



Zaawansowane produkty glikacji (AGEs) w żywieniu sportowym i żywności specjalnego przeznaczenia medycznego – przegląd

Advanced glycation end products (AGEs) in sports nutrition and foods for special medical purposes – a review

Beata Pastuszka^{1,A–F}✉, Agnieszka Nowak^{2,C,E–F}, Aleksandra Damasiewicz-Bodzek^{2,B,E–F}

¹ Centrum Badawczo-Wdrożeniowe Silesia-LabMed, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

² Katedra i Zakład Chemii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,

D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Pastuszka B, Nowak A, Damasiewicz-Bodzek A. Zaawansowane produkty glikacji (AGEs) w żywieniu sportowym i żywności specjalnego przeznaczenia medycznego – przegląd. Med Srodow.

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Zaawansowane produkty końcowe glikacji (AGEs) białek stanowią niejednorodną grupę związków powstających w wyniku reakcji nieenzymatycznych między cukrami redukującymi a grupami aminowymi białek lub wolnymi aminokwasami (reakcja Maillarda). Związki te tworzą się zarówno w organizmie człowieka, jak i w żywności poddawanej intensywnej obróbce termicznej. Nadmierna akumulacja AGEs wiąże się ze stresem oksydacyjnym, przewlekłym stanem zapalnym oraz zaburzeniami funkcji komórek, co może przyczyniać się do rozwoju wielu chorób przewlekłych, w tym cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz schorzeń neurodegeneracyjnych.

Opis stanu wiedzy. Obecnie zwraca się uwagę na obecność produktów końcowych zaawansowanej glikacji w wysoko przetworzonej żywności przeznaczonej dla określonych grup populacji. Odżywki białkowe dla sportowców oraz żywność specjalnego przeznaczenia medycznego (FSMP) często poddawane są takim procesom jak obróbka w wysokiej temperaturze, suszenie rozpyłowe czy sterylizacja, co może sprzyjać reakcji Maillarda i powstawaniu produktów glikacji.

Podsumowanie. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów powstawania AGEs, ich klasyfikacji, wpływu na organizm człowieka oraz metod ich oznaczania. Szczególną uwagę poświęcono obecności AGEs w żywności przeznaczonej dla sportowców oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, a także strategiom ograniczania ich powstawania podczas przetwarzania żywności i w diecie.

Słowa kluczowe

stres oksydacyjny, żywność przetworzona, reakcja Maillarda, żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, zaawansowane produkty glikacji

■ Abstract

Introduction and Objective. Advanced glycation end products (AGEs) of proteins constitute a heterogeneous group of compounds formed as a result of non-enzymatic reactions between reducing agents and the amino groups of proteins or free amino acids (the Maillard reaction). These compounds are formed both in the human body and in foods subjected to intense heat treatment. Excessive accumulation of AGEs is associated with oxidative stress, chronic inflammation, and impaired cellular function, which may contribute to the development of many chronic diseases, including diabetes, cardiovascular diseases, and neurodegenerative disorders.

Brief description of the state of knowledge. Currently, attention is being drawn to the presence of AGEs in highly processed food products intended for specific population groups. Protein supplements for athletes and foods for special medical purposes (FSMPs) are often subjected to processing methods, such as high-temperature treatment, spray drying, or sterilization, which may promote the Maillard reaction and the formation of glycation products.

Summary. The aim of this study is to present the current state of knowledge regarding the mechanisms of AGEs formation, their classification, their effects on the human body, and methods for their determination. Particular attention was paid to the presence of AGEs in foods intended for athletes and foods for special medical purposes, as well as to strategies for limiting their formation during food processing and in the diet.

Key words

oxidative stress, advanced glycation end products, foods for special medical purposes, the Maillard reaction, processed food

✉ Autor do korespondencji: Beata Pastuszka, Centrum Badawczo-Wdrożeniowe Silesia-LabMed, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, Polska
E-mail: beatag2308@gmail.com

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Zaawansowane produkty glikacji (AGEs, ang. *advanced glycation end products*) stanowią heterogenną grupę związków chemicznych powstających w wyniku nieenzymatycznych reakcji pomiędzy karbonyłowymi związkami redukującymi a nukleofilowymi grupami aminowymi [1]. Proces ten zachodzi spontanicznie w organizmie człowieka i stanowi element fizjologicznych przemian metabolicznych, jednak w określonych warunkach może prowadzić do nadmiernej kumulacji zmodyfikowanych makrocząsteczek w tkankach [2].

Proces powstawania AGEs jest wieloetapowy i obejmuje szereg reakcji nieenzymatycznych, określanych łącznie jako reakcja Maillarda, reakcja glikacji lub glikooksydacji [3–5]. W jego przebiegu wyróżnia się trzy główne etapy: wczesny, pośredni oraz zaawansowany [4, 5].

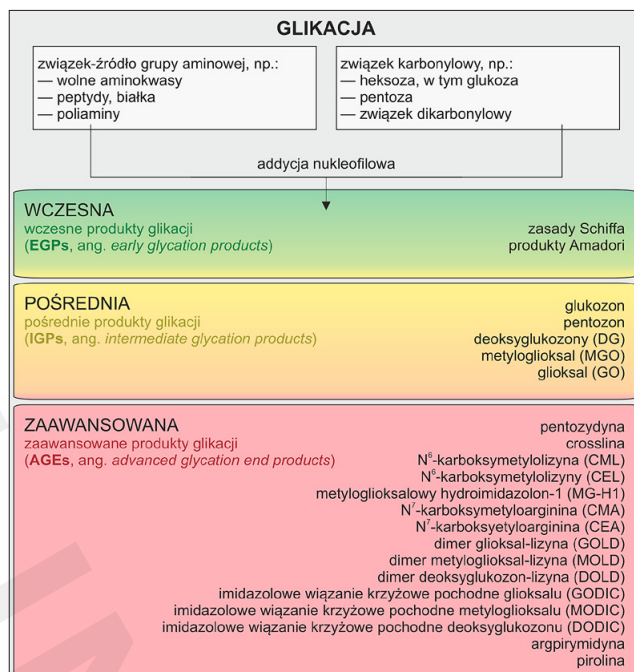
W etapie wczesnym dochodzi do addycji nukleofilowej grupy karbonylowej z grupą aminową, najczęściej reszt lizyny lub argininy, co prowadzi do powstania nietrwałych zasad Schiffa [3, 6]. Związki te ulegają następnie przegrupowaniu Amadoriego, w wyniku czego powstają bardziej stabilne produkty Amadoriego. Etap ten jest odwracalny i stanowi punkt wyjścia do dalszych przemian [3, 4, 6, 7].

Etap pośredni obejmuje degradację produktów Amadoriego oraz powstawanie wysoko reaktywnych związków karbonylowych, takich jak metyloglioksal (MGO), glioksal (GO) oraz 3-deoksyglukozon (3-DG) [3, 8]. Związki te odgrywają kluczową rolę jako prekursorzy AGEs i są odpowiedzialne za tzw. stres karbonylowy. Mogą one reagować z grupami aminowymi białek, co prowadzi do powstawania różnorodnych produktów glikacji, określanych m.in. jako GO-AGEs czy MGO-AGEs [9].

W etapie końcowym dochodzi do powstawania stabilnych, często nieodwracalnych struktur określanych jako zaawansowane produkty glikacji, w tym N^ε-karboksymetylolizyna (CML, ang. *N^ε-carboxymethyllysine*), N^ε-karboksyetylolizyna (CEL, ang. *N^ε-carboxyethyllysine*), pochodnych imidazolowych, np. metyloglioksalowego hydroimidazolonu-1 (MG-H1, ang. *methylglyoxal hydroimidazolone 1*), oraz struktur sieciujących, takich jak dimer glioksal-lizyna (GOLD, ang. *glyoxal-lysine dimer*), dimer deoksyglukozon-lizyna (DOLD, ang. *deoxyglucosone-lysine dimer*) i dimer metyloglioksal-lizyna (MOLD, ang. *methylglyoxal-lysine dimer*) [9–12]. Produkty te charakteryzują się wysoką stabilnością chemiczną, zdolnością do tworzenia adduktów białkowych oraz wiązań krzyżowych, co prowadzi do trwałych zmian właściwości strukturalnych i funkcjonalnych białek w tkankach [3, 8]. Etapy glikacji podsumowano na ryc. 1.

Akumulacja AGEs w organizmie została powiązana z licznymi procesami patologicznymi [2, 3, 6]. Mechanizmy ich działania obejmują zarówno bezpośrednią modyfikację struktury białek i innych makrocząsteczek biologicznych, jak i aktywację specyficznych receptorów komórkowych [3, 9]. Szczególne znaczenie przypisuje się receptorowi RAGE (ang. *receptor for advanced glycation end products*), którego aktywacja inicjuje kaskady sygnałowe prowadzące do nasilenia stresu oksydacyjnego oraz zwiększonej ekspresji mediatorów prozapalnych [6, 13].

