

Agnieszka Brandt¹, Katarzyna Zorena², Małgorzata Myśliwiec¹

¹Oddział Diabetologii Dziecięcej, Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Zakład Immunologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Końcowe produkty glikacji — źródło pochodzenia a rozwój powikłań cukrzycowych

The origin of advanced glycation endproducts and development of diabetic complications

STRESZCZENIE

Mimo że wykazano wiele koncepcji patofizjologii powstawania powikłań cukrzycowych, badania wciąż skupiają się na roli końcowych produktów glikacji (AGEs) w patogenezie późnych powikłań występujących w przebiegu cukrzycy. Stwierdzono, że stężenie AGEs koreluje ze stopniem wczesnych, przedklinicznych zmian charakterystycznych dla nefropatii i retinopatii cukrzycowej. Rola AGEs w żywieniu jest, jak dotąd, mało znanym i rzadko opisywanym problemem. Wyniki badań z ostatnich lat świadczą o tym, że stężenie AGEs jest najwyższe w mięsie i produktach pochodzenia zwierzęcego. Poza tym ich stężenie znacznie wzrasta w potrawach smażonych, pieczonych oraz grillowanych. Natomiast przygotowywanie potraw w niższych temperaturach, w krótszym czasie lub na parze powoduje mniejszy wzrost stężenia AGEs. Wydaje się więc, że w przypadku chorych na cukrzycę bardzo istotne znaczenie ma zarówno dobór pokarmów, jak i sposób przygotowania posiłków; powinni o tym pamiętać pacjenci i zajmujący się nimi lekarze. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 12–17)

Słowa kluczowe: AGEs, żywienie, retinopatia, nefropatia, dieta, terapia

ABSTRACT

Despite the fact that there are many concepts regarding the processes leading to development of diabetic complications, investigations still focus on the role of advanced glycation endproducts (AGEs) in pathogenesis of late diabetic complications. Level of advanced glycation end products is correlated with early preclinical changes specific for diabetic nephropathy and retinopathy. Yet, so far the role of AGEs is not well understood. Recent studies have shown that the highest amount of AGEs is found in meat, meat-derived products and foods of the fat group. The amount of AGEs is related to the method of food preparation. It is increased in products after broiling, frying, roasting, while meal preparation in lower temperature, shorter time, on steam etc. results in lower AGEs' formation. Hence, it is important that the diabetic patients and their doctors are aware of the range of sources of AGEs in diet and their relative concentrations depending on the particular way of food preparation. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 12–18)

Key words: AGEs, food, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diet, therapy

Wstęp

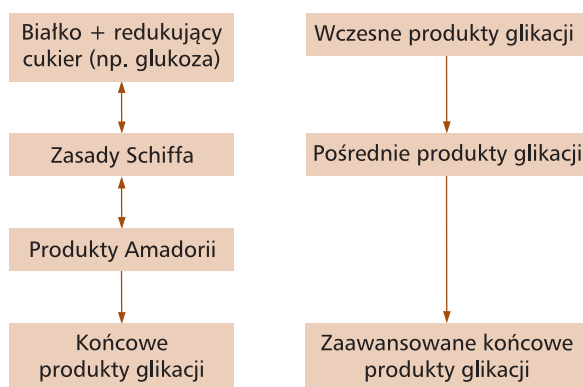
W badaniach prowadzonych w ciągu ostatnich lat dowodzi się, że obecność końcowych produktów glikacji (AGEs, *advanced glycation endproducts*) jest ściśle związana z hiperglikemią i wraz z rozwojem wiedzy na temat staje się jasne, że nie wszystkie AGEs zostały wyizolowane i opisane [1]. Jedną z koncepcji zakłada, że powikłania cukrzycowe występujące

