



Metilglioksal ve İleri Glikasyon Son Ürünleri

Sinan VICİL¹, Elmas ULUTAŞ²

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Yozgat/TÜRKİYE

²Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yozgat/TÜRKİYE

◆ Geliş Tarihi/Received: 29.11.2020

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 13.12.2020

◆ Yayın Tarihi/Published: 25.12.2020

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Vıçıl S, Ulutaş E. Metilglioksal ve İleri Glikasyon Son Ürünleri. Bozok Vet Sci (2020) 1, (1-2):74-79.

Özet: “Metilglioksal” MGO, oldukça reaktif bir karbonil türüdür. Diabet, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar dahil, yaşlanmayla ilişkili çoğu hastalığındaki rolü nedeniyle son yıllarda artan bilimsel ilgi görmektedir. MGO ile birlikte diğer dikarbonil bileşikler olan “glioksal” GO, 3-deoksiglukozun yeterince metabolize edilememeleri, ortaya dikarbonil stresi olarak adlandırılan toksik tablo çıkarmaktadır. Dikarbonil bileşikler, “ileri glikasyon ürünleri-advanced glycation end products” AGE ve ileri lipid peroksidasyon ürünleri “advanced lipid peroxidation end products” ALE oluşumunda son derece etkindirler. Canlılarda gelişen glikasyona karşı glioksalaz, aldehid dehidrogenaz, aldozredüktaz, ve karbonil redüktaz yolları MGO oluşumuna karşı geliştirilen savunma mekanizmalarıdır. Glioksalaz sistemi hücrelerde MGO ve diğer reaktif karbonil bileşiklere karşı kullanılan başlıca detoksifikasyon sistemi olarak önemli rol oynamaktadır. Organizmada endojen olarak maillard reaksiyonu neticesi ortaya çıkan AGE’lerin haricinde, eksojen olarak gıda kaynaklı olarak da AGE’lere rastlanılmaktadır. Gıdalar üzerinde yapılan ısı işlemlere dair uygulamalar da MGO oluşumunu katalizlemektedir. Evcil hayvan mamalarında da bulunduğu bildirilen “maillard reaction products” MRP ve AGE içerikleri de insanlardakine benzer olumsuz tabloya neden olabilmektedir. Ancak diyet MRP’nin evcil hayvanların uzun vadeli sağlığını etkileyip etkilemediği şimdiki kadar yeterince araştırılmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Metilglioksal, İleri glikasyon son ürünleri, Maillard, Glioksalaz

Methylglyoxal and Advanced Glycation End Products

Abstract: “Methylglyoxal” MGO is a highly reactive type of carbonyl. It has received increasing scientific attention in recent years due to its role in many diseases associated with aging, including diabetes, cancer and neurodegenerative diseases. Inadequate metabolism of “glyoxal” GO, 3-deoxyglucose, together with MGO and other dicarbonyl compounds, causes a toxic picture called dicarbonyl stress. Dicarbonyl compounds are extremely effective in the formation of “advanced glycation end products” AGE and “advanced lipid peroxidation end products” ALE. Glyoxalase, aldehyde dehydrogenase, aldose reductase, and carbonyl reductase pathways are defense mechanisms developed against the formation of MGO against glycation that develops in living things. The glyoxalase system plays an important role as the primary detoxification system used against MGO and other reactive carbonyl compounds in cells. Apart from the AGEs that are endogenous in the organism as a result of the maillard reaction, there are also food-borne AGEs exogenously. Applications for heat treatment on foods also catalyze the formation of MGO. The contents of “maillard reaction products” MRP and AGE, which are also reported to be found in pet foods, can also cause a negative picture similar to humans. However, whether dietary MRP affects the long-term health of pets has not been adequately studied so far.

Keywords: Methylglyoxal, Advanced glycation end products, Maillard, Glyoxalase

1. Giriş

“Metilglioksal” MGO, oldukça reaktif bir karbonil türüdür. Diabet, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar dâhil, yaşlanmayla ilişkili çoğu hastalığındaki rolü nedeniyle son yıllarda artan bilimsel ilgi görmektedir (1, 2, 3). MGO başta

glikolitik ara ürünler olan “gliseraldehit 3-fosfat” GA3P ve “dihidroksiaseton fosfat” DHAP olmak üzere, endojen metabolitlerin spontan bozunmasından ve daha az ölçüde lipid ve amino asit metabolizmasının metabolitlerinden oluştuğu için tüm biyolojik organizmalarda bulunan son derece reaktif, elektrofilik yapıda bir glikasyon ürünüdür.

