

ไกลเคชั่นกับการเกิดโรคในมนุษย์

ปรัชญ์ ฐนวิยุทธภักดิ์*

หน่วยพิษวิทยาทางอาหารและโภชนาการ สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ไกลเคชั่น คือ การจับกันด้วยพันธะโควาเลนต์ระหว่างโมเลกุลของโปรตีนหรือไขมัน กับน้ำตาลรีดิวซ์ซึ่ง เช่น กลูโคสหรือฟรุกโตสที่ปราศจากการควบคุมของเอนไซม์ ผลผลิตสุดท้ายของปฏิกิริยาที่ไม่ใช้เอนไซม์นี้จะได้ advanced glycation end products (AGEs) โดยปกติ AGEs สามารถเกิดขึ้นได้ในภาวะปกติและเกิดได้มากขึ้นเมื่อมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การสะสมของ AGEs ในเซลล์ต่างๆจะมีผลต่อโครงสร้างและหน้าที่ทั้งภายในและภายนอกเซลล์ AGEs เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคเบาหวานและโรคที่เกี่ยวข้องกับอายุ มีหลายวิธีการที่ช่วยลด AGEs ลงได้ เช่น การใช้สารตั้งคราะห์พืชอาหารที่มีสารฟีนอลิกในการยับยั้งการเกิดไกลเคชั่นอย่างมีประสิทธิภาพ การยับยั้งการก่อตัวของ AGEs ภายในร่างกายโดยการลดการบริโภคน้ำตาล นอกจากนี้การก่อตัวของ AGEs ในอาหารระหว่างกระบวนการปรุงอาหารสามารถป้องกันได้โดยการปรุงอาหารที่ใช้ความร้อนชื้น เช่น การต้มหรือนึ่ง การใช้เวลาในการปรุงอาหารที่สั้นลง การใช้อุณหภูมิที่ต่ำในการปรุงอาหาร และการใช้กรดเป็นส่วนประกอบเช่น น้ำมะนาวหรือน้ำส้มสายชู

คำสำคัญ: ผลผลิตสุดท้ายแอดวานซ์ไกลเคชั่น ไกลเคชั่น การเกิดโรคในมนุษย์

*ผู้รับผิดชอบบทความ

ผศ.ดร. ปรัชญ์ ฐนวิยุทธภักดิ์

หน่วยพิษวิทยาทางอาหารและโภชนาการ สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: Pharrunrat.tan@mahidol.ac.th

Glycation and Human Diseases Development

Pharrunrat Tanaviyutpakdee*

Food and Nutritional Toxicology Division, Institute of Nutrition, Mahidol University

Abstract

Glycation is the covalent bonding of a protein or lipid molecule with a reducing sugar molecule, such as glucose or fructose without the controlling action of an enzyme. The final products of this non-enzymatic reaction are advanced glycation end products (AGEs). In general, AGEs formation takes place under normal physiological conditions but is accelerated in hyperglycemia. The presence and accumulation of AGEs in different cell types affect extracellular and intracellular structure and function. AGEs have been etiologically implicated in diabetes- and age-related diseases. Several approaches have been explored to reduce AGEs such as using of synthetic compounds. Phenolic containing dietary plants have been effectively used for inhibition of glycation formation. Inhibition of *in vivo* AGEs formation could be prevented by reduced sugar consumption. In addition, the formation of AGEs during cooking could be prevented by cooking with moist heat as boiling or streaming, using shorter cooking times, cooking at lower temperatures, and by the use of acidic ingredients such as lemon juice or vinegar.

Keywords: Advanced glycation end products, Glycation, Human diseases

*Corresponding author

Assist. Prof. Dr. Pharrunrat Tanaviyutpakdee

Food and Nutritional Toxicology Division, Institute of Nutrition, Mahidol University

E-mail: Pharrunrat.tan@mahidol.ac.th

บทนำ

ไกลเคชัน (Glycation) เป็นปฏิกิริยาเมลลาร์ด ซึ่งเป็นขบวนการเกิดสารสีน้ำตาลที่ไม่ต้องใช้เอนไซม์ (non-enzymatic browning reaction) เกิดจากการทำปฏิกิริยาของสารตั้งต้น 2 ชนิด คือ amino group ของโปรตีน (ที่สำคัญคือ ϵ -amino group ของ lysine และ guanidine group ของ arginine) กับ carbonyl group ของน้ำตาลรีดิวซ์ (reducing sugar) หรือ สารประกอบคาบอนิล (carbonyl compounds) อื่นๆ¹⁻² สารสีน้ำตาลที่เกิดขึ้นในระยะสุดท้ายของปฏิกิริยาจะเรียกว่า Advanced glycation end products (AGEs) ซึ่งเป็นสารประกอบที่เกิดขึ้นได้ทั้งในสิ่งมีชีวิตและจากกระบวนการปรุงอาหาร AGEs ยังเป็นสารประกอบที่สามารถจับได้กับโปรตีนภายในและภายนอกเซลล์ เป็นสารที่ถือว่าเป็นตัวชี้วัดการเกิดการแก่ของเซลล์ AGEs ยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด reactive oxygen species และเกิดการกระตุ้นการอักเสบผ่าน NF-KB inflammatory pathway ส่งผลต่อการแสดงออกของยีนภายใต้การควบคุมของ NF-KB เพิ่มขึ้น AGEs ยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนกับโรคเรื้อรังหลายโรคโดยเฉพาะโรคเบาหวาน สารสังเคราะห์และผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติสามารถต้านปฏิกิริยาไกลเคชันหรือต้านการเกิด AGEs ได้ รวมทั้งการเลือกชนิดของอาหารในการบริโภค และหลีกเลี่ยงการปรุงอาหารโดยการปิ้งย่างทอดสามารถลดการเกิด AGEs ได้เช่นกัน บทความนี้จะอธิบายถึงสารประกอบ AGEs คืออะไร เกิดขึ้นได้

