

## Pathogenetische Rolle der Advanced Glycation Endproducts (AGEs)



A. Stirban

### Was sind die Advanced Glycation Endproducts (AGEs)?

Der Begriff AGEs steht für eine heterogene Substanzklasse, die typischerweise durch nichtenzymatische Glykierung im Rahmen der Maillard-Reaktion entstehen (1). Die Reaktion verläuft in mehreren Etappen: Die erste, reversible Reaktion findet zwischen einer Karbonylgruppe (z. B. eines reduzierten Kohlenhydrats wie Glukose) und einer aminoterminalen Gruppe eines Proteins, Lipids oder einer Nukleinsäure statt und führt zur Bildung Schiffscher Basen. Durch eine Neuordnung der chemischen Struktur werden, im Rahmen einer irreversiblen Reaktion, stabilere Ketoamine, die Amadori-Produkte (z. B. HbA<sub>1c</sub>), gebildet (2). Weitere chemische Transformationen führen dann zur Bildung der strukturell heterogenen AGEs (2, 3). Normalerweise benötigt das Entstehen der AGEs Wochen und betrifft insbesondere langlebige Proteine. Unter besonderen Bedingungen (z. B. erhöhtes Substratangebot, erhöhte Temperatur oder erhöhter oxidativer Stress) ist die Entstehungszeit auf ein paar Stunden reduziert (4). Somit werden auch kurzlebige Substanzen wie Lipide, Aminosäuren, Enzyme, Hormone (z. B. Insulin) oder Wachstumsfaktoren strukturell und funktionell verändert (5, 6).

### Wie wirken die AGEs?

Die Wirkung der AGEs entfaltet sich entweder durch Bindung an spezifische Rezeptoren oder durch unspezifische, Rezeptorunabhängige Effekte (3, 7, 8).

### AGEs-Quellen und Stoffwechsel

AGEs entstehen kontinuierlich im Körper (intra- und extrazellulär), akkumulieren in verschiedenen Geweben und stellen in der humanen Pathologie – durch irreversible Glykierung – einen wichtigen Teil des Alterungsprozesses dar (9). Die exogenen Quellen der AGEs stellen hauptsächlich das Rauchen und die Nahrung dar (10, 11). Nahrungs-AGEs werden vom Körper aufgenommen (12), die Absorptionsrate für einzelne Substanzen ist jedoch unterschiedlich (13).

In der Lebensmittelindustrie spielt die Maillard-Reaktion eine bedeutende Rolle, denn dadurch entstehen Eigenschaften wie Farbe, Aroma und Geschmack. AGEs sind in Nahrungsmitteln auch in Rohform vorhanden und ihre Menge kann um ein Vielfaches beim Kochen gesteigert werden. Die Bildung von AGEs in Lebensmitteln korreliert positiv mit der Zubereitungstemperatur und -dauer und negativ mit der Feuchtigkeit (14). Die wichtigsten Mechanismen für den Abbau der AGE-modifizierten Gewebe- und Zellstrukturen sind die extrazelluläre Proteolyse sowie der AGE-Rezeptorvermittelte intrazelluläre Abbau in Zellen, z. B. durch Gewebemakrophagen. Die Makrophagen lysieren die AGEs zu niedermolekularen, löslichen Peptiden, die über die Niere ausgeschieden werden (15). Die Ausscheidung der AGEs ist

abhängig von der Nierenfunktion und nimmt parallel zur Kreatinin-Clearance ab (12, 16). Dies erklärt, warum einige Erkrankungen mit erhöhten AGE-Spiegeln einhergehen (3).

### AGEs, kardiovaskuläre und diabetes-spezifische Komplikationen

AGEs wurden in atherosklerotischen Plaques, atherosklerotischen Läsionen, Lipidablagerungen in glatten Gefäßmuskeln sowie in Makrophagen von Patienten mit Diabetes mellitus nachgewiesen (17, 18).

Die atherosklerotischen, AGE-vermittelten Mechanismen werden u. a. durch eine Beeinträchtigung der Endothelfunktion, eine erhöhte LDL- und HDL-Glykierung sowie eine Aktivierung der inflammationsfördernden induzierbaren NO-Synthase (iNOS) erklärt (19, 20, 21).

Weitere Mechanismen sind die Förderung einer erhöhten Produktion von Zytokinen, wie insulin-like growth factor-1 (IGF-1) oder platelet-derived growth factor (PDGF), die die Migration der Monozyten und Makrophagen und die Proliferation der glatten Gefäßmuskeln steuern oder die Exazerbation von oxidativem Stress fördern etc. (7, 19). Den AGEs wurde eine bedeutende Rolle in der Entstehung diabetes-spezifischer Komplikationen zugeschrieben (8, 15).

