



## Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri ve Sağlık Üzerine Etkisi

### Advanced Glication End Products And Their Effect On Health

Yonca KORKMAZ<sup>1</sup>, Ali GÜCÜKOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Samsun  
· diyetisyenyoncakorkmaz@gmail.com · ORCID > 0009-0007-6799-5435

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Samsun  
· aligucuk@omu.edu.tr · ORCID > 0000-0002-8465-7768

#### Makale Bilgisi/Article Information

**Makale Türü/Article Types:** Derleme Makalesi/Review Article

**Geliş Tarihi/Received:** 12 Temmuz/July 2023

**Kabul Tarihi/Accepted:** 25 Haziran/June 2024

**Yıl/Year:** 2024 | **Cilt – Volume:** 9 | **Sayı – Issue:** 2 | **Sayfa/Pages:** 187-198

**Atıf/Cite as:** Korkmaz, Y., Gücükoğlu, A. "Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri ve Sağlık Üzerine Etkisi" Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi 9(2), Ağustos 2024: 187-198.

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Ali GÜCÜKOĞLU

## GELİŞMİŞ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİSİ

### ÖZ

Gelişmiş glikasyon son ürünleri, amino asitlerinin, peptidlerin, proteinlerin ve ketonların normal sıcaklıkta veya ısı işlem görmüş koşullarda bir dizi kimyasal reaksiyonuyla oluşur. Gıdalar ısı işlem gördüğünde, Maillard reaksiyonu vasıtasıyla büyük miktarda gelişmiş glikasyon son ürünleri ortaya çıkar. Söz konusu gıdalar tüketildiğinde, gelişmiş glikasyon son ürünleri sindirim ve emilim yoluyla biyolojik aktivite kazanır ve tüm doku ve organlarda birikir. Gıdalarda oluşan gelişmiş glikasyon son ürünleri varlığı ve bunların tüketilmesiyle oluşan halk sağlığı riskleri oldukça dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda; diyabet, diyabete bağlı böbrek yetmezliği, diyabetik retinopati, kardiyovasküler hastalıklar, damar komplikasyonları, osteoporoz ve alzheimer gibi kronik hastalıkların oluşumu gıdalarla gelişmiş glikasyon son ürünleri alımı ile ilgili yakından ilişkili olduğunu gösterilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Glikasyon, Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri, Maillard Reaksiyonu, İnhibisyon.



## ADVANCED GLICATION END PRODUCTS AND THEIR EFFECT ON HEALTH

### ABSTRACT

Advanced glycation end products are formed through a series of chemical reactions involving amino acids, peptides, proteins, and ketones at normal temperature or under heat-treated conditions. When foods undergo heat treatment, a significant amount of advanced glycation end products is produced through the Maillard reaction. Upon consumption of these foods, advanced glycation end products gain biological activity through digestion and absorption, accumulating in various tissues and organs. The presence of advanced glycation end products in foods and the associated public health risks of their consumption have drawn considerable attention. Studies have shown a close relationship between dietary intake of advanced glycation end products and the development of chronic diseases such as diabetes, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, cardiovascular diseases, vascular complications, osteoporosis, and Alzheimer's disease.

**Keywords:** Glycation, Advanced Glycation End Products, Maillard Reaction, Inhibition.



## GİRİŞ

Gelişmiş glikasyon son ürünleri (GGSÜ), hem fizyolojik dozlarda metabolizmanın bir parçası olarak endojen olarak üretilir hem de sigara içme ve diyet yoluyla ekzojen olarak alınabilir (Lutgers ve ark., 2006). GGSÜ, diyabetle ilişkili komplikasyonlar, kardiyovasküler, renal ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birçok kronik hastalığın gelişiminde etkilidir (Semba ve ark., 2010). Diyabetik komplikasyonlar bağlamında inflamasyonu artırabilecek mekanizmalardan biri metabolizmadaki GGSÜ'lerin fizyolojik oranının üzerinde artmasıdır (Shah ve ark., 2016). Sağlıklı bireylerde endojen GGSÜ üretim miktarı fizyolojik sınırlarda kalırken, diyabet, kardiyovasküler, renal ve nörodejeneratif hastalığı olanlarda ortalama düzeyin üzerindedir. Bu durum yukarıda bahsi geçen birçok fizyopatolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Moshtagh ve ark., 2018).

GGSÜ; indirgeyici şekerlerin protein, lipid veya nükleik asitlerin serbest amino gruplarıyla enzimatik olmayan reaksiyonları sonucu oluşur. GGSÜ oluşumu normal metabolizmanın bir parçasıdır; ancak dokularda ve dolaşım sistemlerinde aşırı GGSÜ, proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın yapı ve fonksiyonunu etkileyerek birçok hastalığın ilerlemesine sebebiyet vermektedir. Bu hastalıklar arasında diyabet, böbrek hastalığı, ateroskleroz, alzheimer hastalığı, üremi, katarakt ve yaşlanma yer almaktadır. Beslenme, GGSÜ'lerin in vitro kaynağıdır ve genellikle kızartma, kavurma, ısıl işlem ve depolama sırasında oluşur. Yağ ve protein açısından zengin olan gıdalarda yüksek GGSÜ değerleri gözlemlenmiştir (Zhang ve ark., 2023).

