



DERLEME / REVIEW

# Besinlerdeki Gizli Düşman: Metilgliksal

## Hidden Enemy In Foods: Methylglyoxal

Melisa Akol<sup>1</sup> , Dilek Taşkıran<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı İzmir, Türkiye.

Geliş tarihi/Received: 31.03.2023

Kabul tarihi/Accepted: 20.09.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Melisa Akol, Uzm. Dyt.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

E-posta: dilek.taskiran@ege.edu.tr

ORCID: 0000-0003-0553-9817

Dilek Taşkıran, Prof. Dr.

ORCID: 0000-0002-4505-0939

### Öz

Toksik bir  $\alpha$ -dikarbonil bileşiği olan metilgliksal (MG) endojen olarak çeşitli yollarda üretilebildiği gibi çeşitli yiyecek ve içeceklerle de vücuda alınması söz konusudur. Hücrelerde metabolik reaksiyonlar sonucu oluşumu kaçınılmazken, organizmada birikimini önleyen detoksifikasyon sistemleri mevcuttur. Bunlardan en önemlisi antioksidan bir savunma sistemi olan glutatyon bağımlı glikosyalaz enzim sistemidir. Hiperglisemik koşullarda ve yüksek enerjili beslenmede MG üretiminin artması veya detoksifikasyonun yetersiz kalması nedeniyle hücrelerde birikebilir. Aşırı birikimi sonucunda MG, DNA ile çapraz bağlar kurarak epigenetik değişikliklere ve hasarlara sebep olabilir. Hücrelerde serbest radikal üretimini artırarak mitokondriyal disfonksiyona ve apoptoza neden olabilir. MG, ileri glikasyon son ürünlerini (AGE) oluşturmak üzere proteinler, lipidler ve nükleik asitlerle kolaylıkla reaksiyona girer. Bu ileri glikasyon ürünleri, diyabetik komplikasyonlar, yaşlanma ve nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilidir. Tüketilen besinlere ek olarak, besinlerin pişirme ve depolama yöntemleri de MG içeriğini etkilemektedir. Bu derlemenin amacı, metilgliksalin sağlık üzerine etkilerini ve bu etkileri azaltma yöntemlerini tartışmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Metilgliksal, besinler, ileri glikasyon son ürünleri, oksidatif stres.

### Abstract

Methylglyoxal (MG), a toxic  $\alpha$ -dicarbonyl compound, can be produced endogenously through various pathways. Furthermore, exogenous exposure of MG may also occur due to daily intake of several foods and beverages. Although its formation in cells is inevitable, there are some detoxification systems that prevent its accumulation in cells. The most important of the protective mechanisms against MG toxicity is the glutathione-dependent glyoxalase system, which is an antioxidant defense mechanism. In hyperglycemic conditions and high energy diet, MG may accumulate in cells due to increased production or insufficient detoxification. As a result of its excessive accumulation, MG can cross-link with DNA and cause epigenetic changes and cellular damage. It can cause mitochondrial dysfunctions and apoptosis in different cells by increasing free radical production. MG readily reacts with proteins, lipids, and nucleic acids to form advanced glycation end products (AGEs). These advanced glycation products are associated with various pathophysiological mechanisms such as diabetic complications, aging and neurodegenerative disorders. In addition to the diet, the cooking and storage methods of the foods also affect the MG content. The aim of this review is to discuss the effects of methylglyoxal on health and the ways to reduce these effects.