### AGE-Wirkung in Tiermodellen

In Tiermodellen führt eine AGE-arme Ernährung zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit, zur Prävention diabetes-induzierter Spätfolgen, zur

Verminderung der altersabhängigen Gewichtszunahme sowie zu einer um 40 % verlängerten Lebensdauer, während eine Ernährung, die reich an AGEs ist, sowohl die AGE-Konzentration im Serum als auch die Progression der Atherosklerose fördert (22, 23).

### Effekte der AGEs beim Menschen

In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise für die Rolle der AGEs in der Entstehung von Diabetes und Gefäßkomplikationen (24). Koschinsky und Mitarbeiter machten bereits 1997 auf die vaskulären Effekte dieser „Glykotoxine“, insbesondere bei Niereninsuffizienz und Diabetes, aufmerksam (12). Seither zeigten mehrere Studien, dass Nahrungsmittel oder Getränke, die eine hohe AGE-Konzentration aufweisen, akut die Gefäßfunktion beeinträchtigen (25, 26) sowie langfristig Inflammation und Endotheldysfunktion bewirken – Effekte, die durch AGE-arme Ernährung reduziert werden konnten (27, 28). Prospektive Studien konnten sowohl bei Nichtdiabetikern als auch bei Patienten mit Typ-2- und Typ-1-Diabetes eine positive Assoziation zwischen der AGE-Konzentration im Plasma und der kardiovaskulären Mortalität finden (29).

### Das glykämische Gedächtnis und mikrovaskuläre Komplikationen

Die DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)-EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)-Studie hat bei Typ-1-Diabetikern gezeigt, dass eine intensivierte Diabetestherapie für 6,5 Jahre auch nach dem Beenden der Studie trotz zunehmender Hyperglykämie für mehrere Jahre das Risiko der Progression der Retinopathie, der Intima-Media-Dicke sowie der kardiovaskulären Komplikationen reduziert (30, 31). Diese Daten suggerieren, dass ein „glykämisches Gedächtnis“ existiert. Zu den vielen Mechanismen, die das glykämische Gedächtnis im Kontext des metabolischen Gedächtnisses erklären könnten, passen am besten die Bildung und Akkumulierung der AGEs sowie ihre Langlebigkeit (32).

### AGEs und Alterungsprozesse

Eine kürzlich publizierte Übersichtsarbeit von Semba und Mitarbeitern schlussfolgerte, dass die Ansammlung von AGEs die multisystemische Funktionalitätsabnahme, die den Alterungsprozess charakterisiert, beschleunigt und somit zum Alterungsphänotyp beiträgt (33). Eine Reduktion der AGE-Konzentration durch Verminderung der AGEs in der Nahrung, AGE-Inhibitoren oder AGE-„Brecher“ wurde als mögliche Strategie zur Gesundheitsförderung im Alter vorgeschlagen.

### Medikamentöse Interventionen gegen AGEs

Prinzipiell können alle Interventionen, die die Hyperglykämie oder den oxidativen Stress vermindern, auch die endogene AGE-Produktion senken (24, 34). Bekanntere spezifische Therapien, die die AGE-Entstehung reduzieren, sind Aminoguanidin, das Amadori-Produkte bindet und die Ausscheidung erhöht, und Benfotiamin, das den Abbau der Glukose durch den Pentosephosphatweg fördert und vier hyperglykämisch bedingte Pathomechanismen hemmt (34, 35).

### Diskussion

In den letzten Jahren wurde zunehmend festgestellt, dass AGEs eine bedeutende Rolle in der Entstehung von Diabetes- und kardiovaskulären Komplikationen spielen. Es wurden jedoch auch positive Effekte der AGEs gesehen wie die Regulation der Knochendichte (36) oder sogar eine antioxidative Wirkung. Diese Dateninkonsistenz ist aber nachvollziehbar: in erster Linie, weil die AGEs eine sehr heterogene Substanzklasse darstellen mit womöglich multiplen Wirkungen, andererseits, weil die Natur meistens nichts dem Zufall überlässt und man sich zu Recht fragen darf, weshalb Organismen AGE-Rezeptoren aufweisen. Wahrscheinlich spielen auch hier die Menge der vorhandenen AGEs und deren Qualität eine bedeutende Rolle in der Effektvermittlung. Der AGE-Körperpool besteht aus exogenen und endogenen AGEs. Strategien

werden entwickelt, um diese zwei Quellen insbesondere bei Risikopersonen zu reduzieren. Dabei wird der Nahrungszubereitung, als einfache und preisgünstige Methode, eine bedeutende Rolle in der Prophylaxe verschiedener Komplikationen zugeschrieben.