Adres do korespondencji: lek. Agnieszka Brandt
 Oddział Diabetologii Dziecięcej
 Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii AMG
 ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
 tel./faks: (0 58) 349 28 90
 e-mail: abrandt@amg.gda.pl
 Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 1, 12–17
 Copyright © 2008 Via Medica
 Nadesłano: 4.01.2008 Przyjęto do druku: 16.01.2008

w postaci mikro- i makroangiopatii są wynikiem dezorganizacji metabolicznej, która prowadzi do przewlekłego uszkodzenia tkanek [2]. Poza mikroangiopatią cukrzycową AGEs odgrywają pewną rolę w patogenezie innych chorób: reumatoidalnego zapalenie stawów, choroby Alzheimera, jaskry oraz schyłkowej niewydolności nerek [3, 4]. W swoich badaniach histopatologicznych Bierhaus i wsp. wykazali obecność AGEs w różnych tkankach, włączając w to blaszki miażdżycowe w naczyniach wieńcowych, korę nerek, mezangium i błonę podstawną kłębuszka [5]. Inni autorzy, jak Raj i wsp., w badaniach *in vitro* i *in vivo* opisują AGEs jako część kompleksu pozostającego w interakcji ze stresem oksydacyjnym, powodującym uszkodzenie naczyń w niewydolności nerek w przebiegu cukrzycy [4].

Nieenzymatyczna glikozylacja (glikacja)

Podstawowy mechanizm niekorzystnego oddziaływania krążących we krwi cukrów to nieenzymatyczne przyłączanie się do różnych cząsteczek białkowych i zmienianie ich właściwości [6, 7]. Cukry redukujące, takie jak glukoza, reagują nieenzymatycznie z grupami aminowymi białek, tworząc zasady Schiffa. W następnym etapie powstają pośrednie produkty glikacji, tak zwane produkty Amadori, które ulegają przemianie do AGEs (ryc. 1) [5]. Ten proces, znany jako reakcja Maillarda, został opisany na początku XX wieku [6]. Glikacja glukozy odbywa się bardzo wolno, natomiast wewnątrzkomórkowe cukry, fruktoza i glukoza-6-fosforan tworzą AGEs w szybkim tempie. Jeśli glikacji towarzyszy oksydacja, wówczas powstają produkty glikooksydacji [5]. Określenie „nieenzymatyczna” oznacza, że proces ten zachodzi samoistnie, bez udziału specjalnych przyspieszaczy reakcji chemicznej, jakimi są enzymy [5]. Oznacza to, że podstawowym parametrem wyznaczającym szybkość zachodzenia tej reakcji w danej



Rycina 1. Schemat powstawania zaawansowanych końcowych produktów glikacji w reakcji Maillarda [5]

chwili jest aktualne stężenie glukozy (fruktozy, galaktozy) we krwi [1, 6].

Proces przyłączania się cząsteczki cukru do białka jest 2-etapowy. Pierwszy etap jest odwracalny, to znaczy, że po osiągnięciu stanu równowagi reakcja zachodzi z taką samą szybkością w obie strony. Stan równowagi jest osiągany po około miesiącu, co w praktyce oznacza, że dla białek o szybkim obrocie w organizmie nie jest on osiągalny. Natomiast białka glikozylowane zostają rozłożone, a w ich miejscu powstają nowe, nieglikozylowane [1, 6]. Drugi etap jest już nieodwracalny. Podlegają mu białka pozostające długo w organizmie, na przykład kolagen (białko skóry, ścięgien, chrząstek, kości). Efektem tego etapu jest powstanie tak zwanych końcowych produktów zaawansowanej glikacji [6].

RAGE — receptor dla końcowych produktów glikacji

Receptor dla AGEs (RAGE, *receptor for advanced glycation endproducts*) jest wiążącą wiele ligandów molekułą na powierzchni komórek. Receptor RAGE został odkryty przez grupę badawczą Schmidt i Stern w 1992 roku [8]. Od tego czasu jest obiektem intensywnych badań. Wyniki badań na ludzkich i szczurzych tkankach wykazały, że w trakcie rozwoju organizmu RAGE jest obecny w dużej ilości w ośrodkowym układzie nerwowym [8, 9]. W tkankach dojrzałych ekspresja RAGE zmniejsza się na różnych komórkach: neuronach, endotelium, mięśniach gładkich, perycytach, jednojądrzastych fagocytach, kardiomiocytach, komórkach kłębuszków nerkowych i komórkach w siatkówce [8]. Istotne znaczenie ma fakt, że RAGE może zostać pobudzony przez różnorodne ligandy, a nie pojedyncze białko [7, 10, 11]. Zgodnie z tym RAGE ma zdolność wiązania molekuł, które zostały nieodwracalnie zmodyfikowane na drodze nieenzymatycznej glikacji i oksydacji, wspólnie znane jako AGEs [6, 8, 11]. Obecność ligandów dla RAGE powoduje jego wzmożoną ekspresję w miejscu uszkodzenia lub zapalenia [7, 11]. W ten sposób powierzchniowy RAGE jest zanagażowany w zwiększenie ekspresji cytokin prozapalnych, chemokin, molekuł adhezyjnych [5, 11]. W wyniku związania AGE do RAGE następuje supresja zredukowanego glutationu (GSH) i stężenia kwasu askorbinowego oraz wzrost wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego. Może on nasilać miejscową reakcję zapalną lub neurodegenerację [7]. Aktywacja powierzchniowego RAGE przez ligandy rozpoczyna specyficzną kaskadę prowadzącą do produkcji ROS i do aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który odgrywa rolę w procesach immunologicznych i za-

