE dokularda birikmeyip kanda serbestçe dolaşabilmektedirler. Düzenli olarak AGE'den zengin beslenen diyabetli kişilerde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve hasarlı endotel hücrelerde artış gözlenmiştir. Bu durum da bireylerde vasküler hastalıkların görülmesi ihtimalini tetiklemiştir.<sup>16</sup> Yapılan bir çalışmada AGE'den zengin diyet verilen diyabetik farelerde vasküler bozukluk<sup>17</sup> ve renal bozukluk<sup>18</sup> görülme sıklığı artmıştır. Düşük AGE içeren diyet verilen farelerde ise AGE'ye bağlı olarak vasküler ve renal bozuklukların gelişimi gözlenmemiştir.<sup>16</sup>

## 1.2. Besinlerde AGE Oluşum Mekanizması

Vücutta oluşan AGE'ye ek olarak besinlerde de AGE oluşumu görülmektedir. AGE, çığ hayvan kaynaklı besinlerde doğal olarak bulunmakta ve pişirme ile AGE oluşumu artmaktadır. Özellikle ızgara, kızartma ve kavurma AGE oluşumunu tetiklemektedir. Modern beslenmede besinlerin lezzetini, rengini ve görünüşünü güzelleştirmek için veya güvenlik için ısıl işlemler uygulanmaktadır.<sup>10</sup>

AGE miktarının en yüksek olduğu grubun yağ grubu olduğu belirlenmiştir. Bir porsiyon (5 gram) yağdaki AGE miktarı diğer besin gruplarına göre daha yüksektir. Et grubunda AGE miktarı yağ grubuna göre daha düşük olmasına rağmen yağ grubuna göre et grubunun tüketim miktarı daha yüksek olduğundan AGE miktarının önemli bir kısmı et grubundan oluşmaktadır.<sup>19</sup> Hayvan kaynaklı besinler kuru ısıda pişirildiğinde AGE seviyesinin arttığı belirlenmiştir. Kas hücrelerinin içerisinde glukoz-6 fosfat gibi indirgeyici şekerler bulunmaktadır. İndirgeyici şekerler ile yapısındaki amino grupları ısının etkisiyle reaksiyon vermekte ve sonucunda AGE miktarında artış gözlenmektedir.<sup>20</sup> Yağ miktarı yüksek olan parmesan peyniri gibi peynirlerin, yağ miktarı düşük olan mozzarella peyniri gibi peynirlere göre AGE miktarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Pişirmenin besinlerde yeni AGE üretiminde artışa neden olduğu bilinmesine rağmen peynir gibi pişirilmemiş besinlerde AGE miktarı yüksektir. Bunun nedeninin pastörizasyon işlemi ve peynire uygulanan bekletme süresi (örneğin küflendirme veya yaşlandırma) sırasında meydana gelen AGE oluşumu olduğu düşünülmektedir.<sup>21</sup>

Sabit bir sıcaklıkta, farklı çeşit yağlarda oluşan AGE miktarı farklılık göstermekte ve AGE miktarı yağ cinsine göre değişiklik göstermektedir. Et ve yağ grubuna kıyasla karbonhidrat grubunda AGE miktarı daha düşüktür. Bunun nedeni bu besinlerdeki su içeriği, yüksek antioksidan kapasitesi ve vitamin seviyesinin yüksek olmasıdır. Bu durumda AGE miktarının az olmasına neden

olur. Aynı zamanda bu besin kategorisinde karbonhidratlar indirgeyici halde bulunmazlar daha çok polisakkarit türü oldukları için kolaylıkla reaksiyona girmezler. Bu kategoride en yüksek AGE seviyesi kuru ısı ile işleme tabii tutulmuş olan çips, kraker ve kurabiye gibi besinlerdedir. Bu besinlerdeki AGE miktarının yüksek olması durumu ise içerisine eklenen tereyağı, peynir ve fıstık gibi malzemelerin olmasıyla açıklanmaktadır.<sup>22</sup> Tavuk etine uygulanan ısı işlemlerden haşlanma ve buğulama, kızartma ve kavurma işlemine göre dört kat daha az AGE içermektedir. Besinlere uygulanan ısı işlemin yüksek sıcaklıklara ulaşması ve uygulanan işlemdeki nem miktarının azalmasıyla AGE miktarı artış gösterir. Uygulanan ısı düşük olursa ve ortamda nem miktarı yüksek ise AGE miktarı da orantılı olarak düşük olmaktadır.<sup>19</sup>