*Dr. Alin Stirban*  
*Profil Institut für*  
*Stoffwechselforschung GmbH*  
*Hellersbergstraße 9*  
*41460 Neuss*  
*E-Mail: alin.stirban@profil.com*

- Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE: Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006; 29: 1420-1432
- Ahmed N: Advanced glycation endproducts – role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 3-21
- 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: 33-41
- Schiekofer S, Andrassy M, Chen J, Rudofsky G, Schneider J, Wendt T, Stefan N, Humpert P, Fritsche A, Stumvoll M, Schleicher E, Haring HU, Nawroth PP, Bierhaus A: Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44 MAPK, and nuclear factor kappaB in PBMCs. *Diabetes* 2003; 52: 621-633
- Vlassara H, Bucala R: Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes* 1996; 45 (Suppl 3): S65-S66
- Giardino I, Edelstein D, Brownlee M: Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest* 1994; 94: 110-117
- Stirban A: Die Bedeutung von AGEs und ROS bei Atherosklerose. *Herz* 2010; 35: 170-180
- Yamagishi S, Matsui T: Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longev* 2010; 3: 101-108
- Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C: Advanced glycation and lipoxidation end products: role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1744-1752
- Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, Lee A, Al-Abed Y, Vlassara H, Bucala R, Cerami A: Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13915-13920
- Vlassara H: Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 452-460
- Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, Heitmann K, Vlassara H: Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6474-6479
- Forster A, Kuhne Y, Henle T: Studies on absorption and elimination of dietary maillard reaction products. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 474-481
- Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H: Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1287-1291
- Vlassara H: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S19-S25
- Turk N, Mornar A, Mrzljak V, Turk Z: Urinary excretion of advanced glycation endproducts in patients with type 2 diabetes and various stages of proteinuria. *Diabetes Metab* 2004; 30: 187-192

17. Stitt AW, He C, Friedman S, Scher L, Rossi P, Ong L, Founds H, Li YM, Bucala R, Vlassara H: Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. *Mol Med* 1997; 3: 617-627
18. Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, Miyazaki T, Ishizaki Y, Hayase F, Tatemichi N, Takei Y: Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest* 1997; 99: 1272-1280
19. Vlassara H: Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Ann Med* 1996; 28: 419-426
20. Duell PB, Oram JF, Bierman EL: Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes* 1991; 40: 377-384
21. Wever RM, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ: Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-112
22. Sandu O, Song K, Cai W, Zheng F, Uribarri J, Vlassara H: Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotoxin intake. *Diabetes* 2005; 54: 2314-2319
23. Lin RY, Choudhury RP, Cai W, Lu M, Fallon JT, Fisher EA, Vlassara H: Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2003; 168: 213-220
24. Ahmed N, Thornalley PJ: Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 233-245
25. Negrean M, Stirban A, Horstmann T, Stratmann B, Gawlowski T, Hohls B, Müller-Rösel M, Koschinsky T, Vlassara H, Tschöpe D: Food advanced glycation endproducts (AGE) acutely induce vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, an effect reduced by benfotiamine. *Diabetologia* 2005; 48 (Suppl 1): A415
26. Uribarri J, Stirban A, Sander D, Cai W, Negrean M, Buening CE, Koschinsky T, Vlassara H: Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 2579-2582
27. Birlouez-Aragon I, Saavedra G, Tessier FJ, Galinier A, Ait-Ameur L, Lacoste F, Niamba CN, Alt N, Somoza V, Lecerf JM: A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1220-1226
28. Uribarri J, Peppas M, Cai W, Goldberg T, Lu M, He C, Vlassara H: Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 728-731
29. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I, Schalkwijk CG, Prins MH, Parving HH, Tarnow L, Rossing P, Stehouwer CD: Higher plasma levels of advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Diabetes Care* 2011; 34: 442-447
30. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-2303
31. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653
32. Yamagishi S, Imaizumi T: Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2279-2299
33. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L: Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 963-975
34. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L: Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-146
35. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9: 294-299
36. Zhou Z, Immler D, Xi CX, Bierhaus A, Feng X, Mei L, Nawroth P, Stern DM, Xiong WC: Regulation of osteoclast function and bone mass by RAGE. *J Exp Med* 2006; 203: 1067-1080