**Keywords:** Methylglyoxal, nutrients, advanced glycation end products, oxidative stress.

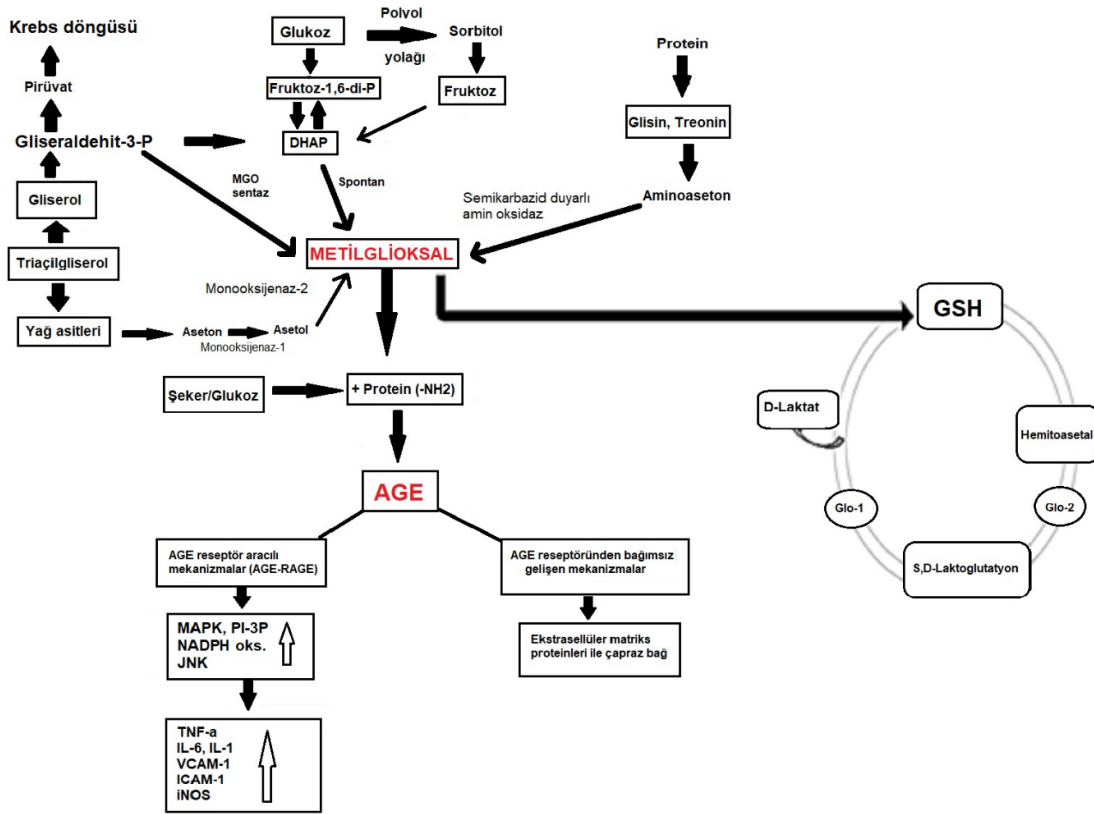
### 1. Giriş

Metilgliksal (MG),  $\text{CH}_3\text{CCHO}$  formülüne sahip organik, keskin kokulu bir  $\alpha$ -dikarbonil bileşiğidir. Sarı higroskopik bir sıvı olan MG, 2-oksopropanal, pıruvaldehid veya 2-ketopropionaldehid olarak da bilinmektedir (1). Hücre membranından kolaylıkla geçebilen MG, hücrelerde birikebilir. MG'nun hücrelerde aşırı birikimi, glikasyon reaksiyonlarını hızlandırdığından dolayı zararlı olabilir. MG ileri glikasyon son ürünlerini (AGE) oluşturmak için proteinler, lipidler ve nükleik asitlerle kolayca reaksiyona girer (2,3). AGE bileşikler, diyabetik komplikasyonlar (katarakt, retinopati, nefropati, anjiyopati), yaşlanma ve nörodejeneratif bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla yakından ilişkilidir (4,5).

Metilgliksal, tüm hücrelerde normal veya patolojik şartlar altında

endojen olarak glikoliz ara ürünleri olan gliseraldehid-3-fosfat (gliseraldehid-3P) ve dihidroksiaseton fosfatın (DHAP) parçalanması sırasında, aynı zamanda lipidlerin, proteinlerin ve diğer metabolik yolların ara ürünü olarak oluşur (6,7). MG vücutta üretilebildiği gibi hücrelerde birikimi, vücuda alınan besinin kompozisyonu ve özellikle yüksek sıcaklık ve düşük nemde pişirme (kızartma, ızgara, fırın) yöntemleriyle de ilişkilidir (8). Günümüzde işlenmiş besinlerin tüketiminin ve yağ ve şeker içeriği yüksek besinlerin tüketiminin artmasıyla birlikte oldukça reaktif olan  $\alpha$ -dikarbonil bileşiklerine ve ileri glikasyon son ürünlerine maruziyet artmıştır (9,10).

Bu derlemede, bir  $\alpha$ -dikarbonil bileşiği olan metilgliksalin hücrelerde oluşum mekanizmaları, diyet yoluyla vücuda girişi, metabolizması ve sağlık üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



Şekil 1. Metilgliksal ve AGE üretimi ve detoksifikasyonu

**MAPK:** Mitozle Aktiflenen Protein Kinaz, **NADPH oks.:** Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Oksidaz, **PI-3P:** Fosfotidil İnozitol 3- Fosfat, **JNK:** c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinaz, **TNF-a:** Tümlör Nekroz Faktörü Alfa, **IL-6:** İnterlökin-6, **IL-1:** İnterlökin-1, **VCAM-1:** Vasküler Hücre Adezyon Proteini-1, **ICAM-1:** İntersellüler Hücre Adezyon Proteini-1, **iNOS:** İndüklebilir Nitrik Oksid Sentaz

### 1.1. Metilgliksalin Üretimi ve Metabolizması

Metilgliksal, esas olarak glikoliz sırasında triozfosfat ara ürünleri olan GAP ve DHAP'den enzimatik (metilgliksal sentaz aracılığıyla) ve non-enzimatik reaksiyonlar sonucu oluşurken (11,12); lipidlerin (13), glisin ve treonin aminoasitlerinin metabolize edilmesi sırasında da oluşabilir (11). Vücutta MG bileşiğini metabolize etmek için glikoksalaz, aldoz redüktaz, aldehid dehidrojenaz gibi mekanizmalar bulunmaktadır. MG ve diğer reaktif  $\alpha$ -dikarbonil bileşiklerini detoksifiye etmek üzere esas olarak tüm hücrelerde bulunan antioksidan savunma sistemi glutasyon (GSH) bağımlı glikoksalaz sistemidir (1,14,15). Glikoksalaz yolunda, metilgliksal kendiliğinden GSH ile reaksiyona girerek hemoasetal bileşiğini oluşturur. Gliksalaz-1 (Glo-1) indirgenmiş glutasyonu S, D-laktoglutatona dönüştürdükten sonra S,D-laktoglutasyon, gliksalaz-2 (Glo-2) aracılığıyla D-laktata metabolize edilir (14) (Şekil 1). İşlevsel bir glikoksalaz sisteminde MG miktarı düşer, hücrelerde birikmesi önlenir (16) ve bu sistemin aktivitesi hücrenin türüne, konumuna ve ortamına bağlı olarak değişiklik gösterir (2).

