

Yaşlanmada Crosslinkage Teorisi: İlerlemiş Glikasyon Son Ürünlerinin (AGEs) Rolü

Crosslinkage Theory in Aging: Roles of Advanced Glycation End Products (AGEs)

Dr. Nuray ARI^a

^aFarmakoloji AD,
Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nuray ARI
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji AD,
Tandoğan 06100, ANKARA
ari@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET Yaşlanma sürecindeki moleküler mekanizmaların giderek daha iyi anlaşılması yaşlanmaya bağlı hastalıkların kontrolü ve yaşlı bireylerin yaşam kalitesinin artırılması için etkin stratejilerin geliştirilmesine olanak verecektir. Yaşlanma tamamen önlenemediğine göre yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan hastalık ve semptomların geciktirilmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesi mantıksal görünmektedir. Bir çok metabolik değişim ile birlikte yürüyen doğal yaşlanma sürecinde organizmada indirgenmiş şekerler ile proteinlerin reaksiyona girmesiyle ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (advanced glycation end products: AGEler) birikimleri gerçekleşir. AGEler çapraz bağlar oluşturarak bir çok proteinin yapısını bozarak diyabette olduğu gibi hücre ve dokulara zarar verirler. Ekstraselüler matriksde birikirken bir yandan da reseptörlerine (RAGEs) bağlanarak özellikle kardiyovasküler sistemde oksidatif stres ve enflamasyon oluştururlar. AGE sistemini hedefleyen tedavi yöntemlerinin diyabet ve yaşlılıkta AGEler' in indüklediği komplikasyonları azaltmada/önlemede klinik önemi olabilir.

Anahtar Kelimeler: İlerlemiş glikasyon son ürünleri (AGEler); yaşlanma

ABSTRACT Understanding the molecular mechanisms involved in aging would help in developing effective strategies in controlling age-related diseases thereby enhancing the quality of life of the elderly. Since aging cannot be totally prevented, it is desirable to evolve methods to delay the onset of age-related disorders and their symptoms. Ageing is a physiological process involving several metabolic changes, including the reaction between sugars and proteins that leads to the formation and accumulation of advanced glycation end products (AGEs). Once AGEs form on structural tissue proteins, they eventually cross-link to other proteins and form complexes that are responsible for many AGE-related and diabetic disorders. AGEs via direct and receptor dependent pathways promote the development and progression of cardiovascular disease. These modified proteins interact with receptors (RAGE) to induce oxidative stress, increase inflammation and enhance extracellular matrix accumulation. Therapeutic strategies targeting AGEs appear to have significant clinical potential to reduce / prevent AGEs-induced complications in diabetes and aging.

Key Words: Glycosylation end products, advanced; aging

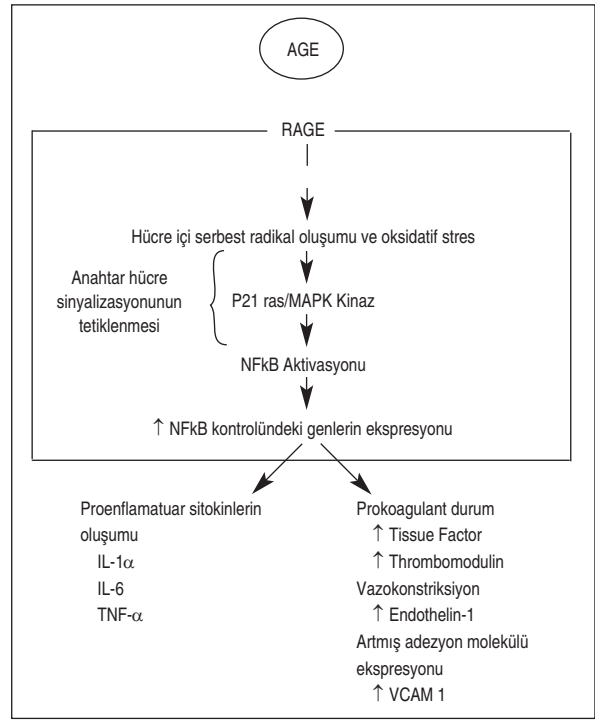
Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S12-S15

