

Advanced glycation end products: mogelijke verklaring voor ouderdomsziekten bij mens en dier?

V. Vandenberghe, K. Chiers, R. Ducatelle

Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, UGent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Valerie.Vandenberghe@UGent.be

SAMENVATTING

Veroudering gaat bij dieren en mensen vaak gepaard met stofwisselingsstoornissen en chronische ontstekingen in bepaalde organen, waarvoor men tot voor kort helemaal geen verklaring had. Voorbeelden hiervan zijn artrose en chronische artritis en nefrose en chronische nefritis. Voor het eerst wordt een mogelijke gedeeltelijke verklaring gesuggereerd voor de pathogenese van deze letsels, namelijk de vorming van advanced glycation end products (AGEs). Ze zijn een complexe, heterogene groep van verbindingen die ontstaan door een niet-enzymatische reductie van suikers. Hun accumulatie in verschillende weefsels is gerelateerd met het verouderingsproces en kan versneld worden bij bepaalde pathologische condities, zoals hyperglycemie en oxidatieve stress. De binding van AGEs aan eiwitten resulteert in een wijziging van de fysiologische eigenschappen van deze proteïnen. Daarnaast kunnen ze eveneens binden aan receptoren waardoor de normale cellulaire functie beïnvloed wordt en chronische ontstekingsprocessen geïnduceerd worden.

Bij huisdieren is er daaromtrent nog weinig gekend. Toch kunnen we aannemen dat de accumulatie van AGEs ook bij huisdieren een rol speelt in diverse chronische ziekteprocessen. Er zijn reeds aanwijzingen voor de rol van AGEs in bepaalde vormen van chronische osteoartritis bij honden. Diermodellen tonen aan dat de vorming en de accumulatie van AGEs op verschillende niveaus kunnen beïnvloed worden, waardoor de effecten van AGEs verminderd worden. Zo werd bij honden reeds aangetoond dat negatieve effecten van diabetes en veroudering op de systolische functie van het linkerhart deels konden worden tegengegaan door het gebruik van AGE-remmers. Verder onderzoek hieromtrent wordt uitgevoerd aan de vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten van de Faculteit Diergeneeskunde in Merelbeke.

VORMING EN BRONNEN VAN ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS

Vorming

Advanced glycation end products (AGEs) vormen een heterogene en complexe groep van componenten die ontstaan bij oxidatieve stress en carbonylstress (overmaat aan carbonylgroepen) (Figuur 1). Tijdens de reductie van suikers worden via een serie van niet-enzymatische reacties tussen de aldehydegroep van de aldosesuikers en de aminogroep van proteïnen, fosfolipiden en nucleïnezuren, Schiffsebasen gevormd. Deze reactie is reeds lang gekend als de Maillardreactie, die verantwoordelijk is voor de karakteristieke geelbruine kleur en het specifieke aroma die worden verkregen bij het verwarmen van voedsel. De Schiffsebasen worden tijdens de Amadorireactie verder omgezet tot meer stabiele ketoaminen (Van Nguyen, 2006). Deze Amadori-producten worden in het gevorderde stadium gedegradieerd tot reactieve carbonylgroepen, zoals ketoaldehyden, dicarbonyl en reductonen. In het later stadium reageert de reactieve carbonylgroep met een

aminogroep van aminohoudende verbindingen om melanoidinen of intermediaire glycatieproducten te vormen (Van Nguyen, 2006). Tenslotte worden via niet-oxidatieve en oxidatieve reactiewegen verschillende AGE-producten gevormd, waarvan N^ε-[carboxymethyl]-lysine (CML) en pentosidine (PENT) de best gekende voorbeelden zijn (Singh *et al.*, 2001; Smit en Lutgers, 2004; Ramasamy *et al.*, 2005). De vorming van AGEs is een relatief traag proces onder fysiologische omstandigheden (Reddy en Beyaz, 2006).

Bronnen

AGEs kunnen zowel endogeen als exogeen ontstaan. De endogene bron bestaat in hoofdzaak uit suikers, zoals galactose, fructose en ribose in oplosbare vorm, die aanwezig zijn in het lichaam (Singh *et al.*, 2001; Smit en Lutgers, 2004). Reducerende suikers, zoals ribose en glucose, reageren meestal met lysine- en arginineresiduen van proteïnen in de Maillardreactie (Reddy en Beyaz, 2006). In biologische systemen is glucose een van de minst reactieve suikers, terwijl andere suikers, waaronder dicarbonyls, zoals

