

Η σχέση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης με τη διαβητική μακροαγγειοπάθεια - Νεότερα δεδομένα*

Α. Ξάνθης

Περίληψη

Η αθηροσκλήρωση είναι μία συστηματική φλεγμονώδης διεργασία με χρόνια εξελικτική πορεία, που προσβάλλει τις αρτηρίες του οργανισμού. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 προκαλεί πρώιμη και διάχυτη αθηρωμάτωση των αρτηριών με ποικίλους παθογενετικούς μηχανισμούς. Σε αυτούς εμπλέκονται και τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία είναι ιδιαίτερα αυξημένα στους διαβητικούς και επιταχύνουν την αθηρωμάτωση με άμεσο και έμμεσο τρόπο. Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει την παθοφυσιολογία των AGEs και συνοψίζει τους δυνητικούς τρόπους παρέμβασης με σκοπό τη μειωμένη παραγωγή τους και την άμβλυνση των αθηρωματογόνων επιπτώσεών τους στα αγγεία.

Α) Εισαγωγή περί αθηρωμάτωσης

Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες δεν αντιπροσωπεύουν απλώς τη συσσώρευση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα, αλλά μια αλληλουχία κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών παρόμοιων με αυτούς που παρατηρούνται σε φλεγμονώδη νοσήματα. Σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία για την ανάπτυξη και προαγωγή της αθηροσκλήρωσης, που διατυπώθηκε αρχικά από τους Ross και Glomset το 1973 και είναι γνωστή ως «θεωρία της απάντησης στη βλάβη», κομβικό σημείο θεωρείται η βλάβη-τραυματισμός του ενδοθηλίου με συνέπεια τη δυσλειτουργία του.¹ Όλοι οι παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και είναι γνωστοί ως παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι δυνατό να προκαλέσουν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Στους κλασικούς προδιαθεσιακούς παράγοντες συγκαταλέγονται η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης, το ανδρικό φύλο και η μεγάλη ηλικία.

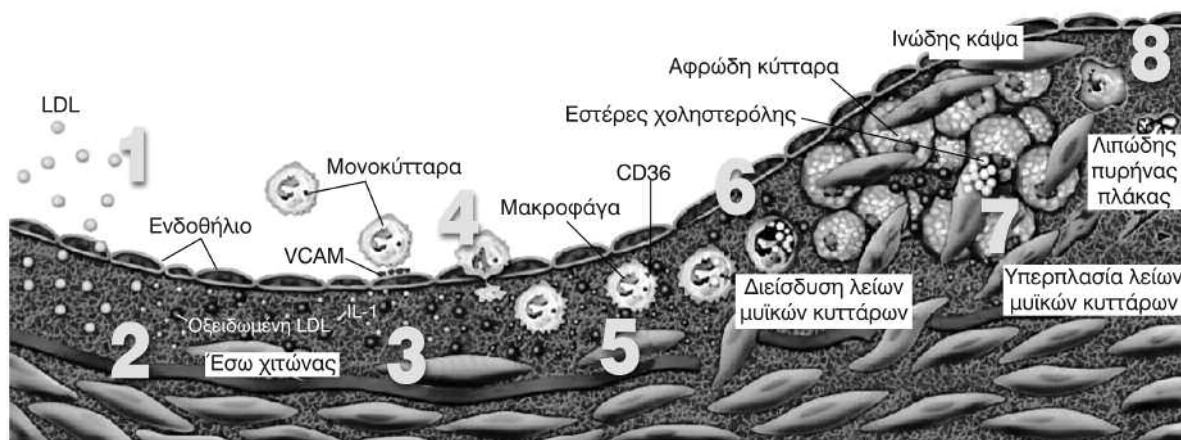
Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια, νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια.² Η διάχυτη αθηρωμάτωση, η μικρο- και η μακρο-

αγγειοπάθεια αποτελούν τις μείζονες αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη και συνιστούν τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας. Η πρωταρχική αιτία που συντελεί στη διαβητική μικρο- και μακροαγγειοπάθεια είναι η χρόνια έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος. Η αιτιολογική συσχέτιση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας με τη διαβητική μικροαγγειοπάθεια έχει μελετηθεί συστηματικά σε μελέτες όπως η Μελέτη Ελέγχου και Επιπλοκών του Διαβήτη (DCCT) και η Προοπτική Μελέτη του Διαβήτη στο Ηνωμένο Βασίλειο (UKPDS).³ Είναι γνωστό ότι ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί ισοδύναμο ΣΝ, γιατί είναι υπεύθυνος για την προαγωγή και επιτάχυνση της διάχυτης αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών, των περιφερικών αγγείων και των μεγάλων αρτηριών (καρωτίδες, εγκεφαλικές αρτηρίες), οντοτήτων που συνιστούν τη διαβητική μακροαγγειοπάθεια.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο διαβήτης προκαλεί αθηρωμάτωση των αγγείων είναι οι εξής: 1) η υπεργλυκαιμία, η οποία δρα άμεσα προκαλώντας αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, (ROS) και έμμεσα μέσω των οδών των πολυολών, της εξοξαμίνης και της πρωτεϊνικής κινάσης C, 2) η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιπιδίων που οδηγούν στην παραγωγή των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), 3) η δυσλιπιδαιμική τροποποίηση του λιπιδαιμικού προφίλ, όπου κυριαρχεί η αυξημένη παρουσία μικρών και πυκνών μορφών LDL και τριγλυκεριδίων, σε συνδυασμό με τη μείωση της HDL, 4) η συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου για αθη-

ρωμάτωση, όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η διαβητική μακροαγγειοπάθεια οφείλεται στην αθροιστική δράση πολλών αθηρωματογόνων παραγόντων. Η παρουσία χρόνιας υπεργλυκαιμίας, σε συνδυασμό με την παρουσία υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας, αυξάνουν μακροχρόνια το οξειδωτικό στρες του ενδοθηλίου των αγγείων και προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Παράλληλα, κινητοποιούν τους μηχανισμούς έναρξης και επιτάχυνσης της αθηρωματικής πλάκας, καθώς α) ενεργοποιούν προθρομβωτικά μόρια που αυξάνουν την πήκτικότητα του πλάσματος, όπως ο PAI-1, β) αυξάνουν τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 και της αγγειοτενσίνης II, οι οποίες προάγουν την αγγειοσύσπαση, γ) μειώνουν τα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO) παρεμποδίζοντας την αγγειοδιαστολή, δ) εκλύουν κυτταροκίνες φλεγμονής και μόρια προσκόλλησης (VCAM, ICAM), τα οποία επιταχύνουν την προσέλκυση λευκών αιμοσφαιρίων στο σημείο αρχικής βλάβης του ενδοθηλίου. Από τους παραπάνω μηχανισμούς τα AGEs έχουν ενοχοποιηθεί περισσότερο για την επιτάχυνση της αθηρωματικής διαδικασίας στους ασθενείς με διαβήτη, ενώ πιθανότατα ευθύνονται και για την παρουσία «διαβητικής μνήμης» δηλαδή για την παρουσία αθηρωματογόνων διαταραχών στο ενδοθήλιο των αρτηριών ακόμα και μετά από χρόνια από τη ρύθμιση του διαβήτη.⁴ Η επίδραση αυτή οφείλεται στη μη αναστρέψιμη και μακροχρόνια σύνδεση των AGEs με το κολλαγόνο των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών και την επαγόμενη δυσλειτουργία του εν-



Σχήμα 1. Διαδικασία σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας: 1) παγίδευση LDL, 2) οξείδωση LDL, 3) έκλυση κυτταροκινών χημειοταξίας, 4) διείσδυση μονοκυττάρων, 5) πρόσληψη oxLDL, 6) σχηματισμός αφρώδων κυττάρων, 7) προσέλκυση λείων μυϊκών κυττάρων, 8) απόπτωση μακροφάγων (σχηματισμός λιπώδους πυρήνα και ινώδους κάψας).