Batı diyetinde sıkça tüketilen karbonatlı asitli içeceklerde tatlandırıcı olarak kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubu AGE oluşumunu tetiklemektedir. Yüksek fruktozlu mısır şuruplu içeceklerin glikooksidasyon riski oldukça yüksektir.<sup>23</sup>

## 2. AGE'lerin Organizmaya Etkileri

Daha önceleri diyetle alınan AGE'nin emiliminin az olduğu ve bu durumda insan sağlığı üzerine etkisi olmadığı görüşü yaygın olsa da yapılan son çalışmalar oral yolla alınan AGE'nin absorbe edildiğine ve insan sağlığı üzerinde önemli olumsuz etkilerinin olabileceğini göstermiştir.<sup>24-26</sup> Organizmada AGE birikimi toksik etkiye neden olmaktadır. AGE doğrudan ekstrasellüler matriksin yapısına zarar vermektedir. Organizmanın fiziksel, kimyasal ve metabolizmasının yapısını değiştirir ve organizmadaki dokulara çapraz bağlanır.<sup>27</sup>

Amino grubu içeren moleküllerin glikasyonu ile oluşan AGE, toksik etkilerini iki şekilde göstermektedir. 1. Doğrudan çapraz bağlı yapılar oluşturarak dokuyu veya damar yapısını değiştirmektedir. 2. Hücre yüzey reseptörleri ile etkileşmesi sonucunda toksik etkiye neden olmaktadır.<sup>11</sup>

AGE'nin birçok farklı reseptörü tanımlanmıştır ve lökosit, makrofaj, mezotelyal hücre, endotel hücre, nöronal hücre ve kas hücresi gibi birçok hücre tipinde çok sayıda reseptörler vardır.<sup>11</sup> Bu reseptörler; RAGE, AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3 ve CD36 olarak bilinmektedir. Bu reseptörler dolaşımda veya dokuda bulunan AGE'yi bağlarlar, hücre içine alırlar ve ortamdaki temizlerler.<sup>2</sup>

AGE reseptörü olan RAGE'ye, AGE'nin bağlanması sonucunda hücredeki sinyal yolları uyarılarak büyüme faktörünün, sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlar. Bu durum genlerin transkripsiyonunun uyarılmasına neden olur.<sup>28</sup> Gen transkripsiyonunun uyarılması durumu hücre proliferasyonuna, vasküler geçirgenliğe, endotel-1 oluşumuna, kollajen ve fibronektin artışına neden olmaktadır. Bu durum vasküler hastalıkların tetikleyicisi olarak bilinmektedir.<sup>29</sup>

Diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada AGE alımı azaltılan ve plazma AGE seviyeleri düşük olan farelerde insülin direncinin azaldığı, bağışıklık sisteminin düzenlendiği, diyabetik vaskülopati ve diyabetik nefropati görülme sıklığının azaldığı belirlenmiştir. Aynı zamanda AGE oluşumunun artmasıyla yara iyileşmesinin azaldığı saptanmıştır.<sup>30</sup>

### 2.1. AGE'nin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Böbreklerin AGE metabolizmasında önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. AGE glomerüler filtrattan, proksimal tübül hücreleri aracılığıyla emilir ve proksimal tübül hücreleri tarafından katabolize edilir.<sup>30</sup> Böbrekte oluşan herhangi bir hasar, serum AGE konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Serum AGE konsantrasyonundaki artış böbrekte hasar oluşturmakta ve bu durum kısır bir döngü oluşturmaktadır.<sup>31</sup> İnsanlarda renal ve vasküler AGE birikimi hemen hemen tüm sistemlerde AGE birikimini tetiklemektedir, buna bağlı olarak komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır.<sup>32</sup>

