

# İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Diyabet Komplikasyonları Üzerine Etkileri: Bir Derleme

## *The Effects of Advanced Glycation End Products on Diabetes Complications: A Review*

Büşra Demirer<sup>1</sup>, Hülya Yardımcı<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 13.09.2021 • Kabul tarihi/Accepted: 21.04.2022

### ÖZET

İleri glikasyon son ürünleri (AGE), fizyolojik olarak vücutta sentezlenen heterojen bir grup bileşiktir. Bunun dışında ekzojen olarak da vücuda beslenme ve sigara yolu ile alınabilmektedir. Vücutta artan seviyelerdeki AGE'lerin diyabet başta olmak üzere pek çok patoloji gelişimi ile ilişkisi bulunmaktadır. AGE'lerin diyabet patofizyolojisi üzerindeki etki mekanizmasına dair oldukça fazla yolak önerilse de temel olarak doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki mekanizmadan bahsedilmektedir. Doğrudan mekanizmada, plazmada artan seviyelerdeki AGE'ler hücre hasarına sebep olabilmekte ve diyabet ve diyabet komplikasyonları üzerinde etki gösterebilmektedir. Dolaylı olarak ise diyabetik durumda plazma glukoz seviyesinin artması ile glikatlanan çeşitli yapısal proteinler işlevini kaybetmekte ve serbest radikal üretimi indüklenmektedir. Diyabet patogeneğinde AGE'lerin rolü ile ilgili kanıtlar arttıkça, özellikle ekzojen AGE kaynağı olan besinler ile alınan AGE miktarının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu noktada diyetel AGE alımının kısıtlanmasının önemli bir strateji olacağı düşünülmektedir. Bu derleme çalışmada ileri glikasyon son ürünlerinin diyabet komplikasyonları üzerine etkilerinin güncel literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

*Anahtar kelimeler: Diyabet, ileri glikasyon son ürünleri, nöropati, nefropati, retinopati*

### ABSTRACT

Advanced glycation end products (AGE) are a heterogeneous group of compounds that are physiologically synthesized in the body. Apart from this, it can be taken into the body as exogenous through nutrition and smoking. Increased levels of AGEs in the body are associated with the development of many pathologies, especially diabetes. Although many ways are suggested for the mechanism of action of AGEs on the pathophysiology of diabetes, basically two mechanisms, direct and indirect, are mentioned. In the direct mechanism, increased levels of AGEs in plasma can cause cell damage and have an effect on diabetes and its complications. Indirectly, with the increase in plasma glucose level in diabetic condition, various structural proteins glycosylated lose their function and free radical production is induced. As the evidence on the role of AGEs in the pathogenesis of diabetes increases, the importance of the amount of AGE taken with foods that are sources of exogenous AGEs become apparent. At this point, it is thought that restricting dietary AGE intake will be an important strategy. In this review study, it was aimed to evaluate the effects of advanced glycation end products on diabetes complications in the light of current literature.

*Keywords: Diabetes, advanced glycation end products, neuropathy, nephropathy, retinopathy*

1. **İletişim/Correspondence:** Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Karabük, Türkiye  
E-posta: busrademirer1@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0003-1945-0485>

2. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-2664-4176>

## GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) yaygın vasküler hasara ve çoklu organ işlev bozukluğuna yol açan kronik hiperglisemi ve değişmiş hücrel homeostaz ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetli bireyler, uzun vadede hem mikrovasküler hem makrovasküler komplikasyon riski taşımaktadır (1). Yapılan çalışmalar ileri glikasyon son ürünlerinin (Advanced Glycation End Products-AGEs) diyabet patogenezinde ve diyabetin çeşitli komplikasyonları üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (1-3).