Metilglioksal organizmada enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla oluşabilmektedir. “Glioksal” (GO) ve “3-deoksiglukazon” 3-DG bileşikleri de organizmada aynı metabolik yollarla oluşmakta ve iki keto grubu içermelerinden dolayı hepsi birlikte dikarbonil bileşikler olarak anılmaktadır. Glioksal, MGO ve 3-DG düzeyleri plazmada 50-150 nM, hücrelerde 1-4 μM 'dır. Dikarbonil bileşiklerinin miktarları artış göstermesi, protein ve hücre fonksiyonları açısından ciddi tehdit oluştururlar (4,5).

2. Metilglioksal ve Dikarbonil stres

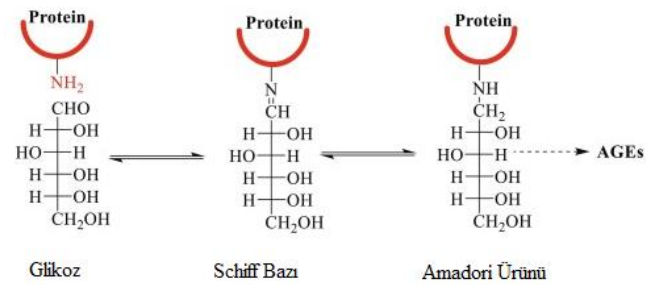
Dikarbonil bileşiklerin yeterince metabolize edilememeleri, ortaya dikarbonil stresi olarak adlandırılan toksik tablo çıkarmaktadır. (4,6). Dikarbonil bileşikleri, “ileri glikasyon ürünleri-advanced glycation end products” AGE ve “ileri lipid peroksidasyon ürünleri-advanced lipid peroxidation end products” ALE oluşumunda son derece etkindirler (5,6,7,8). MGO glikasyon sürecinde ortaya çıkan reaktif bir AGE prekürsörü olarak bu tür reaksiyonlarda son derece etkindir (9,10,11). ALE ve AGE, dikarbonil bileşiklerin proteinlerdeki arginin, sistein ve lizin rezidülerine kovalan bağlanmaları ile oluşan zararlı bileşiklerdir. Bu bileşikler başlıca oksidatif stres, inflamasyon, apoptoz gibi hücre hasarına yol açan olayları tetiklemektedir (12, 13). Sayılan etkilerin oluşmasında, AGE ve ALE'nin doku ve hücrelerde oluşturduğu toksik etki sebebi olarak başlıca iki mekanizma aktif rol oynamaktadır. İlk mekanizma AGE reseptörleri olan RAGE'den bağımsız şekilde proteinlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişimleri ile ortaya çıkmaktadır. Proteinlerin net yükleri ve konformasyonlarındaki değişiklikler, çapraz bağlanmalarla oluşan protein agregatları bu yapıları proteazlara karşı dirençli kılmaktadır. Bu olaylar özellikle bağ dokusunda etkili olmakta, kovalan çapraz bağlanmaların kollajen üzerinde birikmesi ile elastik özellik kaybolmaktadır. Diğer mekanizma reseptör bağımlı bir süreçtir. AGE'lerin RAGE ile etkileşimi mitojenle aktiflenen protein kinazları ve fosfatidil inozitol 3-kinaz yollarını aktifler. Bu durum “nükleer faktör kappa B” NF- κB 'nin aktivasyonunu tetikler. Aktive olan NF- κB nükleusa geçerek sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve adhezyon molekülleri ile ilgili genlerin transkripsiyonunu uyarır. Bu çerçevede “tümör nekroz faktör- α ” TNF α , “interlökin 6” IL-6 gibi inflamasyon ürünleri ve vasküler hücre adhezyon molekül 1'in sentezi artar. Bunların yanı sıra, AGE-RAGE etkileşimi süperoksit radikali oluşturan bir enzim olan NADPH oksidazı da aktifleyerek hücre içinde oksidatif stres gelişmesine yol açar (8).

Ek olarak dikarbonil stresi dikarbonillerin protein, nükleotit ve temel fosfolipidlerle reaksiyon hızının artmasına yol açar, bu durum dikarbonil glikasyonu olarak bilinir ve ürün olarak AGE açığa çıkar. Proteinlerle reaksiyon, arjinin birimlerini hedef alarak dihidroimidazon ve hidroimidazon

oluşumuna yol açar. Bunlar arasında MGO'dan türeyen Metilglioksal kökenli “Hidroimidazon-1” MG-H1 fizyolojik sistemlerde fonksiyonel olarak önemli ve miktarı en yüksek olan hidroimidazonudur (4).

3. İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu

İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumunda glikasyon, oksidasyon, karbonilasyon yolları etkin rol oynamaktadır (14). AGE oluşumunda başlıca yol amino asitlerin (lizin, arjinin gibi) serbest amino grupları veya proteinlerin terminal amino grupları ile şekerlerin (glukoz, fruktoz, riboz ve diğerleri) okso grupları arasında gerçekleşen Maillard reaksiyonudur. Bu etkileşim sonucu Schiff bazları oluşur. Schiff bazlarının intramoleküler olarak yeniden düzenlenmesiyle daha stabil Amadori ürünleri oluşur. Her iki grubun degradasyonu ise glioksal ve MGO'in (15) oluşmasına sebep olmaktadır. Bu yol üzerinde Amadori ürünlerinin oluşumuna kadar geçen aşamalar reversibl iken bundan sonraki aşamalar irreversibldir. Diabetes Mellitus teşhisi ve kan glikoz regülasyonunda kullanılan glikalize hemoglobin (HbA1c) bir Amadori ürünüdür. Reaktif karbonil gruplarının oluşmasında, amadori ürünlerinin yavaş oksidasyon süreci etkindir. Bu glikooksidasyon sürecinde en iyi bilinen AGE'ler pentosidin, “N-karboksimetillizin” CML ve glukosepandir (9, 16).



Şekil 1: Amadori ürünü ve AGE oluşumu (17)

Yine lipid peroksidasyonu esnasında gerçekleşen reaksiyonlarda AGE oluşumuna neden olan bir yoldur (14). Burada reaktif oksijen türleri lipidleri okside ederek reaktif karbonil bileşiklerinin oluşmasına neden olmakta ve sonuçta AGE'lerin ortaya çıkışı olmaktadır. Hem intrasellüler hem de ekstrasellüler olarak üretilebilen malondialdehid bu yolda oluşmaktadır. MGO ise temelde intrasellüler olarak glikoliz esnasında açığa çıkan en zararlı AGE prekürsürüdür. MGO ile birlikte diğer dikarbonil bileşikler olan glioksal, 3-deoksiglukazon düzeylerinin de artışı diabet, hipertansiyon, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar ve yaşlanma sürecinde de etkin rol oynamaktadır (9,11,18).

Organizmada endojen olarak maillard reaksiyonu neticesi ortaya çıkan AGE'lerin haricinde, eksojen olarak gıda

kaynaklı olarak da AGE'lere rastlanılmaktadır. Gıdalar üzerinde yapılan ısı işlemlere dair uygulamalar MGO oluşumunu katalizlemektedir. Gıdaların yağlarda, fırında maruz kaldıkları yüksek ısı ve lezzet düzeyini arttırmak için yapılan kavurma ile karamelizasyon işlemleri bu metabolitin aktifleşmesine neden olmakta, bu tür gıdaları tüketen canlılar için AGE düzeylerinde artışa sebep olmaktadır (19,20). İnsanlarda yapılan çalışmalarda bu tür gıdaların tüketimi ile serum AGE seviyeleri arasındaki korelasyon ortaya konulmuştur (44). Yine yapılan çalışmalarda gıdalar dışında tütün dumanının da ekzojen AGE'ler için kaynak oluşturduğu bilinmektedir. (19,45).

Evcil olarak beslenen ve hazır olarak üretilen yemleri tüketen hayvanlarda da aynı durum söz konusudur. Yem bileşenlerinde ve diyetlerde amino asitlerin (özellikle lizin) besin değeri ve sindirilebilirliği uygulanan ısı işlemine bağlı olarak azalabilir (21). Etlik piliçlerde ve süttan kesilmiş domuz yavrularının ısıdan zarar görmüş soya küspesi ile beslenmelerinde, işlenmemiş soya küspesi ile beslenmeye oranla canlı ağırlıkta ve karkas ağırlığında azalma olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, ısı hasarının performans üzerindeki bu olumsuz etkilerinin, yemlere kristal amino asitler eklenerek kısmen hafifletildiği belirlenmiştir (22).

