

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**  
**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ AGEs ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΕΛΚΩΝ»**

**ΙΩΑΝΝΑ ΚΟΛΟΒΟΥ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2022**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ AGEs ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΕΛΚΩΝ»**

**ΙΩΑΝΝΑ ΚΟΛΟΒΟΥ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2022**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Καθηγητής Ν. Τεντολούρης

Καθηγητής Κ. Μακρυλάκης

Καθηγητής Α. Κόκκινος

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού προγράμματος Σπουδών «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία», της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω κάποια άτομα που συνέβαλλαν ουσιαστικά στην αποπεράτωση της.

Αρχικά, ευχαριστώ τον Καθηγητή Νικόλαο Τεντολούρη για την άρτια οργάνωση αυτού του προγράμματος, καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγησή του και τις συμβουλές του, καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Καθηγητές Κωνσταντίνο Μακρυλάκη και Αλέξανδρο Κόκκινο για τις συμβουλές τους επάνω σε θέματα συγγραφής.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω την Καθηγήτρια Μελπομένη Πέππα για τα επιστημονικά ερεθίσματα που μου έδωσε.

Επίσης, ευχαριστώ την κ. Ιωάννα Ελευθεριάδου, επιμελήτρια στην ΑΠΠΚ του νοσοκομείου «Λαϊκό» για την πολύτιμη βοήθεια στα πρώτα βήματα της βιβλιογραφικής αναζήτησης/

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για την ηθική συμπαράσταση που μου παρείχε.

Ιωάννα Κολοβού

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (Summary).....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....	12
ΠΡΟΗΓΜΕΝΑ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΜΗ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs) .....	12
2.1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ .....	12
2.2. ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ AGEs.....	12
2.2.1. Στάδια αντίδρασης Maillard .....	13
2.2.2. Άλλοι τρόποι σχηματισμού AGEs.....	14
2.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ AGEs .....	15
2.3.1. Ενδογενή AGEs.....	15
2.3.2. Εξωγενή AGEs .....	15
2.3.2.1. Διατροφικά AGEs.....	15
2.3.2.1.1. Βάσεις δεδομένων .....	16
2.3.2.2. Κάπνισμα.....	17
2.4. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ AGEs.....	17
2.5. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ AGEs .....	17
2.6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ AGEs .....	18
2.7. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ AGEs ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....	22
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ/AGEs ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ/ROS ...	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 .....	24
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ ΕΛΚΩΝ .....	24
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	24
4.2. Η ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΠΛΗΓΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΣ.....	24
4.3. ΦΑΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ .....	26
4.4. ΦΑΣΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 .....	29
Η ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ.....	29
5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	29
5.2. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ .....	30
5.3. ΦΑΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ .....	30

<b>5.4. ΦΑΣΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ</b> .....	31
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	33
<b>ΣΚΟΠΟΣ</b> .....	34
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6</b> .....	35
<b>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b> .....	35
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7</b> .....	36
<b>ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ</b> .....	36
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8</b> .....	48
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	48
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9</b> .....	54
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	54
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b> .....	56
<b>ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ</b> .....	56
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	58

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μια χρόνια νόσο, η οποία πλέον έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας.

Η εξασθενημένη επούλωση των ελκών αποτελεί μια από τις βασικότερες επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία και οι παράγοντες που συνδέονται με αυτήν είναι οι κύριες από τις πολλές αιτίες στις οποίες αποδίδεται η εξασθενημένη επούλωση.

Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, στους μηχανισμούς καταστολής της διαδικασίας επούλωσης των διαβητικών ελκών εμπλέκονται τα προηγμένα τελικά προϊόντα μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (AGEs). **Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διασαφήνιση του ρόλου των AGEs στην επούλωση των διαβητικών τραυμάτων, καθώς και η καταγραφή των αποτελεσμάτων των σχετικών μελετών.**

Κατόπιν συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας προέκυψαν ενδιαφέροντα συμπεράσματα που αφορούν στους τρόπους με τους οποίους οι ενώσεις αυτές καταστέλλουν την διαδικασία επούλωσης πληγών δέρματος, καθώς και οι επιμέρους μηχανισμοί στους οποίους αυτές εμπλέκονται.

Αναφορικά με τις έρευνες που συμπεριλήφθηκαν, οι περισσότερες έχουν γίνει σε φυσιολογικά ζωικά μοντέλα ή σε μοντέλα μειωμένης επούλωσης, τα οποία δεν αναπαράγουν πλήρως τις αντίστοιχες συνθήκες σε ανθρώπους. Γι' αυτό αξίζει να γίνουν περισσότερες in vivo μελέτες και σε ανθρώπους.

Τέλος, η ενημέρωση των ασθενών και των οικείων τους σχετικά με κατάλληλα διατροφικά σχήματα, με στόχο την πρόληψη, κρίνεται αναγκαία.

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (Summary)**

Diabetes Mellitus is a chronic disease which has reached pandemic proportions, during the last years.

Among its most serious complications is the diminished wound healing, which is mainly attributed to hyperglycemia and other related to it factors.

According to the scientific literature, Advanced Glycation End-Products (AGEs) are involved in the mechanisms of the wound healing suppression process. The scope of the present thesis is to shed light on the role that AGEs play in diabetic wounds healing, as well as recording relevant studies' outcomes.

After a systematic literature review, several interesting conclusions were deduced concerning not only the ways in which AGEs suppress the wound healing process but also the mechanisms they are involved in.

Regarding the studies included, most of them are tested on animal models or on models of reduced healing, which cannot mimic the corresponding conditions in humans. Therefore, in vivo studies on humans would be worth conducting.

Lastly, informing people suffering from Diabetes Mellitus, as well as their relatives, on the appropriate nutrition patterns aiming at the prevention consists in a necessity.



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια από τις πιο διαδεδομένες χρόνιες ασθένειες παγκοσμίως. Σχεδόν 500.000.000 άνθρωποι υπολογίζεται ότι πάσχουν από αυτή τη νόσο. Έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας, αφού προβλέπεται ότι θα αυξηθούν τα επόμενα χρόνια [1,4].

Η εξασθενημένη επούλωση τραυμάτων και τα διαβητικά έλκη ποδιών αποτελούν μια από τις βασικές επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη, που συχνά απαιτούν μακροχρόνια νοσηλεία. Εμφανίζεται στο 25% των ασθενών και από αυτούς το 40% θα υποτροπιάσει σε ένα έτος, ενώ το 65% εντός της πενταετίας [1,2].

Ένα μεγάλο ποσοστό θα χρειαστεί ακρωτηριασμούς κάτω άκρων, και αυτό θα επηρεάσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και θα απαιτήσει δαπανηρές θεραπείες [1].

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην καθυστερημένη επούλωση των διαβητικών ελκών είναι πολλοί, με την υπεργλυκαιμία να αποτελεί τον κυριότερο από αυτούς. Ουσιαστικά, πρόκειται για την αιτία που οδηγεί στην ανάπτυξη μηχανισμών οι οποίοι, με τη σειρά τους, προκαλούν αθηρωμάτωση και νευρολογική δυσλειτουργία όχι μόνο της αισθητηριακής κινητικής αλλά και της αυτόνομης λειτουργίας. Παράλληλα με τη δημιουργία λοιμώξεων και τραυματισμών, βλάπτεται η διαδικασία επούλωσης των πληγών [1,3].

Τα AGEs, οργανικά μόρια τα οποία είτε σχηματίζονται στους ζωντανούς οργανισμούς, είτε λαμβάνονται μέσω της διατροφής, έχει αποδειχθεί ότι συνδέονται με τους προαναφερθέντες μηχανισμούς και συνεισφέρουν στην διαταραγμένη επούλωση των διαβητικών ελκών [7].

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, γίνεται ανάλυση των μελετών που αναφέρονται στα AGEs και τους μηχανισμούς που καταστέλλουν την επούλωση των διαβητικών ελκών.

Σε κάθε περίπτωση, απαιτούνται περισσότερες μελέτες in vitro και in vivo που θα βοηθήσουν να αναδειχθούν θεραπείες γι' αυτό το σοβαρό θέμα. Επίσης, χρειάζεται να ληφθεί μνεία για την ενημέρωση τόσο των ασθενών όσο και του κοινού σε ό,τι αφορά τις επιβλαβείς συνέπειες των διατροφικών AGEs.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **ΠΡΟΗΓΜΕΝΑ ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΜΗ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ (AGEs)**

#### **2.1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

Τα προηγμένα τελικά προϊόντα μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs) είναι μία μεγάλη ετερογενής ομάδα ενώσεων που παράγονται σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς από τη μη ενζυμική αντίδραση, δηλαδή την αντίδραση μεταξύ μονοσακχαριτών όπως η γλυκόζη και η φρουκτόζη, με αμινικές ομάδες πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊνικών οξέων [7].

Τα AGEs σχηματίζονται ως φυσιολογική συνέπεια του μεταβολισμού αλλά μπορούν επίσης να προσληφθούν μέσω της διατροφής. Είναι σημαντικά γιατί έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη πολλών ασθενειών όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης και οι επιπλοκές του, Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, νευροεκφυλιστικές νόσους κ.ά. [7].

Μέχρι σήμερα περισσότερα από 20 διαφορετικά AGEs έχουν εντοπιστεί στο ανθρώπινο σώμα και στους ιστούς, καθώς και σε τρόφιμα. Τα πιο γνωστά είναι η N-καρβοξυμεθυλ-λυσίνη (N-Carboxymethyllysine, CML), η πεντοζιδίνη και η γλυκοζεπάνη [7].

#### **2.2. ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ AGEs**

Η πιο γνωστή χημική διαδικασία σχηματισμού AGEs περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Γάλλο επιστήμονα Louis Camille Maillard και έχει πάρει τιμητικά το όνομά του για την πρωτοποριακή του εργασία, το 1912. Παρατήρησε την αλλαγή χρώματος κίτρινο, καφέ όταν η αναγωγική σάκχαρη θερμάνθηκε με αμινοξέα [8,9].

Αυτή η αντίδραση αποτελείται από διάφορα στάδια.

### 2.2.1. Στάδια αντίδρασης Maillard

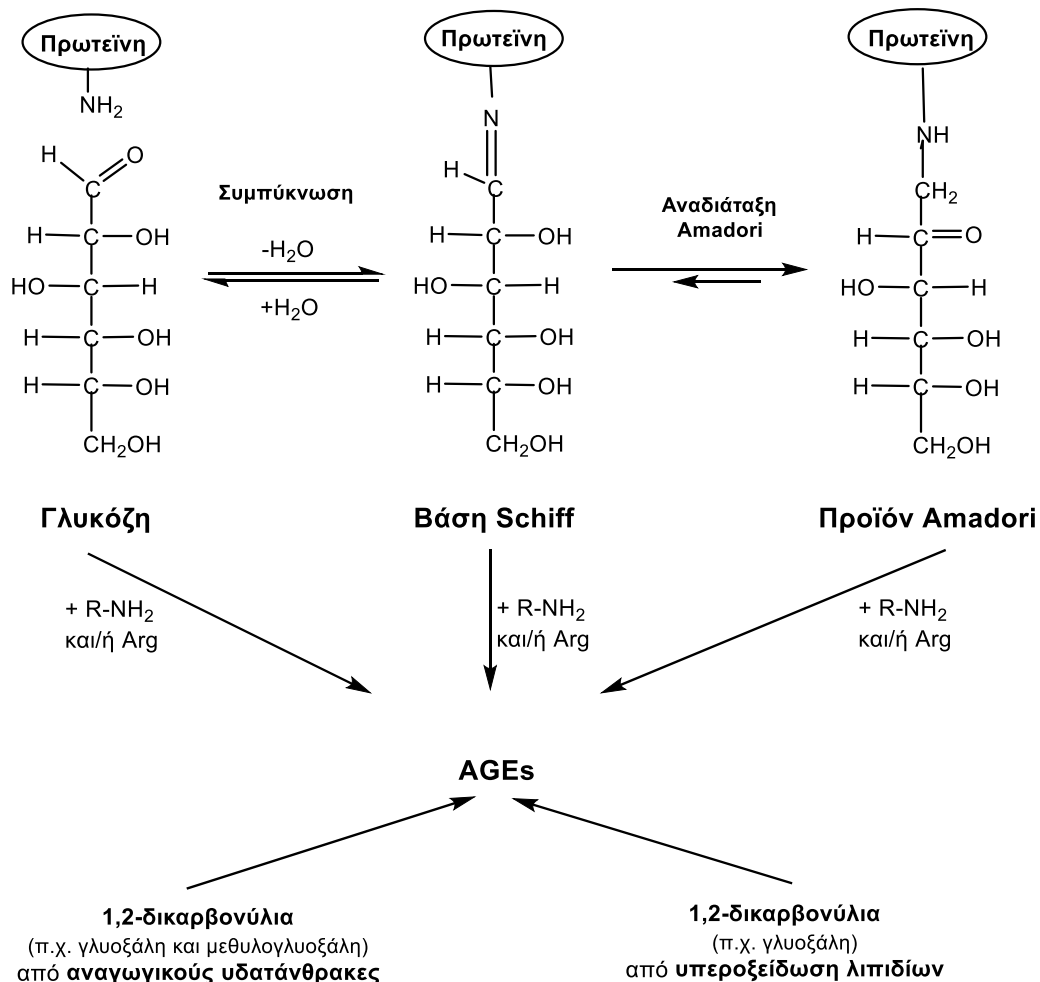
- A.** Κατά το πρώτο στάδιο που είναι αναστρέψιμο δημιουργούνται οι βάσεις Schiff μετά από την ισχυρή σύνδεση των κετονών των αναγωγικών σακχάρων με τις ελεύθερες αμινομάδες των πρωτεϊνών, ιδιαίτερα των υπολειμμάτων λυσίνης και αργινίνης [6,9,10].
- B.** Κατά το δεύτερο στάδιο που είναι επίσης αναστρέψιμο, δημιουργούνται τα προϊόντα Amadori. Ο πιο γνωστός εκπρόσωπος αυτών των προϊόντων είναι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη[9,11].
- Γ.** Κατά το τρίτο στάδιο που είναι μη αναστρέψιμο, δημιουργούνται τα σταθερά AGEs μετά από οξείδωση, αφυδάτωση ή πολυμερισμό των προϊόντων Amadori [9,10].

