



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

University of West Attica

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

**«ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ AGE's ΣΤΙΣ ΤΡΟΦΕΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ  
ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

Φοιτήτριες: Γκόλια Κωνσταντίνα- Μαρία

Μπλάνα Στυλιανή

Εισηγήτρια: Κανέλλου Αναστασία

Αθήνα, 2021

**ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

Όνομα επιβλέποντος  
ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΑΝΕΛΛΟΥ

X

---

Όνομα μέλους επιτροπής  
ΕΙΡΗΝΗ ΣΤΡΑΤΗ

X

---

Όνομα μέλους επιτροπής  
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΚΟΛΩΝΙΑ

X

---

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι κάτωθι υπογεγραμμένοι Γκόλια Κωνσταντίνα Μαρία του Βασιλείου, με αριθμό μητρώου 14430 και Μπλάνα Στυλιανή του Χρήστου, με αριθμό μητρώου 14362 φοιτητές του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνουμε υπεύθυνα ότι: «Είμαστε συγγραφείς αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχαμε για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες κάναμε χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνουμε ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μας, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μας ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση των πτυχίου μας».

Η Δηλούσα  
  
Γκόλια Κωνσταντίνα-Μαρία

Η Δηλούσα  
  
Μπλάνα Στυλιανή

## Περίληψη

Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs = AdvancedGlycationEnd-products) είναι οργανικά μόρια που σχηματίζονται στους ζωντανούς οργανισμούς ή λαμβάνονται μέσω της διατροφής. Η μελέτη επικεντρώνεται στις χαρακτηριστικές ιδιότητές τους, με μεγαλύτερη έμφαση στον σχηματισμό τους και τις βιολογικές τους δράσεις. Επιπλέον, αναφέρονται οι παθογόνες επιπτώσεις στην υγεία λόγω της παρουσίας τους και καταγράφονται οι σημαντικότερες ασθένειες για τις οποίες είναι υπεύθυνα. Εν κατακλείδι, η γνωριμία με τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και η επίγνωση των επιπτώσεών τους στην υγεία του ανθρώπου, υποδεικνύει την ορθότερη μεταχείριση και κατανάλωση των τροφίμων με τελικό σκοπό τον περιορισμό των AGE από το διαιτολόγιο του ανθρώπου.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστούμε τη καθηγήτρια μας, κυρία Κανέλλου Αναστασία για τις εύστοχες υποδείξεις της και τη πολύτιμη βοήθεια της κατά τη συγγραφή του κειμένου.

## Πίνακας περιεχομένων

ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ.....	1
ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	2
Περίληψη.....	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	4
Εισαγωγή .....	7
Σκοπός .....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΜΗ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs) .....	9
1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.....	9
1.1.1 Ενδογενή AGE's .....	9
1.1.2 Εξωγενή AGE's.....	10
1.1.3 DAGE.....	10
1.1.4 Υποδοχέας των AGEs (RAGE).....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Σχηματισμός και χημική δομή των AGEs .....	13
2.1 Σχηματισμός και Δομή των AGEs .....	13
2.2 Βιολογικές δράσεις των AGEs .....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Μέθοδοι ανίχνευσης AGEs .....	17
3.1 Χρωματογραφικές μέθοδοι.....	17
3.2 Ανοσοχημικές μέθοδοι.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αποτελέσματα της συσσώρευσης των AGE's στον οργανισμό.....	20

4.1 Παθολογία.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : Συμμετοχή των AGE’s σε διάφορες ασθένειες.....	22
5.1 Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες.....	22
5.2 Επιρροή των AGEs στις ηλικίες.....	22
5.3 Αγγειακή νόσος.....	23
5.4 Γήρας και δέρμα.....	24
5.5 Νεφρική ανεπάρκεια.....	24
5.6 Διαβήτης.....	25
5.6.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.....	26
5.6.2 Διαβητική νευροπάθεια.....	28
5.6.3 Διαβητική νεφροπάθεια.....	28
5.7 Νόσος Αλτσχάιμερ.....	29
5.8 Νόσος Πάρκινσον.....	30
5.9 Καρκίνος.....	30
5.9 AGEs και γαστρεντερολογικό σύστημα.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: AGEs και τρόφιμα/διατροφή.....	32
6.2 Τα AGE’s στα τρόφιμα.....	33
6.3 AGEs και βιομηχανία τροφίμων.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: AGEs και ζάχαρη.....	37
7.1 Ο ρόλος της Ζάχαρης.....	37

7.2 Η σχέση της ζάχαρης με τα AGEs .....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Αντιμετώπιση των AGEs.....	39
8.1 Αντιμετωπίζοντας τα AGE's μέσω της διατροφής .....	39
8.1.1 Επίδραση των διαδικασιών μαγειρέματος στον σχηματισμό AGE στα τρόφιμα. 40	
8.1.2 Ορθές πρακτικές επεξεργασίας τροφίμων σε οικιακό περιβάλλον .....	42
8.1.3 Διατροφικές συμβουλές για την μείωση των DAGE .....	43
8.2 Αντιμετωπίζοντας τα AGE's μέσω της άσκησης.....	43
8.3 Φαρμακευτική αντιμετώπιση των AGE's .....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 : Συμπεράσματα.....	46
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ .....	47
Bibliography .....	48

## Εισαγωγή

Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGE's) είναι οργανικά μόρια, τα οποία λειτουργούν με τοξικό τρόπο όταν βρίσκονται σε περίσσεια στο αίμα. Η



παρουσία τους στον οργανισμό οφείλεται στον ενδογενή σχηματισμό τους και στην εξωγενή πρόσληψή τους μέσω των τροφών. Η δεύτερη περίπτωση είναι εκείνη που θα μας απασχολήσει περισσότερο, καθώς μέσα από μελέτες προκύπτει ότι τα εξωγενή AGE's αποτελούν απειλή για την υγεία. Κύριος εκπρόσωπος των AGEs είναι η N-καρβοξυμεθυλ-λυσίνη (CML), η μέτρηση της οποίας δίνει πλήθος πληροφοριών για την περιεκτικότητα των τροφίμων σε AGEs. Συχνά επηρεάζουν τις βιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, ενώ σε μεγάλες ποσότητες καθίστανται παθογόνα. Μεγάλο εύρος ασθενειών συνδέονται με τα AGE's κυρίως μέσω του οξειδωτικού στρες. Η αντιμετώπιση του σχηματισμού των AGE's αποτελεί μείζον ζήτημα, και η λύση για την καταστολή τους στοχεύει στον καθημερινό τρόπο ζωής, με βαρύνουσα σημασία τη διατροφή και την επεξεργασία των τροφίμων κατά το μαγείρεμα, καθώς και ο τρόπος με τον οποίο οι βιομηχανίες διαχειρίζονται τα τρόφιμα. Η καταστολή της δράσης των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης θα βοηθήσει πολύ το σύστημα υγείας και την κλινική εικόνα των ανθρώπων.

Με σχόλια [k1]: πρόσληψή τους (βάλτε και δεύτερο τόνο)

Με σχόλια [k2]: την

## Σκοπός

Η μελέτη έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης των AGE των τροφών, στον ανθρώπινο οργανισμό και κατ' επέκταση στην υγεία, καθώς και την καταγραφή αποτελεσμάτων μεθόδων ώστε να γίνει κατανοητό στον εκάστοτε καταναλωτή η μεγάλη σημασία της σωστής επιλογής τροφίμων.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΜΗ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs)

### 1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τα τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) ή γλυκοτοξίνες είναι οργανικά μόρια που σχηματίζονται σε οποιονδήποτε ζωντανό οργανισμό με μεγάλη ποικιλία δομικών και λειτουργικών ιδιοτήτων. Θεωρούνται οργανικοί δείκτες της διαδικασίας γλυκοζυλίωσης και προέρχονται από μη ενζυμικά προϊόντα αντιδράσεων γλυκόζης ή άλλων παραγώγων σακχαρίτη με πρωτεΐνες ή λιπίδια (1). Οι γλυκοτοξίνες έχουν κίτρινο-καφέ χρώμα και είναι αδιάλυτες, επίσης το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών εμφανίζεται στο φαινόμενο του φθορισμού (2).

Ο σχηματισμός των AGE's προκύπτει από την αντίδραση Maillard, την οξείδωση της γλυκόζης, την υπεροξείδωση των λιπιδίων και το μονοπάτι των πολυολών (3). Όλοι αυτοί οι τρόποι σχηματισμού των AGE's θα αναλυθούν περισσότερο σε επόμενο κεφάλαιο.

Τα AGE's αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ενώσεων, από τις οποίες γνωστές είναι περίπου οι 20. Οι κύριες ενώσεις AGE's περιλαμβάνουν τις υδροϊμιδαζολόνη, N2-καρβοξυμεθυλ-λυσίνη (CML), πεντοσιδίνη και γλυκοσεπάνη (1). Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα ενδογενή AGE's και τα εξωγενή AGE's. Αυτές οι δύο κατηγορίες αποτελούν τις κύριες πηγές έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού σε αυτά (4). Επιπλέον στα εξωγενή AGEs συγκαταλέγονται τα διαιτητικά τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (DAGEs).

Με σχόλια [k3]: στα

Με σχόλια [k4]: άφησε κενό

#### 1.1.1 Ενδογενή AGE's

Τα ενδογενή AGE's σχηματίζονται στο σώμα και είναι φυσιολογικό αποτέλεσμα του μεταβολισμού. Στην περίπτωση όμως που στους ιστούς και στην κυκλοφορία

Με σχόλια [k5]: AGE's

συσσωρεύονται μεγάλα ποσοστά από AGE's είναι παθογόνα. Παράγοντες όπως το αυξημένο οξειδωτικό στρες, η υπεργλυκαιμία και η υπερλιπιδαιμία βοηθούν στη ταχύτερη παραγωγή των AGE's. Μετά τη μη ενζυμική αντίδραση των καρβονυλομάδων των αναγωγικών σακχάρων με τις ελεύθερες αμινομάδες των πρωτεϊνών παράγονται AGE's ενδοκυτταρικά και εξωκυτταρικά, στους ιστούς και στα σωματικά υγρά (4).

### 1.1.2 Εξωγενή AGE's

Τα εξωγενή AGE's λαμβάνονται σε τρόφιμα, πιο συγκεκριμένα υπάρχουν ήδη στις πρώτες ύλες ζωικής προέλευσης και αυξάνεται από 10 έως 100 φορές ο αριθμός τους όταν αυτές μαγειρεύονται. Η ξηρή θέρμανση που προκαλεί το μαγείρεμα έχει ως αποτέλεσμα την διάδοση και τη παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων AGE's (4).

Υψηλότερα ποσοστά AGE's έχουν τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης και εκείνα που είναι πλούσια σε πρωτεΐνες και λιπαρά. Αντίθετα τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε υδατάνθρακες είτε ωμά είτε ψημένα διαθέτουν μικρότερα ποσοστά AGE's (4).

Με σχόλια [κ6]: Βάλε τελεία

Στον οργανισμό μας τα AGE's εισέρχονται μαζί με τα θρεπτικά συστατικά που περιέχουν τα τρόφιμα και ένα ποσοστό (10-30%) από αυτά απορροφώνται στο έντερο. Τα AGE's διακρίνονται σε χαμηλού μοριακού βάρους (LMW) και υψηλού μοριακού βάρους (HMW), και ανάλογα με το μοριακό τους βάρος καθορίζεται και ο ρυθμός απορρόφησης. Τα AGE's της πρώτης κατηγορίας απορροφώνται πιο γρήγορα, βιοσχηματίζονται και αποβάλλονται σε αντίθεση με τα δεύτερα που απορροφώνται πιο αργά (4). Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό των AGE's στον οργανισμό μας είναι και ο καπνός του τσιγάρου. Έχει παρατηρηθεί ότι οι καπνιστές έχουν υψηλότερα ποσοστά AGE's (5).

### 1.1.3 DAGE

Τα διαιτητικά τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης γνωστά ως DAGE (dietary advanced glycation end products) είναι εκείνα που τα λαμβάνει ο οργανισμός μέσω της τροφής,

δηλαδή τα εξωγενή AGE's (6). Ο σχηματισμός των διαιτητικών AGE's (DAGE) προκύπτει κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος, της επεξεργασίας και της αποθήκευσης των τροφίμων. Ο λόγος του σχηματισμού είναι η μη ενζυμική αμαύρωση από την αντίδραση Maillard. Οι μέθοδοι επεξεργασίας και μαγειρέματος, δηλαδή, μέθοδοι όπως το τηγάνισμα και το ψήσιμο σε υψηλές θερμοκρασίες, ειδικότερα σε παρατεταμένο χρόνο, προκαλούν την αύξηση του σχηματισμού των DAGE, όπως και η περιεκτικότητα σε λίπος, πρωτεΐνες και ζάχαρη αποτελούν παράγοντες των ποσοστών συσσώρευσης των AGE's στα τρόφιμα (3). Πιο συγκεκριμένα, τρόφιμα πλούσια σε πρωτεΐνες και λίπη, όπως κρέας, γάλα, αυγά, λάδι κ.α. έχουν υψηλότερα ποσοστά AGE's, σε αντίθεση με τους υδατάνθρακες, τα φρούτα και τα λαχανικά που έχουν μικρότερα ποσοστά. Ο σχηματισμός των AGE's μέσω της μη ενζυμικής αντίδρασης γίνεται σε μικρό χρόνο αλλά υπό έντονες συνθήκες, καθώς επίσης ο σχηματισμός αυτός επηρεάζεται από τους παράγοντες που εξαρτάται η αντίδραση Maillard, δηλαδή τη θερμοκρασία, το χρόνο αντίδρασης, την περιεκτικότητα υγρασίας και το pH στο χρόνο αποθήκευσης. Τα AGE's στο αίμα, και στους ασθενείς και στους υγιείς ανθρώπους, αυξάνονται με την πρόσληψη των DAGE μέσω της τροφής (6).

Με σχόλια [k7]: ...χρόνο

Με σχόλια [k8]: ...μέσω της τροφής

Προσλαμβάνοντας AGE's, τα απορροφούμενα DAGE έχει αποδειχθεί ότι είναι στενά συνδεδεμένα με πολλές χρόνιες ασθένειες όπως καρδιαγγειακές δυσλειτουργίες, νεφρικές παθήσεις και διαβήτη τύπου 2. Αυτή η περίσσεια των AGE's που δημιουργείται έχει επίπτωση στην υγεία μέσω δύο οδών. Η πρώτη περίπτωση εξαρτάται από τον υποδοχέα AGE (rAGE) ενεργοποιώντας τα κυτταρικά σήματα και η δεύτερη περίπτωση είναι ανεξάρτητη από τον υποδοχέα AGE σχηματίζοντας μη αναστρέψιμους ομοιοπολικούς δεσμούς με τις πρωτεΐνες με αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσλειτουργιών (7).

