

# 皮肤晚期糖基化终末产物在预测2型糖尿病患者血管并发症中作用的研究进展

娜扎开提·尼加提<sup>1</sup>, 蒋升<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月19日; 录用日期: 2024年4月13日; 发布日期: 2024年4月19日

## 摘要

皮肤晚期糖基化终末产物(AGEs)是由还原糖和蛋白质等氨基通过不可逆的化学反应产生的最终产物。它能够通过各种方式对人体的糖代谢产生影响。研究发现,在患有糖尿病和相关血管并发症的人群中,AGEs的水平通常会有明显的上升。这类异常增高的AGEs不仅导致了血管的快速老化,还触发了一连串的炎症反应,从而加速了相关并发症的发展。因此,有必要了解其作用机制并加以防治。本文深入探讨了AGEs的生成、积累以及它们对糖代谢和血管的伤害机制,旨在为未来预防和治疗糖尿病及其导致的动脉粥样硬化提供新的研究方向。

## 关键词

晚期糖基化终末产物, 2型糖尿病, 血管并发症

## Research Progress of Skin Advanced Glycation End Products in Predicting Vascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Nazhakaiti Nijiati<sup>1</sup>, Sheng Jiang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 19<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 19<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 娜扎开提·尼加提, 蒋升. 皮肤晚期糖基化终末产物在预测 2 型糖尿病患者血管并发症中作用的研究进展 [J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1345-1350. DOI: 10.12677/acm.2024.1441166

## Abstract

Advanced glycation end products (AGEs) of the skin are the final products produced by irreversible chemical reactions of amino groups such as reducing sugars and proteins. It can affect the human body's sugar metabolism in various ways. The study found that the level of AGEs usually increased significantly in people with diabetes and related vascular complications. These abnormally elevated AGEs not only lead to rapid aging of blood vessels, but also trigger a series of inflammatory reactions, thereby accelerating the development of related complications. Therefore, it is necessary to understand its mechanism of action and take preventive measures. In this paper, the generation and accumulation of AGEs and their damage mechanism to glucose metabolism and blood vessels were discussed in depth, aiming to provide a new research direction for the prevention and treatment of diabetes and atherosclerosis caused by it in the future.

## Keywords

Late Glycation End Products, Type 2 Diabetes, Vascular Complications

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着糖尿病在全球的发病率逐渐攀升, 我们预测与糖尿病相关的严重并发症的发病率和相应的医疗开销也会随之上升。其中糖尿病心血管疾病已成为威胁人类健康和生命的重大公共卫生问题之一。在糖尿病患者的病程中, 至少会有一种并发症出现。糖尿病相关的血管并发症是最为普遍的, 这包括糖尿病引起的小血管病变(如糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变)、周围血管病以及大血管病变(如糖尿病心血管病变和糖尿病脑血管病变)。然而, 这些并发症的具体发生和发展机制还没有被完全解明。有研究发现, 晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)在人体内的累积不仅会加速人体衰老过程: 糖尿病所引起的持续高血糖还可导致体内多种蛋白质非酶糖基化及由此形成的 AGEs 聚积, 引发衰老细胞扩散, 同时高糖条件下 AGEs 的黏性尾端会黏附在邻近蛋白质上, 与蛋白质形成永久且致残的交联, 所形成的复合体会抑制蛋白酶介导的损伤蛋白分解, 从而导致损伤蛋白分子在细胞内积累, 阻碍衰老细胞清除, 导致机体衰老[1]; 还可能增加糖尿病并发症的风险和发展[2]。这些反应不仅局限于血糖水平的异常, 还可能对血管、神经和肾脏等多个系统的功能产生影响, 从而加速疾病的发展。AGEs 的累积还可以导致细胞功能的损害, 进而影响身体内部的代谢平衡, 最终可能引发疾病。因此, 为了有效预防和管理糖尿病及其相关并发症, 降低 AGEs 在人体内的含量显得尤为关键。

## 2. AGEs 及其受体概述

AGEs 是一组通过多种机制和不同的前体物质在内部或外部环境中生成的异质且复杂的化合物。内源性 AGEs 可以由多种底物如糖类、脂类、氨基酸等合成而得。通常情况下, AGEs 的形成是通过还原糖中的羰基与核酸、蛋白质或脂质中的游离胺基发生非酶催化的结合(不涉及任何生物催化剂)完成的, 并随后进行进一步的重组, 生成稳定且不可逆转的最终产物[3]。膳食途径是人体摄入外源性 AGEs 最主要的一