AGEs mogą powstawać nie tylko endogennie, lecz także być dostarczane z pożywieniem [2]. Znaczne ich ilości występują w produktach poddawanych intensywnej obróbce termicznej, zwłaszcza podczas smażenia, pieczenia czy grillowania [11, 14]. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie



Rycina 1. Uproszczony schemat przedstawiający etapy glikacji białek prowadzącej do powstawania AGEs

obecnością tych związków w wysokoprzetworzonych produktach żywnościowych, w tym w produktach funkcjonalnych, takich jak odżywki dla sportowców oraz żywność specjalnego przeznaczenia medycznego [11, 15, 16].

Celem pracy jest przedstawienie zaawansowanych produktów glikacji i ich wpływ na organizm człowieka oraz omówienie AGEs w kontekście produktów spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego oraz odżywek dla sportowców.

STAN WIEDZY

Klasyfikacja zaawansowanych produktów glikacji (AGEs)

AGEs mogą być klasyfikowane według różnych kryteriów, w tym na podstawie ich struktury chemicznej, zdolności do fluorescencji, źródła pochodzenia, rodzaju prekursora uczestniczącego w ich powstawaniu oraz masy cząsteczkowej (tab. 2) [11].

Klasyfikacja strukturalna i właściwości fizykochemiczne zaawansowanych produktów glikacji (AGEs)

AGEs wykazują znaczną heterogeniczność strukturalną, dlatego ich klasyfikacja opiera się na właściwościach fizykochemicznych, takich jak zdolność do fluorescencji, oraz tworzeniu wiązań krzyżowych (sieciujących) pomiędzy cząsteczkami białek (tab. 2) [3, 9, 10]. Cechy te mają istotne znaczenie biologiczne, ponieważ determinują zarówno aktywność chemiczną AGEs, jak i ich wpływ na strukturę oraz funkcję białek [3, 9].

AGEs fluorescencyjne powstają w wyniku złożonych reakcji prowadzących do powstania układów sprzężonych elektronowo, co umożliwia emisję światła o określonej długości fali [3, 5]. Do tej grupy należą m.in. pentodilizyna, crosslina, AGE-XI, argipirymidyna oraz wesperlizyna A i C [9, 11].

Tabela 2. Właściwości produktów glikacji białek

Zdolność do fluorescencji	
Tak	Nie
pentodylizyna, crosslina, AGE-XI, wesperlizyna A i C, argipirymidyna	GOLD, MOLD, CML, CEL, GODIC, MODIC, pirolina oraz różne pochodne imidazolonowe
Zdolność do sieciowania	
Sieciujące	Niesieciujące
GOLD, GODIC, MOLD, MODIC, DOLD, DODIC pentodylizyna, crosslina, AGE-XI, wesperlizyna: A i C, pentozydina	CEL, CML, pirolina, argipirymidyna oraz różne pochodne imidazolonowe

Związki te są często wykorzystywane jako markery nasilenia procesów glikacji zachodzących w tkankach [11, 14].

Z kolei AGEs niefluorescencyjne, takie jak CML oraz CEL, są powszechnie stosowane jako markery ilościowe ze względu na ich stabilność i częstość występowania w organizmie oraz w żywności [10, 11, 17, 18].

Istotnym kryterium klasyfikacji AGEs jest również ich zdolność do tworzenia wiązań sieciujących. Związki takie jak GOLD oraz MOLD powstają w wyniku reakcji związków dikarbonylowych z resztami lizyny i prowadzą do trwałego usieciowania białek [12]. Podobne właściwości wykazują także GODIC i MODIC [11, 14]. Proces usieciowania skutkuje zmianą właściwości mechanicznych białek, zwiększeniem ich sztywności oraz zaburzeniem ich funkcji biologicznych [11, 14]. AGEs niesieciujące, mimo braku zdolności do tworzenia mostków międzycząsteczkowych, mogą wykazywać wysoką aktywność biologiczną, m.in. poprzez udział w reakcjach oksydacyjnych i interakcje z receptorami komórkowymi [3, 9, 10].

Klasyfikacja według prekursorów

Podział AGEs w zależności od rodzaju prekursorów umożliwia lepsze zrozumienie mechanizmów ich powstawania oraz właściwości chemicznych [3, 19]. W procesie tym kluczową rolę odgrywają zarówno cukry redukujące, jak i reaktywne pochodne karbonylowe [5, 8, 9].

AGEs pochodzące z glukozy powstają głównie w wyniku degradacji produktów Amadoriego i obejmują m.in. CML, CEL oraz pentozydinę [3, 20]. Pomimo stosunkowo niskiej reaktywności glukozy, jej wysokie stężenie w organizmie sprawia, że jest ona jednym z głównych substratów glikacji *in vivo* [3, 8].

Fruktoza wykazuje większą reaktywność chemiczną, co sprzyja szybszemu powstawaniu pośrednich produktów karbonylowych oraz intensyfikacji procesów glikacji [11, 19]. W konsekwencji prowadzi do zwiększonej produkcji AGEs, szczególnie w warunkach wysokiej podaży cukrów prostych [9, 21].

Szczególnie istotną rolę odgrywają reaktywne dikarbonyle, takie jak metyloglioksal (MGO), glioksal (GO) oraz 3-deoksyglukozon (3-DG), które powstają zarówno w procesach metabolicznych, jak i podczas obróbki żywności [22, 23]. Ich nadmierna akumulacja wiąże się z nasileniem stresu karbonylowego oraz rozwojem powikłań metabolicznych. Związki te stanowią bezpośrednie prekursory wielu AGEs, w tym MG-H1, CML, CEL, a także struktur sieciujących [22, 23].

Dodatkowo AGEs mogą powstawać w wyniku utleniania lipidów, co prowadzi do powstawania związków o właściwościach zbliżonych do klasycznych produktów glikacji

(ALEs, ang. *advanced lipoxidation end-products*), które często współwystępują z AGEs w żywności poddanej obróbce cieplnej [24]. Klasyfikację produktów glikacji ze względu na budowę chemiczną wynikającą ze źródeł substratów przedstawiono w tab. 3.

Tabela 3. Klasyfikacja produktów glikacji białek ze względu na budowę chemiczną

Budowa chemiczna	
Źródło substratu karbonylowego	Źródło substratu azotowego
Pochodne glukozy: CML, 3-DG, 3,4-dideoksyglukozono-3-en (3,4-DGE), pirolina	Pochodne lizyny: CML, CEL, pirolina, pentozydina, GOLD, MOLD, furozyna
Pochodne fruktozy: CEL	Pochodne argininy: MG-H1, argipirymidyna, pentozydina, CMA, CEA
Pochodne związków dikarbonylowych: MGO: tworzy MG-H1 (imidazolony) i argipirymidynę GO: tworzy CML 3-DG: DOLD, DODIC	

Klasyfikacja według masy cząsteczkowej

AGEs ze względu na masę cząsteczkową dzielą się na frakcje nisko- i wysokocząsteczkowe [3]. Różnice te mają istotne znaczenie dla biodostępności oraz działania biologicznego tych związków [3, 22, 24].

Niskocząsteczkowe AGEs (LMW-AGEs, ang. *low-molecular weight advanced glycation end products*) obejmują wolne produkty glikacji oraz związki związane z krótkimi peptydami o masie poniżej 12 kDa [9, 25]. Charakteryzują się one wysoką rozpuszczalnością oraz większą biodostępnością, co umożliwia ich wchłanianie w przewodzie pokarmowym i transport do krwiobiegu [3, 26].

Wysokocząsteczkowe AGEs (HMW-AGEs, ang. *high-molecular weight advanced glycation end products*) stanowią głównie białka zmodyfikowane w wyniku glikacji oraz struktury zawierające liczne wiązania krzyżowe [5, 27]. Ze względu na swoją wielkość są gorzej przyswajane, jednak wykazują większą tendencję do kumulacji w tkankach i mogą prowadzić do zaburzeń ich funkcji [3, 26]. Klasyfikację produktów glikacji białek ze względu na masę cząsteczkową przedstawiono w tab. 4.

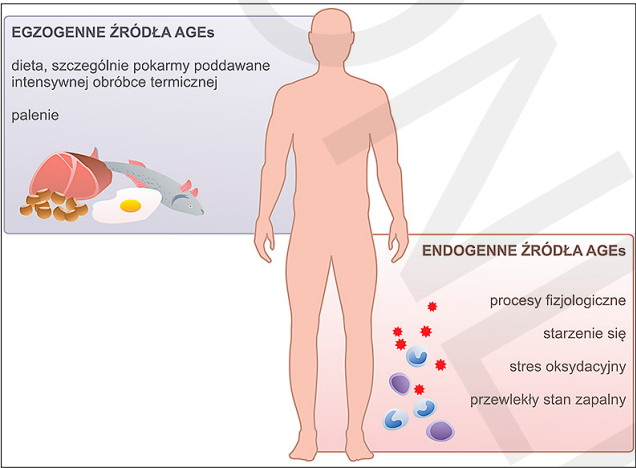
Tabela 4. Klasyfikacja produktów glikacji białek ze względu na masę cząsteczkową

Masa cząsteczkowa	
Niskocząsteczkowe AGEs (LMW-AGEs)	Wysokocząsteczkowe AGEs (HMW-AGEs)
wolne produkty glikacji lub związki związane z krótkimi peptydami, których masa cząsteczkowa jest niższa niż 12 kDa	białka o wysokiej masie cząsteczkowej zmodyfikowane w wyniku glikacji lub struktury zawierające liczne wiązania krzyżowe pomiędzy białkami

ŹRÓDŁA ZAAWANSOWANYCH PRODUKTÓW GLIKACJI (AGEs)

AGEs mogą powstawać zarówno endogenne, w wyniku reakcji zachodzących w organizmie, jak i egzogenne, głównie wraz z dietą oraz w następstwie ekspozycji na dym tytoniowy [13]. Powstawanie endogennych AGEs zachodzi zarówno

wewnątrz komórek, jak i w przestrzeni pozakomórkowej, a intensywność tego procesu zależy m.in. od wieku, dostępności substratów reakcji, nasilenia stresu oksydacyjnego oraz tempa metabolizmu białek [13, 28]. Źródła endogenne i egzogenne AGEs przedstawiono na ryc. 2.



