

Bölüm 6

İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ VE ETKİLERİ

Zehra ÇİÇEK¹

Giriş

İleri glikasyon son ürünleri (AGE), glukozun protein, lipit, DNA ve RNA'yla birleşmesiyle oluşan bir posttranslasyonel modifikasyon şeklidir. Bu moleküller, vücutta metabolizma yoluyla endojen olarak üretilmekle birlikte ayrıca diyetle de dışarıdan alınabilmektedir. Bu yeni oluşan molekül kendi reseptörlerine bağlanarak veya diğer bazı reseptörleri etkileyerek hücre içerisinde birçok sinyal yolağını aktive etmekte ve patolojik süreçlerin oluşmasına neden olabilmektedir.¹ Diyabet, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve yaşlanma gibi durumlarda ileri glikasyon son ürünlerinin arttığı bilinmektedir.² Yapılan araştırmalarla bu sinyal yollarının bir kısmı ortaya çıkarılmasına rağmen halen aydınlatılmamış büyük bir bölümün olduğu görülmektedir. Kan şekeri yüksekliğiyle seyreden diyabette yeni ilaç tedavilerinin geliştirilmesi için bu yolların açıklanması önemli gibi gözükmektedir.

Bu derlemede, ileri glikasyon ürünleri ve hücreyel etkileriyle ilgili literatür bilgileri bilimsel gelişmeler ışığında verilmiştir. Yakın zamanda keşfedilen sinyal yollarına ve reseptörlerine yönelik yeni tedavi metodlarının geliştirilmesi ve konuya farklı bir bakış açısı getirmesi düşünülmektedir. Bununla birlikte, AGE'lerle ilgili yapılan bilimsel çalışmalar incelenerek diyabet komplikasyonlarının oluşumuna neden olan mekanizmaların moleküler temellerinin ortaya konulmasını ve yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine yardımcı olmayı hedeflemektedir.

İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

Diyabetes Mellitus (DM), insülinin eksikliği veya reseptör düzeyde yetersizliği ve düzenlenmesindeki bozukluklar sonucu gelişen, hiperglisemiyle karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetin birçok organ ve sistemi etkilemesi nedeniyle, çok su içme (polidipsi), fazla miktarda idrar yapma (poliüri), ağız kuruluğu, aşırı yemek yeme (polifaji) veya iştahsızlık, noktüri, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma, idrar yolu enfeksiyonları, mantar enfek-

¹ Uzm. Dr/Öğr. Gör, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, dr.zehra_cicek@hotmail.com

nin ortaya çıkarılması da önemlidir. Diyabet hastalığının ve komplikasyonlarının hücresel düzeyde etkilerinin ve oluş mekanizmalarının tam olarak açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Ayrıca hangi sinyal yollarının hastalığın fizyopatolojisinde daha etkin rol oynadığı da önemlidir. Yeni mekanizmaların bulunması hastalığın tedavisine yönelik çözümlerin bulunması açısından da önemlidir. Bu sebeple; diyabet gibi toplumda görülme sıklığı yüksek kronik hastalıklarla ilgili yapılan nitelikli araştırmaların artırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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. *Experimental & Molecular Medicine*, 2021; 53, 168–188. Doi: 10.1038/s12276-021-00561-7.
2. Goldman, L, Schafer I, A. (2012). GOLDMAN'S CECIL MEDICINE, 24TH EDITION. (24 edition). PA:Elsevier.
3. Andreoli, ET, Carpender, JCC. (2008). Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. (Selçuk MISTIK, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
4. Alam, U, Asghar, O, Azmi, S, et al. General aspects of diabetes mellitus. *Handbook of clinical neurology*, 2014; 126, 211-22. Doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00015-1.
5. Campos, C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequelae. *Postgraduate medicine*, 2012; 124 (6), 90-7. Doi: 10.3810/pgm.2012.11.2615.
6. Brannick, B, Dagogo-Jack, S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2018; 47 (1), 33-50. Doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.001.
7. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005; 54 (6), 1615-25.
8. Cheisson, G, Jacqueminet, S, Cosson, E, et al. Review of hyperglycaemia: definitions and pathophysiology. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 2018. Doi: 10.1016/j.accpm.2018.02.019.
9. Singh, R, Barden, A, Mori, T, et al. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 2001; 44 (2), 129-46. Doi: 10.1007/s001250051591.
10. Ruiters, MS, van Golde, JM, Schaper, NC, et al. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms. *Clinical science*, 2010; 119 (6), 225-38. Doi: 10.1042/CS20100082.
11. Luscher, TF, Creager, MA, Beckman, JA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*, 2003; 108 (13), 1655-61. Doi: 10.1161/01.CIR.0000089189.70578.E2.
12. Lopez, HM, Postigo, MS, Bas, CP, et al. [Diabetes mellitus: general aspects and complications]. *Revista de enfermería*, 2010; 33 (4), 65-8.
13. Volpe, CMO, Villar-Delfino, PH, Dos, Anjos, PMF et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell death & disease*, 2018; 9 (2), 119. Doi: 10.1038/s41419-017-0135-z.
14. Kumar, V, Abbas, AK, Aster, JC. (2014). Robbins Basic Pathology. (9 th ed). PA: Elsevier Limited.