Ο όρος dAGEs απασχολεί έντονα τους επιστήμονες, ωστόσο, πολλά είναι ακόμα άγνωστα σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητά τους, τις μεταβολικές συμπεριφορές και τους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης με βιολογικές πρωτεΐνες στο ανθρώπινο σώμα. Απαιτούνται απλές, γρήγορες και ακριβείς τεχνολογίες για τη δημιουργία μιας αξιόπιστης βάσης δεδομένων dAGEs σε τρόφιμα που καταναλώνονται συνήθως (7).

#### 1.1.4 Υποδοχέας των AGEs (RAGE)

Ο υποδοχέας των προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (RAGE) είναι μέλος της υπερικογένειας ανοσοσφαιρίνης των μορίων της κυτταρικής επιφάνειας, των οποίων το σύνολο των συνδέσμων περιλαμβάνει προηγμένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs), αμυλοειδή ινίδια, αμφοτερίνες και τις S100/καλγκρανουλίνες, μία οικογένεια πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους που εντοπίζεται αποκλειστικά σε σπονδυλωτά και χαρακτηρίζονται από δύο σημεία δέσμευσης ασβεστίου και οι οποίες εμπλέκονται σε εξωκυτταρικές καθώς και ενδοκυτταρικές ρυθμιστικές δραστηριότητες. Έχει αποδειχθεί ότι τα μέλη αυτής της πρωτεϊνικής οικογένειας, αλληλεπιδρούν με διάφορες πρωτεΐνες που επιδρούν στα κύτταρα ρυθμίζοντας έτσι τις ενζυμικές δραστηριότητες, τη δυναμική των συστατικών κυτταροσκελετού, την ανάπτυξη και διαμόρφωση των κυττάρων και την ομοιόσταση των  $Ca^{2+}$  (8), (9).

**Με σχόλια [k9]:** Χώρισε τις δύο λέξεις

Ένας από τους κύριους μηχανισμούς με τον οποίο τα απορροφημένα dAGEs επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία είναι μέσω του συστήματος AGE-υποδοχέων (rAGEs). Οι υποδοχείς αυτοί εμφανίζονται κατά κύριο λόγο σε κύτταρα και σε ιστούς, συνηθέστερα στα: ενδοθήλιο, αγγεία, νευρικούς ιστούς και ορισμένους τύπους ανοσοκυττάρων (7).

**Με σχόλια [k10]:** ...το +2 καλύτερα να μπει εκθέτης

**Με σχόλια [k11]:** Όχι τόνο

Η διαδικασία επεξεργασίας του τροφίμου και ο τρόπος διαχείρισής του κατά το μαγείρεμα είναι οι παράγοντες που διαμορφώνουν το ποσοστό των AGEs στα τρόφιμα. Οι διεργασίες που σχετίζονται με τη θερμότητα θα μπορούσαν να προκαλέσουν αποικοδόμηση και οξειδωση των θερμοευαίσθητων ενώσεων στα υλικά, για παράδειγμα, βιταμίνες, γλυκοσινολικές και πολυφαινόλες ενώσεις (7).

**Με σχόλια [k12]:** Τόνος στο κατά

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Σχηματισμός και χημική δομή των AGEs

### 2.1 Σχηματισμός και Δομή των AGEs

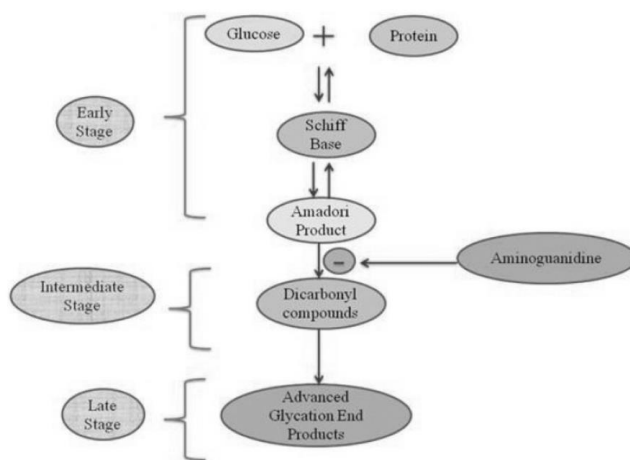
Η παραγωγή των AGE's προκύπτει από την αντίδραση Maillard ή γνωστή ως διαδικασία αμαύρωσης (4), η οποία ήταν ανακάλυψη του Louis C Maillard το 1912. Ονομάστηκε έτσι εξαιτίας του κίτρινου - καφέ χρώματος των προϊόντων και αποτελεί το κλασσικό μονοπάτι σχηματισμού των AGEs, όχι όμως το μοναδικό (10). Παρατηρώντας την αντίδραση εντόπισε το φαινόμενο της αμαύρωσης που αποδίδεται κυρίως στις μελανοΐδινες, το φαινόμενο του φθορισμού, τη διασύνδεση πρωτεϊνών, καθώς και το σχηματισμό ενώσεων γεύσης και αρώματος (4), (11).

Πιο συγκεκριμένα η αντίδραση Maillard γίνεται σε τρία στάδια. Σε πρώτο στάδιο γίνεται η αντίδραση μεταξύ των αναγωγικών σακχάρων ή της γλυκόζης με την ελεύθερη αμινομάδα των βιολογικών αμινών και προκύπτουν μέσω της ασταθούς βάσης Schiff που δημιουργείται, τα προϊόντα Amadori (γνωστών και ως πρώιμων προϊόντων γλυκοζυλίωσης). Στο δεύτερο στάδιο συμβαίνει η αποικοδόμηση των προϊόντων Amadori μέσω της αφυδάτωσης ή της οξειδωσης, σε γλυοξάλη, μεθυλογλυοξάλη (MGO) και δεοξυ-γλυκοσόνες. Τέλος, στο τρίτο στάδιο έχουμε τον σχηματισμό των AGE's, οι οποίες είναι μη αναστρέψιμες ενώσεις, μέσω αντιδράσεων αφυδάτωσης, οξειδωσης και κυκλοποίησης (12). Οι παράγοντες που επηρεάζουν την αντίδραση αυτή είναι το pH, η περιεκτικότητα σε υγρασία και NH<sub>2</sub> και η θερμοκρασία, και σαν αποτέλεσμα της αντίδρασης είναι η γεύση, η οσμή και το χρώμα που αποκτούν τα τρόφιμα. Τα προϊόντα σε κάθε στάδιο της αντίδρασης έχουν και διαφορετικό χρώμα, ξεκινώντας από άχρωμα στο πρώτο στάδιο, στη συνέχεια οι ενώσεις αποκτούν κιτρινωπό χρώμα και τέλος στο τελευταίο στάδιο καταλήγουν στο χαρακτηριστικό καστανό χρώμα, όπως εκείνο των μελανοειδών. Στα ενδιάμεσα και τα τελικά στάδια της αντίδρασης αναπτύσσονται και τα χαρακτηριστικά της οσμής και της γεύσης (13).

Οι βάσεις Schiff είναι ενώσεις τύπου αλδεΐδης ή κετόνης όπου η καρβονυλομάδα αντικαθίσταται από μίνη ή αζομεθίνη και είναι μερικές από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες οργανικές ενώσεις. Επιπλέον βρίσκουν εφαρμογή στη

Με σχόλια [k13]: ασταθούς

βιομηχανία. Χρησιμεύουν ως χρωστικές και βαφές, καταλύτες, ενδιάμεσα προϊόντα στην οργανική σύνθεση και σταθεροποιητές πολυμερών. Ακόμη, εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένης της δράσης κατά της ουρεάσης. Οι τελευταίες, είναι ένζυμα που καταλύουν την υδρόλυση ουρίας και η εμφάνισή της στα κύτταρα ζωντανών οργανισμών πιθανόν να προκαλέσει διάφορες ασθένειες και παθογόνες λοιμώξεις (14).



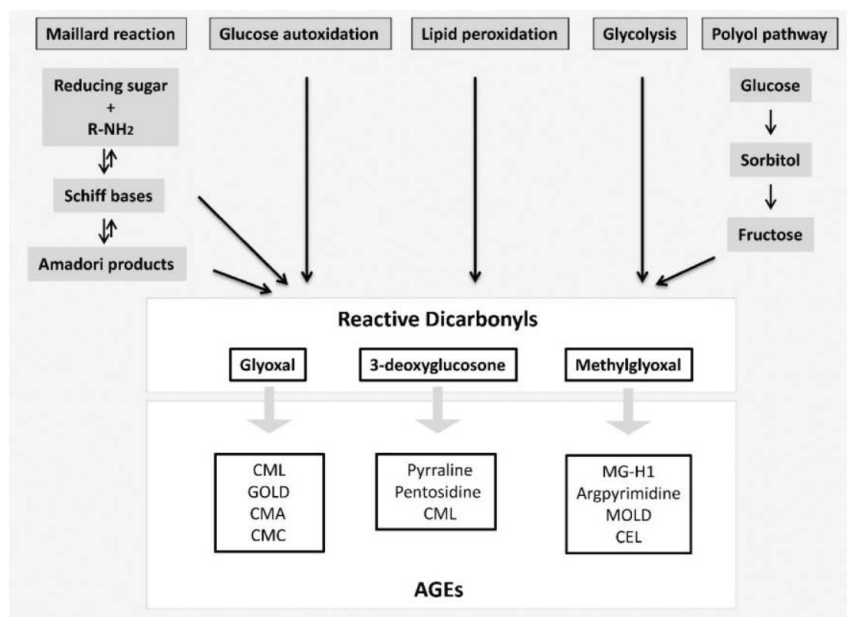
Εικόνα 1 : Σχηματισμός τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης σε τρία στάδια μέσω της αντίδρασης Maillard.

ΠΗΓΗ: (12)

Τα AGE's δε σχηματίζονται μόνο από την αντίδραση Maillard αλλά και με άλλους τρόπους όπως την οξείδωση της γλυκόζης και την υπεροξείδωση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών και την οδό των πολυολών (3). Η αντίδραση Maillard πραγματοποιείται όταν σάκχαρα αντιδρούν με μη ενζυματικό τρόπο με αμινοξέα, λιπίδια ή νουκλεϊκά οξέα.

Ο φυσιολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης παράγει γλυκολυτικά ενδιάμεσα, τα οποία συμβάλλουν επίσης στη δεξαμενή αντιδραστικών αλδεϋδων. Επιπλέον, τα

ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα, μετά από φλεγμονώδη διέγερση, παράγουν μυελοπεροξειδάση και ενεργοποιούν την οξειδάση NADPH (μια ενζυμική ομάδα που παράγει υπεροξειδάση), τα οποία σχηματίζουν την AGE οξειδώνοντας συνδυασμούς αμινοξέων που βρίσκονται υπό φυσιολογικές συνθήκες (15).



Εικόνα 2: Σχηματισμός αντιδραστικών δικαρβονυλίων και AGE. Αντιδραστικά δικαρβονύλια που περιλαμβάνουν μεθυλογλυοξάλη, γλυοξάλη και 3-δεοξυγλυκοσόνη σχηματίζονται μέσω διαφόρων οδών: η αντίδραση Maillard, η οδός πολυόλης, γλυκόλυση, υπεροξειδωση λιπιδίων ή αυτοξειδωση γλυκόζης. Οι ενώσεις δικαρβονυλίου αντιδρούν περαιτέρω σχηματίζοντας μη αναστρέψιμα προϊόντα, τα λεγόμενα AGE.

ΠΗΓΗ: (16)



## 2.2 Βιολογικές δράσεις των AGEs

Είναι πλέον επιστημονικά αποδεκτό ότι πολλά από τα "προηγμένα" προϊόντα σχηματίζονται οξειδωτικά ή αναερόβια και μπορούν να έχουν επιβλαβείς επιπτώσεις στη μακρομοριακή και βιολογική λειτουργία (10). Τα AGE's δρουν προκαλώντας βλάβες στα ενδοθηλιακά κύτταρα προσβάλλοντας τις εξωκυτταρικές πρωτεΐνες της μήτρας τους και προκαλώντας απόπτωση. Ακόμη οι γλυκοτοξίνες μπορούν να αυξήσουν τον σχηματισμό των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλη αγγειακή διαπερατότητα ή ακόμη και οίδημα αγγειακού τοιχώματος. Η δράση τους δε σταματάει εκεί, αφού έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν αύξηση στην οξείδωση των λιπιδίων και να τα εναποθέσουν σε αθηροσκληρωτικές πλάκες με τελικό αποτέλεσμα την αθηροσκλήρωση. Ακόμη, ύστερα από μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι τα AGE's μπορούν να δημιουργήσουν θρόμβο, ο οποίος οδηγεί σε ισχαιμικά επεισόδια για εκείνους που νοσούν από διαβήτη, μέσω της σύνδεσης τους με τον υποδοχέα της μεμβράνης των αιμοπεταλίων CD36. Τέλος η εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών μπορούν να είναι απόρροια της αντίδρασης του άξονα AGE-RAGE με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης καθώς αυτή η αλληλεπίδραση προκαλεί τον πολλαπλασιασμό των καρδιαγγειακών ινοβλαστών και της υπερτροφίας των καρδιομυοκυττάρων (17).

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Μέθοδοι ανίχνευσης AGEs

Ο προσδιορισμός των AGE γίνεται βάση αναλυτικών προσεγγίσεων κυρίως χρωματογραφικών και ανοσοχημικών μεθόδων. Υπάρχουν, ωστόσο και άλλες παράμετροι για την κατάλληλη επιλογή μεθόδου για τον εντοπισμό και τη μέτρηση των επιπέδων AGE. Για παράδειγμα στην περίπτωση ύπαρξης πεντοσιδίνης ή αργγυμιδίνης η ανίχνευση φθορισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αναλυτική μέτρηση, λόγω του χαρακτηριστικού φθορισμού ορισμένων AGE. Η φασματοφωτομετρία μάζας χρησιμοποιείται για την ανίχνευση γλυκιωμένων προϊόντων σχεδόν ανεξάρτητα από τις φυσικές και χημικές ιδιότητες καθώς και για την ανακάλυψη νέων προϊόντων γλυκοζυλίωσης όπως για παράδειγμα συμβαίνει με τη μέθοδο HPLC-MS / MS (18).

#### 3.1 Χρωματογραφικές μέθοδοι

Από τις χρωματογραφικές μεθόδους χρησιμοποιούνται η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με ανίχνευση του υπεριώδους ή του φθορισμού (HPLC-UV / FD) και υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με διαδοχική ανίχνευση φασματομετρίας μάζας (UPLC-MS / MS) χρησιμοποιώντας ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών συστημάτων διαχωρισμού. Ακόμη, συχνά γίνεται χρήση της αέριας χρωματογραφίας με φασματομετρία μάζας (GC-MS) για ανάλυση π.χ. N-καρβοξυμεθυλ-λυσίνη (CML) γνωστή ως N- λυσίνη ( $C_8H_{16}N_2O_4$ ), του βασικού προϊόντος που δημιουργείται κατά την εμφάνιση του οξειδωτικού στρες μέσα από την οξειδωτική τροποποίηση των γλυκοποιημένων πρωτεϊνών στα τρόφιμα. Μια τέτοια τυποποιημένη προσέγγιση για την ταυτόχρονη ποσοτικοποίηση των AGE παραμένει αβάσιμη, λόγω της μεγάλης ετερογένειας των AGE και των διαφορετικών παραμέτρων που θα έπρεπε να αντιμετωπίσει αυτή η μέθοδος (18).