δοθλήλιου.⁵ Η συσσώρευση των AGEs στον οργανισμό επάγει την αθηροσκληρωτική διεργασία με διάφορους μηχανισμούς, εξαρτώμενους και μη από υποδοχείς. Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των επιστημόνων εστιάζεται στην αλληλεπίδραση των AGEs με ειδικούς υποδοχείς, τους RAGE.⁶ Η ενεργοποίηση του άξονα AGEs-RAGE πυροδοτεί έναν καταρράκτη μοριακών αντιδράσεων, με επακόλουθο την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την προαγωγή της αθηροσκλήρωσης.⁷

Η χρόνια και συνεχής υπεργλυκαιμία των διαβητικών ασθενών, τόσο στη νηστεία, όσο και κυρίως μεταγευματικά, οδηγεί σε σταθερή αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα οποία αυτή εισέρχεται εύκολα χωρίς τη μεσολάβηση της ινσουλίνης. Η προκαλούμενη περίσσεια της ενδοκυττάριας γλυκόζης μετατρέπεται μέσω γλυκόλυσης σε πυρουβικό οξύ, το οποίο εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και μεταβολίζεται στον κύκλο του Krebs σε CO₂, πρωτόνια και ηλεκτρόνια, τα οποία συνδέονται με το NAD (νικοτιναμινοαδενινο-δινουκλεοτίδιο) προς σχηματισμό NADH. Το τελευταίο οξειδώνεται στην αναπνευστική αλυσίδα της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων δίνοντας ένα ζεύγος ηλεκτρονίων και με αυτή την ενεργειακή διαφορά δυναμικού που προκαλείται διεγείρεται η ATP-συνθετάση και παράγεται ATP. Στους διαβητικούς ασθενείς, επειδή παράγεται περίσσεια ποσότητα NADH, τα ηλεκτρόνια επιστρέφουν στο συνένζυμο Q που αποδίδει τα πλεονάζοντα ηλεκτρόνια στο μοριακό οξυγόνο, το οποίο και μετατρέπεται σε ανιόν υπεροξειδίου. Έτσι, με τον παραπάνω τρόπο η υπεργλυκαιμία οδηγεί στον σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS).⁸

Οι ρίζες αυτές είναι ιδιαίτερα τοξικές και μπορούν να προκαλέσουν ακόμα και διασπάσεις του γενετικού υλικού DNA, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η ανακατασκευή του DNA η οποία οδηγεί στη ριβοζυλίωση και στη μείωση της δραστηριότητας της GAPDH (δεϋδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεϋδης). Το ένζυμο αυτό είναι απαραίτητο για την ολοκλήρωση της γλυκόλυσης και η αναστολή της δράσης του από τις πλεονάζουσες ROS στον διαβήτη οδηγεί στην αναστολή της γλυκόλυσης, με αποτέλεσμα τη μεγάλη κυτταροπλασματική συσσώρευση γλυκόζης, 3-φωσφορικής γλυκεραλδεϋδης και 6-φωσφορικής φρουκτόζης. Επίσης, οι ROS κινητοποιούν ειδικές κινάσες, όπως η p38 και η ERK, οι οποίες φωσφορυλιώνουν τις θέσεις σε-

ρίνης/θρεονίνης του υποστρώματος των υποδοχέων ινσουλίνης των κυτταρικών μεμβρανών (IRS-1,2), με αποτέλεσμα να μην μπορεί η ινσουλίνη να συνδεθεί με αυτούς και να αναστέλλεται η μεταφορά του υποδοχέα GLUT-4 στη μεμβράνη και συνεπώς να μην μπορεί η γλυκόζη να εισέλθει στα λιπώδη και μυϊκά κύτταρα. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σε περαιτέρω λιπόλυση, η οποία αυξάνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, γεγονός που τροφοδοτεί την περαιτέρω αύξηση του αγγειακού οξειδωτικού στρες. Τελικά, αλλοιώνονται τα συνηθισμένα μεταβολικά μονοπάτια και πιο συγκεκριμένα, η γλυκόζη εισέρχεται στην οδό των πολυολών, η φρουκτόζη στην οδό της εξοξαμίνης και η γλυκεραλδεϋδη στην οδό της πρωτεϊνικής κινάσης C.⁹⁻¹¹

B) Σακχαρώδης Διαβήτης και AGEs

Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) σχηματίζονται με διάφορους μηχανισμούς από τους οποίους ο πιο σημαντικός είναι η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση, δηλαδή η αντίδραση μεταξύ μονοσακχαριτών, όπως η γλυκόζη και η φρουκτόζη, με αμινικές ομάδες πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων, τα οποία κυκλοφορούν στο πλάσμα ή/και βρίσκονται στο ενδοθήλιο των αγγείων και το δέρμα.¹² Η συχνότερη και σπουδαιότερη μη ενζυμική γλυκοζυλίωση in vivo προκαλείται από την ισχυρή σύνδεση της ομάδας των αλδεϋδων ή των κετονών των αναγωγικών σακχάρων με τις ελεύθερες αμινομάδες των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ασταθών βάσεων Schiff. Οι βάσεις αυτές υφίστανται μεταβολές και σχηματίζουν πιο σταθερές κετοαμίνες που αποκαλούνται προϊόντα Amadori. Οι δυο αυτές χημικές διαδικασίες που οδηγούν στον σχηματισμό βάσεων Schiff και προϊόντων Amadori είναι αντιστρέπτές. Αυτή η διεργασία περιγράφηκε αρχικά το 1912 από τον Maillard ως μια αντίδραση που δημιουργεί ουσίες με καφε-κίτρινο χρώμα “browning reaction”.¹³

Πιο αναλυτικά, η καρβονυλική ομάδα της ανοικτής αλυσίδας της γλυκόζης, της φρουκτόζης, των τριοζών και των εξοζών αντιδρά με ελεύθερες αμινομάδες, κυρίως υπόλοιπα λυσίνης και αργινίνης, σχηματίζοντας γλυκοζυλιωμένη λυσίνη και αργινίνη αντίστοιχα. Οι ουσίες αυτές μετατρέπονται στη συνέχεια σε σταθερότερο προϊόν Amadori που αποτελεί μια κεταμίνη. Η βάση Schiff και η κεταμί-

νη αντιδρούν εξίσου με επιπλέον αμινοξέα ή υφίστανται οξειδωτική τροποποίηση και σχηματίζουν AGE, π.χ. καρβοξυμεθυλυσίνη (CML). Οι ουσίες αυτές μπορούν να αποδομηθούν σε διάστημα μηνών σε ενδιάμεσα προϊόντα που επίσης μπορούν να μετατρέπονται σε AGEs. Συνολικά, τα AGEs συνιστούν μια μεγάλη ομάδα χημικών σύμπλοκων ενώσεων που περιλαμβάνουν την καρβοξυμεθυλυσίνη (CML), την πεντοσιδίνη, την πυροαλίνη, την ιμιδαζολόνη και τα διμερή της μεθυλ-γλυοξυ-λυσίνης. Βιοχημικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε ανθρώπους και πειραματόζωα έχουν καταδείξει ότι η σύνδεση της καρβοξυμεθυλυσίνης με πρωτεΐνες είναι το κυρίαρχο AGE in vivo.¹⁴