Rycina 2. Endogenne i egzogenne źródła zaawansowanych produktów glikacji (AGEs)

Powstawanie AGEs w żywności jest w dużej mierze związane z warunkami jej przetwarzania, szczególnie z temperaturą, czasem ogrzewania, zawartością wody, pH oraz zastosowaną metodą obróbki [13, 15, 29]. Szczególnie intensywnie

AGEs tworzą się podczas obróbki w wysokiej temperaturze i przy niskiej wilgotności, dlatego ich zawartość może być większa w produktach smażonych, pieczonych, grillowanych i wysokoprzetworzonych niż w produktach przygotowywanych z wykorzystaniem wody lub pary [13, 22, 24].

Istotnym źródłem dAGEs mogą być produkty bogate w białko i tłuszcz, zwłaszcza jeżeli są poddawane intensywnej obróbce cieplnej [13, 22, 24]. Z punktu widzenia żywienia sportowego i żywności specjalnego przeznaczenia medycznego szczególnie znaczenie mogą mieć produkty wysokobiałkowe, preparaty doustne, produkty typu *ready-to-drink* oraz inne produkty, w których białka są poddawane procesom przetwarzania i ogrzewania [7, 30–33]. Ich potencjalne znaczenie jako źródła dAGEs należy jednak oceniać z uwzględnieniem rodzaju surowca, parametrów procesu technologicznego oraz zastosowanej metody analitycznej.

Występowanie wybranych AGEs w produktach spożywczych przedstawiono w tab. 5. Ponieważ występują różnice w metodach oznaczania oraz poszczególne badania skupiają się na oznaczeniach odmiennych produktów glikacji, wartości przedstawione w tabeli należy interpretować przede wszystkim w odniesieniu do zastosowanego markera, a nie jako uniwersalną zawartość „sumy AGEs”.

Końcowymi produktami glikacji w żywności są melano-idyny – wysokocząsteczkowe, brunatne polimery odpowiedzialne za charakterystyczny kolor, smak i aromat produktów takich jak pieczywo, kawa czy mięso pieczone [3, 5, 26]. Występowanie brunatnienia może pośrednio wskazywać na zwiększoną zawartość produktów glikacji w żywności [11, 26].

Tabela 5. Występowanie wybranych AGEs w produktach spożywczych

Grupa produktów spożywczych	Przykładowe produkty / warunki sprzyjające powstawaniu AGEs	Główne identyfikowane lub oznaczane markery AGEs	Najczęściej stosowane metody oznaczania	Piśmiennictwo
Tłuszcze i oleje	masło, margaryna, majonez; produkty poddawane ogrzewaniu i utlenianiu lipidów	CML, CEL oraz wybrane AGEs pochodzenia dicarbonylowego	LC-MS/MS, UPLC-MS/MS; metody immunochemiczne w starszych badaniach	[2, 11, 15, 26]
Mięso i produkty mięsne	wołowina, wieprzowina, drób; mięso grillowane, smażone i pieczone; bekon, kielbasy	CML, CEL, MG-H1 oraz AGEs pochodzące od gliksalu i metylogliksalu, m.in. GOLD, MOLD, GOLA/MOLA	HPLC-MS/MS, LC-MS/MS, UPLC-MS/MS, GC-MS	[11, 14, 15, 26, 43]
Sery i produkty mleczne	sery dojrzewające i topione, mleko, mleko w proszku, produkty mleczne poddane działaniu wysokiej temperatury	CML, CEL, MG-H1, pyrralina; w zależności od produktu również inne AGE	LC-MS/MS, UPLC-MS/MS, HPLC oraz ELISA	[2, 7, 11, 15, 43]
Orzechy i nasiona	orzechy i nasiona, szczególnie poddawane prażeniu	CML, CEL; inne AGEs mogą być obecne w zależności od warunków obróbki	HPLC-MS/MS, LC-MS/MS	[11, 15, 26]
Produkty jajeczne	jaja oraz produkty jajeczne poddawane smażeniu, pieczeniu i innym procesom cieplnym	CML, CEL, MG-H1 oraz inne produkty reakcji Maillarda	LC-MS/MS, UPLC-MS/MS	[11, 15, 26]
Produkty wysokoprzetworzone i typu fast food	frytki, produkty instant, gotowe dania, produkty smażone i intensywnie ogrzewane	CML, CEL, MG-H1, pyrralina oraz inne AGEs zależne od składu i warunków obróbki	LC-MS/MS, HPLC-MS/MS, UPLC-MS/MS; w części badań ELISA	[1, 2, 11, 15, 22, 43]
Produkty zbożowe i pieczywo	pieczywo, tosty, ciastka, herbatniki, płatki śniadaniowe; szczególnie produkty intensywnie wypiekane	CML, CEL, MG-H1, pyrralina	LC-MS/MS, UPLC-MS/MS, HPLC-MS/MS	[11, 15, 26, 43]
Rośliny strączkowe i produkty skrobiowe	fasola, soja, makaron oraz produkty z udziałem skrobi; zawartość zależna od składu i obróbki cieplnej	przede wszystkim CML i CEL; w niektórych badaniach również MG-H1 i inne AGE	LC-MS/MS, HPLC-MS/MS, UPLC-MS/MS	[11, 15, 26, 43]
Warzywa	ziemniaki i warzywa poddawane smażeniu, pieczeniu lub suszeniu; produkty o dużej zawartości wody wykazują zwykle niższą akumulację AGEs niż produkty intensywnie suszone/ogrzewane	głównie CML i CEL; zakres zależy od gatunku i sposobu obróbki	LC-MS/MS, HPLC-MS/MS, UPLC-MS/MS	[11, 15, 26]
Owoce	świeże owoce oraz produkty suszone i poddawane obróbce cieplnej	CML, CEL oraz inne produkty glikacji zależne od stopnia przetworzenia	LC-MS/MS, HPLC-MS/MS; inne metody instrumentalne	[11, 15, 26]
Mleko i mieszanki mleczne	mleko pasteryzowane, UHT, mleko w proszku, mieszanki dla niemowląt	CML, CEL, MG-H1, pyrralina oraz inne AGEs pochodzące z reakcji Maillarda	LC-MS/MS, UPLC-MS/MS, HPLC oraz ELISA	[7, 11, 15, 49]

Wysokotemperaturowa obróbka żywności jest powszechnie stosowana ze względu na bezpieczeństwo mikrobiologiczne oraz poprawę cech sensorycznych produktów [11, 26]. Jednocześnie może nasilić powstawanie wybranych produktów glikacji. Z kolei metody wykorzystujące niższą temperaturę i większą dostępność wody, takie jak gotowanie czy gotowanie na parze, zwykle ograniczają ich tworzenie [21, 37, 38].

Zawartość AGEs w organizmie jest zatem wynikiem wspólnego oddziaływania źródeł endogennych i egzogennych i czynników takich jak wiek, sposób odżywiania, metabolizm, stężenie glukozy i nasilenie stresu oksydacyjnego [13, 28]. W kontekście żywienia sportowego oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego (FSMP, ang. *food for special medical purposes*) szczególnego znaczenia nabiera ocena nie tylko samej zawartości białka w produkcie, ale również rodzaju surowca i warunków jego przetwarzania, które mogą wpływać na powstawanie określonych produktów glikacji.

Należy podkreślić, że, w odróżnieniu od żywności konwencjonalnej, liczba badań dotyczących zawartości AGEs w produktach żywienia sportowego, FSMP i mleku modyfikowanym jest nadal ograniczona, a większość dostępnych danych odnosi się do wybranych markerów glikacji, takich jak CML, CEL czy MG-H1 [7, 12, 30, 31, 36].

TECHNIKI WYKRYWANIA ZAAWANSOWANYCH PRODUKTÓW GLIKACJI (AGEs)

W badaniach nad fizjologią i patologią człowieka najczęściej analizowana jest ogólna pula AGEs bądź wybrane związki należące do AGEs – przede wszystkim pentozydyna, CML, CEL oraz MG-H1 [3, 25]. Ze względu na ich istotną rolę w patogenezie licznych chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego, przewlekłe stany zapalne, niewydolność nerek, czy w procesach starzenia opracowanie wiarygodnych metod ich oznaczania stało się jednym z ważniejszych kierunków współczesnych badań w dziedzinie biochemii klinicznej i metaboliki [6, 13].