AGE'nin en önemli komplikasyonu diyabete bağlı böbrek yetmezliğidir.<sup>33</sup> Böbrek hasarı; diyabetli hastalarda glikooksidasyon, yüksek glisemi ve oksidatif strese bağlı olarak gelişmektedir. AGE seviyesinin artışı bu hastalarda hem serum hem de dokularda görülmektedir.<sup>34</sup> Yapılan bir çalışmada diyabetli olan insanlarda, sağlıklı insanlara göre total serum AGE konsantrasyonunun 2 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir.<sup>35</sup>

Diyabetik nefropati; glomerüler ve tübüler bazal membran kalınlaşması, mesangial ekstraselüler matriks genişlemesi, mikrovasküler hasar ve fibrotik değişikliklerle karakterize edilir. Hemen hemen tüm böbrek yapıları, özellikle bazal membranlar, mesangial ve endotel hücreleri AGE birikimine maruz kalır.<sup>36</sup> Kronik diyabetik nefropatiye yol açan mekanizmalar, renin-anjiyotensin sisteminin yanı sıra birçok proinflamatuvar sitokin artışına da neden olur. Uzun dönem AGE serum seviyelerinin artışı sonucunda kronik böbrek yetmezliği kaçınılmazdır.<sup>37</sup>

Böbrek yetmezliğinde AGE artışı klasik glikasyon yolu ile oluşmasının dışında hem oksidatif stres hem de karbonil stresin artmasıyla pozitif ilişkilidir.<sup>38</sup> Kronik böbrek yetmezliği vücutta reaktif karbonil bileşiklerin temizlenmesi özelliğinin azalması durumu olup, bu durum karbonil strese neden olmaktadır. Reaktif karbonil bileşiklerini temizleyen enzimlerinin azalması, üreminin artmasına neden olur. Buna bağlı olarak plazma AGE seviyesinde artış gözlenir.<sup>39</sup> Böbrek fonksiyonlarında azalma görülen hastalarda serum AGE düzeylerinin normal renal fonksiyonlu hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.<sup>35</sup>

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar diyaliz almaya başladığında total serum AGE konsantrasyonunun azaldığı gözlenmiştir. Ancak AGE düzeyinde diyaliz membran biyouyumluluğu önemlidir. Yüksek akışlı diyalizin (biyouyumlu membran), düşük akışlı diyalize göre AGE klirensi daha yüksektir. Düşük molekül ağırlıklı AGE üzerine etkili olan diyaliz büyük molekül

ağırlıklı AGE üzerine yeterli etkiyi gösterememektedir.<sup>40</sup>

AGE birikiminin, hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalitenin bir öncüsü olduğu kanıtlanmıştır. Periton diyalizi hemodiyalize kıyasla AGE seviyelerinde daha az bir düşüşe neden olmaktadır. Bu durumun nedeni ise periton diyalizinde kullanılan diyaliz sıvısının karbonhidrat yoğunluğunun yüksek olmasıdır. Mezotel tabakasında, komşu bağ dokularda ve peritonun vasküler duvarında AGE birikimi 3 ay tedaviden sonra gözlenmeye başlanır. Peritoneal membranın kalitesi periton diyalizinin süresince giderek bozulur.<sup>41</sup> Ultrafiltrasyon kapasitesinin kaybıyla diyaliz başarısı azalarak AGE birikimi artar. AGE birikimine önlem olarak periton diyalizinde kullanılan diyaliz sıvısının karbonhidrat kalitesi AGE dönüşümü düşük olan karbonhidratlardan seçilmelidir. Periton diyalizi sıvısının ısıyla sterilize edilmesi sırasında içerisindeki karbonhidratların bozulması gözlenir.<sup>42</sup>

Özel diyaliz yöntemleri veya özel diyaliz zarları seçilerek AGE öncüllerinde daha etkin bir şekilde uzaklaştırma devam eden araştırma konusudur. Hemodiyaliz membranları E vitaminiyle kaplanarak AGE oluşumu azaltılmaya çalışılmaktadır. Yapılan bir çalışmada hastalarda düşük glikozlu diyaliz sıvısının kullanılması sonucunda total serum AGE konsantrasyonunun daha düşük olduğu belirlenmiştir.<sup>43</sup>

Böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda böbrek fonksiyonlarının adaptasyonu ile AGE seviyeleri azalmaktadır. Transplantasyondan sonra yüksek molekül ağırlıklı AGE dolaşımında uzun süre gözlenirken, düşük molekül ağırlıklı AGE serum seviyesinde hızla azalmaktadır. Renal metabolizmasının düzelmesiyle transplantasyondan bir süre sonra total serum AGE konsantrasyonu normale dönmektedir.<sup>44</sup>

### 3. AGE Seviyelerinin Azaltılmasında Farmakolojik Müdahale

Çeşitli farmakolojik bileşikler AGE oluşumunu ve hücrelerde AGE birikimini önleme potansiyeline sahiptir. Bu farmakolojik ajanlar etki mekanizmasına göre farklı sınıflara ayrılmaktadır. Örneğin; farmakolojik ajanlar, proteinlerden oluşan AGE ile çapraz bağlar kurarak böbrek ve vasküler hastalık riskini azaltırlar ya da vücutta daha önce oluşan AGE'yi nötralize ederek vücuttaki AGE miktarını azaltırlar.<sup>45</sup> Farmakolojik ajanların bazıları çapraz bağ kırıcı olarak aktivite gösterirler. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda vasküler sertleşmeyi, ventrikül performansını iyileştirdiği ve böbrek AGE içeriğini azalttığı gözlenmiştir<sup>46</sup>.

Ancak farmakolojik müdahaleler üzerine yapılan çalışmalar yeterli olmadığı için yan etkileri olması durumunda büyük sorunlar teşkil etmektedir. Bu yüzden farmakolojik müdahaleler yerine alternatif diyet seçenekleri ile AGE azaltılmalıdır.<sup>16</sup>

### 4. AGE Seviyelerinin Azaltılmasında DiyetSEL Müdahale

AGE bazı besin kaynaklarında ısıtıl işlem uygulamaları nedeni ile diyetle artmaktadır. Genel popülasyonun AGE tüketimi ile ilgili sınırlı veriler vardır. New York bölgesinde sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir kohort çalışmasında ortalama olarak günlük 14.700 kU/gün AGE tüketimi olduğu bulunmuştur.<sup>47</sup> Diyetle vücuda alınan AGE, absorbe edilerek dolaşımda yer alırlar. Besinin kompozisyonu, uygulanan ısıtıl işlem ve ısının uygulandığı süre besindeki AGE miktarını etkilemektedir.<sup>19</sup>

Yapılan bir çalışmada 90 gram tavuk etine farklı türlerde ısıtıl işlemler uygulanmıştır. Uygulanan bu ısıtıl işlemler; derin yağda kızartma, ızgara, fırında pişirme ve

haşlamadır. Pişirilen etteki AGE miktarı ölçüldüğünde sırasıyla 6700 kU, 5250 kU, 4300 kU, 1000kU olarak bulunmuştur. En düşük AGE seviyesi süt, sebze ve meyve gruplarında tespit edilmiştir.<sup>48</sup>

Besinlerin içerisindeki antioksidanlar AGE inhibitörü etkisi yaparak AGE oluşumunu engeller. Antioksidanlar oksidasyonu engelleyicidir. Limon, sirke antioksidan özelliği yüksek olan besinlerdir. Pişmeden önce etin limon ve sirke ile marine edilmesi sonucunda antioksidan kapasitesi artırılmış olup, aynı zamanda etin yumuşaması sağlanır. Bu marine işlemi kolay pişmesini sağlayarak etin ısıyla uzun süre temasını engeller. Antioksidan kapasitesine bağlı olarak AGE miktarı da düşürülmüş olur.<sup>22</sup>

Izgara, kavurma gibi ısıtıl işlemler uygulanan besinlerin alınmasıyla AGE miktarı 20.000kU/gün üzerine çıkmaktadır. Bu durum ise insan sağlığını olumsuz etkilemekte ve hastalık riskini arttırmaktadır. Et tüketimi güveç ve yahnı gibi sulu ısıda pişirme yöntemleriyle alındığında AGE artışının yarı yarıya azaldığı belirlenmiştir.<sup>22</sup>