### Gıdalarda Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri Oluşumu

Maillard reaksiyonu (MR) enzimatik olmayan esmerleşme veya glikasyon olarak adlandırılır. Maillard reaksiyonu indirgen şekerlerin karbonil grubu ile amino asitlerin, peptitlerin veya proteinlerin serbest amino grupları arasında gıdalara uygulanan ısıl işlem sırasında gerçekleşen enzimatik olmayan reaksiyondur (Snelson ve ark., 2019). Maillard reaksiyonu üç temel aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar başlangıç, ara ve son olarak isimlendirilir. Başlangıç aşamasında indirgeyici şekerin karbonil grubu ile proteinin amin grubuna kovalent olarak bağlanmasıyla glikasyon başlar (Nursten, 2002). Karbonil grubu ve proteinin tepkimeye girmesi sonucunda su açığa çıkması ile Schiff bazı olarak adlandırılan ara ürün oluşur. Schiff bazının oluşumu kandaki glikoz yoğunluğuna bağlıdır. Sonrasında glikatlanmış protein yapıları Amadori ürünlerini oluşturmaktadır (Solís-Calero ve ark., 2015).

Glikasyonun ilk ürünlerinden olan Schiff bazları ve Amadori ürünlerinin oluşumundaki tepkimeler geri dönüşümlüdür (Li ve ark., 2022). Ara aşamada, dehidrasyon, oksidasyon ve diğer kimyasal olaylar Amadori ürününü (keto-amin) gittikçe parçalar ve glioksal (GO), metilglioksal (MGO) ve deoksiglikozonlar gibi

çeşitli reaktif karbonil ve dikarbonil molekülleri oluşturur. Dikarbonil bileşikler, birkaç anahtar lezzet ürünleri, heterosiklik bileşikler ve polimerlerin sentezi için temel öncüllerdir. Bu dikarbonil bileşiklerin yüksek elektrofilik yapısı, proteindeki guanidin, arginin, lizin ve sülfidril fonksiyonel grupları ile farklı geri dönüşümsüz addüktler oluşturmak için göreceli olarak daha hızlı reaksiyona girmelerini sağlar. Polimerizasyon, oksidasyon, dehidrasyon ve siklizasyon olayları yoluyla geri dönüşümsüz olarak şekillenen GGSÜ bileşikleri, Maillard reaksiyonunun geç veya son aşamasında oluşur (Mengstie ve ark., 2022).

Günümüzde 40'a yakın GGSÜ türü serbest ve bağlı formlarda tanımlanmıştır. Üzerinde en çok çalışılan ve ilk olarak tanımlanan GGSÜ türünün CML (Karboksimetil lizin-Carboxymethyl Lysine) olduğu bilinmektedir. Metil glikal ve lizinin tepkimesi sonucu CEL (Karboksietil lizin-Carboxyethyl Lysine) ile beraber aynı zamanda CML homoloğu oluşur. GGSÜ türlerinden gıdalarda yaygın olarak bulunan piralin, lizin türevlidir. GGSÜ türlerinden pentosidin bağlı formda bulunur. Pentosidin lizin ve arjinin aminoasitlerinin pentozla arasında çapraz bağ ile oluşmaktadır (Nakashima ve ark., 2022). Bu GGSÜ'ler, kimyasal özelliklerine göre üç gruba ayrılır: i. çapraz bağlı olmayan floresan olmayan ürünler, ii. çapraz bağlı floresan olmayan ürünler ve iii. çapraz bağlı floresan ürünler (Ahmed, 2005; Kosmopoulos ve ark., 2019). Floresan GGSÜ'ler, GGSÜ'lerin büyük bir kısmını oluşturur ve toplam GGSÜ miktarını ölçmek için analizlerde hedef olarak seçilir (Villa ve ark., 2017).

İki tipik GGSÜ olan karboksimetillizin (CML) ve karboksietillizin (CEL) bileşiklerin varlığı son yıllarda protein oranı yüksek gıdalarda araştırma konularının başında gelmektedir. GGSÜ oluşumuyla ilgili birçok araştırma yıllardır devam etmesine rağmen, özellikle ısı işlem uygulanmış et ürünlerinde oluşma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Isıl işlem prosesiyle oluşan bazı di-karbonil bileşiklerinin ana reaksiyon yolu Maillard ve lipit oksidasyon sürecidir. Bu bileşikler GO (Glioksal), MGO (Metilglioksal) ve Malondialdehit (MDA) formundaki karbonil gruplardır. Bu di-karbonil bileşikleri, lizin veya arjinin ile birleşerek, et ürünlerinde büyük ölçüde oluşan GGSÜ'ne neden olur. Ancak CML ve CEL sadece lizin ve arjinin glikasyonu ile değil, farklı bir yol olarak di-karbonil bileşikleriyle oluşur (Rojas ve ark., 2018).

### Gıdalarda GGSÜ Oluşumuna Sıcaklığın Etkisi

GGSÜ gıda kaynaklarında ısı işlem uygulamaları sonucu artmaktadır. Gıdaya uygulanan ısı işlemi gelişmiş glikasyon son ürünleri oluşumuna neden olur. Bu ürünler potansiyel olarak toksik olup, aynı zamanda gıdanın protein oranında azalmaya yol açmaktadır (Mitrave ark., 2018). En düşük GGSÜ seviyesi sebze ve meyve gruplarında tespit edilmiştir (Uribarri ve ark., 2003). Gıdaların içerisindeki

antioksidanlar GGSÜ inhibitörü etkisi görür ve GGSÜ oluşumunu engeller. Antioksidanlar oksidasyonu engelleyicidir. Örneğin limon ve sirke antioksidan özelliği yüksek olan gıdalar olarak bilinir (Uribarri ve ark., 2010). Uzun yıllardan beri gıda hammaddelerini işlemek için ısı parametreleri kullanılmaktadır. Isıl işlem, eti sadece mikrobiyolojik olarak daha güvenli hale getirmez, aynı zamanda etin aroma, renk ve lezzetini artırır. Isı işlem etin besleyici kalitesi ve güvenliği üzerinde olumsuz ve istenmeyen sonuçlar olan, esansiyel amino asitlerin kaybı ve tehlikeli bileşiklerin oluşumu gibi etkiler yaratır. Bununla birlikte birçok istenmeyen GGSÜ'lerin oluşumu da söz konusudur (Tian ve ark., 2023). Pişirme işlemleri sırasında, ara ürün Amadori bileşikleri oluşur ve farklı kimyasal yollar izlenerek aroma, lezzet ve kahverengi renk üretilir ki bu da tüketiciler için önemlidir. Pişirme yönteminin doğru seçilmesi gıdalarda kimyasal yapı ve değerlerinin korunması, zararlı madde oluşumunu engellemekle doğru orantılıdır. Buna bağlı olarak bilinen en sağlıklı yöntemlerden buğulama, haşlama, fırın ve ızgara gibi az yağda veya yağsız pişirme yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir (Baysal, 2007).