Do oznaczania zawartości AGEs w żywności oraz w materiale biologicznym stosuje się głównie metody instrumentalne oraz immunochemiczne [9, 11]. Dokładne oznaczanie ilościowe produktów glikacji stanowi jednak znaczne wyzwanie analityczne ze względu na dużą różnorodność strukturalną tych związków oraz złożoność matryc biologicznych [9, 15].

Za najbardziej precyzyjne narzędzia uznaje się obecnie zaawansowane techniki chromatograficzne sprzężone ze spektrometrią mas, szczególnie w połączeniu ze stosowaniem izotopowo znakowanych standardów wewnętrznych [15, 23, 25]. Wysoką czułość i selektywność zapewniają przede wszystkim metody oparte na chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS, ang. *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*), wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (HPLC/MS, ang. *high-performance liquid chromatography-mass spectrometry*) oraz chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS, ang. *gas chromatography-mass spectrometry*) [15, 26, 29].

Metoda LC-MS/MS umożliwia jednocześnie oznaczenie wielu związków i ich prekursorów podczas jednej analizy, w tym takich markerów jak CML, CEL, MG-H1 i G-H1 (ang. *glyoxal derived hydroimidazolone-1*) [7, 9]. Technika ta

charakteryzuje się bardzo wysoką specyficznością strukturalną, dużą czułością analityczną oraz możliwością analizy złożonych próbek biologicznych, takich jak osocze, moczu, tkanki czy produkty żywnościowe [15, 25]. Dodatkową zaletą LC-MS/MS jest możliwość rozróżniania pojedynczych struktur chemicznych oraz wysoka powtarzalność wyników, szczególnie przy zastosowaniu izotopowo znakowanych standardów [15, 29]. Ograniczeniem tej metody pozostają wysokie koszty aparatury, złożoność procesu przygotowania próbek oraz ograniczona dostępność wyspecjalizowanych laboratoriów. Mimo tych ograniczeń LC-MS/MS uznawana jest za złoty standard w badaniach naukowych nad AGEs i znajduje coraz szersze zastosowanie także w diagnostyce klinicznej [15, 29].

Nieco mniejszą specyficzność wykazuje wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją fluorescencyjną (HPLC-FLD), która nadal pozostaje szeroko stosowaną metodą oznaczania AGEs wykazujących właściwości fluorescencyjne [11, 25]. Technika ta umożliwia przede wszystkim detekcję pentozydyny oraz MG-H1, których struktury wykazują intensywną fluorescencję [11, 25]. Zaletą HPLC-FLD jest stosunkowo niski koszt analizy, większa dostępność aparatury oraz krótszy czas oznaczeń [15, 25]. Istotnym ograniczeniem tej metody jest jednak brak możliwości oznaczania AGEs niewykazujących fluorescencji, takich jak CML czy CEL, co znacząco ogranicza zakres analizowanych związków [9, 25].

Rzadziej stosowaną techniką jest chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas (GC-MS), co wynika głównie z konieczności wcześniejszej derywatywacji analizowanych związków [11, 15]. Metoda ta pozwala na oznaczanie wybranych AGEs, w szczególności CML i CEL, a także ich prekursorów karbonylowych [9, 15, 25]. GC-MS charakteryzuje się wysoką rozdzielczością i specyficznością analityczną, jednak większa pracochłonność oraz dłuższy czas analizy powodują, że technika ta znajduje zastosowanie głównie w badaniach eksperymentalnych oraz analizach składu żywności [9, 15, 25].

Szczególnie istotną rolę w badaniach klinicznych i populacyjnych odgrywają testy immunoenzymatyczne ELISA (ang. *enzyme linked immunosorbent assay*), które umożliwiają szybkie i stosunkowo niedrogo oznaczanie AGEs [10, 25]. Dostępne zestawy diagnostyczne pozwalają najczęściej na oznaczanie całkowitej zawartości AGEs, CML, CEL lub MG-H1, w zależności od specyficzności zastosowanych przeciwciał [10, 25]. Należy jednak podkreślić, że jedną z głównych wad tej metody jest znaczna zmienność wyników pomiędzy zestawami różnych producentów oraz ograniczona zdolność do selektywnego rozróżniania poszczególnych struktur chemicznych AGEs, co utrudnia bezpośrednie porównywanie wyników różnych badań [10, 25].

W praktyce klinicznej coraz większe znaczenie zyskują również metody nieinwazyjne, takie jak pomiar autofluorescencji skóry (SAF, ang. *skin autofluorescence*) [25, 39]. Technika ta umożliwia ocenę kumulacji fluorescencyjnych AGEs w białkach, zwłaszcza w kolagenie skóry właściwej [17, 35, 39]. Urządzenia wykorzystujące tę metodę emitują światło o określonej długości fali i rejestrują intensywność fluorescencji, co pozwala oszacować długoterminową ekspozycję tkanek na procesy glikacji [6, 13, 25]. Metoda SAF znajduje zastosowanie m.in. w ocenie ryzyka powikłań cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych oraz przewlekłych stanów zapalnych [13, 27]. Jej ograniczeniem jest jednak brak możliwości identyfikacji konkretnych AGEs oraz potencjalny wpływ pigmentacji skóry na uzyskany wynik [10, 25].

W technologii żywności stosuje się również niespecyficzne metody spektrofotometryczne, oparte na pomiarze absorpcji produktów reakcji Maillarda w zakresie długości fal 280–420 nm [15, 26]. Techniki te umożliwiają ocenę ogólnego stopnia brunatnienia produktów poddanych obróbce cieplnej, jednak nie pozwalają na ilościowe oznaczanie poszczególnych związków z grupy AGEs [11, 15]. Znajdują one zastosowanie przede wszystkim w badaniach nad wpływem procesów technologicznych na jakość żywności oraz zawartość produktów glikacji w diecie [15, 26].

Metody oznaczania AGEs stosowane są w szerokim zakresie badań klinicznych i eksperymentalnych [25, 40]. W medycynie związki te wykorzystywane są jako biomarkery powikłań cukrzycy, przewlekłych chorób nerek, procesów zapalnych oraz starzenia [6, 19, 40]. W technologii żywności pozwalają ocenić wpływ temperatury, czasu obróbki oraz składu surowców na powstawanie AGEs w produktach spożywczych [15, 26]. W badaniach podstawowych metody oznaczania AGEs umożliwiają analizę mechanizmów glikacji, identyfikację modyfikacji strukturalnych białek oraz ocenę skuteczności związków hamujących powstawanie AGEs lub ich prekursorów karbonylowych [3, 9, 41].

Podsumowując, dostępne obecnie metody oznaczania AGEs różnią się zakresem wykrywanych związków, poziomem specyficzności oraz wymaganiami technicznymi [15, 25, 26]. Najwyższą dokładność zapewnia LC-MS/MS, natomiast metody fluorescencyjne i immunochemiczne stanowią wartościowe narzędzia uzupełniające, umożliwiając wykorzystanie biomarkerów glikacji w badaniach epidemiologicznych, klinicznych oraz technologicznych. Wybór odpowiedniej metody zależy przede wszystkim od celu badania, wymaganej czułości analitycznej oraz dostępności aparatury [15, 25, 26].

ZNACZENIE BIOLOGICZNE AGES I ICH POTENCJALNE SKUTKI ZDROWOTNE

Akumulacja AGEs w organizmie jest związana z przewlekłym stresem oksydacyjnym, aktywacją procesów zapalnych oraz modyfikacją struktury i funkcji białek [3, 6, 13, 40, 42]. AGEs mogą działać zarówno poprzez bezpośrednią modyfikację białek, lipidów i innych składników komórkowych, jak i poprzez aktywację receptorów, przede wszystkim receptora dla zaawansowanych produktów glikacji (RAGE) [6, 13, 40, 42, 45]. Szczególne znaczenie ma interakcja AGEs–RAGE, która może zwiększać wytwarzanie reaktywnych form tlenu oraz aktywować szlaki sygnałowe związane z odpowiedzią zapalną. Jednym z kluczowych elementów tego mechanizmu jest aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, prowadząca do zwiększonej ekspresji mediatorów prozapalnych i utrwalania odpowiedzi zapalnej [42, 45].

AGEs mogą również bezpośrednio zmieniać właściwości białek poprzez tworzenie nieodwracalnych modyfikacji i wiązań krzyżowych. Proces ten jest szczególnie istotny w przypadku białek o długim okresie półtrwania, takich jak kolagen i elastyna. Ich glikacja może zmniejszać elastyczność tkanek i zwiększać ich sztywność, co wiąże się m.in. ze zmianami zachodzącymi podczas starzenia oraz w przebiegu cukrzycy [12, 17, 27, 34, 39].