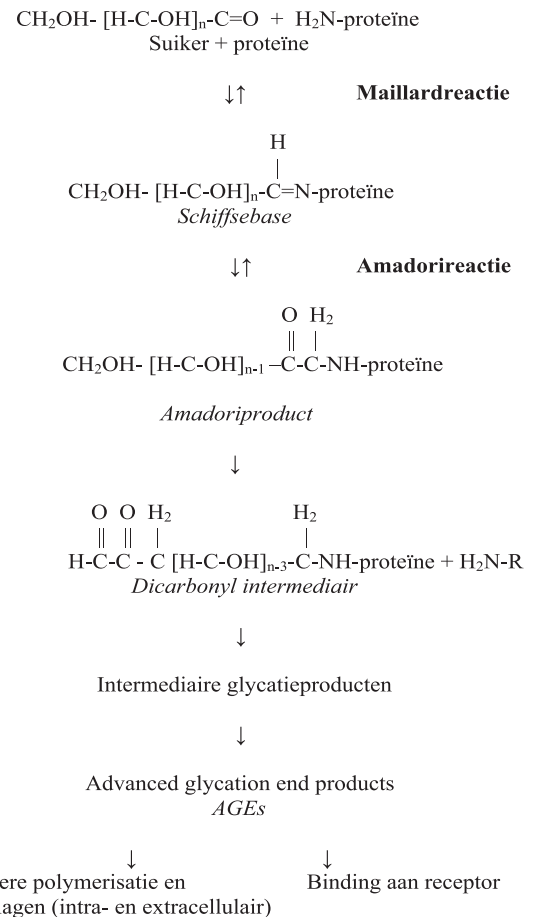
glucose-6-fosfaat en glycerinaldehyde-3-fosfaat, meer reactief zijn (Stitt, 2001). De endogene vorming van AGE wordt beïnvloed door verschillende factoren. Vooreerst speelt de vorm (open keten (Fisherprojectie) of gesloten ketenvorm (Hayworthprojectie)) waarin de suikers zich bevinden, een belangrijke rol. Enkel de open ketenvorm kan reageren met proteïnen. De reactiviteit van suikers in de Maillardreactie wordt dan bepaald door het aandeel van Fisherprojectiestructuren (Singh *et al.*, 2001; Smit en Lutgers, 2004). Verder staat de vorming van Schiffsebasen en Amadori-producten in verhouding tot de glucoseconcentratie (Susic *et al.*, 2004). Tenslotte zouden ontstekings- en eventuele genetische factoren eveneens een rol spelen in dit glycatieproces (Smit en Lutgers, 2004).

Verwarmd voedsel en tabaksrook worden beschouwd als mogelijke exogene bronnen van AGEs. De biologische beschikbaarheid van AGE via het voedsel wordt geschat op 10 % (Singh *et al.*, 2001; Smit en Lutgers, 2004). Het kwantitatief bepalen van de AGE-opname via het voedsel is echter moeilijk en weinig accuraat gezien de diversiteit van de AGEs in voedsel en het ontbreken van geschikte testen. Etenwaren met een hoog vet- en proteïnegehalte hebben de hoogste AGE-niveaus, ongeveer 12 tot 30 maal hoger dan koolhydraatrijk voedsel. Bovendien blijkt dat de temperatuur en de wijze van koken belangrijker zijn dan de kooktijd. AGE-waarden nemen toe bij braden in de pan, braden in de oven, roosteren en koken (Goldberg *et al.*, 2004; Van Nguyen, 2006). Naast de directe opname van AGE via het voedsel kan een maaltijd de endogene productie en de accumulatie van AGE beïnvloeden door wijzigingen in de glucosebloedspiegel.

Tabaksrook bevat producten die een toename van AGE op plasmaproteïnen veroorzaken (Singh *et al.*, 2001; Smit en Lutgers, 2004). Waterextracten van tabaksrook bevatten hoge concentraties van reactieve glycatieproducten, glycotoxinen genaamd. Deze kunnen een snelle vorming van AGE op proteïnen induceren en worden via de longen vanuit de rook geabsorbeerd. In tegenstelling tot glucose kunnen glycotoxinen binnen enkele uren AGEs vormen (Aronson, 2003).

Metabolisatie

AGE-gebonden proteïnen worden opgenomen door weefselmacrofagen via specifieke AGE-receptoren of door scavengerreceptoren op endotheelcellen van de lever. Na de degradatie tot kleine oplosbare AGE-peptiden worden deze vrijgesteld in het bloed. Zowel AGE als AGE-peptiden worden geklaard via de nier. De proximale niertubuli resorberen en kataboliseren AGEs vanuit het glomerulair filtraat. Gedurende het verouderen is er een intracellulaire en extracellulaire opstapeling van AGE. Bij een verminderde lever- en nierfunctie zijn de metabolisatie en de klaring van AGE verminderd waardoor er een verhoogde AGE-accumulatie kan optreden in de weefsels (Singh *et al.*, 2001; Smit en Lutgers, 2004, Reddy en Beyaz, 2006).



Figuur 1. Vorming van advanced glycation end products (AGEs).

Na de degradatie van AGE tot oplosbare AGE-peptiden en de vrijstelling in de circulatie door macrofagen kunnen deze AGE-peptiden op hun beurt covalent binden met proteïnen. Zo ontstaan secundaire intermediaire AGE-producten die eveneens reactief zijn en op hun beurt gelijkaardige biologische effecten uitoefenen (Smit en Lutgers, 2004).