Katı yağlı ürünler ve yağlı et ürünlerinin tüketimi yerine balık, baklagiller, az yağlı süt ürünleri, tam tahıllı ürünler, sebze ve meyvelerin tüketiminin artırılması ile AGE miktarında azalma olduğu gözlenmiştir. Yağlı süt, işlenmiş besinler ve yağlı et tüketiminin azaltılması insan sağlığı için önemlidir. AGE alımının azaltılması konusunda Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Kanseri Araştırma Enstitüsü ve Amerikan Diyabet Birliği gibi kuruluşların önerileri tutarlıdır. Kuruluşlar AGE alımının sağlıklı insanlarda da azaltılması önerisini yapmaktadır. AGE'nin azaltılması için besinin hazırlanması aşamasına, işlem süresine ve uygulanan ısıya mutlaka dikkat edilmelidir.<sup>49-51</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Böbrekte oluşan herhangi bir bozukluk tüm vücutta AGE birikimini etkileyerek hastalıklara neden olmaktadır. Böbrek hastalıklarında mutlaka serum AGE düzeyleri takip edilmeli ve oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmelidir. AGE düzeyinin kontrolünde en önemli faktörlerden birisi besindir. Dışarıdan alınan AGE yönünden zengin besinler serum

AGE seviyesini arttırmakta ve çağımızda yapılan işlemlerden dolayı besinlerdeki AGE miktarı artmaktadır. Vücut AGE seviyesini azaltmak için: yüksek AGE içeriğine sahip besinlerin tüketimi azaltılmalı, işlenmiş besinlerden uzak durulmalıdır. Besinlerin hazırlık süresince pişirme sıcaklıkları ve yöntemleri kontrol edilerek böylece diyetle alınan AGE'nin alımı düşürülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Maillard, L. C. (1912). "Action des acides aminés sur les sucres: formation des melanoidines par voie methodique". CR Acad. Sci.(Paris), 154, 66-68.
2. Parmaksiz, I. (2011). "Advanced glycation end-products in complications of diabetes mellitus". Marmara Med J 2011; 24: 141-8.
3. Dyer, D. G., Dunn, J. A., Thorpe, S. R., Bailie, K. E., Lyons, T. J., McCance, D. R., et al (1993). "Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging". Journal of Clinical Investigation, 91(6), 2463.
4. Miyata, T., Ueda, Y., Shinzato, T., Iida, Y., Tanaka, S., Kurokawa, K., et al. (1996). "Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: renal implications in the pathophysiology of pentosidine". Journal of the American Society of Nephrology, 7(8), 1198-1206.
5. Münch, G., Gerlach, M., Sian, J., Wong, A., and Riederer, P. (1998). "Advanced glycation end products in neurodegeneration: more than early markers of oxidative stress?" Annals of Neurology, 44(S1).
6. Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., and Grune, T. (2015). "Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus". Biomolecules, 5(1), 194-222.
7. Kılınç, K. (2011). "Protein glikasyonu". Hacettepe Tıp Dergisi, 42,95-104.
8. Verzijl, N., DeGroot, J., Thorpe, S. R., Bank, R. A., Shaw, J. N., Lyons, T., et al (2000). "Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products." Journal of Biological Chemistry, 275(50), 39027-39031.
9. Miyata, T., Ueda, Y., Horie, K., Nangaku, M., Tanaka, S., Strihou, C., et al (1998). "Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine". Kidney International, 53(2), 416-422.
10. Vlassara, H., and Uribarri, J. (2004). "Glycoxidation and diabetic complications: modern lessons and a warning? Reviews in endocrine and metabolic disorders". 5(3), 181-188.
11. Aronson, D. (2003). "Cross-linking of glycosylated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. Journal of Hypertension". 21(1), 3-12.