AGEs a cukrzyca

Cukrzyca jest jednym z najlepiej poznanych stanów związanych ze zwiększoną akumulacją AGEs. Przewlekła hiperglikemia zwiększa dostępność substratów dla reakcji glikacji, a towarzyszący jej stres oksydacyjny dodatkowo sprzyja powstawaniu AGEs i ich prekursorów [23, 40, 46]. Szczególne znaczenie ma metyloglioksal (MGO), reaktywny metabolit powstający m.in. w przebiegu glikolizy, który może powodować modyfikację argininy i powstawanie MGO-pochodnych AGEs [8, 40].

W cukrzycy AGEs uczestniczą w mechanizmach uszkodzenia śródbłonna, macierzy pozakomórkowej oraz komórek nerek i nerwów. Aktywacja osi AGE–RAGE zwiększa stres oksydacyjny i aktywuje szlaki MAPK oraz NF- κ B, co sprzyja ekspresji mediatorów prozapalnych i prozakrzepowych [40, 45, 46]. Mechanizmy te mogą przyczyniać się do rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, w tym zmian naczyniowych, nefropatii i neuropatii. Dane dotyczące związku AGEs z cukrzycą są jednak w dużej mierze związane z endogenną akumulacją AGEs w warunkach hiperglikemii, dlatego mechanizmów tych nie należy bezpośrednio łączyć ze skutkami spożycia dAGEs.

AGEs a choroby nerek

Nerki odgrywają istotną rolę w metabolizmie i eliminacji części krążących produktów glikacji, dlatego przewlekła choroba nerek może sprzyjać ich akumulacji [4, 19]. Jednocześnie AGEs mogą oddziaływać na komórki nerkowe poprzez zwiększenie stresu oksydacyjnego i aktywację szlaków zapalnych oraz profibrotycznych. Szczególne znaczenie przypisuje się ich wpływowi na komórki śródbłonna, mezangium i nabłonka kanalików nerkowych, a mianowicie na skutek ich działania może dojść do uszkodzenia bariery naczyniowej, zaburzeń funkcji nerek i procesów włóknienia [4, 19].

W ten sposób może powstawać mechanizm błędnego koła: upośledzona funkcja nerek ogranicza usuwanie niektórych produktów glikacji, prowadząc do ich dalszej akumulacji, natomiast zwiększone stężenie AGEs może dodatkowo nasilać stres oksydacyjny i uszkodzenie tkanki nerkowej [4, 19]. Należy jednak rozróżnić zależności obserwowane w przewlekłej chorobie nerek od bezpośredniego wpływu AGEs pochodzących z żywności.

AGEs a układ sercowo-naczyniowy

W układzie sercowo-naczyniowym AGEs oddziałują zarówno na komórki, jak i na składniki macierzy pozakomórkowej. Tworzenie wiązań krzyżowych w kolagenie i elastynie może zwiększać sztywność ścian naczyń, natomiast modyfikacja białek macierzy i lipoprotein może zaburzać prawidłowe funkcjonowanie śródbłonna [27]. Interakcja AGEs z RAGE w komórkach śródbłonna i mięśniach gładkich naczyń może dodatkowo zwiększać produkcję reaktywnych form tlenu oraz aktywować NF- κ B i inne szlaki prozapalne [40, 42, 45].

Konsekwencją może być nasilenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych i mediatorów zapalnych, pogorszenie biodostępności tlenu azotu oraz zwiększenie sztywności naczyń [27, 40]. Mechanizmy te są szczególnie istotne w cukrzycy, w której zwiększona akumulacja AGEs współwystępuje z hiperglikemią, stresem oksydacyjnym i przewlekłym stanem zapalnym. Dane te wskazują na istotny udział AGEs w patogenezie zmian naczyniowych, jednak nie pozwalają na proste określenie ryzyka sercowo-naczyniowego wyłącznie na podstawie ilości dAGEs w diecie.

AGEs a układ nerwowy i starzenie

AGEs mogą kumulować się w białkach o długim okresie życia, przy czym proces ten nasila się wraz z wiekiem [39, 42]. W tkance nerwowej znaczenie ma zarówno bezpośrednia modyfikacja białek, jak i aktywacja RAGE w komórkach układu nerwowego. Opisano udział osi AGE–RAGE w nasilaniu stresu oksydacyjnego i odpowiedzi zapalnej oraz w zaburzeniach funkcji bariery krew–mózg [38, 42].

Glikacja może również zmieniać właściwości białek uczestniczących w utrzymaniu prawidłowej struktury komórek nerwowych. W badaniach dotyczących chorób neurodegeneracyjnych zwracano uwagę na związek AGEs z modyfikacją i agregacją niektórych białek, w tym białek związanych z patogenezą choroby Alzheimera i innych zaburzeń neurodegeneracyjnych [38, 42]. Zależności te są jednak złożone, a AGEs należy traktować jako jeden z wielu czynników związanych ze starzeniem i neurodegeneracją.

AGEs a przewód pokarmowy i mikrobiota jelitowa

Znaczenie dietetycznych AGEs nie ogranicza się do ich wchłaniania i potencjalnego oddziaływania ogólnoustrojowego. Część dAGEs nie jest całkowicie trawiona ani wchłaniana w jelicie cienkim i może docierać do jelita grubego, gdzie pozostaje w kontakcie z mikrobiotą jelitową [28]. Stopień degradacji AGEs zależy m.in. od ich struktury. Wykazano, że mikrobiota jelitowa może wykorzystywać niektóre niskocząsteczkowe produkty glikacji, podczas gdy bardziej złożone struktury są znacznie trudniej degradowane. Procesy te mogą wpływać na powstawanie metabolitów bakteryjnych, w tym krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) [28].

Dane eksperymentalne wskazują również, że pożywienie bogate w dAGEs może zmieniać skład i funkcjonowanie mikrobioty. W badaniach na zwierzętach, którym zapewniono taką dietę, obserwowano m.in. zmniejszenie udziału bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oraz zmiany różnorodności mikrobioty, natomiast warto mieć na uwadze, że wyniki badań *in vitro* i badań na zwierzętach nie są całkowicie spójne [28]. Wykazano również, że wpływ dAGEs na mikrobiotę zależy od rodzaju produktu spożywczego oraz zastosowanej do przyrządzenia potrawy obróbki cieplnej, co wskazuje, iż znaczenie może mieć nie tylko sama ilość AGEs, ale również matryca żywności i pozostałe składniki diety [28].

Dla potencjalnego działania dAGEs istotna jest również bariera jelitowa. W modelach zwierzęcych dieta o wysokiej zawartości dAGEs wiązała się ze zmianami ekspresji białek połączeń ścisłych, m.in. okludyny i ZO-1, oraz ze zwiększeniem przepuszczalności jelita [28]. W badaniach dotyczących chorób zapalnych jelit opisywano ponadto zwiększoną ekspresję RAGE w zmienionej zapalnie błonie śluzowej oraz zależność pomiędzy sygnalizacją RAGE i aktywacją odpowiedzi zapalnej [28].

Jednocześnie należy podkreślić, że dowody dotyczące wpływu dAGEs na mikrobiotę u ludzi są nadal ograniczone. Wyniki dostępnych badań wskazują na możliwość modyfikowania składu mikrobioty, metabolizmu bakteryjnego i funkcji bariery jelitowej, ale zależności te mogą być silnie modyfikowane przez rodzaj żywności, sposób jej przygotowania, całokształt diety oraz indywidualne cechy konsumenta [28].

Znaczenie AGEs w kontekście żywienia sportowego i FSMP

Z punktu widzenia żywienia sportowego oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego znaczenie AGEs należy rozpatrywać przede wszystkim w kontekście długotrwałej ekspozycji, rodzaju produktu i technologii jego wytwarzania. Produkty wysokobiałkowe mogą zawierać zwiększone ilości produktów reakcji Maillarda, szczególnie jeżeli podczas ich produkcji stosuje się intensywną obróbkę cieplną. Nie oznacza to jednak, że każdy produkt wysokobiałkowy lub FSMP stanowi istotne źródło AGEs o szkodliwym działaniu. Znaczenie biologiczne zależy od rodzaju obecnych w nim związków, ich biodostępności, stopnia trawienia oraz interakcji z przewodem pokarmowym i mikrobiotą [28].

Należy również podkreślić, że większość najlepiej udokumentowanych zależności między AGEs a chorobami przewlekłymi dotyczy endogennych AGEs i stanów takich jak hiperglikemia, starzenie czy przewlekła choroba nerek, podczas gdy dowody dotyczące bezpośredniego wpływu dAGEs na występowanie konkretnych chorób u ludzi są bardziej ograniczone. Obecność AGEs w żywności nie oznacza zatem automatycznie wystąpienia określonego efektu chorobowego u konsumenta. Konieczne jest uwzględnienie dawki, biodostępności, rodzaju AGEs, sposobu przygotowania produktu oraz całokształtu diety.

ELIMINACJA I STRATEGIE OBRONY PRZED AGES

Jednym z podstawowych sposobów ograniczenia akumulacji AGEs jest hamowanie procesu glikacji [3, 13, 41]. Istotną rolę odgrywają tu związki o właściwościach przeciwutleniających i antyglikacyjnych, takie jak witamina C, witamina E oraz polifenole roślinne, które neutralizują wolne rodniki i wychwytyują reaktywne związki karbonylowe [41, 47].