### 1.2. Metilgliksal Toksikolojisi

MG hücrelerde üretilen en güçlü glikasyon ajanlarından biri olup, MG ve diğer dikarbonil bileşikleri olan gliksal ve 3-deoksiglukozon (3-DG) ile birlikte dikarbonil stres olarak adlandırılan toksik durumun oluşmasına neden olurlar. MG, proteinlere bağlanarak MG türevli AGE oluşumuna yol açar (4). AGE bileşikleri, indirgen şekerlerin karbonil grupları ile protein, lipoprotein ve nükleik asitlerin serbest amino

gruplarıyla enzimatik olmayan reaksiyonu sonucu endojen olarak meydana gelir ve çok sayıda heterojen molekül grupları içerir (17,18).

AGE bileşikleri hücrelerde endojen olarak meydana gelebildiği gibi besinlerle eksojen olarak da vücuda alınabilmektedir. Besinlerin üretim, depolama süreçlerinde Maillard reaksiyonu meydana gelebilmektedir ve bu reaksiyon sonucu glikotoksinler oluşabilmektedir (8). Maillard reaksiyonunda glikozun karbonil grubu ile proteinlerin amin grubunun bağlanması sonucu saatler içerisinde kararlı olmayan erken dönem glikasyon ürünleri oluşur. Günler içerisinde ketoamin yapılı, ara glikasyon ürünü olan Amadori ürünleri (örnek: Hemoglobin A1c [HbA1c], fruktozamin) oluşur (3). Amadori ürünleri bazı kimyasal reaksiyonlar sonucu haftalar, aylar sonra ileri glikasyon son ürünlerine (AGE) dönüşebilir. Bu reaksiyonlarda Amadori ürünlerinin oluşumuna kadar olan evre geri dönüşümlü iken, daha sonraki evreler ise geri dönüşümsüz olarak gerçekleşir.  $\alpha$ -Dikarbonil bileşikleri Maillard reaksiyonu dışında glukozun otooksidasyonu ve lipid peroksidasyonu sonucu da oluşabilir ve çok küçük konsantrasyonlarda bile proteinlerin terminal aminoasit kalıntıları reaksiyona girerek AGE oluşumuna yol açabilirler (19,20).

AGE birikimi, kümülatif metabolik yükü sebep olarak farklı dokulardaki zararlı olan kimyasal, pro-oksidan ve inflamatuvar etkilere neden olabilir (21,22). AGE hücrelerdeki etkilerini reseptörlerine (RAGE) bağlanarak veya reseptörden bağımsız şekilde gösterebilir (23). AGE-RAGE etkileşimi MAPKs, PI-3K,

NADPH oksidaz gibi hücre içi yolların aktiflenmesine ve VCAM-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, ICAM-1 gibi bazı sitokinlerin, adezyon moleküllerinin gen transkripsiyonunun uyarılmasıyla oksidatif stresin artmasına katkı sağlarlar (24) (Şekil 1).

Bunların dışında MG, DNA ile çapraz bağlar yaparak MG türevli DNA bileşiklerini oluşturmada, mitokondriyal disfonksiyona, serbest radikal üretiminde artışa ve farklı hücre tiplerinde apoptoza neden olmaktadır (25). MG böylelikle protein ve DNA modifikasyonlarına ve organizmada epigenetik değişikliklere yol açmaktadır. Ayrıca çeşitli çalışmalarda MG'nin GSH, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidanların üretimini azaltıp, mitokondriyal süperoksitlerin üretimini artırarak oksidatif stresin artışına yol açtığı gösterilmiştir (2,7,26).