Deneysel olarak yapılan bir çalışmada, maillard reaksiyonu oluşumu ve AGE yönünden düşük diyetle beslenen farelerde, düşük "maillard reaction products" MRP içeriğinin, vücut ağırlığının azalmasına, açlık sırasında insülin konsantrasyonunun düşmesine, plazmada HDL seviyelerinin artmasına ve yüksek yağlı diyetin neden olduğu insülin direncinin azalmasına neden olduğu görülmüştür (23). Ayrıca insanlarda diabette, diyetle MRP'lerden kaçınıldığında bozulmuş yara iyileşmesiyle ilişkili komplikasyonların daha iyiye gittiği gözlenmiştir (24, 25).

İleri glikasyon ürünleri, ateroskleroz, nefropati, retinopati, osteoartrit, nörodejeneratif hastalıklar ve diabetes mellitus gibi insanlarda yaşa bağlı hastalıkların etiyojisi ile ilişkilendirilmektedir. Köpeklerde de, insanlarla pek çok benzerlikle birlikte yaşa bağlı bu tür hastalıklar ortaya çıkmaktadır (26). Örneğin diabetes mellituslu yaşlı köpeklerde, artmış doku AGE seviyeleri ile (27) birlikte katarakt, osteoartrit (28), nörodejeneratif köpek bilişsel disfonksiyon sendromu (29), vasküler disfonksiyon ve ateroskleroz (30,31) gibi durumlarda da bulunmuştur. Diyetteki AGE'lerin azaltılması ve kalori kısıtlaması, yaşlanmayla ilgili komplikasyonlarda görülen faydalı etkileri açıklayabilir (32-36).

Evcil hayvan mamalarında da bulunduğu bildirilen MRP ve AGE içeriklerinin bu hayvanlarda göstereceği etki, bileşenlerinin biyoyararlanımına bağlıdır. Yetişkin

kedilerde diyetteki MRP'lerin fazla miktarda alımıyla idrar atılımında gözlenen artış, mide-bağırsak yolundan emildiğini ve idrarla atıldığını gösterir. Ancak diyet MRP'nin evcil hayvanların uzun vadeli sağlığını etkileyip etkilemediği şimdiye kadar araştırılmamıştır (25).

Isıl işleme maruz kalmış yemlerin verildiği sığırlarda, ısıtmanın bir sonucu olarak oluşan MRP ve AGE'lere hayvanların sütünde de rastlanır. İşlenmiş yemleri tüketmeyen ineklerin sütlerinde daha az glikolize protein içeriği ölçülmüştür (37). Süt ineklerinde süt verimi son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (38) ve bu nedenle, süt üretiminde doğal besin kaynaklarına kıyasla daha yüksek enerji yoğunluğu ve daha fazla nitrojene sahip rasyonlara ihtiyaç artmıştır. Bu nedenle, işlenmiş pekmez, soya küspesi ve kolza küspesi kullanımı, yüksek MRP seviyelerine maruz kalma riskine rağmen giderek daha fazla kullanılmaktadır (39). Diyet MRP'leri, rumen florasını etkileyebilir (40). Ek olarak, süt rasyonlarını formüle etmek için kullanılan kaba yemlerin de sindirilebilirliği genellikle düşüktür ve bu nedenle emilebilen MRP içeren konsantrelerde süt verimini arttırmak için daha yoğun kullanılmaktadır ve süt üzerinde etkilidirler. Benzer olarak etler üzerinde yapılan çalışmada, çiğ sığır eti ile çiğ tavuk eti arasında AGE'ler yönünden yapılan karşılaştırmalarda, tavuk etlerinin daha yoğun içeriğe sahip oldukları bildirilmektedir. Ticari işleme ve yetiştirme stratejileri, proteinlere bağlı AGE'lerin nihai miktarını büyük ölçüde etkilemektedir (25, 41).

AGE'ler, hayvanlarda ara metabolizma kaynaklı olarak metilglioksaldan türeyebildiği gibi, hızla fermente olabilen karbonhidratların anaerobik fermantasyonu sırasında da oluşabilir (42). Sığırların ve atların gıdalarının önemli bir kısmını oluşturan, hızlı fermente olabilen karbonhidratların fermantasyonunun, hem D-laktat hem de metilglioksal birikmesine neden olduğu bilinmektedir. Metilglioksalın toksik etkisi ile hem sığırlarda hem de atlarda laminitis etiyojisinde rol aldığı bildirilmektedir. Ek olarak metilglioksal, sığırlarda rumen epitellerinden, atlarda da mide-bağırsak yolunun epitellerinden emilebilir ve daha sonra AGE'lerin oluşumunu tetikleyebilir (25).