12. Solís-Calero, C., Ortega-Castro, J., Frau, J., and Muñoz, F. (2015). "Nonenzymatic reactions above phospholipid surfaces of biological membranes: reactivity of phospholipids and their oxidation derivatives. Oxidative medicine and cellular longevity". 2015.
13. Himmelfarb, J., Stenvinkel, P., Ikizler, T. A., and Hakim, R. M. (2002). "The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia". Kidney International, 62(5), 1524-1538.
14. Miyata, T., Strihou, C. Y., Kurokawa, K., and Baynes, J. W. (1999). "Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications". Kidney International, 55(2), 389-399.
15. Singh, R., Barden, A., Mori, T., and Beilin, L. (2001). "Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia". 44(2), 129-146.
16. Cai, W., He, J. C., Zhu, L., Peppas, M., Lu, C., Uribarri, J., et al. (2004). "High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients". Circulation, 110(3), 285-291.
17. Lin, R.-Y., Choudhury, R. P., Cai, W., Lu, M., Fallon, J. T., Fisher, E. A., et al (2003). "Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice". Atherosclerosis, 168(2), 213-220.
18. Zheng, F., He, C., Cai, W., Hattori, M., Steffes, M., and Vlassara, H. (2002). "Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products". Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 18(3), 224-237.
19. Goldberg, T., Cai, W., Peppas, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Uribarri, J., et al. (2004). "Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods". Journal of the American Dietetic Association, 104(8), 1287-1291.
20. Levi, B., and Werman, M. J. (2003). "Fructose and related phosphate derivatives impose DNA damage and apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells". The Journal of Nutritional Biochemistry, 14(1), 49-60.
21. Ahmed, N., Mirshekar-Syahkal, B., Kennish, L., Karachalias, N., Babaei-Jadidi, R., and Thornalley, P. J. (2005). "Assay of advanced glycation endproducts in selected beverages and food by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection". Molecular Nutrition and Food Research, 49(7), 691-699.
22. Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., et al. (2010). "Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet". Journal of the American Dietetic Association, 110(6), 911-916.
23. Lo, C.Y., Li, S., Wang, Y., Tan, D., Pan, M.-H., Sang, S., et al. (2008). "Reactive dicarbonyl compounds and 5-(hydroxymethyl)-2-furfural in carbonated beverages containing high fructose corn syrup". Food Chemistry, 107(3), 1099-1105.
24. Cai, W., Gao, Q.D., Zhu, L., Peppas, M., He, C., and Vlassara, H. (2002). "Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction". Molecular Medicine, 8(7), 337.
25. Cai, W., He, J.C., Zhu, L., Chen, X., Zheng, F., Striker, G.E., et al. (2008). "Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan". The American Journal of Pathology, 173(2), 327-336.
26. Baynes, J. W. (2002). "The Maillard hypothesis on aging: time to focus on DNA". Annals of the New York Academy of Sciences, 959(1), 360-367.
27. Raj, D. S., Choudhury, D., Welbourne, T. C., and Levi, M. (2000). Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. American Journal of Kidney Diseases, 35(3), 365-380.
28. Ramasamy, R., Yan, S. F., and Schmidt, A. M. (2012). "Advanced glycation endproducts: from precursors to RAGE: round and round we go". Amino acids, 42(4), 1151-1161.