Isı işlemi uygulanmış gıdalardaki GGSÜ miktarları 10-100 kat daha yüksektir (Uribarri ve ark., 2010). Goldberg ve ark. (2004), farklı pişirme yöntemleriyle hazırlanan 250 farklı gıda türünün GGSÜ içeriğini incelediği çalışmada en yüksek GGSÜ seviyelerini kızartılmış ve barbekü yapılan gıdalarda, sonrasında fırınlanmış gıdalarda ve en düşük oranı haşlanmış gıdalarda tespit etmişlerdir.

İnsan sağlığı için işlenmiş gıdalar ile yüksek yağ içeren ürünlerin tüketiminin azaltılması önemlidir. Amerika Ulusal Kanser ve Sağlık Araştırma Enstitüsü, Amerika Kalp Derneği ve Amerikan Diyabet Birliği gibi kuruluşlar GGSÜ alımının azaltılmasını sağlık açısından önermektedir GGSÜ'lerin azaltılması için mutlaka dikkat edilmesi gereken işlemlerin başında gıdaların hazırlanma protokolleri, işlem süresi ve uygulanan ısı işlem parametreleri gelmektedir (Bantle ve ark., 2008).

### Doğal Bileşiklerin GGSÜ İnhibisyonu

Doğal bileşiklerin GGSÜ oluşumunu nasıl inhibe ettiği konusunda mekanizmalar, doğal bileşiklerin çeşitli yapıları ve işlevleri nedeniyle çeşitlilik gösterir. Çalışmalar, ana mekanizmayı aktif karbonil bileşiklerin seviyelerini azalması ve oksidatif serbest radikallerin temizlenmesi üzerine açıklamaktadır. Bununla beraber GGSÜ oluşumunun inhibe edildiği mekanizmalar genel olarak yedi gruba ayrılmaktadır. Bu mekanizmalar: proteinlerin glikasyon bölgelerini kaplama, oksidatif serbest radikalleri temizleme, GGSÜ reseptörlerini düzenleme, aktif dikarbonil bileşiklerini elemine etme, metal iyonlarını şelat yapma, aldolaz redüktazı inhibe etme ve kan glikoz düzeylerini düşürme şeklinde sıralanmaktadır (Song ve ark., 2021)

## Gıdalarda GGSÜ'lerin Tespiti

GGsÜ oldukça geniş bir yelpazede gıdalarda bulunur. Gıdalardaki GGSÜ'lerin doğru belirlenmesi, insanların gıdalardaki düzeyi anlamalarına yardımcı olur ve risk değerlendirmesi için temel veriler sağlar. GGSÜ'lerin gıdalardaki analizinde, ELISA (Enzim Bağlı İmmünosorbent Test-Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), GC-MS (Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi- Gas Spektrometresi-Mass Spectrometer), LC-MS (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi-Liquid Chromatography-Mass Spectrometer) gibi birçok tespit yöntemi kullanılmaktadır. ELISA ile her bileşik için özel antikor gerektiği, bu durumun da birçok alt türü olan GGSÜ reseptörleri için ELISA kullanımını sınırlayan unsurların başında geldiği vurgulanmaktadır. Gıdalardaki GGSÜ'lerin tespitinde yaygın olarak kullanılan bu teknik gaz kromatografisi (GC-Gas Spektrometresi) ve sıvı kromatografisi (LC-Liquid Chromatography) olarak sınıflandırılabilir. Gaz fazındaki örneklerin daha hızlı akış hızı nedeniyle kolon sonrası örnek bileşeni hızlı bir şekilde ayırabilmesi GC tekniğini ön plana çıkarmaktadır. Floresan tespit (FLD-Fluorescent Detection), yüksek hassasiyete, iyi seçiciliğe ve düşük maliyete sahiptir; ancak FLD kendiliğinden floresanlık göstermeyen GGSÜ'lerin konsantrasyonlarını belirlemede yetersizdir. Biyosensör teknolojisi de GGSÜ'leri tespit edebilir (Tianve ark., 2023).

## Gelişmiş Glikasyon Son Ürünlerinin Sağlığa Etkisi

Normal metabolizmanın bir parçası olan GGSÜ oluşumu dokularda ve dolaşım sistemlerinde aşırı bulunduğu proteinlerin, lipidlerin ve DNA(Deoksiribonükleik asit)'nin yapı ve fonksiyonunu etkileyerek birçok hastalığa sebebiyet verir. Bu hastalıkların en önemlileri arasında diyabet, böbrek hastalığı, ateroskleroz, Alzheimer hastalığı, üremi, katarakt ve yaşlanma yer almaktadır (Zhang ve ark., 2023).

