

Revue générale

## Implication des produits terminaux de glycation dans les complications liées au diabète

*Involvement of advanced glycation end products in complications of diabetic patients*

Christelle Guillet<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> UFR médecine, UMR 1019 nutrition humaine, université Clermont-1, 63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>b</sup> CRNH Auvergne, 63009 Clermont-Ferrand, France

<sup>c</sup> INRA, UMR 1019 nutrition humaine, 63122 Saint-Genès-Champanelle, France

Reçu le 10 juillet 2010 ; accepté le 12 juillet 2010

### Résumé

Le diabète prédispose à des complications affectant divers organes comme les yeux, les vaisseaux sanguins, les nerfs et les reins. L'hyperglycémie, caractéristique du diabète, joue un rôle important dans la survenue des complications diabétiques en favorisant la glycation des protéines et l'accumulation de produits terminaux de glycation (PTG). Les PTG sont un ensemble hétérogène de composés résultant de réactions non enzymatiques (réaction de glycation ou réaction de Maillard) entre des sucres réducteurs et des groupements amines de molécules biologiques comme les protéines, les lipides ou les acides nucléiques. Chez des patients diabétiques, une élévation des taux sériques de PTG est corrélée avec la présence de complications. Le rôle des PTG dans les néphropathies, les neuropathies, les rétinopathies et les complications cardiovasculaires au cours du diabète a fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces 20 dernières années. Un intérêt grandissant porte actuellement sur les composés inhibiteurs de la glycation du fait de leur potentiel préventif ou thérapeutique.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Produits de glycation avancée ; Diabète ; Complications

### Abstract

Diabetes predisposes to complications affecting various organs such as eyes, blood vessels, nerves and kidneys. Hyperglycemia, the hallmark of diabetes, plays an important role in the onset of complications in diabetic patients by promoting protein glycation and accumulation of advanced glycation end products (AGEs). The AGEs belong to a heterogeneous group of compounds resulting from non-enzymatic reactions (Maillard reaction or glycation) between sugars and amino groups of biological molecules such as proteins, lipids or nucleic acids. In patients with diabetes, elevated serum levels of AGEs are correlated with the presence of complications. The role of AGEs in nephropathy, neuropathy, retinopathy and cardiovascular diseases in diabetic patients has been the subject of numerous studies over the past 20 years. A growing interest is currently focused on compounds that inhibit glycation because of their preventive or therapeutic potential.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Advanced glycation end products; Diabetes; Complications

Les patients diabétiques développent fréquemment des complications (rétinopathies, néphropathies, athérosclérose, troubles vasculaires...) qui contribuent à l'augmentation du risque de morbidité et de mortalité. L'hyperglycémie joue un rôle

important dans la pathogenèse de ces complications. Ainsi, l'état d'hyperglycémie chronique stimule la génération d'espèces oxygénées réactives, l'activation de la protéine kinase C, la voie des polyols et le système rénine-angiotensine et favorise la réaction de glycation ou réaction de Maillard [1]. Cette réaction est présente dans de nombreux systèmes biochimiques depuis les aliments jusqu'au cœur de nos cellules. Elle consiste en un ensemble complexe de réactions non enzymatiques conduisant à la formation finale de produits stables : les produits termi-

\* UMR, unité de nutrition humaine, université d'Auvergne/Inra, BP 321, 58, rue Montalembert, 63009 Clermont-Ferrand cedex 1, France.

Adresse e-mail : [Christelle.Guillet@clermont.inra.fr](mailto:Christelle.Guillet@clermont.inra.fr).

naux de glycation (PTG) ou *advanced glycation endproducts* (AGE). De nos jours, la glycation est reconnue comme l'une des modifications non enzymatiques des protéines qui contribuent non seulement au vieillissement des protéines mais peut aussi avoir un rôle régulateur à la fois dans les réponses physiologiques et les processus pathologiques. L'étape initiale de la réaction de glycation se caractérise par la formation non enzymatique d'une liaison covalente entre le groupement carbonyle d'un sucre réducteur et le groupement amine libre d'un acide aminé. Cette réaction conduit à la formation d'une base de Schiff, qui peut subir des réarrangements intramoléculaires (réarrangements d'Amadori), pour former des composés dicarbonylés. La déshydratation et/ou la condensation de ces composés donnent alors naissance de manière irréversible aux PTG [2]. Dans de nombreux cas de complications liées au diabète, il est fréquemment observé une accumulation plasmatique et tissulaire des PTG.