Naast de bovengenoemde mogelijkheid om AGE af te breken bezit het lichaam eveneens verdedigingsmechanismen om de vorming van AGE te voorkomen. Deze bestaan in hoofdzaak uit deglycatie-enzymen en enzymen die intermediaire producten afbreken. Deze kunnen echter verzadigd worden door een sterk gestegen bloedglucoseconcentratie (Van Nguyen, 2006). Ook wijzigingen in de werking van deze enzymssystemen, zoals de upregulatie tijdens ziekteprocessen, kunnen de AGE-accumulatie en hun pathogene effecten op cellen en weefsels beïnvloeden (Stitt en Curtis, 2005).

Advanced lipidperoxidation end products and advanced oxidation protein products

Naast AGEs zijn er ook advanced lipoperoxidation end products (ALEs) en advanced oxidation protein products (AOPPs) beschreven. ALEs zijn afkomstig van lipiden en worden gevormd door lipoperoxidatie

van polyonverzadigde vetzuren (Goldberg, 2004; Hidalgo en Zamora, 2005; Kalousová *et al.*, 2005). Tijdens de vorming van ALEs worden gelijkaardige biochemische processen gebruikt als bij de vorming van AGEs. Weliswaar worden tijdens de vorming van ALEs enkel oxidatieve processen gevolgd (Hidalgo en Zamora, 2005). Lipidenperoxidatie komt voor in de biologische membranen door de splitsing van geoxideerde onverzadigde vetzuren van cholesterol- en glycerofosfolipide-esters, wat resulteert in een complex geheel van aldehyden. Tussen de Maillard-reactie en de lipidperoxidatiereactie bestaat er een interactie (Kamalvand *et al.*, 2004). Aangezien de intermediaire producten gevormd uit de Maillard-reactie enerzijds en de lipidenperoxidatiereactie anderzijds, identiek zijn, kunnen beide reacties resulteren in dezelfde AGEs/ALEs. Sommige intermediaire producten gevormd tijdens beide reacties, geven aanleiding tot onstabiele AGEs/ALEs, die verder worden gepolymeriseerd tot melanoidine/lipofuscineachtige macromoleculen (Hidalgo en Zamora, 2005).

AOPPs zijn proteïnen die beschadigd zijn door oxidatieve stress. Naast een gelijkaardig vormingsproces dat aanleiding geeft tot proteïnebeschadiging hebben AOPPs gelijkaardige eigenschappen als AGE-gemodificeerde proteïnen en bezitten ze gelijkaardige biologische effecten (Kalousová *et al.*, 2005).

Merkers van AGE

De detectie van AGE in weefsels en serum is niet eenvoudig omdat er zeer veel verschillende complexe chemische structuren gevormd worden. Hierdoor zijn de testen moeilijk te standaardiseren. Meerdere AGEs hebben een karakteristiek fluorescentiepatroon. Deze wordt dan ook in verschillende studies gebruikt als merker. De specificiteit van deze test is echter laag. HPLC kan gebruikt worden voor het opsporen van AGEs in plasma. Dit is echter enkel mogelijk voor AGEs met een gekende chemische structuur. ELISA is eveneens een mogelijke optie voor de monitoring van AGEs in serum en urine (Smit en Lutgers, 2004). Tandemmassaspectrometrie kan gebruikt worden voor de kwantitatieve screening van AGEs in cellulaire en extracellulaire proteïnen (Thornally *et al.*, 2003). De graad van cross-linking kan bepaald worden via een differentiaalscanning calorimetrie, maar kan enkel gebruikt worden voor het aantonen van *in vitro* cross-linking (Smit en Lutgers, 2004). De meest courante test voor het aantonen van AGEs en/of RAGE is de immunohistochemische detectie in weefselstalen. Dit wordt in hoofdzaak gebruikt in het onderzoek naar de rol van AGEs in diverse pathologische veranderingen.

BIOLOGISCHE EFFECTEN VAN ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS

De biologische effecten van advanced glycation end products situeren zich op 3 gebieden: rechtstreekse cross-linking van macromoleculen, inductie van

oxidatieve stress, receptorstimulatie en postreceptor-effect.

Rechtstreekse cross-linking van macromoleculen

Advanced glycation end products kunnen covalent cross-linken aan proteïnen. Hierdoor veranderen de functionele eigenschappen van deze proteïnen. Het cross-linken van AGE aan collageenproteïnen resulteert in minder elastische bindweefsels die moeilijker remodeleren.

Inductie van oxidatieve stress

Zuurstofradicalen worden vrijgesteld door een onderdrukking van de cellulaire antioxidante verdedigingsmechanismen na de binding van AGE op cellulaire bindingsplaatsen.