### 1.3. Besinlerde Metilglioksal Oluşumu

MG çeşitli yiyecekler, içecekler, su, yağmur, atmosfer ve sigara dumanı ile eksojen olarak vücuda alınır (27,28). Bal, fruktoz, glikoz gibi basit karbonhidrat içeriği yüksek bir besin olarak, ölçülen MG konsantrasyonları 0,4-5,4 mg/kg aralığında değişmektedir. MG ekmekek, peynir, bira, şarap ve kahve gibi yiyecek ve içeceklerde bulunur (29,30). Fermentasyon sırasında birçok mikroorganizma MG üretir ve ortama bırakır. Bu süreçte, farklı mikroorganizmalar MG üreterek ve salgılayarak alkollü içeceklerde ve süt ürünlerinde bu konsantrasyonun artmasına neden olur. Şarapta MG, alkolik fermentasyon sırasında *Saccharomyces cerevisiae* tarafından ve malolaktik fermentasyon sırasında *Oenococcus oeni* (*Leuconostoc oenos*) tarafından sentezlenir (29,30). Yine MG'nin mikroorganizmalar tarafından salınması, *Lactobacillus* sp. tarafından sütün fermentasyonu sırasında da gerçekleşir (30,31). Mikroorganizmaların metabolik yollarında MG oluşumuna ek olarak, çoğu besin maddesinde metabolik faaliyetlerin devam ettiği ve fizyolojik süreçlerinde MG oluşabileceği unutulmamalıdır. Örneğin, pirinçte (*Oryza sativa*), darıda (*Pennisetum glaucum*), tütünde (*Nicotina tabacum*) ve hardalda (*Brassica juncea*) MG konsantrasyonu, bitkilerde çok yüksek MG seviye olarak atfedilen 30-75  $\mu$ M aralığında değişir. Ayrıca çevresel stres koşulları (kuraklık, tuzluluk ve soğuk) bitkilerde MG konsantrasyonunu altı kata kadar artırabilir (27). Besinlerin yağ içeriği ve MG düzeyi arasında önemli bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (9). Genel olarak yüksek protein ve yağ içeren besinlerde, karbonhidrattan zengin besinlere göre MG miktarının daha yüksek olduğu görülmüştür (30). İn vitro ortamda lipid peroksidasyonu sonucu MG oluşabileceği görülmüştür. Örneğin, kahvaltılık gevreklerin ve cipsin tuz ve yağ içeriğinden dolayı in vitro gastrointestinal sistem koşullarında tuzun antioksidanları baskılaması sonucu lipid peroksidasyonunun artmasıyla MG düzeylerinin arttığı düşünülmektedir (9).

Besinlerdeki MG seviyeleri, uzun süre pişirme, depolama, fermentasyon gibi işlemler sırasında artmaktadır (28). Glikoz, fruktoz, maltoz ve maltuloz gibi karbonhidratlardan ısıtma işlemi ile MG oluştuğu gözlemlenmiştir. Burada monosakkaritlerden elde edilen MG miktarı disakkaritlerden ve monosakkaritler içerisinde de glikozdan elde edilen miktarın fruktoza kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (28,29). Çalışmalarda pH artışının MG miktarına etkisi olmadığı gözlenirken, sıcaklık artışının MG oluşumunu artırdığı bulunmuştur. Örneğin sıcaklığın 100°C'den 120°C'ye yükselmesi ile MG seviyesinin iki katından fazla arttığı bildirilmiştir (27).

Besinlerin lipid içeriği de depolama ve işleme koşullarına bağlı olarak MG birikimini artırabilir. Saklama koşulları (3-7 gün süreyle 60°C) ve pişirme (1 saat süreyle 200°C) süreçlerinde yağın kaynağına (ton balığı, somon balığı, morina karaciğeri, soya fasulyesi, zeytin ve mısır yağları) bağlı olarak MG düzeylerinde farklı değerler elde edilmiştir. Örneğin Fujioka ve Shibamoto (2004), yaptıkları bir çalışmada 7 gün boyunca 60°C'de ısıtılan balık yağlarında oluşan MG miktarının 2,03 $\pm$ 0,13 mg/kg (morina karaciğeri yağı) ile 2,89 $\pm$ 0,11 mg/kg (ton balığı yağı) arasında değiştiğini, bu koşullar altında bitkisel yağlardan sadece zeytinyağında MG oluşumunun (0,61 $\pm$ 0,03 mg/kg) gerçekleştiğini göstermişlerdir (29).

Balık, kuru baklagiller, düşük yağlı süt ürünleri, sebzeler, meyveler ve tahılların tüketiminin artırılıp, katı yağların, yağlı etlerin, çok yağlı süt ürünlerinin ve fazla işlenmiş ürünlerin tüketiminin azaltılması ile MG'nin diyetel alımının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (3). Ayrıca yüksek sıcaklıkta (kızartma, ızgara, fırın) ve düşük nemde pişirmeye kıyasla nemli ısı ile pişirilerek, daha kısa pişirme sürelerinde, daha düşük sıcaklıklarda pişirilerek ve limon suyu veya sirke gibi asidik bileşenlerin kullanılmasıyla glikasyon ürünlerinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (3). Besinlerdeki yağ, tuz ve serbest şeker içeriğinin azaltılmasının gastrointestinal sistemde daha düşük MG oluşumunu sağlayabileceği gibi polifenoller, vitaminler, kateşinler ve proantosiyeninler gibi bazı antioksidanların besinlerde reaktif  $\alpha$ -dikarbonil bileşiklerinin oluşumunu engellemede faydalı olabileceği bildirilmiştir (9). Aynı zamanda bazı bitkilerin MG süpürücü aktiviteye sahip olduğu; elma, üzüm, sarımsak, guava, kızılçik, lotus, tarçın ve çobanpüskülü gibi bitki ürünlerinin anti-glikasyon etkisinin olduğu bildirilmiştir (3). Çeşitli besinlerdeki MG miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Çeşitli Besinlerdeki Metilglioksal Miktarı**