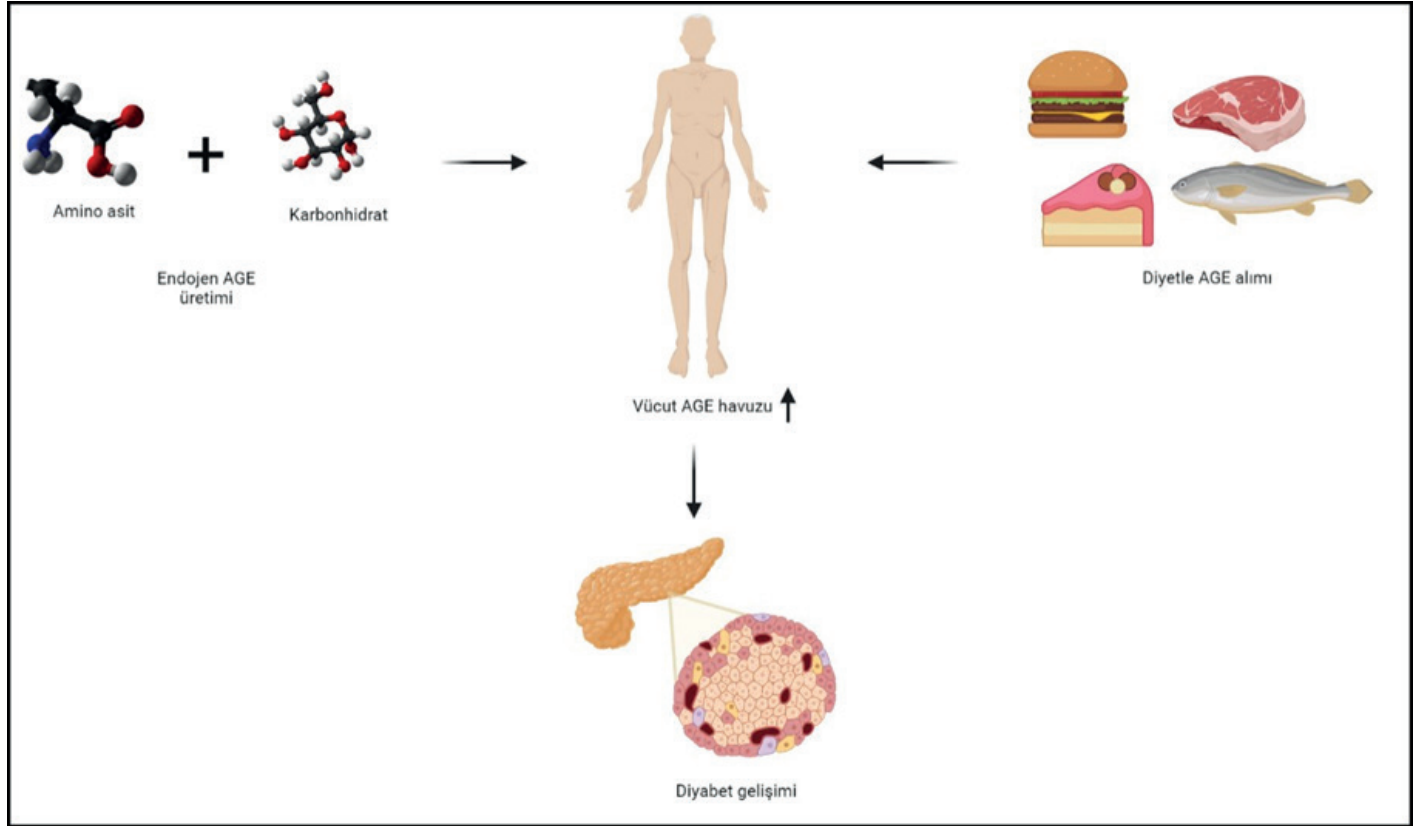
AGE'ler diyabetle ilgili komplikasyonlar, kardiyovasküler, renal ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çok sayıda kronik hastalığın gelişiminde rol oynayan, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ve proteinlerin, lipitlerin veya nükleik asitlerin serbest amino grupları arasında enzimatik olmayan reaksiyonlardan oluşan bileşik grubudur (4). Bu reaksiyonlar; Maillard reaksiyonu, glikoz oksidasyonu, lipit peroksidasyonu, polyol yolu ara ürünleri olarak bilinen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların sonunda glikoksal, metilglikoksal, 3-deoksiglikagon gibi yüksek reaktif karbonil grubu içeren bileşikler olan ve AGE olarak adlandırılan ürünler oluşturmaktadır (5).