Receptorstimulatie en postreceptoreffect

AGEs kunnen binden aan receptoren op het celoppervlak. Meerdere receptoren zijn reeds gekend, waaronder de receptor voor AGE (RAGE) en enkele andere, zoals AGE-receptor 1 (AGE-R1), AGE-receptor 2 (AGE-R2) en AGE-receptor 3 (AGE-R3). RAGE behoort tot de immunoglobuline superfamilie en werd al aangetoond op verschillende celtypen waaronder monocytten, macrofagen, endotheelcellen, mesangiumcellen, fibroblasten, podocyten, astrocyten, microglia cellen, neuronen, gladde spiercellen en tubulus epitheelcellen (Singh *et al.*, 2001; Smit en Lutgers, 2004; Kalousová *et al.*, 2005). RAGE heeft een fysiologische functie en speelt een rol bij de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel (Kalousová *et al.*, 2006). De binding van AGE aan RAGE wijzigt de expressie van adhesiemoleculen (endotheelcellen), de expressie van pro-inflammatoire/protrombotische moleculen (endotheelcellen, mononucleaire fagocyten), de productie van collageen (fibroblasten), de migratie en de proliferatie van gladde spiercellen, de expressie van matrix-modificerende moleculen (gladde spiercellen) en de productie van interleukine 2. De AGE-RAGE-interactie activeert NF- κ B, een cruciale transcriptiefactor van ontstekingsreacties. RAGE is echter niet specifiek voor AGE en fungeert eveneens als receptor voor tal van andere signaalmoleculen, zoals amyloïd beta-paptide, 'β-sheet fibrils', S100/calgranulinen, amfoterine, β2 integrine Mac-1 en 'high mobility Group box chromosomal protein 1' (Kalousová *et al.*, 2005; Pullerits *et al.*, 2005; Ramasamy *et al.*, 2005).

Een oplosbare RAGE werd onlangs beschreven en wordt bij de mens geproduceerd door de alternatieve splitsing van het RAGE mRNA (Pullerits *et al.*, 2005). Deze oplosbare isovorm van RAGE kan AGE binden en verhindert op die manier de cellulaire signaaltransductie (Emanuele *et al.*, 2005).

De rol van de andere receptoren voor AGE is nog niet volledig opgehelderd (Simm *et al.*, 2004; Smit en Lutgers, 2004).

DE ROL VAN AGE BIJ NORMALE VEROUDE- RINGSPROCESSEN EN BIJ PATHOLOGISCHE CONDITIES

Hoewel leeftijdgerelateerde veranderingen op het niveau van verschillende orgaansystemen door talrijke mechanismen worden beïnvloed, zijn ze deels te verklaren door de vorming van AGEs en de uitgebreide cross-linking van extracellulaire matrixproteïnen (Susic *et al.*, 2004). Daarnaast zijn de pathologische effecten van AGEs gerelateerd aan hun mogelijkheid om chemische en biologische eigenschappen van bepaalde moleculen te wijzigen door cross-linking en aan hun eigenschap om te binden aan verschillende receptoren (Goldberg *et al.*, 2004). Aangezien suikers een endogene bron van AGE zijn, is het niet verwonderlijk dat hyperglycemie resulteert in een toegenomen AGE-vorming (Schinzel *et al.*, 2001). Bij de mens ziet men dan ook hoofdzakelijk AGE-gerelateerde letsels bij diabetespatiënten. Verschillende orgaansystemen, waaronder het circulatiestelsel, urinair stelsel, bewegingsstelsel, zenuwstelsel en het oog kunnen worden aangetast.

Cardiovasculair

De rol van AGE in cardiovasculaire verouderingsprocessen werd al bij meerdere diersoorten en bij de mens aangetoond. Bij oude individuen is de AGE-accumulatie gerelateerd aan een verminderde hartfunctie en een verhoogde vasculaire rigiditeit. Gelijkaardige bevindingen werden waargenomen bij ratten, resusapen en honden. De voornaamste afwijkingen hierbij waren myocardhypertrofie, een verminderde myocardiale en vasculaire compliantie (Asif *et al.*, 2000; Susic *et al.*, 2004) en een verminderde compliantie van de grote arteries (Aronson, 2003). Bovendien is de expressie van zowel RAGE als AGE-R3 bij de mens gecorreleerd met de leeftijd (Simm *et al.*, 2004). Verschillende studies uitgevoerd bij ratten tonen de invloed van AGE in pathologische condities, zoals diabetes, duidelijk aan. Diabete ratten vertonen een linkerventrikelhypertrofie en een verhoogde accumulatie van zowel AGE als RAGE in de wand van de linkerventrikel (Candido *et al.*, 2003). Ook diabete honden hebben een toegenomen hartmassa, een verminderde pompfunctie en een toegenomen aortarigiditeit, vergeleken met leeftijdgecorrleerde dieren (Liu *et al.*, 2003). Bij diabete muizen vindt men een toegenomen expressie van AGE en RAGE in atherosclerotische plaques (Cooper, 2004).

Renaal

Renale AGE-niveaus nemen bij muizen duidelijk toe met een toenemende leeftijd (Iacobini *et al.*, 2005).

Een langdurige toediening van AGEs-proteïnen aan gezonde ratten resulteert in focale glomerulosclerose (Vlassara *et al.*, 1994). In glomerulosclerotische letsels bij de mens is er een accumulatie van carboxy-

methyllysine (CML) en pentosidine (PENT). Beide worden ook waargenomen in necrotiserende glomerulaire letsels bij patiënten met systemische lupus erythematosus (Tanji *et al.*, 2000).