Besin türü	MG miktarı	Kaynak
Tuna balığı yağı	2,89 mg/L	29
Morina balığı karaciğeri yağı	2,03 mg/L	29
Zeytinyağı	0,61 mg/L	29
Alkollü içecekler	0,26-1,5 mg/L	45
Soya sosu	7,8 mg/L	45
Kahve	7 mg/L	45
Ekmekek	0,79 mg/kg	45
Yüksek fruktoz mısır şurubu içeren içecekler	23,5-267 mg/L	46
Tatlandırılmış çay içecekleri	32,1- 98,1 mg/L	46
Diyet çay içecekleri	7,1-31,5 mg/L	46
Manuka balı	38-829 mg/kg	47
Diğer bal çeşitleri	0-135 mg/kg	47

Yiyecek ve içeceklerdeki MG kaynaklarının yanı sıra, içme suyu da eksojen bir MG kaynağı olabilir. Doğal suyun ozonlanması ve klorlanması, genellikle içme suyunun artımında uygulanan işlemler olup MG oluşumuna

neden olurlar (27). Yağmur suyu ise kirli havadan MG'yi emebilir, onu toprağa taşıyıp ve dünyadaki su kaynaklarına iletir (11). Bununla beraber farklı sigara örneklerinden ölçülen MG seviyelerinin 13,4-59,6 µg/sigara olduğu görülmüştür. Yanma işlemleri, sigara dumanında olduğu gibi MG oluşturabilir, bu toksik α-dikarbonil bileşiği atmosferde sigara ve egzoz dumanı sebebiyle meydana gelen hava kirliliğinin başlıca kaynaklarından biridir (11,27).

#### 1.4. Metilgliksalin Sağlık Üzerine Etkileri

Günümüzde özellikle işlenmiş besinler, yağlı ve şekerli beslenme tarzı ile diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, kanser türleri, yaşlanma arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Bu bağlamda MG'nin insan vücuduna olan toksik etkileri son yıllarda sıklıkla araştırılmaktadır. MG konsantrasyonundaki artışın, başta diyabet olmak üzere farklı hastalıkların komplikasyonları ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (7). Kemirgenlerde in vivo kronik MG uygulamasının, azalmış insülin sekresyonu, insülin direnci ve dislipidemi ile birlikte bozulmuş glikoz toleransını indüklediği görülmüştür (7).

MG besinlerde bir kez oluştuktan sonra diğer besin bileşenleri ile reaksiyona girerek kalite kaybına ve toksik bileşiklerin oluşumuna neden olabilir (27). Besinlerdeki MG konsantrasyonu nispeten düşük olmasına rağmen, MG'nin sağlıklı hayvanlara verildiğinde vasküler ve/veya bağ dokusu değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir. Uzun bir süre boyunca MG'nin dişi farelere oral yoldan verilmesi (5 ay boyunca 50 mg/kg), böbreklerde kolajen birikimine yol açarak glomerüler bazal membran kalınlaşmasına neden olmuştur (32).

Farelere MG uygulanması, 6 saat içinde karaciğerlerindeki GSH miktarını baskılayarak, hayvanların karaciğerlerinde ve dalaklarında zamanla lipid peroksidasyon ürünü malondialdehit miktarında önemli artışa sebep olmuştur (33). Ayrıca diyabetik hayvanlarda hem malondialdehit seviyelerinde bir artış hem de GSH konsantrasyonlarında bir düşüş bildirilmiştir (34). Yapılan bir çalışmada ise Balb/C farelerinde 12 haftaya kadar uzatılmış bir MG uygulamasının karaciğerde proinflatuar sitokinlerin (TNF-α ve IL-1β) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (35). Farelerde yapılan bir başka çalışmada 6 hafta boyunca sularında MG tüketiminin plazma, böbrek ve karaciğer dokularında MG ve dokulardaki AGE miktarını arttırdığı, böbrekte ve karaciğerde Glo-1, Glo-2 ve aldol redüktaz aktivitelerini ise azalttığı gösterilmiştir (36). Metilgliksalin verildiği hayvanlarda, psikomotor aktivitenin değiştiği, hayvanların iştahsız ve depresyonda olduğu görülmüştür. Genel olarak in vivo hayvan çalışmalarında yükselmiş MG, artmış süperoksit seviyeleri, önemli ölçüde azalmış GSH, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz seviyeleriyle ilişkilidir. Artmış oksidatif stres ile ilişkili MG düzeyindeki yükselmeler, Tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur.

Klinik çalışmalar yeni tanı alan Tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir araştırma, henüz komplikasyonların görülmediği diyabetin erken evresinde plazma MG düzeylerinde 1,62 kat artış

olduğunu göstermiştir (37). Danimarka'da, 6 yıllık takipli Tip 2 diyabetli 1481 kişinin böbrek fonksiyonları serum örnekleri toplanarak incelendiğinde MG düzeylerinin, ACR (üriner albümin- kreatinin oranı) ile pozitif ilişkili olduğu ve eGFR ile ters orantılı olduğu görülmüştür (38).