Kluczowe znaczenie ma również kontrola glikemii, ponieważ przewlekła hiperglikemia nasila reakcje glikacji, szczególnie u pacjentów z cukrzycą [13, 45]. Odpowiednia farmakoterapia oraz regularna aktywność fizyczna stabilizują stężenie glukozy we krwi, ograniczając tempo powstawania AGEs [13, 30].

Znaczący wpływ na zmniejszenie akumulacji AGEs ma także sposób żywienia. Ograniczenie spożycia żywności wysokoprzetworzonej oraz produktów bogatych w cukry proste zmniejsza podaż AGEs i ich prekursorów [22, 24]. Dieta o niskiej zawartości AGEs może obniżać stężenie markerów zapalnych, poprawiać wrażliwość insulinową oraz działać korzystnie na parametry metaboliczne organizmu [21, 24].

W profilaktyce i terapii badane są również związki syntetyczne modulujące metabolizm AGEs [13, 42]. Aminoguanidyna wiąże reaktywne aldehydy i ketony będące prekursorami glikacji, natomiast tiazolidynodiony pośrednio ograniczają ten proces poprzez poprawę wrażliwości tkanek na insulinę [30, 42]. Analizowane są także inhibitory receptora RAGE, takie jak sorbinil, FPS-ZM1 czy fluorofenidon, wykazujące działanie ochronne wobec różnych narządów [30, 45].

Istotne znaczenie przypisuje się także naturalnym substancjom roślinnym [44]. Kwercetyna, kurkumina, resweratrol oraz polifenole zielonej herbaty, a zwłaszcza galusan epigallocatechiny (EGCG, ang. *epigallocatechin gallate*), hamują powstawanie AGEs, zmniejszają stres oksydacyjny i modulują reakcję zapalną [13, 41, 47]. Zaobserwowano również, że

podobne właściwości mają liczne ekstrakty roślinne, m.in. z jagód goji, fig czy *Schizonepeta tenuifolia* [41, 47].

AGES W ŻYWIENIU SPORTOWYM I ŻYWNOCI SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA MEDYCZNEGO

Produkty żywienia sportowego oraz żywność specjalnego przeznaczenia medycznego stanowią szczególne grupy produktów, których skład oraz proces technologiczny są podporządkowane określonym potrzebom żywieniowym. W przeciwieństwie do żywności ogólnego przeznaczenia, produkty te często cechuje wysoka zawartość białka, cukrów lub innych składników odżywczych, a do ich wytwarzania stosowane są procesy umożliwiające uzyskanie odpowiedniej ich trwałości, bezpieczeństwa mikrobiologicznego i stabilności podczas przechowywania [11, 15, 48]. Z tego względu mogą stanowić istotną matrycę dla zachodzenia reakcji Maillarda i powstawania końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGEs).

Odżywki białkowe i produkty wysokobiałkowe

Jedną z najważniejszych kategorii produktów żywienia sportowego są odżywki białkowe, obejmujące koncentraty i izolaty białek serwatkowych, kazeinę, hydrolizaty białkowe oraz produkty wieloskładnikowe. Ich skład stwarza potencjalne warunki do powstawania produktów glikacji, ponieważ zawierają one jednocześnie wysokie stężenia białka, w tym aminokwasów posiadających reaktywne grupy aminowe, oraz węglowodanów lub innych składników mogących uczestniczyć w reakcji Maillarda [3, 11, 26]. Szczególne znaczenie ma dostępność reszt lizyny, której modyfikacja w wyniku glikacji może prowadzić m.in. do powstawania CML i CEL [11, 15].

Ryzyko powstawania AGEs w odżywkach białkowych zależy jednak nie tylko od samego składu produktu, ale również od sposobu jego wytwarzania. Procesy takie jak suszenie rozpyłowe, ogrzewanie, aglomeracja, ekstruzja oraz długotrwałe przechowywanie mogą sprzyjać powstawaniu reaktywnych związków karbonylowych i kolejnych produktów reakcji Maillarda [11, 15, 26]. Znaczenie ma również aktywność wody, temperatura oraz czas trwania procesu. W warunkach ograniczonej zawartości wody reakcje glikacji mogą zachodzić intensywnie, mimo że produkt nie zawiera dużej ilości wolnej wody [3, 11, 26].

Dane dotyczące bezpośredniej zawartości poszczególnych AGEs w komercyjnych odżywkach białkowych są jednak nadal ograniczone. Dostępne badania najczęściej dotyczą produktów mlecznych, mleka w proszku, preparatów dla niemowląt oraz modeli technologicznych, a rzadziej – szerokiego spektrum suplementów stosowanych przez sportowców [7, 11, 15].

Produkty typu RTD, ang. *ready-to-drink* i preparaty *recovery*

Szczególną kategorię stanowią produkty typu *ready-to-drink*, do których zalicza się m.in. wysokobiałkowe napoje mleczne i preparaty przeznaczone do spożycia po wysiłku. Inaczej niż w przypadku produktów w postaci proszku, wymagają one zastosowania procesów zapewniających bezpieczeństwo mikrobiologiczne produktów i odpowiednią ich trwałość, takich jak pasteryzacja, obróbka UHT lub sterylizacja. Obróbka cieplna w obecności białek i cukrów redukujących może nasilać reakcję glikacji oraz prowadzić do powstawania zaawansowanych produktów glikacji [11, 15, 26].

Z analitycznego punktu widzenia istotne jest, że w takich produktach zmiana barwy i nasilenia fluorescencji nie oznacza zmiany w całkowitej zawartości AGEs. Współczesne metody analityczne umożliwiają oznaczanie konkretnych związków, takich jak CML, CEL czy MG-H1, przede wszystkim z wykorzystaniem technik LC-MS/MS lub UPLC-MS/MS [11, 15]. Wyniki uzyskane za pomocą różnych metod nie są jednak bezpośrednio porównywalne, ponieważ przy użyciu poszczególnych procedur można oznaczać różne klasy produktów glikacji [11, 15].

W przypadku produktów RTD istotny jest zatem kompromis pomiędzy bezpieczeństwem mikrobiologicznym a zmianami chemicznymi zachodzącymi podczas obróbki cieplnej. Zastosowanie wysokiej temperatury przez krótki czas może ograniczać czas ekspozycji składników na warunki sprzyjające reakcji Maillarda, natomiast intensywność i czas obróbki, skład produktu oraz późniejsze warunki przechowywania mogą wpływać na końcowy profil produktów glikacji [15, 26].

Batony proteinowe i produkty wieloskładnikowe

Odminną grupę stanowią batony proteinowe, produkty typu *energy bar* oraz preparaty zawierające jednocześnie białka mleczne lub roślinne, syropy glukozowe, maltodekstryny, cukry, tłuszcze i dodatki smakowe. Z technologicznego punktu widzenia są to matryce szczególnie interesujące w kontekście powstawania AGEs, ponieważ zawierają wiele składników uczestniczących w reakcji Maillarda [11, 15, 26].

Wysoka temperatura stosowana podczas pieczenia lub innych etapów obróbki może sprzyjać powstawaniu GO, MGO, 3-DG, które uczestniczą w kolejnych etapach glikacji białek [8, 14]. W przypadku produktów zawierających białka mleczne szczególne znaczenie ma dostępność reszt lizyny, natomiast obecność cukrów redukujących może zwiększać potencjał glikacyjny matrycy [11, 26].

Należy jednak podkreślić, że samo występowanie warunków sprzyjających reakcji Maillarda nie oznacza automatycznie wysokiej zawartości określonego produktu glikacji w produkcie końcowym. Rzeczywiste stężenie poszczególnych markerów zależy od receptury, temperatury, czasu procesu, aktywności wody oraz warunków przechowywania. Dlatego w przypadku batonów proteinowych bardziej uzasadnione jest oznaczanie konkretnych markerów, takich jak CML, CEL lub MG-H1, niż posługiwanie się niespecyficznym parametrem „AGEs ogółem” [11, 15].

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego i doustne suplementy odżywcze

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego obejmuje m.in. doustne suplementy odżywcze (ONS, ang. *oral nutritional supplements*), preparaty do żywienia enteralnego oraz produkty przeznaczone dla pacjentów o zwiększonym zapotrzebowaniu na białko i energię. W zależności od przeznaczenia mogą one zawierać białka mleczne lub roślinne, hydrolizaty białkowe, węglowodany, tłuszcze oraz składniki mineralne i witaminy [11, 19].

W tej grupie szczególne znaczenie ma wysoka gęstość odżywcza produktu. Z jednej strony pozwala ona dostarczyć dużą ilość energii i białka w stosunkowo niewielkiej objętości, z drugiej natomiast powoduje obecność w jednej matrycy znacznych ilości białek i węglowodanów, które mogą uczestniczyć w reakcjach Maillarda [11, 15]. Potencjalne powstawanie AGEs jest dodatkowo uzależnione od sposobu

przygotowania produktu, zastosowanej obróbki cieplnej oraz warunków przechowywania.