种途径。美国营养与饮食学会(Academy of Nutrition and Dietetics, AND)在 2004 年建立了一个包含 250 种食物的 CML (最早被人们所发现的一种 AGEs, 也是最为典型的一种 AGEs)含量的数据库。在控制加工烹调方式、温度和时间条件下, 包括牛肉、鱼肉、鸡蛋、豆腐等蛋白质含量较高的食物中 CML 的含量较高, 而谷类、水果、蔬菜等碳水化合物含量较高的食物的 CML 含量则较低[4]。在体内生理条件下, AGEs 的形成是一个相对缓慢的过程。因此, AGEs 沉积通常发生在代谢缓慢的蛋白质分子上, 如组织胶原蛋白或晶状体。简而言之, 蛋白质的糖基化是由美拉德反应在以下三个步骤中诱导的: 1) Schiff 碱的缓慢形成, 2) 早期形成的不稳定的 AGEs 前体, 可能导致 Amadori 产物重排, 3) 晚期不可逆转的 AGEs 产物的形成。Schiff 碱作为早期不稳定的 AGEs 是由还原糖的亲电羰基与游离氨基, 特别是赖氨酸或精氨酸残基之间的缩合而产生的。下一步是不稳定碱基重排, 形成稳定的酮胺, 称为 Amadori 产物。这两种化合物仍然不稳定, 可能与其他多肽/蛋白质不可逆转地反应形成蛋白质交联。然后, 这些交联蛋白质经过氧化、脱水或聚合, 形成各种稳定的 AGEs。同时, AGEs 可以与  $\text{Cu}^{2+}$  或  $\text{Fe}^{2+}$  等金属离子结合, 为活性氧物种(ROS)和活性氮中间体(RNI)的生成提供催化部位[5]。

外源性 AGEs 的摄入和内源性 AGEs 的形成引起了一系列受体介导的各种信号通路的激活[6] [7]。最受关注的人类受体是属于免疫球蛋白(Ig)超家族的 I 型细胞表面 RAGE。还已经确认了 AGEs 的其他几种受体, 包括 AGE-R1、AGE-R2 和 AGE-R3 受体以及一组清道夫受体, 其中包括稳定蛋白-1 和稳定蛋白-2。

RAGE 在 2 型糖尿病中的生物学作用除了激活 NF- $\kappa$ B 和介导炎症外, 它还可以调节细胞因子 TNF- $\alpha$  的表达、氧化应激[8]和内皮功能障碍[9]。作为一种多配体受体, 它与淀粉样  $\beta$  肽前体(ABPP)、单核巨噬细胞和淋巴细胞、S100/钙粒蛋白(即 S100A12、S100B)和两性蛋白[10]相互作用。该信号转导通路激活 ERK1/2、P53 通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)。

### 3. AGEs 在糖尿病及其并发症中的发病机制

AGEs 通过减少一氧化氮(Nitric oxide, NO)的活性, 提高氧化低密度脂蛋白的水平, 使活化的单核细胞趋化, 并增加活性氧的生成, 从而对内皮细胞功能造成损害, 并最终通过这些受体途径引发动脉粥样硬化的发展。目前关于血管内皮细胞在心血管疾病发生发展中发挥重要作用的研究已经取得了一定的成果。AGEs 对血管的影响主要是通过两种方式, 一是受体介导, 二是直接作用。后者又分为信号传导和基因表达两个方面。AGEs 主要通过其介导的受体路径来发挥作用, 而这些直接路径则是通过细胞内 AGEs 的生成以及细胞外基质的分子结构和功能的变化来实现的。在体内, 有多种 AGEs 受体存在, 其中 RAGE 被认为是最为明确的 AGEs 信号传导分子[11] [12]。长时间的高血糖状态会导致 AGEs 的生成显著增加并且难以逆转, 这主要是通过以下几种机制来影响细胞的功能: 1) 通过细胞内的蛋白质进行糖基化反应, 这会导致其属性和酶活性出现异常, 从而影响细胞的正常代谢过程; 2) 糖基化对细胞内的转录相关蛋白质因子进行了修饰, 从而引发了多种基因的异常表达; 3) 通过改变细胞外基质的属性, 并通过 AGEs 将其扩散到细胞外基质, 这会导致细胞与细胞外基质之间的信号转导出现异常, 从而改变细胞与其周围微环境的相互作用, 最终导致细胞功能的失调; 4) 当弥散进入循环时, 它会导致循环中的蛋白质发生糖基化修饰。经过糖基化修饰的蛋白质分子可以与糖基化受体结合, 从而吸引各种炎症因子和生长因子, 干扰活性氧的功能, 触发体内的氧化应激反应, 导致 NO 的失活, 进而引发血管功能的紊乱, 最终可能导致血管受损[6]。