Με σχόλια [k14]: άλλαξε γραμματσειρά

#### 3.2 Ανοσοχημικές μέθοδοι

Για την ταυτοποίηση νέων προϊόντων δεν χρησιμοποιούνται ανοσοχημικές μέθοδοι, αλλά συνήθως για την ανίχνευση AGE ή / και την μέτρηση της ποσότητας σε βιολογικά δείγματα. Στις ανοσοχημικές μεθόδους περιλαμβάνονται ο προσδιορισμός

ανοσοσorbικού συνδεδεμένου με ένζυμο (ELISA), αλλά επίσης ανάλυση κηλίδων και κηλίδας Western καθώς και ειδικά αντισώματα που προκύπτουν μέσα από ανοσοκυτταροχημικές μελέτες διεξάγονται με AGE (18).

Αφού ανακαλύφθηκε ότι τα AGEs σχηματίζονται στα τρόφιμα, ορίστηκαν αναλυτικές μέθοδοι για την ανίχνευσή τους και εφαρμόστηκαν σε ένα αρκετά ευρύ φάσμα τροφίμων.

Η πρώτη βάση δεδομένων δημοσιεύθηκε το 2004 με βάση τη μέτρηση της CML με τη μέθοδο ELISA χρησιμοποιώντας ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της CML και αφορούσε το περιεχόμενο CML σε τρόφιμα (19). Η βάση δεδομένων αυτή περιλαμβάνει την περιεκτικότητα σε CML 250 τροφίμων και αποδείχθηκε ότι τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε CML είναι τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και λίπη, ενώ τα τρόφιμα με χαμηλά επίπεδα CML είναι τρόφιμα πλούσια σε υδατάνθρακες. Το 2010, η βάση δεδομένων CML επεκτάθηκε σε 549 τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένης και της επίδρασης των μεθόδων μαγειρέματος (20). Μια νέα λίστα ήρθε να προστεθεί το 2012 στις ήδη υπάρχουσες, στην οποία το περιεχόμενο CML των 257 τροφίμων ανιχνεύθηκε από το UPLC-MS / MS και σύμφωνα με την οποία τη χαμηλότερη περιεκτικότητα σε CML έχουν τα φρούτα και λαχανικά, ενώ τα δημητριακά έχουν την υψηλότερη (21).

Η τελευταία βάση δεδομένων δημιουργήθηκε το 2016 και με βάση αυτή τη βάση δεδομένων, τα κονσερβοποιημένα κρέατα και τα προϊόντα ξηρών καρπών ή σιτηρών που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία σε υψηλές θερμοκρασίες είχαν το υψηλότερο ποσοστό AGE ενώ το βούτυρο, ο καφές, τα φρούτα και τα λαχανικά τη χαμηλότερη περιεκτικότητα AGE (22).

Συγκρίνοντας όλες τις βάσεις δεδομένων, υπάρχει ταύτιση ότι η περιεκτικότητα σε AGE σε φρούτα και λαχανικά είναι αμελητέα. Εντούτοις, για ορισμένα τρόφιμα υπάρχει μεγάλη διαφορά όσον αφορά το περιεχόμενο CML. Εκτός από τα φρούτα και τα λαχανικά, στις τροφές με χαμηλά επίπεδα AGE περιλαμβάνονται προϊόντα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, όπως βούτυρο και λάδι, καθώς και γαλακτοκομικά προϊόντα με υψηλή υγρασία όπως το γιαούρτι. Ενώ κατά το μαγείρεμα με ατμό ή

βρασμό περιορίζεται ο σχηματισμός AGEs, οι τεχνικές ψησίματος και επεξεργασίας σε υψηλή θερμοκρασία αυξάνουν την περιεκτικότητα σε AGEs, όπως στα προϊόντα αρτοποιίας και στο μεταποιημένο κρέας (18).

Μέχρι τώρα, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη βάση δεδομένων για τον υπολογισμό της διατροφικής πρόσληψης AGE είναι η βάση δεδομένων AGE από τους Goldbergetal. / Uribarrietal (19) (20). Η βάση δεδομένων αναφέρεται στην ανάλυση CML 549 τροφίμων.

Με στόχο τη συλλογή περισσότερων δεδομένων με βάση την οργανική ανάλυση διαφορετικών AGE στα τρόφιμα και τη χρήση μοναδικών συγκεντρώσεων για συγκρισιμότητα, το Τμήμα Χημείας και Χημείας Τροφίμων του Πολυτεχνείου Δρέσδης άρχισε να συλλέγει αναλυτικότερα δεδομένα με σκοπό να παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διατροφική πρόσληψη AGE. Η βάση δεδομένων αυτή, είναι μια πλατφόρμα στην οποία παρέχονται συγκεντρώσεις διαφορετικών AGE σε τρόφιμα που κατηγοριοποιούνται στις κύριες ομάδες τροφίμων και μπορεί κανείς να τη βρει στην αρχική σελίδα του πανεπιστημίου (18).

Καθοριστικοί παράγοντες στον σχηματισμό των διαιτητικών AGE είναι η προετοιμασία και η επεξεργασία τροφίμων. Η μέγιστη προσοχή τίθεται στις υψηλές θερμοκρασίες καθώς και στους μεγάλους χρόνους μαγειρέματος. Αυτό, διότι, αυξάνουν τον σχηματισμό των AGE στα τρόφιμα. Επίσης η ποσότητα των διαιτητικών AGE επηρεάζεται από την περιεκτικότητα σε νερό και την τιμή του pH. Ενώ η χαμηλή περιεκτικότητα υγρασίας επιταχύνει την αντίδραση Maillard και τον σχηματισμό AGE, η πλήρης αφυδάτωση αναστέλλει την αντίδραση, σε αντίθεση με τις συνθήκες υψηλής υγρασίας. Ακόμη, υψηλές τιμές pH αυξάνουν το σχηματισμό AGEs (μέγιστο pH(10)). Ο ευκολότερος τρόπος καταστολής του σχηματισμού των διαιτητικών περιεχομένων AGE είναι είτε με τη μείωση του χρόνου και της θερμοκρασίας μαγειρέματος, είτε με τη χρήση ατμού ή νερού κατά το μαγείρεμα Έτσι, επιλέγονται συνήθως μέθοδοι μαγειρέματος, όπως ο βρασμός έναντι του τηγανίσματος και έναντι του ψησίματος στη σχάρα (18).

Με σχόλια [k15]: Χώρισε τις δύο λέξεις

Με σχόλια [k16]: ...στον

Με σχόλια [k17]: Χώρισε τις λέξεις

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αποτελέσματα της συσσώρευσης των AGE's στον οργανισμό.

Με την πάροδο του χρόνου η υγεία του ανθρώπινου οργανισμού επιβαρύνεται από τις βλαβερές ουσίες που υπάρχουν στα τρόφιμα. Τα AGE's, όταν συσσωρεύονται σε μεγάλη ποσότητα στον οργανισμό αποτελούν κίνδυνο για την υγεία και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με σοβαρές ασθένειες όπως οι όγκοι, η νόσος του Alzheimer, η νεφροπάθεια, η αθηροσκλήρωση κ.α. (6).

Με σχόλια [k18]: Χώρισε τη λέξη

Τα AGE σχηματίζονται ενδογενώς ή και εξωγενώς στο ανθρώπινο σώμα, ιδιαίτερα, σε τρόφιμα κατά τη θερμική επεξεργασία. Σε αντίθεση με τα ενδογενή AGEs, τα διαιτητικά AGE σχηματίζονται σε πολύ μεγαλύτερη έκταση και είναι συνήθως αυτά που προκαλούν κινδύνους στην ανθρώπινη υγεία ανάλογα με την απορρόφηση, την κατανομή και την αποβολή των ενώσεων (18).

Η συνεχής κατανάλωση προ-οξειδωτικών ουσιών (δηλαδή των AGE) προκαλεί σταδιακή μείωση της άμυνας του οργανισμού με ταυτόχρονη αύξηση του οξειδωτικού στρες και την φλεγμονή στον οργανισμό. Ελπιδοφόρο είναι το γεγονός ότι αυτή η κατάσταση είναι αναστρέψιμη, απλώς ελέγχοντας τη διατροφή, ώστε να είναι χαμηλή σε AGEs κάτι που είναι εφικτό για όλους τους πληθυσμούς ανεξαρτήτου χώρας (23).

### 4.1 Παθολογία

Ο ρόλος των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGE's) είναι παθογόνος σε ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, με χρόνιες μη μεταδοτικές ασθένειες και με χρόνια υπεργλυκαιμία. Τα AGE's βρίσκονται μέσα στο σώμα μας και αυτό αποτελεί κάτι το φυσιολογικό, όμως όταν υπάρχει μεγαλύτερη συσσώρευση από τα φυσιολογικά επίπεδα, τότε αυτές οι γλυκοτοξίνες αποτελούν παθογόνο παράγοντα και οδηγούν σε προοδευτικές χρόνιες ασθένειες οι οποίες πολλές φορές επιφέρουν το θάνατο. Η αντιμετώπισή τους μόνο φαρμακευτικά δεν αρκεί, πρέπει να υιοθετηθεί ένας καλύτερος τρόπος ζωής (24). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενειών που προκαλούν

οι γλυκοτοξίνες, οφείλεται στο γεγονός ότι σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Σημαντικό είναι επίσης, ότι η σχέση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης είναι κυκλική, δηλαδή, ενώ τα AGE's ευθύνονται για τη παραγωγή του οξειδωτικού στρες, εκείνο με τη σειρά του οδηγεί πάλι στον σχηματισμό των AGE's (23). Ο κακός τρόπος ζωής, συμπεριλαμβανομένων του καπνίσματος, της αποχής από αθλητικές δραστηριότητες και του σημαντικότερου όλων της ανθυγιεινούς διατροφής, σε συνδυασμό με τα AGE's οδηγούν στην αύξηση εμφάνισης των μεταβολικών ασθενειών (25).

**Με σχόλια [k19]:** Χώρισε τις λέξεις

**Με σχόλια [k20]:** ..στον..

**Με σχόλια [k21]:** ..του καπνίσματος, της αποχής.....και του σημαντικότερου όλων της ανθυγιεινούς διατροφής.....

Πιο συγκεκριμένα έχει αποδειχθεί ότι το κάπνισμα είναι επίσης υπεύθυνο για το σχηματισμό των προϊόντων Maillard και επομένως για την παραγωγή των AGE's οδηγώντας τον οργανισμό στην εμφάνιση διάφορων νόσων, όπως η αρτηριοσκλήρυνση. Επίσης ο καπνός από το τσιγάρο περιέχει συστατικά που αντιδρούν ομοιοπολικά με πρωτεΐνες εξωκυττάριου χώρου και πλάσματος και οδηγούν στη δημιουργία των γλυκοτοξινών. Επομένως για τη μείωση της συσσώρευσης των AGE's συνιστάται η αποφυγή του καπνίσματος (26).

**Με σχόλια [k22]:** Χώρισε τις λέξεις

**Με σχόλια [k23]:** Άλλαξε χρώμα και μέγεθος

**Με σχόλια [k24]:** Χώρισε τις λέξεις

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : Συμμετοχή των AGE's σε διάφορες ασθένειες

### 5.1 Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες

Το οξειδωτικό στρες χαρακτηρίζεται από την ανισορροπία που επικρατεί μεταξύ των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και της αποτοξίνωσής τους από το ενδογενές αντιοξειδωτικό σύστημα (AOS). Τα ROS βρίσκονται ενδογενώς στο σώμα αλλά τα βρίσκουμε και στο περιβάλλον (17). Πιο συγκεκριμένα τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου παράγονται στον οργανισμό μέσω της έκθεσης του σε ρύπους, καπνούς, ακτινοβολία και άλλους εξωτερικούς παράγοντες και η συσσώρευσή τους προκύπτει από την ελλιπή αντιμετώπιση από το αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού (27).

Με σχόλια [k25]: ...αποτοξίνωσής τους

Με σχόλια [k26]: ..συσσώρευσή τους

Τα μεγάλα ποσοστά αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες, οδηγούν στη παραγωγή των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, μέσω της αντίδρασης γλυκοξείδωσης (27). Το οξειδωτικό στρες σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία οδηγούν σε καρδιαγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη, και μελέτες έχουν δείξει ότι σε αυτό συμβάλλει η σχέση μεταξύ των AGE με τους υποδοχείς τους (RAGE). Όπως έχει προαναφερθεί, η σχέση μεταξύ των AGE και του οξειδωτικού στρες είναι αμφίδρομη. Η συσσώρευση των ROS προκαλεί την παραγωγή των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης και με τη σειρά τους αυτά αυξάνουν τον σχηματισμό των ROS (17). Η υπεργλυκαιμία είναι ένας παράγοντας που οδηγεί στο σχηματισμό των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου στους διαβητικούς ασθενείς, μέσω μιας μεταβολικής οδού, η οποία είναι υπεύθυνη για την αγγειογένεση, το οξειδωτικό στρες και τον κυτταρικό θάνατο (28).

### 5.2 Επιρροή των AGEs στις ηλικίες

Η συσσώρευση διαιτητικών AGEs στον οργανισμό, συγκεκριμένα σε άτομα μεγάλης ηλικίας καθώς και ηλικιωμένους, συνδέεται άμεσα με ασθένειες όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτη τύπου 2, αυξημένη αδυναμία, προδιάθεση για εμφάνιση καρκίνου και άλλα.

Τα διαιτητικά AGEs και τα πολύ επεξεργασμένα τρόφιμα θεωρούνται ότι επηρεάζουν αρνητικά τη σύνθεση της ανθρώπινης μικροβιακής χλωρίδας. Ωστόσο, οι γνώσεις επί του θέματος περιορίζονται στα πορίσματα λίγων μόνο ερευνών.

Τα AGEs είναι σημαντικά στην κλινική επιστήμη επειδή σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, διαδικασίες που τελικά προκαλούν τις περισσότερες χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη, της χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD) και των νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα AGEs προκαλούν την αύξηση του οξειδωτικού στρες, αλλά και το οξειδωτικό στρες οδηγεί επίσης σε σχηματισμό AGEs (29). Πρόκειται δηλαδή για μία αμφίδρομη διαδικασία.

Η αναστολή του σχηματισμού των AGEs κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας τροφίμων και η μείωσή τους στη διατροφή είναι δύο ισχυρές προσεγγίσεις για τον περιορισμό των επικίνδυνων για την υγεία dAGEs (7).