อย่างไร มีผลกระทบต่อสุขภาพอย่างไร รวมถึงวิธีการในการลดการได้รับ AGEs

ประวัติของ Glycation

ปฏิกิริยาเมลลาร์ด (Maillard reaction) ในอาหารค้นพบโดย Louis Camille Maillard³ ซึ่งต่อมาได้มีการศึกษาวิจัยถึงความเป็นไปได้ของปฏิกิริยานี้ในระบบสิ่งมีชีวิต จนกระทั่ง Kunkel และ Wallenius ได้ค้นพบ “glycated protein” ในปี 1955 เป็นครั้งแรก ซึ่ง glycated protein เป็นกลุ่มของ hemoglobin species ที่ถูกทำให้โครงสร้างเกิดการเปลี่ยนแปลงด้วยปฏิกิริยาเมลลาร์ดที่ตำแหน่งต่างๆ ของ peptide chain⁴ และได้มีการค้นพบ glycated hemoglobin หรือ HbA1C ในเวลาต่อมาที่จะมีค่าสูงในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเบาหวาน⁵ ต่อมาในช่วงต้นทศวรรษที่ 1980 ได้มีนักวิทยาศาสตร์อีก 2 ท่าน คือ Monnier และ Cerami ที่สามารถเชื่อมโยงความสัมพันธ์ระหว่างปฏิกิริยาเมลลาร์ดที่พบในระบบสิ่งมีชีวิตไปสู่ปฏิกิริยาเมลลาร์ดที่พบในอาหารได้⁶ และได้ตั้งสมมุติฐานว่า “การเกิดปฏิกิริยาเมลลาร์ดของโปรตีนอาจนำไปสู่ความแก่ของโปรตีนในส่วน extracellular matrix และมีความเกี่ยวข้องในการทำให้เกิดโรค” โดยเรียกทฤษฎีนี้ว่า “glycation hypothesis of aging” ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของความสนใจในการทำการศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยาเมลลาร์ดในสิ่งมีชีวิต⁷ ลำดับเหตุการณ์สำคัญในการค้นพบปฏิกิริยาเมลลาร์ดในระบบสิ่งมีชีวิต แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลำดับเหตุการณ์สำคัญในการค้นพบปฏิกิริยาเมลลาร์ดในระบบสิ่งมีชีวิต

Year of publication	Milestone	Authors
1912	Discovery of the chemical reaction	3
1953	Description of the chemical pathways in foods	9
1955	First description of glycosylated hemoglobin species, later renamed glycated hemoglobin species	4
1968	Discovery that HbA1C (a glycated hemoglobin) is elevated in the blood of diabetics	5
1981	Discovery of the Maillard reaction <i>in vivo</i> , and its potential contribution to the biological aging	6
1984	First used of AGE for Advanced glycosylation end products, later renamed Advanced glycation end-products	10
1985	Cellular receptors remove AGE-proteins	11
1986	CML first discovery of an AGE forming <i>in vivo</i>	12
1986	Aminoguanidine: discovery of the first Maillard reaction inhibitor	13
1990	Pentosidine: first discovery of crosslink of Maillard reaction <i>in vivo</i>	14
1991	Glycoxidation: introduction of this new term in the literature	15
1992	RAGE: discovery of a receptor for AGEs	16
1996	Discovery of alternative pathways and creation of the term Advanced Lipoxidation End Products or ALEs	17
1997	Discovery of potential toxic properties of food AGEs (Glycotoxins)	18, 19

(ที่มา: คัดแปลงจาก Tessier, 2010)⁸

กระบวนการเกิดไกลเคชัน (Glycation process) ภายในเซลล์

กระบวนการเกิดไกลเคชันเกิดผ่านปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน ได้แก่ early, intermediate และ late stage ดังแสดงในรูปที่ 1