Birçok metabolik değişim ile birlikte görülen doğal yaşlanma sürecinde organizmada ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (*advanced glycation end products: AGE'ler*) birikimleri ve reseptörleri ile etkileşimleri diyabette olduğu gibi hücre ve dokulara zarar veren en önemli etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Buna göre doğal yaşlanma sürecinde glikasyon ile yapıları değişen proteinler ve lipitler başta kardiyovasküler sistem olmak üzere bir çok dokuda hasarlanmaya neden olurlar.¹⁻⁴ Enzimatik olmayan glikasyon, indirgeyici şekerlerin

proteinlerin serbest amino grupları, lipidler ve nükleik asitler ile reaksiyona girmesiyle gerçekleşir.⁵⁻⁷ İlk olarak Schiff baz ürünleri, sonrasında Amadori ürünleri ve daha sonra da AGE'ler oluşur. AGE oluşumu normal şartlarda yavaş işleyen bir prosesdir. Ancak, diyabette olduğu gibi hiperglisemik ortamda, aterosklerozda, hiperlipidemi durumlarında, enflamasyonda, böbrek yetmezliğinde ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda oluşumları ve birikimleri hızlanmıştır. AGE'ler primer etkilerinin çoğunu uzun ömürlü proteinler üzerinde gösterdiklerinden (örn., kolajen, lens kristalleri) yaşlanma sürecine de katkıda bulunurlar. Yaşlılarda AGE-savunma sistemleri de zayıflamıştır.

Bu ürünler aynı zamanda reseptörlerine bağlanarak da hücrelerde aşırı serbest radikal oluşumuna neden olarak hücre içi sinyalleme, gen ekspresyonunu bozarlar, enflamatuvar reaksiyonları başlatırlar.^{1,4,6,7}

AGE'ler oluşum yollarındaki farklılıklarından dolayı kompleks ve heterojen moleküllerdir. Bazıları floresan verme özelliğindedir. Hepsisi henüz tam olarak belirlenmemiştir, bazılarının oluşum yolları da tam anlaşılamamıştır. Şimdiye kadar dokularda en az bir düzine AGE'in biriktiği gösterilmiştir.⁷ N^ε-karboksimetilizin (CML) organizmada oluşan majör AGEler'den biridir ve üzerinde en fazla çalışılmıştır. Yaşlanma belirteci olarak ölçümlenen CML ve pentozidin serum düzeylerinin çocukluktan yaşlılığa kadar 5 katı arttığı bildirilmiştir Ancak bu belirteçlerin düzeyleri her doku da eşit oranda artmaz, örneğin pentozidin'in en çok renal kolajende biriktiği, deride daha az düzeylerde biriktiği saptanmıştır.⁸ AGEler'in aktive ettikleri reseptörler (RAGE) vasküler sistemde endotel hücreler, düz kas hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin membranında bulunur. Reseptörün uyarılması hücrede NADH/NADPH bağımlı oksidaz sisteminin aktivasyonu ile serbest radikal üretimini artırır, makrofajlarda doku faktörü, mezotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, endotel hücrelerin aktivasyonu gerçekleşir. Buna göre AGEler reseptörleri aracılığı ile enflamatuvar reaksiyonları başlatırlar (Şekil 1).^{1,7,8} Öte yandan, AGE-RAGE etkileşimi reseptör ekspresyonunda artışa neden olur ve böylece hücrel aktivasyon pozitif *feedback* ile daha da artar. Böylece endotel, düz kas hücreleri, mononükleer fagositler ve nöronlar gibi hücrelerde sürekli RAGE ekspresyonu kronik bir şekilde hücre aktivasyonuna ve sonuçta hasarlanmaya neden olur. O nedenle, kesintisiz RAGE uyarısının bir çok kronik hastalığın ortaya çıkmasında önemli rolünün olduğu düşünülmektedir.^{7,10,11}