Diyetle alınan yapılar, dolaşımdaki GGSÜ'lerin yaklaşık %30'unu oluşturur ancak sadece diyetle alınan GGSÜ'lerin sadece %10'u bağırsaktan emilir ve bunların üçte biri 48 saat içinde idrar yoluyla atılır. Dokularda, dolaşımdan gelen GGSÜ seviyelerinin yüksek olması metabolizmanın bir parçası olsa bile istenmeyen bir durum olarak adlandırılır. GGSÜ vücut proteinleriyle, hücre yüzeyi reseptörleri ile çapraz bağlanarak fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Sonuçta inflamasyon ve oksidatif stres sonucu işlevi bozulan yapılar meydana gelmektedir. Nükleer faktör olan kapa  $\beta$ , pro-inflamatuvar sitokinin, serbest radikallerin üretimine neden olmaktadır. Sağlığı olumsuz etkileyen GGSÜ temelli durumlardan bir tanesi depro-oksidan ve pro-inflamatuvar yollarının kronik hastalıkların patogenezi için etkilemesidir (Cepas ve ark., 2022).

Uribarri ve ark. (2010) tarafından hazırlanan veri tabanına göre, yağ ve protein açısından zengin ve enerji içeriği nispeten yüksek olan gıdalar daha yüksek GGSÜ içerir. Bu verilere dayanarak, bireylerin diyet ile GGSÜ alımının artmasıyla vücut

ağırlığında artışına neden olan gıdaların tüketiminin de arttığı belirlenmiş ve VKİ (Vücut kütle indeksi) ile arasında doğrusal bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Ancak, çelişkili sonuçlar yayınlanan çalışmalar da bulunduğundan, bu ilişkinin boyutunu gösteren net bilgiler henüz literatürde bulunmamaktadır (Almajwal ve ark., 2020; Di Pino ve ark., 2017; Scheijen ve ark., 2018).

## Diyabet ve GGSÜ

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), beta hücre disfonksiyonuna bağlı olarak insülin direncine neden olan kronik bir metabolik bozukluktur. 21. yüzyılın en yaygın hastalıklarından biridir. 2011’de, küresel olarak yaklaşık 366 milyon diyabetes mellitus vakası kaydedilmiştir ve 2030’da 552 milyona kadar beklenen bir artış söz konusudur (Choi ve ark., 2022). Non-insülin bağımlı diyabet mellitus (NIDDM), ayrıca tip 2 diyabet mellitus veya yetişkin tipi 2 diyabet olarak da adlandırılan, yüksek kan şekeri, insülin direnci, yara iyileşmesinde bozukluk ve gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (GGSÜ) birikimi ile karakterize edilen kalıtsal bir metabolik bozukluktur (Chang ve ark., 2023). Diyabet patofizyolojisine GGSÜ’lerin doğrudan ve dolaylı olarak etki ettiği bilinen iki mekanizmadan bahsedilmektedir. Doğrudan etki eden mekanizmada, plazmada yüksek seviyelerde bulunan GGSÜ’ler hücre hasarına sebebiyet vermektedir. Ayrıca bu durum diyabet ve diyabet komplikasyonlarında da etki göstermektedir. Diyabette plazmada glikoz düzeylerinin yükselmesi ile glikatlanmış birçok yapısal proteinin fonksiyonunu kaybetmesi ve serbest radikal üretimini uyarmasının GGSÜ’lerin dolaylı olarak etki ettiği mekanizmalar arasında olduğu gözlemlenmiştir. Diyabette GGSÜ’lerin etkisiyle ilgili çalışmalar ve kanıtlar arttıkça ve özellikle eksojen gıdalarla alınan GGSÜ seviyelerinin önemi ortaya konulmuştur. Bu durumda diyet ile alınan GGSÜ alımının sınırlandırılmasının etkili olacağı düşünülmektedir (Demirer & Yardımcı., 2022)

Diyabetin ölüm ve morbidite nedenleri arasında en önemli etkisi damar komplikasyonlarıdır, özellikle mikrovasküler ve kardiyovasküler hasarların başlangıcı GGSÜ çapraz bağları ile glikozun hedef proteinlere bağlandığında oluşan kalıcı ve geri dönüşümsüz komplekslerdir. Bu nedenle, bir kez oluştuğunda, GGSÜ’ler, etkilenen proteinler yok edilene kadar dokuya zarar vermeye devam edecektir. GGSÜ’ler, oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyon gibi çeşitli olumsuz sonuçlara neden olmak için rGGSÜ reseptörü ile etkileşime girebilirler ve aynı zamanda “hiperglisemi hafızası” olarak adlandırılan birikimlere neden olabilirler. Metabolik hafıza olarak da adlandırılan hiperlinik hafızanın patofizyolojisinde oksidatif stres ve epigenetik değişiklikler gibi ek mekanizmalar implike edilmesine rağmen, GGSÜ’ler metabolik hafızanın temel katkı sağlayıcısıdır (Mengstie ve ark., 2022).

## Alzheimer Hastalığı ve GGSÜ

Alzheimer hastalığı (AD-Alzheimer Disease), yaşlılık demansının ana türüdür ve dünya genelinde 35 milyondan fazla insanın AD ile yaşadığı tahmin edilmektedir. AD'nin tipik patolojik özellikleri, A $\beta$  (amiloid beta) birikimi, Tau proteininin aşırı fosforilasyonu ve nöronal ölüm veya kaybıdır (Tian ve ark., 2023). Epidemiyolojik çalışmada, diyetle alınan gıdalardaki GGSÜ'nün AD dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın indükleyici kritik risk faktörleri olduğunu belirlemiştir (Cai ve ark., 2014).