## 1. Les produits terminaux de glycation

Les PTG regroupent l'ensemble des dérivés réactifs issus de la liaison non enzymatique de sucres réducteurs (glucose, sucrose, fructose...) avec des protéines ou avec des lipides. Ce sont des molécules complexes et hétérogènes, caractérisées par une coloration brune, des propriétés de fluorescence et la capacité d'établir des liaisons avec les groupements amines des protéines. Ces dix dernières années, un nombre croissant de publications a relaté le rôle des PTG dans la survenue de complications liées au diabète (néphropathie, rétinopathie, athérosclérose...) [3]. Tous les PTG n'ont pas encore été identifiés et les mécanismes sous-jacents à leur formation restent encore incomplètement élucidés. Deux composés, la pentosidine et la carboxyméthyllysine (CML), ont été plus étudiés car étant antigéniques, ils peuvent être localisés et quantifiés grâce à des techniques immunologiques. Ainsi, les taux plasmatiques et tissulaires de pentosidine et de CML sont augmentés chez des patients diabétiques [4]. De plus, les taux sériques de CML sont corrélés avec le développement de lésions microvasculaires chez des patients avec un diabète de type 2 [5].

Le rôle des PTG dans l'apparition des complications du diabète fait intervenir différents mécanismes. En effet les PTG sont des molécules biologiquement actives. Elles exercent leurs effets cellulaires à la fois par interaction avec des récepteurs membranaires dont le plus connu est le récepteur *receptor for advanced glycation endproducts* (RAGE) [6] et directement sur les protéines en modifiant leur structure et leur fonction. Les récepteurs RAGE sont des récepteurs multiligand de transduction du signal appartenant à la superfamille des immunoglobulines et sont exprimés au niveau d'une large variété de cellules comme les monocytes, les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules des muscles lisses, les podocytes et les astrocytes [7]. La fixation des PTG sur ces récepteurs stimule des voies de signalisation induisant l'activation des MAP kinases et du facteur de transcription NF- $\kappa$ B [2,8]. Ainsi, l'activation des RAGE est associée avec la génération d'un stress oxydant, la synthèse et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires conduisant au développement et à la progression des complications

macro- et microvasculaires liées au diabète. En dehors des PTG, les récepteurs RAGE interagissent avec au moins quatre autres familles de ligands : S100/calgranulins, *high mobility group box-1* (HMGB1), peptide amyloïde- $\beta$  et d'autres espèces de protéines amyloïdes et Mac-1 [9]. Ces classes de ligands sont impliquées dans l'inflammation au cours du diabète, des désordres neurodégénératifs chroniques (maladie d'Alzheimer) et certains cancers. Outre leurs effets via l'interaction avec des récepteurs, les produits de glycation peuvent directement modifier la structure et la fonction de protéines. Ainsi, les PTG peuvent former des pontages au niveau du collagène et entraîner ainsi une rigidité de ces molécules [10,11]. Des liaisons croisées peuvent aussi s'établir entre PTG, collagène et certaines molécules telles que l'albumine, les immunoglobulines G ou les lipoprotéines de basse densité (LDL) qui se retrouvent « piégées » au niveau des membranes basales [12], ce qui peut expliquer la participation des PTG à la fois dans la micro- et dans la macroangiopathie diabétique [13]. Les PTG peuvent se fixer au niveau de la paroi de différents vaisseaux sanguins et contribuent ainsi à diverses complications micro- et macrovasculaires via la formation de liaisons entre molécules de la membrane basale de la matrice extracellulaire et en faisant intervenir les RAGE [14]. Au niveau de la paroi des vaisseaux, les PTG liés à l'albumine interagissent avec les RAGE résultant en l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B, la production de TNF, IL-1 et l'induction de l'expression de l'ARNm de l'IL-6. De plus, certains PTG sont capables de traverser l'endothélium vasculaire par transcytose et forment potentiellement des liaisons avec d'autres protéines, altérant la structure et la fonction de la membrane basale de la paroi vasculaire [15]. Les altérations au niveau de la fonction vasculaire induites par les PTG concernent divers tissus et organes et participent donc à l'apparition des complications caractéristiques du diabète comme par exemple, la néphropathie, la rétinopathie ou l'athérosclérose.