Ένας άλλος τρόπος σχηματισμού AGEs είναι η αυτο-οξείδωση των μονοσακχαριτών. Συγκεκριμένα, η γλυκόζη υφίσταται αργή αυτο-οξείδωση παρουσία ιόντων μεταβατικών μετάλλων σχηματίζοντας κετοαλδεΐδες που αντιδρούν με πρωτεΐνες. Η ενολική μορφή της γλυκόζης σε φυσιολογικό περιβάλλον ανάγει το μοριακό οξυγόνο και σχηματίζει ρίζες υδροξυλίου και υπεροξειδίου, οι οποίες οδηγούν στον περαιτέρω σχηματισμό κετοαλδεΐδων που συνδέονται με πρωτεΐνες δημιουργώντας έτσι βάσεις τύπου Schiff που αποτελούν πρόδρομες ουσίες σχηματισμού AGEs.¹⁸ Επιπρόσθετα, ένας άλλος μηχανισμός σχηματισμού AGEs είναι το μονοπάτι των πολυολών, στο οποίο συμμετέχει η αναγωγή της αλδόζης. Συγκεκριμένα, η γλυκόζη μετατρέπεται σε σορβιτόλη και στη συνέχεια σε φρουκτόζη η οποία συνθέτει, μετά από επίδραση διαφορετικών ενζύμων, διάφορα AGEs, όπως την καρβοξυμεθυλυσίνη, τη μεθυλγλυοξάλη και την πυροαλίνη.¹⁵

Η συνολική ποσότητα των AGEs που κυκλοφορούν στον οργανισμό εξαρτάται από δυο παράγοντες: α) την ενδογενή παραγωγή τους με όλες τις παραπάνω μακροχρόνιες διαδικασίες και β) την εξωγενή πρόσληψη τροφών που περιέχουν AGEs. Πιο αναλυτικά, επειδή η βάση σχηματισμού των AGEs είναι η γλυκόζη, εξυπακούεται ότι τα άτομα που έχουν μεγάλη και παρατεταμένη διάρκεια υπεργλυκαιμία στο πλάσμα, δηλαδή οι διαβητικοί ασθενείς, θα έχουν περισσότερα AGEs από τους μη διαβητικούς. Μελέτες έχουν δείξει 30% περισσότερα AGEs σε διαβήτη χωρίς επιπλοκές και 80% περισσότερα AGEs σε διαβητικούς με στεφανιαία νόσο ή/και μικροπρωτεϊνουρία.¹⁶ Το γεγονός αυτό οφείλεται στην παρουσία αυξημένου οξειδωτικού

στρες σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς σε αυτό το περιβάλλον ευνοείται ο σχηματισμός των AGEs. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις έδειξαν ότι η νεφρική λειτουργία, η ηλικία, η συστολική πίεση και η αναιμία αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες των επιπέδων AGEs. Έτσι, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αυξάνονται τα AGEs επειδή δεν απεκκρίνονται, ενώ σε ηλικιωμένους ασθενείς αθροίζονται στους ιστούς και μεταβολίζονται σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τα νεαρά άτομα.¹⁷

Τα συνολικά AGEs που υπάρχουν στον οργανισμό περιλαμβάνουν: α) τα AGEs που σχηματίζονται ενδοκυττάρια, π.χ. σε μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα και αποτελούν προϊόντα γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών του κυτοπλάσματος και των ριβονουκλεϊκών οξέων του πυρήνα, β) τα AGEs που κυκλοφορούν ελεύθερα στο πλάσμα και συνδέονται με κυτταρικούς υποδοχείς, είτε προς ενδοκύττωση και αποδόμηση, είτε προς ενεργοποίηση κυτταροκινών φλεγμονής και γ) τα AGEs που διασυνδέονται μη αντιστρέψιμα με πρωτεΐνες ιστών, π.χ. κολλαγόνο αγγείων ή βασική μεμβράνη σπειράματος. Η συγκέντρωση των AGEs στο πλάσμα, όπως προαναφέρθηκε, επηρεάζεται από τον ρυθμό σχηματισμού AGEs in vivo (εξαρτάται από τον βαθμό οξειδωτικού στρες και το γλυκαιμικό προφίλ), την πρόσληψη εξωγενών AGEs από τις τροφές, τον ρυθμό μεταβολισμού, την απέκκριση μέσω των νεφρών και την πρωτεόλυση των συμπλόκων AGEs-πρωτεϊνών των ιστών. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί η ιδιαίτερη βαρύτητα που διαδραματίζει η νεφρική λειτουργία, καθώς τα AGEs διηθούνται στο σπείραμα σε μικρό σχετικά βαθμό και, συνεπώς, η παραμικρή έκπτωση στη σπειραματική διήθηση αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα.¹⁸

Η σύγχρονη δυτικού τύπου διατροφή, ανάλογα και με τον τρόπο παρασκευής των γευμάτων, περιέχει μεγάλες ποσότητες AGEs τα οποία απορροφώνται σε ένα ποσοστό 10-20% από το έντερο και από αυτά το 70% αθροίζεται στους ιστούς, ασκώντας παρόμοια αθηρογόνο δράση με τα ενδογενώς παραγόμενα AGEs, ενώ το υπόλοιπο 30% απεκκρίνεται στους νεφρούς.¹⁹ Συγκεκριμένα, τροφές πλούσιες σε ζωικές πρωτεΐνες, όπως το κρέας και σε άμυλο, όπως οι πατάτες, όταν τηγανίζονται μαζί σε υψηλές θερμοκρασίες σε ελαιόλαδο, επάγουν τον σχηματισμό AGEs, όπως η καρβοξυμεθυλυσί-

νη, η πεντοσιδίνη κ.ά. Σε περίπτωση όμως που οι τροφές αυτές μαγειρευτούν σε χαμηλές θερμοκρασίες και με αρκετή ποσότητα νερού, δηλαδή υποστούν βράσιμο, παράγουν πολύ λιγότερα AGEs. Ο λόγος που οι τροφές αυτές περιέχουν λιγότερα AGEs είναι επειδή το νερό και η χαμηλή θερμοκρασία κάτω από 250°C δρουν αποτρεπτικά και επιβραδύνουν τον σχηματισμό AGEs.²⁰

Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι ένα γεύμα πλούσιο σε AGEs αυξάνει παροδικά την υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και προκαλεί παροδική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, όπως αυτή εκτιμήθηκε με μέτρηση της ελαστικότητας και την επηρεαζόμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (FMD) της βραχιόνιας αρτηρίας πριν και μετά το γεύμα. Διαβητικοί ασθενείς που έλαβαν διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε AGEs είχαν στο αίμα μικρότερες συγκεντρώσεις AGEs και χαμηλότερα επίπεδα VCAM, σε σχέση με διαβητικούς που έλαβαν διατροφή πλούσια σε AGEs. Επίσης, διαβητικοί επίμνες που έλαβαν για 6 μήνες τροφή πλούσια σε AGEs εμφάνισαν μικρότερου βαθμού αθηρωμάτωση αορτής και λιγότερη αλβουμινουρία, σε σχέση με διαβητικούς επίμνες που έλαβαν τροφή με ίδιες θερμίδες και παρόμοια περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, αλλά με πολύ λιγότερα AGEs. Ακόμη πιο ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η μειωμένη πρόσληψη AGEs από τις τροφές έδειξε ότι καθυστερεί την εμφάνιση διαβήτη και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε πειραματόζωα.²¹⁻²⁹