- 1) Early stage น้ำตาลกลูโคส หรือ น้ำตาลรีดิวซ์อื่นๆ เช่น น้ำตาลฟรุกโตสหรือการ

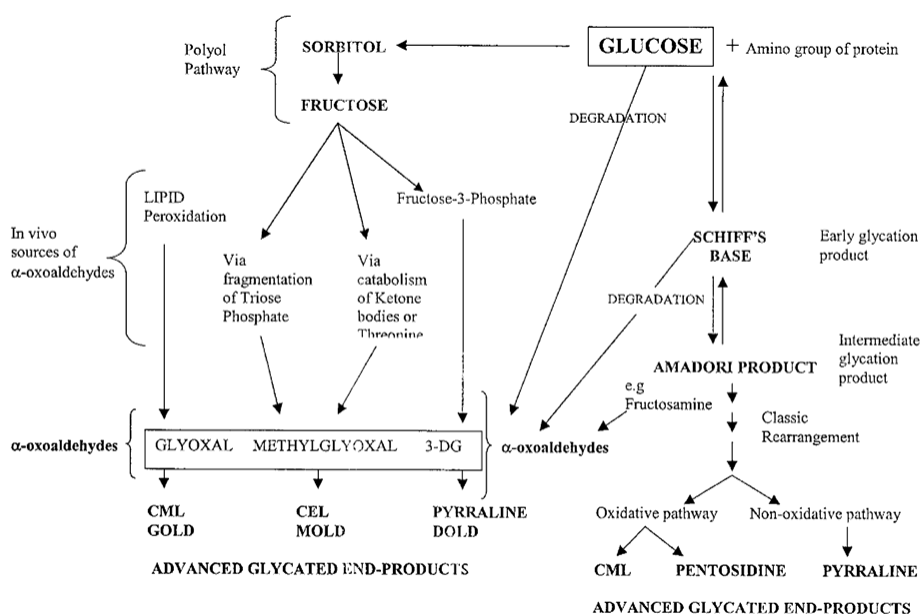
เกิดผ่านปฏิกิริยา polyol pathway ที่น้ำตาลกลูโคสถูกเปลี่ยนเป็นน้ำตาลซอร์บิทอล (sorbitol) ด้วยเอนไซม์ aldose reductase โดยมี NADPH เป็นโคแฟกเตอร์และน้ำตาลซอร์บิทอลถูกเปลี่ยนเป็นน้ำตาลฟรุกโตสโดยเอนไซม์ sorbitol dehydrogenase เมื่อน้ำตาลทำปฏิกิริยากับหมู่อะมิโนอิสระของ

เอมีน (amine) จะเกิดสารประกอบที่ไม่คงตัวของ aldimine และเปลี่ยนแปลงเป็น Schiff base ต่อไป สารที่ไม่มีความคงตัวเหล่านี้จะจัดเรียงตัวใหม่เป็น stable early glycation product ที่เรียกว่า Amadori product²⁰

- 2) Intermediate stage ในขั้นนี้จะเกิดผ่านหลายปฏิกิริยาเช่น dehydration oxidation ทำให้ Amadori product เกิดการสลายเป็นกลุ่มสารประกอบ reactive dicarbonyl เช่น glyoxal, methylglyoxal และ deoxyglucosones ที่มีความไวในการเกิดปฏิกิริยามากกว่าน้ำตาลที่เป็นสารตั้งต้นจึงเป็นตัว propagator ที่จะทำปฏิกิริยาอีกครั้งกับ free amino groups ของ biomolecules

- 3) Late stage ในขั้นสุดท้ายของกระบวนการ glycation จะเกิดผ่านปฏิกิริยา oxidation, dehydration และ cyclization ทำให้เกิดสารที่เป็น irreversible compounds ที่เราเรียกว่า Advanced glycation end products (AGEs)

การจัดเรียงตัวใหม่ของ Amadori ทำให้เกิด reactive intermediate products คือสารประกอบ α -dicarbonyl หรือ oxoaldehydes ที่ประกอบด้วย glyoxal, methylglyoxal และ 3-DG²¹ ซึ่ง reactive intermediate products เหล่านี้สามารถที่จะเกิดผ่านทุกๆ ขั้นตอนของกระบวนการ glycation²² จึงถือว่าเป็น “focus point” ของกระบวนการเกิด AGEs นั้นคือผ่านทั้งจาก Maillard reaction, polyol pathway, catabolism ของ ketone body หรือ treonine และ lipid peroxidation²³



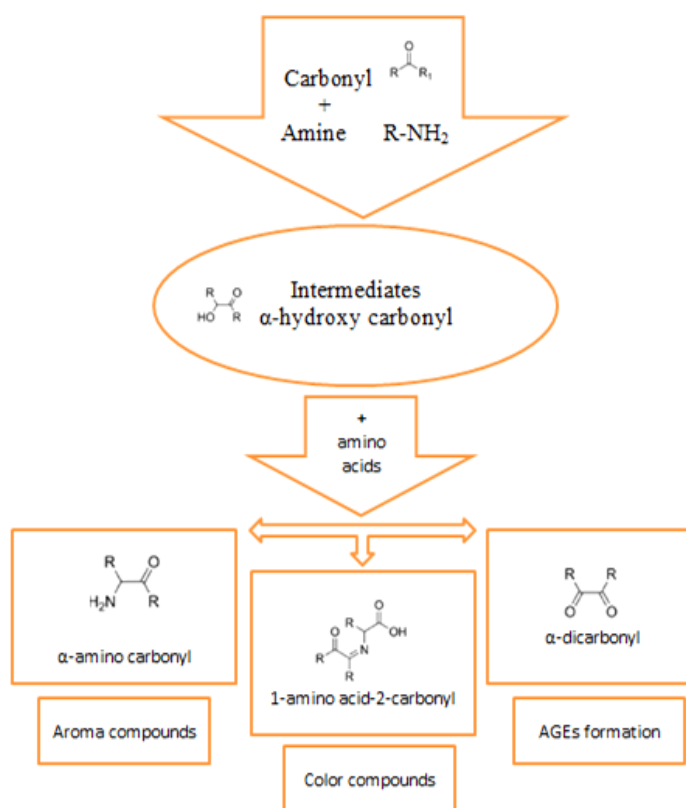
รูปที่ 1 การเกิด AGEs ในภายในเซลล์ (AGEs formation pathway *in vivo*)