İleri glikasyon son ürünleri, hem metabolizmanın bir parçası olarak fizyolojik dozlarda endojen olarak üretilmekte hem de ekzojen olarak diyetle ve sigara ile vücuda alınabilmektedir. Hayvansal kaynaklı çığ besinlerde doğal olarak AGE'ler meydana gelmektedir. Pişirme, besinlerin içinde daha fazla AGE oluşmasını sağlamakta ve reaksiyonu hızlandırmaktadır. Özellikle yüksek sıcaklık ve uzun süreli pişirme yöntemleri (ızgara, kavurma, kızartma gibi) besinde AGE oluşumunu artırmaktadır. Protein ve yağ içeriği yüksek et ve et ürünleri, yüksek sıcaklıkta işlem görmüş, bisküvi, kraker gibi hazır paketli ürünlerde AGE seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (3). Besinin bileşimi, besine uygulanan ısının düzeyi ve süresi, ortamdaki nem, pH, gıda katkı maddeleri, marinasyon işleminin yapılma durumu AGE oluşum hızı ve miktarının değişmesine neden olmaktadır.

Böylece diyetle alınan AGE miktarı da vücut AGE havuzuna katkı sağlamaktadır. AGE'lerin fizyolojik dozların üzerine çıkması ile birlikte de diyabet başta olmak üzere çeşitli patolojilerin görülme riski artmaktadır (6) (Şekil 1).

Chilelli et al. (7) AGE'lerin diyabet üzerine etkilerinin temel olarak iki yol üzerinden gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Birinci yol; AGE'lerin doğrudan hücre hasarına sebep olarak pankreatik  $\beta$  hücre hasarına sebep olması ve insülin regülasyonunun bozulması, ikinci yol ise mitokondriyal solunum zinciri proteinlerinin AGE modifikasyonunun reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu tetiklemesi ve kısır bir inflamatuvar döngünün oluşturulmasıdır. Bunun dışında AGE'lerin serbest radikallerin üretimi, protein veya lipitlerin parçalanması, enzim aktivitesinin değiştirilmesi, nükleik asitlerin veya lipitlerin oksidasyonu, karbonil stresi veya hücre yüzeyindeki AGE reseptörleri ile etkileşim gibi çeşitli mekanizmalar yolu ile hücre fonksiyonları üzerindeki zararlı etkileri olduğu bildirilmektedir (8).

Temel olarak yüksek serum glukoz seviyeleri, plazma proteinleri ve kollajen dahil olmak üzere çeşitli yapısal ve fonksiyonel proteinlerin glikasyonunu indükleyebilmektedir (9). Albümin, fibrinojen ve globulinler gibi plazma proteinlerinin enzimatik olmayan modifikasyonu; plazmada ilaç bağlanmasıyla değişiklik, trombosit aktivasyonu, ROS oluşumu, bozulmuş fibrinoliz ve bağışıklık sistemi regülasyonunda bozulma gibi çeşitli zararlı etkiler yaratabilmektedir (10). Aynı zamanda, kollajendeki yapısal bozulma, osteoblast farklılaşmasını değiştirerek kemiğin yeniden şekillenmesine ve iskelet kırılabilirliğine yol açmaktadır (11). Bu ve benzeri olumsuzluklar diyabetin çeşitli komplikasyonlarına yol açabilmekte ve bireyin sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu sebeple hazırlanan derleme yazıda güncel literatür incelenerek, AGE'lerin çeşitli diyabet komplikasyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.