Η επίπτωση της αντίδρασης Maillard και των «προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης» (AGEs) στη γήρανση και τις νόσους έχουν αναθεωρηθεί πολλές φορές με την πάροδο των ετών. Ενώ αρκετές έρευνες εξέτασαν συγκεκριμένες πτυχές της γλυκοζυλίωσης και της προηγμένης γλυκοζυλίωσης, καταβλήθηκαν σχετικά λίγες προσπάθειες για να συνοψιστούν οι τρέχουσες στρατηγικές παρέμβασης έναντι των επιζήμιων επιπτώσεων της αντίδρασης του Maillard in vivo. Ερευνητικές ομάδες έχουν συμβάλει σημαντικά στη φαρμακολογική αναστολή της αντίδρασης Maillard in vivo. Επιπλέον, έχουν εντοπιστεί διάφοροι παράγοντες που έχουν αντι-AGE ιδιότητες in vivo, όπως θα αναλυθεί παρακάτω (10).

Με σχόλια [k27]: Χώρισε τις λέξεις

Με σχόλια [k28]: χώρισε

### 5.3 Αγγειακή νόσος

Ο κακός τρόπος ζωής, με ανθυγιεινή διατροφή πλούσια σε λίπη, το κάπνισμα και η έλλειψη άσκησης, οδηγούν σε μία εξελίξιμη φλεγμονώδη κατάσταση, την αγγειακή νόσο (30). Τα AGE's έχουν επιπτώσεις στην αγγειακή νόσο καθώς προκαλούν αγγειακές διαταραχές μέσω των υποδοχέων τους (RAGE). Μετά από μελέτες



βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα αντιγόνων και mRNA του επιθηλιακού RAGE σε ανθρώπινα αγγεία ασθενών με αγγειακές παθήσεις, σε σχέση με υγιείς ανθρώπους. Τα AGE's μέσω της δέσμευσης των RAGE αντιδρούν με μέρη του κυτταρικού τοιχώματος των αγγείων, προκαλώντας διαφοροποιήσεις σε σημαντικές λειτουργίες της αγγειακής ομοιόστασης (31).

#### 5.4 Γήρας και δέρμα

Η γήρανση χαρακτηρίζεται από μείωση της ανατομικής ακεραιότητας και λειτουργίας σε πολλαπλά συστήματα οργάνων και μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης στο άγχος. Η μείωση αυτή συνδέεται με την αύξηση των διαφόρων ασθενειών, της παθολογίας, και του αυξημένου κινδύνου για θάνατο. Αν και εξακολουθούν να είναι ένα μυστήριο οι πραγματικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη γήρανση, υπάρχουν ενδείξεις ότι τόσο οι γενετικοί όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν το ρυθμό εμφάνισης των φαινοτύπων χαρακτηριστικών της διαδικασίας γήρανσης. Ουσιαστικά, η γήρανση φαίνεται να διαμορφώνεται από μια γενετική-περιβαλλοντική αλληλεπίδραση. Μελέτες της γονιδιακής έκφρασης σε όλα τα είδη και τους ιστούς έχουν παρατηρήσει με συνέπεια ότι το γήρας σχετίζεται με προοδευτική εξασθένηση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, αυξημένο οξειδωτικό στρες και ανοσολογική ενεργοποίηση (32).

Τα AGEs, έχει αναφερθεί ότι, σχηματίζονται σε ανθρώπινους ιστούς κατά τη διάρκεια φυσιολογικών διαδικασιών γήρανσης (33).

#### 5.5 Νεφρική ανεπάρκεια

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι η προοδευτική, μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία προκαλείται από βλάβη του νεφρού ποικίλης αιτιολογίας. Η χρόνια νεφρική νόσος ή **chronic kidney disease** (CKD)– ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) ή **chronic renal failure** (CRF), όπως ονομάστηκε – είναι

Με σχόλια [k29]: άλλαξε χρώμα γραμματοσειράς

Με σχόλια [k30]: άλλαξε χρώμα γραμματοσειράς

ένας όρος που περιλαμβάνει όλους τους βαθμούς μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, από κατεστραμμένο κίνδυνο έως ήπια, μέτρια και σοβαρή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η ΧΝΑ είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας (34).

Η CKD είναι πιο διαδεδομένη στην τρίτη ηλικία. Ωστόσο, ενώ οι νεότεροι ασθενείς με CKD συνήθως βιώνουν προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, το 30% των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών με CKD έχουν σταθερή νόσο (35).

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) αποτελεί μία σοβαρή, χρόνια νόσο που έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και ειδικότερα στη ψυχολογία, αλλά και στην κοινωνική και οικονομική τους ευημερία (36).

## 5.6 Διαβήτης

Ο διαβήτης σχετίζεται με τα μεγάλα ποσοστά σχηματισμού των AGEs (τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης) και AOPP (προηγμένων προϊόντων πρωτεΐνης οξείδωσης) και δεν επηρεάζεται από τον γλυκαιμικό έλεγχο και την ηλικία των ασθενών. Όσο αυξάνεται η διάρκεια του διαβήτη τόσο αυξάνεται και η παραγωγή των AGEs, κάτι που κάνει τα AGEs χρήσιμα στην εκτίμηση του χρόνου ύπαρξης του διαβήτη (37).

Τα AGEs και οι υποδοχείς τους μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό και στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης τα AGEs συσχετίζονται και με την υπεργλυκαιμία που είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα του σακχαρώδη διαβήτη, συγκεκριμένα δρουν ως μεσολαβητές της «μεταβολικής μνήμης» η οποία είναι ένας μηχανισμός που δημιουργείται ακόμα και με την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου (38).

Οι αντιδράσεις πρωτεϊνικής γλυκοζυλίωσης που οδηγούν σε AGEs πιστεύεται ότι είναι οι κύριες αιτίες διαφορετικών διαβητικών επιπλοκών. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης μπορεί να προκαλέσουν γλυκοζυλίωση διαφόρων δομικών και λειτουργικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών του πλάσματος και του κολλαγόνου (12).

Με σχόλια [k31]: ..στον

Ο διαβήτης και οι επιπλοκές του γίνονται γρήγορα η σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στον κόσμο. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας υπεργλυκαιμικής κατάστασης στον σακχαρώδη διαβήτη, η γλυκόζη σχηματίζει ομοιοπολικές προσαγωγές με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μέσω μιας μη ενζυματικής διαδικασίας γνωστής ως γλυκοζυλίωση. Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και ο σχηματισμός τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια διαβητικών επιπλοκών όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια, η καρδιομυοπάθεια μαζί με ορισμένες άλλες ασθένειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοπόρωση και η γήρανση. Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών παρεμβαίνει στις φυσιολογικές τους λειτουργίες διαταράσσοντας τη μοριακή διάπλαση, μεταβάλλοντας την ενζυμική δραστηριότητα και παρεμβαίνοντας στη λειτουργία των υποδοχέων. Τα AGE's σχηματίζουν ενδοκυτταρική και εξωκυτταρική διασταύρωση όχι μόνο με πρωτεΐνες, αλλά και με μερικά άλλα ενδογενή βασικά μόρια, όπως εκείνα των λιπιδίων και των νουκλεϊκών οξέων για να συμβάλουν τελικά στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα AGE's αλληλεπιδρούν με εντοπισμένους υποδοχείς μεμβράνης πλάσματος για AGEs (RAGE) για να μεταβάλλουν την ενδοκυτταρική σηματοδότηση, την γονιδιακή έκφραση, την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μορίων και τις ελεύθερες ρίζες (12).

Λόγω του ευρέος φάσματος δυσλειτουργιών που προκαλείται από τη συσσώρευση AGEs στον διαβήτη, είναι απαραίτητη η ανάγκη για έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση (39).

### **5.6.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι μια συχνή αιτία επίκτητης τύφλωσης παγκοσμίως (40). Πρόκειται για μια σοβαρή μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη και είναι η κύρια αιτία τύφλωσης σε άτομα ηλικίας μεταξύ 30 και 70 ετών (41), (42). Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από αυξημένο πολλαπλασιασμό των αιμοφόρων αγγείων, αγγειακή απόφραξη, αγγειογένεση, απώλεια περικυττάρων από αμφιβληστροειδή

τριχοειδή αγγεία, μικροανευρύσματα, αιμορραγίες αυξημένη διαπερατότητα τριχοειδούς αμφιβληστροειδούς, πάχυνση της τριχοειδούς βασικής μεμβράνης και έμφραγμα που επηρεάζει τον αμφιβληστροειδή χιτώνα (41).

Τα AGE παίζουν σημαντικό ρόλο στην πορεία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και οδηγούν σε δυσλειτουργία ακόμη και σε θάνατο διαφόρων αμφιβληστροειδικών κυττάρων (43). Η αποτοξίνωση της μεθυλογλυοξάλης, η οποία είναι μια εξαιρετικά αντιδραστική δικαρβονυλική ένωση, μειώνει τη συσσώρευση AGEs η οποία με τη σειρά της μπορεί να αποτρέψει τον σχηματισμό νευρολογικών και αγγειακών βλαβών του αμφιβληστροειδούς του κλειδιού (44), (45).

Η μεθυλογλυοξάλη σχηματίζεται **in vivo** κυρίως κατά τη διάρκεια της γλυκόλυσης στα κύτταρα και παράγεται από το μεταβολισμό της αποικοδόμησης της θρεονίνης από το σώμα της κετόνης και από τον κατακερματισμό των τριοσοφωσφορικών αλάτων (46). *In vitro*, ιδιαίτερα στην αντίδραση Maillard, μπορεί να παραχθεί από τη βάση του Schiff και ενώσεις Amadori (47). Η μεθυλογλυοξάλη (MG) είναι μια εξαιρετικά αντιδραστική α-οξοαλδεΐδη που σχηματίζεται ενδογενώς σε πολλές ενζυματικές και μη ενζυματικές αντιδράσεις. Τροποποιεί τα υπολείμματα αργινίνης και λυσίνης σε πρωτεΐνες σχηματίζοντας τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία σχετίζονται άμεσα με διάφορες διαβητικές επιπλοκές, όπως προαναφέρθηκε (46).

Μια καρβονυλική ομάδα, όπως είναι η μεθυλογλυοξάλη, όταν επιτεθεί σε μια ομάδα αμινοξέων, πεπτιδίων ή πρωτεϊνών, σχηματίζει προηγμένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs) και προκαλεί καρβονυλικό στρες, από το οποίο δημιουργείται στη συνέχεια οξειδωτικό στρες και βλάβη των ιστών (45).

Άξιο σημείωσης είναι το γεγονός πως η πρόσληψη χαμηλών δόσεων μεθυλογλυοξάλης για παρατεταμένο χρονικό διάστημα μπορεί να ασκήσει αντικαρκινική δράση (46).

Με σχόλια [k32]: Χώρισε.....

Με σχόλια [k33]: ..τον

Με σχόλια [k34]: χώρισε

Ουσιαστικά, η μεθυλογλυοξάλη είναι ένα αντιδραστικό ενδιάμεσο δικαρβονύλιο και ένα πρόδρομο AGE (48). Στα τρόφιμα, η μεθυλογλυοξάλη, μπορεί να δημιουργηθεί εξωγενώς είτε από την οξειδωση της ζάχαρης, είτε την αντίδραση Maillard, είτε από την υποβάθμιση των λιπιδίων και της μικροβιακής ζύμωσης. Η οξειδωση της ζάχαρης, ενός υδατάνθρακα, δίνει υψηλότερες ποσότητες σε μεθυλογλυοξάλη και παρομοίως λειτουργούν οι μονοσακχαρίτες συγκριτικά με την ποσότητα μεθυλογλυοξάλης των διασακχαριτών. Μεγαλύτερη ποσότητα μεθυλογλυοξάλης παράγεται από τη γλυκόζη και λιγότερη από τη φρουκτόζη. Στο μέλι, που περιέχει υψηλά επίπεδα γλυκόζης αλλά και φρουκτόζης, σχηματίζεται ποσότητα μεθυλογλυοξάλης όταν υπάρξει θέρμανση κατά την παρασκευή ή/και αποθήκευσή του (47).

### 5.6.2 Διαβητική νευροπάθεια

Μία από τις επιπλοκές του διαβήτη είναι και η νευροπάθεια γνωστή ως διαβητική νευροπάθεια. Τουλάχιστον το ½ των ασθενών με διαβήτη οδηγείται σε διαβητική νευροπάθεια. Τα συμπτώματά της είναι η απώλεια λειτουργιών της αίσθησης και συνήθως ξεκινούν από τα πόδια και συνοδεύονται από πόνο. Για να σταματήσει η εξέλιξη της νόσου αυτής, είναι αναγκαίος ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (49). Τα υψηλά επίπεδα AGEs σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση διαβητικής νευροπάθειας. Η νευροπάθεια λόγω διαβήτη οδηγεί τους ασθενείς σε κινητικές δυσλειτουργίες που κάνουν την εμφάνισή τους μέσω της μυϊκής ατροφίας, η οποία και αποτελεί τη βάση της γενικότερης κινητικής αδυναμίας των ασθενών. Η μυϊκή ατροφία είναι εντονότερη στους περιφερειακούς μύες του κάτω ποδιού, χαρακτηριστικό σύμπτωμα των διαβητικών ασθενών (50).

Με σχόλια [k35]: ...των...

### 5.6.3 Διαβητική νεφροπάθεια

Η νεφρική ανεπάρκεια που έχει προκληθεί σε ασθενείς λόγω αυξημένων σακχάρων στο αίμα ονομάζεται διαβητική νεφροπάθεια. Σε αρχικό στάδιο τα χαρακτηριστικά

που παρατηρούνται για τη διάγνωση της είναι η ύπαρξη σακχάρων και αλβουμινών στα ούρα και σε πιο προχωρημένο στάδιο παρατηρείται η εμφάνιση πρωτεϊνών στα ούρα, το μειωμένο GFR, δηλαδή ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η αρτηριακή πίεση. Η συνύπαρξη και των τριών αυτών χαρακτηριστικών μας οδηγούν στη διαβητική νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Τα υψηλά ποσοστά AGE's μαζί με τη μεγάλη παραγωγή των αυξημένων ριζών και την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης οδηγούν στη βλάβη των νεφρών (51). Σημαντικό ρόλο στη παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας παίζει η μη ενζυματική γλυκόλυση (NEG), η οποία είναι η μη αναστρέψιμη σύνδεση των αναγωγικών σακχάρων σε ελεύθερες αμινομάδες πρωτεϊνών και έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία της βάσης Schiff και του προϊόντος Amadori που ευθύνονται για τον σχηματισμό των AGE's. Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης σχηματίζουν πάχυνση στη βασική μεμβράνη της εξωκυτταρικής μήτρας, και ενεργοποιώντας μαζί με τους υποδοχείς RAGE πολλούς ενδοκυτταρικούς καταρράκτες σηματοδότησης προκαλούν κυτταρικές αποκρίσεις (2). Μετά από μελέτες αποδείχθηκε ότι η ρόλος των AGE στη νόσο είναι κρίσιμος γιατί σε πείραμα που έγινε με υγιείς αρουραίους, μη διαβητικούς, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση γλυκοτοξινών είχε επιπτώσεις, συγκεκριμένα προκάλεσε πρωτεϊνουρία και εκφυλιστικές αλλαγές (52).