3DG, 3-deoxyglucosone; MGO, methylglyoxal; CML, N-ε-(carboxymethyl) lysine; CEL, N-ε-(carboxyethyl) lysine; DOLD, deoxyglucosone-lysine dimer; MOLD, methyl glyoxal-lysine dimer; GOLD, glyoxal-lysine dimer (ที่มา: ดัดแปลงจาก Singh *et al.*, 2010)²³

กระบวนการเกิดไกลเคชัน (Glycation process) ในอาหาร

ปฏิกิริยาไกลเคชันหรือ ปฏิกิริยาเมลลาร์ด ที่ทำให้เกิด AGEs ไม่เพียงเกิดขึ้นได้ภายในร่างกายของสิ่งมีชีวิตเท่านั้น แต่ยังสามารถเกิดขึ้นภายนอกในร่างกายได้ นั่นคือ AGEs หรือ glycotoxins จะเกิดในอาหารที่ผ่านกระบวนการใช้ความร้อน (thermal processing) ส่งผลให้อาหารนั้นเกิดปฏิกิริยาสีน้ำตาลแบบที่ไม่ใช่เอนไซม์ (non-enzymatic browning reaction) หรือที่เราเรียกว่าปฏิกิริยาเมลลาร์ดเช่นกัน กระบวนการเกิด AGEs ในอาหาร (dietary Advanced Glycation End Products (dAGEs)) โดยในขั้นตอนแรกเกิดจากการรวมตัวของ carbonyl กับ amine จะได้สารตัวกลาง α -

hydroxyl carbonyl ซึ่งเมื่อผ่านปฏิกิริยาต่างๆ เช่น fragmentation, enolization, oxidation, dehydration และ cyclization ผลผลิตของปฏิกิริยาสีน้ำตาลที่เกิดขึ้นจะรวมตัวกับกรดอะมิโนต่อทำให้ได้เป็นสารประกอบที่ทำให้อาหารมีกลิ่นหอมในกลุ่ม α -amino carbonyl ได้แก่ pyrazines, pyrroles และ oxazoles และยังสามารถทำปฏิกิริยาได้ต่อกับ aldehyde และ ketone ได้สารประกอบกลุ่ม dimer สีของอาหารจากการผ่านการปรุงอาหารด้วยความร้อนจะได้สารในกลุ่ม 1-amino acid-2-carbonyl และที่สำคัญคือได้สารในกลุ่ม α -carbonyl ที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงได้เป็นสารในกลุ่ม AGEs ดังแสดงในรูปที่ 2 ซึ่งคือภาพรวมของการเกิดปฏิกิริยาเมลลาร์ดในอาหาร²⁴



รูปที่ 2 ขบวนการเกิด AGEs ในอาหาร
(ที่มา: ดัดแปลงจาก Poulsen *et al.*, 2013)²⁴

จากฐานข้อมูลอาหารของชาวอเมริกันที่มีการศึกษาปริมาณ AGEs ในอาหารจำนวน 549 ชนิดและยังมีการประเมินการได้รับ AGEs จากอาหารรวมทั้งนำไปสู่การวางแนวทางการเลือกรับประทานอาหารเพื่อลดการได้รับ AGEs²⁵ โดยทำการศึกษาในสารประกอบ AGEs 2 ชนิดได้แก่ N^ε-carboxymethyl-lysine (CML) และ Methylglyoxal (MG) ด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent พบว่าความร้อนในการปรุงอาหารในลักษณะปิ้งย่าง ทอดจะทำให้ปริมาณ AGEs เพิ่มขึ้นมากกว่า 10-100 เท่าในอาหารที่มาจากเนื้อสัตว์ (animal-derived foods) อาหารที่มีไขมันและโปรตีนสูงจะมีปริมาณ AGEs สูงอยู่แล้ว และมีแนวโน้มที่ AGEs จะเกิดเพิ่มขึ้นในระหว่างการปรุงอาหารที่ใช้ความร้อน ในขณะที่อาหารกลุ่มคาร์โบไฮเดรต (carbohydrate-rich foods) เช่น ผัก ผลไม้ ถั่วเมล็ดแห้งจะมี AGEs น้อยและคงที่ภายหลังการปรุงอาหารโดยใช้ความร้อน มีคำแนะนำสำหรับผู้บริโภคเกี่ยวกับวิธีการปรุงอาหารเพื่อให้เกิด AGEs น้อย ได้แก่ การลวก การนึ่ง การต้ม การตุ๋นด้วยไฟอ่อน ตัวอย่างเช่น ปริมาณ AGE ในไก่ที่ผ่านการย่างจะมีระดับ AGE 5828 kU/100 g แต่ไก่ต้มจะมี AGE 1124 kU/100g นอกจากนี้การนำเนื้อสัตว์หมักกับ น้ำมะนาว น้ำส้มสายชูก่อนการปรุงอาหารด้วยความร้อนจะช่วยลดปริมาณ AGE ที่จะเกิดขึ้นได้ซึ่งลักษณะการปรุงอาหารที่มีการหมักด้วยกรดนั้นเป็นเอกลักษณ์ของอาหารเมดิเตอร์เรเนียนเอเชียหรืออาหารอีกหลายๆประเทศทั่วโลก