Şekil 1. Vücut AGE havuzunu etkileyen etmenler ve diyabet ilişkisi (6)

## İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Diyabet Komplikasyonları

### Diyabetik Retinopati ve Göz Komplikasyonları

Kornea, lens, retina, Bruch zarı, sklera ve optik sinir dahil olmak üzere gözün farklı bölümlerinde AGE birikimi olabileceği gözlemlenmiştir. Bu durum katarakt, diyabetik keratopati ve diyabetik retinopati gibi diyabetle ilişkili göz hastalıklarında AGE'lerin rol oynayabileceğini göstermektedir (12). Yapılan bir çalışmada, diyabetik sıçanların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek AGE birikimine ve kornea dokularında daha yüksek 8-hidroksiguanozin ve nükleer faktör kappa-B (NF- $\kappa$ B) ekspresyonuna sahip olduğu saptanmış, diyabetik keratopatinin patogenezinin kısmen AGE birikimi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (13). Aynı zamanda miyelin, tübülün ve lens kristalleri gibi yapısal proteinlerin glikasyonu ve lens epitel hücrelerinde AGE birikiminin katarakt oluşumunda rol oynayabileceği saptanmıştır (12).

Diyabetik retinopati, kan damarlarının çoğalması, vasküler tıkanma, anjiyogenez, kılcal damarların geçirgenliğinin artması ve retinal perisitlerin (endotel hücrelerinin etrafında ve boyunca uzanan uzun hücreler) ve endotel hücrelerin proliferatif kaybı ile karakterizedir (8). Retinal kan damarlarından alınan örneklerde AGE seviyesinin, tip 2 diyabetli bireylerde retinopati derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum AGE'lerin retinopatide görülen hasara neden olan faktörlerden biri olabileceğini düşündürmüştür (14). Ek olarak, vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) up regülasyonu ve AGE'lerin reseptör AGE (RAGE) ile etkileşimi potansiyel olarak anjiyogenez ve neovaskülarizasyonu arttırabileceği bildirilmiştir (2).

Proteinlerin damar duvarında AGE ile çapraz bağlanmasının vasküler sertliği arttırırken, ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin modifikasyonu perisit yapışmasını azaltmaktadır (9). AGE'ler ile modifiye edilmiş hücre dışı proteinlerin de RAGE'ye bağlanarak retina hasarına neden olduğu,

RAGE'ye bağlanmanın, oksidatif stresin artmasına ve lokal büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sentezine yol açan çeşitli sinyal yollarını aktive etmesine neden olduğu bildirilmiştir (15).

Diyetle ekzojen olarak alınan AGE'lerin göz sağlığına nasıl etki ettiğine dair henüz yeterli veri yoktur. Bununla birlikte hayvan modellerinde yapılan bir çalışma, dAGE'lerin oküler dokularda RAGE ve VEGF-A ekspresyonunun up regülasyonunu sağladığı bulunmuştur (12).

### **Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati, proteinüri ve retinopati gibi diğer uç organ komplikasyonlarının eşlik ettiği glomerüler filtrasyon hızında progresif bir düşüş olarak tanımlanır. Diyabetik nefropati, diyabetli bireylerde en sık görülen mikrovasküler kronik komplikasyondur ve tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %20-40'ında gelişmektedir. Diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığı vakalarının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Diyabetik durumda etkilenen glomerüler kılcal damarlar, mikroalbuminüri, makroalbuminüri ve şiddetli proteinüri gibi çeşitli proteinüri aşamalarının eşlik ettiği glomerüler filtrasyon hızında aşamalı bir düşüşe yol açmakta ve böbrek replasmanını da gerektirebilen çeşitli böbrek hastalıklarına zemin hazırlamaktadır (16).

İleri glikasyon son ürünlerin, bir dizi hücre içi sinyal yolunu aktive eden RAGE ile etkileşime girerek diyabetik nefropatinin patogenezinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Aynı zamanda AGE'lerin, kısmen anjiyotensin II tip 1 reseptörünün (AT1R) stimülasyonu yolu ile podosit DNA hasarına ve ayrılmasına neden olabileceği gösterilmiştir (17). Diyabetik nefropati, glomerüler mezengium ve tubülointerstisyumda ECM proteininin birikmesi ile karakterizedir. AGE'ler, ECM bileşenlerinin sentezi ve degradasyonu arasında bir dengesizliğe neden olarak kollajen, fibronektin ve lamininlerin patolojik birikimine yol açabilmektedir (18).