ŞEKİL 1: AGE'lerin reseptör aracılı etkileri.⁸

Endotel hücrelerde RAGE' in uyarılması permeabilite artışına neden olur. Membranın yapısı bozulur, trombomodulin aktivitesi azalırken doku faktörü ekspresyonu artarak endotel antikoagülan özellikten prokoagulan özelliğe kayar.⁴ Öte yandan, AGE'ler endotelden salgılanan nitrik oksit (NO)' in aktivitesini ve biyoyararlanımını azaltırlar. O nedenle AGE'ler aterosklerozun oluşumu ve gelişiminde çok önemli rol oynarlar.⁴ Diyabetiklerde yapılan çalışmalarda damarlardaki NO- bağımlı ve NO-bağımsız gevşemelerdeki azalmaların serum AGE düzeyleri ile yakın korelasyon gösterdiği saptanmıştır. AGElerin damarlarda NO' nun etkisini hangi moleküler mekanizma/lar ile bozduklarına ilişkin önerilen mekanizmalardan biri endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) mRNA' sının yıkım hızının AGEler tarafından artırılarak eNOS' un yarılanma süresinin ve aktivitesinin azaltılması şeklinde açıklanmaktadır. Diğer bir mekanizma ise endoteldeki RAGE' in uyarımı ile eNOS' un yapısındaki serin fosforilasyonunun azalmasıyla eNOS' un deaktivasyonu ve böylece NO yapımının engellenmesidir. Öte yandan, AGE'ler NO' ya bağlanarak da onu inaktive edebilmektedirler. Endotelde prostasiklin üretimini de azaltarak iki önemli vazodilatör olumsuz yönde etkilerken, aynı zamanda NF-kB aracılığı ile endotelde endotelin-1 ekspresyonunu artırırlar.^{4,12}

AGE'ler ekstraselüler matris proteinlerini ve dolaşımdaki proteinleri çapraz bağ ürünleri oluşturarak direkt olarak da etkilerler. Dermal moleküllerin arasında biriken AGE'ler derinin elastisitesinin kaybolmasına neden olurlar. Derideki AGE düzeylerinin damarların yaşlanmasına ilişkin bir gösterge olabileceği önerilmektedir. O nedenle invazif olmayan bir yöntemle ön kol derisinde AGE birikimini saptayabilen bir AGE-okuyucu (otofluoresan okuyucu) geliştirilmiştir. Bu cihazın diyabet ve yaşlı hastalarda uzun dönem vasküler komplikasyon riskinin belirlenmesinde yararlı olacağı düşünülmektedir. Kardiyovasküler sistemde ise kolajen ve elastin yapılılarında oluşan çapraz bağ ürünleri kalp ve damarlarda esnekliğin ve elastikiyetin azalmasına, kırılabilirliğin artmasına yol açar. Damar duvarı kalınlaşır, miyokardiyal disfonksiyon gelişebilir. Özellikle diyabetiklerin yanısıra hipertansif hastalarda da oluşum hızlanmıştır.¹³ Diyabetiklerdeki retinopati oluşumunda da glikasyonun çok önemli bir rolü bulunmaktadır.¹⁴

AGEler için organizmadan temizlenmelerini sağlayan reseptör sistemi (AGEs-reseptör kompleksi) bulunmaktadır. Parçalanma ürünleri ise kan dolaşımı ile böbreklere ulaşır buradan atılırlar. Yaşlılıkta renal fonksiyonlar azaldığında dolaşımdaki parçalanma ürünleri artar ve bu ürünler de organizmadan yeteri kadar temizlenemediklerinde 2. ve 3. jenerasyon AGElerin oluşumları ve birikimleri artarak geri dönüşümsüz bir biçimde böbrek ve böbrek dışı yapıların bozulması kaçınılmaz olabilir.⁹