## 2. Rôle des PTG dans la néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est caractérisée par un épaississement de la membrane basale, une expansion du mésangium, une diminution de la filtration, une albuminurie et à terme une insuffisance rénale. Des produits de glycation ont été détectés au niveau de tissus rénaux dans des quantités corrélant avec le degré de sévérité de la néphropathie diabétique [16]. Chez des rats avec une néphropathie diabétique, des PTG ont été observés au niveau de la membrane basale du glomérule, du mésangium, des podocytes, des tubules et des cellules endothéliales [17]. Les niveaux de CML augmentent dans les protéines solubles et insolubles du collagène chez les patients diabétiques avec une insuffisance rénale [18,19]. L'accumulation des PTG au niveau du collagène de la membrane basale en combinaison avec leur capacité à retenir les protéines plasmatiques peuvent aussi contribuer à l'épaississement de la membrane basale, à la détérioration de la fonction de filtration et finalement à la perte de la fonction du glomérule. La réduction de la filtration chez les patients diabétiques avec une néphropathie est en partie due à une expansion de la couche mésangiale provoquant une compression des capillaires et une réduction de la surface de

filtration. Des études animales ont mis en évidence un épaississement de la membrane basale et une expansion de la couche mésangiale après injection d'une protéine modifiée par les PTG [20]. Enfin, l'hyperglycémie et les PTG augmentent la libération du TGF- $\beta$  qui stimule les composés collagéniques de la matrice, intervenant au moins pour une partie dans l'épaississement de la membrane basale lors de la néphropathie diabétique [21].

Dans le glomérule, les podocytes sont les cellules principales d'expression des RAGE. Leur expression est également notée dans l'endothélium. Des études *in vitro* suggèrent que l'activation des RAGE dans les podocytes conduit à l'apoptose, à la génération de MCP-1 et d'autres médiateurs inflammatoires comme NF- $\kappa$ B, ainsi qu'à la production de facteurs de croissance comme le TGF- $\beta$  [22]. Tous ces facteurs sont associés avec le développement de la sclérose du glomérule. L'activation des RAGE intervient également dans la régulation de l'expression de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dans les podocytes et à la surexpression de son récepteur au niveau des cellules endothéliales glomérulaires [22]. Cela contribue à la perte d'intégrité de la membrane basale et par conséquent à l'albuminurie. La suppression du gène des RAGE chez des souris avec un diabète induit par la streptozotocine s'accompagne d'une diminution de l'albuminurie, de l'expansion mésangiale et de la glomérulosclérose, indiquant la possible implication des RAGE dans la pathogenèse de la néphropathie diabétique [23]. Enfin, l'efficacité d'anticorps dirigés contre les RAGE sur l'évolution de la maladie rénale a été prouvée dans des modèles de souris avec un diabète de type 1 ou de type 2 [24,25]. Des RAGE ont également été observés sur des cellules mésangiales en culture. Leur activation par les PTG s'accompagne d'une augmentation de la synthèse des protéines de la matrice et du collagène de type IV [26] et de la sécrétion de MCP-1 par les cellules mésangiales [27]. De plus, les PTG induisent l'apoptose de cellules mésangiales humaines et l'expression de VEGF, qui joue un rôle crucial dans le maintien de la structure et de la fonction des réseaux de capillaires glomérulaires [28,29]. Cela contribue en partie à l'hyperfiltration glomérulaire, un dysfonctionnement rénal précoce au cours du diabète.