Αυτές οι διαδικασίες σχηματισμού AGEs μπορούν να διαρκέσουν από εβδομάδες έως χρόνια. Υπό ορισμένες συνθήκες όμως, ο σχηματισμός τους μπορεί να μειωθεί σε αρκετές ώρες (Σχήμα 1).

## 2.2.2. Άλλοι τρόποι σχηματισμού AGEs

Τα AGEs μπορούν επίσης να σχηματισθούν από την αυτό-οξειδωση της γλυκόζης, ή διαμέσου του γλυκολυτικού μονοπατιού της πολυόλης, από υπεροξείδωση λιπιδίων και αμινοξέων [5,6,8,11,12].

Επίσης, γλυκολυτικά ενδιάμεσα προϊόντα σχηματίζονται και στον φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης, ουσίες όπως η γλυοξάλη, μεθυλογλυοξάλη ή 3-δεοξυ-γλουκοζόνη (Σχήμα 1) [9,11,12].



**Σχήμα 1:** Η σύνθεση των προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) είναι μια μη ενζυμική αντίδραση κατά την οποία, στην κλασική εκδοχή της, η δραστική καρβονυλομάδα ενός σακχάρου αντιδρά με την πυρηνόφιλη αμινομάδα ενός αμινοξέου (π.χ. αργινίνη-Arg) ή μιας πρωτεΐνης (R-NH<sub>2</sub>). Προσαρμοσμένο από Ahmed et al., Mol. Nutr. Food Res. 2005, 49:691-699 και T. Herie, Amino Acids 2005, 29:313-322..Πηγή: [10]

Ένας άλλος έμμεσος τρόπος σχηματισμού AGEs είναι μετά από καταστάσεις ενδοκυτταρικού οξειδωτικού στρες, όταν υπάρχει οξείδωση NADPH ή γλουταθειόνης σε καταστάσεις φλεγμονώδους διέγερσης ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων [5].

## **2.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ AGEs**

### **2.3.1. Ενδογενή AGEs**

Τα ενδογενή AGEs φαίνεται ότι σχηματίζονται σε όλους τους ιστούς και τα υγρά του οργανισμού υπό φυσιολογικές συνθήκες με τις ανωτέρω περιγραφθείσες αντιδράσεις [13].

Η μεγάλη συσσώρευσή τους όμως τα καθιστά τοξικά. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία επίσης συμβάλλει στην τοξική συσσώρευσή τους.

Η υπεργλυκαιμία είναι ο κύριος παράγων παραγωγής τους, όπως επίσης το αυξημένο οξειδωτικό στρες και η υπερλιπιδαιμία. Η χρόνια συσσώρευσή τους επίσης συμβάλλει στην τοξικότητα [13].

Στις περιπτώσεις χρόνιας συσσώρευσης πρωτεϊνών και πεπτιδίων με μεγάλη διάρκεια ζωής, έχει βρεθεί ότι οι ενώσεις αυτές γίνονται παθογόνες [6,9].

### **2.3.2. Εξωγενή AGEs**

#### **2.3.2.1. Διατροφικά AGEs**

Σύμφωνα με μεγάλο πλήθος μελετών, η μεγαλύτερη πηγή εξωγενών AGEs είναι αυτή που λαμβάνεται με τη διατροφή και συγκεκριμένα με τρόφιμα που έχουν μαγειρευτεί σε υψηλές θερμοκρασίες όπως ψήσιμο, τηγάνισμα [5,6,13,14].

Επίσης με τρόφιμα που έχουν υποστεί διεργασίες που βελτιώνουν τη γεύση, το χρώμα, την εμφάνιση. Επίσης, διεργασίες που παρατείνουν τη διάρκεια ζωής των τροφίμων ή μειώνουν τον κίνδυνο πρόκλησης ή μετάδοσης ασθενειών που μπορεί να προέλθουν από τα τρόφιμα όπως αποστείρωση, παστερίωση, ή ακόμα και διαδικασίες σκλήρυνσης ή γήρανσης τροφίμων [9].

Μελέτες έχουν δείξει ότι τρόφιμα που περιέχουν πρωτεΐνες και λίπη, όπως το κρέας, περιέχουν υψηλότερα ποσοστά AGEs, εφ' όσον υποβληθούν στις ανωτέρω διεργασίες [10].

Αντίθετα, τρόφιμα πλούσια σε υδατάνθρακες-τα όσπρια, τα φρούτα, το ψωμί-περιέχουν λιγότερα AGEs εκτός αν παρασκευάζονται με πρόσθετα λίπη [10].

Άλλοι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή AGEs είναι η διάρκεια του μαγειρέματος, το ποσοστό υγρασίας, το όξινο περιβάλλον και η παρουσία ιχνοστοιχείων [9,13].

Έτσι, κρέας και προϊόντα που προέρχονται από ζώα τηγανητά ή ψημένα σε 230 °C συγκρινόμενα με τα ίδια βρασμένα σε υγρό περίπου 100 °C, για τον ίδιο χρόνο, έχουν μεγαλύτερα ποσοστά AGEs [5].

Το μαρινάρισμα με όξινες ουσίες π.χ. λεμόνι, ξύδι μειώνει τις συγκεντρώσεις AGEs [13].

Επίσης, τα τυριά με υψηλά λιπαρά που έχουν υποστεί διαδικασίες σε χρόνους παστερίωσης, σκλήρυνσης ή ωρίμανσης έχει μετρηθεί ότι έχουν περισσότερα AGEs [13].

#### **2.3.2.1.1. Βάσεις δεδομένων**



Είναι αξιοσημείωτο ότι η φύση των περισσότερων AGEs προϊόντων που παράγονται με τις ανωτέρω διαδικασίες δεν έχει ακόμη πλήρως διασαφηνισθεί.

Η CML έχει βρεθεί σε πολλές επεξεργασμένες τροφές και λόγω της σταθερής και σχετικά αδρανούς μορφής της χρησιμοποιείται στις περισσότερες μετρήσεις.

Βάσεις δεδομένων για τον υπολογισμό της CML πιο συχνά χρησιμοποιούμενη αυτή που αναφέρεται στην ανάλυση 549 τροφίμων. Επίσης, το τμήμα Χημείας και Τροφίμων του Πανεπιστημίου της Δρέσδης παρέχει μια άλλη βάση δεδομένων (AGE Database) με ακόμη μεγαλύτερη ποικιλία και συγκεντρώσεις AGEs [9,14,18].

#### **2.3.2.2. Κάπνισμα**

Μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένες ουσίες του καπνού θεωρείται ότι οδηγούν στον σχηματισμό αντιδραστικών τοξικών AGEs [8,24,25,26].

### **2.4. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ AGEs**

Μεγάλος αριθμός μελετών έχει καταδείξει ότι τα διάφορα διατροφικά AGEs απορροφώνται από το γαστρεντερικό σύστημα και μαζί με τα ενδογενή, εν μέρει αποβάλλονται από τα ούρα αφού διασπαστούν με ένζυμα αποικοδόμησης όπως το σύστημα γλυοξαλάσης I και II. Ο υποδοχέας γλυκοζυλίωσης 1 (AGE Receptor 1, AGER1) είναι ένας υποδοχέας AGE που δεσμεύει και αποικοδομεί τα AGEs [10,17,18,48].

### **2.5. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ AGEs**

Παρά την πληθώρα μελετών για τα προϊόντα μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης, δεν υπάρχουν συστηματοποιημένες αναλυτικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των ποσοτήτων των AGEs στο αίμα, στα κύτταρα και στους ιστούς.

Από τις πιο διαδεδομένες είναι η ενζυμικά συνδεδεμένη ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA) με μονοκλωνικά και πολυκλωνικά αντισώματα, η φασματοσκοπία φθορισμού (Fluorescence Spectroscopy, FS), η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (High-Precision Liquid Chromatography, HPLC), η αέρια χρωματογραφία (Gas Chromatography, GC-MS) και η φασματογραφία μάζας (Mass Spectroscopy, MS).

Όσον αφορά για τα AGEs που συνδέονται με τον ιστό, η βασική μέτρηση είναι η βιοψία. Η μέτρηση του αυτοφθορισμού δέρματος (Skin Autofluorescence, SAF) είναι μια νεότερη μέθοδος μη επεμβατική με χαμηλό κόστος. Διεξάγεται με το μηχάνημα AGE-Reader και χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της ποσότητας AGEs κυρίως σε ασθενείς με περιφερική νόσο, σε διαβητικό έλκος και σε αθηρωματικές καρωτίδες [8,10,19,20].

## **2.6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ AGEs**

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, τόσο τα AGEs που παράγονται ενδογενώς όσο και τα εξωγενή AGEs έχουν τους ίδιους μηχανισμούς δράσης [13].

Ένας βασικός μηχανισμός θεωρείται ότι είναι μέσω της διασταυρούμενης σύνδεσής τους (cross-linking) με πρωτεΐνες του σώματος αλλάζοντας τη δομή και τη λειτουργία τους. Αυτό φαίνεται κυρίως να συμβαίνει στην αυξημένη παραγωγή AGEs κυρίως στον σακχαρώδη διαβήτη. Έχει βρεθεί ότι εξαρτάται από τον βαθμό υπεργλυκαιμίας και από τον ρυθμό ανακύκλωσης των πρωτεϊνών του σώματος όπως

του κολλαγόνου, της λιποπρωτεΐνης LDL, των κρυσταλλινών των φακών των νεφρικών ιστών κ.ά [9,13].

Ο κυριότερος όμως μηχανισμός δράσης είναι αυτός μέσω της σύνδεσης των AGEs με ευαίσθητους υποδοχείς AGEs στην κυτταρική επιφάνεια.

### **2.6.1. Υποδοχέας RAGE και σύνδεση AGEs-RAGE**

Ο RAGE είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στην υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών των υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας και κωδικοποιείται από ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 6, κοντά στο κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας III.

Από πολλές μελέτες έχει αναδειχθεί ότι οι υποδοχείς RAGE μπορούν να συνδεθούν με μια μεγάλη ποικιλία μορίων όπως τα ενδογενή AGEs, ή τα AGEs προερχόμενα από τρόφιμα, από προϊόντα που εμπλέκονται στην διαδικασία του οξειδωτικού στρες, με το β-αμυλοειδές, με πρωτεΐνες S100, με την ομάδα υψηλής κινητικότητας box1 (HMGB) [7].

Εκφράζονται σε πολλά κύτταρα όπως στα μονοκύτταρα, στα μακροφάγα, στα λεία μυϊκά κύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα αστροκύτταρα και στη μικρογλοία. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο RAGE εκφράζεται σε κανονικά επίπεδα, ενώ σε παθήσεις όπως π.χ. η Ν. Αλτσχάιμνερ, ο καρκίνος, ο σακχαρώδης διαβήτης, σε καρδιαγγειακές παθήσεις και στη γήρανση βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα. Πολλές μελέτες καταδεικνύουν ότι τα AGEs ή και άλλοι συνδέτες μπορούν να τον ενεργοποιήσουν.

Με την σύνδεση αυτή ενεργοποιούνται διάφορες οδοί σηματοδότησης όπως οι ενεργοποιημένες από μιτογόνο πρωτεϊνικές κινάσες (MAPKs), οι εξωτερικές κινάσες 1 και 2 που ρυθμίζονται με σώμα E(RK), το p21, το p38 και η κινάση Janus [7,19].

Ως αποτέλεσμα της σύνδεσης και της ενεργοποίησης του RAGE με τα AGEs και τους άλλους συνδέτες, επάγεται η ενεργοποίηση πολλών προφλεγμονωδών κυτοκινών, αυξητικού παράγοντα και άλλων παραγόντων που έχουν ως αποτέλεσμα την πυροδότηση αντιδράσεων φλεγμονής, θρόμβωσης, απόπτωσης, πολλαπλασιασμού κυττάρων καθώς και αγγειογένεσης [8,27].

Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς ότι η σύνδεση AGE-RAGE πυροδοτεί την αύξηση των επιπέδων ROS - κυρίως ενισχύοντας το ένζυμο NADPH οξειδάση 2 (NOX<sub>2</sub>) και ενεργοποιούν τον NF-κB – γεγονός που με την σειρά τους προάγουν την περαιτέρω έκφραση RAGE. Αυτός ο άξονας σηματοδότησης AGE/RAGE/NOX<sub>2</sub>/NF-κB είναι γνωστό ότι συνδέεται με καταστάσεις φλεγμονής και καρκίνου.

Τα AGER των διαβητικών επιπλοκών από τα AGEs είναι υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας για AGEs. Είναι γνωστοί οι υποδοχείς AGER<sub>1</sub>, AGER<sub>2</sub> και CD<sub>36</sub>. Οι AGER<sub>1</sub>, έχοντας αντίθετη λειτουργία από το RAGE, εμπλέκονται κατά κύριο λόγο στην ρύθμιση της ενδοκυττάρωσης και της αποικοδόμησης των AGEs [4,5,7,11,15,16,27,30,33].

## **2.7. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ AGEs ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**

Έχει αποδειχθεί ότι σε υγιή ηλικιωμένα άτομα υπάρχει συσσώρευση των AGEs και φαίνεται ότι σχετίζεται με τη γήρανση και γίνεται μεγαλύτερη όταν συνυπάρχουν υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος. Έχουν συσχετισθεί με τον σακχαρώδη διαβήτη και τις επιπλοκές του όπως, καρδιαγγειακή νόσος, αθηρωμάτωση, διαβητική νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, αγγειοπάθεια. Επίσης, με αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία με λιπώδη διήθηση ήπατος και μη αλκοολική στεατοηπατοπάθεια, με νευροεκφυλιστικές νόσους όπως N. Alzheimer και

N. Parkinson, αυτοάνοσα νοσήματα, διάφορες μορφές καρκίνου κ.ά  
[8,9,21,22,23,28,32,35,38,44,46,47,49].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ/AGEs ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ/ROS

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει αγγειακές βλάβες, οι οποίες αποτελούν τη βάση για πολλές επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη. Οι μηχανισμοί που την διέπουν επικεντρώνονται σε πέντε κυρίως οδούς:

1. Αυξημένη ροή γλυκόζης και άλλων σακχάρων μέσω της οδού της πολυόλης
2. Ενεργοποίηση ισομορφών πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)
3. Υπερδραστηριότητα της οδού της εξοζαμίνης
4. Αυξημένος ενδοκυτταρικός σχηματισμός τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, AGEs
5. Αυξημένη έκφραση του υποδοχέα για προηγμένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (RAGE) και τους συνδέτες τους.

Για να προχωρήσουν οι παραπάνω μηχανισμοί απαιτείται η υπέρμετρη παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) στα μιτοχόνδρια.

Το οξειδωτικό στρες είναι ένας γενικός όρος για δραστικές ουσίες στο σώμα ή στο φυσικό περιβάλλον που αποτελούνται από οξυγόνο, όπως οι ελεύθερες ρίζες (υδροξυλίου, υπεροξειδίου) και οι μη ρίζες (υπεροξειδίου του υδρογόνου, μεμονωμένα μόρια οξυγόνου).

Παράγονται διαρκώς στις διάφορες δραστηριότητες της ζωής αλλά παράλληλα εξαλείφονται από τις αντιοξειδωτικές ουσίες κατά τις αντιδράσεις οξειδοαναγωγής. Το αντιοξειδωτικό σύστημα αποτελείται από αντιοξειδωτικές ουσίες και αντιοξειδωτικά ένζυμα, τα οποία μπορεί να είναι ενδογενή ή εξωγενή.

Το κυριότερο ενδογενές αντιοξειδωτικό είναι η γλουταθειόνη. Από την άλλη πλευρά, τα εξωγενή αντιοξειδωτικά προέρχονται κυρίως από τη διατροφή. Τέτοια είναι οι βιταμίνες A, C, E αλλά και πολλά μέταλλα όπως χαλκός, ψευδάργυρος, μαγγάνιο, σελήνιο κ.ά. Τα αντιοξειδωτικά ένζυμα είναι η υπεροξειδική δισμουτάση αναγωγάση/υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και της καταλάσης.

Η παραγωγή ROS προέρχεται κυρίως από την οξειδάση του NADPH, όπως επίσης και από την αποσύνθεση της οξειδάσης της ξανθίνης (XO) και της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS).

Μια κατάλληλη ποσότητα ROS απαιτείται για την έκφραση των γονιδίων απόπτωσης, για την ρύθμιση των παραγόντων μεταγραφής καθώς και για προστασία, μέσω αντιβακτηριδιακών και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών. Όταν όμως το επίπεδο των ROS υπερβαίνει της ρυθμιστικής ικανότητας των αντιοξειδωτικών ουσιών και των αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως συμβαίνει σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, η ισορροπία διαταράσσεται και μετατοπίζεται προς το οξειδωτικό στρες.

Το οξειδωτικό στρες είναι μια από τις βασικές αιτίες βλαβών στις επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη. Μερικές από αυτούς είναι η παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών, ο εκφυλισμός περικυττάρων, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης, η ενδοθηλιακή υπερπλασία, η μείωση του NO, η μειωμένη αγγειοδιαστολή και η αύξηση βιοδεικτών όπως IL-6, TNF- $\alpha$ , D-διμερές και PAI-I. Όλα τα προαναφερθέντα εμπλέκονται μεταξύ τους στην ανάπτυξη κυρίως της διαβητικής αγγειοπάθειας και άλλων επιπλοκών του Σ.Δ [16,29,30,31,33,40,43,50,51].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ ΕΛΚΩΝ

#### 4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επούλωση των πληγών του δέρματος είναι μια φυσιολογική, δυναμική, πολύπλοκη διαδικασία του σώματος που γίνεται για να αποκατασταθεί μια λύση της συνέχειας του ιστού του δέρματος.

Η φυσιολογική απόκριση επούλωσης ξεκινάει από τη στιγμή που ο ιστός τραυματίζεται και μπορεί να διαρκέσει μήνες έως την πλήρη αποκατάσταση. Περιλαμβάνει τη συνεργασία μεταξύ πολλών τύπων κυττάρων και τη συμμετοχή πολλών αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών, χημειοκυτοκινών και της εξωκυτταρικής μήτρας. Χωρίζεται σε τρεις αλληλοεξαρτώμενες, επικαλυπτόμενες και με ακρίβεια προγραμματισμένες φάσεις [52,53,54]:

- ✓ Την φλεγμονώδη φάση
- ✓ Την φάση πολλαπλασιασμού
- ✓ Την φάση αναδιαμόρφωσης

#### 4.2. Η ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΠΛΗΓΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΣ



Η φλεγμονώδης φάση αποτελεί το πρώτο στάδιο στην φυσιολογική επούλωση των πληγών του δέρματος.

Αμέσως μετά τον τραυματισμό του δέρματος και των αιμοφόρων αγγείων ξεκινάει αμέσως ο καταρράκτης της πήξης του αίματος με τον σχηματισμό του ινώδους. Αυτό παρέχει ένα προσωρινό ικρίωμα, την πρώιμη προσωρινή μήτρα που αποτελείται από αιμοπετάλια, πρωτεΐνες πλάσματος όπως ινωδογόνο, ινωδονεκτίνη, υαλουρονικό οξύ, θετική ηπαρίνη και άλλες ουσίες, ούτως ώστε να γίνει η εισροή των φλεγμονωδών κυττάρων [52,58,65,72].

Τα αιμοπετάλια εκτίθενται στο κολλαγόνο του τραυματισμένου ιστού, ενεργοποιούνται, συσσωρεύονται στο σημείο του τραύματος και ελευθερώνουν πρωτεΐνες και αυξητικούς παράγοντες. Οι πρωτεΐνες είναι κυρίως προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες είναι ο αυξητικός παράγων που προέρχεται από αιμοπετάλια (Platelet-derived growth factor, PDGF), ο αυξητικός παράγων μετασχηματισμού (Transforming Growth Factor-beta, TGF-β), ο αυξητικός παράγων ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factor, FGF), ο επιδερμικός αυξητικός παράγων (Epidermal Growth Factor, EGF). Επίσης, ελευθερώνονται στην περιοχή ουσίες όπως η σεροτονίνη, η βραδυκινίνη, προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, ισταμίνη και άλλες [28,29].

Η υποξία επίσης που υπάρχει στην περιοχή λόγω τραυματισμού των αιμοφόρων αγγείων προετοιμάζει θετικά για την επόμενη φάση της επούλωσης.

Μόλις ελεγχθεί η αιμορραγία, φλεγμονώδη κύτταρα εισέρχονται στην περιοχή, τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα. Τα ουδετερόφιλα είναι τα πρώτα που μεταναστεύουν. Αυτά είναι η πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον των βακτηρίων. Εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες που προωθούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και

πρωτεάσες που αποδομούν την παλιά εξωκυτταρική μήτρα (Extracellular Matrix, ECM) [30].

Τα κύτταρα που στρατολογούνται στην πληγή κατά την πρώτη φάση της επούλωσης προέρχονται κυρίως από τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα που κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα και διαφοροποιούνται σε λευκά αιμοσφαίρια που όπως προαναφέρθηκε είναι τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα [31,45].

Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα  $M_1$ , τα οποία εκκρίνουν μεταλλο-πρωτεϊνάσες (MMPs) για να αφαιρέσουν τα εναπομείναντα μέρη της παλαιάς εξωκυτταρικής μήτρας, τα βακτήρια, τα αποπτωτικά κύτταρα και τα λοιπά κατάλοιπα στο σημείο του τραύματος, ούτως ώστε να καθαριστεί η περιοχή. Απελευθερώνουν μαζί με τα ουδετερόφιλα κυτοκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες όπως ο PDGF και ο TGF- $\beta$  και επικοινωνούν με τα ουδετερόφιλα και το ινώδες με τους υποδοχείς ιντεγκρίνες που βρίσκονται στην επιφάνειά τους και ενεργοποιούνται οι ινοβλάστες για να ξεκινήσει η επόμενη φάση.

Τα λεμφοκύτταρα ελκόμενα από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες εισέρχονται στο τέλος αυτής της φάσης εκκρίνοντας λεμφοκίνες και προωθώντας την επούλωση του τραύματος [2,33,52,53,59,66,67].

#### **4.3. ΦΑΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ**

Με την επίλυση της φλεγμονής, τα μακροφάγα παρουσιάζουν έναν αντιφλεγμονώδη κυτταρικό φαινότυπο, τον  $M_2$ . Απελευθερώνουν τον VEGF, δηλαδή

τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor) και τον TGF-β, παράγοντες που προωθούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την σύνθεση πρωτεϊνών και επάγεται η αγγειογένεση.

Τα ενδοθηλιακά πρόδρομα κύτταρα (Endothelial Progenitor Cells, EPC) που κυκλοφορούν, έλκονται στο σημείο τραυματισμού και διαφοροποιούνται σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Παράλληλα, κοκκιωματώδης ιστός ξεκινά να σχηματίζεται στη θέση της προσωρινής εξωκυτταρικής μήτρας.

Οι ινοβλάστες δεισδύουν στο τραύμα, παράγουν κολλαγόνο, μεταλλοπρωτεϊνάσες, νέα μήτρα και αλληλοεπιδρούν με εξωκυτταρικές πρωτεΐνες μέσω υποδοχέων ιντεγκρινών κυτταρικής επιφάνειας προάγουν την κοκκιοποίηση και αυξητικούς παράγοντες όπως π.χ. ο VEGF που επάγουν τη νεοαγγείωση, αποδομώντας και την παλαιά εξωκυτταρική μήτρα.

Μελέτες δείχνουν ότι οι ινοβλάστες σε αυτή τη φάση διαφοροποιούνται φαινοτυπικά σε μυοϊνοβλάστες, οι οποίοι διατάσσονται στα άκρα του τραύματος. Παράγουν κολλαγόνο I και II, γλυκοζαμινογλυκάνες και πρωτεογλυκάνες.

Τα μαστοκύτταρα που μεταναστεύουν στην πληγή προωθούν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων και των κερατινοκυττάρων που βρίσκονται στα άκρα του τραύματος. Τα κερατινοκύτταρα εκκρίνουν ουσίες που επάγουν τους ινοβλάστες να εκκρίνουν με τη σειρά τους κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες όπως FGF-7, ILG που με τη σειρά τους προωθούν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, σχηματίζοντας ένα σύνθετο ενδοκρινικό, παρακρινικό και αυτοκρινικό δίκτυο [2,33,58,60,65,67,68].