4. Glikasyona karşı savunma mekanizmaları

Canlılarda gelişen glikasyona karşı glioksalaz, aldehid dehidrogenaz, aldozredüktaz, ve karbonil redüktaz yolları MGO oluşumuna karşı geliştirilen savunma mekanizmalarıdır (46). Glioksalaz sistemi hücrelerde MGO ve diğer reaktif karbonil bileşiklere karşı kullanılan başlıca detoksifikasyon sistemi olarak önemli rol oynamaktadır.

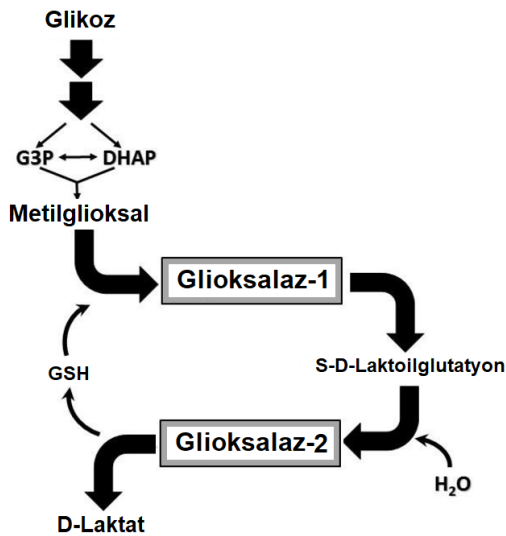
4.1. Glioksalaz enzim sistemi

“Glioksalaz-1” Glo1 ve “glioksalaz-2” Glo2 enzimlerinden oluşan bu sistem glioksalaz sistemi olarak bilinmektedir. Hücrelerin sitozolünde bulunur ve kofaktör olarak katalitik miktarda GSH ve Glo1 substratları olan α -oksoaldehitleri içerir. Reaktif ve siklik yapıda olmayan α -oksoaldehitler Glioksalaz sistemi aracılığı ile α -hidroksi asitlere dönüştürülür. Glo1 hemitiyoasetalin izomerizasyonunu katalizleyerek S-2-hidroksiaçilglutasyon yapısını oluşturur. Hemitiyoasetal GSH varlığında kendiliğinden oluşmaktadır. Glo2 ise S-2-hidroksiaçilglutasyon yapısını α -hidroksi asitlere dönüştürür ve aynı zamanda Glo1’in katalizlediği basamakta tüketilen GSH’ı rejenere eder (5)

4.1.1. Glioksalaz 1 ve Glioksalaz 2 enzimleri

Sitozolda bulunan Glo1 aracılığı ile GSH varlığında MGO’nun S-D-laktoilglutasyona dönüştürülmesi gerçekleşir. Organizmalara göre GSH’ın fonksiyonunu farklı tiyol grupları alabilir. İnsan Glo1 enzimi dimer yapıdadır, her alt ünite de iki bölge vardır ve aktif merkez dimer arayüzünde konumlanmıştır. Katalitik mekanizma hemitiyoasetalin C-1 pozisyonundan C-2’ye baz katalizli proton transferi, enediol ara ürünü oluşturmak için aktif merkeze bağlanma ve hızlı bir şekilde ketonlaşarak tiyoester ürüne dönüşümü içerir (5).

Glo1 yapısında “antioksidan-response element” ARE bulunması ekspresyonunun “Nuclear factor erythroid 2-related factor 2” Nrf2 tarafından regüle edildiğini gösterir. (47,48).



Şekil 2: Metilglioksalın oluşumu ve glioksalaz sistem aracılığı ile detoksifikasyonu (49)

GLO1 gen delesyonunun fare ve insanlarda embriyonik olarak ölümcül olduğu bildirilmiştir (5). *C. elegans*'da yapılan Glo1'in overekspresyon çalışmalarında maksimum ömrü %32, ortalama yaşam süresini %29 artırdığı, susturulmasının ise maksimum yaşam süresini %36, ortalama yaşam süresini ise %52 azalttığı kaydedilmiştir (50). Glo1 ile ilgili çalışmalar özellikle diabetes ve bağlı olarak gelişen komplikasyonlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Streptozosin aracılığı ile farelerde oluşturulmaya çalışılan diabetes tablosunda Glo1'in önleyici etkinliği gösterilmiştir (51), Glo1 knockout farelerde ise diabetes gelişen nefropati tablosunun ortaya çıktığı bildirilmiştir (52).