palnych [1, 6]. Czynniki NF- κ B jest jednym z podstawowych regulatorów ekspresji genów, który indukuje transkrypcję cytokin prozapalnych, chemokin, molekuł adhezji, metaloproteinazy (MMPs, *matrix metalloproteinases*), cyklooksyzogenazy 2 (COX2, *cyclooxygenase*) i syntazy tlenku azotu (iNOS, *nitric oxide synthase*) [2]. Większość „stresorów” komórkowych indukuje produkcję reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) i przejściową aktywację NF- κ B [8]. Komórki zapalne uwalniają ligandy dla RAGE, takie jak S100/calgranuline i HMGB-1. Mikromolowe stężenia białka s100 po związaniu z RAGE obecnymi na limfocytach indukują wydzielanie IL-2 i proliferację komórek, a także czynnik martwicy guza (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) oraz interleukinę 1 β (IL-1 β , *interleukine 1 β*) po aktywacji makrofagów i monocytów [5, 6].

Poza długołańcuchowym RAGE stwierdzono obecność izoformy rozpuszczalnej (esRAGE, *endogenous secretory receptor for AGEs*), powstającej w wyniku alternatywnego składowania transkryptu oraz receptora odcinanego przez MMPs od receptora błonowego. Oba stanowią pulę krążącą w osoczu (sRAGE, *soluble receptor for AGEs*), która, jako pułapka dla ligandów RAGE, może odgrywać rolę antagonisticzną do receptora powierzchniowego przez zapobieganie jego aktywacji. W wyniku tego procesu stres oksydacyjny ulega zmniejszeniu [7, 8].

W japońskich badaniach, które przeprowadzili Katakami i wsp. [12], mierzono stężenie sRAGE u chorych na cukrzycę typu 1 i u osób zdrowych. Wy-

kazano znacznie niższe stężenie esRAGE u chorych na cukrzycę w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Stężenie esRAGE było odwrotnie proporcjonalne do występowania powikłań cukrzycowych [12]. Z kolei chińscy badacze Chen i wsp. [13] podjęli próbę zablokowania RAGE przez sRAGE u zwierząt z doświadczalnie wywołaną cukrzycą o podłożu autoimmunologicznym i cukrzycą indukowaną streptozotocyną [13].

Rola końcowych produktów glikacji w rozwoju mikroangiopatii

Znaczne nagromadzenie końcowych produktów glikacji wpływa na rozwój powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy typu 1. Stwierdzono, że stężenie związanych z kolagenem AGEs koreluje ze stopniem wczesnych, przedklinicznych zmian charakterystycznych dla nefropatii i retinopatii cukrzycowej [14]. Dysfunkcja naczyń polegająca na ściężeniu błony podstawnej, wzroście przepuszczalności naczyń i tendencji prozakrzepowej jest cechą mikroangiopatii zarówno w siatkówce, jak i w nerce oraz w naczyniach obwodowych (ryc. 2) [14, 15].