#### 4.4. ΦΑΣΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ

Η τελευταία φάση της φυσιολογικής επούλωσης, η οποία μπορεί να διαρκέσει από μία εβδομάδα έως και έξι μήνες, χαρακτηρίζεται από την αφαίρεση του κοκκιώδους ιστού που μεταμορφώνεται σε ώριμη ουλή. Η εξωκυττάρια μήτρα αναδιαμορφώνεται και αναδομείται. Οι μυοϊνοβλάστες συνεχίζουν να συνθέτουν MMPs και τους αντίστοιχους ιστικούς αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών TIMP [2,62,90].

Είναι στρατολογημένοι στα άκρα της πληγής και σχηματίζουν δεσμούς μεταξύ των κυττάρων, Όλος ο κοκκιωματώδης ιστός συστέλλεται και πλησιάζουν οι άκρες του τραύματος.

Παράλληλα αυξάνεται η σύνθεση κολλαγόνου, κυρίως του κολλαγόνου I. Το κολλαγόνο αυτό εναποτίθεται και σχηματίζει ένα σκληρό ικρίωμα, δημιουργώντας στενούς διασταυρούμενους δεσμούς με άλλα κολλαγόνα και με μόρια πρωτεΐνης, αυξάνοντας την αντοχή σε εφελκισμό του επουλωτικού τραύματος.

Είναι η φάση που γίνεται η συστολή της πληγής που χρειάζεται για να μειωθεί το μέγεθος της πληγής και να κλείσει. Παράλληλα, μηχανισμοί αποπτωτικοί καθαρίζουν την περιοχή από κύτταρα που δεν χρειάζονται άλλο στην διαδικασία της επούλωσης [56,59,61,67,71].

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5**

### **Η ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ**

#### **5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η εξασθενημένη επούλωση του διαβητικού έλκους αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη. Αποτελεί σημαντική αιτία νοσηλείας και είναι το πρώτο βήμα προς τον ακρωτηριασμό των άκρων.

Είναι πολλές οι αιτίες που συμβάλλουν στη δημιουργία του. Η φλεγμονή, η ανοσοανεπάρκεια, η ισχαιμία από περιφερική αγγειακή νόσο και η νευροπάθεια είναι από τις πιο βασικές αιτίες, όπως και οι μικροτραυματισμοί και οι παραμορφώσεις του άκρου πόδα.

Στους διαβητικούς ασθενείς, η επούλωση του διαβητικού έλκους είναι επιβαρυνόμενη με την υπεργλυκαιμία, τη χρόνια φλεγμονή, την ισχαιμία από δυσλειτουργία της μικρο- και μακρο- κυκλοφορίας, με διαταραχές στην αυτόνομη και αισθητική νευροπάθεια. Είναι διαταραγμένη η σηματοδότηση των νευροπεπτιδίων.

Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται επίσης μαζί με την υποξία με τον σχηματισμό ριζών οξυγόνου και οξειδωτικού στρες που μαζί με τον σχηματισμό τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης και την ανεξέλεγκτη τοπική μόλυνση συμβάλλουν στη δυσμενή εξέλιξη της επούλωσης [4,33,50,54,57,70].

## **5.2. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ**

Στον Σακχαρώδη Διαβήτη, μελέτες δείχνουν ότι η φλεγμονώδης φάση της διαδικασίας επούλωσης του διαβητικού έλκους είναι απορρυθμισμένη και παρατεταμένη [4,39,68,70].

Στο διαβητικό έλκος, έχει παρατηρηθεί να είναι επηρεασμένη η δημιουργία του αρχικού βύσματος ινώδους. Η ροή των φλεγμονωδών κυττάρων γίνεται αργά και ανεπαρκώς. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (MMPs) είναι επηρεασμένες και για τον λόγο αυτό δεν γίνεται φυσιολογικά η περαιτέρω ανάπτυξη του κοκκιωματώδους ιστού. Περιορισμένες είναι και οι διαδικασίες χημειοταξίας, προσκόλλησης φαγοκυττάρων και απόπτωσης. Υπάρχει επίσης παρατεταμένη διήθηση από μακροφάγα M<sub>1</sub> και έτσι τα κυτταρικά υπολείμματα διασπώνται πολύ πιο αργά και λιγότερο αποτελεσματικά [54,57].

Η μικροβιακή κάθαρση είναι μειωμένη και τα βακτήρια οδηγούν σε παρατεταμένη αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> και ο TNF $\alpha$ , οι οποίοι με τη σειρά τους επιμηκύνουν τη φλεγμονώδη φάση και αν αυτό συνεχιστεί οδηγεί σε χρονιότητα της μειωμένης επούλωσης και πιθανά και σε δημιουργία μολυσματικών διεργασιών [54,67].

## **5.3. ΦΑΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ**

Σε φυσιολογική επούλωση η φάση πολλαπλασιασμού χαρακτηρίζεται από τη μετανάστευση των ινοβλαστών, την εναπόθεση της νέας εξωκυτταρικής μήτρας, την αγγειογένεση και τον σχηματισμό κοκκιωματώδους ιστού.

Στο διαβητικό έλκος αυτές οι διεργασίες είναι επηρεασμένες. Υπάρχει μειωμένη παραγωγή VEGF αυξητικού παράγοντα από τα μακροφάγα και τα κερατινοκύτταρα, τα οποία παρουσιάζουν απουσία μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού και ατελή διαφοροποίηση.

Η μεταναστευτική ικανότητα των διαβητικών ινοβλαστών είναι επηρεασμένη, ενώ παρουσιάζουν μειωμένη έκκριση αυξητικών παραγόντων και ανεξέλεγκτη έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών, με αποτέλεσμα να υπάρχει μειωμένη πρωτεολυτική ικανότητα και εναπόθεση εξωκυτταρικής μήτρας. Υπάρχει επίσης μειωμένη μετανάστευση βλαστοκυττάρων, με επακόλουθο μειωμένο σχηματισμό νεοαγγείων και νέας εξωκυτταρικής μήτρας.

Μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα παράγοντα νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor, TNF $\alpha$ ) που και αυτά επιδρούν αρνητικά στην απόπτωση, στην αγγειογένεση, στην διαφοροποίηση, στον πολλαπλασιασμό και στην μετανάστευση των ινοβλαστών [39,60,62,63,67,69,73].

#### **5.4. ΦΑΣΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ**

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο Σακχαρώδης Διαβήτης χαρακτηρίζεται από μια χρόνια φλεγμονή. Σε αυτή τη φάση το χαρακτηριστικό είναι ότι συνεχίζει να παραμένει στην πληγή ένας μεγάλος αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων που εκφράζει αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως, ιντερλευκίνη 1 (IL-1), ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και παράγοντα νέκρωσης όγκου.

Υπάρχει επίσης καθυστέρηση στην διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες και μια αδυναμία στην επικοινωνία των κυττάρων μεταξύ τους και με

την εξωκυττάρια μήτρα, καθώς υπάρχει και μια αδυναμία των κυττάρων να εκφράσουν τις ιντεγκρίνες στην επιφάνειά τους [3,57,64,67].



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διασαφήνιση του ρόλου των AGEs στην επούλωση των διαβητικών ελκών, καθώς και η καταγραφή των αποτελεσμάτων των σχετικών μελετών.

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην ανάγκη για εκπαίδευση των ασθενών με διαβητικά έλκη και των οικείων τους για μείωση των AGEs στην διατροφή τους, ούτως ώστε να βελτιωθεί η κατάσταση της υγείας και της διαβίωσής τους.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στα πλαίσια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, αναζητήθηκαν πηγές από τέσσερις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: PubMed/Medline, Google Scholar, The Cochrane Library και ScienceDirect. Επί πλέον, πραγματοποιήθηκε χειροκίνητη αναζήτηση σχετικών μελετών από τις βιβλιογραφικές αναφορές των ανακτημένων ανασκοπήσεων.

Για τις ανάγκες της αναζήτησης, οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις βάσεις δεδομένων είναι: AGEs, advanced glycation end products, diabetes, diabetic trauma, diabetic ulcer, diabetic trauma healing, diabetic foot ulcer, RAGE, προηγμένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης, διαβήτη, διαβητικό έλκος, διαβητικό τραύμα, επούλωση διαβητικού τραύματος, διαβητικό έλκος ποδιού.

Εξαιρέθηκαν τα άρθρα που ήταν γραμμένα σε γλώσσες πέραν της αγγλικής και της ελληνικής, καθώς και τα άρθρα για την ανάγνωση των οποίων απαιτούνταν συνδρομή.

Κατόπιν ανάλυσης των σχετικών τίτλων και των περιλήψεων, έγινε εξαγωγή των συμπερασμάτων σε συνάρτηση με το ερευνητικό ερώτημα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η Μ. Πέττπα και οι συνεργάτες της το 2003 ασχολήθηκαν με τις επιπτώσεις που έχουν τα διατροφικά AGEs στην επούλωση του διαβητικού έλκους.

Χρησιμοποίησαν ποντίκια db/db (+/+) τα οποία είναι γνωστό ότι φέρουν μία μόνο αυτοσωμική υπολειπόμενη μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 4 και παρουσιάζουν χαρακτηριστικά όμοια με εκείνα του ανθρώπινου Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται για τη μελέτη χρόνιων μη επουλωτικών τραυμάτων. Τα ποντίκια αυτά υποβλήθηκαν τόσο σε διατροφή που είχε προηγουμένως εκτεθεί σε αποστείρωση για τριάντα λεπτά όσο και σε διατροφή υψηλή σε AGEs και ονομάστηκαν H-AGE (High AGE). Τα ποντίκια ελέγχου, τα οποία είχαν την ίδια διατροφή αλλά χωρίς την επεξεργασία της αποστείρωσης, ονομάστηκαν L-AGE (Low AGE). Μετρήθηκε ο ρυθμός επούλωσης των τραυμάτων τους.

Βρέθηκε ότι τα L-AGE εμφάνισαν γρήγορα κλείσιμο του τραύματος σε αντίθεση με τα H-AGE ποντίκια, τα οποία παρουσίασαν καθυστερημένη και διαταραγμένη επούλωση, χαμηλότερα AGEs στο δέρμα και καλύτερους όλους τους μηχανισμούς και φάσεις στην διαδικασία της επούλωσης του έλκους όπως αγγειογένεση, φλεγμονή, κοκκιωμάτωση καθώς και ενισχυμένη οργάνωση κολλαγόνου.

Συμπερασματικά, η Πέττπα και η ομάδα της έδειξαν ότι ο διαιτητικός περιορισμός των AGEs μπορεί να βελτιώσει την εξασθενημένη επούλωση των διαβητικών ελκών [75].

Ο Goona και η ομάδα του, το 2001, απέδειξαν ότι ο αποκλεισμός του υποδοχέα sRage για τα προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης αποκατέστησε την αποτελεσματική επούλωση τραυμάτων σε διαβητικά ποντίκια.

Για τους σκοπούς της έρευνας, χρησιμοποίησαν το ισομερές sRage το οποίο είναι μέλος πολυσυνδέτη της υπεροικογένειας ανοσοσφαιρινών και εμφανίζει ενισχυμένη έκφραση σε διαβητικούς ιστούς όπως τα σπειράματα, τα αιμοφόρα αγγεία, οι αθηρωματικές βλάβες κ.ά.

Ως συνδέτες του RAGE στην μελέτη αυτή ήταν τα προϊόντα προσθήκης καρβόξυ(μεθυλ)λυσίνης CML πρωτεϊνών και λιπιδίων, τα οποία είναι τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης, καθώς και τα EN-RAGE, τα οποία είναι μέλη της οικογένειας προφλεγμονωδών κυτοκινών της s100/καλγκρανουλίνης και ρυθμίζουν προφλεγμονώδεις αποκρίσεις με τρόπο που εξαρτάται από τον RAGE.

Στο διαβητικό τραύμα υπάρχει καθυστερημένη εισροή φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα πολυμορφοπύρρηνα και τα μακροφάγα. Τα κύτταρα που φέρουν τον RAGE παγιδεύονται από τα AGEs μέσα στο χόριο και προχωρώντας στο τραύμα μαζί με τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα AGEs και τα EN-RAGES. Η αλληλεπίδραση συνδέτη-RAGE εντός του διαβητικού δέρματος, φαίνεται ότι θέτει σε κίνηση έναν καταρράκτη γεγονότων φλεγμονής και παρατεταμένης παραγωγής κυτοκινών, όπως την επαγωγή του ιστικού παράγοντα έναρξης προπηκτικών και την έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως το VCAM-1 και κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου.

Τα σημαντικά αποτελέσματα ήταν ότι ο αποκλεισμός του RAGE επιτάχυνε την ανάπτυξη, διήθηση και ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων στις εστίες του τραύματος, τα επίπεδα των κυτοκινών, ενώ ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α, η ιντερλευκίνη 6 και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας MMP-2, MMP-3 και MMP-9 φάνηκαν κατεσταλμένες.

Επιπλέον, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα PDGF-B που προέρχεται από τα αιμοπετάλια, καθώς και του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα. Σχηματίστηκε επίσης παχύς κοκκιώδης ιστός και με άριστη αγγείωση.