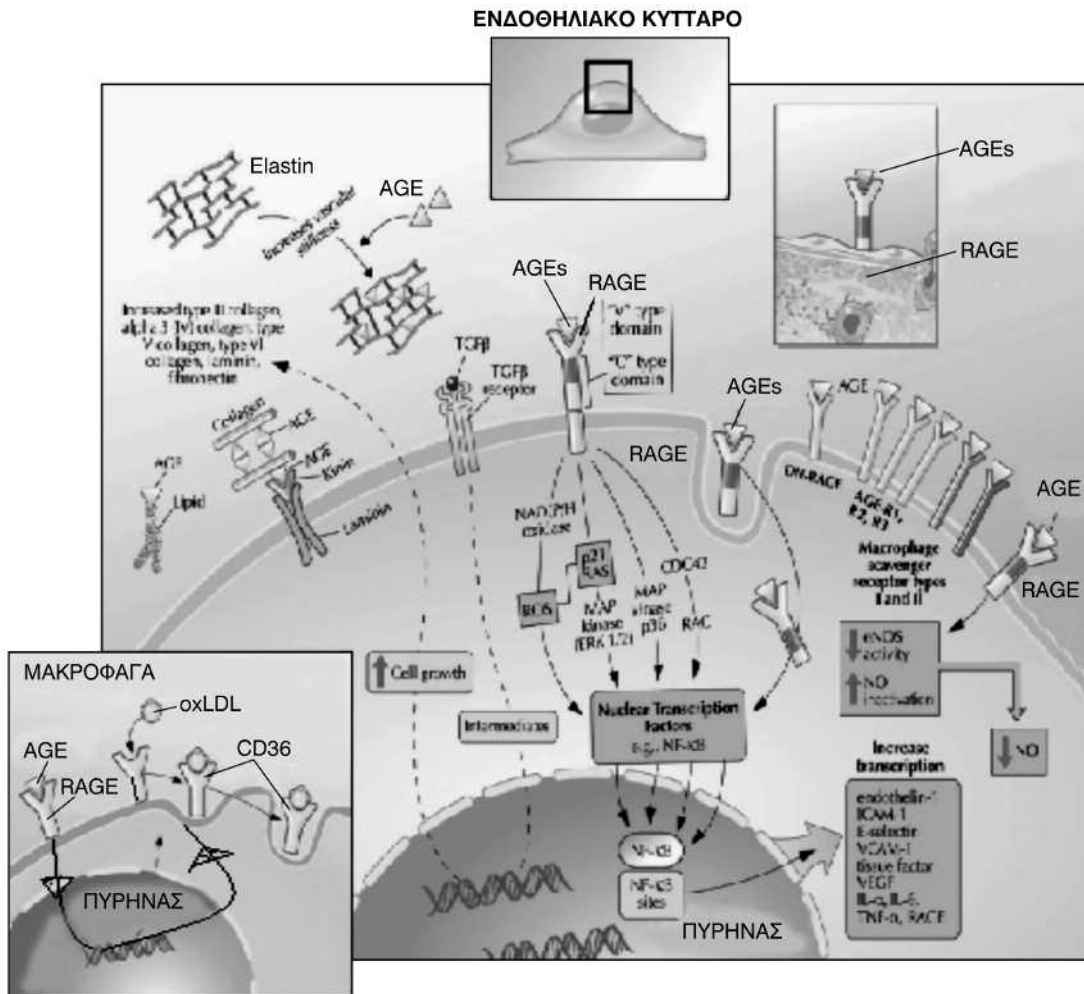
Τα AGEs διακρίνονται ανάλογα με τον φθορισμό σε φθορίζοντα και μη φθορίζοντα και ανάλογα με την ικανότητα διασύνδεσης, σε αυτά που διασυνδέονται (cross-link) με ιστικές πρωτεΐνες και σε αυτά που δεν διασυνδέονται. Όπως είναι αναμενόμενο, οι πλέον αυξημένες τιμές AGEs βρέθηκαν στους διαβητικούς τύπου 2, ενώ το πιο μελετημένο φθορίζον AGE είναι η πεντοσιδίνη, η οποία έχει βρεθεί ότι αυξάνει σε διαβητικούς με αυξημένο IMT και σε άτομα με περιφερική αγγειοπάθεια.³⁰ Από τα AGEs που διασυνδέονται, τα πιο δραστηνά είναι η καρβοξυμεθυλσίνη (CML) και οι ιμιδαζόλες.³¹ Ανοσο-ιστοχημικές αναλύσεις με τη χρήση μονοκλωνικών anti-AGE αντισωμάτων έχουν δείξει διάχυτη εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια εναπόθεση των AGEs στα μακροφάγα και στα λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων.³² Η συγγέντρωση των AGEs στους ιστούς συμβαδίζει με τη βαρύτητα της αθηρωματικής βλάβης και τη συσ-

σώρευση λιπιδίων, πρωτεϊνών και λιποπρωτεϊνών στο αγγειακό τοίχωμα.³³ Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα AGEs σχετίζονται με περισσότερο εκτεταμένη στεφανιαία νόσο στους διαβητικούς τύπου 2 και ότι στις αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αρτηριών υπάρχει σημαντική έκφραση τροποποιημένων σε AGEs πρωτεϊνών, κυρίως καρβοξυμεθυλσίνης, καθώς και τοπική υπερέκφραση του υποδοχέα RAGE, σε σχέση με μη διαβητικούς.^{34,35}

Τα AGEs επιταχύνουν την αθηρωμάτωση μέσω: α) της δημιουργίας δεσμών με το κολλαγόνο του τοιχώματος των αγγείων, γεγονός που αλλοιώνει τη δομή και λειτουργικότητα αυτού, μειώνοντας τη σύνδεση του κολλαγόνου IV με τις πρωτεογλυκάνες και περιορίζοντας την αγγειοδιαστολή (arterial stiffness), β) της έκλυσης από το ενδοθήλιο κυτταροκινών που προάγουν την περαιτέρω προσκόλληση και διείσδυση των μονοκυττάρων και των αιμοπεταλίων στην υπενδοθηλιακή στιβάδα και γ) της σύνδεσής τους με τον υποδοχέα RAGE στην επιφάνεια των μακροφάγων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων, που δρα επαγωγικά στην πρόκληση μιας αλυσίδας βιοχημικών αθηρωματογόνων αντιδράσεων που τελικά αυξάνουν το τοπικό οξειδωτικό στρες της αθηρωματικής πλάκας.³⁶⁻⁴⁰

Η σημασία του άξονα AGE-RAGE έχει αποδειχθεί από την επιβράδυνση στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης σε επίμνες με προκλητή αθηρωμάτωση (επίμνες που λόγω γενετικά καθορισμένης απουσίας της apo-E αναπτύσσουν πρόωγη αθηρωμάτωση) όταν χορηγήθηκε σε αυτούς ουσία που δεσμεύει τα AGEs.⁴¹ Στην περίπτωση αυτή ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης και λιπιδίων αίματος, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στον βαθμό αθηρωμάτωσης στην αορτή των ποντικών αυτών, γεγονός το οποίο υποδηλώνει την ανεξάρτητη επίδραση των AGEs στην αθηρωματική διαδικασία.