AGE/RAGE-positieve zones zijn duidelijk geassocieerd met renale amyloïd neerslagen bij patiënten met familiale amyloïdotische polyneuropathie (Matsunaga *et al.*, 2005). Dit werd bevestigd door Röcken *et al.* (2003) die bovendien aantoonde dat AGE en RAGE meer voorkomen bij amyloid associated (AA) amyloïdosis dan bij amyloid light chain (AL) amyloïdosis en dat ze afwezig zijn bij amyloid thanserytheretin (ATTR) amyloïdosis. AA-amyloïdosis komt voor bij chronische inflammaties.

De renale expressie van RAGE is toegenomen bij diabete muizen. Bovendien lijkt AGE een rol te spelen bij de glomerulosclerose bij diabete muizen (Cooper, 2004).

Bij diabetespatiënten speelt de vorming van AGE een belangrijke rol in het ontstaan van diabetesnephropathie. Zowel CML- als PENT-accumulatie wordt waargenomen ter hoogte van de nieren waarbij de lokalisatie van expressie verschillend is voor CML en PENT. Bovendien wordt een duidelijke correlatie waargenomen tussen de mate van AGE-accumulatie in de glomerulaire en de interstitiële compartimenten, de serumspiegel van AGE-peptiden en de ergheid van de nephropathie (Tanji *et al.*, 2000; Smit and Lutgers, 2004).

De AGE-concentraties en accumulaties bij end stage renal disease (ERSD) zijn echter gelijk voor diabete en niet-diabete patiënten (Smit en Lutgers, 2004).

Orthopedisch

Zowel bij de mens als bij de hond is er een leeftijdgebonden toename van de AGE-concentratie in het kraakbeen (DeGroot *et al.*, 2004).

Bij honden werd experimenteel osteoarthritis geïnduceerd door het doorsnijden van de voorste gekruiste band. Toen men bij enkele van deze dieren bovendien ribose, een AGE-precursor, in het gewricht inspoot, dan was er meer afzetting van AGE in het kraakbeen en was de osteoarthritis erger dan bij honden die een intra-articulaire injectie met een fosfaatgebufferde zoutoplossing kregen. Daarnaast werden bij deze honden ook een toegenomen collageenbeschadiging, een minder effectief chondrocyte herstelmechanisme en een lagere proteoglycaansynthese opgemerkt (DeGroot *et al.*, 2004). Bij patiënten met osteoarthritis vindt men eveneens een verhoogde RAGE-expressie en AGE-accumulatie in macrofagen en geactiveerde T-cellen in het synoviaal weefsel (Drinda *et al.*, 2002; Drinda *et al.*, 2005; Sunahori *et al.*, 2006).

Reumatoïde artritis (RA) is een chronisch inflammatoire synovitis waarbij een toename van AGE-pentosidine kon aangetoond worden in het gewrichtskraakbeen, serum en gewrichtsvocht. Bovendien kon een accumulatie van AGE CML en RAGE worden aangetoond in het synoviaal weefsel, in

geactiveerde T-cellen en in macrofagen (Drinda *et al.*, 2002; Drinda *et al.*, 2005; Sunahori *et al.*, 2006). Het gehalte oplosbaar RAGE in het gewrichtsvocht is echter kleiner bij mensen met RA dan bij gezonde mensen en mensen met een niet-reumatoïde inflammatoire gewrichtsaandoening (Pulleritis *et al.*, 2005).

Periodontitis

AGE is aanwezig in de gingiva van diabete patiënten. De versnelde weefselbeschadiging zou het gevolg kunnen zijn van een mogelijke associatie tussen AGE en oxidatieve stress. Bovendien zou AGE-cross-linking het herstel van periodontitis kunnen verhinderen (Smit en Lutgers, 2004).

Daarnaast wordt een toegenomen RAGE-expressie waargenomen in de kleine bloedvaten van de lamina propria en de basaalembraam van het epitheel en stratum spinosum in gingivaal weefsel bij diabete patiënten met periodontitis (Katz *et al.*, 2005).

Oculair

Leeftijdgerelateerde cross-linking komt voornamelijk voor op de collageencomponenten van de cornea.

Een toegenomen RAGE-expressie werd aangetoond in normale lensepitheelcellen van oudere honden, waarbij er geen significant verschil kon waargenomen worden tussen volwassen honden en honden met cataract. Ook bij caninen erfelijk cataract en diabetes is de RAGE-expressie in de lensepitheelcellen toegenomen maar deze is niet gecorreleerd met de ernst van het cataract (Bras *et al.*, 2006). Een AGE-toename werd opgemerkt in cataract bij zowel oudere mensen als diabetespatiënten. Bovendien waren de AGE-niveaus hoger in lenzen met cataract bij mensen met een geschiedenis van roken (Stitt, 2001).

Leeftijdgerelateerde *corpus vitreum* veranderingen zijn meestal het directe resultaat van een dissociatie van collageen en hyaluronan. In het *corpus vitreum* bij de mens is de AGE-opstapeling gecorreleerd met de leeftijd en is de accumulatie hoger bij diabete patiënten. Experimenteel werd in het *corpus vitreum* van het rund aangetoond dat AGE-vorming resulteert in een toegenomen cross-linking en een dissociatie van het hyaluronan (Stitt, 2001).