糖尿病患者的内皮功能受损主要是由于 NO 合成的减少和血管收缩物质生成的增多所导致的[13]。有研究人员指出, 在糖尿病患者群体中, 氧化应激、NADPH 氧化酶和一氧化氮合酶的脱偶联作用, 在内皮功能障碍的进展中发挥了主导作用[14]。同时还发现, 血小板活化能也受到一定程度抑制。AGEs 对血管内皮细胞产生作用, 导致血管的收缩和舒张功能出现失衡, 从而引发内皮功能的障碍。当前的研究主要

集中在 NO 和前列环素, 以及 AGEs 对这两类内皮细胞舒张因子的具体作用上。本文就其可能机制做一综述。NO 和前列环素通过各种方式为血管壁提供保护。它们的直接功能是使血管舒张, 而间接功能则包括抑制血小板的聚集、减少内皮细胞黏附因子的产生, 并对血管平滑肌的生长和收缩产生抑制效果。此外, 还有可能引起一氧化二氮合成酶基因多态性改变。AGEs 在一方面通过降低内皮型 NO 合酶(eNOS) mRNA 的活性, 从而减少 NO 的生成, 而在另一方面, 它也加速了 NO 的消耗过程。另外, 由于它可以调节一氧化氮合成酶的活性, 而该酶又可被诱导成亚硝基还原酶, 因此它能有效地参与炎症反应中氧化还原过程之间的平衡调控。在氧化应激条件下, 细胞内超氧化氮的生成会增加, 这种强氧化剂会降低 NO 的利用率, 而超氧化氮的生成是由于超氧阴离子数量的增加和与 NO 的结合。经过体外实验验证, AGEs 能够通过 RAGE 受体的介导作用, 抑制前列环素在血管内皮细胞中的生成, 进而减弱前列环素对血管内皮功能的保护效果。除了这些, AGEs 还有助于促进内皮细胞黏附因子的生成, 从而提高血管的通透性[14]。此外, 它可调节血小板聚集性, 减少血栓形成及抗凝活性等。AGEs 在促进动脉粥样硬化形成方面的另一个关键机制是其增加了 LDL-C 的氧化作用。现有的研究表明, OX-LDL 通过多个途径加速了动脉粥样硬化的发展, 这包括它对血管内皮细胞的直接损害, 以及诱导内皮细胞黏附分子表达的增加。这些作用进一步加强了内皮细胞对炎症细胞(主要是单核细胞和 T 淋巴细胞)的黏附能力, 并促使它们向内皮细胞内部迁移, 从而加剧了动脉粥样硬化的进程。另外, 它与胰岛素抵抗、高甘油三酯血症等因素密切相关。在正常的生理循环和组织中, AGEs 的浓度相对较低, 但随着年龄的增长, AGEs 的浓度也在上升, 特别是在持续高血糖的情况下, 其浓度进一步加速。多项研究表明, AGEs 在血管壁上的沉积不仅会导致内皮细胞功能受损, 还可能触发血管内皮细胞的凋亡过程, 这也是当前抗糖尿病动脉粥样硬化研究中的一个关键目标点[15] [16]。