Βάσει όλων των ανωτέρω, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο αποκλεισμός του υποδοχέα RAGE είναι ένας στοχευμένος τρόπος για την αποτελεσματική επούλωση του διαβητικού τραύματος [76].

Ο Wang και οι συνεργάτες του μελέτησαν τις λειτουργικές αλλαγές των μακροφάγων κατά την διάρκεια της επούλωσης πληγών σε ένα μοντέλο διαβητικού ποντικού, την επίδραση των AGEs στα μακροφάγα διαφοροποιημένα σε THP-1 και τον ρόλο της αλληλεπίδρασης AGE-RAGE.

Χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια C<sub>5</sub>7BL/6 τα οποία υποβλήθηκαν σε ενέσεις στρεπτοζοκίνης για να τα καταστήσουν διαβητικά. Τα AGEs και η έκφραση RAGE μετρήθηκαν με ανοσοφθορισμό. Επίσης, χρησιμοποίησαν στα διαβητικά τραύματα τοπική εφαρμογή ενός αντισώματος κατά των RAGE για να μελετήσουν την επίδρασή του στην διαδικασία επούλωσης του διαβητικού τραύματος.

Βρήκαν ότι στην ομάδα που εφαρμόστηκε το αντίσωμα κατά του AGE σε σύγκριση με το μοντέλο με τα φυσιολογικά ποντίκια, βελτιώθηκε η επούλωση τραύματος.

Έδειξαν επίσης ότι στα μακροφάγα βελτιώθηκε η φαινοτυπική αλλαγή από προφλεγμονώδη M<sub>1</sub> σε προθεραπευτικά M<sub>2</sub>.

Επίσης, σ' αυτήν την έρευνα, χρησιμοποιώντας μια *in vitro* δοκιμασία φαγοκυττάρωσης, φάνηκε ότι αυξήθηκαν τα ουδετερόφιλα που φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα.

Σ' αυτήν τη μελέτη, φάνηκε επίσης ότι τα AGEs εξασθένησαν την φαγοκυττάρωση σε M<sub>0</sub> και M<sub>1</sub> μακροφάγους μέσω της αλληλεπίδρασης AGE-RAGE

και βελτίωσαν την προφλεγμονώδη απόκριση των μακροφάγων M<sub>1</sub> ενώ ανέστειλαν τις αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες των μακροφάγων M<sub>2</sub>.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή καταδεικνύει ότι ο αποκλεισμός της σύνδεσης AGE-RAGE βελτιώνει την επούλωση του διαβητικού τραύματος αποκαθιστώντας την λειτουργία των μακροφάγων. Επιπλέον, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι σε αυτήν τη μελέτη δεν κατάφεραν, εξηγώντας τους λόγους, να μελετήσουν τους μηχανισμούς της λειτουργικής απορρύθμισης των μακροφάγων *in vivo*, προτείνοντας θέματα για περαιτέρω μελέτες σχετικές με αυτό το πεδίο ερευνών [77].

Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Berlanga et al., το 2005, η χορήγηση σε αρουραίους ενός ισχυρού προδρόμου των AGEs, της μεθυλογλυοξάλης, επάγει αλλαγές όμοιες με μικροαγγειακές βλάβες με αποτέλεσμα την διαταραχή στην επούλωση του διαβητικού έλκους.

Κατά το πείραμα αυτό, ένας αριθμός αρουραίων υπέστη κατεργασία με μεθυλογλυοξάλη, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου στην οποία δεν χορηγήθηκε η εν λόγω ουσία. Παράλληλα, στις δύο ομάδες αρουραίων πραγματοποιήθηκαν τομές στις περιοχές της αγγειογένεσης.

Στην πρώτη ομάδα, οι τομές με ανοσοϊστοχημική χρώση παρουσίασαν μια έντονη έκφραση τόσο της Ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) όσο και του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκου (TNFα), που είναι βασικοί μεσολαβητές στην φλεγμονώδη απάντηση. Το ίδιο δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, ταυτοποιήθηκαν ποικίλα σημεία μικροαγγειακής βλάβης στην ομάδα που είχε χορηγηθεί η μεθυλογλυοξάλη. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές αλλοιώσεις στα τριχοειδή αγγεία, μείωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ελάττωση του πάχους της βασικής μεμβράνης, καθώς και μείωση στο εύρος του αυλού των αγγείων. Επίσης, οι φάσεις της αγγειογένεσης

βρέθηκαν επηρεασμένες, με την διήθηση να είναι μειωμένη και ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των αναγεννητικών κυττάρων ελαττωμένος. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι οι τιμές των AGEs σε αγγεία, στον ιστό του δέρματος και σε περιφερικά αγγεία της περιοχής παρουσίασαν αύξηση [91].

Ο Guo και οι συνεργάτες του το 2016 έδειξαν ότι η επαγόμενη από τα AGEs αυτοφαγία είναι σημαντική στη διαδικασία ρύθμισης επούλωσης των διαβητικών πληγών.

Στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε καταστολή στην επούλωση του δερματικού τραύματος μέσω της διέγερσης φαινοτυπικής διαφοροποίησης των μακροφάγων σε M<sub>1</sub> στον Σακχαρώδη Διαβήτη.

Συγκεκριμένα, έδειξαν ότι η ενισχυμένη από AGEs αυτοφαγία επιδρά αρνητικά στην φυσιολογική επούλωση και σχετίζεται με χρόνιες πληγές.

Σ' αυτήν τη μελέτη, η LC<sub>3</sub> που είναι η πρωτεΐνη 1A/1B ελαφριάς αλυσίδας, δείκτης αυτοφαγικής δραστηριότητας και αυτοφαγικού κυτταρικού θανάτου, βρέθηκε αυξημένη στο δέρμα διαβητικών ποντικιών. Φάνηκε επίσης ότι η αναστολή της αυτοφαγίας από τον παράγοντα 3MA επαναφέρει την διαδικασία της φυσιολογικής επούλωσης στα ποντίκια C<sub>57BL/6</sub> και στα db.db.

Όσον αφορά στα μακροφάγα, η αυξημένη αυτοφαγία επάγει την φαινοτυπική διαφοροποίηση των μακροφάγων στον φλεγμονώδη τύπο M<sub>1</sub> με αυξημένο πληθυσμό CD<sub>11c</sub> και αυξημένες εκφράσεις κυτοκινών που σχετίζονται με φλεγμονή.

Διερευνήθηκε επίσης ο ρόλος του IRF8 (μεταγραφικός παράγοντας ρύθμισης ιντερφερόνης, Interferon Regulatory Factor 8) που είναι ένας ρυθμιστής στην αυτοφαγία. Αποδείχθηκε ότι η ενεργοποίηση του IRF8 ρυθμίζει προς τα πάνω την αυτοφαγία και την φαινοτυπική διαφοροποίηση των μακροφάγων σε M<sub>1</sub> μετά από επεξεργασία με AGEs.



Από την άλλη πλευρά, ο αποκλεισμός του IRF8 με τον παράγοντα shIRF8 ανέστειλε την διαδικασία αυτοφαγίας και την φαινοτυπική διαφοροποίηση των μακροφάγων σε M<sub>1</sub>.

Συνοψίζοντας, αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι τα AGEs επάγουν αυτοφαγία και ρυθμίζουν την πόλωση (φαινοτυπική διαφοροποίηση) των μακροφάγων σε M<sub>1</sub> ενεργοποιώντας τον IRF<sub>8</sub>, καθυστερώντας έτσι την διαδικασία επούλωσης του διαβητικού έλκους. Στο τέλος, οι συγγραφείς πρότειναν ότι εφ' όσον ο μηχανισμός της αυτοφαγίας είναι βασικός ρυθμιστής στη διαδικασία επούλωσης του διαβητικού τραύματος, στοχευμένες στην αυτοφαγία θεραπείες θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες στην επούλωση του διαβητικού έλκους [78].

Ο Q-Li και οι συνεργάτες του το 2020 διερεύνησαν τα αποτελέσματα της οξυγενάσης 1 της αίμης στους ινοβλάστες δέρματος των αρουραίων στην παρουσία των AGEs και του οξειδωτικού στρες, καθώς και τις συνέπειές τους.

Η οξυγενάση 1 της αίμης είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδες και κυτταροπροστατευτικό ένζυμο που αυξάνει στον οργανισμό, σε απάντηση στο οξειδωτικό στρες.

Οι ερευνητές στον σχεδιασμό αυτής της μελέτης αναφέρουν ότι σε δύο προηγούμενες μελέτες, το 2009 από τους Grochot-Przeczek et al και το 2016 από τους Chen et al., είχαν δείξει ότι η αίμη οξυγενάση 1 προάγει την καθυστερημένη επούλωση του διαβητικού έλκους σε διαβητικά ποντίκια και αρουραίους, αντίστοιχα [79].

Στην μελέτη των Li et al. καλλιεργήθηκαν ινοβλάστες από δέρμα αρουραίου στην παρουσία AGEs. Μεταξύ άλλων, μετρήθηκαν οι δείκτες του οξειδωτικού στρες ROS, MDA (μαλονδιαλδεΐδη – που είναι και δείκτης υπεροξειδωσης λιπιδίων), 8-OHdG (8-υδρόξυ-2-δεοξυγουανοσίνη) και της φλεγμονής όπως ο παράγων νέκρωσης α, η ιντερλευκίνη 6.

Μετρήθηκε επίσης η έκκριση και η βιωσιμότητα του κολλαγόνου από τους ινοβλάστες καθώς και η ικανότητα μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού και απόπτωσης, όπως επίσης η έκφραση της HO-1 πρωτεΐνης και η δραστηριότητά της στους ινοβλάστες HO-1 των αρουραίων.

Τα αποτελέσματα σε αυτήν την έρευνα έδειξαν ότι ενώ τα AGEs είχαν ως αποτέλεσμα οξειδωτικό στρες, φλεγμονή και αρνητική επίπτωση στην συμπεριφορά των ινοβλαστών που επιδεινώθηκε ακόμη περισσότερο με την προσθήκη γλυκόζης, η ομάδα της αίμης OH-1 μείωσε τους δείκτες οξειδωτικού στρες ROS, MDA, 8-OHdG, TNF $\alpha$ , IL6, IL $\beta$  και την κυτταρική σύνθεση κολλαγόνου καθώς και την βιωσιμότητα, τον πολλαπλασιασμό και την ικανότητα μετανάστευσης των ινοβλαστών, επιταχύνοντας την επούλωση του διαβητικού έλκους.

Η Liao και οι συνεργάτες της επινόησαν ένα *in vitro* μοντέλο μήτρας γλυκοζυλιωμένων ιστών που μιμείται επαρκώς τους γλυκοζυλιωμένους ιστούς και είναι πολύ χρήσιμο ως ένα πειραματικό εργαλείο για να διερευνηθεί περαιτέρω ο μηχανισμός της γλυκοζυλίωσης, καθώς και να βοηθήσει στην εξερεύνηση νέων προσεγγίσεων και επίσης στο να βελτιωθούν οι τρέχουσες θεραπείες όσον αφορά την επούλωση των διαβητικών ελκών.

Για την κατασκευή αυτού του μοντέλου γλυκοζυλίωσης χρησιμοποιήθηκε το φυσικό κολλαγόνο που είναι το κύριο συστατικό του δερματικού ιστού και χρησιμοποιείται ενσωματωμένο σε εμφυτεύσιμα δερματικά υποκατάστατα για επούλωση των πληγών.

Σε αυτήν τη μελέτη, οι μήτρες κολλαγόνου γλυκοποιήθηκαν με γλυοξυλικό οξύ. Έγινε χρώση με ανοσοφθορισμό με αντισώματα ειδικά για CML για να φανεί η παρουσία των AGEs. Αξιολογήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις με την μήτρα γλυκοζυλιωμένου γλυκογόνου, χρησιμοποιώντας τον πρωτογενή δερματικό ινοβλάστη

ποντικού ως πρότυπο τύπο κυττάρου μήτρας και ινοβλαστών. Επικυρώνοντας τις αλληλεπιδράσεις in vivo σε μοντέλο διαδερμικού δερματικού τραύματος πλήρους πάχους ποντικού όπου είχαν εμφυτευθεί ,με μήτρες γλυκοζυλιωμένου κολλαγόνου.

Το in vivo μοντέλο έδειξε καθυστερημένη επούλωση πληγών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η γλυκοποίηση της μήτρας κολλαγόνου τροποποίησε τις μηχανικές της ιδιότητες, ενώ οι αλληλεπιδράσεις ινοβλάστη-κολλαγόνου άλλαξαν. Η μορφολογία και οι κυτταρικές λειτουργίες όπως η προσκόλληση, ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση αλλοιώθηκαν. Φάνηκε επηρεασμένος ο μηχανισμός της συστολής του κολλαγόνου με τη μεσολάβηση των ινοβλαστών καθώς και αναδιοργάνωση των δεσμών ακτίνης του κυτταρικού σκελετού με αποτέλεσμα το καθυστερημένο κλείσιμο του τραύματος [80].