Τα AGEs που διασυνδέονται (cross-link) με τις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας των νεφρικών σπειραμάτων και του κολλαγόνου της υπενδοθηλιακής στιβάδας των αγγείων, αλλάζουν την πυκνότητα αυτών των πρωτεϊνών, το ηλεκτρικό φορτίο τους, τη διαβατότητα της βασικής μεμβράνης και τη θερμοκή σταθερότητα.⁴² Το αποτέλεσμα αυτής της μη αντιστρέψιμης σύνδεσης είναι να καθίστανται οι ίνες κολλαγόνου πιο ανθεκτικές στην πρωτεόλυση και λιγότερο εύκαμπτες, με

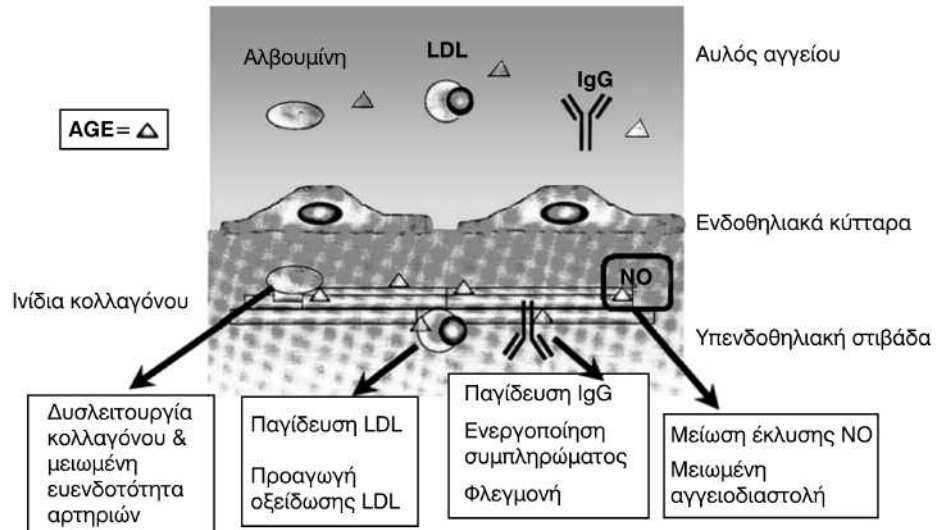


Σχήμα 2. Η επίδραση του συστήματος AGEs-RAGE στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μονοκύτταρα.

συνέπεια την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας (stiffness). Η γλυκοζυλίωση του φωσφολιπιδικού τμήματος της LDL από τα AGEs μειώνει την κάθαρση της LDL από τον οργανισμό και την καθιστά πιο ευάλωτη σε οξειδωτικές διαδικασίες και μετατροπή της προς oxLDL, ενώ διευκολύνει και τη διείσδυσή της στην υπενδοθηλιακή στιβάδα, γεγονός που προάγει και επιταχύνει την αθηρωματική διαδικασία.⁴³ Παράλληλα, η σύνδεση των AGEs με την απολιποπρωτεΐνη B διαταράσσει την πρόσληψη της LDL από τον υποδοχέα της στο ηπατοκύτταρο και, συνεπώς, μειώνει τον μεταβολισμό της LDL. Εξάλλου, η γλυκοζυλιωμένη LDL προάγει την ανάπτυξη και την αστάθεια της πλάκας περισσότερο από τη μη γλυκοζυλιωμένη LDL. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν καταστολή της μετανάστευσης λείων μυϊκών κυττάρων εντός του αθηρώματος μετά από αποκλεισμό των AGEs, καθώς και

μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης βλάβης του αγγειακού τοιχώματος (vascular repair) μετά από πρόκληση βλάβης στην αορτή με μπαρόνι.⁴⁴ Τέλος, τα AGEs προκαλούν μειωμένη ευενδοτότητα του ενδοθηλίου, μέσω μείωσης του παραγόμενου NO και αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, λόγω επίδρασης στο κολλαγόνο και την ελαστίνη των αρτηριών,⁴⁵ και προάγουν τη σύνθεση φμπρονεκτίνης και λαμινίνης (πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας), λόγω ενεργοποίησης αυξητικών κυταροκινών, όπως ο TGF.⁴⁶

Η σύνδεση των AGEs με τον υποδοχέα RAGE στα μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιεί έναν καταρράκτη βιοχημικών μονοπατιών: στην αρχή ενεργοποιούνται οι πρωτεΐνες ενδοκυττάριας μετάδοσης σημάτων p21 και p38, στη συνέχεια το ένζυμο MAP-κινάση, μετά η πρωτεϊνική κινάση C και ο πυρηνικός παράγοντας NF-κB, τα



Σχήμα 3. Επίδραση των AGEs στο τοίχωμα των αγγείων: Α) πάχυνση βασικής μεμβράνης, Β) παγίδευση και οξείδωση LDL στην υπενδοθηλιακή στιβάδα, Γ) ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυτταροκινών, Δ) μείωση απελευθέρωσης NO.

οποία καταλήγουν – με συμμετοχή της NADPH οξειδάσης – στην αυξημένη παραγωγή ROS και στην αναστολή της συνθετάσης του NO.⁴⁷ Ένα άλλο αποτέλεσμα αυτής της διέγερσης είναι η ρύθμιση προς τα άνω (upregulation) της έκφρασης του ίδιου του RAGE και η υπερέκφραση κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή, μορίων προσκόλλησης και αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Συγκεκριμένα, τα AGEs προάγουν τη σύνθεση από τα μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα πολλών ουσιών, όπως ο αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1), η αγγειοτενσίνη II, η ενδοθελίνη-1, ο TGF, ο VEGF, ο TNF-α, ο VCAM και οι ιντερλευκίνες IL-1 και IL-6.⁴⁸⁻⁵⁰

Στο επίπεδο του νεφρού τα AGEs δρουν βλαπτικά με αρκετούς μηχανισμούς⁵¹: α) υπερέκφραση του VEGF και προαγωγή της απόπτωσης στα μεσαγγειακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την τοπική υπερδιήθηση και μικροπρωτεϊνουρία, β) υπερέκφραση της MCP-1, γ) πάχυνση της βασικής μεμβράνης και έκπτωση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας, γεγονός που προάγει τη νεφροσκλήρυνση, δ) αυξημένη παραγωγή TGF-β από τα ποδοκύτταρα με αποτέλεσμα τη διαμεσο-σωληναριακή βλάβη και ε) κινητοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και αυξημένη παραγωγή αγγειοτενσίνης II. Επίσης, βρέθηκε ότι ουσίες που αναστέλλουν τον σχηματισμό AGEs, όπως η αμινογουανιδίνη, μειώνουν τις πειραματικές βλάβες,⁵² ενώ σε επίμυες που έγινε καταστολή έκφρασης του γονιδίου

του RAGE και στη συνέχεια έγιναν διαβητικοί με στρεπτοζοτοκίνη, η σπειραματοσκλήρυνση και η αύξηση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας ήταν πολύ μικρότερη σε σχέση με τους επίμυες που είχαν φυσιολογική έκφραση του υποδοχέα RAGE.⁵³ Συνεπώς, η επίδραση των AGEs στην αθηρωμάτωση γίνεται μέσω του κυτταρικού υποδοχέα τους RAGE αλλά και μέσω μη εξαρτώμενου από τον RAGE μηχανισμού (Πίν. 1 και 2).⁵⁴

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η σχέση των AGEs με το οξειδωτικό στρες και την παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), οι οποίες είναι υπεύθυνες για την έναρξη και εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας και για την πρόκληση μι-

Πίνακας 1. Αθηρωματογόνες δράσεις των AGEs χωρίς τη μεσολάβηση του RAGE.

- **Επίδραση στην εξωκυτάρια θεμέλια ουσία**
 Διασύνδεση με ινίδια κολλαγόνου
 Αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας
 Παγίδευση της LDL στο υπενδοθηλίο των αγγείων
 Μειωμένη έκλυση NO από ενδοθήλιο
- **Λειτουργικές διαταραχές ρυθμιστικών πρωτεϊνών**
 Η γλυκοζυλίωση του FGF (αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών) μειώνει τη μιτογόνο ικανότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων
 Αδρανοποίηση των παραγόντων του συμπληρώματος
- **Τροποποιήσεις λιποπρωτεϊνών**
 Η γλυκοζυλίωση της LDL την καθιστά πιο οξειδωτική και μειώνει τον μεταβολισμό της

Πίνακας 2. Αθηρωματογόνες δράσεις των AGEs μέσω του RAGE.