Les PTG peuvent également se former sur des protéines sériques ou sur de petits peptides dans la circulation. Ces peptides modifiés par les PTG sont généralement éliminés par les reins sauf dans le cas d'une néphropathie diabétique où ces concentrations plasmatiques augmentent. Les PTG circulants ne sont pas éliminés par la dialyse mais leurs concentrations diminuent rapidement après transplantation rénale [29]. Les niveaux de PTG sériques reflètent la sévérité de la néphropathie diabétique et représente un marqueur clinique, dans la mesure où son évaluation peut être utilisée pour prédire l'expansion de la matrice mésangiale et l'épaississement de la membrane basale [30]. La persistance des PTG dans la circulation chez les patients diabétiques atteints de néphropathie peut exacerber la susceptibilité des patients aux complications du diabète.

### 3. Rôle des PTG dans la rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une des principales causes de cécité et se caractérise par une augmentation de la prolifération

des vaisseaux sanguins, une occlusion vasculaire, une angiogenèse, des hémorragies et des infarctus affectant la rétine de l'œil. Ces modifications s'accompagnent par un épaississement de la membrane basale des capillaires, une hyperperméabilité, la perte de péricytes et une augmentation du renouvellement et de la mort des cellules endothéliales. Les PTG ont été détectés dans la paroi des vaisseaux sanguins de la rétine et contribueraient ainsi à l'occlusion vasculaire et à l'augmentation de perméabilité des cellules endothéliales de la rétine. Les PTG sont toxiques pour les péricytes, qui expriment les RAGE [31]. L'apoptose des péricytes précède les modifications vasculaires et est une caractéristique d'une phase précoce de la rétinopathie. L'exposition des cellules de la rétine aux PTG induit une surexpression du gène VEGF, facteur stimulant l'angiogenèse et la néovascularisation [32]. Ces deux phénomènes sont impliqués dans la pathogenèse de la rétinopathie. Les niveaux de PTG et d'IL-6 sont augmentés dans la vitrée des patients diabétiques avec une rétinopathie. Ainsi, les PTG stimulent la sécrétion d'IL-6 par les cellules rétinienues qui à leur tour vont induire l'angiogenèse en augmentant l'expression de VEGF [33].

### 4. Rôle des PTG dans l'athérosclérose

L'athérosclérose est une des complications sévères du diabète et représente la cause principale de décès chez les patients diabétiques. Elle se caractérise par le dépôt de plaques d'athérome dans les parois des artères, la formation de caillot sanguin et à terme la survenue d'un infarctus du myocarde. Au cours du diabète, il est souvent observé une augmentation de la glycation au niveau des lipoprotéines de faible densité, les LDL [34]. Ces LDL modifiées ne sont pas reconnues par le récepteur aux LDL et leur clairance est diminuée. Ils s'accumulent donc dans le sang des patients diabétiques [35]. La glycation des LDL s'accompagne également de l'oxydation des LDL contribuant à l'accumulation de LDL oxydées pro-athérogènes. À l'inverse, la glycation des lipoprotéines de haute densité, les HDL, accélère leur renouvellement et réduit leur efficacité lors du transport du cholestérol [36]. La glycation des HDL réduit aussi l'activité de la paraoxanase [37], une enzyme associée aux HDL, importante pour la prévention de l'oxydation des LDL et l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales de l'aorte, ces deux paramètres étant des événements initiaux clés dans la formation de la plaque d'athérome. Des PTG ont été observés par immunohistochimie au niveau de plaques d'athérome chez des patients diabétiques [38]. De plus, la présence de ces composés au niveau du collagène des parois artérielles permet de piéger des LDL ou d'autres protéines plasmatiques favorisant ainsi la formation de la plaque d'athérome [39]. Des souris déficientes en apolipoprotéine E (apoE) développent une athérosclérose qu'elles soient nourries avec un régime riche en graisses ou non. Lorsqu'un diabète est induit par injection de streptozotocine chez ces souris, les lésions athérosclérotiques sont plus importantes que chez des souris KO pour l'apoE non diabétiques [40]. La présence de PTG et de RAGE a été notée au niveau des vaisseaux sanguins des souris diabétiques KO pour l'apoE. De la même façon, la teneur en produits de Maillard (PM) dans les régimes peut influencer le développement de l'athérosclérose au cours du diabète. Ainsi,

des souris diabétiques KO apoE nourries avec un régime riche en PM présentent des signes d'athérosclérose plus marqués que des mêmes souris nourries avec un régime pauvre en PM [41]. Les analyses immuno-histochimiques ont révélé une diminution dans les tissus du contenu en AGE, de l'expression des RAGE, du nombre de cellules inflammatoires et du taux de VCAM-1 chez les souris diabétiques nourries avec le régime pauvre en PM.