Szczególnie dobrze udokumentowanym przykładem są preparaty mleczne i produkty w proszku. Wykazano w nich obecność różnych produktów glikacji, w tym CML, CEL oraz innych markerów reakcji Maillarda, przy czym ich stężenie zależy od składu surowcowego i warunków technologicznych [7, 11, 49]. Wyniki te są istotne również dla produktów medycznych zawierających białka mleczne, jednak należy zachować ostrożność przy ekstrapolowaniu danych z mieszanek dla niemowląt na wszystkie preparaty medyczne, ponieważ różnią się one recepturą i technologią produkcji.

Preparaty pediatryczne i produkty w proszku

Szczególnie wartościowych danych dostarczają badania preparatów mlecznych dla niemowląt, które mogą stanowić model produktów wysokobiałkowych, i produktów w proszku poddawanych intensywnym procesom technologicznym. Damasiewicz-Bodzek i wsp. [7] zastosowali technikę LC-Orbitrap-MS/MS do analizy wybranych produktów glikacji w mieszkach dla niemowląt, co pokazuje możliwość jednoczesnej identyfikacji wielu związków powstających podczas przetwarzania i przechowywania tych produktów.

Znaczenie technologii produkcji potwierdzają również badania dotyczące suszenia rozpyłowego preparatów mlecznych. Proces suszenia oraz późniejsze przechowywanie tych preparatów mogą wpływać na intensywność reakcji Maillarda i akumulację produktów glikacji [7, 49]. Jednocześnie nie wszystkie modyfikacje technologiczne prowadzą do zwiększenia poziomu AGEs. W badaniach nad technologią przygotowania produktów w proszku wykazano, że zmiana sposobu mieszania składników oraz zmiana parametrów procesu może ograniczać powstawanie produktów glikacji [32, 33, 49].

W kontekście żywności specjalnego przeznaczenia medycznego dane te wskazują, że ocena potencjału glikacyjnego produktu powinna uwzględniać cały proces technologiczny, a nie jedynie jego skład deklarowany na etykiecie.

Znaczenie AGEs dla wartości odżywczej produktów wysokobiałkowych

Glikacja białek może wpływać nie tylko na powstawanie określonych AGE, ale również na właściwości odżywcze i technologiczne produktu. Modyfikacja reszt lizyny może zmniejszać dostępność tego aminokwasu, natomiast bardziej zaawansowane etapy reakcji Maillarda mogą prowadzić do zmian struktury białek, w tym ich agregacji i sieciowania [11, 12, 22, 24, 26].

Zmiany te mogą wpływać na podatność białek na trawienie oraz na dostępność wybranych aminokwasów. Znaczenie tego zjawiska jest szczególnie istotne w produktach, których podstawowym celem jest dostarczenie dużej ilości białka, takich jak odżywki sportowe, preparaty wysokobiałkowe i ONS. Nie oznacza to jednak, że każda glikacja białka prowadzi do istotnego ograniczenia wartości odżywczej produktu. Skala tego efektu zależy od stopnia modyfikacji białka, rodzaju matrycy i zastosowanego procesu technologicznego [11, 22, 24, 26].

Stan badań nad AGEs

Pomimo rosnącego zainteresowania produktami końcowymi glikacji pochodzenia żywnościowego liczba badań bezpośrednio dotyczących produktów żywienia sportowego

i żywności specjalnego przeznaczenia medycznego pozostaje ograniczona [11, 15]. Dostępne dane koncentrują się przede wszystkim na wybranych produktach mlecznych, mieszkach dla niemowląt, produktach w proszku oraz modelach żywności poddawanej obróbce cieplnej [7, 11, 14, 15, 49]. Znacznie mniej informacji dotyczy natomiast komercyjnych odżywek białkowych, batonów proteinowych, preparatów *recovery*, napojów RTD oraz kompletnych preparatów do żywienia enteralnego.

Istotnym ograniczeniem pozostaje również brak pełnej standaryzacji oznaczania AGEs w żywności. W poszczególnych badaniach analizowane są różne związki, m.in. CML, CEL, MG-H1, pyrralina czy AGEs pochodzenia dikarbonylowego, z wykorzystaniem różnych metod analitycznych [11, 15]. W konsekwencji wartości uzyskane w różnych badaniach nie powinny być automatycznie sumowane ani przedstawiane jako „całkowita zawartość AGEs”. Szczególne znaczenie ma rozróżnienie pomiędzy oznaczaniem konkretnego markera, np. CML, a niespecyficznym oznaczeniem produktów fluorescencyjnych lub immunoreaktywnych [11, 15, 25].

Z punktu widzenia przyszłych badań szczególnie potrzebne są analizy obejmujące reprezentatywny zestaw komercyjnych produktów żywienia sportowego i medycznego, prowadzone z wykorzystaniem zwalidowanych metod LC-MS/MS lub UPLC-MS/MS. Wskazane byłoby jednocześnie oznaczanie kilku markerów, takich jak CML, CEL i MG-H1, oraz uwzględnienie parametrów technologicznych i składu produktu. Pozwoliłoby to na ocenę zależności pomiędzy recepturą, sposobem przetwarzania i przechowywania a rzeczywistą zawartością poszczególnych AGEs [11, 15].

Podsumowując, dostępne dane wskazują, że produkty żywienia sportowego i żywności specjalnego przeznaczenia medycznego mogą stanowić istotną matrycę dla powstawania produktów glikacji, szczególnie w przypadku produktów wysokobiałkowych zawierających cukry redukujące i poddawanych intensywnym obróbce cieplnej. Jednocześnie obecny stan badań nie pozwala na uogólnienie polegające na przypisaniu zawartości AGEs całej kategorii tych produktów. Największą luką badawczą stanowi brak systematycznych, porównywalnych analiz komercyjnych odżywek białkowych, produktów RTD, batonów proteinowych, preparatów *recovery* oraz ONS z zastosowaniem jednolitego panelu markerów i tych samych metod analitycznych [11, 15].

PODSUMOWANIE

Zaawansowane produkty glikacji powstają zarówno endogenie w organizmie, jak i egzogenie podczas przetwarzania żywności. Ich ilość w produktach spożywczych zależy m.in. od składu surowcowego, zawartości białka i cukrów redukujących oraz zastosowanych parametrów obróbki technologicznej, szczególnie temperatury i czasu ogrzewania [3, 11, 26]. Z tego względu istotnym źródłem AGEs mogą być produkty poddawane intensywnemu przetwarzaniu cieplnemu.

W kontekście żywienia sportowego oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego szczególnej uwagi wymagają produkty wysokobiałkowe, w tym preparaty doustne, produkty typu *ready-to-drink* oraz inne produkty przeznaczone do zwiększenia podaży białka [7, 30–33]. Sama obecność AGEs w takich produktach nie oznacza jednak ich jednoznacznie niekorzystnego działania. Znaczenie biologiczne dAGEs zależy od ich rodzaju, ilości, struktury,

biodostępności oraz podatności na trawienie i dalsze przemiany w przewodzie pokarmowym [28].

AGEs mogą oddziaływać na organizm poprzez modyfikację białek oraz aktywację osi AGE–RAGE, związanej m.in. ze stresem oksydacyjnym i odpowiedzią zapalną. Mechanizmy te mają szczególne znaczenie w przebiegu cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, zmian sercowo-naczyniowych oraz procesów związanych ze starzeniem i neurodegeneracją [4, 19, 27, 38–40, 42]. Jednocześnie dane dotyczące działania dAGEs pochodzących bezpośrednio z żywności są mniej jednoznaczne niż dane dotyczące AGEs endogennych. Część produktów końcowych glikacji może również docierać do jelita grubego i oddziaływać na mikrobiotę oraz barierę jelitową, jednak w tym zakresie dostępne dowody pochodzą w dużej mierze z badań eksperymentalnych, a dane dotyczące ludzi są nadal ograniczone [28].

Podsumowując, AGEs stanowią istotny element oceny jakości i bezpieczeństwa żywności poddawanej intensywnemu przetwarzaniu, jednak ich znaczenie zdrowotne powinno być rozpatrywane z uwzględnieniem rodzaju produktu, dawki oraz biodostępności poszczególnych związków. W przypadku produktów sportowych i FSMP potrzebne są dalsze badania nad rzeczywistą zawartością w nich poszczególnych markerów AGEs, wpływem procesów technologicznych na ich powstawanie oraz znaczeniem długotrwałej ekspozycji dietetycznej. Istotnym kierunkiem badań pozostaje również ocena ich interakcji z przewodem pokarmowym i mikrobiotą jelitową.

