

IMPACTO DE LOS PRODUCTOS DE GLICACIÓN AVANZADA DE LA DIETA

EFFECTOS NOCIVOS PARA LA PIEL Y LA CICATRIZACIÓN

AUTORA

Christine Kreindl Villagra

Nutricionista, Magister en Nutrición Humana,
Doctora en Nutrición y Alimentos, Carrera de Nutrición y Dietética,
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile,
Santiago, Chile.

Correspondencia a: christine.kreindl@uautonoma.cl

E

ste artículo explora los efectos perjudiciales de los productos de glicación avanzada (AGEs) en la piel y cicatrización de heridas. Los AGEs, formados a través de una reacción no enzimática entre azúcares y proteínas, causan daño estructural en los tejidos de la piel, reduciendo su elasticidad e impidiendo la cicatrización. La acumulación de AGEs en la piel está asociada con el envejecimiento y la diabetes. Las fuentes dietéticas de AGEs incluyen alimentos procesados y sometidos a altas temperaturas. Los alimentos ricos en antioxidantes como frutas, verduras, nueces y granos enteros son beneficiosos para reducir la acumulación de AGEs. Compuestos específicos como el resveratrol, la curcumina y los flavonoides han demostrado ser prometedores en la lucha contra los efectos de los AGEs. Este artículo destaca la importancia de las elecciones dietéticas en la gestión del daño cutáneo relacionado con AGEs y la promoción de una mejor cicatrización.

Palabras clave: productos de glicación avanzada, antioxidantes, agentes antiglicantes, envejecimiento de la piel, heridas.

ABSTRACT

This paper explores the detrimental effects of advanced glycation end products (AGEs) on skin health and wound healing. AGEs, formed through a non-enzymatic reaction between sugars and proteins, lead to structural damage in skin tissues, reducing elasticity and impairing wound healing. The accumulation of AGEs in the skin is associated

with aging, diabetes, and chronic inflammation. Dietary sources of AGEs include processed foods, meats cooked at high temperatures, and sugary foods. Conversely, certain foods can mitigate AGE formation and its harmful effects. Antioxidant-rich foods such as fruits, vegetables, nuts, and whole grains are beneficial in reducing AGE accumulation. Specific compounds like resveratrol in grapes, curcumin in turmeric, and flavonoids in tea have shown promise in combating the effects of AGEs. This paper underscores the importance of dietary choices in managing Age-related skin damage and promoting better wound healing.

Keyword: advanced glycation end products, antioxidants, antiglycation agents, skin Aging, wounds.

INTRODUCCIÓN

Los productos de glicación avanzada (AGEs, del inglés “Advanced Glycation End Products”) son reacciones inespecíficas de glucosa con grupos amino primarios de las proteínas que se generan de manera no enzimática, especialmente las presentes en el medio extracelular como el colágeno y otros componentes de la matriz extracelular¹. Tales reacciones generan productos de glicación avanzada, conocidos como AGEs¹. La producción de AGEs es fisiológica, pero cuando la acumulación de estos productos se eleva, se presenta aumento en la inflamación, es por ello por lo que la determinación de altos niveles de AGEs en piel se asocia al aumento de riesgo cardiovascular². El incremento de la glicación ha sido vinculado a la presencia de complicaciones microvasculares en personas con diabetes mellitus Tipo II (DM2)³ como nefropatía diabética⁴, neuropatías diabéticas⁵ y retinopatía⁶, entre otras, por lo cual es habitual asociar la presencia de estos compues-

tos solo a personas con esta patología, sin considerar que habitualmente se consumen AGEs en la dieta o hay una ingesta elevada de sacarosa que promueve la formación de estos productos. La dieta occidental tiene un alto porcentaje de alimentos ultra procesados caracterizados por el contenido de sacarosa, sal, ácidos grasos saturados, densidad energética, cafeína o una elevada concentración de endulzantes no calóricos, estas características promueven su ingesta masiva debido a sus efectos adictivos, agregando además que su consumo es gatillado más bien por efectos hedónicos, más que por una necesidad fisiológica⁷. Si bien se conocen algunos de los mecanismos fisiológicos para controlar los niveles de productos de glicación, como son las enzimas glioxilasas 1 y 2, la actividad de éstas no es suficiente para contrarrestar los efectos de la DM2 descompensada⁸; lo anterior fue evaluado en el año 2017 por Yang, et al., en un grupo de adultos sanos (n=8) y con DM2 (n=8), en donde determinaron los niveles plasmáticos de AGEs. Los adultos sanos presentaron concentraciones en el orden de los 7 µg/ mL y los diabéticos sobre los 9 µg/mL, lo que ratifica las diferencias en los niveles de AGEs entre ambos grupos⁹.