Retinopathie is een degeneratie van de retina die voornamelijk wordt waargenomen bij diabetespatiënten. De oorzaak is een retinale vasculaire degeneratie, mogelijk door de accumulatie van AGEs en late Amadoriprodukten in de vasculaire pericyten (Stitt, 2001; Stitt en Curtis, 2005). Zowel AGE als AGE-receptoren spelen een rol in de leeftijdgerelateerde maculaire degeneratie (McFarlane *et al.*, 2005; Tian *et al.*, 2005).

Neurologisch

In het zenuwstelsel van oudere honden werd een toename van AGE-positieve granulen in de Purkinjecellen aangetoond. Bij honden kon er echter geen

verband tussen AGE en epilepsie aangetoond worden (Weber *et al.*, 1998).

Bij oudere mensen ziet men niet alleen een verhoogd percentage AGE-positieve neuronen, de hoeveelheid AGEs aanwezig per neuron is eveneens gestegen (Lüth *et al.*, 2005).

Bij Alzheimerpatiënten vindt men eveneens een AGE-accumulatie in de seniele plaques en de neurofibrillaire "tangles" (Smit en Lutgers, 2004; Lüth *et al.*, 2005). De rol die AGEs spelen in de ziekte van Alzheimer is echter nog niet volledig opgehelderd. De expressie van RAGE is respectievelijk gestegen en gedaald in de kleine bloedvaten en de neuronen in de hippocampus van Alzheimerpatiënten (Donahue *et al.*, 2006).

AGE zou eveneens een rol spelen in diabetesneuropathie. De AGE-accumulatie in de bloedvaten van het centrale zenuwstelsel alsook de glycatie van de axonale cytoskeletale proteïnen zouden hiertoe kunnen bijdragen (Smit en Lutgers, 2004). Bovendien zou de CML-accumulatie groter zijn bij diabetes en de ziekte van Alzheimer dan bij de ziekte van Alzheimer alleen (Ramasamy *et al.*, 2005)

THERAPEUTISCHE BENADERING

De effecten van AGE kunnen op verschillende niveaus verhinderd worden. Allereerst kan AGE-accumulatie gereduceerd worden door de exogene aanvoer van AGE zoveel mogelijk te beperken (Smit en Lutgers, 2004). Hierbij dient vooral voedsel rijk aan zowel proteïnen als vet en gewarmd bij hoge temperaturen vermeden te worden (Bengmark, 2006). De endogene vorming kan geremd worden door het gebruik van antidiabete geneesmiddelen, die de bloedglucosespiegel verlagen (Peyroux en Sternberg, 2006)

Een andere benadering is het gebruik van inhibitoren van AGE-vorming, zoals aminoguanidine, pyridoxamine, tenilsetam of aminozuren (Smit en Lutgers, 2004; Susic *et al.*, 2004).

Aspecifieke inhibitoren van de AGE-vorming zijn ACE-inhibitoren, zoals ramipril, temocaprilat en andere farmaca die oxidatieve stress reduceren (Smit en Lutgers, 2004, Peyroux en Sternberg, 2006).

Een vierde mogelijkheid is het gebruik van AGE-brekers, zoals thiazolum componenten, in het bijzonder ALT-711 of alagebrium (Asif *et al.*, 2000; Bakris *et al.*, 2004; DeGroot *et al.*, 2004; Susic *et al.*, 2004). Bij honden werd aangetoond dat het gebruik van ALT-117 de negatieve effecten van ouderdom en diabetes op de systolische functie van de linker-ventrikel deels kon opheffen (Liu *et al.*, 2003).

Een vijfde optie is de zogenaamde RAGE-blokkers. Oplosbare RAGE heeft dezelfde ligandbindingscapaciteit als membraam RAGE, waardoor de celoppervlaktereceptor niet bezet wordt en er dus geen signaaltransductie kan plaatsvinden (Pulleritis *et al.*, 2005, Reddy en Beyaz, 2006). Daarnaast kan een interactie AGE-RAGE geïnhibeerd worden door het gebruik van anti-RAGE-antilichamen (Peyroux en

Sternberg, 2006).

Een laatste therapeutische benadering is het vermijden van de vorming van Amadori-intermediären. Dit kan gebeuren via zogenaamde amadorinen, zoals pyridoxamine, een derivaat van vitamine B6, die in staat zijn de reactieve carbonylverbindingen te inactiveren (Stitt en Curtis, 2005).