- **Προαγωγή Φλεγμονής**
Έκλυση κυτταροκινών, όπως ο TNF-α, IL-1
Χημειοταξία μονοκυττάρων
- **Αύξηση κυτταρικής διείσδυσης στο ενδοθήλιο**
Έκλυση PDGF από μονοκύτταρα
- **Δυσλειτουργία Ενδοθηλίου**
Αυξημένη διαβατότητα ενδοθηλίου
Κινητοποίηση πηκτικών μηχανισμών

κρο/μακροαγγειοπάθειας. Σε συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού στρες, αυξάνεται η παραγωγή AGEs *in vivo* και διευκολύνεται η διασύνδεσή τους με ιστικές πρωτεΐνες.⁵⁵ Οι διαβητικοί έχουν μειωμένη συγγέντρωση αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως βιταμίνη C και E και γλουταθειόνη, και επομένως βρίσκονται σε διαρκές οξειδωτικό στρες το οποίο ευνοεί τον σχηματισμό AGEs.⁵⁶ Σε διαβητικούς επίμυες βρέθηκε ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει την άθροιση AGEs στο κολλαγόνο των αγγείων, ενώ η χορήγηση ισχυρών αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως το υδροξυτολουένιο, μείωσε τη συγγέντρωση των AGEs σε νεφρικά κύτταρα ποντικών.⁵⁷ Από την άλλη, τα AGEs προάγουν άμεσα την παραγωγή ROS, τόσο μέσω μείωσης της συγγέντρωσης και δραστηριότητας αρκετών αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η γλουταθειόνη και η καταλάση, όσο και με απευθείας αύξηση της έκλυσης ριζών υπεροξειδίου, μετά από αυτο-οξειδωση των AGEs στα μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα.⁵⁸ Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών σε επίμυες, στους οποίους δόθηκε ενδοφλέβια AGE-αλβουμίνη, μείωσε το προκαλούμενο οξειδωτικό στρες και την έκφραση του NF-κB στα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁵⁹

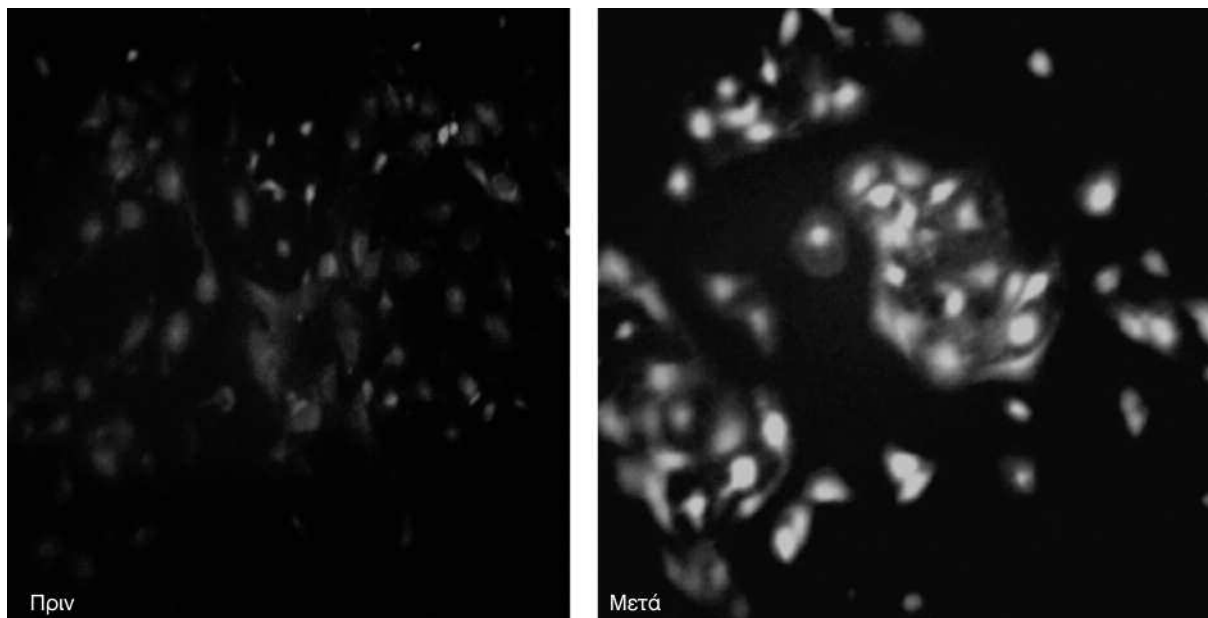
Η σύνδεση των AGEs με τον RAGE των ενδοθηλιακών κυττάρων επάγει τη δημιουργία δραστηκών μορφών οξυγόνου (ROS) που οδηγούν στην ενεργοποίηση του συστήματος NADPH-οξειδάσης. Στη συνέχεια οι ROS διεγείρουν τον παράγοντα μεταγραφής του πυρήνα NF-κB, ο οποίος αποτελεί πλειοτροπικό ρυθμιστή πολλών γονιδίων που ενεργοποιούνται σε περιπτώσεις κυτταρικής βλάβης και συμμετέχουν στη διαδικασία φλεγμονής και αθηρωμάτωσης.⁶⁰ Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα γονίδια του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α, TNF-β), της ιντερλευκίνης 1, 6 και 8, της ιντερφερόνης γάμμα και πολλών μορίων προσκόλλησης

των κυττάρων. Η ενεργοποίηση των ανωτέρω μορίων οδηγεί στην επαγωγή και άλλων ενδοκυτταρίων βιοχημικών οδών, όπως της MAP κινάσης, του JAK/STAT και του ογκογονιδίου p21ras.

Η σύνδεση των AGEs με τα μονοκύτταρα προκαλεί την ενεργοποίησή τους προς διεγερμένα μακροφάγα, όπως φαίνεται από την επαγωγή του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF), του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης (ILGF-1) και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1 και TNF-α).⁶¹ Συνέπεια της σύνδεσης, επίσης, είναι η ενεργοποίηση της χημειοταξίας, δηλαδή της προσέλκυσης και μετανάστευσης κυττάρων όπως τα αιμοπετάλια και τα ερυθρά αιμοσφαίρια στο ενδοθήλιο των αγγείων, μέσω των μορίων E-σελεκτίνης και VCAM-1.⁶² Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι στα μακροφάγα της αθηρωματικής πλάκας διαβητικών ατόμων η υπερέκφραση του RAGE σχετιζόταν με αυξημένη τοπική φλεγμονώδη αντίδραση και έκφραση της συνθετάσης της κυκλοξυγενάσης-2 και της προσταγλανδίνης E. Το αποτέλεσμα αυτό θεωρείται ότι συνεισφέρει στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας μέσω επαγωγής της έκφρασης των μεταλλοπρωτεϊνών.⁶³

Όταν το ενδοθήλιο των αγγείων έρχεται σε επαφή με τα κυκλοφορούντα AGEs του αίματος, εμφανίζει αυξημένη διαβατότητα, ενώ παρατηρείται καταστροφή των συμπλεγμάτων ακτίνης των λείων μυϊκών ινών, με αποτέλεσμα ελάττωση της ευενδοτότητας. Εξάλλου, η σύνδεση των AGEs με τον RAGE των λείων μυϊκών κυττάρων προάγει την παραγωγή φμπρονεκτίνης και την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων, μέσω αυξημένης σύνθεσης του αυξητικού παράγοντα TGF-β.⁶⁴ Για τον λόγο αυτό, παρατηρούνται συχνότερες στενώσεις των προθεμάτων (stent) σε διαβητικούς στεφανιαίους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.⁶⁵ Στα αρχικά στάδια της αθηρωμάτωσης (εναποθέσεις λιπιδίων και πάχυνση έσω χιτώνα), οι AGE-πρωτεΐνες (κυρίως η CML) εντοπίζονται εντός των αφρωδών κυττάρων, ενώ σε προχωρημένα στάδια (αθηρωματική πλάκα) αθροίζονται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και στα λεία μυϊκά κύτταρα.⁶⁶

Επίσης, τα AGEs προκαλούν μείωση της έκφρασης της θρομβομοντουλίνης και αύξηση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα (TF), αυξάνουν την έκφραση της ενδοθηλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αναστέλλουν την έκλυση του μονοξειδίου



Εικόνα 1. Μικροσκόπιο ανίχνευσης φθορισμού που δείχνει μια αποικία ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων PIPIN και META τη χορήγηση AGEs και την επαγόμενη αύξηση του φθορισμού τους λόγω παραγωγής ROS.