Fibronektin ve tip I-IV kollajen gibi hücre dışı proteinlerin ekspresyonu, AGE tarafından doza ve zamana bağlı bir şekilde artmaktadır (19). Bunun, profibrotik sitokinlerin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TGF), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) dahil büyüme faktörlerinin indüksiyonuna yol açan, Janus kinaz (JAK)/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolunun aktivasyonunu içeren AGE'ye özgü reseptörler aracılığı ile doğrudan bir etki olduğu düşünülmüştür (20). Bağ dokusu büyüme faktörü, diyabetik nefropatide seviyeleri yükselen güçlü bir profibrotik ajandır. Bir çalışmada karboksimetil-lizin (CML) içeren çözünür AGE'nin kültürlenmiş insan mezengial hücrelerinde CTGF ekspresyonunu ve fibronektin üretimini indükleyebildiği ve bu durumun CTGF'nin AGE ile indüklenen up regülasyonunun RAGE aracılığı ile gerçekleştiği insan dermal fibroblastlarında da benzer değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir (21).

### **Diyabetik Nöropati**

Diyabetik nöropati, uzun dönem hipergliseminin en yaygın komplikasyonudur ve diyabetik hastalarda travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenidir (22). Diyabetik nöropatinin patogenezi tam olarak çözülememiş olsa da hipergliseminin neden olduğu AGE oluşumunun diyabetik nöropatinin patogenezinde anahtar bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (23). AGE'lerin aynı zamanda polyol yolu, artmış oksidatif stres ve protein kinaz C yolağının aktivasyonu gibi diğer patojenik mekanizmalarla bağlantılı olduğu ve tüm bu mekanizmaların oksidatif stresin artmasına katkıda bulunduğu, bunun da CML ve pentosidin gibi glikoksidasyon ürünlerinin oluşumunu daha da arttırdığı bildirilmektedir (24).

Proteinlerin AGE'lerle modifikasyonu, periferik sinirde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Nöron ve Schwann hücrelerinin, in vitro olarak AGE'lerle inkübe edildiklerinde, hücre ölümüne uğradıkları gösterilmiştir (25). Diyabetik bireylerin, periferik sinir lif kaybının kısmen AGE

birikiminden kaynaklandığı bildirilmektedir. Bu konudaki mekanizmanın ise nörofilament ve tübülünin AGE'ler ile modifikasyonunun, aksonal taşınmaya etki edip engellemesi olduğu düşünülmektedir. Aksonal taşınmanın kesintiye uğraması, sinir liflerinin atrofisi ve dejenerasyonunun gelişmesine katkıda bulunmakta ve bu durum da diyabetli bireylerde nöropati gelişimine sebep olabilmektedir (26).

Reseptör AGE (RAGE), çeşitli ligand içeriğine sahip hücre yüzey moleküllerinden oluşan immünoglobulin süper ailesinin multiligand bir üyesidir. Periferik sinir sistemi dahil çeşitli dokularda bulunmaktadır (27). Daha önceki bazı çalışmalar, AGE'ler ve RAGE arasındaki etkileşimin, endotel hücre oksidatif stresinin indüksiyonuna ve NF-κB'nin sitoplazmadan nükleusa aktive olmasına ve translokasyonuna yol açtığını ve oksidan duyarlı bir mekanizma yolu ile vasküler hiperpermeabiliteyi indüklediğini bildirmiştir (28,29). Yapılan bir çalışmada, AGE-RAGE kompleksinin dorsal kök gangliyon nöronlarının RAGE aracılı sinyal yolunun aktivasyonu, ROS'ların oluşumunu, kaspaz-3 aktivasyonunu ve nükleer DNA bozunmasını içerdiğini göstermektedir (30). Bierhaus et al. (2001), diyabete bağlı ağrı duyusu kaybının ve periferik sinir NF-κB ve NF-κB'ye bağlı proinflamatuvar gen ekspresyonunun up regülasyonunun AGE-RAGE etkileşimi ile indüklendiğini göstermiştir (29). Bu patolojik süreçler, periferik sinir dokularındaki her hücre bileşenini etkileyebilmektedir. AGE ve RAGE arasındaki etkileşimlerin, periferik sinirde mikroanjiyopatiye yol açan endonöral vasküler disfonksiyonu kolaylaştırdığı tahmin edilmektedir (26).