ผลของปฏิกิริยาไกลเคชั่นต่อสุขภาพ

การเกิดไกลเคชั่นของโปรตีนสามารถรบกวนการทำงานตามปกติของร่างกายได้ ได้แก่

การขัดขวางโครงสร้างในระดับโมเลกุล (disrupting molecular conformation) เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ (altering enzymatic activity) โดยการลด proteolytic activity มีผลลดประสิทธิภาพในการสลายโปรตีน (protein catabolism) และส่งผลลดประสิทธิภาพของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการกำจัดโปรตีนที่เสื่อมสภาพและที่เสียหาย ระหว่างขบวนการแก้ส่งผลทำให้เกิดการสะสมของ AGEs²⁶ เกิดการจับตัวกับโครงสร้างของเซลล์และเนื้อเยื่อ ทำให้เห็นเป็นรอยสีน้ำตาล เกิดการแข็งและขาดความยืดหยุ่นของเนื้อเยื่อ AGEs ที่เกิดขึ้นยังมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบ²⁷ และเกิด reactive oxygen species ที่มีผลต่อความเสียหายของ DNA และ โปรตีน

กระบวนการไกลเคชั่นนี้จะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ในสิ่งมีชีวิตโดย Simm และคณะ²⁸ พบว่า การเกิด AGEs จะค่อยๆ เพิ่มขึ้นในกระบวนการแก่ที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ (normal aging) และการสะสมของ AGEs จะมีความสัมพันธ์กับอายุ (age-dependent AGEs) ของมนุษย์ โดยโปรตีนเป้าหมายของ AGEs คือ โปรตีนที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular proteins) เช่น collagen เนื่องจากเป็นโปรตีนที่มีอายุยาว (long-live protein) เป็นโปรตีนที่ประกอบไปด้วย lysine, hydroxylysine และ arginine residues เป็นจำนวนมากที่สามารถสัมผัสโดยตรงกับน้ำตาลกลูโคสที่อยู่ภายนอกเซลล์ จึงทำให้เกิดการสะสมของโปรตีนที่เกิดความเสียหายจาก AGEs²⁹ การสะสมของ AGEs จึงถือเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ของกระบวนการแก่ในสิ่งมีชีวิต³⁰ นอกจากนี้การเกิดไกลเคชั่นยังเกิดได้กับโปรตีนใน plasma เช่น albumin จะทำให้โครงสร้างและหน้าที่ของ albumin เกิดการ

เปลี่ยนแปลง³¹ โดยหน้าที่ในการลำเลียงกรดไขมันสายยาว (long chain fatty acid) จะลดลง การศึกษาใน cell lines พบว่า AGEs ที่เกิดจากโปรตีน albumin สามารถเหนี่ยวนำการเกิด reactive oxygen species และมีผลต่อการยับยั้งการนำน้ำตาลกลูโคสเข้าเซลล์รวมทั้ง glycated albumin ยังทำให้เกิดออกซิเดชันของเซลล์ไขมัน (adipocyte cells) ได้อีกด้วย³² สำหรับโปรตีน fibrinogen เป็นโปรตีนเป้าหมายของสารประกอบตัวกลาง (intermediate) ของ AGEs ที่เรียกว่า methylglyoxal (MGO) เมื่อ MGO จับ fibrinogen มีผลทำให้เกิดความเสียหายกับหลอดเลือดและทำให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด (atherosclerosis) ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน³³ ส่วนโปรตีน immunoglobulin IgG ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักร้อยละ 75 ของ immunoglobulin รวมในซีรัม การเกิดไกลเคชันของ IgG ได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากมีผลต่อหน้าที่และความสามารถของ immunoglobulins ในการจับกับแอนติเจนที่จะกระตุ้นให้เกิด complement system³⁴ นอกจากนี้ glycated IgG ยังสัมพันธ์กับการเกิดการอักเสบ และพบว่า MGO เป็นสารประกอบตัวกลางหลักที่ทำให้เกิดภาวะกดภูมิคุ้มกัน chez ผู้ป่วยเบาหวาน และทำให้เกิด auto-antibodies ในผู้ป่วยไขข้ออักเสบ³⁵ AGEs ที่เกิดขึ้นทั้งจากภายในเซลล์และที่ได้รับจากอาหารสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด reactive oxygen species ผ่าน Signal transduction pathways โดย AGEs จะจับกับ Receptor Advanced glycation ends product (RAGE)³⁶ จากการกระตุ้นของ NADPH-oxidase system³⁷ และ/หรือไมโทคอนเดรีย³⁸ จากนั้นจะเกิดการกระตุ้น NF-KB signaling pathways³⁹ ผ่าน RAGE เช่นกัน โดยที่ NF-KB จะกระตุ้นนิวเคลียสและเหนี่ยวนำให้เกิด