Η μελέτη των Abdelghany RH et al., το 2021, σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τις ευεργετικές δράσεις παραγόντων που επηρεάζουν τη σηματοδότηση στην καθυστερημένη επούλωση σε αρουραίους που είχαν προηγουμένως υποστεί επεξεργασία με στρεπτοζοτοκίνη για να γίνουν διαβητικοί.

Οι αρουραίοι κατεργάστηκαν με γλιμεπυριδίνη, α-λιποϊκό οξύ και πυριδοξαμίνη και μετρήθηκαν τα επίπεδα του σακχάρου, της ινσουλίνης, της HbA<sub>1c</sub> γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, των AGEs, RAGE, S-RAGE, TNF-α και αδιπονεκτίνης.

Τα αποτελέσματα της έρευνας κατέδειξαν ότι η στρεπτοζοτοκίνη προκάλεσε μια κατάσταση διαβήτη η οποία φάνηκε από τις υψηλές τιμές σακχάρου, HbA<sub>1c</sub> και χαμηλής ινσουλίνης. Επιπλέον, ενίσχυσε τη σηματοδότηση των AGEs, ανέβασε τις τιμές AGEs, RAGE καθώς και τις τιμές φλεγμονής όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκου και χαμήλωσε τις τιμές S-RAGE και αδιπονεκτίνης η οποία κανονικά έχει

αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση στην ρύθμιση του σακχάρου, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Επίσης, αποδείχθηκε μια υπεραλγησία και καθυστερημένη επούλωση στο διαβητικό τραύμα ενώ, στην περίπτωση της θεραπείας με α-λιποϊκό οξύ και πυριδοξαμίνη, τα αποτελέσματα ήταν ευεργετικά [81].

Ο Vouillarmet και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα αυτοφθορισμού δέρματος (SAF) σχετίζονται με τις επιπλοκές του νευροπαθητικού ποδιού. Ανέφεραν επίσης ότι η μέτρηση του αυτοφθορισμού δέρματος με σκοπό τη μελέτη της ευαισθησίας στο πόδι, ώστε να προληφθούν τα διαβητικά έλκη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, είναι μια μέθοδος πολλά υποσχόμενη.

Στη μελέτη αυτή, 58 ασθενείς 80% είχαν ενεργό διαβητικό έλκος και 8 12% είχαν ένα προηγούμενο ιστορικό με εξέλκωση. Από το ίδιο διαβητολογικό κέντρο, μια άλλη ομάδα 84 ασθενών με ίδιο χρόνιο διαβήτη και παρουσία νευροπάθειας αλλά χωρίς ιστορικό εξέλκωσης τέθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Παρακολουθήθηκαν για 2 εβδομάδες.

Ο SAF μετρήθηκε με AGE-Reader. Αυτό μετράει 1 cm<sup>2</sup> επιφάνειας δέρματος στον βραχίονα με ένα μήκος κύματος 300-420 nm. Φως από το δέρμα μετριέται με ένα σπεκτρόμετρο σε ακτίνα 300-600 nm.

Για να αποκλειστούν αποκλεισμένες τιμές SAF από φλεγμονή του οργανισμού βεβαιώθηκε ότι δεν υπήρχε φλεγμονή στο δέρμα, οστεομυελίτιδα, ή νεκρωτικός ιστός. Σε ασθενείς με έλκος σε εξέλιξη πάρθηκε μια δεύτερη μέτρηση μετά την ίαση.

Φάνηκε ότι ο SAF ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα με DFU απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου (3,2 AU vs 2,9 AU). Αυτές οι τιμές συνδέονται με την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη και μικρο- και μακρο- αγγειακές βλάβες και παρά την διόρθωση για άλλες αγγειακές επιπλοκές.

Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η SAF είναι μια χρήσιμη και ανώδυνη μέθοδος στο να ανακαλυφθεί η προδιάθεση σε περιπτώσεις διαβητικού ποδιού για διαβητικό έλκος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [82].

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν το 2021, οι Varikasunu et al. Έδειξαν ότι ο SAF είναι μια πολλά υποσχόμενη μη επεμβατική μέθοδος κατά την οποία, μετρώντας την συγκέντρωση των AGEs σε διαβητικούς ασθενείς είναι εφικτός ο καθορισμός του κινδύνου για ανάπτυξη διαβητικού έλκους.

Θεώρησαν ότι τα AGEs μαζί με την χρόνια υπεργλυκαιμία, την αυξημένη γλυκοζυλίωση και τις επιπλοκές του διαβήτη αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη DFU.

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν έξι μελέτες. Οι πέντε αφορούσαν 611 συμμετέχοντες για να συγκριθούν οι μέθοδοι SAF. Συγκρινόμενη με την μη-DFU ομάδα, η DFU ομάδα έδειξε ένα σημαντικά αυξημένο επίπεδο SAF με διαφορές μέσης τιμής 0,67; 95%.

Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα SAF ήταν ανεξαρτήτως σχετιζόμενα με τον αυξημένο DFU κίνδυνο και στις δύο ομάδες.

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι ο SAF θα μπορούσε να είναι μια νέα μη επεμβατική τεχνολογία που χρησιμοποιεί τα AGEs για να προσδιοριστεί ο κίνδυνος για DFU. Οι ερευνητές αναφέρουν επίσης ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να υπάρξουν διαγνωστικά και προγνωστικά αποτελέσματα στο μέλλον [83].

Ο Ming Tian και οι συνεργάτες του μελέτησαν τον ρόλο και τους μηχανισμούς στην επούλωση του διαβητικού έλκους και κυρίως την πιθανή επίδραση των AGEs στα δερματικά κερατινοκύτταρα.

Χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο διαβητικού αρουραίου και κατόπιν ένα σύστημα από πρωταρχικά καλλιεργημένα κερατινοκύτταρα από δέρμα αρουραίου. Σε αυτό το

μοντέλο, θέλησαν παράλληλα να μελετήσουν τον ρόλο του NK-kB στη ρύθμιση της λειτουργίας των κερατινοκυττάρων. Η δόση και ο χρόνος επεξεργασίας των AGEs στα κύτταρα μπορεί να ελεγχθεί χειροκίνητα και έτσι διευκολύνεται η παρακολούθηση των επιπτώσεων των AGEs.

Με τα *in vivo* και *in vitro* μοντέλα οι ερευνητές έδειξαν τη σχέση του NK-kB με τα AGEs στον διαβήτη.

Οι αρουραίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες τυχαία. Η μία υπέστη κατεργασία με στρεπτοζοτοκίνη ώστε τα ζώα να καταστούν αρνητικά. Υπήρχε επίσης και η φυσιολογική ομάδα αρουραίων. Οχτώ εβδομάδες αργότερα μετρήθηκαν *in vivo* ο επιδερμικός αναπτυξιακός παράγοντας, τα επίπεδα AGEs, η θέση του πυρηνικού παράγοντα B (NF-kB) και η βιωσιμότητα των κυττάρων.

Ο EGF είναι σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης στο να προωθεί την ανάπτυξη και την διαφοροποίηση των κυττάρων, ενώ η δραστηριότητα του NF-kB συνδέεται με μηχανισμούς φλεγμονής, με διαφοροποίηση κυττάρων και με αναχαίτηση της απόπτωσης καθώς και με απαντήσεις των κυττάρων στο στρες.

Επιπλέον, μετρήθηκε η άμεση επίπτωση των AGEs στα κερατινοκύτταρα. Το περιεχόμενο των AGE βρέθηκε υψηλότερο και η έκφραση του NF-kB βρέθηκε αυξημένη κοντά στον πυρήνα των κερατινοκυττάρων στο διαβητικό δέρμα.

Τα AGEs βρέθηκαν να επάγουν μηχανισμούς απόπτωσης, αναχαίτισαν την φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων και τον κύκλο της κυτταρικής διαίρεσης. Επίσης βρέθηκε αναχαιτισμένη η προσκόλληση και η ικανότητα μετανάστευσης των κυττάρων πιθανώς μεσολαβούμενη από το NF-kB *in vitro*. Οι ερευνητές έδειξαν επίσης ότι μπλοκάροντας τη δραστηριότητα του NF-kB κατάφεραν να αντιστρέψουν τις δράσεις των AGEs στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση αλλά όχι στην προσκόλληση.

Ανακεφαλαιώνοντας, έδειξαν ότι τα AGEs μπορούν να βλάψουν τη λειτουργία των κερατινοκυττάρων in vitro και in vivo με τη συμμετοχή της ενεργοποίησης του NF-κΒ [84].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση και μέσα από τις μελέτες που καταγράφηκαν φάνηκε ότι τα προϊόντα μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης είναι ετερογενή μόρια που έχουν έναν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς επούλωσης του διαβητικού έλκους.

Τα AGEs που λαμβάνονται μέσα από την δυτική διατροφή μέσα από επεξεργασμένες ως επί το πλείστον τροφές και τα AGEs που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας είναι ισοδύναμα με αυτά που λαμβάνονται ενδογενώς. Απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα και αποβάλλονται εν μέρει από τα ούρα ενώ κυρίως συσσωρεύονται σε διάφορους ιστούς.

Τα διατροφικά AGEs έχουν απασχολήσει πολλούς ερευνητές τα τελευταία χρόνια διότι έχει βρεθεί ότι συνδέονται με την παθογένεση πολλών ασθενειών συμπεριλαμβανομένου του Σακχαρώδη Διαβήτη και των επιπλοκών του.

Υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν ότι μια σημαντική μείωση των AGEs που λαμβάνονται μέσω της διατροφής γίνεται αυξάνοντας τη λήψη ψαριού, γάλακτος χωρίς πολλά λιπαρά, λαχανικών, φρούτων, οσπρίων και δημητριακών ολικής αλέσεως και μειώνοντας τα λιπαρά κρέατα, τα στερεά λίπη, τα γαλακτοκομικά με πολλά λιπαρά και τις πολύ επεξεργασμένες τροφές.

Σήμερα είναι σε άνοδο οι παθολογίες ονομαζόμενες δυτικού τρόπου ζωής όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο Σακχαρώδης Διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος, η γήρανση και η παχυσαρκία. Έχει φανεί ότι όλες βελτιώνονται με την διατροφή με χαμηλά AGEs [17].



Δεν υπάρχουν όμως πολλές μελέτες που να αναφέρονται συγκεκριμένα στην επούλωση του διαβητικού έλκους σε σχέση με τα διατροφικά AGEs και πολύ δε περισσότερο δεν βρέθηκαν μελέτες που να έχουν γίνει σε ανθρώπους [75].

Η Μ. Πέππα και οι συνεργάτες της σε μια αξιόλογη μελέτη ανέδειξαν ότι τα ποντίκια στα οποία χορήγησαν μια δίαιτα χαμηλή σε AGEs (L-AGEs) εμφάνισαν γρήγορο κλείσιμο της πληγής τους και βελτίωσαν όλους τους μηχανισμούς και τις φάσεις στη διαδικασία επούλωσης όπως η φλεγμονή, η αγγειογένεση, η κοκκιωμάτωση ιστού καθώς η ενισχυμένη οργάνωση κολλαγόνου [75,88].

Βέβαια, σε όλες αυτές τις μελέτες υπάρχουν μερικές που έχουν αντίθετα αποτελέσματα, όπως αυτή των Semba et al. που έδειξε ότι μετά από μια εβδομάδα δίαιτας υψηλής και χαμηλής περιεκτικότητας σε AGEs δεν είχε μεγάλη επίδραση σε φλεγμονώδεις μεσολαβητές και στην τονομετρία της περιφερικής αρτηρίας [85].

Σε μια άλλη μελέτη του Snelson βρέθηκε ότι τα AGEs από την κόρα του ψωμιού επιδρούν θετικά στο μικροβίωμα του εντέρου [86].

Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που θα επεκτείνουν τις βάσεις δεδομένων d-AGEs, θα περιέχουν τρόφιμα και συνθήκες επεξεργασίας τροφίμων από όλα τα κράτη και θα χρειαστεί να διερευνηθούν περισσότερες μέθοδοι για την μείωση της παραγωγής AGEs κατά το μαγείρεμα στο σπίτι και κατά την επεξεργασία τροφίμων. Επίσης, απαιτείται να διερευνηθεί η δράση περισσότερων AGEs [89].

Ο ρόλος της αλληλεπίδρασης AGE με τους συνδέτες RAGE μελετήθηκε στις επόμενες δύο μελέτες, αυτή του Wang και των συνεργατών του το 2021 και αυτή των Goona et al [76,77,87].

Οι Goona et al. απέδειξαν ότι ο αποκλεισμός του υποδοχέα RAGE, χορηγώντας για τα AGE S-Rage που έχει θετικές ιδιότητες, επιτάχυνε όλους τους μηχανισμούς που οδηγούν σε ένα καλώς επουλωμένο διαβητικό έλκος. Όπως αναδείχθηκε στην μελέτη

αυτή, τα AGEs στα διαβητικά τραύματα συμβάλλουν σε μια καθυστερημένη εισροή φλεγμονωδών κυττάρων και οδηγούν σε παρατεταμένη κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, μόλις εγκατασταθούν τα φλεγμονώδη κύτταρα. Επί της ουσίας, εμποδίζεται να συμβεί η επόμενη φάση της εναπόθεσης μήτρας και της αναδιαμόρφωσης, αναστέλλοντας έτσι την επούλωση.