MG'nin aşırı artışı, GSH'in yetersiz kalmasına sebep olduğu gibi DNA hasarlarını şiddetlendirip AGE ve ROS üretimini artırır. Bununla birlikte nöronal disfonksiyonu ve hücre ölümünü tetikler. Parkinson hastalığında, artmış protein glikasyonunun α-sinüklein toksisitesini ve agregasyonunu şiddetlendirdiğine dair kanıtlar vardır (7). Glikasyonun, α-sinükleinin N-terminal yapısını değiştirerek lipid membranlara bağlanma yeteneğini bozduğu ve ubikuitin proteazom sistemini ve otofaji lizozom yolunu değiştirerek atılımını azalttığı görülmüştür (39).

MG'nin, hipokampal ve kortikal nöronlarda nörotoksik etkileri olduğu ve hücre ölümüne sebep olduğu bilişsel fonksiyonlara potansiyel zararlı olduğu gösterilmiştir (40,41). Alzheimer hastalığında sıklıkla karşılaşılan amiloid beta plakları (Aβ), AGE oluşumuna yol açan enzimatik olmayan glikasyon için ideal bir substrattır. Aβ, bir RAGE ligandıdır ve hipokampal nöronlara Aβ-AGE uygulanması RAGE ekspresyonunu artırır. Aβ-AGE'nin hücre canlılığını azaltmada, apoptozu ve tau hiperfosforilasyonunu indüklemeye ve sinaptik proteinleri azaltmada Aβ'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Öğrenme ve hafızadan sorumlu ana beyin alanı olan hipokampus, oksidasyon aracılı sitotoksik süreçlere karşı savunmasızdır. Alzheimer hastalarında beyin omurilik sıvısında MG düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (42).

Diyetin MG oluşumuna etkisi bağlamında aşırı glikoz ve fruktoz alımı, MG ve oksidatif stres oluşumunun artmasına neden olabilir. Fazla miktarda MG, glutatyon peroksidaz ve SOD gibi antioksidan enzimleri etkisiz hale getirir, bu da MG'nin yıkımını bozar. Nihayetinde DNA'nın modifikasyonu, hayati enzimler, kolajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerin tümü yaşlanma sürecini hızlandırır ve kardiyovasküler, nörolojik ve kolajen/bağ dokusu ile ilişkili hastalıkları tetikler. Bu durum, yüksek karbonhidrat yüküne sahip Batı diyeti veya kontrolsüz hiperglisemi ile mümkündür (43). Sürekli beslenme, sürekli glikoliz ve aşırı MG üretimi ile sonuçlanabilir. Diyetle enerjinin kısıtlanması MG üretiminin azaltılmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda enerji kısıtlaması gliksalaz-1 ve antiqlikasyon ajanlarının (karnosin ve poliaminler) sentezini indükler ve ROS üretimini azaltır (44).

## 2. Sonuç ve Öneriler

İleri glikasyon son ürünleri ve α-dikarboniller yıllardır bilinmelerine rağmen, biyolojik önemleri son zamanlarda anlaşılmaya başlanmış ve çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Endojen üretimi olan ve aynı zamanda diyetle de vücuda alınan MG en güçlü glikasyon ajanlarından biri olup, hücrelerde birikebilmekte ve aşırı birikimi sonucu, AGEs oluşumuna, DNA ve protein hasarlarına sebep olabildiği gibi antioksidan enzimlerin azalmasına ve mitokondriyal oksijen serbest radikallerinin



artışına neden olmaktadır. Bu bileşik dikarbonil stres olarak adlandırılan oksidatif süreçleri ve apoptozu arttırabilir. Son yıllarda besinlerin MG içerikleri ve hastalıklarla ilişkisine değinen in vitro ve in vivo çalışmalar bulunmakla birlikte etkilerini daha iyi kavrayabilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 3. Alana Katkı

Bu derlemede, tüm hücrelerde normal veya patolojik şartlar altında endojen olarak oluşan, aynı zamanda özellikle işlenmiş besinlerde de vücuda alınabilen metilglioksalin hücrelerdeki oluşum mekanizmaları ve birikimi, metabolizması, sağlık üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Metilglioksalin hücrelerde aşırı üretimi ve/veya vücuda diyet yoluyla yüksek miktarda alınması oksidatif süreçleri ve hücre ölümünü tetikleyerek toksik etki yaratmaktadır. Sonuç olarak, bu derleme beslenme ve kronik hastalıkların etiopatogenezi arasındaki bağlantıya dikkat çekerek, bu alanda yapılabilecek çalışmalara katkı sağlamayı hedeflemektedir.

### Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

### Yazarlık Katkısı

**Fikir/Kavram:** DT; **Tasarım:** DT, MA; **Denetleme:** DT, MA; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yok; **Analiz/Yorum:** Yok; **Literatür Taraması:** MA, DT; **Makale Yazımı:** MA; **Eleştirel İnceleme:** DT.