### **Diyabetik Yaralar**

Yaralar, tamamen iyileşme süresine bağlı olarak akut veya kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut bir yaranın iyileşmesi 5-30 gün sürmekte iken kronik bir yaranın iyileşme süresi daha uzundur (31). Yetersiz oksijenasyon, enfeksiyon, bireyin ileri yaşta olması, fizyolojik stres ve diyabet gibi çeşitli faktörler kronik yara oluşumuna sebep olabilmektedir

(32). Hem akut hem de kronik yaraların tam iyileşmesinde gecikme, yara iyileşmesinin bozulması olarak kabul edilmektedir. Diyabette, bozulmuş vasküler rejenerasyon, metaloproteinaz seviyesinin yükselmesi, periferik nöropatiler, keratinosit ve fibroblast disfonksiyonu, daha yüksek enfeksiyon riski ve artan ROS ve AGE seviyelerine bağlı hipoksinin bir sonucu olarak kronik, iyileşmeyen yaralar oluşabilmektedir (29).

Yara iyileşmesinin gecikmesinde AGE'lerin etkisi, temel olarak AGE-RAGE etkileşiminin çeşitli hücrelerde NF-κB aktivasyonuna sebep olmasıdır (31). Artmış inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkisinin, diyabetik yaralarda devam eden inflamatuvar yanıtı arttırdığı gösterilmiştir. AGE'ler RAGE'ye bağlandığında, NF-κB aktivasyonu ortaya çıkmakta ve sitokin aktivitesine yol açmaktadır. Artmış sitokin aktivitesi, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen uzun süreli inflamasyon ile ilişkilidir. Aynı zamanda yara iyileşmesi, yüksek miktarda çeşitli hücre tiplerini gerektirdiğinden, AGE/RAGE etkileşimi ile indüklenen apoptoz, yara iyileşme mekanizmasını bozabilmektedir (34).

### **Diyabetik Kardiyomiyopati**

Diyabetik kardiyomiyopati, diyastolik disfonksiyona yol açan ve diyabette yüksek kalp yetmezliği insidansına sahip olan miyosellüler hipertrofi ve miyokardiyal fibroz ile karakterizedir. Diyastolik disfonksiyon, hemoglobin-A1c (HbA1c) seviyeleri ile ilişkilidir ve bunun en olası nedeni miyokardda AGE'lerin birikmesidir. Yapılan bir çalışma, diyabet geliştirilmiş hayvan modellerinde aminoguanidinin kardiyak hipertrofi ve arteriyel sklerozu önlemede etkili olduğunu ve diyabetik kardiyomiyopatide AGE'lerin patojenik rolünü vurguladığını ortaya koymuştur (35). Metilglükoksal türevi AGE'ler, kardiyomiyosit kontraktil disfonksiyonunu tetiklemek için kardiyak RAGE mRNA'nın up regülasyonunu sağlamaktadır. Bu durum mitokondriyal membran potansiyeli depolarizasyonu ve kardiyomiyositlerde azalmış GSK-3-beta inaktivasyonu ile ilişkilidir (36).

İleri glikasyon son ürünleri iki yol ile kalp yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunabilmektedir. Çapraz bağların oluşumunu indükleyerek ECM'deki proteinlerin fizyolojik özelliklerini etkileyebilmektedir. Ayrıca, AGE reseptörleri ile etkileşim vasküler ve miyokardiyal dokuda hücre içi değişikliklere neden olabilmekte, hem profibrotik hem de proinflamatuvar sinyallerin artışı teşvik edebilmekte ve oksidatif stres aracılarının ekspresyonunu arttırabilmektedir (37).