Diyetle alınan gıdalardaki GGSÜ A $\beta$ 'yi (amiloid beta) değiştirir ve A $\beta$  plaklarının birikmesini artırarak AD hastalarının bilişsel yeteneklerine daha fazla zarar verir. Laboratuvar hayvanı olarak seçilen sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, A $\beta$  GGSÜ'lerle etkileşime girerek hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz1/2 (ERK1/2) ve nükleer faktör kappa-B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonu ile mikroglial aktivasyon ve nöroinflamasyonu indükler ve mikrogliden salınan albuminin GGSÜ'lerle bağlanması nöronal nekroza neden olduğu belirlenmiştir. GGSÜ'lerin NF- $\kappa$ B yolunu harekete geçirdiği gibi, aynı zamanda stres-aktif protein kinazları (SAPK), c-Jun N-terminal kinaz (c-JNK) ve B hücreli lenfoma/levkomiy-2 (BCL2-B-Cell Lymphoma/Levcomy-2) gibi apoptoz regülatörlerini ve SAPK, c-JNK, p38 yollarını da aktive ederek, nöronal hücre ölümüne neden olduğu saptanmıştır (Byun ve ark., 2012; Byun ve ark., 2014).

## Solunum Yolu Hastalıkları ve GGSÜ

Bose ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada 4388 pediyatrik katılımcının araştırmaya dahil edildiği Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden (NHANES-National Health and Nutrition Examination Survey), yaşları 2 ila 17 arasında değişen çocuklardan elde edilen beslenme ve solunum semptomları verileri incelemiştir. GGSÜ ve et tüketim puanları ile solunum semptomları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, GGSÜ puanları ile solunum semptomları arasında pozitif bir ilişki vardır. GGSÜ puanları ve semptomlar arasında yaş, cinsiyet, VKİ ve astım durumu açısından anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir. Bununla beraber GGSÜ puanları ile et tüketimi arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ve sadece kırmızı et tüketimi solunum semptomları ile ilişkili bulunmuştur (Wang ve ark., 2021).

## Kemik Dokusu ve GGSÜ

GGÜ'lerin kemik dokusu üzerindeki olumsuz etkileri, hem yaşlanmaya hem de Diyabet Mellitus'a bağlı osteoporozda çoklu düzeylerde meydana gelebilir. Dokusal düzeyde, GGÜ yaşlı trabekülleri koruyarak kemik yenilenmesini etkiler ve



trabeküler kemiklerin yapısını değiştirerek yaşa bağlı osteoporozda korunup tip 2 diyabetik osteoporozda kemik mikro-yapısını bozabilir (Liu ve ark., 2023). GGSÜ'lerin kas sağlığı üzerine etkisi ve sarkopeni patogenezi üzerindeki etkisi tam olarak belirlenmemiştir. Ancak GGSÜ'lerin kas bağ dokusu (ekstraselüler matrisde endomisyal ve diğer kollajen yapılar) non-enzimatik çapraz bağlanma fizyopatogenezi kas sertliğine ve azalmış kas fonksiyonuna sebep olduğu yönünde hipotezler bulunmaktadır (Granic ve ark., 2022).

Waqas ve ark. (2022) çalışmalarında, Hollanda'da orta yaşlı ve yaşlı bireylerde, GGSÜ'lerin CML, CEL, ve MG-H1 (metilglioksal hidroimidazonlar) diyet alımı ile sarkopeni ALM (Apandiküler Kas Kütlesi-Appendicular Lean Mass) ve HGS (El Kavrama Gücü-Hand Grip Strength) ve fiziksel kırılabilirlik arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Daha yüksek GGSÜ alımı ile sarkopeni pozitif yönde ilişkili bulunmuştur; ancak yüksek GGSÜ tüketiminin zamanla ALM'de azalmayla ilişkili olduğu; ancak HGS'de değişiklik ile ilişkili olmadığı gözlemlenmiştir. Yüksek GGSÜ tüketiminin fiziksel kemik kırılabilirliği ile ilişkisi bulunmamıştır.

### Kardiyovasküler Hastalıklar ve GGSÜ

GGSÜ'nün kollajen gibi ekstraselüler proteinlerle kovalent çapraz bağlarının oluşumu, vasküler ve miyokardiyal gücü artırırken, elastinin vasküler ve kardiyak kas elastikitesini azaltır. Her iki değişiklik de izole sistolik hipertansiyon ve diyastolik kardiyak disfonksiyon olarak klinik olarak ortaya çıkar. Miyokardiyal kasılma sırasında kalsiyum salınımını düzenleyen ryanodin reseptörleri, atriyal ve ventriküler aritmiler ve diyastolik disfonksiyona neden olan en fazla GGSÜ kovalent bağlanma etkisi gösteren intraselüler proteinlerdir (Robles ve ark., 2023).

Rivera ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada Meksika nüfusunda GGSÜ ve KVH riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Kronik hiperglisemiye maruz kalmanın kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli bir risk faktörü olduğunu belirlemiştir. Gelişmiş glikasyon son ürünleri (GGSÜ), proteinler ve reseptörleri ile etkileşim halinde olan birden fazla şeker bağımlı reaksiyon sonucu oluşması sebebiyle endotel disfonksiyonu ve KVH'yi tetiklediğini ifade etmişlerdir. Genel olarak, veriler, diğer bilinen risk faktörlerine bakılmaksızın GGSÜ'nün KVH ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar yüksek GGSÜ seviyesine sahip bireylerin erken tanımlanması, sağlık teşvik ve KVH önleme çabalarına katkı sunacağı sonucuna varmışlardır.

### Bağırsak Florası ve GGSÜ

GGSÜ'ler açısından zengin gıdaların alımının artması kolonik nitrotyrosin düzeylerini ve makrofaj infiltrasyonunu artırarak bağırsak dokusuna zarar vere-

bilmektedir (Shangari ve ark., 2007). CML alımı, enzimatik antioksidan yolları düzenleyerek ve inflamatuvar sitokin seviyelerini artırarak gastrointestinal sistemin ilk antioksidan savunma hattını zayıflatabilir (Yuan ve ark., 2018). Gelişmiş gastrointestinal geçirgenlik sadece GGSÜ'leri değil, aynı zamanda diğer toksik bileşikler de bağırsaktan dolaşıma geçirebilir ve bakteriyel translokasyona, sistemik inflamatuvar yanıtı ve çoklu organ yetmezliği sendromuna neden olabilir (Kellow & Coughlan., 2015).