AGEs 主要通过其介导的受体路径发挥作用。当 AGEs 与受体 RAGE 结合时, 会触发细胞的氧化应激增强, 首先破坏细胞内的氧化还原平衡, 然后导致细胞内氧自由基的增加, 并通过激活 NF- $\kappa$ B 等信号传导因子, 最终导致细胞功能受损。现有的研究指出, 无论是内皮细胞、淋巴细胞、单核细胞还是血管平滑肌细胞, 都存在 RAGE 的表达。RAGE 的介导作用可以增强局部的凝血功能, 导致血管的收缩和舒张功能受损。当上述的 NF- $\kappa$ B 信号转导路径被激活时, 内皮细胞的氧化应激状态会增强, 从而提高促凝血因子和血栓调节素的表达, 同时也会增加内皮细胞上的内皮素和血管收缩肽的表达[17]。这些信号通路参与了缺血再灌注时引起的一系列病理生理变化, 其中最主要的是血小板聚集与粘附、血液凝固及动脉粥样硬化等过程, 它们之间存在相互联系。与此相似, AGEs 介导的受体路径能够增强单核细胞与血管内皮细胞之间的粘附能力, 从而进一步加剧血管内皮的损害。另外, 还可通过抑制血小板活性而影响血液凝固过程, 最终引起心肌缺血再灌注时的心律失常等并发症。RAGE 介导的生理机制在缺血性心肌损害中扮演着至关重要的角色, 它通过触发 RAGE 依赖性细胞的激活, 触发氧化应激反应, 从而加速炎症增殖, 最终导致血管功能出现障碍。通过触发信号传导机制, 如 NF- $\kappa$ B、AGEs 和 RAGE 的相互影响, 可以增加炎症的表达并加速血栓的生成[18]。

在糖尿病相关的血管并发症中, AGEs 的主要作用机制是: 1) 弹性蛋白与胶原之间的交联, 这导致了心肌血管的僵硬和心肌的纤维化; 这些结果提示在动脉粥样硬化过程中, 氧化应激可能是重要因素之一; 2) AGEs 与 RAGE 之间的互动关系导致了 NADPH 氧化酶的激活和 ROS 的释放, 进而触发了 NF- $\kappa$ B 的路径; 3) 对 NO 的活性进行抑制并减少 eNOS 的活性; 以及 4) 增加血管通透性。AGEs 数量的下降导致了 RAGE、炎症细胞的数量减少, 以及细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 表达的下降, 从而导致心血管疾病的风险上升。在血清中, CML 和 G-H1 的较高水平被认为是糖尿病伴随心血管疾病的显著标志[19]。鉴于 AGE-RAGE 轴是糖毒素在生物体内活动的其中一个机制, SRAGE 血清的水平很有可能被视为心血管并发症的生物标记物。



AGEs 是尿毒症毒素的一种分类。损伤有可能触发慢性肾脏疾病(CKD)的进一步恶化, 最终可能导致终末期肾脏/肾脏疾病(ESR/KD)的发生和患者死亡。这些并发症都会造成肾小管功能受损、肾功能下降及肾纤维化等病理改变。AGEs 带来的不良影响不仅仅是通过 AGE-RAGE 轴导致的炎症和氧化应激, 还与血管的僵硬增加密切相关。这主要是因为胶原蛋白中形成了交联链或发生了钙化[20], 以及人体的肠道微生物将糖毒素转化为其他的尿毒症毒素。AGE-R1 在肾脏疾病中扮演了保护角色, 但关于这些配体与受体之间结合的具体性质, 我们还没有完全了解。有研究指出, AGE-R1 的主要职责是清除循环系统内的糖毒素, 并对肾脏的 AGE 排泄进行调控[21]。动物体内的研究证实, RAGE 是引发肾脏疾病进展的主导因素。经过 RAGE 基因敲除处理的小鼠并未出现肾硬化症或肾脏老年性淀粉样变性的症状, 反而在炎症和氧化应激方面表现出更为出色的保护效果[22]。进展性糖尿病肾病可能的生物标志物包括一般 AGEs 血清指数、CML 的数量或氢咪唑酮[23]。