Les RAGE seraient des facteurs de pathogénicité clés dans l'activation cellulaire endothéliale, le remodelage des parois vasculaires et la formation de la plaque d'athérome. Ainsi, les PTG via l'induction du stress oxydant par les RAGE auraient un effet négatif sur la fonction des cellules progénitrices endothéliales (CPE) qui jouent un rôle dans la prévention de l'athérosclérose. Les PTG auraient également un effet promoteur sur la sensibilité des CPE à l'apoptose induite par le stress oxydant [42].

## 5. Stratégies antiproduits terminaux de glycation

Il apparaît de plus en plus évident que les stratégies thérapeutiques ou nutritionnelles « anti-PTG » joueraient un rôle important dans le traitement des complications liées au diabète. Ainsi, l'utilisation d'inhibiteurs de PTG s'est révélée avoir des effets bénéfiques vis-à-vis des désordres métaboliques du diabète. Ces différents agents peuvent interférer avec la formation des PTG ou de leurs précurseurs, avec la liaison des récepteurs tissulaires RAGE, ou induire la dégradation des composés de glycation [3]. Un des premiers inhibiteurs découverts et le plus étudié est l'aminoguanidine. Cette molécule inhibe les réarrangements entre les composés issus des étapes précoces de la glycation et les produits terminaux. Les effets bénéfiques de l'aminoguanidine ont été démontrés dans des modèles expérimentaux de lésions vasculaires diabétiques et dans le cadre d'une étude clinique de phase I à III [43]. Cependant, chez l'animal, l'administration à long terme de l'aminoguanidine résulte en un déficit en vitamine B6 et une neurotoxicité, suggérant ainsi de potentiels effets secondaires liés à la prise d'un traitement au long cours. D'autres agents anti-AGE comme le pyridoxamine, un des premiers composés appartenant à la famille des produits d'Amadori ont également été testé lors d'essais cliniques de phase II dans le cadre du traitement des néphropathies diabétiques [44,45]. Le développement de dérivés thiazolium qui dégradent de façon catalytique les liaisons entre les dérivés glucidiques et les protéines a récemment émergé comme une nouvelle approche thérapeutique possible des désordres métaboliques liés au diabète [46–48]. Enfin, des composés capables de bloquer l'interaction entre les PTG et leur récepteur (RAGE) ou d'inhiber le signal intracellulaire induit par l'activation des RAGE peuvent également être envisagés. Par exemple, les RAGE peuvent être bloqués par le récepteur soluble RAGE (sRAGE) qui correspond au domaine de liaison extracellulaire des RAGE. Ainsi, l'administration du sRAGE à des animaux diabétiques les jours suivant l'induction du diabète empêchent la survenue des dommages vasculaires typique de l'athérosclérose diabétique [40].

D'un point de vue nutritionnel, les antioxydants pourraient avoir des effets bénéfiques sur l'apparition des complications

diabétiques en agissant contre les radicaux libres induit par l'activation des RAGE. Ainsi, la vitamine E est associée avec une réduction des taux d'hémoglobine glyquée [49] et la prévention de l'accumulation des PTG dans la paroi des artères de patients diabétiques [50]. Certains flavonoïdes avec des propriétés antioxydantes, comme la quercétine ou la rutine, inhibent in vitro la glycation de l'hémoglobine [51].

Des produits de la réaction de glycation ou réaction de Maillard peuvent également se former lors du traitement thermique des aliments. Ce sont essentiellement des molécules aromatiques qui confèrent aux aliments grillés et frits leur saveur caractéristique très appréciée. L'ingestion de PM alimentaires est positivement corrélée aux taux d'AGE circulants [52] et contribueraient à l'apparition de complications de certaines pathologies chroniques comme le diabète ou l'insuffisance rénale [53]. Chez l'homme, l'absorption de PM en forte concentration au travers d'aliments grillés augmente le taux de cytokines circulantes et le stress oxydant [54]. À l'inverse, la consommation d'un régime dont la teneur en PM est réduite est associée avec une diminution du stress oxydant, du cholestérol et des triglycérides plasmatiques [55]. Des effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline chez des souris diabétiques [56] et sur le développement d'athérosclérose chez des souris déficientes en apoE [41] ont également été rapportés après administration de régimes pauvres en PM.