του αζώτου (NO), με αποτέλεσμα τη μετατροπή του ενδοθηλίου σε επιφάνεια με πηκτική προδιάθεση, την παρατεταμένη αγγειοσυσπασση και τη μειωμένη ευενδοτότητα-δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Γ) Τρόποι περιορισμού της αθηρωματογόνου επίδρασης των AGEs

Η έρευνα των AGEs τα τελευταία χρόνια οδήγησε στην ανακάλυψη ουσιών που παρεμβαίνουν στο σύστημα AGE-RAGE, με τους εξής μηχανισμούς: α) δέσμευση των AGEs πλάσματος, β) διάσπαση των AGEs, γ) αναστολή ή επιβράδυνση της σύνθεσής τους, δ) δέσμευση και καταστολή δράσης των υποδοχέων RAGE και ε) αναστολή έκφρασης του γονιδίου του RAGE. Οι κύριοι αντιπρόσωποι κάθε κατηγορίας είναι α) το διαλυτό sRAGE για τη δέσμευση των AGEs ορού, β) η αμινογουανιδίνη που διασπά τα AGEs, γ) η βενφοθειαμίνη (παράγωγο της βιταμίνης B1) που εμποδίζει τον σχηματισμό τους, δ) τα ειδικά anti-RAGE αντισώματα και ε) το siRNA (ειδικό παρεμβατικό μόριο RNA που αναστέλλει τη σύνθεση της πρωτεΐνης του RAGE), το οποίο μπορεί να εγχυθεί σε τοπικό ιστικό επίπεδο, ή ενδοφλέβια για συστηματική κυκλοφορία. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, μέχρι σήμερα, έχουν βρεθεί φάρμακα, όπως η τελμισαρτάνη, η περινδοπρίλη και η πιογλιταζόνη που αυξάνουν το sRAGE σε διαβητικούς.⁶⁷

Αναφορικά με τη θεραπευτική χρήση του

sRAGE και του siRNA του RAGE, έχει ήδη δοκιμαστεί με επιτυχία η εισαγωγή του sRAGE στα λεία μυϊκά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα των διαβητικών με βαριά αμφιβληστροειδοπάθεια, με αποτέλεσμα τη μείωση των βυθοσκοπικών αλλοιώσεων. Βέβαια, για να καταστεί αυτό ευρύτερα τεχνικά εφικτό απαιτούνται ακόμη εκτεταμένες μελέτες, πρώτα σε πειραματόζωα και μετά in vivo, προκειμένου να βρεθούν ασφαλείς τρόποι μεταφοράς τους εντός των κυττάρων-στόχων στο εσωτερικό της αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων ή/και καρωτίδων αρτηριών. Έτσι, στο μέλλον, με δεδομένο το γεγονός ότι η τεχνολογία των stents εξελίσσεται διαρκώς, είναι πιθανό να επιτευχθεί έγχυση συμπυκνωμένου sRAGE στην υπενδοθηλιακή στιβάδα της αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων αρτηριών προκειμένου να γίνει πιο σταθερή ή να επιβραδυνθεί η εξέλιξή της.

Αυτή η θεωρητική προσέγγιση, εξάλλου, δεν στερείται πρακτικής βάσης, καθώς μελέτες έδειξαν ότι η τοπική έγχυση sRAGE στα δερματικά άτονα έλκη διαβητικών ποντικών οδήγησε σε καταστολή της τοπικής ιστικής βλάβης και συνετέλεσε σε γρηγορότερη επούλωση των ελκών. Άλλωστε, πολύ πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια πολύ ενδιαφέρουσα και ενθαρρυντική μελέτη στο *Chinese Medical Journal*, στην οποία για πρώτη φορά έγινε ενδοστεφανιαία χορήγηση του sRAGE σε χοίρους και δια-

Πίνακας 3. Συνοπτικοί μηχανισμοί μείωσης των AGEs.

ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ AGEs
<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση σχηματισμού in vivo • Μειωμένη πρόσληψη από τροφές • Αναστολή σύνδεσης γλυκοζυλιωμένων παραγώγων με πρωτεΐνες (cross-link breakers) • Δέσμευση των κυκλοφορούντων AGEs στο αίμα (sRAGE) • Αντιοξειδωτικές ουσίες (φλαβονοειδή, πυριδοξαμίνη) • Μετφορμίνη, AMEA-AT1 (τελμιασαράνη), στατίνες • Καταστολή γονιδίου παραγωγής RAGE σε μονοκύτταρα ανθρωπών

πιστώθηκε μειωμένη έκφραση του παράγοντα TGF και καταστολή της ίνωσης του μυοκαρδίου δυο μήνες μετά από προκλητή βλάβη ισχαιμίας και επανααιμάτωσης.⁶⁸ Η μελέτη αυτή μπορεί να ωθήσει σε περαιτέρω τελειοποίηση των τεχνικών και δόσεων έγχυσης sRAGE στην υπενδοθηλιακή σιβάδα της ανθρώπινης αθηρωματικής πλάκας, με στόχο τη σταθεροποίηση αυτής και την πρόληψη της ρήξης αυτής και της επακόλουθης πρόκλησης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.

Abstract

Xanthis A. The relationship of advanced glycation end products in diabetic macroangiopathy – Latest data. *Hellenic Diabetol Chron* 2015; 3: 212-223.

Atherosclerosis is a systemic inflammatory process with a progressive course that exerts deleterious effects on body arteries. Type 2 Diabetes mellitus causes premature and diffuse atherosclerosis through several pathogenetic mechanisms, including the formation of advanced glycation end products (AGEs) acting both directly and indirectly. This review describes AGEs pathophysiology and summarizes possible therapeutic interventions aiming at diminishing AGEs formation and ameliorating their deleterious effects on vessels.

Βιβλιογραφία

1. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
2. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, et al. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion. Implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 1156-67.
3. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res.* 2004; 63: 582-92.

4. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. The RAGE Axis and Endothelial Dysfunction: Maladaptive Roles in the Diabetic Vasculature and Beyond. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 237-43.
5. Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001; 24: 1620-23.
6. Lares MR, Rossi JJ, Ouellet DL. RNAi and small interfering RNAs in human disease therapeutic applications. *Trends Biotechnol* 2010; 28: 570-9.
7. López-Fraga M, Martínez T, Jiménez A. RNA interference technologies and therapeutics: from basic research to products. *Bio Drugs* 2009; 23: 305-32.
8. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, et al. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell* 1998; 93: 229-240.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
10. Nathan D. Relationship between metabolic control and long term complications of diabetes. In: Kahn CR, Weir GC. *Joslin's diabetes mellitus*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994: 620-31.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9.
12. Yamagishi S. Advanced glycation end products and receptor-oxidative stress system in diabetic vascular complications. *Ther Apher Dial.* 2009; 13: 534-9.
13. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circ Res* 2010; 19: 106: 842-53.
14. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, et al. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994; 25: 1157-64.
15. Guisepina Basta. Advanced glycation end products and vascular inflammation. *Cardiovascular research* 2004; 63: 582-92.
16. Colwell JA. Multifactorial aspects of the treatment of the type II diabetic patient. *Metabolism* 1997; 46: 1-4.
17. King GL, Shiba T, Oliver J, Inoguchi T, Bursell SE. Cellular and molecular abnormalities in the vascular endothelium of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1994; 45: 179-88.
18. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859-66.
19. Daroux M, Prévost G, Maillard-Lefebvre H, et al. Advanced glycation end-products: implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes Metab* 2010; 36: 1-10.
20. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res* 2003; 93: 1159-69.