Με σχόλια [k36]: ...χώρισε....

Με σχόλια [k37]: ...τόνος...

Με σχόλια [k38]: ...νεφροπάθειας...

Με σχόλια [k39]: χώρισε

Με σχόλια [k40]: ...τόνος

## 5.7 Νόσος Αλτσχάιμερ

Το Αλτσχάιμερ (AD) είναι μια νευροεκφυλιστική ασθένεια που προκαλεί την προοδευτική απώλεια της μνήμης. Επίσης δυσκολεύει την καθημερινότητα των ασθενών, στην εκτέλεση δραστηριοτήτων, στην ομιλία, στον προσανατολισμό, στην σκέψη αλλά και στη κρίση (53). Το Αλτσχάιμερ όπως και ο διαβήτης αποτελούν σημαντικά προβλήματα ως προς τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Τα AGE μαζί με τους υποδοχείς RAGE έρχονται και συνδέουν αυτές τις δύο ασθένειες. Οι ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν Αλτσχάιμερ, καθώς οι δύο ασθένειες διαθέτουν κοινά παθολογικά χαρακτηριστικά όπως το αυξημένο οξειδωτικό στρες, η μειωμένη σηματοδότηση ινσουλίνης και η παραγωγή

της πρωτεΐνης β-αμυλοειδούς (Αβ) (54). Το Αλτσχάιμερ επηρεάζεται άμεσα από τη διατροφή, μέσω της τροφής ο οργανισμός λαμβάνει θετικά συστατικά αλλά και τοξικές ενώσεις, όπως τα AGE's. Οι επιπτώσεις που έχουν λουπόν στη πάθηση αυτές τα AGE's είναι πολύ σημαντικές και για να αποφευχθεί η επιδείνωση της ασθένειας θα πρέπει να προωθηθεί η υιοθέτηση μιας δίαιτας χαμηλής σε τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης καθώς και να επιτευχθεί η ανακάλυψη φαρμακολογικών ή φυσικών αναστολέων των AGE's. Η μεσογειακή διατροφή αποτελεί ένα καλό πρότυπο δίαιτας χαμηλής σε AGE's, το ίδιο και η ιαπωνική διατροφή, με κοινό στοιχείο μεταξύ τους η χαμηλή κατανάλωση κρέατος (53).

## 5.8 Νόσος Πάρκινσον

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια συνηθισμένη νευροεκφυλιστική διαταραχή με συμπτώματα που επικεντρώνονται στη κίνηση, προκαλεί βραδυκίνηση, ακαμψία και αστάθεια. Είναι μία χρόνια προοδευτική πάθηση και η διαχείριση και η αντιμετώπιση είναι δύσκολη με περιορισμένες επιλογές σε φάρμακα (55). Η σχέση της με τα AGE's οφείλεται στη συσσώρευση των νευρωνικών πρωτεϊνών που προκαλούν τα τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης, όπως συμβαίνει και με άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες (NND). Υψηλά ποσοστά γλυκοτοξινών (AGE's) εντοπίζονται τόσο σε πρώιμο όσο και σε προχωρημένο επίπεδο της νόσου Πάρκινσον (56).

## 5.9 Καρκίνος

Οι γρήγοροι ρυθμοί πολλαπλασιασμού των κυττάρων, οι οποίοι δεν μπορούν να ελεγχθούν έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του καρκίνου, τα χαρακτηριστικά του οποίου είναι η διάδοση και ο πολλαπλασιασμός κακοήθων κυττάρων με αποτέλεσμα τον σχηματισμό όγκου (57).

Με σχόλια [k41]: ..τον

Εκτός από τα καρκινικά κύτταρα στον καρκινικό ιστό υπάρχουν και τύποι μη καρκινικών κυττάρων. Ένα τέτοιος τύπος είναι οι ινοβλάστες που σε συνδυασμό με τα στρωματικά κύτταρα και τα καρκινικά δημιουργούν τις κατάλληλες συνθήκες για ένα μικροπεριβάλλον όγκου. (Ishii, & Ishii,, 2020, #) Η νόσος του καρκίνου είναι από τις πιο κύριες αιτίες θανάτου στον κόσμο, παρόλα αυτά θετικές είναι οι εκτιμήσεις από την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου καθώς λόγω της ραγδαίας εξέλιξης της τεχνολογίας οι θάνατοι από καρκίνο μειώνονται χρόνο με το χρόνο (58).

Στις νόσους που αποτελούν επιπλοκές του διαβήτη, όπως το Πάρκινσον και το Αλτσχάιμερ, συμπεριλαμβάνεται και ο καρκίνος. Αυτό συμβαίνει λόγω της μη ενζυματικής αντίδρασης της γλυκοζυλίωσης καθώς κάτω από διαβητικές συνθήκες μεταβάλλεται η λειτουργία των πρωτεϊνών καθώς και η μοριακή δομή τους. Οι συσσώρευση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης μπορεί να οδηγήσει στην αρχή και στην προοδευτική πορεία της νόσου καθώς και την επανεμφάνιση αυτής, γενικότερα αποτελεί μια τοξική παθογένεση. Πιο συγκεκριμένα τα AGE είναι υπεύθυνα για τον σχηματισμό των ελευθέρων ριζών μέσω των δραστικών ειδών οξυγόνου που παράγουν. Με τη σειρά τους οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν στα κύτταρα οξειδωτικό στρες, το οποίο επηρεάζει τις πρωτεΐνες, τα λιπίδια και το DNA. Όλο αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επηρεάζουν και να αλλάζουν τον βιολογικό μεταβολισμό με τελικό βήμα την εμφάνιση καρκινικού όγκου (59).

### **5.9 AGEs και γαστρεντερολογικό σύστημα**

Η σύγχρονη δυτική διατροφή είναι πλούσια σε AGEs. Η παραγωγή τους είναι συνεχής τόσο ενδογενώς, όσο και όταν καταναλώνονται από τα τρόφιμα. Η συσσώρευση των AGE στο σώμα εμφανίζεται λόγω μειωμένης αποβολής του ουροποιητικού συστήματος. Έρευνα παρουσίασε σημαντική μεταβολή στη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή αιμοκάθαρση σχετικά με τον περιορισμό AGE. Τα τελευταία ευρήματα έδειξαν τουλάχιστον μια σύνδεση της επιβαρυσμένης σε AGE διατροφής και μια τροποποίηση της μικροβιακής σύνθεσης στο ανθρώπινο έντερο (60).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: AGEs και τρόφιμα/διατροφή.

Τα AGEs είναι παρόντα στα τρόφιμα και το περιεχόμενό τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αντιδραστικότητα των ομάδων καρβονυλίου και αμινοξέων, καθώς και με τις υπόλοιπες συνθήκες που επικρατούν, κυρίως το pH και τις διαδικασίες θέρμανσης (7). Η διάρκεια του μαγειρέματος, οι ακραίες θερμοκρασίες, το pH και το ποσοστό υγρασίας παίζουν ρόλο στη παραγωγή των διαιτητικών AGE, δηλαδή των DAGE. Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τη περιεκτικότητα σε νερό έχει παρατηρηθεί ότι σε συνθήκες υψηλής υγρασίας και σε συνθήκες αφυδάτωσης αναστέλλεται η αντίδραση Maillard (18).

Με σχόλια [k42]: ...υγρασίας...

### 6.1 Η πρόσληψη AGEs μέσω διατροφολογίου

Τα AGEs, όπως αναφέρθηκε, σχηματίζονται σε τρόφιμα, επομένως, όλοι οι άνθρωποι εκτίθενται σε αυτά μέσω της διατροφής τους. Το 2018 σε μελέτη των Kerstin Nowotny, David Schröter, Monika Schreiner και Tilman Grune παρουσιάστηκαν συγκριτικά στοιχεία μελετών και ερευνών προηγούμενων ετών, τα οποία επικεντρώνονται στην εμφάνιση των AGE στα τρόφιμα και την πρόσληψή τους από τον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ κατέγραψαν συγκεντρωτικά τις τιμές ημερήσιας πρόσληψης των AGE (18). Σε μελέτες που είχαν προηγηθεί, η ημερήσια πρόσληψη AGE διατροφής υπολογίστηκε με γνώμονα τις βάσεις δεδομένων AGE που υπήρχαν ως τότε. Οι περισσότερες τιμές υπολογίζονται στη βάση δεδομένων των Goldbergetal. και Uribarriet al (18). Η μελέτη έγινε ανάμεσα σε υγιή άτομα με διαφορετική ηλικία και σε άτομα που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο και χρόνιες παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η νεφρική νόσος (18). Η ημερήσια πρόσληψη διαιτητικών AGE κυμαινόταν από 4000 έως 24.000 kU / ημέρα, ανεξαρτήτου κατάστασης υγείας του πληθυσμού της μελέτης (18). Για υγιείς ανθρώπους, προσδιορίστηκε η ημερήσια πρόσληψη σε AGE περίπου 9000–23.000 kU / ημέρα (18). Αυτή η απόκλιση των τιμών συνέβη λόγω χρήσης διαφορετικών μεθόδων καταγραφής διατροφής (18). Η χαμηλότερη πρόσληψη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα αρχείο τροφής που υπολογίζει την κατανάλωση τροφίμων πριν από την ημέρα αξιολόγησης. Έπειτα, για την υψηλότερη ημερήσια πρόσληψη AGE χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο

τροφίμων (18). Ένα ρεκόρ τριών ημερών είναι η πιο κοινή μέθοδος για την εκτίμηση της κατανάλωσης τροφίμων. Παρ' όλα αυτά, επίσης με βάση τις υψηλότερες τιμές των τριών ημερών, η ημερήσια πρόσληψη των AGE σε υγιή άτομα από 12.000 έως 20.000 kU AGEs / ημέρα. Η πρόσληψη AGE σε υγιείς συμμετέχοντες χαρακτηρίστηκε επιπλέον σε σχέση με την ηλικία. Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα για τη διατροφική πρόσληψη AGE βάσει ακριβούς αναλυτικής μεθόδου είναι προς το παρόν περιορισμένα. Ωστόσο, όπως συνοψίζεται παραπάνω, δεν είναι δυνατή η καταγραφή και παρουσίαση ακριβών τιμών. Όπως χαρακτηριστικά επισημαίνουν και προτείνουν οι συγγραφείς της έρευνας, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες παρατήρησης για την παροχή περισσότερων δεδομένων σχετικά με την καθημερινή πρόσληψη AGE διατροφής και τέλος για να κάνουμε μια δήλωση σχετικά με, για παράδειγμα, τις διαφορές στην πρόσληψη AGE διατροφής μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ή υγιών ατόμων και ασθενών με διαβητική / νεφρική νόσο (18).

Με σχόλια [k43]: ...χώρισε

## 6.2 Τα AGE's στα τρόφιμα

Η διατροφή παίζει καθοριστικό ρόλο στη πρόσληψη των εξωγενών AGE's και η δυτική διατροφή διαθέτει τροφές πλούσιες σε αυτά (13). Συγκεκριμένα είναι πλούσια σε λίπη, επεξεργασμένο κρέας, γλυκά σνακ και πρόχειρο φαγητό, παρέχοντας έτσι μεγαλύτερα ποσοστά dAGEs στον άνθρωπο σε σύγκριση με μια μεσογειακή διατροφή, η οποία απαιτεί λιγότερα βήματα μαγειρέματος και χαρακτηρίζεται από περισσότερα φρούτα και λαχανικά, καθώς είναι και είναι φτωχότερη σε κορεσμένα λίπη (61).

Τα τρόφιμα που έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπαρά έχουν και τα υψηλότερα ποσοστά σε γλυκοτοξίνες, σε αντίθεση με εκείνα που βασίζονται στους υδατάνθρακες, τα οποία έχουν πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε AGE's. Επίσης στην παραγωγή των AGE's παίζουν μεγάλο ρόλο οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στο μαγείρεμα. Αν το ψήσιμο π.χ. ενός κρέατος είναι σύντομο με υψηλή θερμοκρασία θα αναπτυχθούν περισσότερα AGE's απ' ό,τι αν ψηθεί σε μεγαλύτερη διάρκεια και με χαμηλότερη θερμοκρασία και ακόμα καλύτερα αν γίνεται σε υγρό περιβάλλον (13).

Στον παρακάτω πίνακα βλέπουμε την περιεκτικότητα σε AGE'σορισμένων τροφίμων. Ο πίνακας βασίζεται στην μελέτη του Uribarri που μαζί με άλλους επιστήμονες συγκέντρωσαν τροφές από όλες τις κατηγορίες τροφίμων και πολλές φορές τα παρουσιάζουν διαφορετικά μαγειρεμένα ώστε να γίνει κατανοητό πόσο μεγάλη σημασία έχει ο τρόπος μαγειρέματος στην περιεκτικότητα των γλυκοτοξινών (20).

Με σχόλια [k44]: ...χώρισε...