29. Bierhaus, A., Humpert, P.M., Morcos, M., Wendt, T., Chavakis, T., Arnold, B., et al. (2005). "Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products". *Journal of Molecular Medicine*, 83(11), 876-886.
30. Peppas, M., Brem, H., Ehrlich, P., Zhang, J.G., Cai, W., Li, Z., et al. (2003). "Adverse effects of dietary glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice". *Diabetes*, 52(11), 2805-2813.
31. Wautier, J.L., and Schmidt, A. M. (2004). "Protein glycation". *Circulation Research*, 95(3), 233-238.
32. Van Dijk, P.C., Jager, K.J., Stengel, B., Gronhagen-Riska, C., Feest, T.G., and Briggs, J. D. (2005). "Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000)". *Kidney International*, 67(4), 1489-1499.
33. Wendt, T., Tanji, N., Guo, J., Hudson, B. I., Bierhaus, A., Ramasamy, R., et al. (2003). "Glucose, glycation, and RAGE: implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy". *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(5), 1383-1395.
34. Kanauchi, M., Nishioka, H., and Dohi, K. (2001). "Serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy". *Nephron*, 89(2), 228-230.
35. Lutgers, H.L., Graaff, R., Links, T.P., Ubink-Veltmaat, L.J., Bilo, H.J., Gans, R. O., et al. (2006). "Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes". *Diabetes Care*, 29(12), 2654-2659.
36. Agarwal, R., Campbell, R.C., and Warnock, D. G. (2004). "Oxidative stress in hypertension and chronic kidney disease: role of angiotensin II. Paper presented at the Seminars in nephrology". *Seminars in Nephrology*, 24(2), 101-114.
37. Hudson, B.I., Stickland, M.H., Futers, T. S., and Grant, P.J. (2001). "Study of the -429 T/C and -374 T/A receptor for advanced glycation end products promoter polymorphisms in diabetic and nondiabetic subjects with macrovascular disease". *Diabetes Care*, 24(11), 2004-2004.
38. Miyata, T., Ueda, Y., Yamada, Y., Izuhara, Y., Wada, T., Jadoul, M., et al. (1998). "Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia". *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(12), 2349-2356.
39. Bohlender, J.M., Franke, S., Stein, G., and Wolf, G. (2005). "Advanced glycation end products and the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 289(4), F645-F659.
40. Kalousova, M., Zima, T., Tesar, V., Štípek, S., and Sulkova, S. (2004). "Advanced glycation end products in clinical nephrology". *Kidney and Blood Pressure Research*, 27(1), 18-28.
41. Zeier, M., Schwenger, V., Deppisch, R., Haug, U., Weigel, K., Bahner, U., et al. (2003). "Glucose degradation products in PD fluids: do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation?". *Kidney International*, 63(1), 298-305.
42. Tauer, A., Zhang, X., Schaub, T.P., Zimmeck, T., Niwa, T., Passlick-Deetjen, J., et al. (2003). "Formation of advanced glycation end products during CAPD". *American Journal of Kidney Diseases*, 41(3), S57-S60.
43. Baragetti, I., Furiani, S., Vettoretti, S., Raselli, S., Maggi, F., Galli, F., et al. (2006). "Role of vitamin E-coated membrane in reducing advanced glycation end products in hemodialysis patients: a pilot study". *Blood Purification*, 24(4), 369-376.
44. Hartog, J.W., de Vries, A. P., Bakker, S. J., Graaff, R., van Son, W. J., van der Heide, J.J.H., et al. (2006). "Risk factors for chronic transplant dysfunction and cardiovascular disease are related to accumulation of advanced glycation end-products in renal transplant recipients". *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(8), 2263-2269.
45. Bakris, G.L., Bank, A.J., Kass, D.A., Neutel, J.M., Preston, R.A., and Oparil, S. (2004). "Advanced glycation end-product cross-link breakers: a novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process". *American Journal of Hypertension*, 17(12), S23-S30.
46. Hammes, H.P., Du, X., Edelstein, D., Taguchi, T., Matsumura, T., Ju, Q., et al. (2003). "Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy". *Nature Medicine*, 9(3), 294-299.
47. Uribarri, J., Cai, W., Peppas, M., Goodman, S., Ferrucci, L., Striker, G., et al. (2007). "Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging". *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(4), 427-433.
48. Uribarri, J., Peppas, M., Cai, W., Goldberg, T., Lu, M., and Vlassara, H. (2003). "Restriction of glycotoxins markedly reduces AGE toxins in renal failure patients". *J Am Soc Nephrol*, 14, 728-731.
49. AICR. (2008). World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A Global perspective: American Institute for Cancer Research Washington DC Washington DC.
50. Bantle, J. P., Wylie-Rosett, J., Albright, A. L., Apovian, C. M., Clark, N. G., Franz, M. J., et al. (2008). "Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association". *Diabetes Care*, 31, S61-S78.
51. Lichtenstein, A. H., Appel, L. J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H. A., et al. (2006). "Diet and lifestyle recommendations revision 2006". *Circulation*, 114(1), 82-96.