Debido a los antecedentes previamente expuestos, el objetivo de este trabajo es revisar las fuentes alimentarias de AGEs, como sus efectos negativos en la piel y al mismo tiempo presentar algunas opciones dietoterapéuticas para reducir su formación endógena.

Alimentos promotores de los productos de glicación avanzada

La generación de AGEs exógenos, requiere de tres fases: temprana, intermedia y avanzada, este proceso ocurre en los alimentos mediante la reacción de Maillard¹⁰, Figura 1, un ejemplo clá-

sico de ésta es cuando se mezcla leche con azúcar y es sometida a calor generando el conocido manjar o dulce de leche, este tipo de reacciones ocurren al cocinar los alimentos a altas temperaturas, al freír, hornear, asar y saltear, entre otros, Figura 2. El inicio de esta reacción se da cuando el grupo carbonilo de glucosa, fructosa o galactosa se une al grupo amino de una proteína mediante condensación¹¹, como resultado se obtiene una base de Schiff en la fase temprana, Figura 1, hasta la generación de otros productos estables, como los productos de Amadori. En los seres vivos, estos AGEs pueden ser sintetizados de manera endógena, en particular en proteínas de vida media larga de alta exposición como lo son: el colágeno, proteínas del cristalino, elastina y fosfatasa alcalina, por nombrar algunas¹².

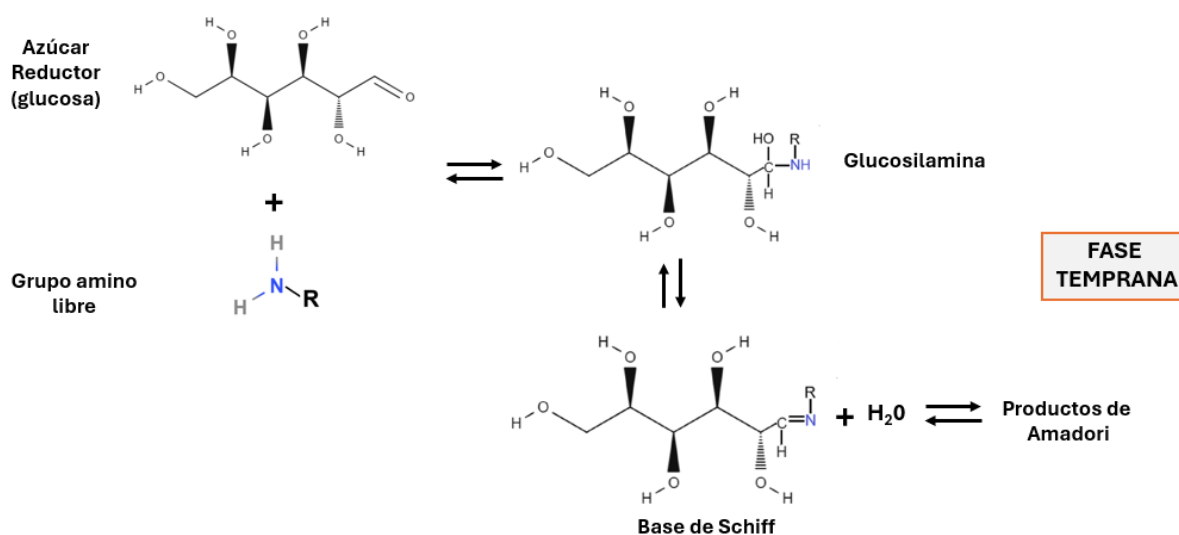
En los alimentos se presentan diferentes tipos de AGEs, entre ellos podemos encontrar, Figura 2:

- 1) **Metilglioxal:** Este compuesto, Figura 3, es sintetizado a través de varias vías, a nivel celular a partir de intermediarios de la glicólisis, en condiciones de estrés oxidativo por la degradación de aminoácidos y lípidos, finalmente también pueden sintetizarse en los alimentos con alto contenido de fructosa sometidos a altas temperaturas, por ello, alimentos como los zumos de fruta (410 mg/L), vinagre balsámico (2622 mg/L) y galletas (385 mg/kg)¹⁶.
- 2) **Furanos:** Se sintetizan con mayor frecuencia en alimentos altos en ácidos grasos poliinsaturados, azúcares y aminoácidos como treonina ante altas temperaturas (furfural), Figura 3. Una evaluación realizada por la Universidad Católica de Chile determinó la concentración de furanos en algunos alimentos determinando las siguientes concentraciones: café expreso (900 ng/g-1), pa-