21. *Sisková A, Wilhelm J.* [Role of nonenzymatic glycation and oxidative stress on the development of complicated diabetic cataracts]. *Cesk Fysiol* 2000; 49: 16-21.
22. *Obrosova IG.* Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1543-52.
23. *Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P, Hanssen KF.* Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care* 1999; 22: 1543-8.
24. *Vlassara H, Bucala R, Striker L.* Pathogenic effect of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 1994; 2: 138-51.
25. *Reddy S, Bichler J, Wells-Knecht K, Thorpe S, Baynes J.* Carboxymethyllysine is a dominant AGE antigen in tissue proteins. *Biochemistry* 1995; 34: 10872-8.
26. *Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW.* Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cell Mol Biol* 1998; 44: 1139-45.
27. *Ferreira AE, Ponces Freire AM, Voit EO.* A quantitative model of the generation of N(epsilon)-(carboxymethyl) lysine in the Maillard reaction between collagen and glucose. *Biochem J* 2003; 376: 109-21.
28. *Basta G, Lazzarini G, Massaro M, et al.* Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation* 2002; 105: 816-22.
29. *Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM.* Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res* 2003; 93: 1159-69.
30. *Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P, Hanssen KF.* Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care* 1999; 22: 1543-8.
31. *Nakamura Y, Hori Y, Nishino T, et al.* Immunohistochemical localisation of advanced glycosylation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. *Am J Pathol* 1993; 143: 1649-56.
32. *Vlassara H, Li YM, Imani F, et al.* Identification of galectin-3 as a high affinity binding protein for advanced glycation end products (AGEs): a new member of the AGE-receptor complex. *Mol Med* 1996; 1: 634-46.
33. *Sims TJ, Rasmussen LM, Oxlund H, Bailey AJ.* The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia* 1996; 39: 946-51.
34. *Hori O, Brett J, Nagashima M, et al.* RAGE is a cellular binding site for amphoterin: mediation of neurite outgrowth and co-expression of RAGE and amphoterin in the developing nervous system. *J Biol Chem* 1995; 270: 25752-61.
35. *Toma L, Stancu CS, Botez GM, et al.* Irreversibly glycosylated LDL induce oxidative and inflammatory state in human endothelial cells; added effect of high glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 18; 390: 877-82.
36. *Aronson D, Rayfield EJ.* How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 8; 1: 1.
37. *Peppas M, Raptis SA.* Advanced glycation end products and cardiovascular disease. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 92-100.
38. *Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Petrova RG, et al.* Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003; 370: 1097-9.
39. *Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K.* Possible link of food-derived advanced glycation end products (AGEs) to the development of diabetes. *Med Hypotheses* 2008; 71(6): 876-8.
40. *Park IH, Yeon SI, Youn JH, et al.* [The metabolic, nutritional and toxicological consequences of ingested dietary Maillard reaction products: a literature review] *J Soc Biol* 2007; 201: 199-207.
41. *Méndez JD, Xie J, Aguilar-Hernández M, Méndez-Valenzuela V.* Trends in advanced glycation end products research in diabetes mellitus and its complications. *Mol Cell Biochem* 2010; 341: 33-41.
42. *Morales S, García-Salcedo JA, Muñoz-Torres M.* [Pentosidine: a new biomarker in diabetes mellitus complications.] *Med Clin (Barc)* 2010 10:234-7.
43. *Semba RD, Najjar SS, Sun K, et al.* Serum carboxymethyllysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am J Hypertens* 2009; 22: 74-9.
44. *Takahashi HK, Mori S, Wake H, et al.* Advanced glycation end products subspecies-selectively induce adhesion molecule expression and cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 89-98.
45. *Semba RD, Fink JC, Sun K, et al.* Carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, and decline of renal function in older community-dwelling adults. *Eur J Nutr* 2009; 48: 38-44.
46. *Walcher D, Marx N.* Advanced glycation end products and C-peptide-modulators in diabetic vasculopathy and atherogenesis. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 103-11.
47. *Kocić R, Cirić V.* [New aspects about the impact of oxidative stress on development of chronic diabetic complications]. *Med Pregl* 2009; 62 Suppl 3: 70-4.
48. *Farmer DG, Kennedy S.* RAGE, vascular tone and vascular disease. *Pharmacol Ther* 2009; 124: 185-9.
49. *Walcher D, Marx N.* Advanced glycation end products and C-peptide-modulators in diabetic vasculopathy and atherogenesis. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 103-11.
50. *Meerwaldt R, Links T, Zeebregts C, et al.* The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 17-29.
51. *Nilsson J, Bengtsson E, Fredrikson GN.* Inflammation and immunity in diabetic vascular complications. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 19-24.
52. *Misciagna G, De Michele G, Trevisan M.* Non enzymatic glycosylated proteins in the blood and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 3688-95.
53. *Haddadinezhad S.* Relation of fasting and postprandial and plasma glucose with hemoglobin A1c in diabetics. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010; 30: 8-10.

54. Duran-Jimenez B, Dobler D, Moffatt S, et al. Advanced glycation end products in extracellular matrix proteins contribute to the failure of sensory nerve regeneration in diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 2893-903.
55. Noh H, King GL. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2007; S49-53.
56. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 15: 212: 167-78.
57. Lee HB, Yu MR, Yang Y, Jiang Z, Ha H. Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl 3): S241-5.
58. Li SY, Sigmon VK, Babcock SA, Ren J. Advanced glycation endproduct induces ROS accumulation, apoptosis, MAP kinase activation and nuclear O-GlcNAcylation in human cardiac myocytes. *Life Sci* 2007; 20; 80: 1051-6.
59. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-412.
60. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 1993; 49: 642-652.
61. Stirban A, Negrean M, Götting C, et al. Dietary advanced glycation end-products and oxidative stress: in vivo effects on endothelial function and adipokines. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1126: 276-9.
62. Stirban A, Negrean M, Stratmann B, et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2064-71.
63. Zheng F, He C, Cai W, Hattori M, Steffes M, Vlassara H. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 234-9.
64. Peppas M, Brem H, Ehrlich P, Zhang JG, Cai W, Li Z, Croitoru A, Thung S, Vlassara H. Adverse effects of dietary glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes* 2003; 52: 2805-13.
65. Horiuchi S, Unno Y, Usui H, Shikata K, Takaki K, Koito W, Sakamoto Y, Nagai R, Makino K, Sasao A, Wada J, Makino H. Pathological roles of advanced glycation end product receptors SR-A and CD36. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 671-5.
66. Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M, Arai H, Kuniyasu A, Horiuchi S, Nakayama H. CD36, a member of class B scavenger receptor family, is a receptor for advanced glycation end products. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947: 350-5.
67. Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M, et al. Cd 36, a member of the class b scavenger receptor family, as a receptor for advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2001; 276: 3195-3202.
68. Lu L, Zhang Q, Xu Y, Zhu ZB, Geng L, Wang LJ, Jin C, Chen QJ, Schmidt AM, Shen WF. Intra-coronary administration of soluble receptor for advanced glycation end-products attenuates cardiac remodeling with decreased myocardial transforming growth factor-beta1 expression and fibrosis in minipigs with ischemia-reperfusion injury. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 594-8.

Λέξεις-κλειδιά:

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου
Γνωσιακή δυσλειτουργία
Αγγειακή εγκεφαλική νόσος

Key-words:

Cardiovascular risk factors
Cognitive impairment
Cerebrovascular disease