Tot nu toe werden deze therapieën gebruikt bij proefdieren, niet alleen om hun therapeutische waarde na te gaan maar ook om de rol van AGE in verschillende ziekteprocessen aan te tonen. De recente gegevens wijzen er inderdaad op dat deze therapieën goede resultaten opleveren. De toediening van AGE-cross-linkbrekers aan honden resulteert in een daling van de rigiditeit van de grote arteries, een verbetering van de cardiale output en een verbeterde linker-ventrikel diastolische uitzetbaarheid (Asif *et al.*, 2000; Bakris *et al.*, 2004). De behandeling van ondermeer ratten met een AGE-cross-linkbreker of een AGE-vormingsinhibitor geeft bij experimentele diabetes aanleiding tot minder linkerventrikelhypertrofie en minder atherosclerose (Bakris *et al.*, 2004; Cooper, 2004). Bovendien blijkt uit preliminaire en fase 2-klinische studies bij de mens dat de toediening van een AGE-cross-linkbreker een verbeterde arteriële compliantie en algemeen gunstige cardiovasculaire effecten heeft (Bakris *et al.*, 2004).

CONCLUSIE

AGEs zijn niet alleen een aspect van oud worden. Naast het natuurlijk verouderingsproces zijn er verschillende elementen die een invloed hebben op de vorming en de accumulatie van AGEs in het lichaam. Het belang van AGEs is reeds duidelijk aangetoond in verschillende pathologieën in verschillende orgaan-systemen bij de mens. Bij dieren is tot nu toe nog maar zeer weinig bekend. Het is evenwel aannemelijk dat AGEs ook bij huisdieren betrokken zijn bij verschillende aandoeningen. Anti-AGE-therapieën kunnen nieuwe toekomstperspectieven bieden voor de behandeling van tot nu toe moeilijk te behandelen ouderdomsziekten, ook bij huisdieren.

LITERATUUR

Aronson D. (2003). Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *Journal of Hypertension* 31, 3-12.

Asif M., Egan J., Vasan S., Jyothirmayi G.N., Masurekar M.R., Lopez S. Williams C., Torres R.L., Wagle D., Ulrich P., Cerami A., Brines M. (2000). An advanced glycation endproduct cross-linkbreaker can reverse age related increase in myocardial stiffness. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97, 2809-2813.

Bakris G.L., Bank A.J., Kass D.A., Neutel J.M., Preston R.A., Oparil S. (2004). Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *American Journal of Hypertension* 17, 23S-30S.

Bengmark S. (2006). Impact of nutrition on ageing and

disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 9, 2-7.

Bras I.D., Colitz C.M.H., Kusewitt D.F., Chandler H., Lu P., Gemensky-Metzler A.J., Wilkie D.A. (2006). Evaluation of advanced glycation end-products in diabetic and inherited canine cataracts. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 245, 249-257.

Candido R., Forbes J.M., Thomas M.C., Thallas V., Dean R.G., Burns W.C., Tikellis C., Ritchie R.H., Twigg S.M., Cooper M.E., Burrell L.M. (2003). A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circulation Research* 92, 785-792.

Cooper M.E. (2004). Importance of advanced glycation end products in diabetes-associated cardiovascular and renal disease. *American Journal of Hypertension* 17, S31-S38.

DeGroot J., Verzijl N., Wenting-van Wijk M.J.G., Jacobs K.M.G., Van El B., Van Roermund P.M., Bank R.A., Bijlsma J.W.J., TeKoppele J.M., Lafeber F.P.J.G. (2004). Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 50, 1207-1215.

Donahue J.E., Flaherty S.L., Johanson C.E., Duncan III J.A., Silverberg G.D., Miller M.C., Tavares R., Yang W., Sabo E., Hovanessian V., Stopa E.G. (2006). RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica* 112, 405-415.

Drinda S., Franke S., Canet C.C., Petrow P., Bräuer R., Hüttich C., Stein G., Hein G. (2002). Identification of the advanced glycation end products N-carboxymethyllysine in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 61, 488-492.

Drinda S., Franke S., Rüster M., Petrow P., Pullig O., Stein G., Hein G. (2005). Identification of the receptor for advanced glycation end products in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 25, 411-413.

Emanuele E., D'Angelo A., Tomaino C., Binetti G., Ghidoni R., Politi P., Bernardi L., Maletta R., Bruni A.C., Geroldi D. (2005). Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of Neurology* 62, 1734-1736.

Goldberg T., Cai W., Peppas M., Dardaine V., Baliga B. S., Uribarri J., Vlassara H. (2004). Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods: *Journal of the American Dietetic Association* 104, 1287-1291.

Hidalgo F.J., Zamora R. (2005). Interplay between the maillard reaction and lipid peroxidation in biochemical systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1043, 319-326.

Iacobini C., Oddi G., Menini S., Amadio L., Ricci C., Di Pippo C., Sorcini M., Pricci F., Pugliese F., Pugliese G. (2005). Development of age-dependent glomerular lesions in galectin-3/AGE-receptor-3 knockout mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 289, 611-621.

Kalousova M., Zima T., Tesar V., Dusilova - Sulkova S., Škrha J. (2005). Advanced glycation end products in chronic diseases clinical chemistry and genetic background. Review. *Mutation Research* 579, 37-46.

Kamalvand G., Ali-Khan Z. (2004). Immunocolocalization of lipidperoxidation/advanced glycation end products in amyloid an amyloidosis. *Free Radical Biology & Medicine* 36, 657-664.