1

FIGURA

Esquema simplificado de la fase temprana de reacción de Maillard modificado de Kutzly, et al.¹⁰

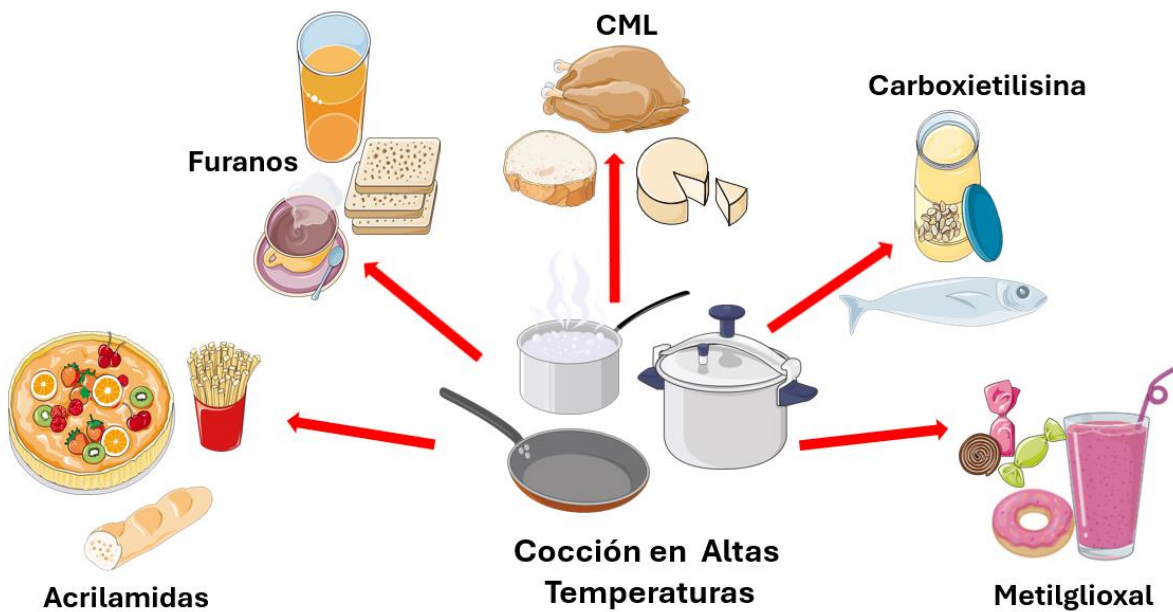


Absorción intestinal de los AGEs de la dieta corresponde a un 60 a 80%¹³, considerando que luego de ello alrededor del 30%¹⁴, estará presente en la circulación sanguínea y cerca de un 60 % se ha detectado en hígado y riñón a las 72 horas de la ingesta¹⁵.

2

FIGURA

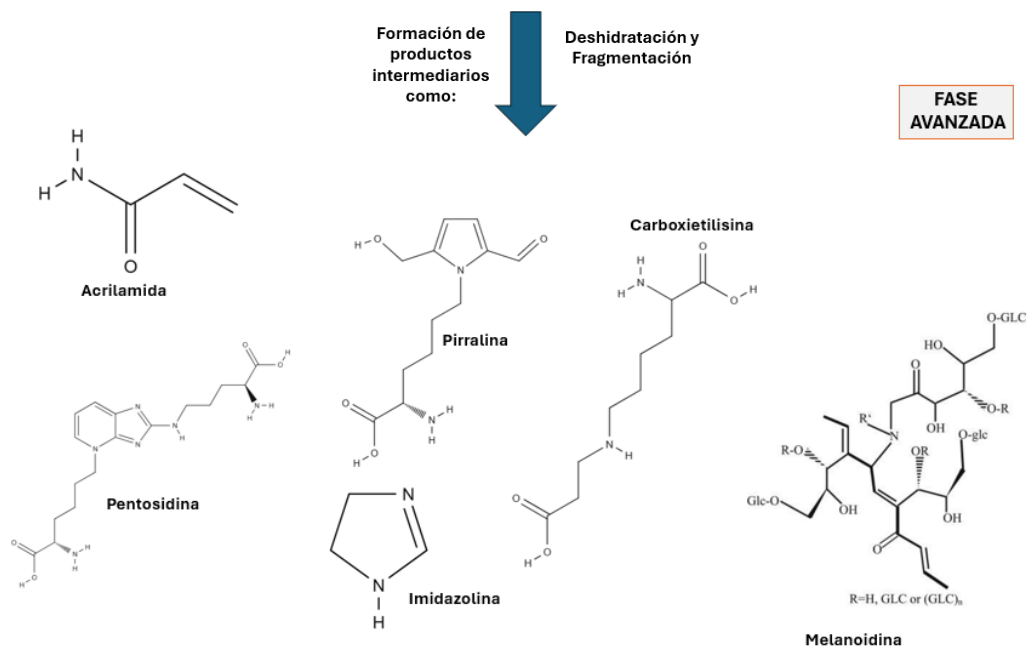
Alimentos fuente de productos de glicación avanzada