Bebek formüllerinde (BF) MR, süt kalitesi üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle istenmeyen bir durumdur. Süte uygulanan teknoloji işlemleri sırasında, lizin yapısı yaklaşık %14-20 oranında glikolize olur (Henle ve ark., 1991). Glioksile lizin, bebekler için sindirilemez, bu nedenle BF'nin gıda değeri ve süt proteini sindirilebilirliği azalır (Mauron, 1990). Kalite üzerindeki etkinin yanı sıra, bazı araştırmalar diyet ile alınan GGSÜ'lerin iltihaplı bağırsak hastalıklarına neden olarak bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini ifade etmektedir (Mastrocola ve ark., 2020). GGSÜ, bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilebilir ve bağırsak sağlığına olumlu etkileri olan asidik bir bileşik olan butirat gibi bileşiklerin oluşmasına neden olabilir (Bui ve ark., 2019;Bui ve ark., 2020).

## SONUÇ

Diyabet, kalp hastalıkları, obezite, böbrek yetmezliği, Alzheimer gibi birçok sağlık sorunlarına vücutta artan ekzojen GGSÜ varlığının yatkinlik sağladığı ve bunun da endişe verici bir durum olduğu gözlemlenmiştir. GGSÜ kavramı beslenme alanında ve sağlığa etkileriyle gün geçtikçe daha da önemli bir hale gelmektedir. Diyetle alınan GGSÜ miktarı gıdaların hazırlama- pişirme şekli ile beslenmede akıllı gıda seçimi ile önemli ölçüde azaltılabilir. Bu bağlamda genellikle yağ oranı yüksek gıdalar, kırmızı et, işlenmiş gıdalar, fast foodlar gibi yüksek miktarda GGSÜ içeren gıdalardan uzaklaşıp meyve ve sebzeye, tam tahıl gruplarına, balık ve yağsız etleri beslenme planımıza dahil eden bir diyet şekli ile beslenmek GGSÜ alımını azaltmakla kalmayıp sağlıklı beslenme hedefine de ulaştırmaya katkı sağlayacaktır. Gıdaların işlenmesinde düşük sıcaklık veya fazla nem parametreleri daha düşük GGSÜ düzeyleri oluşumuna katkı sağlamaktadır. GGSÜ oluşumunu engelleyen en iyi yollardan biri nemli ısıda pişirme yöntemidir.

Kavurma, kızartma ve ızgara gibi pişirme yöntemleri GGSÜ oluşumunu hızlandırır ve artırır. Bu nedenle kuru ısıda pişirme yöntemlerinden olan kavurma ve ızgara daha az tercih edilmelidir. Bu yöntemlerle birlikte GGSÜ miktarını azaltmak için sirke, limon suyu gibi mariantlar kullanılması, küçük et parçalarının büyüklere oranla daha kısa sürede pişmesi ilkesi ile küçük parçalı deniz ürünleri, kümes hayvanları veya kırmızı et kullanılması GGSÜ oluşumunu kısıtlamaktadır.

## Teşekkür ve Açıklamalar

Finansal herhangi bir destek alınmamıştır.

## Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Yazar Katkısı

Çalışmanın Tasarlanması (Design of Study): YK (%50), AG (%50)

Veri Toplanması (Data Acquisition) : YK (%50), AG (%50)

Veri Analizi (Data Analysis) : YK (%50), AG (%50)

Makalenin Yazımı (Writing up) : YK (%50), AG (%50)

Makale Gönderimi ve Revizyonu (Submission and Revision) : AG(%100)

## KAYNAKLAR

- Ahmed, N. (2005). Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*, 67 (1), 3–21. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.09.004>
- Almajwal, AM. Alam, I. Abulmeaty, M. Razak, S. Pawelec, G. Alam, W. (2020). Intake of dietary advanced glycation end products influences inflammatory markers, immune phenotypes, and antiradical capacity of healthy elderly in a little-studied population. *Food Sci Nutr*, 8, 1046–1057. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1389>
- American Diabetes Association, Bantle, J. P., Wylie-Rosett, J., Albright, A. L., Apovian, C. M., Clark, N. G., Franz, M. J., Hoogwerf, B. J., Lichtenstein, A. H., Mayer-Davis, E., Mooradian, A. D., & Wheeler, M. L. (2008). Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 31 Suppl 1, S61–S78. <https://doi.org/10.2337/dc08-S061>
- Baysal, A. (2007). Beslenme, (11.Baskı), Ankara: Hatiboğlu Yayınevi.
- Bui, T. P. N., Troise, A. D., Fogliano, V., & De Vos, W. M. (2019). Anaerobic degradation of N-ε-Carboxymethyllysine, a major glycation end-product, by human intestinal bacteria. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, 67(23), 6594–6602. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02208>
- Bui, T. P. N., Troise, A. D., Nijssse, B., Roviello, G. N., Fogliano, V., & de Vos, W. M. (2020). Intestinimonas-like bacteria are important butyrate producers that utilize Nε-fructosyllysine and lysine in formula-fed infants and adults. *Journal Of Functional Foods*, 70, 103974. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103974>
- Byun, K., Bayarsaikhan, E., Kim, D., Kim, C. Y., Mook-Jung, I., Paek, S. H., ... Lee, B. (2012). Induction of neuronal death by microglial GGSÜ-albumin: Implications for Alzheimer's disease. *PLoS One*, 7(5), e37917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037917>
- Byun, K., Bayarsaikhan, D., Bayarsaikhan, E., Son, M., Oh, S., Lee, J., ... Lee, B. (2014). Microglial GGSÜ albumin is critical in promoting alcohol-induced neurodegeneration in rats and humans. *PLoS One*, 9(8), e104699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104699>
- Cai, W., Urribarri, J., Zhu, L., Chen, X., Swamy, S., Zhao, Z., ... Vlassara, H. (2014). 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*, 111(13), 4940–4945. <https://doi.org/10.1073/pnas.1316013111>
- Cepas, V., Collino, M., Mayo, J. C., Sainz, R. M. (2020). Redox signaling and advanced glycation endproducts (GG-SÜs) in diet-related diseases. *Antioxidants (Basel)*, 9(2), 142. <https://doi.org/10.3390/antiox9020142>
- Chang, Y. H., Huang, C. L., Hsieh, A. T., Jao, C. A., & Lu, H. K. (2023). Expression of advanced glycation end products and receptors in gingival tissues of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus-associated periodontitis. *Journal Of Dental Sciences*, 18(2), 689–695. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.10.019>
- Choi, L. S., Ahmed, K., Kim, Y. S., & Yim, J. E. (2022). Skin accumulation of advanced glycation end products and cardiovascular risk in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Heliyon*, 8(6), e09571. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09571>