Efekty działania końcowych produktów glikacji na tkanki i komórki

McCance i wsp. [15] wykazali akumulację AGEs u chorych na cukrzycę typu 1 w materiale z biopsji skóry. Stwierdzili oni, że AGEs koreluje z występowaniem retinopatii i mikroalbuminurii, niezależnie od wieku rozpoznania choroby [15]. Z kolei Chen i wsp. [16] na modelu szczurzym udowodnili, że AGEs

Peroksydacja lipidów

Dysfunkcja endotelium

- ↑ produkcji ROS
 - ↓ funkcji dysmutazy nadtlenkowej
 - ↓ NO
 - ↑ endoteliny 1
- ↑ peroksydacji lipidów
 - ↑ wazokonstrykcji

Stymulacja nieprawidłowej aktywności komórek

- ↑ VCAM-1
 - ↑ sekrecji cytokin IL-1, TNF- β , IGF-1A
 - ↑ mitogenezy
 - ↑ chemotaksji komórek jednojądrzastych
 - ↑ stymulacji komórek T i produkcji INF- γ
- ↑ remodelingu tkanek

Zmiany strukturalne

Zmiany kolagenu i przedwczesne starzenie się, jak w cukrzycy
 Krystalizacja soczewek oraz ↑ nieprzezierność i ślepotę
 Progresa zmian błony komórkowej i mezangium w cukrzycowej chorobie nerek prowadząca do rozrostu mezangium oraz zwiększenia przepuszczalności naczyń, co powoduje szklwienie kłębuszków nerkowych

Krzepnięcie i fibrynliza

- ↑ czynników tkankowych
- ↓ trombomoduliny
- ↑ agregacji płytek i stabilizacji fibryny przez działanie AGEs na PGI-2, która się obniża, i na PAI-1, który rośnie
- ↓ przeżycia płytek krwi
- ↑ lepkości płytek wskutek glikacji receptora GP-IIb i IIIA

Rycina 2. Efekty działania zaawansowanych końcowych produktów glikacji na poziomie tkanek i komórek [7]

nasilały neuropatię cukrzycową przez redukcję szybkości przewodzenia czuciowo-ruchowego i zmniejszenie ukrwienia nerwów obwodowych [16].

Końcowe produkty glikacji w retinopatii cukrzycowej

Najwcześniejszym histopatologicznym etapem retinopatii cukrzycowej jest utrata pericytów, w konsekwencji czego powstają nowe naczynia krwionośne na bazie już istniejących. Równolegle z utratą pericytów obserwuje się ściężenie błony podstawnej i formowanie się mikrotętniaków [17]. Udowodniono, że siatkówkowe pericyty kumulują AGEs w cukrzycy, co wpływa na ich funkcję i przeżycie [17, 18]. Ponadto wykazano, że interakcja AGE–RAGE inicjuje odpowiedź zapalną w ścianie naczyń siatkówki [17]. Poza tym interakcja ta powoduje generację ROS w kulturze siatkówkowych pericytów, indukując ich apoptozę [18].

W wielu pracach sugeruje się, że AGEs mogą wywoływać nadmierną ekspresję naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), przez co wykazano zaangażowanie VEGF w nowotworzeniu naczyń w siatkówce [19–22]. Wykazano również, że AGEs powodują nasiloną adhezję leukocytów do komórek śródbłonka naczyń siatkówki przez indukowanie ekspresji międzykomórkowych cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, *intracellular cell adhesion molecule-1*), a te z kolei są promowane także przez VEGF [22]. Z kolei inhibitory wzrostu [takie jak czynnik pochodzący z nabłonka barwnikowego (PEDF, *pigment epithelium derived factor*)] hamują angiogenezę przez blokowanie ekspresji RAGE, co wykazano na modelu doświadczalnym szczurów chorych na cukrzycę (BB) [18].

Barile i wsp. wykazali, że zahamowanie osi RAGE przez sRAGE poprawia dysfunkcję neuronalną i redukuje powstawanie naczyń oraz zanik pericytów u myszy z hiperglikemią i hiperlipidemią. Wyniki te sugerują, że antagonizm RAGE przez sRAGE jest nową możliwością terapeutyczną w przypadku wczesnej retinopatii cukrzycowej [21].

Włoscy badacze Chiarelli i wsp. [3] w swoich badaniach wykazali podwyższone stężenie AGEs w surowicy dzieci i dorosłych chorych na cukrzycę typu 1. Badacze stwierdzili niższe stężenie AGEs u chorych na cukrzycę bez powikłań i u osób zdrowych w porównaniu z chorymi z mikroangiopatią. Ponadto dowiedli oni, że u pacjentów, u których poziom wyrównania metabolicznego w trakcie trwania choroby się poprawiał, dochodziło do obniżania się stężenia AGEs [3].