Πίνακας 1. Περιεκτικότητα των AGE'στα τρόφιμα

ΕΙΔΟΣ	ΤΡΟΦΙΜΟ	AGE KU/100gr	Μέγεθος ΜΕΡΙΔΑΣ(gr )	AGE/ ΜΕΡΙΔΑ
ΛΙΠΗ	Μαγιονέζα	9,4	5	470
	Ελαιόλαδο	11,9	5	595
ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	<b>ΚΡΕΣ/ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΡΕΑΤΟΣ</b>			
	Ωμό στήθος κοτόπουλο	769	90	692
	Ψητό στήθος κοτόπουλο με πέτσα	6,639	90	5,975
	Βραστό στήθος κοτόπουλο	1210	90	1,089
	Βραστό στήθος κοτόπουλο με λεμόνι	957	90	861
	Τηγανητό στήθος κοτόπουλο (13')	4,938	90	4,444
	Τηγανητό μπέικον (5')	91,577	13	11,905
	Φέτα	8,423	30	2,527
	Cottage 1% λιπαρά	1,453	30	436
	Τηγανητό αυγό	2,749	45	1,237
	<b>ΨΩΜΟΕΙΔΗ/ ΖΥΜΑΡΙΚΑ</b>			
	Ελληνικό ψωμί	150	30	45
	Δημητριακά (Kellog's)	233	30	70
Σπιτικά pancake	973	30	292	
Μακαρόνια (8' ψήσιμο)	112	100	112	
Ρύζι	9	100	9	
Βραστή πατάτα	17	100	72	
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕ Σ	Τηγανητές πατάτες	694	100	694
	Κρουασάν σοκολάτας	493	30	148
	Μπισκότο με κομματάκια σοκολάτας	1,683	30	505
	Ζάχαρη	0	5	0
	<b>ΦΡΟΥΤΑ/ ΛΑΧΑΝΙΚΑ</b>			
	Μπανάνα	9	100	9
	Μήλο	13	100	13
	Κρεμμύδι	36	100	36
	Τομάτα	23	100	23
	<b>ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ</b>			
ΥΓΡΑ	Γάλα χωρίς λιπαρά	1	250	1
	Γάλα πλήρες	5	250	12

<b>ΧΥΜΟΙ</b>			
Χυμός πορτοκάλι	6	250	14
Χυμός μήλου	2	250	5
<b>ΔΙΑΦΟΡΑ ΑΛΛΑ ΥΓΡΑ</b>			
Μέλι	7	15	1
Σιρόπι καραμέλας χωρίς ζάχαρη	0	15	0

### 6.3 AGEs και βιομηχανία τροφίμων

Τα ποσοστά σχηματισμού των AGE's έχουν αυξηθεί πάρα πολύ, καθώς τα μεταποιημένα τρόφιμα είναι πιο αρεστά στους καταναλωτές, τόσο για το ότι είναι οικονομικά, όσο και για την επιθυμητή τους γεύση. Η παραγωγή των γλυκοτοξινών δεν περιορίζεται μόνο στο σπιτικό μαγείρεμα, αλλά επεκτείνεται και σε βιομηχανικό επίπεδο, καθώς για την επεξεργασία των τροφίμων τα εργοστάσια χρησιμοποιούν πολλές φορές ακραίες θερμοκρασίες με αποτέλεσμα την αύξηση των αντιδράσεων Maillard, και εν συνεχεία την αύξηση του σχηματισμού των AGE's (62). Με τη σειρά της η θερμική επεξεργασία είναι απαραίτητη για την ασφάλεια των τροφίμων, καθώς αντιμετωπίζει τα μικροβιακά θέματα, για τη διάρκεια ζωής αλλά και για τη γευστικότητα που προσδίδει. Επομένως για μια βιομηχανία τροφίμων είναι απαραίτητη η θερμική επεξεργασία στα τρόφιμα που παράγει (7). Οι υψηλές θερμοκρασίες εκτός από απαραίτητες για τη βιομηχανία τροφίμων, είναι και επιθυμητές. Η αντίδραση Maillard και επομένως η παραγωγή των γλυκοτοξινών, ενισχύουν το χρώμα, την οσμή και τη γεύση των τροφίμων και αυτό είναι κάτι που συμφέρει τις βιομηχανίες (29).

Παρόλα αυτά τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει πρόοδος όσον αφορά την επεξεργασία τροφίμων στις βιομηχανίες, αφού έχουν αναπτυχθεί τεχνολογίες που βασίζονται στις ενέργειες των ηλεκτρικών πεδίων ή των παραγόμενων αντιδραστικών ειδών και όχι στη θερμική επεξεργασία (7).

Πιο συγκεκριμένα, στις νέες τεχνολογίες που έχουν αναπτυχθεί και που συνεχώς εξετάζονται ανήκουν τα παλμικά ηλεκτρικά πεδία (PEF) και η υψηλή υδροστατική πίεση (HHP). Η εφαρμογή τους από τις βιομηχανίες έχει ως στόχο τη μείωση των

Με σχόλια [k45]: ...στις

επιπτώσεων στα τρόφιμα, που εμφανίζονται κατά την επεξεργασία τους, σε βιολογικό επίπεδο (63).

Τα παλμικά ηλεκτρικά πεδία ερευνώνται από κινέζους ερευνητές, οι οποίοι τα τελευταία χρόνια έχουν κάνει σημαντική πρόοδο στην εξέλιξη της τεχνολογίας αυτής, καθιστώντας την πολλά υποσχόμενη. Οι έως τώρα έρευνες δείχνουν ότι η μέθοδος PEF, όχι μόνο αναστέλλει τη δράση των μικροοργανισμών και εξαλείφει δραστικά συστατικά, αλλά ενισχύει χημικές αντιδράσεις και τροποποιεί τα βιομακρομόρια (64).

Όπως και τα παλμικά ηλεκτρικά πεδία έτσι και η υψηλή υδροστατική πίεση αποτελεί καινοτόμο μέθοδο που βοηθά στη βελτίωση της επεξεργασίας των τροφίμων. Λειτουργούν με μειωμένη θερμότητα και δε προκαλούν αλλοιώσεις στο τρόφιμο, όπως συμβαίνει στην επεξεργασία με υψηλές θερμοκρασίες. Οι βελτιωμένες αυτές μέθοδοι, θα βοηθήσουν πολύ στη διατήρηση της ποιότητας των θρεπτικών συστατικών των τροφίμων, στη μείωση της αντίδρασης Maillard και επομένως στην αποφυγή δημιουργίας νέων AGE's (65).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: AGEs και ζάχαρη**

### **7.1 Ο ρόλος της Ζάχαρης.**

Η ζάχαρη ή αλλιώς σακχαρόζη είναι η πιο απλή μορφή υδατάνθρακα και διακρίνεται σε μονοσακχαρίτες, όπως η φρουκτόζη, δισακχαρίτες, όπως η λευκή ζάχαρη και ολιγοσακχαρίτες. Οι απλοί υδατάνθρακες αυξάνουν τα σάκχαρα στο αίμα και αποτελούν πηγή ενέργειας για τον οργανισμό, ο οποίος εκκρίνει την ινσουλίνη. Βρίσκονται σε πάρα πολλά τρόφιμα και ποτά όπως καραμέλες, επιτραπέζια ζάχαρη, μέλι και χυμοί αντίστοιχα (66). Τα υψηλά επίπεδα κατανάλωσης ζάχαρης έχουν συνέπειες στην υγεία του ανθρώπου και είναι υπεύθυνα για καρδιαγγειακά νοσήματα, για διαβήτη τύπου 2, και φυσικά για τη παχυσαρκία, η οποία με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει και άλλα νοσήματα, όπως ο καρκίνος (67). Για αυτό τον λόγο ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προτείνει τη μείωση της προσθήκης της ζάχαρης στα μεταποιημένα τρόφιμα (68). Σύμφωνα με το άρθρο των Grobkořf και Simm το 1850 αναλογούσαν 2,5 κιλά ζάχαρη ανά άτομο και το 2016 η κατανάλωση αυτή αυξήθηκε στα 34 κιλά ανά άτομο. Επίσης ανέβηκαν τα ποσοστά της κατανάλωσης φρουκτόζης, καθώς το σιρόπι γλυκόζης- φρουκτόζης χρησιμοποιείται περισσότερο τελευταία, κυρίως στα μεταποιημένα τρόφιμα ως γλυκαντικό (69).

### **7.2 Η σχέση της ζάχαρης με τα AGEs**

Η υψηλή κατανάλωση ζάχαρης μέσω της διατροφής, δηλαδή μέσα από τα τρόφιμα και τα ποτά έχουν συνέπειες στην ανθρώπινη υγεία, όπως αύξηση των μεταβολικών ασθενειών. Η πρόσληψη σακχάρων, ιδίως της φρουκτόζης, μέσω των τροφών συνεπάγεται και με τη πρόσληψη των DAGE, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τον σχηματισμό των ενδογενών AGE's, τα οποία συσσωρεύονται σε διάφορους ιστούς και συμβάλλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο περιορισμός της ζάχαρης στα τρόφιμα και επομένως η μείωση πρόσληψης των διαιτητικών AGE, θα ήταν αυτό που θα βοηθούσε στην αντιμετώπιση αυτού του φαινομένου και κατά συνέπεια θα βοηθούσε στη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ανθρώπων. Αυτό όμως είναι κάτι

που δε συμφέρει τις βιομηχανίες τροφίμων με αποτέλεσμα να έρχεται σε σύγκρουση με τη δημόσια υγεία (70). Ο σχηματισμός των AGE's οφείλεται στην αντίδραση μεταξύ των αναγωγικών σακχάρων με λιπίδια, αμινομάδες πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων, επομένως η υπερβολική πρόσληψη ζάχαρης αυξάνει αυτές τις αντιδράσεις και επομένως αυξάνονται τα AGE's στον οργανισμό, προωθώντας την εμφάνιση ασθενειών (71). Επίσης, στους διαβητικούς ασθενείς, αυτή η αντίδραση έχει μεγαλύτερες επιπτώσεις, λόγω του μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος που παραμένουν τα σάκχαρα στο αίμα, με αποτέλεσμα οι συσσωρευμένες γλυκοτοξίνες να αντιδρούν με τις πρωτεΐνες και να οδηγούν σε σκλήρυνση των οστών (69).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Αντιμετώπιση των AGEs

Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη πολλών ασθενειών, όπως έχει προαναφερθεί, μεταξύ των οποίων καρδιαγγειακές παθήσεις, ο διαβήτης και πολλές ακόμα. Έχουν βρεθεί ενώσεις, φυσικές και συνθετικές, οι οποίες φαίνεται να έχουν δράση κατά των AGE's. Κάποιες από αυτές τις ενώσεις είναι οι θειαζολιδινεδιόνες που βρίσκονται στα αντιδιαβητικά φάρμακα, οι βιταμίνες όπως το κιτρικό οξύ και όχι μόνο, τα αντι-υπερτασικά φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση των AGE's, η συνθετική ένωση αμινογουανιδίνη και πολλές ακόμα ενώσεις. Μετά από μελέτες έχει προκύψει ότι η χρήση φυσικών ενώσεων έναντι των σύνθετων έχουν πιο θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των AGE's. Επομένως στόχος είναι η χρήση αυτών των ενώσεων, ως φαρμακευτικές αγωγές που θα εμποδίζουν και θα αποτρέπουν την εμφάνιση ασθενειών, λόγω της συσσώρευσης των γλυκοτοξινών (4). Τα επίπεδα των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης μπορούν να μειωθούν όπως αναφέρθηκε με φάρμακα, αλλά επίσης και με τη βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και το είδος της θερμικής επεξεργασίας των τροφίμων, τον τερματισμό του καπνίσματος και με τη καταστολή της δράσεις των υποδοχέων τους, δηλαδή τα RAGE. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν τα sRAGE, τα οποία είναι μία διαλυτή μορφή των RAGE, και η αύξηση τους με εξωγενή χορήγηση, βοηθάει στην βελτίωση των καρδιοπαθειών και στη καταστολή των RAGE. Επιπρόσθετα, στην καταστολή των RAGE βοηθούν ενώσεις όπως η τελμισαρτάνη, η κουρκουμίνη και οι στατίνες (72). Ωστόσο, εκτός από αυτούς τους εξωγενείς τρόπους αντιμετώπισης της συσσώρευσης των AGE's, όταν ο ανθρώπινος οργανισμός βρίσκεται σε υγιή κατάσταση, έχει τους δικούς του τρόπους αποτοξίνωσης με το ένζυμο γλυοξαλάση (GLO), τη φρουκτοζαμίνη-3- κινάση και την αναγωγασηαλδόζη (73).

### 8.1 Αντιμετωπίζοντας τα AGE's μέσω της διατροφής

Η διατροφή στις μέρες μας παίζει μεγάλο ρόλο στην αύξηση των AGE's στον οργανισμό, καθώς οι σύγχρονες δίαιτες είναι πλούσιες σε γλυκοτοξίνες αφού βασίζονται κυρίως σε θερμικά επεξεργασμένα τρόφιμα. Έχει βρεθεί ότι ένα ωμό



τρόφιμο έχει 10 με 100 φορές λιγότερα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης από ένα θερμικά επεξεργασμένο τρόφιμο. Τα διαιτητικά AGE's (DAGE) οφείλονται για το οξειδωτικό στρες και τις φλεγμονές, οι οποίες οδηγούν σε καρδιαγγειακά προβλήματα και σε διαβήτη. Τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε υδατάνθρακες έχουν λιγότερα AGE's από τις ζωικές τροφές που είναι πλούσιες σε πρωτεΐνες και λιπαρά, τα οποία αν μαγειρευτούν αυξάνουν κι άλλο τα ποσοστά των γλυκοτοξινών (20).

Για την αντιμετώπιση των AGE's οι ειδικοί προτείνουν μια δίαιτα με λίγα κορεσμένα λιπαρά οξέα και να διαθέτει μεγάλη περιεκτικότητα σε βιταμίνες και πολυφαινόλες. Επίσης σύσταση γίνεται και στον τρόπο της θερμικής επεξεργασίας των τροφίμων, δηλαδή το μαγείρεμα, καθώς εκτός από την απομάκρυνση των θρεπτικών συστατικών συμβάλλουν και αύξηση των AGE's στο περιεχόμενο τους (74).

Γνωρίζοντας τους παράγοντες που αυξάνουν την ποσότητα των AGE στα τρόφιμα μπορούμε να χρησιμοποιούμε τις ανάλογες και ορθότερες μαγειρικές τεχνικές που μειώνουν το περιεχόμενο AGE στα τρόφιμα χωρίς να χρειαστεί να μειώσουμε το είδος ή την ποσότητα της τροφής που καταναλώνουμε. Έτσι για τον περιορισμό των AGE σε ένα διαιτολόγιο στόχος είναι ο τρόπος μαγειρέματος των τροφίμων και όχι η πραγματική θρεπτική σύνθεση του τροφίμου (23).

### **8.1.1 Επίδραση των διαδικασιών μαγειρέματος στον σχηματισμό AGE στα τρόφιμα.**

Οι ζωικές τροφές είναι πλούσιες σε λιπαρά και πρωτεΐνες κι έχουν μεγαλύτερες ποσότητες σε AGE ενώ, κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος, είναι επιρρεπείς σε νέο σχηματισμό AGE. Αντίθετα, τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες όπως λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως και γάλα περιέχουν λίγα AGE, ακόμη και μετά το μαγείρεμα. Ο σχηματισμός νέων dAGE κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος παρεμποδίζεται από την ανασταλτική ένωση AGE-αμινογουανιδίνη και μειώνεται κυρίως με το μαγείρεμα με υγρή θερμότητα, σε μικρότερους χρόνους μαγειρέματος, μαγείρεμα σε χαμηλότερες θερμοκρασίες και με τη χρήση όξινων συστατικών όπως χυμό λεμονιού ή ξύδι (75).

**Με σχόλια [k46]:** Από εδώ και κάτω πρέπει να αλλάξεις το χρώμα της γραμματοσειράς

Αλείμματα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, που χρησιμοποιούνται καθημερινά για επάλειψη, όπως το βούτυρο, το τυρί κρέμα, η μαργαρίνη, η μαγιονέζα, είναι επίσης μεταξύ των τροφών με τα υψηλότερα dAGEs, ακολουθούμενα από τα έλαια και τους ξηρούς καρπούς. Όπως με ορισμένα τυριά, έτσι και το βούτυρο και τα διάφορα είδη λαδιών είναι πλούσια σε AGEs, ακόμη και στις άψητες ή μη μαγειρεμένες μορφές τους. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορες διαδικασίες εκχύλισης και καθαρισμού που λαμβάνουν χώρα κατά την παραγωγή τους και περιλαμβάνουν θερμότητα, σε συνδυασμό με τις συνθήκες αέρα (75).