### Kaynaklar

- Wang Y, Ho CT. Flavour chemistry of methylglyoxal and glyoxal. *Chemical Society Reviews*, 2012;41(11):4140-9.
- Dhar I, Desai K. Aging: Drugs to eliminate methylglyoxal, a reactive glucose metabolite, and advanced glycation endproducts. In (Ed.), *Pharmacology*. IntechOpen, 2012;30:681-708.
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):129-46. doi:10.1007/s001250051591.
- Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ. Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. *Front Neurosci*. 2015 Feb 9;9:23. doi:10.3389/fnins.2015.00023
- Münch G, Westcott B, Menini T, Gugliucci A. Advanced glycation endproducts and their pathogenic roles in neurological disorders. *Amino Acids*. 2012 Apr;42(4):1221-36. doi:10.1007/s00726-010-0777-y.
- Bellahcène A, Nokin MJ, Castronovo V, Schalkwijk C. Methylglyoxal-derived stress: An emerging biological factor involved in the onset and progression of cancer. *Semin Cancer Biol*. 2018 Apr;49:64-74. doi:10.1016/j.semcancer.2017.05.010.
- Nigro C, Leone A, Fiory F, Prevezano I, et al. Dicarbonyl stress at the crossroads of healthy and unhealthy aging. *Cells*. 2019 Jul 19;8(7):749. doi:10.3390/cells8070749.
- Degen J, Vogel M, Richter D, Hellwig M, et al. Metabolic transit of dietary methylglyoxal. *J Agric Food Chem*. 2013. doi: 10.1021/jf304946p.
- Yaman M. İleri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) öncüllerinin in vitro biyoerişilebilirliklerinin bazı gıdalarda belirlenmesi. *EJOSAT*. 2021;(27):598-604. doi:10.31590/ejosat.990119.

10. Karabudak E, Yılmaz B. Diyet kaynaklı ileri glikasyon son ürünleri ve sağlık üzerine etkileri. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2018; 9(4):349-356. doi:10.31067/0.2018.55.

11. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, et al. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): An overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res*. 2013 Aug;47 Suppl 1:3-27. doi:10.3109/10715762.2013.815348.

12. Lai SWT, Lopez Gonzalez EJ, Zoukari T, Ki P, Shuck SC. Methylglyoxal and its adducts: induction, repair, and association with disease. *Chem Res Toxicol*. 2022;35(10):1720-1746. doi:10.1021/acs.chemrestox.2c00160.

13. Li XH, Du LL, Cheng XS, Jiang X, et al. Glycation exacerbates the neuronal toxicity of  $\beta$ -amyloid. *Cell Death Dis*. 2013 Jun 13;4(6):e673. doi:10.1038/cddis.2013.180

14. Frandsen JR, Narayanasamy P. Neuroprotection through flavonoid: Enhancement of the glyoxalase pathway. *Redox Biol*. 2018 Apr; 14:465-473. doi:10.1016/j.redox.2017.10.015.

15. Rabbani N, Xue M, Thornalley PJ. Methylglyoxal-induced dicarbonyl stress in aging and disease: First steps towards glyoxalase 1-based treatments. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Oct 1;130(19):1677-96. doi:10.1042/CS20160025.

16. Tavares JF, Ribeiro PVM, Coelho OGL, Silva LE d., et al. Can advanced glycation end-products and their receptors be affected by weight loss? A systematic review. *Obes Rev*. 2020 Jun;21(6):e13000. doi:10.1111/obr.13000.

17. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol*. 2012 Jul 1;4(3):259-70. doi:10.4161/derm.22028.

18. Sharma C, Kaur A, Thind SS, Singh B, et al. Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol*. 2015 Dec;52(12):7561-76. doi:10.1007/s13197-015-1851-y.

19. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, et al. Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health. *Biomolecules*. 2019 Dec 17;9(12):888. doi:10.3390/biom9120888.

20. Yılmaz B, Karabudak E. Besinlerdeki ileri glikasyon son ürünleri ve azaltma yöntemleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2016;44(3):280-8.

21. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Mar 18;2020:3818196. doi:10.1155/2020/3818196

22. Egaña-Gorroño L, López-Diez R, Yepuri G, Ramirez LS, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: Insights from human subjects and animal models. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Mar 10;7:37. doi:10.3389/fcvm.2020.00037.

23. Ravichandran G, Lakshmanan DK, Raju K, Elangovan A, et al. Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. *Environ Int*. 2019 Feb;123:486-500. doi:10.1016/j.envint.2018.12.032.

24. Juranek J, Ray R, Banach M, Rai V. Receptor for advanced glycation end-products in neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci*. 2015;26(6):691-8. doi:10.1515/revneuro-2015-0003.

25. Prestes A de S, dos Santos MM, Ecker A, Zanini D, et al. Evaluation of methylglyoxal toxicity in human erythrocytes, leukocytes, and platelets. *Toxicol Mech Methods*. 2017 May;27(4):307-317. doi:10.1080/15376516.2017.1285971.

26. Huang X, Wang F, Chen W, Chen Y, et al. Possible link between the cognitive dysfunction associated with diabetes mellitus and the neurotoxicity of methylglyoxal. *Brain Res*. 2012 Aug 21;1469:82-91. doi:10.1016/j.brainres.2012.06.011.