Sadece diyabette olduğu gibi hiperglisemik ortamda değil, normal glukoz ortamında da glikasyon gerçekleşir ve zamanla yavaş bir hızda birikim gerçekleşir. Ancak, yaşlanma ile birlikte glukoz toleransı bozulduğunda AGE'lerin oluşumu artar. Sonuç olarak, yaşlanmayla birlikte bir yandan AGE oluşumu artarken, öte yandan da atılım azaldığından birikim daha hızlı olur.⁹ Gerçekten de yaşlılıkta ortaya çıkan bir çok semptom diyabetteki benzer. O nedenle insülin rezistansını kırarak glukoz kontrolü sağlayan antidiyabetik ilaç metformin'in yaşam süresini uzattığı saptanmıştır. Öte yandan, diyet ile fazla miktarlarda alınan AGEler de özellikle yaşlılarda / böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda endojen AGE'ler kadar organizmaya zarar verebilirler.⁹

Proteinlerin yanı sıra nükleik asitlerin amino grupları da enzimatik olmayan glikasyondan etkilenir ve DNA'daki modifikasyonun proteinlerdeki modifikasyondan çok daha ciddi sonuçlar doğurması beklenir.⁸

Romatoid artritli hastalarda plazma pentosidin düzeylerinin arttığı saptanmıştır.⁸ Yaşlanmayla bağlantılı

otoimmün hastalıklarda artmış enflamatuvar yanıtlar dokuların yaşlanmasını hızlandırır.

Alzheimer ve Parkinson hastalığında beyinde AGElerin oluşumları gösterilmiştir. Alzheimer hastalarında amiloid plaklarda birikerek agregasyon ve sitotoksisteyi arttırdıkları düşünülmektedir.⁹

Hem diyabetin yol açtığı, hem de yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde AGE-RAGE sisteminin hedeflenmesi yeni bir strateji olarak görülmektedir.^{1,4,11,14} Günümüzde AGE oluşumunu önleyen/azaltan, AGE çapraz bağların kırılmasını sağlayan veya AGE-RAGE etkileşimini önleyen çeşitli bileşikler özellikle diyabetik komplikasyonlara karşı denenmektedir. Bir hidrazin bileşiği olan aminoguanidin'in AGE oluşumunu önlediği ve diyabetik komplikasyonlara karşı yararlı olduğu çok sayıda klinik çalışma ile gösterilmiştir. Ne var ki, aminoguanidin ile ilgili klinik çalışmalar karaciğer üzerindeki ciddi toksik etkileri ve iNOS üzerindeki inhibitör etkisi nedeni ile durdurulmuştur. Ancak bu bileşik yeni bileşiklerin geliştirilmesi için öncü olmuştur. Alagebrium bromür adlı bileşik çapraz bağ kırıcı olarak bilinmektedir. Yaşlı ve deneysel diyabetik hayvanlarda ayrı ayrı yürütülen denemelerde sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve uyuncunda iyileşme oluşturmuştur.^{4,15} Piridoksamin, tiyamin ve benfotiyamin ise AGEler'in oluşumunu önleyen bileşikler olarak bilinmekte ve diyabetik hastalarda komplikasyonları önleyip önlemedikleri denenmektedir.^{4,16} Çözünür reseptörler (RçAGE), AGEler' in reseptörlerine bağlanmalarını önleyerek hücrel aktivasyonu engellerler. Diyabette rekombinant RçAGE uygulamasının ateroskleroz gelişimini baskıladığı gözlenmiştir.^{4,16,17}