Τα λίπη συνηθίζεται να περιέχουν περισσότερα dAGE ανά γραμμάριο βάρους, ωστόσο τα κρέατα θα προσδώσουν στον οργανισμό περισσότερα dAGE στη συνολική πρόσληψη dAGE, και αυτό διότι τα κρέατα σεββίρονται σε μεγαλύτερες μερίδες από ό, τι τα λίπη. Τα υψηλότερα επίπεδα DAGE παρατηρούνται στο βόειο κρέας και τυριά ακολουθούμενα από πουλερικά, χοιρινό, ψάρι και αυγά. Το αρνί είναι σχετικά χαμηλό σε DAGE σε σύγκριση με άλλα κρέατα. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και τα άπαχα κόκκινα κρέατα και τα πουλερικά περιέχουν υψηλά επίπεδα DAGE όταν μαγειρεύονται υπό ξηρή θερμότητα (75).

Συγκρίνοντας τις ομάδες κρέατος και λίπους, η ομάδα υδατανθράκων περιέχει γενικά χαμηλότερες ποσότητες AGE. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στη συχνά υψηλότερη περιεκτικότητα σε νερό ή σε υψηλότερο επίπεδο αντιοξειδωτικών και βιταμινών σε αυτά τα τρόφιμα, τα οποία μπορεί να ελαττώσουν το νέο σχηματισμό AGE. Επιπλέον, σε αυτή την κατηγορία τροφίμων, οι περισσότεροι πολυσακχαρίτες αποτελούνται από μη αναγωγικά σάκχαρα, λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν AGE (75). Το υψηλότερο επίπεδο DAGE ανά γραμμάριο τροφίμων σε αυτήν την κατηγορία εντοπίζεται σε επεξεργασμένα τρόφιμα με ξηρή θερμότητα όπως είναι τα κράκερ και τα μπισκότα. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην προσθήκη συστατικών όπως βούτυρο, λάδι, τυρί, αυγά και ξηρούς καρπούς, τα οποία κατά την επεξεργασία ξηρής θερμότητας επισπεύδουν την παραγωγή DAGE. Παρόλο που οι ποσότητες AGE σε αυτούς τους τύπους σνακ παραμένουν πολύ χαμηλότερες από εκείνες που υπάρχουν στα κρέατα,

μπορεί να αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για την υγεία των ανθρώπων που καταναλώνουν πολλά σνακ κατά τη διάρκεια της ημέρας ή ως γρήγορο γεύμα (75).

Τα δημητριακά, τα όσπρια, τα ψωμιά, τα λαχανικά, τα φρούτα και το γάλα είναι από τα χαμηλότερα είδη σε DAGE, εκτός εάν παρασκευαστούν με πρόσθετα λίπη. Όσον αφορά τα γαλακτοκομικά προϊόντα, το άπαχο γάλα έχει σημαντικά χαμηλότερο dAGEs από το πλήρες γάλα. Ενώ η θέρμανση του γάλακτος αύξησε την περιεκτικότητα σε DAGE, οι τιμές παραμένουν χαμηλές σε σχέση με αυτές των τυριών (Jaime Uribarri 2010). Ομοίως, τα προϊόντα που σχετίζονται με το γάλα με υψηλό δείκτη υγρασίας όπως γιαούρτι, πουτίγκα και παγωτό είναι και αυτά σχετικά χαμηλά σε AGE. Ωστόσο, ζεστό κακάο κατασκευασμένο από ένα αφυδατωμένο συμπύκνωμα περιέχει σημαντικά υψηλότερες ποσότητες AGEs (75).

Τυριά με υψηλότερα λιπαρά και παλαιωμένα, όπως τα αμερικάνικα και παρμεζάνα με πλήρη λιπαρά, περιέχουν περισσότερες DAGE από τα τυριά χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, όπως μοτσαρέλα χαμηλών λιπαρών, τσένταρ γάλακτος 2% και τυρί cottage. Ενώ το μαγείρεμα είναι γνωστό ότι οδηγεί στη δημιουργία νέων AGE σε τρόφιμα, αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και τα άψητα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως τα τυριά, μπορούν να περιέχουν μεγάλες ποσότητες DAGE. Αυτό πιθανότατα οφείλεται σε παστερίωση και / ή χρόνους συγκράτησης σε θερμοκρασίες δωματίου (π.χ., όπως σε διαδικασίες σκλήρυνσης ή ωρίμανσης). Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι αντιδράσεις γλυκοζυλίωσης-οξειδωσης, συνεχίζουν να συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου, αν και με βραδύτερο ρυθμό, ακόμη και σε ψυχρές θερμοκρασίες, με αποτέλεσμα τη μεγάλη συσσώρευση DAGE μακροπρόθεσμα (75).

### **8.1.2 Ορθές πρακτικές επεξεργασίας τροφίμων σε οικιακό περιβάλλον**

Η αντιμετώπιση και η πρόληψη για την παραγωγή των AGE's μπορεί να επιτευχθεί με πολλούς τρόπους και σε οικιακό επίπεδο. Το μαγείρεμα σε χαμηλή θερμοκρασία, σε συνθήκες υψηλής υγρασίας (π.χ. βρασμός) και σε μικρότερους χρόνους αποτελούν

αποτελεσματικό τρόπο στον περιορισμό παραγωγής των γλυκοζινών. Επίσης η χρήση όξινων συστατικών όπως το ξύδι και ο χυμός λεμονιού μειώνουν τη συσσώρευση τους. Πιο συγκεκριμένα το μαρινάρισμα των κρεάτων με όξινα διαλύματα έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει τον σχηματισμό νέων διαιτητικών AGE's (DAGE) (20).

Ακόμη η επαναλαμβανόμενη χρήση των ελαίων στο μαγείρεμα, ειδικά σε υψηλές θερμοκρασίες προκαλεί την αύξηση των AGE's. Για να μειωθεί η συσσώρευση των γλυκοζινών προτείνεται η χρήση συμπυκνωμένου ασβέστη κατά το τηγάνισμα (76).

Τέλος άλλος ένας τρόπος για να μειώσουμε την κατανάλωση των AGE's είναι η επιλογή του σπιτικού φρέσκου φαγητού από των έτοιμων μεταποιημένων τροφίμων. Σνακς, όπως πατατάκια και μπισκότα, είναι πλούσια σε γλυκοζίνες και δυστυχώς εντάσσονται από νωρίς και στη διατροφή των παιδιών κάνοντας τα πιο ευάλωτα σε χρόνιες ασθένειες (77).

### **8.1.3 Διατροφικές συμβουλές για την μείωση των DAGE**

Για να περιοριστεί διατροφικά η συσσώρευση των AGE's πρέπει να περιοριστεί η κατανάλωση τροφών όπως κρέατα και ειδικά τα λιπαρά επεξεργασμένα κρέατα καθώς και τα πλήρη τυριά γιατί αποτελούν τροφές πλούσιες σε γλυκοζίνες. Επίσης η επιλογή ωμών φρούτων και λαχανικών στο καθημερινό διαιτολόγιο βοηθάει στον περιορισμό των AGE's. Τέλος όπως έχει προαναφερθεί οι μέθοδοι μαγειρέματος έχουν μεγάλη σημασία για τον σχηματισμό των διατροφικών AGE, για αυτό πρέπει να προτιμάται η μέθοδος του βρασμού παραδείγματος χάρη απ' ότι το τηγάνισμα. Με το βρασμό η πρόσληψη των γλυκοζινών μειώνονται μέχρι και 50% καθώς το νερό εμποδίζει τα σάκχαρα να προσκολληθούν στις πρωτεΐνες (78).

## **8.2 Αντιμετωπίζοντας τα AGE' μέσω της άσκησης**

Έχει αποδειχθεί ότι η σωματική άσκηση προκαλεί ευεργετικές αλλαγές.

Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι η άσκηση είναι πιο χρήσιμη από τα φάρμακα στη δευτερογενή πρόληψη της εγκεφαλικής αγγειακής νόσου και είναι εξίσου αποτελεσματική με τα φάρμακα στην πρόληψη της ανάπτυξης διαβήτη, για να μην αναφέρουμε ότι η άσκηση είναι πολύ πιο προσιτή σε σύγκριση με τα φάρμακα.

Έχει αποδειχθεί ότι η αερόβια άσκηση βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Η άσκηση έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις των AGE στο αίμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης για την συσχέτιση της άσκησης με τα επίπεδα των AGE στο ορό του αίματος, η εκτέλεση ενός προγράμματος taichi 2 φορές / εβδομάδα για 12 μήνες οδήγησε σε μειωμένες συγκεντρώσεις AGE στον ορό σε υγιείς υπέρβαρους ενήλικες ασθενείς (23).

### 8.3 Φαρμακευτική αντιμετώπιση των AGE's

Τα φάρμακα για την αντιμετώπιση των AGE's διαφοροποιούνται ανάλογα με τη περίπτωση που στοχεύουν. Αναλυτικότερα υπάρχουν τρία μοντέλα φαρμάκων και αυτά διαχωρίζονται με τη φάση εξέλιξης των AGE's. Το πρώτο μοντέλο στοχεύει την υπεργλυκαιμία που αποτελεί μια από τις αιτίες δημιουργίας των AGE's, το δεύτερο στοχεύει τα ίδια τα AGE's και τέλος το τρίτο μοντέλο εστιάζει στην αντιμετώπιση των μεταγενέστερων επιπτώσεων που προκαλεί η συσσώρευση των AGE's (79).

Για την υπεργλυκαιμία τα φάρμακα εστιάζουν στην γλυκόζη, πιο συγκεκριμένα εμποδίζουν την απορρόφηση της στο έντερο (π.χ. ακαρβόζη) ή προάγουν την απόκριση της από τα νεφρά (π.χ. γλιφλοζίνες, μετφορμίνη). Επίσης φάρμακα με ουσίες όπως μεγλιτινίδες ενισχύουν την έκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα (79).

Το δεύτερο μοντέλο φαρμάκων στοχεύει στα ίδια τα AGE's. Οι ουσίες αμινογουανιδίνη ή ηπυριδοξαμίνη, οι οποίες έχουν παρόμοιο τρόπο δράσης, σε συνδυασμό με την αργινίνη έχουν ως αποτέλεσμα να αντιμετωπίζουν τα πρόδρομα AGE's. Τα φάρμακα με την ουσία alagebrium (ALT-711) είναι εκείνα που έχουν την καλύτερη απόδοση στην αντιμετώπιση των γλυκοτοξινών καθώς μπορούν να

σπάσουν τις AGE διασυνδέσεις και ακόμα να απομακρύνουν την μεθυλογλυοξάλη (MGO) που σχηματίζεται από τη γλυκοζυλίωση. Τέλος φάρμακα που βασίζονται στο λιμονένιο στοχεύουν τη δομή των πρωτεϊνών της γλυκοζυλίωσης, καθιστώντας τις λιγότερες επιρρεπείς σε αυτή (79).

Τέλος, το τρίτο μοντέλο φαρμάκων που στοχεύει στη βελτίωση των επιπτώσεων της συσσώρευσης των AGEs λειτουργεί αναστέλλοντας τη δράση των RAGE. Πιο συγκεκριμένα φάρμακα όπως το PF-04494700 (ή TTP488, Azeliragon) δρα εξωτερικά εμποδίζοντας τη δέσμευση προδεσμάτων, όπως το CML, στα RAGE, βελτιώνοντας την άνοια στους ασθενείς που πάσχουν από Αλτσχάιμερ. Σε αυτή τη κατηγορία ανήκει και το FPS-ZM1, το οποίο δρα επίσης εξωκυτταρικά και αποτελεί αναστολέα των RAGE, αντιδιαβητικές ενώσεις και η μετφορμίνη μπλοκάροντας τη σηματοδότηση των RAGE (79).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 : Συμπεράσματα

Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης είναι ενώσεις με σοβαρές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και στον οργανισμό του ανθρώπου. Οι γρήγοροι ρυθμοί ζωής στρέφουν το μεγαλύτερο κομμάτι του πληθυσμού στην υιοθέτηση της Δυτικής διατροφικής κουλτούρας, η οποία είναι πλούσια σε τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης. Εξετάζοντας αυτό το θέμα καταλαβαίνουμε πόσο σημαντικό ρόλο παίζουν τα AGE'S στην υγεία και πως οι τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε γλυκοτοξίνες (AGEs) διαταράσσουν το μεταβολισμό. Απαιτούμενη κρίνεται επίσης η ενημέρωση των καταναλωτών για αυτές τις τοξικές ενώσεις και η ανάγκη για σωστή διαχείριση των τροφίμων μέσω της διατροφής τους, καθώς εμφανίζονται ελλείψεις οι γνώσεις γύρω από το θέμα των γλυκοτοξινών. Ο σχηματισμός AGEs είναι μέρος του φυσιολογικού μεταβολισμού, αλλά όταν εντοπίζεται υψηλή συσσώρευση AGE στους ιστούς και στην κυκλοφορία, μπορούν να γίνουν παθογόνα. Η επεξεργασία των τροφίμων σε διάφορες συνθήκες νερού και θερμότητας έχει διαφορετική επίδραση στην περιεκτικότητα σε διατητικά AGE (DAGE). Οι ακραίες θερμοκρασίες και η χαμηλή περιεκτικότητα σε νερό έχουν ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό περισσότερων DAGE, σε σύγκριση με πιο ήπιες θερμοκρασίες και με τη παρουσία περισσότερης υγρασίας. Οι μελλοντικές έρευνες πρέπει να συνεχιστούν ώστε να επεκταθεί η βάση δεδομένων DAGE και να στοχεύουν στη βελτίωση των συστάσεων για ασφαλή πρόσληψη μέσω της διατροφής. Επίσης είναι αναγκαία η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών που παρέχουν μεγαλύτερη ασφάλεια και περιορισμό της παραγωγής των AGE's κατά την επεξεργασία των τροφίμων είτε σε οικιακό επίπεδο, είτε σε βιομηχανικό είναι αναγκαία. Εξίσου σημαντικό είναι οι καταναλωτές να μπορούν να ενημερωθούν και να εφαρμόζουν μεθόδους μαγειρέματος που διατηρούν τα AGE σε χαμηλό ποσοστό με σκοπό την προστασία της υγείας τους. Οι μελλοντικές έρευνες και μελέτες για τα AGE's θα απασχολήσουν, καθώς θα επιφέρουν σημαντικές αλλαγές στον τομέα της υγείας αλλά και νέες ουσιώδεις πληροφορίες που θα βελτιώσουν τη ποιότητα των τροφίμων και επομένως την ασφάλεια των καταναλωτών.