Yapılan bir çalışmada, AGE'den zengin içecek tüketiminin endotel fonksiyon üzerindeki etkileri, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan bireylerde incelenmiştir. AGE'den zengin içecek tüketiminin diyabetik bireylerde endotel fonksiyon belirteçlerinde ciddi değişikliklere yol açtığı ve serum AGE düzeylerinde anlamlı artış sağladığı belirlenmiştir (38). Bir başka çalışmada, AGE yönünden zengin bir öğünün tip 2 diyabetik hastalarda oksidatif stres oluşumunu ve endotel hücre hasarını indüklediği ve adiponektin düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (39). Bu çalışmalar diyetle AGE alımının, vücutta AGE-RAGE birleşimine sebep olduğunu ve bunun da vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonda aktif rol oynadığını işaret etmektedir. Sonuçlar diyabet komplikasyonları ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere oksidatif stresin patogenezinde etkili olduğu birçok sağlık sorununun önlenmesi için diyetle AGE kısıtlamasının klinik öneminin olduğunu göstermektedir (6).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

İleri glikasyon son ürünlerinin vücutta fizyolojik dozların üzerine çıkması ile ilişkilendirildiği pek çok sağlık sorunu bulunmaktadır. Bu patolojilerden üzerinde en fazla araştırma yapılmış olanı ise tip 2 diyabetir. Diyabet patogenezinde AGE'ler; doğrudan hücre hasarına neden olarak etki göstermekle birlikte, dolaylı olarak da yapısal proteinlerin glikasyonu aracılığı ile oksidatif stresin ve inflamasyonun arttırılmasını indükleyerek etki gösterebilmektedir. Yalnızca diyabet gelişiminde değil diyabetik

nöropati, retinopati, kardiyomiyopati, nefropati, diyabetik yaralar dahil olmak üzere diyabetin önemli komplikasyonları ile de AGE'ler ilişkilendirilmektedir. Konuya yönelik artan sayıdaki çalışmalar, AGE'lerin vücuttaki miktarının endojen ve ekzojen kaynaklar aracılığı ile vücutta fizyolojik dozların üzerine çıkmasının diyabet başta olmak üzere sağlığı pek çok farklı açıdan tehdit eden patolojilerin gelişimine neden olabileceğini göstermektedir. Bu durum AGE'lerin insan sağlığı üzerinde ciddi etkilerinin olabileceğini, ekzojen AGE kaynaklarından biri olan diyetin AGE içeriğinin kısıtlanmasının önemli olduğunu düşündürmektedir. Diyetle AGE'lerin diyabet ve komplikasyonları üzerindeki etkisi konusunda kanıtların artması ile birlikte gelecekte yapılacak olan çalışmalarda AGE alımını azaltacak müdahale stratejilerinin belirlenmesinin önemli olacağı düşünülmektedir.

**Yazarlık katkısı • Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: BD, HY; İlgili literatürün taranması: BD; Makale taslağının oluşturulması: BD, HY; İçerik için eleştirel gözden geçirme: BD, HY; Yayınlanacak versiyonun son onayı: BD, HY. • **Study design:** BD, HY; **Literature review:** BD; **Draft preparation:** BD, HY; **Critical review for content:** BD, HY; **Final approval of the version to be published:** BD, HY.

**Çıkar çatışması • Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

## KAYNAKLAR

1. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011;378:169-81.
2. Ahmed N. Advanced glycation end products: Role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67:3-21.
3. Sergi D, Boulestin H, Campbell FM, Williams LM. The role of dietary advanced glycation end products (AGEs) in metabolic dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2020;65(1):1900934.
4. Semba RD, Bandinelli S, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108:191.