27. Nemet I, Varga-Defterdarović L, Turk Z. Methylglyoxal in food and living organisms. *Mol Nutr Food Res*. 2006 Dec;50(12):1105-17. doi:10.1002/mnfr.200600065.

28. Pfeifer Y V, Haase PT, Kroh LW. Reactivity of thermally treated  $\alpha$ -dicarbonyl compounds. *J Agric Food Chem*. 2013 Mar 27;61(12):3090-6. doi:10.1021/jf302959k.
29. Fujioaka K, Shibamoto T. Formation of genotoxic dicarbonyl compounds in dietary oils upon oxidation. *Lipids*. 2004 May;39(5):481-6. doi:10.1007/s11745-004-1254-y.
30. Poulsen MW, Hedegaard R V., Andersen JM, de Courten B, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol*. 2013 Oct;60:10-37. doi:10.1016/j.fct.2013.06.052.
31. Hipkiss AR. Aging risk factors and Parkinson's disease: Contrasting roles of common dietary constituents. *Neurobiol Aging*. 2014 Jun;35(6):1469-72. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.032.
32. Golej Johan HH. Oral administration of methylglyoxal leads to kidney collagen accumulation in the mouse. *Life Sci*. 1998;63(9):801-7. doi:10.1016/s0024-3205(98)00336-1.
33. Choudhary D, Chandra D, Kale RK. Influence of methylglyoxal on antioxidant enzymes and oxidative damage. *Toxicol Lett*. 1997 Dec;93(2-3):141-52. doi:10.1016/s0378-4274(97)00087-8.
34. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 1988;5(2):113-24. doi: 10.1016/0891-5849(88)90036-6.
35. Cheng AS, Cheng YH, Lee CY, Chung CY, et al. Resveratrol protects against methylglyoxal-induced hyperglycemia and pancreatic damage in vivo. *Nutrients*. 2015 Apr 15;7(4):2850-65. doi:10.3390/nu7042850.
36. Zhao Y, Tang Y, Sang S. Dietary quercetin reduces plasma and tissue methylglyoxal and advanced glycation end products in healthy mice treated with methylglyoxal. *J Nutr*. 2021 Sep 4;151(9):2601-2609. doi:10.1093/jn/nxab176.
37. Kong X, Ma Ming-Zhe, Huang K, Qin L, et al. Increased plasma levels of the methylglyoxal in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2014 Nov;6(6):535-40. doi:10.1111/1753-0407.12160.
38. Jensen TM, Vistisen D, Fleming T, Nawroth PP, et al. Methylglyoxal is associated with changes in kidney function among individuals with screen-detected Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2016 Dec;33(12):1625-1631. doi:10.1111/dme.13201.
39. Vicente Miranda H, Szego ÉM, Oliveira LMA, Breda G, et al. Glyoxal potentiates  $\alpha$ -synuclein-associated neurodegeneration in synucleinopathies. *Brain*. 2017 May 1;140(5):1399-1419. doi:10.1093/brain/awx056.
40. Di Loreto S, Caracciolo V, Colafarina S, Sebastiani L, et al. Methylglyoxal induces oxidative stress-dependent cell injury and regulation of interleukin-1 $\beta$  and nerve growth factor in cultured hippocampal neuronal cells. *Brain Res*. 2004 May 1;1006(2):157-67. doi: 10.1016/j.brainres.2004.01.066.
41. Chun HJ, Lee Y, Kim AH, Lee J. Methylglyoxal causes cell death in neural progenitor cells and impairs adult hippocampal neurogenesis. *Neurotox Res*. 2016 Apr;29(3):419-31. doi:10.1007/s12640-015-9588-y.
42. Kuhla B, Lüth HJ, Haferburg D, Boeck K, et al. Methylglyoxal, glyoxal, and their detoxification in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1043:211-6. doi:10.1196/annals.1333.026.
43. Desai KM, Chang T, Wang H, Banigesh A, et al. Oxidative stress and aging: Is methylglyoxal the hidden enemy? *Can J Physiol Pharmacol*. 2010 Mar;88(3):273-84. doi:10.1139/Y10-001.
44. Hipkiss AR. Dietary restriction, glycolysis, hormesis and ageing. *Biogerontology*. 2007 Apr;8(2):221-4. doi:10.1007/s10522-006-9034-x. doi:10.1196/annals.1433.027.
45. Nagao M, Fujita Y, Sugimura T, Kosuge T. Methylglyoxal in beverages and foods: its mutagenicity and carcinogenicity. *IARC Sci Publ*. 1986;70:283-291.
46. Tan D, Wang Y, Lo CY, Sang S, Ho CT. Methylglyoxal: its presence in beverages and potential scavengers. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1126:72-75. doi:10.1196/annals.1433.027.
47. Adams CJ, Boulton CH, Deadman BJ, Farr JM, Grainger MN, Manley-Harris M et al. Isolation by HPLC and characterisation of the bioactive fraction of New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. *Carbohydr Res*. 2008 Mar;343:651-659. doi:10.1016/j.carres.2007.12.011