## **ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ**

**AGE** =Advanced glycation end products(τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης)

**CML** = Carboxylmethyllysine (Καρβοξυμεθυλυσίνη)

**MG** = Methylglyoxal (Μεθυλογλυοξάλη)

**RAGE** = Receptor for AGEs (Υποδοχέας των AGEs)

**ROS** = αντιδραστικά είδη οξυγόνου

**AOS** = ενδογενές αντιοξειδωτικό σύστημα

**DAGE** = διαιτητικά τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης

**LMW** = Low Molecular Weight (χαμηλό μοριακό βάρος)

**HMW**= High Molecular Weight (υψηλό μοριακό βάρος)

**CKD** = chronic kidney disease (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)

**XNA** = χρόνια νεφρική ανεπάρκεια



## Bibliography

1. **Perrone, A, et al.** "Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. Mar 18, 2020.
2. **Kumar, Pasupulati A, Chitra, P S and Reddy, G B.** Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. Dec 2016, Vol. 7, 5-6, pp. 293–309.
3. **Sergi, Domenico, et al.** The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. Apr 04, 2020, Vol. 65, 1.
4. **CHEIN, J H, et al.** Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. Oct 10, 2018, Vol. 15, p. 72.
5. **Prasad, K, Dhar, I and Caspar-Bell, G.** Role of Advanced Glycation End Products and Its Receptors in the Pathogenesis of Cigarette Smoke-Induced Cardiovascular Disease. Jun 24, 2015, pp. 75–80.
6. **Nie, C, et al.** Advanced glycation end products in food and their effects on intestinal tract. Dec 24, 2020, pp. 1–13.
7. **Zhang, Qiaozhi, Wang, Yanbo and Fu, Linglin.** Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. 2020, Vol. 19, 5, pp. 2559-2587.

8. **Donato, R.** Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. March 12, 2003, Vol. 60, 6, pp. 540 - 551.
9. **Schmidt, Ann Marie, et al.** The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. December 20, 2000, Vol. 1498, 2-3, pp. 99-111.
10. **Monnier, Vincent M.** Intervention against the Maillard reaction in vivo. 2003, Vol. 419, 1, pp. 1-15.
11. **Murata, Masatsune.** Browning and pigmentation in food through the Maillard reaction. Sep 10, 2020.
12. **Singh, V. P., et al.** Advanced glycation end products and diabetic complications. Feb 13, 2014, Vol. 18, 1, pp. 1-14.
13. **Aljhdali, N. and Carbonero, F.** Impact of Maillard reaction products on nutrition and health: Current knowledge and need to understand their fate in the human digestive system. Oct 20, 2017, Vol. 59(3), pp. 474–487.
14. **Fátima, Ângelo de, et al.** Schiff bases and their metal complexes as urease inhibitors – A brief review. September 2018, Vol. 13, pp. 113-126.
15. **Anderson, Melissa M and Heinecke, Jay W.** Production of N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine is impaired in mice deficient in NADPH oxidase: a role for phagocyte-derived oxidants in the formation of advanced glycation end products during inflammation. July 25, 2003, Vol. 52, 8, pp. 2137–2143.

16. **Nowotny, K, et al.** Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. Mar 2015, Vol. 5, 1, pp. 194-222.
17. **Yang, P., et al.** Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes. Dec 6, 2019.
18. **Nowotny, Kerstin, et al.** Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. Jun 30, 2018, Vol. 47, pp. 55–66.
19. **Goldberg, Teresia, et al.** Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. 2004, Vol. 104, 8, pp. 1287-1291.
20. **Uribarri, Jaime, et al.** Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. Jun 2010, Vol. 110, 6, pp. 911-916.e12.
21. **Hull, George L.J., et al.** N $\epsilon$ -(carboxymethyl)lysine content of foods commonly consumed in a Western style diet. 2012, Vol. 131, 1, pp. 170-174.
22. **Scheijen, Jean L.J.M., et al.** Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. January 1, 2016, Vol. 190, pp. 1145-1150.
23. **Uribarri, Jaime, et al.** Dietary Advanced Glycation End Products and Their Role in Health and Disease. 2015, Vol. 6, 4, pp. 461–473.

24. **Zeng, C, et al.** Clinical/Translational Aspects of Advanced Glycation End-Products. Oct 6, 2019, Vol. 30, 12, pp. 959–973.
25. **Bettiga, A., et al.** The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. Jul 30, 2019, Vol. 11, 8, p. 1748.
26. **Nicholl ID, Bucala R.** Advanced glycation endproducts and cigarette smoking. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*. Nov 1998 , Vol. 44, 7, pp. 1025-1033.
27. **Moldogazieva, , Nurbubu T, et al.** Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. Aug. 14, 2019.
28. **Volpe, C, et al.** Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. Jan 2018, Vol. 9, 2, p. 119.
29. **Vlassara, H and Uribarri, J.** Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? Jan 14, 2014, Vol. 14, 1, p. 453.
30. **Schrottmaier, Waltraud C, et al.** Platelet-leukocyte interplay during vascular disease. May 11, 2020, Vol. 307, pp. 109–120.
31. **Bierhaus, A., Ritz, E. and Nawroth, P. P.** Expression of receptors for advanced glycation end-products in occlusive vascular and renal disease. 1996, pp. 87–90.

32. *The aging process and potential interventions to extend life expectancy.* **Tosato, Matteo, et al.** 3, 2007, Clinical interventions in aging, Vol. 2, pp. 401- 412.
33. **Schleicher, E D, Wagner, E and Nerlich, A G.** Increased accumulation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. Feb 1, 1997, Vol. 99, 3, pp. 457–468.
34. **Collins, Allan J, et al.** United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. June 2015, Vol. 5, 1, pp. 2–7.
35. *Age affects outcomes in chronic kidney disease.* **O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS.** Oct 18, 2007.
36. *Quality of life in end - stage renal disease: a qualitative analysis.* **Theofilou, P.** 2, 2011, Interscientific Health Care, Vol. 3, pp. 70-80.
37. **Firouzeh, Heidari, et al.** Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products levels are correlates of duration of type 2 diabetes. Nov 1, 2020, Vol. 260, pp. 0024-3205.
38. **Fishman, S L, et al.** The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. Molecular medicine (Cambridge, Mass.). Nov 23, 2018, pp. 24, 59.
39. *Below the radar: advanced glycation end products that detour "around the side". Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and*

- glycaemic control in diabetes?* **Forbes, Josephine M, Soldatos, Georgia and Thomas, Merlin C.** 4, 2005, *The Clinical Biochemist. Reviews*, Vol. 26, pp. 123–134.
40. **Shiferaw, Wondimeneh Shibabaw, et al.** Glycated hemoglobin A1C level and the risk of diabetic retinopathy in Africa: A systematic review and meta-analysis. 2020, Vol. 14, 6, pp. 1941-1949.
41. **Frank, Robert N.** Diabetic Retinopathy. 2004, Vol. 350, pp. 48-58.
42. **Zong, H, et al.** Hyperglycaemia-induced pro-inflammatory responses by retinal Müller glia are regulated by the receptor for advanced glycation end-products (RAGE). 2004, Vol. 53, 12, pp. 2656–2666.
43. **Stitt, Alan W and Curtis, Timothy M.** Diabetes-related adduct formation and retinopathy. Jun 2011, Vol. 4, 1-2, pp. 10-8.
44. **Berner AK, et al.** Protection against methylglyoxal-derived AGEs by regulation of glyoxalase 1 prevents retinal neuroglial and vasodegenerative pathology. Mar 2012, Vol. 55, 3, pp. 845-854.
45. **Lingyun, Wu and Juurlink, B H.** Increased Methylglyoxal and Oxidative Stress in Hypertensive Rat Vascular Smooth Muscle Cells. 2002, Vol. 39, 3, pp. 809–814.
46. **Nemet, Ina, Varga-Defterdarovic, Lidija and Turk, Zdenka.** Methylglyoxal in food and living organisms. November 27, 2006, Vol. 50, 12, pp. 1105–1117.

47. **Yu Wang and Chi-Tang Ho.** Flavour chemistry of methylglyoxal and glyoxal. 2012, Vol. 41, pp. 4140–4149.
48. **Baig, Mohammad Hassan, et al.** Methylglyoxal and Advanced Glycation End products: Insight of the regulatory machinery affecting the myogenic program and of its modulation by natural compounds. July 19, 2017.
49. **Feldman, E L, et al.** Diabetic neuropathy. Jun 13, 2019, Vol. 5, 1, p. 41.
50. **Andersen, H., et al.** Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study. August 1997, Vol. 40, pp. 1062–1069.
51. **Koch, EAT, et al.** Autophagy in diabetic nephropathy: a review. Sep 2020, pp. 52(9), 1705–1712.
52. **Vlassara, H, et al.** Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. Nov 1994, Vol. 91, 24, pp. 11704-11708.
53. **Abate, Giulia, et al.** Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. Jan 12, 2017, Vol. 2017.
54. **Kong, Y, et al.** Pathological Mechanisms Linking Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE). Jul 22, 2020, Vol. 12, p. 217.
55. **Radhakrishnan, , D M and Goyal, V.** Parkinson's disease: A review. Mar-Apr 2018, pp. 26–35.

56. **Sharma, A, et al.** Advanced glycation end products and protein carbonyl levels in plasma reveal sex-specific differences in Parkinson's and Alzheimer's disease. Jul 2020, p. 34.
57. **Mavrogonatou, Eleni, Pratsinis, Harris and Kletsas, Dimitris.** The role of senescence in cancer development. May 2020, pp. 182-191.
58. **Siegel, Rebecca L., Miller, Kimberly D. and Jemal, Ahmedin.** Cancer statistics, 2016. January 07, 2016, pp. 7-30.
59. **Dariya, B and Nagaraju, G P.** Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. Sept 25, 2020, pp. 1614–1623.
60. **Rabi Yacoub, et al.** Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; A randomized open label controlled trial. September 20, 2017.
61. **Ames, Jennifer M.** Evidence against dietary advanced glycationendproducts being a risk to human health. 2007, Vol. 51, pp. 1085 – 1090.
62. **Ravichandran, Guna, et al.** Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. Jan 5, 2019, Vol. 123, pp. 486–500.
63. **Knorr, D., Froehling, A., Jaeger, H., Reineke, K., Schlueter, O., & Schoessler, K.** Emerging technologies in food processing. *Annual review of food science and technology*. 2011, 2, pp. 203–235.



64. **Niu, D., Zeng, X. A., Ren, E. F., Xu, F. Y., Li, J., Wang, M. S., & Wang, R.** Review of the application of pulsed electric fields (PEF) technology for food processing in China. *Food research international (Ottawa, Ont.)*. 2020.
65. **Jaeger, H., Janositz, A., & Knorr, D.** The Maillard reaction and its control during food processing. The potential of emerging technologies. *Pathologie-biologie*. 2010, Vol. 58, 3, pp. 207–213.
66. **Holesh, J E, Aslam, S and Martin, A.** *Physiology, Carbohydrates*. StatPearls Publishing. s.l. : In StatPearls, 2021 Jan.
67. **Debras, Charlotte, et al.** Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. Nov 11, 2020, Vol. 112, 5, pp. 1267–1279.
68. **Mahato, DK, et al.** Sugar Reduction in Dairy Food: An Overview with Flavoured Milk as an Example. Oct 2, 2020, Vol. 9, 10, p. 1400.
69. **Großkopf, A and Simm, A.** Carbohydrates in nutrition: friend or foe?. Kohlenhydrate in der Ernährung: Freund oder Feind? Apr 24, 2020, Vol. 53, 4, pp. 290–294.
70. **Aragno, M. and Mastrocola, & R.** Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. Apr 14, 2017, Vol. 9, 4, p. 385.
71. **Parwani, Kirti and Mandal, Palash.** Role of advanced glycation end products and insulin resistance in diabetic nephropathy. Jul 30, 2020, pp. 1–13.

72. **Prasad, Kailash and Tiwari, Shuchita.** Therapeutic Interventions for Advanced Glycation-End Products and its Receptor- Mediated Cardiovascular Disease. 2017, Vol. 23, 6, pp. 937–943.
73. **Ghods, R and Kheirouri, S.** Carnosine and advanced glycation end products: a systematic review. Jun 1, 2018, Vol. 50, 9, pp. 1177–1186.
74. **Guillemin, J G., et al.** Dietary Supplements/Antioxidants: Impact on Redox Status in Brain Diseases. Apr 26, 2017.
75. *Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet.* **Jaime Uribarri, Sandra Woodruff, Susan Goodman, Weijing Cai, Xue Chen, Renata Pyzik, Angie Yong, Gary E. Striker, Helen Vlassara.** 6, 2010, Journal of the American Dietetic Association, Vol. 110, pp. 911-916. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018>.
76. **Chhabra, A., Bhatia, A., Ram, A. K., & Goel, S.** Increased advanced glycation end product specific fluorescence in repeatedly heated used cooking oil. *Journal of food science and technology.* May 29, 2017, Vol. 54, 8, pp. 2602–2606.
77. **Gill, V., Kumar, V., Singh, K., Kumar, A., & Kim, J. J.** Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules.* Dec 17, 2019, Vol. 9, 12, p. 888.
78. *Οδηγός Διατροφής για τη ρύθμιση του ΔΙΑΒΗΤΗ.* s.l.: HELLENIC DIABETES ASSOCIATION, 2008.

79. **Rowan, S., Bejarano, E., & Taylor, A.** Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. Aug 29, 2018, Vol. 1864, 12, pp. 3631-3643.
80. **Anderson, Melissa M., et al.** The myeloperoxidase system of human phagocytes generates N $\epsilon$ -(carboxymethyl)lysine on proteins: a mechanism for producing advanced glycation end products at sites of inflammation. *J Clin Invest*. July 1, 1999.
81. *Review of cancer-associated fibroblasts and their microenvironment in post-chemotherapy recurrence.* **Ishii, Genichiro and Ishii, Takahiro.** 4, Aug 27, 2020, *Human cell*, Vol. 33, pp. 938–945. 10.1007/s13577-020-00417-8.
82. *Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health.* **Kerstin Nowotny, et al.** 2018, *Ageing Research Reviews*, Vol. 48, pp. 55-66. 10.1016/j.arr.2018.06.005..
83. *Protein glycation, diabetes, and aging.* **Ulrich P, Cerami A.** 2001, *Recent progress in hormone research*, pp. 1-21. doi:10.1210/rp.56.1.1.
84. *Nonenzymatic glucosylation and glucose-dependent cross-linking of protein.* **Eble, A. S., Thorpe, S. R., & Baynes, J. W.** 15, 1983, *The Journal of biological chemistry*, Vol. 258, pp. 9406–9412.
85. *The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications.* **H., Vlassara.** 6, 2001, *Diabetes/metabolism research and reviews*, Vol. 17, pp. 436-443. doi: 10.1002/dmrr.233.

86. *Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis.*  
**Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D.** 5, 1999, *Circulation research*, Vol. 84, pp. 489–497. <https://doi.org/10.1161/01.res.84.5.489>.
87. *Accumulation of alpha-oxoaldehydes during oxidative stress: a role in cytotoxicity.*  
**Abordo EA, Minhas HS, Thornalley PJ.** 4, Aug 15, 1999, *Biochem Pharmacol.*, Vol. 58, pp. 641-648. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00132-x](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00132-x).
88. *The advanced glycation end product, Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions.* **Fu MX, Requena JR, Jenkins AJ, Lyons TJ, Baynes JW, Thorpe SR.** 17, Apr 26, 1996, *J Biol Chem*, Vol. 271, pp. 9982-9986. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.17.9982>.