Literatürde, diabetesin yaygın komplikasyonlarından olan nöropati, retinopati ve nefropati tablolarında hiperglisemi ile ilişkili olarak artmış MGO etkisinden söz edilmektedir. Bu durum *in vivo* çalışmalarda yüksek glikoza maruz kalmış hücreler üzerinde de artmış MGO düzeyleri ile ortaya konulmuştur (53). Obeziteye dair yapılan çalışmada Glo1 düzeyinin üç kat azalışı ile gelişen patoloji arasında ilişki bulunmuştur (54).

Glo2 enzimi, Glo1'in katalizi sonucu oluşan S-D-laktoilglutasyonun D-laktat ve GSH'a dönüşümünü sağlar. Glo1 için ana substrat, katalitik miktarda indirgenmiş GSH ve MGO'nun spontan olarak oluşan ürünü olan hemitiyoasetaldir. Hemitiyoasetal Glo1 aracılığıyla ara ürün S-D-laktoilglutasyona dönüştürülür ve Glo2 ile D-laktat ve GSH'ya hidrolize edilir (55).

Glo2 enzimi memelilerde farklı iki mRNA aracılığı ile, hem sitozolik hem de mitokondriyal olarak sentezlenir. Sitozolik Glo2 enzimi 29 kDa, mitokondriyal form 34 kDa'dır. Mitokondride Glo1'in bir substratı bulunmamaktadır. Bundan dolayı fonksiyonunun ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Glo2 yoksun hücreler MGO uyarımlı apoptozis ve DNA hasarına karşı aşırı hassasiyet gösterirler. Buna sebep olarak ise enzim yokluğunda S-D-laktoilglutasyon birikmesi, biriken substrattan sisteme laktoil transferi sonucu S-D-laktoilsistein oluşumu ve bu yapının da N-D-laktoilsisteine dönüşmesi gösterilmiştir. Oluşan bu yapı dihidroorataz inhibitörüdür. De novo pirimidin sentezini inhibe ederek toksisiteye ve DNA hasarı toksisitesine sebep olur (5, 50).

5. Sonuç

Nükleotidler, lipidler, peptidler ve proteinler üzerinde ileri glikasyon son ürünleri birikimi, insanlar ve hayvanlar dâhil tüm ökaryotik organizmalarda yaşlanma sürecinin kaçınılmaz bir bileşenidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ile, AGE'lerin ve bunların organizmada oluşturdukları başlıca oksidatif stres, inflamasyon, diabetes, hipertansiyon, ateroskleroz, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar ile

yaşlanma sürecinde dair mekanizmalarda rolleri açıklanmaya çalışılmıştır. Bu konudaki çalışmalar son dönemlerde daha da artmıştır. Ancak gerek çiftlik hayvanlarında gerekse pet hayvanlarda görülebilen bazı bozuklukların ileri glikasyon son ürünleri açısından değerlendirilmesine yönelik çalışmalara literatürde rastlamak olası değildir. AGE oluşum mekanizmalarının detaylı olarak çalışılması, AGE'lere bağlı hasarın olumsuz etkisini önleyecek veya azaltacak yeni müdahalelerin geliştirilip geliştirilemeyeceği hakkında yeni çalışmalara ışık tutabilecektir.