PIŚMIENICTWO

- Prasad C, Davis KE, Imrhan V, et al. Advanced Glycation End Products and Risks for Chronic Diseases: Intervening Through Lifestyle Modification. *Am J Lifestyle Med.* 2019;13(4):384–404. <https://doi.org/10.1177/1559827617708991>
- Zawada A, Machowiak A, Rychter AM, et al. Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Body and Dietary Habits. *Nutrients.* 2022;14(19):3982. <https://doi.org/10.3390/nu14193982>
- Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, et al. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells.* 2022;11(8):1312. <https://doi.org/10.3390/cells11081312>
- Ma Y, Wang X, Lin S, et al. The Potential Role of Advanced Glycation End Products in the Development of Kidney Disease. *Nutrients.* 2025;17(5):758. <https://doi.org/10.3390/nu17050758>
- Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, et al. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res.* 2013;47(sup1):3–27. <https://doi.org/10.1010/10715762.2013.815348>
- Salazar J, Navarro C, Ortega Á, et al. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(14):7236. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147236>
- Damasiewicz-Bodzek A, Szumska M, Nowak A, et al. LC-Orbitrap-MS/MS Analysis of Chosen Glycation Products in Infant Formulas. *Molecules.* 2025;30(13):2753. <https://doi.org/10.3390/molecules30132753>
- Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem J.* 1999;344(1):109–16. <https://doi.org/10.1042/bj3440109>
- Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1–18. <https://doi.org/10.1155/2020/3818196>
- Băbțan AM, Ilea A, Boșca BA, et al. Advanced Glycation End Products As Biomarkers in Systemic Diseases: Premises and Perspectives of Salivary Advanced Glycation End Products. *Biomark Med.* 2019;13(6):479–95. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0448>
- Li L, Zhuang Y, Zou X, et al. Advanced Glycation End Products: A Comprehensive Review of Their Detection and Occurrence in Food. *Foods.* 2023;12(11):2103. <https://doi.org/10.3390/foods12112103>
- Miller AG, Meade SJ, Gerrard JA. New insights into protein crosslinking via the Maillard reaction: structural requirements, the effect on enzyme function, and predicted efficacy of crosslinking inhibitors as anti-ageing therapeutics. *Bioorg Med Chem.* 2003;11(6):843–52. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00565-5](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00565-5)
- Zhang Y, Zhang Z, Tu C, et al. Advanced Glycation End Products in Disease Development and Potential Interventions. *Antioxidants.* 2025;14(4):492. <https://doi.org/10.3390/antiox14040492>
- Eggen MD, Glomb MA. Analysis of Glyoxal- and Methylglyoxal-Derived Advanced Glycation End Products during Grilling of Porcine Meat. *J Agric Food Chem.* 2021;69(50):15374–83. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06835>
- Kataoka H, Passini FS, Silván U, et al. Current Developments in Analytical Methods for Advanced Glycation End Products in Foods. *Molecules.* 2025;30(20):4095. <https://doi.org/10.3390/molecules30204095>
- The National Center for Biotechnology Information, wyniki wyszukiwania dla zapytania "advanced glycation end products in food" w Bazie PubMed, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=advanced+glycation+end+products+en+food&filter=datesearch.y_10&page=1 (access: 2026.07.03).
- Gautieri A, Passini FS, Silván U, et al. Advanced glycation end-products: Mechanics of aged collagen from molecule to tissue. *Matrix Biology.* 2017;59:95–108. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.09.001>
- Thomas CJ, Cleland TP, Sroga GE, et al. Accumulation of carboxymethyl-lysine (CML) in human cortical bone. *Bone.* 2018;110:128–33. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.028>
- Fotheringham AK, Gallo LA, Borg DJ, Forbes JM. Advanced Glycation End Products (AGEs) and Chronic Kidney Disease: Does the Modern Diet AGE the Kidney? *Nutrients.* 2022;14(13):2675. <https://doi.org/10.3390/nu14132675>
- Bolt HM, Hengstler JG. Trends in research on advanced glycation end products (AGEs). *Arch Toxicol.* 2024;98(11):3515–7. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03883-3>
- Gill V, Kumar V, Singh K, et al. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules.* 2019;9(12):888. <https://doi.org/10.3390/biom9120888>
- Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary Advanced Glycation End Products and Their Role in Health and Disease. *Adv Nutr.* 2015;6(4):461–73. <https://doi.org/10.3945/an.115.008433>
- Ahmed N, Thornalley PJ. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):233–45. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00595.x>
- Nowotny K, Schröter D, Schreiner M, et al. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res Rev.* 2018;47:55–66. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.06.005>
- Jaisson S, Gillery P. Methods to assess advanced glycation end-products. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021;24(5):411–5. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000774>
- Inan-Eroglu E, Ayaz A, Buyuktuncer Z. Formation of advanced glycation endproducts in foods during cooking process and underlying mechanisms: a comprehensive review of experimental studies. *Nutr Res Rev.* 2020;33(1):77–89. <https://doi.org/10.1017/S0954422419000209>
- Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids.* 2017;49(9):1535–41. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2464-8>
- Phuong-Nguyen K, McNeill BA, Aston-Mourney K, et al. Advanced Glycation End-Products and Their Effects on Gut Health. *Nutrients.* 2023; 15(2): 405. <https://doi.org/10.3390/nu15020405>
- Alanazi S. Recent Advances in Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (LC–MS) Applications in Biological and Applied Sciences. *Analytical Sci Adv.* 2025;6(1):70024. <https://doi.org/10.1002/ansa.70024>
- Ragazzi E, Burlina S, Cosma C, et al. Anti-diabetic combination therapy with pioglitazone or glimepiride added to metformin on the AGE-RAGE axis: a randomized prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1163554. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1163554>
- Magdaleno F, Blajszczak CC, Charles-Niño CL, et al. Aminoguanidine reduces diabetes associated cardiac fibrosis. *Exp Ther Med.* 2019;18(4):3125–3138. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7921>
- Zhong C, Tan S, Zhou Z, et al. Applications of aged powders of spray-dried whey protein isolate and ascorbic acid in the field of food safety. *Drying Technology.* 2023;41(10):1686–96. <https://doi.org/10.1080/07373937.2023.2175214>
- Zhang J, Li Y, Zhou P. Effects of Drying Methods on Serum Protein Powder Properties. *Foods.* 2022;11(14):1996. <https://doi.org/10.3390/foods11141996>

34. Rosenberg LJ, Woolley W, Elnunu I, et al. Effect of non-enzymatic glycation on collagen nanoscale mechanisms in diabetic and age-related bone fragility. *Biocell*. 2023;47(7):1651–9. <https://doi.org/10.32604/biocell.2023.028014>
35. Wang L, Jiang Y, Zhao C. The effects of advanced glycation end-products on skin and potential anti-glycation strategies. *Exp Dermatol*. 2024;33(4). <https://doi.org/10.1111/exd.15065>
36. Draelos ZD. INDIVIDUAL ARTICLE: Sugar Sag: What Is Skin Glycation and How Do You Combat It? *J Drugs Dermatol*. 2024;23(4):SF378083s5-SF378083s10. <https://doi.org/10.36849/JDD.SF378083>
37. Garay-Sevilla MaE, Rojas A, Portero-Otin M, et al. Dietary AGEs as Exogenous Boosters of Inflammation. *Nutrients*. 2021;13(8):2802. <https://doi.org/10.3390/nu13082802>
38. Milordini G, Zacco E, Percival M, et al. The Role of Glycation on the Aggregation Properties of IAPP. *Front Mol Biosci*. 2020;7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00104>
39. Zgutka K, Tkacz M, Tomasiak P, et al. A Role for Advanced Glycation End Products in Molecular Ageing. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):9881. <https://doi.org/10.3390/ijms24129881>
40. Kuzan A. Toxicity of advanced glycation end products (Review). *Biomed Rep*. 2021;14(5):46. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1422>
41. Zhou Y, Duan H, Chen J, et al. The mechanism of in vitro non-enzymatic glycosylation inhibition by Tartary buckwheat's rutin and quercetin. *Food Chem*. 2023;406:134956. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134956>
42. Rungratanawanich W, Qu Y, Wang X, et al. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury. *Exp Mol Med*. 2021;53(2):168–88. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00561-7>
43. Tian Z, Chen S, Shi Y, et al. Dietary advanced glycation end products (dAGEs): An insight between modern diet and health. *Food Chem*. 2023;415:135735. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135735>
44. Warwas M, Piwowar A, Kopiec G. Zaawansowane produkty glikacji (AGE) w organizmie – powstawanie, losy, interakcja z receptorami i jej następstwa. *Farm Pol*. 2010;66:585–590.
45. Li J, Ji T, Su S, et al. Mulberry leaves ameliorate diabetes via regulating metabolic profiling and AGEs/RAGE and p38 MAPK/NF-κB pathway. *J Ethnopharmacol*. 2022;283:114713. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114713>
46. Heidari F, Rabizadeh S, Rajab A, et al. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products levels are correlates of duration of type 2 diabetes. *Life Sci*. 2020;260:118422. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118422>
47. Markiewicz E, Jerome J, Mammone T, et al. Anti-Glycation and Anti-Aging Properties of Resveratrol Derivatives in the in-vitro 3D Models of Human Skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:911–27. <https://doi.org/10.2147/CCID.S364538>
48. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med*. 2018;52(7):439–55. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099027>
49. Lee H-M, Yang S-Y, Han J, et al. Optimization of spray drying parameters and food additives to reduce glycation using response surface methodology in powdered infant formulas. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28(3):769–77. <https://doi.org/10.1007/s10068-018-0524-9>