การ transcription ของ proinflammatory และ prothrombotic genes ส่งผลให้เกิดการอักเสบและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) ขึ้น⁴⁰ และถ้ามีการกระตุ้นผ่าน RAGE ของ macrophages และ microglia ก็จะทำให้เกิด reactive oxygen species ส่งผลต่อการกระตุ้นของ NF-KB และการปลดปล่อย pro-inflammatory cytokines, growth factors และ adhesion molecules ของเซลล์เม็ดเลือดขาว ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ก่อให้เกิดสภาวะการเริ่มแข็งตัวของเลือด (procoagulant state)⁴¹⁻⁴² กระบวนการไกลเคชันยังก่อให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นในหลายๆโรค ได้แก่ โรคเบาหวาน, โรคหัวใจ, โรคความเสื่อมทางสมองและโรคมะเร็ง⁴³ โดย Reddy และ Beyaz⁴⁴ พบว่าการเกิด AGEs จะมีอัตราที่เร็วขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน จึงถือว่า AGEs เป็นตัวบ่งชี้และเป็นปัจจัยสำคัญของการก่อให้เกิดโรคเบาหวานและการเกิดภาวะแทรกซ้อนในโรคเบาหวาน⁴⁵

การด้านการเกิดปฏิกิริยาไกลเคชัน

การศึกษาเกี่ยวกับการด้านปฏิกิริยาไกลเคชันหรือด้านการเกิด AGEs นั้น ได้ทำการศึกษาทั้งในสารสังเคราะห์ (synthetic compounds) และผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ (natural products) โดย synthetic AGEs inhibitors ที่มีการค้นพบจนถึงขณะนี้ สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

- 1) carbonyl trapping agents ช่วยลดการเกิด AGEs
- 2) metal ion chelators ช่วยลดการเกิดออกซิเดชันและ
- 3) cross-link breakers ที่ช่วยสลาย AGE cross-link

อย่างไรก็ตาม synthetic AGEs inhibitors แม้จะมีความสามารถในการยับยั้งการเกิด AGEs แต่หลายๆ ตัวได้ถูกถอนออกจาก clinical trials เพราะมีประสิทธิภาพต่ำ (low efficacies) มีเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่ดี (poor pharmacokinetics) และไม่น่าไว้วางใจเกี่ยวกับความปลอดภัย (unsatisfactory safety)⁴⁶ ตัวอย่างเช่น Aminoguanidine ซึ่งเป็นยา ยับยั้งปฏิกิริยาเมลลาร์ดชนิดแรกและเป็นยาที่ทำให้ภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานดีขึ้นในสัตว์ทดลอง⁴⁷ แต่การนำไปใช้ยังจำกัดเพราะยานี้ก่อให้เกิดความเป็นพิษและมีผลข้างเคียงใน clinical trials⁴⁸ มีข้อมูลจากการวิจัยแสดงถึงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความสามารถในการต้านไกลเคชั่นจากสารในกลุ่มฟีนอลิก (phenolic) ในพืชผักที่บริโภค⁴⁹ รวมถึงมีรายงานว่าสาร oligo และ polysaccharides, carotenoids และ unsaturated fatty acids⁵⁰ สามารถต้านไกลเคชั่นได้เช่นกัน เพราะฉะนั้นการบริโภคอาหารจากพืชที่เป็นแหล่งของสารต้านออกซิเดชั่นจะสามารถยับยั้งการเกิดไกลเคชั่นได้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์กับการป้องกันการเกิดโรคเรื้อรัง เช่น โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus) และการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน (diabetic complications)⁵¹

การศึกษาวิจัยในหลอดทดลองเกี่ยวกับการต้านไกลเคชั่นหรือการค้นหา AGEs inhibitor จากแหล่งอาหารธรรมชาติในต่างประเทศมีการศึกษากันค่อนข้างมาก โดยทำการศึกษาในพืชหลากหลายชนิด อาทิเช่น สารสกัดจากใบฝรั่ง (*Psidium guajava* L.)⁵² herbal infusion ชนิดต่างๆ ของประเทศไต้หวันเทียบกับชาเขียว⁵³ และสารสกัดจาก Lemon balm (*Melissa officinalis*, L.)⁵⁴ และ tropical medicinal herb ของสหราชอาณาจักร⁵⁵ ซึ่ง