Statin grubu ilaçlar kolesterol sentezini inhibe ederlerken aynı zamanda hücre içi sinyal moleküllerinin fonksiyonlarında önemli görevleri olan izoprenoidlerin de sentezini önleyerek bir çok yararlı *pleiotropik* etki oluştururlar. Serivastatin' in endotel hücrelerde AGElerin indüklediği sinyal yollarını etkileyerek NF- κ B ekspresyonunu önlediği gösterilmiştir.¹⁸ Atorvastatin' in de kolesterol-bağımsız etkiyle diyabetik hastalarda serum AGE düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur. Ek olarak, atorvastatinin antioksidan etkiyle AGElerin indüklediği C-reaktif protein ekspresyonunu önlediği saptanmıştır. Tüm bu bulgular AGElerin rol oynadığı durumlarda statinlerin yararlı etkilerinin olabileceğini göstermektedir.^{4,19}

Yeni bulgulara göre PPAR γ aktivasyonu RAGE ekspresyonunu önleyerek oksidatif stresi azaltmaktadır

ve bu yönüyle tiyazolidindion grubu antidiyabetik ilaçlar (rosiglitazon ve pioglitazon) ile PPAR γ agonistik ve anjiyotensin reseptör bloker özelliği birlikte içeren antihipertansif ilaç telmisartan AGElerin indüklediği kardiyovasküler komplikasyonlarda koruyucu etkinlik oluşturabilirler.^{17,20}

Öte yandan, besinlerle aşırı miktarda alınan AGElerin yaşlı bireylerde oksidatif stres ve enflamatuvar yanıtları arttırdığı bilindiğinden yüksek oranda AGE içerikli bir beslenme tarzından kaçınmanın yaşlanma ile ortaya çıkan hastalıklardan korunmak için iyi bir yaklaşım olabileceği önerilmektedir.²¹

KAYNAKLAR

1. Silacci P. Advanced glycation end-products as a potential target for treatment of cardiovascular disease. *J Hypertens* 2002;20:1483-5.
2. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med* 2002;251:87-101.
3. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 2005;15:16R-28R.
4. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114:597-605.
5. Vlassara H, Palace MR. Glycoxidation: the menace of diabetes and aging. *Mt Sinai J Med* 2003;70:232-41.
6. 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(Pt 6):1423-5.
7. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:3-21.
8. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-46.
9. Suji G, Sivakami S. Glucose, glycation and aging. *Biogerontology* 2004;5:365-73.
10. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999;84:489-97.
11. Simm A, Casselmann C, Schubert A, Hofmann S, Reimann A, Silber RE. Age associated changes of AGE-receptor expression: RAGE upregulation is associated with human heart dysfunction. *Exp Gerontol* 2004;39:407-13.
12. Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res* 2004;95:233-8.
13. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
14. Yamagishi S, Ueda S, Matsui T, Nakamura K, Okuda S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des* 2008;14:962-8.
15. Forbes JM, Soldatos G, Thomas MC. Below the radar: advanced glycation end products that detour "around the side". Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycaemic control in diabetes? *Clin Biochem Rev* 2005;26:123-34.
16. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. The role of AGEs in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2008;14:979-86.
17. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Agents that block advanced glycation end product (AGE)-RAGE (receptor for AGEs)-oxidative stress system: a novel therapeutic strategy for diabetic vascular complications. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:983-96.
18. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Sato T, Takeuchi M. Potential utility of statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in diabetic retinopathy. *Med Hypotheses* 2006;66:1019-21.
19. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Inoue H. A novel pleiotropic effect of atorvastatin on advanced glycation end product (AGE)-related disorders. *Med Hypotheses* 2007;69:338-40.
20. Belder N, Belder M, Ozansoy G, Ari N. Short-term rosiglitazone treatment decreases expression of RAGE and proinflammatory cytokines in aortic tissues from AGEs-injected rats. *Fund Clin Pharmacol* 2008; 22(suppl 2): 101.
21. Krajčovicová-Kudláčková M, Sebeková K, Schinzel R, Klvanová J. Advanced glycation end products and nutrition. *Physiol Res* 2002;51:313-6.