W innej pracy Charelli i wsp. stwierdzili znacznie wyższe stężenie hemoglobiny glikowanej i AGEs u chorych z angiopatią cukrzycową niż w grupie kontrolnej [23].

Końcowe produkty glikacji w nefropatii cukrzycowej

Końcowe produkty glikacji poprzez oddziaływanie na ekspresję czynników wzrostu i cytokin wpływają na wzrost i proliferację różnych typów komórek w nerkach. Wydaje się, że wiele patologicznych zmian, które pojawiają się w nefropatii cukrzycowej, może być indukowane przez AGE. W nefropatii cukrzycowej charakterystyczna jest akumulacja białek macierzy zewnątrzkomórkowej w mezangium kłębuszków [24]. Można to tłumaczyć jako zaburzenie równowagi między syntezą i degradacją składników macierzy pozakomórkowej, co prowadzi do patologicznej akumulacji kolagenu, fibronektyny i lamininy [24, 25]. Uważa się, że AGEs poprzez swój receptor drogą aktywacji kinazy tyrozynowej Janusa (JAK) i czynników transkrypcyjnych STAT prowadzi do indukcji profibrogennych cytokin i czynników wzrostu, włączając TGF-1 β , PDGF-B oraz IGFBP-2 (*IGF-binding protein-related protein-2*) [25].

Końcowe produkty glikacji zawarte w produktach żywieniowych

Rola AGEs w produktach żywieniowych jest jeszcze mało znana i rzadko opisywana. Jednak w badaniach z ostatnich lat opisuje się istotną rolę rodzaju dostarczanego do organizmu pożywienia, jak też procesu przygotowania posiłków na poziomie AGEs.

Goldberg i wsp. [26] badali zawartość AGEs w 250 potrawach. Wykazali oni, że stężenie AGEs jest najwyższe w mięsie i produktach pochodzenia zwierzęcego. Poza tym donoszą, że zawartość AGEs wzrasta znacznie w potrawach przygotowywanych w wysokiej temperaturze podczas smażenia (230°C), pieczenia (225°C) i grillowania (230°C), podczas gdy przygotowywanie potraw w niższych temperaturach, w krótszym czasie, z użyciem wody do gotowania (100°C) lub gotowanych na parze powoduje mniejszy wzrost AGEs [26]. Wynika z tego, że sposób przygotowania posiłków powinien być u chorych na cukrzycę wybierany tak, aby pokarm dostarczał im jak najmniej AGEs. Posiłek bogaty w AGEs prowadzi do znaczącego wzrostu stężenia AGEs, które przyczepiają się do makrofagów, a te z kolei uwalniają gamę cytokin prozapalnych, inicjując i podtrzymując proces zapalny w ścianie naczyń [26, 27]. Pożywienie bogate w AGEs powoduje wzrost stężenia AGEs w surowicy około 1,5-krotnie. Wykazano także, że

około 10% AGEs przyjętych z pokarmem jest absorbowane do krążenia. Z tego 2/3 pozostaje w organizmie, a tylko 1/3 jest wydalona z moczem w ciągu 3 dni od spożycia posiłku [27]. U chorych na cukrzycę, zwłaszcza tych z upośledzoną funkcją nerek, eliminacja AGEs przyjętych z pokarmem jest upośledzona i powoduje utrzymywanie się wyższego stężenia AGEs w surowicy dłużej niż 3 dni [28]. Na zwierzęcych modelach cukrzycowych udowodniono, że wysokie spożycie AGEs w diecie wiąże się z miażdżycą, nefropatią i upośledzonym gojeniem się ran [29, 30]. I odwrotnie, zmniejszenie zawartości AGEs w diecie stosowanej przez 6 tygodni powoduje znaczące obniżenie stężenia AGEs w surowicy i tkankach oraz zmniejszenie ekspresji RAGE [31]. Peppa i wsp. w swoich badaniach na myszach wykazali, że ograniczenie AGEs w diecie zapobiega rozwojowi cukrzycy typu 1 u myszy predysponowanych genetycznie [32]. Dieta uboga w AGEs powoduje również obniżenie liczby komórek zapalnych, redukując ekspresję TNF- α oraz innych prozapalnych cytokin, jak też metaloproteinazy [28]. Stosując dietę o niskiej zawartości AGEs u chorych na cukrzycę, stwierdzono obniżenie stężenia białka C-reaktywnego, a tym samym — zmniejszenie procesu zapalnego i zahamowanie powikłań cukrzycowych [31]. Wykazany we wcześniejszych badaniach autorów wzrost TNF- α u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 ma prawdopodobnie istotne znaczenie w rozwoju nefropatii i retinopatii cukrzycowej [19, 20].