#### 4. 小结与展望

在过去的几十年中, AGEs 因其在多种病理生理状况和疾病中的作用被越来越多的科学研究所证实, 这使得 AGEs 受到了科研界的普遍关注。AGEs 构成了一个包含外部或内部元素的异质性、化学多样性和复杂化合物群。这些化学物质群可通过调节转录因子及相关蛋白活性, 从而影响细胞内许多重要的生物学功能。该物质不仅有潜力作为一种信号转导分子应用于多种类型的肿瘤治疗, 同时也有潜力成为一种全新的基因组学研究工具, 以解释基因表达和调控机制。考虑到它们涉及的复杂性远超过对孤立信号途径的基本研究, 未来的研究应该更加关注 AGE 的生成、受体, 以及它们与其他配体(例如多配体受体如 RAGE 或 Stab2)之间的竞争关系。除此之外, 部分研究人员也在尝试阐释某些特定现象, 其中包括肿瘤细胞是如何通过调控其表面蛋白质来对抗化疗药物所带来的毒性影响。AGE 与其受体间的交互机制存在一定的局限, 为这些复合体提供一个实验环境无疑会助我们更深入地探索它们所扮演的神秘角色。除此之外, 我们还需探究如何将不同种类的分子有效地结合在一起, 以便改变其生物活性并减少其毒性影响。还存在一个研究领域, 专注于如何预防年龄的增加, 因为这样的增长可能导致身体出现问题和相关的健康问题。目前, 科学家们已经提出了多种预防或治疗措施以减轻人类衰老过程中产生的负面影响。另外, 如果在未来有一天我们可以让所有的人同时吃同样多的食物的话, 那么人们就应该更注意那些不适合长期食用的物质。正如预期的, 这些建议的策略与现代健康饮食的核心思想是相符的, 官方可能会通过明确说明过量摄入 DAGE 对人体健康的影响来进一步完善这些策略。鉴于越来越多的证据表明, 许多细胞活动都与年龄有关, 这个复杂的议题无疑会吸引研究领域的广泛关注。

#### 参考文献

- [1] 陈榕, 成艳美, 郑小飞, 等. 糖尿病与衰老的相关性及机制研究进展[J]. 转化医学杂志, 2023, 12(4): 204-209, 214.
- [2] 汤运梁, 徐积兄. 糖基化终末产物与糖尿病慢性并发症研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4): 1012-1015.
- [3] Twarda-Clapa, A., Olczak, A., Białkowska, A.M. and Koziolkiewicz, M. (2022) Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells*, **11**, Article 1312. <https://doi.org/10.3390/cells11081312>
- [4] Goldberg, T., Cai, W., Peppas, M., Dardaine, V., Baliga, B.S., Uribarri, J. and Vlassara, H. (2004) Advanced Glycoxidation End Products in Commonly Consumed Foods. *Journal of the American Dietetic Association*, **104**, 1287-1291. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.05.214>
- [5] Shen, C.Y., Lu, C.H., Wu, C.H., Li, K.J., Kuo, Y.M., Hsieh, S.C. and Yu, C.L. (2020) The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Molecules*, **25**, Article 5591. <https://doi.org/10.3390/molecules25235591>