- Demirer, B., & Yardımcı, H. (2022). İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Diyabet Komplikasyonları Üzerine Etkileri. Bir Derleme. *Beslenme Ve Diyet Dergisi*, 50(1), 101-108. <https://doi.org/10.33076/2022.BDD.1516>
- Di Pino, A., Currenti, W., Urbano, F., Mantegna, C., Purrazzo, G., Piro, S., ... & Rabuazzo, AM. (2016). Düşük gelişmiş glikasyon son ürün diyeti, prediyabetik deneklerin lipid ve inflammatuar profillerini iyileştirir. *Journal Of Clinical Lipidology*, 10 (5), 1098-1108. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.07.001>
- Goldberg, T., Cai, W., Peppia, M., Dardaine, V., Baliga, BS, Uribarri, J., & Vlassara, H. (2004). Yaygın olarak tüketilen gıdalarda gelişmiş glikoksidasyon son ürünleri. *Amerikan Diyetisyenler Derneği Dergisi*, 104 (8), 1287-1291. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.05.214>
- Granic, A., Hurst, C., Dismore, L., Dodds, R. M., Witham, M. D., Robinson, S. M., & Sayer, A. A. (2022). Advanced glycation end products in skeletal muscle health and sarcopenia: A systematic review of observational studies. *Mechanisms Of Ageing And Development*, 111744. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111744>
- Henle, T., Walter, H., & Klostermeyer, H. (1991). Evaluation of the extent of the early Maillard-reaction in milk products by direct measurement of the Amadori-product lactuloselysine. *Zeitschrift Fur Lebensmittel-Untersuchung Und-forschung*, 193(2), 119-122. <https://doi.org/10.1007/BF01193359>
- Kellow, N. J., & Coughlan, M. T. (2015). Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation. *Nutrition Reviews*, 73(11), 737-759. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv030>
- Kosmopoulos, D. Drekolias, P. D. Zavras, C. Piperi, A. G. Papavassiliou. (2019). Impact of advanced glycation end products (GGSÜs) signaling in coronary artery disease. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Mol. Basis Dis*, 1865 (3), 611-619. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.01.006>
- Li, Q., Li, L., Zhu, H., Yang, F., Xiao, K., Zhang, L., ... Li, D. (2022). *Lactobacillus fermentum* as a new inhibitor to control advanced glycation end-product formation during vinegar fermentation. *Food Science And Human Wellness*, 11(5), 1409-1418. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.04.031>
- Liu, C. J., Yang, X., Mao, Y., Zhang, X. X., Wu, X. T., Wang, S. H., ... Sun, L. W. (2023). The alteration of advanced glycation end products and its potential role on bone loss under microgravity. *Acta Astronautica*, 206, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2023.02.019>
- Lutgers, H.L., Graaff, R., Links, T.P., Ubink-Veltmaat, L.J., Bilo, H.J., ... Gans, R. O. (2006). Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 29(12). 2654-2659. <https://doi.org/10.2337/dc05-2173>
- Mastrocola, R., Collotta, D., Gaudioso, G., Le Berre, M., Cento, A. S., Ferreira Alves, G., ... Manig, F. (2020). Effects of exogenous dietary advanced glycation end products on the cross-talk mechanisms linking microbiota to metabolic inflammation. *Nutrients*, 12(9), 2497. <https://doi.org/10.3390/nu12092497>
- Mauron, J. (1990). Influence of processing on protein quality. *Journal Of Nutritional Science And Vitaminology*, 36(4-Supplement1). S57-S69. [https://doi.org/10.3177/jnsv.36.4-Supplement1\\_S57](https://doi.org/10.3177/jnsv.36.4-Supplement1_S57)
- Mengstie, M. A., Abebe, E. C., Teklemariam, A. B., Mulu, A. T., Agidew, M. M., Azezew, M. T., ... Teshome, A. A. (2022). Endogenous advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic diabetic complications. *Frontiers In Molecular Biosciences*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1002710>
- Mitra, B., Lametsch, R., Greco, I., & Ruiz-Carrascal, J. (2018). Advanced glycation end products, protein crosslinks and post translational modifications in pork subjected to different heat treatments. *Meat science*, 145, 415-424. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.07.026>
- Moshtagh, P. R., Korthagen, N. M., van Rijen, M. H. P., Castelein, R. M., Zadpoor, A. A., & Weinans, H. (2018). Effects of non-enzymatic glycation on the micro- and nano-mechanics of articular cartilage. *Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials*, 77, 551-556. <https://doi.org/10.1016/j.jmbm.2017.09.035>
- Nakashima, Y., Yamamoto, N., Tsukioka, R., Sugawa, H., Ohshima, R., Aoki, K., ... Yasuda, S. (2022). In vitro evaluation of the anti-diabetic potential of soy milk yogurt and identification of inhibitory compounds on the formation of advanced glycation end-products. *Food Bioscience*, 50, 102051. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.102051>
- Nursten, H. (2002). Maillard reactions. In *Encyclopedia Of Dairy Sciences*, 2nd ed., pp. 1657-1672 (H Roginski, editor). Oxford: Elsevier.
- Robles-Rivera, K., Rivera-Paredes, B., Quezada-Sánchez, A. D., Velázquez-Cruz, R., & Salmerón, J. (2023). Advanced glycation end products are associated with cardiovascular risk in the Mexican population. *Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.12.028>
- Rojas, A., Añazco, C., González, I., & Araya, P. (2018). Extracellular matrix glycation and receptor for advanced glycation end-products activation: a missing piece in the puzzle of the association between diabetes and cancer. *Carcinogenesis*, 39(4), 515-521. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy012>
- Scheijen, J.L., Hanssen, N. M., Van Greevenbroek, M. M., Van der Kallen, C. J., Feskens, E. J., Stehouwer, C.D. ve Schalkwijk, C.G. (2018). Gelişmiş glikasyon son ürünlerinin diyetle alımı, plazma ve idrarda daha yüksek