Związki anty-AGEs w trakcie badań

Końcowe produkty glikacji sprzyjają progresji mikro- i makroangiopatii cukrzycowej, dlatego też są obiecującym celem terapeutycznym. Jest kilka możliwości tej terapii: obniżenie absorpcji AGEs, zahamowanie powstawania produktów Amadori, zapobieganie przemianie produktów Amadori do AGEs, obniżenie stresu oksydacyjnego oraz przerywanie szlaków biochemicznych, które wpływają na stężenie AGEs [5, 6, 8].

Obecnie trwają liczne kliniczne i przedkliniczne badania nad czynnikami, które mogą się okazać pomocne w modyfikowaniu stężenia AGEs [33–37].

Degenhardt i wsp. w badaniach na szczurach wykazali, że pirydoksamina zmniejsza produkcję AGEs i hamuje rozwój nefropatii cukrzycowej [33].

Obiecujące są również badania nad związkiem ALT-711, który rozbija międzycząsteczkowe wiązania krzyżowe w AGEs. U szczurów z cukrzycą ALT-711 obniżał stężenie AGEs, ekspresję RAGE, hamował rozwój nefropatii cukrzycowej, zmniejszał stężenie cholesterolu i skurczowe ciśnienie tętnicze [35]. Benfotiamina i tiamina to kolejne związki opisywane w literaturze, które zmniejszają produkcję AGEs [35].

W 2000 roku grupa amerykańskich badaczy opisała zmniejszenie produkcji AGEs poprzez zastosowanie doustnych leków hipoglikemizujących — metforminy i pioglitazonu [36]. Dwa lata później grupa japońskich i belgijskich badaczy wykazała w badaniach *in vitro* wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora dla angiotensyny II na obniżenie produkcji AGEs [37].

Podsumowując, należy podkreślić, że oprócz farmakoterapii obniżającej produkcję AGEs u chorych na cukrzycę typu 1, istotne jest również postępowanie niefarmakologiczne — poprzez zmniejszenie ilości produktów AGEs dostarczanych z pożywieniem.

PIŚMIENNICTWO

1. Vlassara H., Palace M.R. Diabetes and advanced glycation end products. *J. Int. Med.* 2002; 251: 87–101
2. Soldatos G., Cooper M.E. Advanced glycation end products and vascular structure and function. *Curr. Hypertens. Rep.* 2006; 8: 472–478.
3. Chiarelli F., de Martino M., Mezetti A. i wsp. Advanced glycation end products in children and adolescents with diabetes mellitus: relation to glycemic control and early microvascular complications. *J. Pediatr.* 1999; 134: 486–491.
4. Raj D.S., Choudhury D., Welbourne T.C., Levi M. AGE: a nephrologist's perspective. *Am. J. Kidney. Dis.* 2000; 35: 365–380.
5. Bierhaus A., Hofmann M.A., Ziegert R., Nawroth P.P. AGE and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes. I. The AGE concept. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37: 586–600.
6. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. Advanced glycation end products. *Diabetologia* 2001; 44: 129–146.
7. Bierhaus A., Humpert P.M., Morcos M. i wsp. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J. Mol. Med.* 2005; 83: 876–886.
8. Geroldi D., Falcone C., Emanule E. Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target. *Curr. Med. Chem.* 2006; 13: 1971–1978.
9. Marenholz I., Heizman C.W., Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 322: 1111–1122.
10. Bierhaus A., Humpert P.M., Stern D.M., Arnold B., Nawroth P.P. Advanced glycation end product receptor-mediated cellular dysfunction. *Ann. NY Acad. Sci.* 2005; 1043: 676–680.
11. Schmidt A.M., Yan S.D., Yan S.F., Stern D.J. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 949–955.
12. Katakami N., Matsuhis M., Kaneto H. i wsp. Decreased endogenous secretory advanced glycation end product receptor in type 1 diabetic patients: its possible association with diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 2005; 28: 2716–2721.
13. Chen Y., Yan S.S., Colgan J. i wsp. Blockade of late stages of autoimmune diabetes by inhibition of the receptor for advanced glycation end products. *J. Immunol.* 2004; 173: 1399–1405.
14. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129–146.
15. McCance D.R., Dyer D.G., Dunn J.A. i wsp. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2470–2478.