Kaynaklar

1. Maessen DE, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases. *Clinical Science* 2015; 128: 839-861.
2. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, Gugliucci A, Kapahi P. The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: bridging association and causality. *Cell Metabolism* 2018; 28:337-352.
3. Nigro C, Leone A, Fiory F, Prevezano I, Nicolò A, Mirra P, Beguinot F, Miele C. Dicarbonyl Stress at the Crossroads of Healthy and Unhealthy Aging. *Cells* 2019; 8: 749.
4. Rabbani N, Thornalley PJ. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2015; 458: 221-226.
5. Kırça M. Primer vasküler düz kas hücrelerinde hipergliseminin ve anjiyotensin ii'nin metilgliksal ve gliksalaz I üzerine etkisi. Doktora Tezi, Akdeniz Üniv Sağ Bil Enst, Antalya, 2019.
6. Turk Z. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2010; 59: 147-156.
7. Talukdar D, Chaudhuri BS, Ray M, Ray S. Critical evaluation of toxic versus beneficial effects of methylglyoxal. *Biochemistry (Mosc)* 2009; 74: 1059-1069.
8. Yılmaz Z. Kronik metilgliksal uygulaması ile siçanların kan ve dokularında oluşan oksidatif değişimler üzerine karnozin ve resveratrolün etkileri, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniv Sağ Bil Enst, İstanbul, 2015.
9. Eryılmaz K. Siçanlarda metilgliksal uygulamasıyla oluşan erektil disfonksiyona levosetirizin uygulamasının etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniv Sağ Bil Enst, Antalya, 2019.
10. Desai KM, Chang T, Wang H, Banigesh A, Dhar A, Liu J, Wu L. Oxidative stress and aging: Is methylglyoxal the hidden enemy? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2010; 88: 273-284.
11. Desai K, Wu L. Methylglyoxal and advanced glycation endproducts: new therapeutic horizons? *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery* 2007; 2: 89-99.
12. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients* 2010; 2: 1247-1265.
13. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Methylglyoxal comes of AGE. *Cell* 2006; 124: 258-260.
14. Jaisson S, Gillery P. Evaluation of nonenzymatic posttranslational modification-derived products as biomarkers of molecular aging of proteins. *Clinical Chemistry* 2010; 56: 1401-1412.
15. Rabbani N, Adaikalakoteswari A, Rossing K, Rossing P, Tarnow L, Parving HH, Thornalley PJ. Effect of irbesartan treatment on plasma and urinary markers of protein damage in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Amino Acids* 2012; 42: 1627-1639.
16. Monnier VM, Sell DR. Prevention and repair of protein damage by the Maillard reaction in vivo. *Rejuvenation Research* 2006; 9:264-273.
17. Habtemariam S. Pathophysiology of type 2 diabetes complications, Medicinal Foods as Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases, Academic Press 2019, 69-88.
18. Chang, T, and Wu, L. Methylglyoxal, oxidative stress, and hypertension. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2006; 84: 1229-1238.
19. Bakırcı E. Siçanlarda metilgliksal uygulamasıyla oluşan erektil disfonksiyona pravastatin tedavisinin etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniv Sağ Bil Enst, Antalya, 2018.
20. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association* 2004; 104: 1287-1291.
21. Almeida FN. Effects of the Maillard Reactions on Chemical Composition and Amino Acid Digestibility of Feed Ingredients and on Pig Growth Performance. PhD Thesis, University of Illinois, 2013.
22. Almeida FN, Htoo JK, Thomson J, Stein HH. Effects of balancing crystalline amino acids in diets containing heat-damaged soybean meal or distillers dried grains with solubles fed to weanling pigs. *Animal* 2014; 8:1594-1602.
23. Tessier FJ, Birlouez-Aragon I. Health effects of dietary Maillard reaction products: the results of ICARE and other studies. *Amino Acids* 2012; 42:1119-1131.
24. Tessier FJ. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. *Pathologie Biologie* 2010; 58:214-219.
25. Teodorowicz M, Hendriks WH, Wichers HJ, Savelkoul HFJ. Immunomodulation by Processed Animal Feed: The Role of Maillard Reaction Products and Advanced Glycation End-Products (AGEs). *Frontiers in Immunology* 2018; 208.
26. Nass N, Bartling B, Navarrete Santos A, Scheubel RJ, Borgermann J, Silber RE, et al. Advanced glycation end products, diabetes and ageing. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2007; 40:319-356.
27. Comazzi S, Bertazzolo W, Bonfanti U, Spagnolo V, Sartorelli P. Advanced glycation end products and sorbitol in blood from differently compensated diabetic dogs. *Research in Veterinary Science* 2008; 84:341-346.
28. Bras ID, Colitz CMH, Kusewitt DF, Chandler H, Lu P, Gemensky-Metzler AJ, et al. Evaluation of advanced glycation end-products in diabetic and inherited canine cataracts. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2007; 245:249-257.
29. Ramasamy R, Vannucci J, Yan D, Herold K, Yan F, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 2005; 15-16.
30. De Groot J, Verzijl N, Wenting-van Wijk MJG, Jacobs KMG, Van El B, Van Roermund PM, et al. Accumulation of

- advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50:1207–1215.
31. Chiers K, Vandenberghe V, Ducatelle R. Accumulation of advanced glycation end products in canine atherosclerosis. *Journal of Comparative Pathology* 2010; 143:65–69.
 32. Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *The Journals Of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2007; 62:427–433.
 33. Baynes JW, Gillery P. Frontiers in research on the Maillard reaction in aging and chronic disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014; 52:1–3.
 34. Robert L, Labat-Robert J. Role of the Maillard reaction in aging and age-related diseases. *Studies at the cellular-molecular level. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014; 52:5–10.
 35. Cai W, Uribarri J, Zhu L, Chen X, Swamy S, Zhao Z, et al. Oral glycotoxins are a modifiable cause of dementia and the metabolic syndrome in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111:4940–4945.
 36. Monnier VM, Taniguchi N. Advanced glycation in diabetes, aging and age-related diseases: conclusions. *Glycoconjugate Journal* 2016; 33:691–692.
 37. Schwarzenbolz U, Hofmann T, Sparmann N, Henle T. Free Maillard reaction products in milk reflect nutritional intake of glycated proteins and can be used to distinguish “organic” and “conventionally” produced milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2016; 64:5071–5078.
 38. Tamime AY. Dairy technology-principles of milk properties and processes. *International Journal of Dairy Technology* 2007; 60:154.
 39. Haskell MJ, Rennie LJ, Bowell VA, Bell MJ, Lawrence AB. Housing system, milk production, and zero-grazing effects on lameness and leg injury in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 2006; 89:4259–4266.
 40. Tuohy KM, Hinton DJ, Davies SJ, Crabbe MJ, Gibson GR, Ames JM. Metabolism of maillard reaction products by the human gut microbiota - implications for health. *Molecular Nutrition & Food Research* 2006; 50:847–857.
 41. Bach A, Dinares M, Devant M, Carre X. Associations between lameness and production, feeding and milking attendance of Holstein cows milked with an automatic milking system. *The Journal of Dairy Research* 2007; 74:40–46.
 42. Cooper RA, Anderson A. The formation and catabolism of methylglyoxal during glycolysis in *Escherichia coli*. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 1970; 110:273–276.
 43. Ackerman RS, Cozzarelli NR, Epstein W. Accumulation of toxic concentrations of methylglyoxal by wild-type *Escherichia coli* K-12. *Journal of Bacteriology* 1974; 119:357–362.
 44. Semba RD, Ang A, Talegawkar S, Crasto C, Dalal M, Jardack P, Traber MG, Ferrucci L, Arab L. Dietary intake associated with serum versus urinary carboxymethyl-lysine, a major advanced glycation end product, in adults: the Energetics Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2012; 66: 3-9.
 45. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, Lee A, Al-Abed Y, Vlassara H, Bucala R, Cerami A. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; 94: 13915-13920.
 46. Thornalley PJ. The glyoxalase system in health and disease. *Molecular Aspects Of Medicine* 1993; 14: 287–371.
 47. Reiniger N, Lau K, McCalla D, Eby B, Cheng B, Lu Y, Schmidt AM. Deletion of the receptor for advanced glycation end products reduces glomerulosclerosis and preserves renal function in the diabetic ovej26 mouse. *Diabetes* 2010; 59: 2043-2054.
 48. Zeng S, Zhang QY, Huang J, Vedantham S, Rosario R, Ananthakrishnan R, Schmidt AM. Opposing roles of rage and myd88 signaling in extensive liver resection. *FASEB Journal* 2012; 26: 882-893.
 49. Villanueva M. Glyoxalase 1 Attenuates the Effects of Chronic Hyperglycemia on Explant-Derived Cardiac Stem Cells. *Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies, University of Ottawa, Faculty of Medicine.* 2017; 17.
 50. Xue, M., Rabbani, N., & Thornalley, P. J. Glyoxalase in ageing. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2011; 22: 293-301.
 51. Kim MJ, Kim DW, Lee BR, Shin MJ, Kim YN, Eom SA, Choi SY. Transduced tat-glyoxalase protein attenuates streptozotocin-induced diabetes in a mouse model. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2013; 430: 294-300.
 52. Giacco F, Du X, D'Agati VD, Milne R, Sui G, Geoffrion M, Brownlee M. Knockdown of glyoxalase 1 mimics diabetic nephropathy in nondiabetic mice. *Diabetes* 2014; 63: 291-299.
 53. McLellan AC, Thornalley PJ, Benn J, Sonksen, PH. Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clinical Science (Lond)* 1994; 87: 21-29.
 54. Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase in diabetes, obesity and related disorders. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2011; 22: 309-317.
 55. Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase centennial conference: Introduction, history of research on the glyoxalase system and future prospects. *Biochemical Society Transactions* 2014; 42: 413-418.