- seviyelerde ileri glikasyon son ürünleri ile ilişkilidir: CODAM çalışması. *Klinik Beslenme*, 37 (3), 919-925. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.019>
- Semba, R. D., Bandinelli, S., Sun, K., Guralnik, J. M., Ferrucci, L. (2010). Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the INCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol*, 108, 191-195. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1192-5>
- Shangari, N., Depeint, F., Furrer, R., Bruce, W. R., Popovic, M., Zheng, F., & O'Brien, P. J. (2007). A thermolyzed diet increases oxidative stress, plasma alpha-aldehydes and colonic inflammation in the rat. *Chemico-Biological Interactions*, 169(2), 100-109. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2007.05.009>
- Shah, M. S., Brownlee, M., (2016). Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*, 118, 1808-1829. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306923>
- Snelson, M., Coughlan, M. T. (2019). Dietary advanced glycation end products: Digestion, metabolism and modulation of gut microbial ecology. *Nutrients*, 11(2), 215. <https://doi.org/10.3390/nu11020215>
- Song, Q., Liu, J., Dong, L., Wang, X., & Zhang, X. (2021). Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111750. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111750>
- Solís-Calero, C., Ortega-Castro, J., Hernández-Laguna, A., Frau, J., & Munoz, F. (2015). Gliksal ve fosfatidiletanolamin yüzeyinden karboksimetil-fosfatidiletanolamin oluşumunun bir DFT çalışması. Gliksal ve L-lisinden N (e)-(karboksimetil) lizinin oluşumu ile karşılaştırma. *Fiziksel Kimya Kimyasal Fizik*, 17 (12), 8210-8222. <https://doi.org/10.1039/C4CP05360E>
- Tian, Z., Chen, S., Shi, Y., Wang, P., Wu, Y., & Li, G. (2023). Dietary advanced glycation end products (dGGSÜs): An insight between modern diet and health. *Food Chemistry*, 415, 135735. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135735>
- Uribarri, J., Peppas, M., Cai, W., Goldberg, T., Lu, M., and Vlassara, H. (2003). Restriction of glycotoxins markedly reduces GGSÜ toxins in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol*, 14, 728-731. DOI:10.1097/O1.ASN.0000051593.41395.B9
- Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, XUE, Pyzik, R., ... & Vlassara, H. (2010). Gıdalarda gelişmiş glikasyon son ürünleri ve bunların diyetle azaltılması için pratik bir rehber. *Amerikan Diyetisyenler Derneği Dergisi*, 110(6), 911-916. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018>
- Villa, M., Parravano, A., Micheli, L., Gaddini, A., Matteucci, C., Mallozzi, F., Facchiano, F., Malchiodi-Albedi, F., Pricci. (2017). A quick, simple method for detecting circulating fluorescent advanced glycation end-products: correlation with in vitro and in vivo non-enzymatic glycation, *Metabolism*, 71, 64-69. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.03.004>
- Wang, J. G., Liu, B., Kroll, F., Hanson, C., Vicencio, A., Coca, S., ... Bose, S. (2021). Increased advanced glycation end product and meat consumption is associated with childhood wheeze: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax*, 76(3), 292-294. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216109>
- Waqas, K., Chen, J., Koromani, F., Trajanoska, K., van der Eerden, B. C., Uitterlinden, A. G., ... Zillikens, M. C. (2020). Skin autofluorescence, a noninvasive biomarker for advanced glycation end products, is associated with prevalent vertebral and major osteoporotic fractures: the Rotterdam study. *Journal Of Bone And Mineral Research*, 35(10), 1904-1913. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4096>
- Yuan, X., Zhao, J., Qu, W., Zhang, Y., Jia, B., Fan, Z., He, Q., & Li, J. (2018). Accumulation and effects of dietary advanced glycation end products on the gastrointestinal tract in rats. *International Journal Of Food Science & Technology*, 53 (10), 2273-2281. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13817>
- Zhang, L., Zhou, Q. M., Xu, L., Xie, X., Wang, P. X., Xie, Z. H., ... Tu, Z. C. (2023). Extraction optimization and identification of four advanced glycation-end products inhibitors from lotus leaves and interaction mechanism analysis. *Food Chemistry*, 414, 135712. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135712>