16. Chen A.S., Taguchi T., Sugiura M. i wsp. Pyridoxal-aminoguanidine adduct is more effective than aminoguanidine in preventing neuropathy and cataract in diabetic rats. *Horm. Metab. Res.* 2004; 36: 183–187.
17. Yamagishi S., Nakamura K., Matsui T. Advanced glycation end products and their receptor system in diabetic retinopathy. *Curr. Drug Discov. Technol.* 2006; 3: 83–85.
18. Yamagishi S., Matsui T., Nakamura K., Yoshida T., Takeuchi M., Inoue H. Pigment-epithelium derived factor suppresses expression of receptor for advanced glycation end products in eye of diabetic rats. *Ophthalmic Res.* 2007; 39: 92–97.
19. Myśliwiec M., Balcerska A., Zorena K. i wsp. Serum and urinary cytokine homeostasis and renal tubular function in type 1 diabetes mellitus children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006; 12: 1421–1427.
20. Zorena K., Myśliwska J., Myśliwiec M. i wsp. Serum TNF-alpha level predicts nonproliferative diabetic retinopathy in children. *Mediators Inflamm.* 2007; ID 92196.
21. Barile G.R., Pachydaki S.I., Tari S.R., Lee S.E., Donmoyer C.M. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 2916–2924.
22. Hernandez C., Burgos R., Canton A. i wsp. Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 516–521.
23. Chiarelli F., Catino M., Tumini S. Advanced glycation end products in adolescents and young adults with diabetic angiopathy. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14: 841–846.
24. Forbes J., Cooper M., Oldfield M., Thomas M. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 254–258.
25. Nass N., Bartling B., Santos A. i wsp. Advanced glycation end products, diabetes and ageing. *Z. Gerontol. Geriatr.* 2007; 40: 349–356.
26. Goldberg T., Cai W., Peppas M. i wsp. Advanced glycoxidation end product in commonly consumed foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 2004; 104: 1287–1291.
27. Sharp P.S., Rainbow S., Mukherjee S. Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabet. Med.* 2003; 20: 575–579.
28. Yamagishi S., Ueda S., Okuda S. Food-derived advanced glycation products (AGEs): a novel therapeutic target for various disorders. *Curr. Pharmac. Design.* 2007; 13: 2832–2836.
29. Zeng F., He C., Cai W., Hattori M., Steffes M., Vlassara H. Prevention of diabetic nephropathy in mice by diet low in glycoxidation products. *Diabet. Metabol. Res. Rev.* 2002; 18: 224–237.
30. Lin R.Y., Reis E.D., Dore A.T. i wsp. Lowering of dietary advanced glycation endproducts reduces neointimal formation after arterial injury in genetically hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis* 2002; 163: 303–311.
31. Vlassara H., Cai W., Crandall J. i wsp. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002; 99: 15596–15601.
32. Peppas M., He C., Hattori M., McEvoy R., Zheng F., Vlassara H. Fetal or neonatal low-glycotxin environment prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2003; 52: 1441–1448.
33. Degenhardt T.P., Alderson N.L., Arrington D.D. i wsp. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozocin-diabetic rats. *Kidney Int.* 2002; 61: 939–950.
34. Forbes J.M., Thallas V., Thomas M.C. i wsp. The breakdown of preexisting advanced glycation end products is associated with reduced renal fibrosis in experimental diabetes. *FASEB J.* 2003; 17: 1762–1764.
35. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. i wsp. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat. Med.* 2003; 9: 294–299.
36. Rahbar S., Natarajan R., Yermeni K., Scott S., Gonzales N., Nadler J.L. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin. Chim. Acta* 2000; 301: 65–77.
37. Miyata T., van Ypersele D.S., Ueda Y. i wsp. Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors lower in vitro the formation of AGEs: biochemical mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2478–2487.