5. Delgano-Andrade C. Maillard reaction products: some considerations on their health effects. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(1):53-60.
6. Luévano-Contreras C, Gómez-Ojeda A, Macías-Cervantes MH, Garay-Sevilla ME. Dietary advanced glycation end products and cardiometabolic risk. *Curr Diab Rep.* 2017;17(8):63.
7. Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: A “glycooxidation-centric” point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23:913-9.
8. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18:1-14.
9. Vasan S, Foiles P, Founds H. Therapeutic potential of breakers of advanced glycation end product-protein crosslinks. *Arch Biochem Biophys.* 2003;419:89-96.
10. Zhang Q, Ames JM, Smith RD, Baynes JW, Metz TO. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: Probing the pathogenesis of chronic disease. *J Proteome Res.* 2009;8:754-69.
11. Elosta A, Ghous T, Ahmed N. Natural products as anti-glycation agents: possible therapeutic potential for diabetic complications. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8:92-108.
12. Kim J, Kim CS, Sohn E, Jeong IH, Kim H, Kim JS. Involvement of advanced glycation end products, oxidative stress and nuclear factor-kappa B in the development of diabetic keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:529-36.
13. Kandarakis SA, Piperi C, Moschonas DP, Korkolopoulou P, Papalouis A, Papavassiliou AG. Glycotoxins induce RAGE and VEGF up-regulation in the retina of normal rats. *Exp Eye Res.* 2015;137:1-10.
14. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JEB. Diabetes and advanced glycooxidation end products. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1420-32.
15. Xu J, Chen LJ, Yu J, Wang HJ, Zhang F, Liu Q, et al. Involvement of advanced glycation end products in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(2):705-17.
16. Pasupulatia KA, Chitra PS, Reddy GB. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomol Concepts.* 2016;7(5-6):293-309.
17. Fukami K, Yamagishi S, Kaifu K, Matsui T, Kaida Y, Ueda S, et al. Telmisartan inhibits AGE-induced podocyte damage and detachment. *Microvasc Res.* 2013;88:79-83.
18. Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):254-8.
19. Kelly DJ, Gilbert RE, Cox AJ, Soulis T, Jerums G, Cooper ME. Aminoguanidine ameliorates overexpression of pro-sclerotic growth factors and collagen deposition in experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2098-107.
20. Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, Nikolic-Paterson D, McRobert A, Thallas V, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest.* 2001;108:1853-63.
21. Twigg SM, Cao Z, Mclennan SV, Burns WC, Brammar G, Forbes JM, et al. Renal connective tissue growth factor induction in experimental diabetes is prevented by aminoguanidine. *Endocrinology.* 2002;143:4907-15.
22. Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: Clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:269-81.
23. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AAF. Diabetic neuropathy-a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16:408-25.
24. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):953-61.
25. Sekido H, Suzuki T, Jomori T, Takeuchi M, Yabe-Nishimura C, Yagihashi S. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;320(1):241-8.
26. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1043(1):598-604.
27. Stern DM, Yan SD, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes. *Aging Res Rev.* 2002;1:1-15.
28. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/ binding proteins. *J Biol Chem.* 1994;269:9889-97.
29. Bierhaus A, Schiekofer S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert PM, Chen J. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappa B. *Diabetes.* 2001;50:2792-808.
30. Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, Backus C, Sastry AM, Lastoskie C. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress. *Endocrinology.* 2007;148:548-58.
31. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1528-42.

32. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89(3):219-29.
33. Zhang H, Tasaka S, Shiraishi Y, Fukunaga K, Yamada W, Seki H, et al. Role of soluble receptor for advanced glycation end products on endotoxin-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):356-62.
34. Van Putte L, De Schrijver S, Moortgat P. The effects of advanced glycation end products (AGEs) on dermal wound healing and scar formation: A systematic review. *Scars Burn Heal.* 2016;2:1-14.
35. Montagnani M. Diabetic cardiomyopathy: How much does it depend on AGE? *Br J Pharmacol.* 2008;154:725-6.
36. Ma H, Li SY, Xu P, Babcock SA, Dolence EK, Brownlee M, et al. Advanced glycation end product (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med.* 2009;13:1751-64.
37. Bodiga VL, Eda SR, Bodiga S. Advanced glycation end products: Role in pathology of diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2014;19:49-63.
38. Uribarri J, Stirban A, Sander D, Cai W, Negrean M, Buenting CE, et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2579-82.
39. Stirban A, Negrean M, Gotting C, Uribarri J, Gawlowski T, Stratmann B. Dietary advanced glycation endproducts and oxidative stress: In vivo effects on endothelial function and adipokines. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1126:276-9.