- [6] Ott, C., Jacobs, K., Haucke, E., Santos, A.N., Grune, T. and Simm, A. (2014) Role of Advanced Glycation End Products in Cellular Signaling. *Redox Biology*, **2**, 411-429. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.016>
- [7] Tamura, Y., Adachi, H., Osuga, J.I., Ohashi, K., Yahagi, N., Sekiya, M., Okazaki, H., Tomita, S., Iizuka, Y., Shimano, H., Nagai, R., Kimura, S., Tsujimoto, M. and Ishibashi, S. (2003) FEEL-1 and FEEL-2 Are Endocytic Receptors for Advanced Glycation End Products. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 12613-12617. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210211200>
- [8] Kobori, T., Ganesh, D., Kumano-Kuramochi, M., Torigoe, K. and Machida, S. (2020) Assay for Advanced Glycation End Products Generating Intracellular Oxidative Stress through Binding to Its Receptor. *Analytical Biochemistry*, **611**, Article ID: 114018. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2020.114018>
- [9] Horiuchi, S., Sakamoto, Y. and Sakai, M. (2003) Scavenger Receptors for Oxidized and Glycated Proteins. *Amino Acids*, **25**, 283-292. <https://doi.org/10.1007/s00726-003-0029-5>
- [10] Bucciarelli, L.G., Wendt, T., Rong, L., Lalla, E., Hofmann, M.A., Goova, M.T., Taguchi, A., Yan, S.F., Yan, S.D., Stern, D.M. and Schmidt, A.M. (2002) RAGE Is a Multiligand Receptor of the Immunoglobulin Superfamily: Implications for Homeostasis and Chronic Disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **59**, 1117-1128. <https://doi.org/10.1007/s00018-002-8491-x>
- [11] Park, K.H. and Park, W.J. (2015) Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *Journal of Korean Medical Science*, **30**, 1213-1225. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1213>
- [12] Pertynska-Marczewska, M. and Merhi, Z. (2015) Relationship of Advanced Glycation End Products with Cardiovascular Disease in Menopausal Women. *Reproductive Sciences*, **22**, 774-782. <https://doi.org/10.1177/1933719114549845>
- [13] 朱明敏. 2型糖尿病患者并发大血管病变的危险因素分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2024, 8(1): 122-124.
- [14] Won, K.B., Chang, H.J., Park, S.H., Hong, S.Y., Jang, Y. and Chung, N. (2012) High Serum Advanced Glycation End-Products Predict Coronary Artery Disease Irrespective of Arterial Stiffness in Diabetic Patients. *Korean Circulation Journal*, **42**, 335-340. <https://doi.org/10.4070/kcj.2012.42.5.335>
- [15] Kitano, D., Takayama, T., Nagashima, K., Akabane, M., Okubo, K., Hiro, T. and Hirayama, A. (2016) A Comparative Study of Time-Specific Oxidative Stress after Acute Myocardial Infarction in Patients with and without Diabetes Mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders*, **16**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0259-6>
- [16] Griendling, K.K. and FitzGerald, G.A. (2003) Oxidative Stress and Cardiovascular Injury: Part II: Animal and Human Studies. *Circulation*, **108**, 2034-2040. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093661.90582.c4>
- [17] Kiuchi, K., Nejima, J., Takano, T., Ohta, M. and Hashimoto, H. (2001) Increased Serum Concentrations of Advanced Glycation End Products: A Marker of Coronary Artery Disease Activity in Type 2 Diabetic Patients. *Heart*, **85**, 87-91. <https://doi.org/10.1136/heart.85.1.87>
- [18] Wautier, M.P., Chappey, O., Corda, S., Stern, D.M., Schmidt, A.M. and Wautier, J.L. (2001) Activation of NADPH Oxidase by AGE Links Oxidant Stress to Altered Gene Expression via RAGE. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, **280**, E685-E694. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E685>
- [19] Koska, J., Saremi, A., Howell, S., Bahn, G., De Courten, B., Ginsberg, H., Beisswenger, P.J., Reaven, P.D. and VADT Investigators (2018) Advanced Glycation End Products, Oxidation Products, and Incident Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **41**, 570-576. <https://doi.org/10.2337/dc17-1740>
- [20] Belmokhtar, K., Ortilon, J., Jaisson, S., Massy, Z.A., Boulagnon Rombi, C., Doué, M., Maurice, P., Fritz, G., Gillery, P., Schmidt, A.M., Rieu, P. and Touré, F. (2019) Receptor for Advanced Glycation End Products: A Key Molecule in the Genesis of Chronic Kidney Disease Vascular Calcification and a Potential Modulator of Sodium Phosphate Co-Transporter PIT-1 Expression. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **34**, 2018-2030. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz012>
- [21] Zhuang, A. and Forbes, J.M. (2016) Diabetic Kidney Disease: A Role for Advanced Glycation End-Product Receptor 1 (AGE-R1)? *Glycoconjugate Journal*, **33**, 645-652. <https://doi.org/10.1007/s10719-016-9693-z>
- [22] Teissier, T., Quersin, V., Gnemmi, V., Daroux, M., Howsam, M., Delguste, F., Lemoine, C., Fradin, C., Schmidt, A.M., Cauffiez, C., Brousseau, T., Glowacki, F., Tessier, F.J., Boulanger, E. and Frimat, M. (2019) Knockout of Receptor for Advanced Glycation End-Products Attenuates Age-Related Renal Lesions. *Aging Cell*, **18**, e12850. <https://doi.org/10.1111/acer.12850>
- [23] Nishad, R., Tahaseen, V., Kavvuri, R., Motrapu, M., Singh, A.K., Peddi, K. and Pasupulati, A.K. (2021) Advanced Glycation End-Products Induce Podocyte Injury and Contribute to Proteinuria. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 685447. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.685447>