Οι Wang et al. μελέτησαν και αυτοί τον ρόλο της αλληλεπίδρασης AGE-RAGE στα μακροφάγα που είναι γνωστό ότι εκφράζουν υποδοχείς RAGE στην επιφάνειά τους. Χρησιμοποίησαν ένα αντίσωμα κατά του RAGE στην ομάδα μελέτης και βρήκαν ότι σε σύγκριση με το μοντέλο με τα φυσιολογικά ποντίκια, βελτιώθηκε η φυσιολογική επούλωση τραύματος. Σε αυτήν τη μελέτη φάνηκε ότι τα AGEs μειώνουν την φαγοκυττάρωση των ουδετερόφιλων από τα μακροφάγα, καθυστερούν την φαινοτυπική αλλαγή από προφλεγμονώδη M<sub>1</sub> μακροφάγα σε προθεραπευτικά M<sub>2</sub> και αναστέλλουν τις αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες των μακροφάγων M<sub>2</sub> [77].

Οι Berlanga et al. το 2005 έδειξαν ότι χορηγώντας μέθυλ-γλυοξάλη που είναι ένας ισχυρός πρόδρομος AGEs σε αρουραίους, βρήκαν μικροαγγειακές βλάβες που συμβάλλουν στην διαταραγμένη επούλωση του διαβητικού έλκους [91].

Φαίνεται ότι τα AGEs και οι πρόδρομοί τους επηρεάζουν τις φάσεις της αγγειογένεσης όπου γίνεται μειωμένη διήθηση, μειωμένος πολλαπλασιασμός των αναγεννητικών κυττάρων.

Οι Guo et al. το 2016 μελέτησαν τον μηχανισμό της αυτοφαγίας που είναι σημαντική στη διαδικασία ρύθμισης επούλωσης των διαβητικών πληγών και τον ρόλο που έχουν τα AGEs σε αυτήν. Βρέθηκε ότι τα AGEs επάγουν αυτοφαγία και μειώνουν την φαινοτυπική διαφοροποίηση των μακροφάγων σε M<sub>1</sub> καθυστερώντας έτσι την διαδικασία επούλωσης του διαβητικού έλκους [78].

Οι Q-Li et al. το 2020 καλλιέργησαν ινοβλάστες από δέρμα αρουραίων με την παρουσία AGEs και μελέτησαν τα αποτελέσματα, χορηγώντας την οξυγενάση 1 της αίμης που είναι γνωστό ότι είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδες και κυτταροπροστατευτικό ένζυμο που αυξάνει στον οργανισμό σε απάντηση σε οξειδωτικό στρες [79].

Έτσι, ανέδειξαν τις βλαβερές δράσεις των AGEs και την αναστροφή πολλών από των δράσεων αυτών με την χορήγηση της αίμης OH. Συγκεκριμένα, αναδείχθηκε ότι τα AGEs προκαλούν οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, μειωμένη ικανότητα μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού και απόπτωσης στους ινοβλάστες και μειωμένη έκκριση και βιωσιμότητα του κολλαγόνου, όλα στοιχεία ότι υπάρχει μειωμένη ικανότητα επούλωσης του τραύματος.

Οι Liao et al. επινόησαν ένα in vitro μοντέλο μήτρας γλυκοζυλιωμένων ιστών που μιμείται επαρκώς τους γλυκοζυλιωμένους ιστούς, χρησιμοποιώντας φυσικό κολλαγόνο.

Μέσα από αυτή τη μελέτη αναδείχθηκε πως τα AGEs επηρεάζουν τους μηχανισμούς συστολής του κολλαγόνου με την μεσολάβηση των ινοβλαστών και την αναδιοργάνωση του δεσμού ακτίνης του κυτταρικού σκελετού.

Με λίγα λόγια, τα AGEs φαίνεται ότι παρεμβαίνουν και στην τελευταία φάση της αναδιοργάνωσης, καθυστερώντας την επούλωση του έλκους [80].

Στην μελέτη των Abdelghany et al. το 2021 διερευνήθηκαν οι ευεργετικές δράσεις παραγόντων που επηρεάζουν την σηματοδότηση στην καθυστερημένη επούλωση σε αρουραίους, οι οποίοι προηγουμένως είχαν επεξεργαστεί με στρεπτοζοτοκίνη για να γίνουν διαβητικοί. Μελετήθηκε η δράση γλυμεπυριδίνης, α-λιποϊκού οξέος και πυριδοξαμίνης και βρέθηκε εκτός από υψηλές τιμές σακχάρου, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, υψηλές τιμές AGEs και RAGE και χαμηλές τιμές s-

RAGE καθώς και ανεβασμένες τιμές δεικτών φλεγμονής όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκου και χαμηλές τιμές αδιπονεκτίνης, ενώ στην περίπτωση της θεραπείας με α-λιποϊκό οξύ, πυριδοξαμίνη και γλιμεπυριδίνη υπήρξαν ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά στην επούλωση του διαβητικού έλκους [81].

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Voullarmet et al. το 2013 έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα του αυτοφθορισμού δέρματος SAF σχετίζονται με τις επιπλοκές του νευροπαθητικού ποδιού. Επίσης, αποδείχθηκε ότι η μέτρηση αυτοφθορισμού δέρματος είναι μια πολλά υποσχόμενη, ανώδυνη μέθοδος ώστε να προληφθούν τα διαβητικά έλκη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [82].

Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση που έκαναν οι Varikasunu et al έδειξε ως επί το πλείστον παρόμοια αποτελέσματα. Βέβαια, χρειάζεται να σημειωθεί ότι πρέπει να δοθεί προσοχή ως προς την επιλογή των AGEs που χρησιμοποιούνται γιατί μόνο επιλεγμένα AGEs παράγουν ανοσοφθορισμό, ενώ απαιτείται να συσχετισθούν οι μετρήσεις μεταξύ κυκλοφορούντων και δερματικών AGEs [83].

Τελευταία, αξίζει να σημειωθεί ότι η υπεργλυκαιμία μαζί με τα AGEs είναι από τις βασικές αιτίες που οδηγούν σε μηχανισμούς που προκαλούν αθηρωμάτωση και δυσλειτουργία της αισθητηριακής κινητικής και της αυτόνομης λειτουργίας των νεύρων στο διαβητικό πόδι που μαζί με λοιμώξεις και τραυματισμούς βλάπτουν την επούλωση των πληγών.

Όσον αφορά για τις μελέτες που προαναφέρθηκαν, οι περισσότερες έχουν γίνει σε φυσιολογικά ζωικά μοντέλα ή σε μοντέλα μειωμένης επούλωσης, τα οποία δεν αναπαράγουν πλήρως τις συνθήκες που επικρατούν σε ανθρώπους με μη επουλωτικά τραύματα. Γι' αυτό, αξίζει να γίνουν περισσότερες μελέτες in vivo και σε ανθρώπους και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ούτως ώστε από τα ευρήματα να πυροδοτηθούν

νέες θεραπείες που θα βοηθήσουν σε αυτήν τη δύσκολη επιπλοκή του διαβήτη, όπως είναι το διαβητικό έλκος [5,12,17,85].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εξασθενημένη επούλωση τραυμάτων αποτελεί μια από τις βασικότερες επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη, έχοντας αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Πρόκειται για μια κατάσταση που αποδίδεται σε ποικίλες αιτίες, οι οποίες στηρίζονται σε πολλούς, διασταυρούμενους μηχανισμούς.

Στα πλαίσια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, έγινε προσπάθεια ανάδειξης των τρόπων με τους οποίους τα προηγμένα τελικά προϊόντα μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης συμβάλλουν στην καθυστερημένη επούλωση των διαβητικών ελκών.

Μέσα από την διεθνή βιβλιογραφία, καταδεικνύεται η σημασία του διατροφικού περιορισμού των AGEs στην καταστολή της εν λόγω επιπλοκής. Φάνηκε ότι η δράση αυτών ασκείται σε κάθε στάδιο της διαδικασίας επούλωσης πληγών δέρματος. Συγκεκριμένα, τα AGEs:

- ✓ Επάγουν αυτοφαγία και μειώνουν την φαινοτυπική διαφοροποίηση των μακροφάγων σε M<sub>1</sub>.
- ✓ Επηρεάζουν τις φάσεις της αγγειογένεσης όπου γίνεται μειωμένη διήθηση και πολλαπλασιασμός των αναγεννητικών κυττάρων.
- ✓ Προκαλούν οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, ελαττωμένη ικανότητα μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού και απόπτωσης στους ινοβλάστες, καθώς και μειωμένη έκκριση και βιωσιμότητα του κολλαγόνου.
- ✓ Βλάπτουν την λειτουργία των κερατινοκυττάρων.
- ✓ Παρεμβαίνουν στην φάση της αναδιοργάνωσης

Επίσης, ο αποκλεισμός της σύνδεσης AGE-RAGE αποκαθιστά την λειτουργία των μακροφάγων, με αποτέλεσμα την βελτίωση στην επούλωση του τραύματος.

Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι η υπεργλυκαιμία σε συνέργεια με τα AGEs είναι από τις βασικές αιτίες που επηρεάζουν την επούλωση των διαβητικών ελκών.

Τέλος, φάνηκε ότι η μέτρηση αυτοφθορισμού δέρματος είναι μια πολλά υποσχόμενη, ανώδυνη μέθοδος ώστε να προληφθούν τα διαβητικά έλκη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Από την άλλη πλευρά, σύμφωνα με άλλες μελέτες, η ποσότητα των διατροφικών AGEs δεν ασκεί σημαντική επίδραση σε φλεγμονώδεις μεσολαβητές, ενώ, σε πολλές περιπτώσεις, η διατροφική πηγή αυτών αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τον χαρακτηρισμό τους ως επιβλαβή ή ευεργετικά.

Σε κάθε περίπτωση, η διεξαγωγή περισσότερων μελετών με στόχο την διασαφήνιση του ρόλου των AGEs στην επούλωση των διαβητικών ελκών κρίνεται αναγκαία. Επίσης, θα μπορούσαν να προταθούν διατροφικά σχήματα ώστε να προληφθεί ή να αναχαιτιστεί η εξέλιξη του διαβητικού τραύματος.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

AGER1	Υποδοχέας γλυκοζυλίωσης 1
AGEs	Προηγμένα τελικά προϊόντα μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης
CML	Καρβοξυ-μεθυλ-λυσίνη
DMF	Έλκος διαβητικού ποδιού
ECM	Εξωκυτταρική μήτρα
EGF	Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
ELISA	Ενζυμικά συνδεδεμένη ανοσοπροσοφητική δοκιμασία
EPC	Ενδοθηλιακά πρόδρομα κύτταρα
FGF	Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών
FS	Φασματοσκοπία φθορισμού
GC-MS	Αέρια χρωματογραφία
HPLC	Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης
IL	Ιντερλευκίνη
LDL	Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες



MMPs	Μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας
MS	Φασματογραφία μάζας
NADPH	Φωσφορικό νικοτινάμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο ανηγμένο
NF-κΒ	Πυρηνικός παράγοντας Β
PDGF	Αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια
SAF	Αυτοφθορισμός δέρματος
TGF	Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού
TIMP	Ιστικός αναστολέας μεταλλοπρωτεϊνών
TNF	Παράγοντας νέκρωσης όγκου
VEGF	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Bourgess J.L, Wyant W.A., Abdo Abujamra B., Kirsner, R. S., Jozic, I. Diabetic Wound Healing Science. (2021). *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 2021;57(10), 1072.
- [2] Tsourdi, E., Barthel, A., Rietzsch, H., Reichel, A., & Bornstein, S. R. Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus. *BioMed research international*, 2013, 385641.
- [3] Andrews, K. L., Houdek, M. T., & Kiemele, L. J. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. *Prosthetics and orthotics international*,2015;39(1): 29–39.
- [4] Acosta, J.B., Garcia del Barco, D., Cibrian Vera, D., Savigne, W., Lopez-Saura, P., Guillen Nieto, G. and Schultz, G.S. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *International Wound Journal*, 2008; 5: 530-539.
- [5] Peppas, M., Stavroulakis, P. Raptis, S. Advanced Glycooxidation Products and impaired diabetic wound healing. *Wound Rep. Reg* 2009; 17: 461-472.
- [6] Xanthis, A. The Relationship of Advanced glycation-end products in diabetic macroangiopathy. Latest data. *Hellenic Diabetol. Chron.* 2015; 3: 212-223.
- [7] Perrone A., Giovino A., Benny J., Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods and Epigenetic Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020; 2020: 1-18.
- [8] Shen CY., Lu C-H., Wu C-H *et al.* 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*, 2020, 25 (23): 5591.