15. Prasad, K, Dhar, I, Caspar-Bell, G. Role of Advanced Glycation End Products and Its Receptors in the Pathogenesis of Cigarette Smoke-Induced Cardiovascular Disease. *Int J Angiol*, 2015; 24 (2), 75-80. Doi: 10.1055/s-0034-1396413.
16. Sergi, D, Boulestin, H, Campbell, FM, Williams, LM. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res*, 2020. Doi: Artn 190093410.1002/Mnfr.201900934.
17. Berk, BC, Vekshtein, V, Gordon, HM, et al. Angiotensin-II-Stimulated Protein-Synthesis in Cultured Vascular Smooth-Muscle Cells. *Hypertension*, 1989; 13 (4), 305-14.
18. Ganesh, D, Torigoe, K, Kumano-Kuramochi, et al. Microplate-Based Assay for Screening of Advanced Glycation End Products Binding to Its Receptor. *Analytical sciences:the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry*, 2019, Doi: 10.2116/analsci.18C021.
19. Ott, C, Jacobs, K, Haucke, E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*, 2014; 2, 411-29.
20. Cerami, C, Founds, H, Nicholl, I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997; 94 (25), 13915-20. Doi: DOI 10.1073/pnas.94.25.13915.
21. Bierhaus, A, Hofmann, MA, Ziegler, R, et al. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovascular research*, 1998; 37 (3), 586-600. Doi: 10.1016/S0008-6363(97)00233-2.
22. Sell, DR, Monnier, VM. End-Stage Renal-Disease and Diabetes Catalyze the Formation of a Pentose-Derived Crosslink from Aging Human Collagen. *J Clin Invest*, 1990; 85 (2), 380-4. Doi: 10.1172/Jci114449.
23. Dariya, B, Nagaraju, GP. Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. *Drug discovery today*, 2020; 25 (9), 1614-23. Doi: 10.1016/j.drudis.2020.07.003.
24. Takino, J, Sato, T, Kanetaka, T, et al. RasGRP2 inhibits glyceraldehyde-derived toxic advanced glycation end-products from inducing permeability in vascular endothelial cells. *Scientific reports*, 2021; 11 (1). Doi: Artn 295910.1038/S41598-021-82619-0.
25. Kalousova, M, Skrha, J, Zima, T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiological research*, 2002; 51 (6), 597-604.
26. WitkoSarsat, V, Friedlander, M, CapeillereBlandin, C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney international*, 1996; 49 (5), 1304-13. Doi: 10.1038/Ki.1996.186.
27. Hegab, Z, Gibbons, S, Neyses, L, et al. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World journal of cardiology*, 2012; 4 (4), 90-102. Doi: 10.4330/wjc.v4.i4.90.
28. Schmidt, AM. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2019. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.310961.
29. Maleki, V, Foroumandi, E, Hajizadeh-Sharafabad, F, et al. The effect of resveratrol on advanced glycation end products in diabetes mellitus: a systematic review. *Archives of physiology and biochemistry*, 2020, 1-8. Doi: 10.1080/13813455.2019.1673434.
30. Singh, VP, Bali, A, Singh, N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 2014; 18 (1), 1-14. Doi: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
31. Basta, G, Schmidt, AM, De Caterina, R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular research*, 2004; 63 (4), 582-92. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.05.001.

32. Park, S, Kang, HJ, Jeon, JH, et al. Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Archives of pharmacal research*, 2019. Doi: 10.1007/s12272-019-01130-3.
33. Yamagishi, SI, Nakamura, N, Matsui, T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *Journal of diabetes*, 2017; 9 (2), 141-8. Doi: 10.1111/1753-0407.12475.
34. Furth, AJ. Glycated proteins in diabetes. *Brit J Biomed Sci*, 1997; 54 (3), 192-200.
35. Jandeleit-Dahm, K, Watson, A, Soro-Paavonen, A. The AGE/RAGE axis in diabetes-accelerated atherosclerosis. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2008; 35 (3), 329-34. Doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04875.x.
36. Chappey, O, Dosquet, C, Wautier, MP, et al. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest*, 1997; 27 (2), 97-108.
37. Sims, TJ, Rasmussen, LM, Oxlund, et al. The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia*. 1996; 39 (8), 946-51.
38. Akhter, F, Chen, D, Akhter, A, et al. Age-dependent accumulation of dicarbonyls and advanced glycation endproducts (AGEs) associates with mitochondrial stress. *Free Radical Bio Med*. 2021; 164, 429-38.
39. Serveaux-Dancer, M, Jabaudon, M, Creveaux, I, et al. Pathological Implications of Receptor for Advanced Glycation End-Product (AGER) Gene Polymorphism. *Disease markers*. 2019; 2019:2067353. Doi: 10.1155/2019/2067353.
40. Bala, SV, Appukuttan, D, Subramaniam, S, et al. Association of Receptor for advanced glycation end products G82S polymorphism with chronic periodontitis in type II diabetic and non-diabetic South Indians. *Gene*, 2019; 708, 30-7. Doi: 10.1016/j.gene.2019.04.084.
41. Sorci, G, Riuzzi, F, Giambanco, I, et al. RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. *Biochimica et biophysica acta*, 2013; 1833 (1), 101-9. Doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.021.
42. Basta, G, Lazzarini, G, Massaro, et al. Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation*. 2002; 105 (7), 816-22. Doi: 10.1161/hc0702.104183.
43. Sergi, D, Boulestin, H, Campbell, FM, et al. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res*, 2021; 65 (1).
44. Richarme, G, Liu, C, Mihoub, M, et al. Guanine glycation repair by DJ-1/Park7 and its bacterial homologs. *Science*, 2017; 357 (6347), 208-11. Doi: 10.1126/science.aag1095.