Katz J., Bhattacharyya I., Farkhondeh-Kish F., Perez F.M., Caudle R.M., Heft M.W. (2005). Expression of the

- receptor of advanced glycation end products in gingival tissue of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *Journal of Clinical Periodontology* 32, 40-44.
- Liu J., Masurekar M.R., Vatner D.E., Jyothirmayi G.N., Regan T.J., Vatner S.F., Meggs L.G., Malhotra A. (2003). Glycation end-product cross-link breaker reduces collagen and improves cardiac function in aging diabetic heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 285, 2587-2591.
- Lüth H.-J., Ogunlade V., Kuhla B., Kientsch-Engel R., Stahl P., Webster J., Arendt T., Münch G. (2005). Age- and stage dependent accumulation of advanced glycation end products in intracellular deposits in normal and Alzheimer's disease brains. *Cerebral Cortex* 15, 211-222.
- Matsunaga N., Anan I., Rosenberg P., Nagai R., Lundström O., Horiuchi S., Ando Y., Suhr O.B. (2005). Advanced glycation end product is implicated in amyloid related complications. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 65, 263-272.
- McFarlane S., Glenn J.V., Lichanska A.M., Simpson D.A.C., Stitt A.W. (2005). Characterisation of the advanced glycation endproduct receptor complex in the retinal pigment epithelium. *British Journal of Ophthalmology* 89, 107-112.
- Peyroux J., Sternberg (2006). Advanced glycation end products (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. Les produits de Maillard (ou AGEs): leur inhibition pharmacologique au cours du diabète. *Pathologie Biologie* 5, 405-419.
- Pullerits R., Bokarewa M., Dahlberg L., Tarkowski A. (2005). Decreased levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with rheumatoid arthritis indicating deficient inflammatory control. *Arthritis Research & Therapy* 7, R817-824.
- Ramasamy R., Vannucci S.J., Yan S.S.D., Herold K., Yan S.F., Schmidt A.M. (2005). Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration and inflammation. *Glycobiology* 15, 16R - 28R.
- Reddy V.P., Beyaz A. (2006). Inhibitors of the Maillard reaction and AGE breakers as therapeutic for multiple diseases. *Drug Discovery Today* 11, 646-654.
- Röcken C., Kientsch-Engel R., Mansfeld S., Stix B., Stubenrauch K., Weigle B., Bühling F., Schwan M., Saeger W. (2003). Advanced glycation end products and receptor for advanced glycation end products in AA amyloidosis. *American Journal of Pathology* 162, 1213-1219.
- Schinzel R., Münch G., Heidland A., Sebekova K. (2001). Advanced glycation end products in end-stage renal disease and their removal. *Nephron* 87, 295-303.
- Simm A., Casselmann C., Schubert A., Hofmann S., Reimann A., Silber R.-E. (2004). Age associated changes of AGE-receptor expression: RAGE upregulation is associated with human heart dysfunction. *Experimental Gerontology* 39, 407-413.
- Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. (2001). Advanced glycation end products. A review. *Diabetologia* 44, 129-146.
- Smit A.J., Lutgers H.L. (2004). The clinical relevance of advanced glycation end products (AGE) and recent developments in pharmaceuticals to reduce AGE accumulation. *Current Medicinal Chemistry* 11, 2767 - 2784.
- Stitt A. W. (2001). Advanced glycation: an important pathological event in diabetic and age related ocular disease. *British Journal of Ophthalmology* 85, 746-753.
- Stitt A.W., Curtis T.M. (2005). Advanced glycation and retinal pathology during diabetes. *Pharmacological Reports* 57, 1734-1140156-168.
- Sunahori K., Yamamura M., Yamana J., Takasugi K., Kawashima M., Makino H. (2006). Increased expression of receptor for advanced glycation end products by synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 54, 97-104.
- Susic D., Varagic J., Ahn J., Frohlich E. D. (2004). Crosslink breakers. A new approach to cardiovascular therapy. *Current Opinion in Cardiology* 19, 336-340.
- Tanji N., Markowitz G.S., FU C., Kislinger T., Taguchi A., Pischetsrieder M., Stern D., Schmidt A.M., D'Agati V. D. (2000). Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 11, 1656-1666.
- Tian J., Ishibashi K., Reiser K., Grebe R., Biswal S., Gehlbach P., Hande J.T. (2005). Advanced glycation end product-induced aging of the retinal pigment epithelium and choroids. A comprehensive transcriptional response. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102, 11846-11851.
- Thornalley P.J., Battah S., Ahmed N., Karachalias N., Agalou S., Babei-Jadidi R., Dawnay A. (2003). Quantitative screening of advanced glycation end products in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochemical Journal* 375, 581-592.
- Van Nguyen C. (2006). Review Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction. On the relationship of food-AGEs and biological AGEs. *Molecular Nutrition & Food Research* 50, 1140-1149.
- Vlassara H., Striker L.J., Teichberg S., Fuh H., Li Y.M., Steffes M. (1994). In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91, 1170-11708.
- Weber K., Schmahl W., Münch G. (1998). Distribution of advanced glycation end products in the cerebellar neurons of dogs. *Brain Research* 791, 11-17.