พบความสัมพันธ์แบบ strong correlation ระหว่าง Total phenolic กับ Anti-glycation สำหรับประเทศไทยพบว่ามีการศึกษาแบบ *In vitro* anti-glycation เช่นกัน โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการต้านไกลเคชั่นระหว่าง Thai herbal teas กับ conventional teas⁵⁶ ดังนั้นการป้องกันการเกิด AGEs นอกจากการเลือกบริโภคอาหารที่มีแหล่งของสารประกอบ กลุ่มฟีนอลิกแล้ว ยังมีข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการบริโภคเพื่อลดการสร้าง AGEs โดยลดการบริโภคน้ำตาลเพื่อลดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) และหลีกเลี่ยงการได้รับ glycotxin จากอาหารโดยลดการบริโภคอาหารที่ปรุงโดยการทอด ย่าง ที่ใช้ไฟแรงโดยเฉพาะกับอาหารกลุ่มเนื้อสัตว์

บทสรุป

Advanced glycation end product (AGEs) เป็นสารประกอบที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพกับเซลล์ในร่างกาย ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ตามธรรมชาติจากกระบวนการแก่ของเซลล์และยังสามารถรับ AGEs ได้จากอาหารโดยเฉพาะอาหารในกลุ่มเนื้อสัตว์และมีไขมันสูงที่ผ่านการปรุงโดยใช้ความร้อน นอกจากนี้ในผู้ที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงก็จะทำให้เกิด AGEs ได้มากยิ่งขึ้น AGEs จะเหนี่ยวนำให้เกิด reactive oxygen species ผ่าน signal transduction pathways โดย AGEs จะจับกับ RAGE เกิดการกระตุ้น NF-KB ส่งผลกระตุ้นนิวเคลียสและเหนี่ยวนำให้เกิด transcription ของ proinflammatory genes ที่จะมีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน และเกิดโรคเรื้อรังอื่นๆ ตามมา ดังนั้นการป้องกันการเกิด AGEs ขึ้นในร่างกายต้องลดการบริโภคน้ำตาล รวมทั้ง

ปฏิบัติตามข้อแนะนำในการลดการเกิด dAGEs ที่
จะเกิดขึ้นระหว่างการปรุงอาหารก็ต้องปรุงอาหาร
โดยการนึ่ง ต้ม ใช้เวลาสั้นในการปรุงอาหารใช้
อุณหภูมิต่ำในการปรุงอาหาร และใช้กรดจาก
มะนาวหรือน้ำส้มสายชูในส่วนประกอบของอาหาร

เอกสารอ้างอิง

1. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47(2): 153-63.
2. Odjakova M, Popova E, Sharif MA, *et al.* Plant-derived agents with anti-glycation activity. In: Stefana P, ed. Glycosylation. Bulgaria: INTECH, Inc., 2012: 223-56.
3. Maillard LC. Action des acidesaminés sur lessucres: formation des mélanoidines par voieméthodique. *C R Acad Sci* 1912; 154: 66-8.
4. Kunkel HG, Wallenius G. New hemoglobin in normal adult blood. *Science* 1955; 122: 288.
5. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968; 22: 296-8.
6. Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic browning in vivo: possible process for aging of long-lived proteins. *Science* 1981; 211: 491-3.
7. Cerami A. Hypothesis: glucose as a mediator of aging. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 626-34.
8. Tessier FJ. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. *Pathol Biol* 2010; 58: 214-9.
9. Hodge JE. Dehydrated Foods, Chemistry of browning reactions in model systems. *J Agric Food Chem* 1953; 1: 928-43.
10. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984; 101: 527-37.
11. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. High-affinity-receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: A potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 5588-92.
12. Ahmed MU, Thorpe SR, Baynes JW. Identification of N epsilon-carboxymethyllysine as a degradation product of fructoselysine in glycated protein. *J Biol Chem* 1986; 261: 4889-94.
13. Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, *et al.* Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science* 1986; 232: 1629-32.
14. Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix: implication of pentoses in the aging process. *J Biol Chem* 1989; 264: 21597-602.

15. Dyer DG, Blackledge JA, Katz BM, *et al.* The Maillard reaction in vivo. *Z Ernahrungswiss* 1991; 30: 29-45.
16. Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, *et al.* Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem* 1992; 267(21): 14987-97.
17. Requena JR, Fu MX, Ahmed MU, *et al.* Lipoxidation products as biomarkers of oxidative damage to proteins during lipid peroxidation reactions. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 48-53.
18. Cerami C, Founds H, Nicholl I, *et al.* Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 13915-20.
19. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, *et al.* Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 6474-9.
20. Neglia CI, Cohen HJ, Garber AR, *et al.* ¹³C NMR investigation of non enzymatic glucosylation of protein. Model studies using RNase A. *J Biol Chem* 1983; 258(23): 14279-83.
21. Baynes JW, Thrope SR. Role of oxidative stress in diabetic complications a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1-9.
22. Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-DG in the glycation of proteins. *Biochem J* 1999; 344: 109-16.
23. Singh R, Barden A, Mori T, *et al.* Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-46.
24. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, *et al.* Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 10-37.
25. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, *et al.* Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 911-6.
26. Morgan PE, Dean RT, Davies MJ. Inactivation of cellular enzymes by carbonyls and protein-bound glycation/glycoxidation products. *Arch Biochem Biophys* 2002; 403: 259-69.
27. Hsieh CL, Yang MH, Chyau CC, *et al.* Kinetic analysis on the sensitivity of glucose- or glyoxal-induced LDL glycation to the inhibitory effect of Psidium guajava extract in a physiologic system. *Bio Syst* 2007; 88: 92-100.
28. Simm A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease. *J Proteomics* 2013; 92: 248-59.
29. Jacobson J, Lambert AJ, Portero-Otín M, *et al.* Biomarkers of aging in *Drosophila*. *Aging Cell* 2010; 9: 466-77.