## 6. Conclusion

Chez les patients diabétiques, l'accumulation de PTG dans les tissus et le sérum contribue de façon importante à la survenue de complications. Ces composés agissent, d'une part, en modifiant les propriétés structurales et fonctionnelles des protéines de la matrice extracellulaire mais aussi des protéines intracellulaires et, d'autre part, en activant les récepteurs RAGE promoteurs d'un état inflammatoire et pro-oxydant. Même si, ces dernières années, les modes d'action des PTG et leur implication dans le développement des complications liées au diabète ont été bien identifiés, il est nécessaire d'approfondir la compréhension des mécanismes de formation, d'action et de dégradation des PTG afin de définir des moyens préventifs de l'apparition des complications du diabète.

## Conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt.

## Références

- [1] Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005;11:2279–99.
- [2] Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129–46.
- [3] Mendez JD, Xie J, Aguilar-Hernandez M, Mendez-Valenzuela V. Trends in advanced glycation end products research in diabetes mellitus and its complications. *Mol Cell Biochem* 2010;341(1–2):33–41.
- [4] McCance DR, Dyer DG, Dunn JA, et al. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:2470–8.

- [5] Wautier MP, Massin P, Guillausseau PJ, et al. N(carboxymethyl)lysine as a biomarker for microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2003;29:44–52.
- [6] Schmidt AM, Hofmann M, Taguchi A, Yan SD, Stern DM. RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:485–93.
- [7] Thornalley P. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1998;44:1013–23.
- [8] Ahmed N. Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:3–21.
- [9] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands—cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med* 2009;87:235–47 [Epub].
- [10] Haus JM, Carrithers JA, Trappe SW, Trappe TA. Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. *J Mol Med* 2007;103:2068–76 [Epub].
- [11] Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:114–23.
- [12] Brownlee M, Pongor S, Cerami A. Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen. Role in the in situ formation of immune complexes. *J Exp Med* 1983;158:1739–44.
- [13] Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *J Am Osteopath Assoc* 2000;100:621–34.
- [14] Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114:597–605.
- [15] Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Rev* 2004;53:131–42.
- [16] Sugiyama S, Miyata T, Horie K, et al. Advanced glycation end-products in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:91–4.
- [17] Gugliucci A, Bendayan M. Reaction of advanced glycation end-products with renal tissue from normal and streptozotocin-induced rats: an ultrastructural study using colloidal gold cytochemistry. *J Histochem Cytochem* 1995;43:591–600.
- [18] Karachalias N, Babaei-Jadidi R, Ahmed N, Thornalley PJ. Accumulation of fructosyl-lysine and advanced glycation end products in the kidney, retina and peripheral nerve of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1423–5.
- [19] Weiss MF, Erhard P, Kader-Attia FA, et al. Mechanisms for the formation of glycoxidation products in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;57:2571–85.
- [20] Vlassara H, Striker LJ, Teichberg S, Fuh H, Li YM, Steffes M. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:11704–8.
- [21] Monnier VM, Sell DR, Nagaraj RH, et al. Maillard reaction-mediated molecular damage to extracellular matrix and other tissue proteins in diabetes, aging, and uremia. *Diabetes* 1992;41:36–41.
- [22] D'Agati V, Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. RAGE, glomerulosclerosis and proteinuria: roles in podocytes and endothelial cells. *Trends Endocrinol Metab* 2009;21:50–6.
- [23] Wendt TM, Tanji N, Guo J, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 2003;162:1123–37.
- [24] Flyvbjerg A, Denner L, Schrijvers BF, et al. Long-term renal effects of a neutralizing RAGE antibody in obese type 2 diabetic mice. *Diabetes* 2004;53:166–72.
- [25] Jensen LJ, Denner L, Schrijvers BF, Tilton RG, Rasch R, Flyvbjerg A. Renal effects of a neutralising RAGE-antibody in long-term streptozotocin-diabetic mice. *J Endocrinol* 2006;188:493–501.
- [26] Skolnik EY, Yang Z, Makita Z, Radoff S, Kirstein M, Vlassara H. Human and rat mesangial cell receptors for glucose-modified proteins: potential role in kidney tissue remodelling and diabetic nephropathy. *J Exp Med* 1991;174:931–9.