- [9] Twarda-Clapa A., Olczak A., Białkowska AM, Koziółkiewicz M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors and Diseases Related to AGEs. *Cells*, 2022, 11: 1312.
- [10] Stirban A., Gawłowski T., Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism*, 2014;3: 94-100.
- [11] Indyk D., Bronowicka-Szydełko A., Gamian A., Kuzan A. Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 2021; 11: 13264.
- [12] Kuzan A. Toxicity of advanced glycation end products (Review). *Biomedical Reports* 2021; 14 (5):46. Doi: 10.3892/br.2021.1422.
- [13] Sharma C., Kaur A., Thind SS., Singh B., Raina S. Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J. Food Sci Technol*. 2015; 52(12): 7561-7576.
- [14] Uribarri J., Woodruff S., Goodman S. *et al.* Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to their reduction in the Diet. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110(6): 911-16.e12.
- [15] Chuah YK., Basir R., Talib H., Tie TH., Nordin N. Receptor for Advanced Glycation End Products and its Involvement in Inflammatory Diseases. *Int. J. Inflam*, 2013; 2013: 403460.
- [16] Singh VP., Bali A., Singh N., Singh Jaggi A. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol*. 2014; 18: 1-14.
- [17] Peppas M., Mavroei I. Experimental Animal Studies Support the Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Nutrients* 2021; 13: 3467.

- [18] Uribarri J., Dolores de Castillo M., Pia de la Maza M. *et al.* Dietary Advanced Glycation End Products and their Role in Health and Disease. *Adv Nutr* 2015;6: 461-473.
- [19] Salazar J., Navarro C., Ortega A. *et al.* Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *Int. J. Environ. Public Health* 2021; 18(14): 7236.
- [20] Papachristou S., Pafili K., Papanas N. Skin AGEs and diabetic neuropathy. *BMC Endocrine Disorders* 2021; 21: 28
- [21] Luevano-Contreras C., Chapman-Novakofski K. Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients*, 2010; 2: 1247-1265.
- [22] Vlassara H., Cai W., Tripp E. *et al.* Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016; 59(10): 2181-2192.
- [23] Uribarri J., Cai W., Peppas M *et al.* Circulating Glycotoxins and Dietary Advanced Glycation Endproducts: Two Links to Inflammatory Response, Oxidative Stress and Aging. *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci*, 2007; 62(4): 427-433.
- [24] Cerami C., Founds H., Nicholl I. *et al.* Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997;94: 13915-13920.
- [25] Nicholl ID, Stitt AW, Moore JE, Ritchie AJ, Archer DB, Bucala R. Increased levels of advanced glycation end-products in the lenses and blood vessels of cigarette smokers. *Mol Med.* 1998;4(9):594-601.
- [26] Prasad K., Dhar I., Caspar-Bell G. Role of Advanced glycation end-products and its receptors in the pathogenesis of cigarette smoke-induced cardiovascular disease. *Int. J. Angiol.* 2015; 24: 75-80.
- [27] Havarani B, Bozas E. Advanced glycated end products. Biochemistry and implications in humans. *Archives of Hellenic Medicine* 2021; 18(4): 338-348.

- [28] Sergi D., Boulestin H., Campbell FM., Williams LM. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. *Mol. Nutr. Food Res.* 2021; 65: 1900934-1900945.
- [29] Guarneri F, Custurone P, Papaiani V, Gangemi S. Involvement of RAGE and Oxidative Stress in Inflammatory and Infectious Skin Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(1):82.
- [30] Yang P., Feng J., Peng Q., Liu X., Fan Z. Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complication under Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019; 9570616.
- [31] Ding Y, Kantarci A, Hasturk H. et al. Activation of RAGE induces elevated  $O_2^-$  generation by mononuclear phagocytes in diabetes. *J Leukoc Biol.* 2007;81(2):520-527.
- [32] Asadipooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *J Endocr Soc.* 2019;3(10):1799-1818.
- [33] Xu F, Zhang C, Graves DT. Abnormal cell responses and role of TNF- $\alpha$  in impaired diabetic wound healing. *Biomed Res Int.* 2013;2013:754802.
- [34] Ott C, Jacobs K, Haucke E et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* 2014;2:411-429.
- [35] Mouanness M, Merhi Z. Impact of Dietary Advanced Glycation End Products on Female Reproduction: Review of Potential Mechanistic Pathways. *Nutrients.* 2022;14(5):966.
- [36] Aragno M, Mastrocola R. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients.* 2017;9(4):385.

- [37] Duran-Jimenez B, Dobler D., Moffatt S, et al. Advanced Glycation End Products in Extracellular Matrix Proteins Contribute to the Failure of Sensory Nerve Regeneration in Diabetes. *Diabetes* 2009; 58 (12): 2893–2903.
- [38] Cai W, Uribarri J, Zhu L, et al. Oral glycotoxins are a modifiable cause of dementia and the metabolic syndrome in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(13):4940-4945.
- [39] Schmidt AM, Hori O, Chen JX, et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1395-1403.
- [40] Pang L, Lian X, Liu H. et al. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020, vol. 2020.
- [41] Sparvero, L.J., Asafu-Adjei, D., Kang, R. et al. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE Ligands, and their role in Cancer and Inflammation. *J Transl Med* 2009;7(17)
- [42] Wang J, Cai W, Yu J, et al. Dietary Advanced Glycation End Products Shift the Gut Microbiota Composition and Induce Insulin Resistance in Mice. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:427-437.
- [43] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-1070.
- [44] Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino JI, Takeuchi M. The Relevance of Toxic AGEs (TAGE) Cytotoxicity to NASH Pathogenesis: A Mini-Review. *Nutrients*. 2019;11(2):462.

- [45] Ribeiro PVM, Tavares JF, Costa MAC, Mattar JB, Alfenas RCG. Effect of reducing dietary advanced glycation end products on obesity-associated complications: a systematic review. *Nutr Rev.* 2019;77(10):725-734.
- [46] Salahuddin, P., Rabbani, G. & Khan, R.H. The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative disease: a therapeutic approach. *Cell Mol Biol Lett* 2014; 19:407–437.
- [47] Yamagishi, Si., Nakamura, N., Suematsu, M. et al. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med* 2015; 21, S32–S40.
- [48] Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1420-1432.
- [49] Meerwaldt, R., Links, T., Zeebregts, C. et al. The clinical relevance of assessing advanced glycation end-products accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7:29.
- [50] Deng L, Du C, Song P, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021:8852759.
- [51] Bougoulia M. Oxidative stress and diabetes mellitus. *Hellen Diabetol Chron* 2006; 1: 43-54.
- [52] Wang Z., Qi F., Luo H., Xu G., Wang D. Inflammatory microenvironment of skin wounds. *Front. Immunol* 2022; 13: 789274.
- [53] Wu S-Y, Chen S-N. Apoptotic cell: linkage of inflammation and wound healing. *Front. Pharmac.* 2014; 5: 1.
- [54] Guo S, DiPietro L.A. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2009; 89(3): 219-229.

- [55] Falanga, V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005; 366. 1736-43.
- [56] Stadelmann, W. K., Digenis, A. G., & Tobin, G. R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *American journal of surgery* 1998; 176(2A Suppl): 26S–38S.
- [57] Baltzis, D., Eleftheriadou, I., & Veves, A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Advances in therapy* 2014; 31(8): 817–836.
- [58] Valluru, M., Staton, C. A., Reed, M. W., & Brown, N. J. Transforming Growth Factor- $\beta$  and Endoglin Signaling Orchestrate Wound Healing. *Frontiers in physiology* 2011; 2: 89.
- [59] Chun Q. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. *Chinese Journal of Traumatology*, 2017; 20(4): 189-193 ISSN: 1008-1275.
- [60] Goulding V. The effects of diabetes on collagen within wound healing. *The Diabetic Foot Journal* 2015; 18(2): 75–80.
- [61] Singer, A. J., & Clark, R. A.. Cutaneous wound healing. *The New England journal of medicine*, 1999; 341(10): 738–746.
- [62] Lobmann, R., Ambrosch, A., Schultz, G., Waldmann, K., Schiweck, S., & Lehnert, H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45(7): 1011–1016.
- [63] Lerman, O. Z., Galiano, R. D., Armour, M., Levine, J. P., & Gurtner, G. C. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *The American journal of pathology*, 2003; 162(1): 303–312.



- [64] Widgerow A. D. Chronic wounds - is cellular 'reception' at fault? Examining integrins and intracellular signalling. *International wound journal* 2013; 10(2): 185–192.
- [65] Werner S., Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 835-870.
- [66] Lau, K., Paus, R., Tiede, S., Day, P., & Bayat, A. Exploring the role of stem cells in cutaneous wound healing. *Experimental dermatology* 2009; 18(11): 921–933.
- [67] Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological reviews* 2019; 99(1): 665–706.
- [68] Hosseini Mansoub N. The role of keratinocyte function on the defected diabetic wound healing. *International journal of burns and trauma* 2021; 11(6): 430–441.
- [69] Galiano, R. D., Tepper, O. M., Pelo, H. G., et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. *The American journal of pathology* 2004; 164(6): 1935–1947.
- [70] Pradhan L, Nabzdyk C, Andersen ND, LoGerfo FW, Veves A. Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11: e2.
- [71] den Dekker A, Davis FM, Kunkel SL, Gallagher KA. Targeting epigenetic mechanisms in diabetic wound healing. *Transl Res.* 2019;204:39-50.
- [72] Di Girolamo N, Underwood A, McCluskey PJ, Wakefield D. Functional activity of plasma fibronectin in patients with diabetes mellitus. *Diabetes.* 1993;42(11):1606-1613.
- [73] Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1219-1222.

- [74] Usui ML, Mansbridge JN, Carter WG, Fujita M, Olerud JE. Keratinocyte migration, proliferation, and differentiation in chronic ulcers from patients with diabetes and normal wounds. *J Histochem Cytochem.* 2008;56(7):687-696.
- [75] Peppas M, Brem H, Ehrlich P, et al. Adverse effects of dietary glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes.* 2003;52(11):2805-2813.
- [76] Goova MT, Li J, Kislinger T, et al. Blockade of receptor for advanced glycation end-products restores effective wound healing in diabetic mice. *Am J Pathol.* 2001;159(2):513-525.
- [77] Wang Q, Zhu G, Cao X. et al. Blocking AGE-RAGE Signaling Improved Functional Disorders of Macrophages in Diabetic Wound. *J Diabetes Res.* 2017; 2017:1428537.
- [78] Guo, Y., Lin, C., Xu, P. et al. AGEs Induced Autophagy Impairs Cutaneous Wound Healing via Stimulating Macrophage Polarization to M1 in Diabetes. *Sci Rep* 2016; 6: 36416 .
- [79] Li Q, Liang S, Lai Q et al. Heme oxygenase-1 alleviates advanced glycation end product-induced oxidative stress, inflammatory response and biological behavioral disorders in rat dermal fibroblasts. *Exp Ther Med.* 2021;22(5):1212.
- [80] Liao H, Zakhaleva J, Chen W. Cells and tissue interactions with glycated collagen and their relevance to delayed diabetic wound healing. *Biomaterials.* 2009;30(9):1689-1696.
- [81] Abdelghany, RH, Hassan, N, Barakat, W, Targeting AGEs pathway in delayed diabetic wound healing. *African Journal of Biological Sciences* 2021;3(1):110-119.
- [82] Vouillarmet J, Maucort-Boulch D, Michon P, Thivolet C. Advanced glycation end products assessed by skin autofluorescence: a new marker of diabetic foot ulceration. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(7):601-605.

- [83] Varikasuvu SR, Varshney S, Sulekar H. Skin Autofluorescence as a Novel and Noninvasive Technology for Advanced Glycation End Products in Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Skin Wound Care*. 2021;34(11):1-8.
- [84] Tian M., Lu S., Niu Y et al. Effects of Advanced Glycation End Products (AGEs) on skin keratinocytes by nuclear factor-kappa B (NF-kB). *African Journal of Biotechnology* 2012; 11(50):11132-11142.
- [85] Semba RD, Gebauer SK, Baer DJ et al. Dietary Intake of Advanced Glycation End Products Did Not Affect Endothelial Function and Inflammation in Healthy Adults in a Randomized Controlled Trial, *The Journal of Nutrition* 2014;144,(7):1037–1042.
- [86] Snelson M, Coughlan MT. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*. 2019;11(2):215.
- [87] Pierce GF. Inflammation in nonhealing diabetic wounds: the space-time continuum does matter. *Am J Pathol*. 2001;159(2):399-403.
- [88] 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;2:2059513116676828.
- [89] Guilbaud A, Niquet-Leridon C, Boulanger E, Tessier FJ. How Can Diet Affect the Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Human Body?. *Foods*. 2016;5(4):84.
- [90] Sun B. The mechanics of fibrillar collagen extracellular matrix. *Cell Reports Physical Science* 2021; 2(8): 100515.
- [91] Berlanga J, Cibrian D, Guillén I, et al. Methylglyoxal administration induces diabetes-like microvascular changes and perturbs the healing process of cutaneous wounds. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(1):83-95.