30. Unoki H, Bujo H, Yamagishi S, *et al.* Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 236-44.
31. Unoki H, Yamagishi S. Advanced glycation end products and insulin resistance. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 987-9.
32. Lund T, Svindland A, Pepaj M, *et al.* Fibrin(ogen) may be an important target for methylglyoxal-derived AGE modification in elastic arteries of humans. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8: 284-94.
33. Kennedy DM, Skillen AW, Self CH. Glycation of monoclonal antibodies impairs their ability to bind antigen. *Clin Exp Immunol* 1994; 98:245-51.
34. Ahmad S, Moinuddin, Khan RH, *et al.* Physicochemical studies on glycation-induced structural changes in human IgG. *IUBMB Life* 2012; 64: 151-6.
35. Scivittaro V, Michael BG, and Miriam F. AGEs induce oxidative stress and activate protein kinase C- β_{II} in neonatal mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F676-83.
36. Wautier MP, Chappey O, Corda S, *et al.* Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E685-94.
37. Basta G, Lazzerini G, Del Turco S, *et al.* At least 2 distinct pathways generating reactive oxygen species mediate vascular cell adhesion molecule-1 induction by advanced glycation end products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 25: 1401-7.
38. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, *et al.* Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006. 114: 597-605.
39. Turco SD, Basta G. An update on advanced glycation end products and atherosclerosis. *Biofactors* 2012; 38: 266-74.
40. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414 (6865): 813-20.
41. Vlassara H, Cai W, Crandall J, *et al.* Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99 (24): 15596-601.
42. Takeuchi M, Yamagishi S. Involvement of toxic AGEs (TAGE) in the patho-genesis of diabetic vascular complications and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 16: 845-58.
43. Reddy VP, Beyaz A. Inhibitors of the Maillard reaction and AGE breakers as therapeutics for multiple diseases. *Drug Discov Today* 2006; 11: 646-54.

44. Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 3-21.
45. Stitt AW. The maillard reaction in eye diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 582-97.
46. Manzanaro S, Salva J, de la Fuente JA. Phenolic marine natural products as aldose reductase inhibitors. *J Nat Prod* 2006; 69: 1485-7.
47. Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): Pharmacological inhibition in diabetes. *Pathol Biol* 2006; 54: 405-19.
48. Lee GY, Jang DS, Lee YM, *et al.* Naphthopyrone glucosides from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation. *Arch Pharm Res* 2006; 29: 587-90.
49. Meng G, Zhu H, Yang S, *et al.* Attenuating effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on myocardial collagen cross-linking relates to advanced glycation end product and antioxidant enzymes in high-fat-diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Carbohydr Polym* 2011; 84: 180-5.
50. Sun Z, Liu J, Zeng X, *et al.* Astaxanthin is responsible for antiglycoxidative properties of microalga *Chlorella zofingiensis*. *Food Chem* 2011; 126: 1629-35.
51. Yazdanparast R, Ardestani A, Jamshidi S. Experimental diabetes treated with *Achillea santolina*: Effect on pancreatic oxidative parameters. *J Ethnopharmacol* 2007; 112: 13-8.
52. Wu JW, Hsieh CL, Wang HY, *et al.* Inhibitory effects of guava (*Psidium guajava* L.) leaf extracts and its active compounds on the glycation process of protein. *Food Chem* 2009; 113: 78-84.
53. Ho SC, Wu SP, Lin SM, *et al.* Comparison of anti-glycation capacities of several herbal infusions with that of green tea. *Food Chem* 2010; 122: 768-74.
54. Miroliaei M, Khazaei S, Moshkelgosha S, *et al.* Inhibitory effects of Lemon balm (*Melissa officinalis*, L.) extract on the formation of advanced glycation end products. *Food Chem* 2011; 129: 267-71.
55. Ramkissoon JS, Mahomoodally MF, Ahmed N, *et al.* Antioxidant and anti-glycation activities correlates with phenolic composition of tropical medicinal herbs. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 561-9.
56. Deetae P, Parichanon P, Trakunleewatthana P, *et al.* Antioxidant and anti-glycation properties of Thai herbal teas in comparison with conventional teas. *Food Chem* 2012; 133: 953-9.