

محور AGE/RAGE در عوارض دیابت : یک مطالعه مروری

هانیه کاظمی^{۱*}، حمیده اسدی نژاد^۲، زکيه شيخ عليشاهي^۱، اردشير نبي زاده ذوالپیرانی^۲

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

هانیه کاظمی: haniyehkazemi71@yahoo.com

چکیده

هدف: دیابت یک اختلال متابولیک است که با هیپرگلیسمی مشخص می‌شود و با سرعت نگران کننده‌ای در سراسر جهان در حال افزایش است. عوارض دیابت ملیتوس علت اصلی ناتوانی و مرگ‌ومیر در افراد مبتلا است. پاتوفیزیولوژی بیماری پیچیده است، اما AGEs (محصولات نهایی گلیکوزیون پیشرفته) به عنوان بازیگران کلیدی در پیشرفت و عوارض آن شناخته می‌شوند. هیپرگلیسمی کنترل نشده علت اصلی عوارض دیابت در نظر گرفته می‌شود، زیرا منجر به تولید AGEs می‌شود. روش جستجو: این مقاله مروری بر اساس یافته‌های جستجو در پایگاه‌های Web of Science، PubMed و Google Scholar از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۲ تهیه شده است.

یافته‌ها: شواهدی وجود دارد که از همبستگی مستقیم بین محور AGEs/RAGE، انتقال سیگنال فعال پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) و آبشارهای NFκB و تولید ROS داخل سلولی حمایت می‌کند که منجر به تولید چندین عامل التهابی و پروفیبروتیک می‌شود، از جمله پروتئین VCAM-1، ICAM-1، PAI-1، MCP-1 و MMP-2. افزایش بیان این عوامل در سفتی شریانی، کلسیفیکاسیون عروقی و تجمع پلاک در عروق مستعد آترواسکلروز نقش دارد. محور AGEs/RAGE نیز انواع رویدادهای سیگنالینگ را راه‌اندازی می‌کند. این افکتورهای پایین‌دستی عبارتند از ERK1/2، SAPK/JNK، p38، و مسیر JAK/STAT فعال‌سازی مداوم این مسیرها فاکتورهای رونویسی مانند NF-κB، STAT3، HIF-1α و AP-1 را فعال می‌کند که در نهایت به پاتوفیزیولوژی عوارض دیابت کمک می‌کند.

نتیجه‌گیری: درگیری RAGE توسط AGEها منجر به اختلال عملکرد سلولی پایداری می‌شود که به عنوان "حافظه متابولیک" شناخته می‌شود که با پاتوژنز عوارض دیابت مرتبط است. حافظه متابولیک تأثیر طولانی‌مدت AGEهای قبلی انباشته شده است که می‌تواند بیان بیش از حد RAGE را حفظ کند و منجر به فعال‌شدن پایدار NFκB، القای طولانی‌مدت التهاب خاص بافت، و شروع و پیشرفت استرس اکسیداتیو طولانی‌مدت شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت شیرین، محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته (AGEs)، گیرنده محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته (RAGE)، عوارض دیابت



AGEs/RAGE Axis in Diabetic Complications: A Review Study

Haniyeh Kazemi^{1*}, Hamideh Asadinezhde², Zakieh Shikhalishi¹, Ardeshtir Nabizadeh Zolpirani²

1- Ph.D Candidate of Physiology, Department of Physiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2- MSc Student of Physiology, Department of Physiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Haniyeh Kazemi: haniyehkazemi71@yahoo.com

Introduction: Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia and is increasing at an alarming rate worldwide. The complications of diabetes mellitus are the leading cause of morbidity and mortality in affected individuals. The pathophysiology of the disease is complex, but AGEs (advanced glycation end products) are identified as key players in its progression and complications. Uncontrolled hyperglycemia is considered to be the principal cause of diabetic complications, as it leads to the production of AGEs.

Search Method: This review article was prepared based on the findings of the search in Web of Science, PubMed, and Google Scholar databases from 2015 to 2022.

Results: There is evidence supporting a direct correlation between the AGEs/RAGE axis, activated signal transduction of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and NFκB cascades, and intracellular ROS generation, which leads to the production of several inflammatory and profibrotic factors such as VCAM-1, ICAM-1, PAI-1, MCP-1, and MMP-2 protein. The increased expression of these factors is involved in arterial stiffness, vascular calcification, and plaque accumulation in atherosclerosis-prone vessels. The AGEs/RAGE axis also triggers a variety of signaling events. These downstream effectors include p38, SAPK/JNK, ERK1/2, and JAK/STAT pathway. The sustained activation of these pathways activates transcription factors such as NF-κB, STAT3, HIF-1α, and AP-1, which ultimately contribute to the pathophysiology of diabetes complications.

Conclusion: The engagement of RAGE by AGEs leads to sustained cellular dysfunction, known as "metabolic memory," which is associated with the pathogenesis of diabetes complications. Metabolic memory is a long-term influence of previously accumulated AGEs that can maintain RAGE over-expression and result in sustained activation of NFκB, prolonged induction of tissue-specific inflammation, and initiation and progression of long-term oxidative stress.

Keywords: diabetes mellitus, advanced glycation end products (AGEs), receptor for advanced glycation end products (RAGE), diabetic complications