- [27] Yamagishi S, Inagaki Y, Okamoto T, et al. Advanced glycation end product-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 in human-cultured mesangial cells. *J Biol Chem* 2002;277:20309–15 [Epub].
- [28] Dworkin LD, Ichikawa I, Brenner BM. Hormonal modulation of glomerular function. *Am J Physiol* 1983;244:F95–104.
- [29] Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, et al. Reactive glycosylation end-products in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 1994;343:1519–22.
- [30] Berg TJ, Bangstad HJ, Torjesen PA, Osterby R, Bucala R, Hanssen KF. Advanced glycation end products in serum predict changes in the kidney morphology of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;46:661–5.
- [31] Chibber R, Molinatti PA, Rosatto N, Lambourne B, Kohner EM. Toxic action of advanced glycation end products on cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells: relevance to diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1997;40:156–64.
- [32] Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Okamoto T, Takeuchi M, Makita Z. Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal pericytes from advanced glycation end product-induced injury through its antioxidative properties. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;296:877–82.
- [33] Nakamura N, Hasegawa G, Obayashi H, et al. Increased concentration of pentosidine, an advanced glycation end product, and interleukin-6 in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:93–101.
- [34] Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9441–5.
- [35] Bucala R. Lipid and lipoprotein modification by advanced glycosylation end-products: role in atherosclerosis. *Exp Physiol* 1997;82:327–37.
- [36] Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes* 1991;40:377–84.
- [37] Hedrick CC, Thorpe SR, Fu MX, et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia* 2000;43:312–20.
- [38] Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, et al. Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest* 1997;99:1272–80.
- [39] Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. *Diabetes* 1985;34:938–41.
- [40] Park L, Raman KG, Lee KJ, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 1998;4:1025–31.
- [41] Lin RY, Choudhury RP, Cai W, et al. Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2003;168:213–20.
- [42] Chen J, Song M, Yu S, et al. Advanced glycation endproducts alter functions and promote apoptosis in endothelial progenitor cells through receptor for advanced glycation endproducts mediate overexpression of cell oxidant stress. *Mol Cell Biochem* 2009;335:137–46.
- [43] Mene P, Festuccia F, Pugliese F. Clinical potential of advanced glycation end-product inhibitors in diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:315–20.
- [44] Giannoukakis N. Pyridoxamine (BioStratum). *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:410–8.
- [45] Khalifah R, Baynes J, Hudson B. Amadorins: novel post-Amadori inhibitors of advanced glycation reactions. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:251–8.
- [46] Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001;104:1464–70.
- [47] Vaitkevicius PV, Lane M, Spurgeon H, et al. A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:1171–5.



- [48] Wolffenbittel BH, Boulanger CM, Crijns FR, et al. Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:4630–4.
- [49] Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre P. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. *Diabetes Care* 1991;14:68–72.
- [50] Giardino I, Edelstein D, Horiuchi S, Araki N, Brownlee M. Vitamin E prevents diabetes-induced formation of arterial wall intracellular advanced glycation endproducts. *Diabetes* 1995;44:73 [abstract].
- [51] Asgary S, Naderi G, Sarrafzadegan N, et al. Anti-oxidant effect of flavonoids on hemoglobin glycosylation. *Pharm Acta Helv* 1999;73:223–6.
- [52] Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppas M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:461–6.
- [53] Vlassara H, Cai W, Crandall J, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15596–601 [Epub].
- [54] Negrean M, Stirban A, Stratmann B, et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1236–43.
- [55] Pouillart P, Mauprivez H, Ait-Ameur L, et al. Strategy for the study of the health impact of dietary Maillard products in clinical studies: the example of the ICARE clinical study on healthy adults. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1126:173–6.
- [56] Hofmann SM, Dong HJ, Li Z, et al. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes* 2002;51:2082–9.