3

FIGURA

Esquema simplificado de la fase intermedia de reacción de Maillard,
modificado de Kutzly, et al.¹⁰



pas chips (260 ng/g-1), galletas de soda (91 ng/kg-1), alimentos envasados para lactante (9 ng/g-1) y jugo de naranja (7 ng/g-1)¹⁷.

- 3) **Acrilamida:** Se forma por la reacción de un azúcar reductor con el aminoácido asparagina, dando lugar a este compuesto, Figura 4, cuando las temperaturas son sobre los 120 °C, contenida en: papas fritas (270 a 570 µg/kg-1), productos de panadería (80-1000 µg/kg-1) y cereales de desayuno (149 µg/kg-1)¹⁸.
- 4) **CML (Compuestos de Maillard Luminiscentes):** Los CML son compuestos que tienen como característica ser fluorescentes, por lo tanto, se utilizan en la industria para determinar la concentración de productos de glicación avanzada en los alimentos; algunos de ellos son pentosidina, pirralina o imidazolina, entre otros, Figura 4. Las fuentes alimentarias conocidas son: lácteos (2,7

mg/100 g de proteínas), pan blanco (12 mg/100 g de proteínas) y pollo a la plancha (250 µg/100 g de pollo)¹⁹.

- 5) **CEL (Carboxietilisina):** Estos compuestos se forman cuando reacciona el grupo amino de una proteína con un ácido graso oxidado; este proceso puede darse in vivo o en los alimentos sometidos a altas temperaturas, los alimentos que presentan CEL, Figura 4, son los pescados de aguas profundas (150 ng/mL) y mantequilla de maní (7 mg/100 g de producto)²⁰.

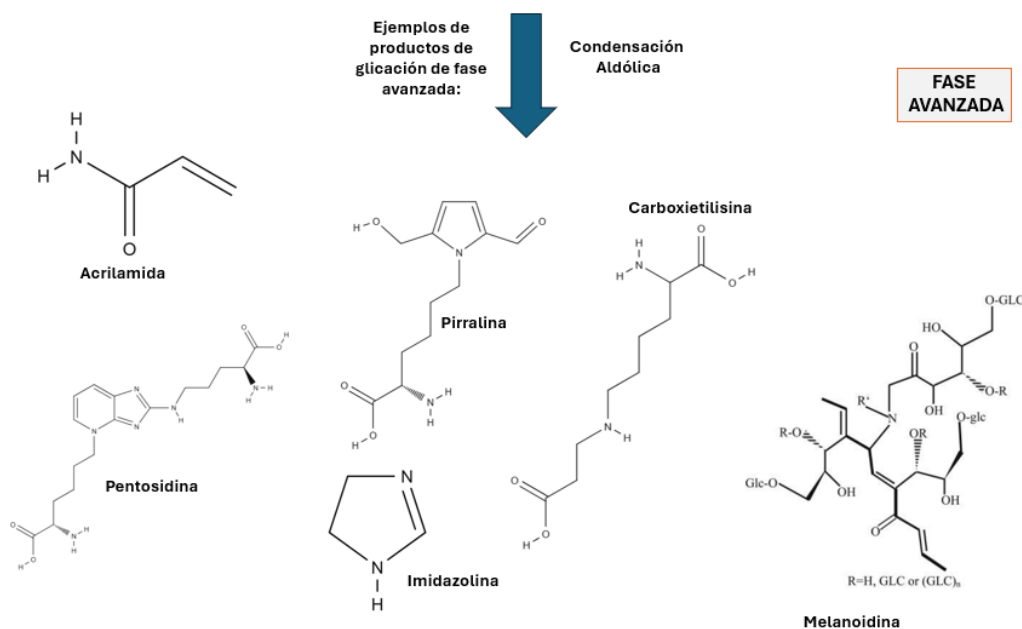
Consecuencias del aumento de productos de glicación avanzada sobre la piel y la cicatrización.

El envejecimiento humano provoca cambios en las propiedades biomecánicas de los tejidos, como el aumento de la rigidez y la regeneración alterada, especialmente en proteínas de larga

4

FIGURA

Esquema simplificado de la fase avanzada de reacción de Maillard, modificado de Kutzly, et al.¹⁰ y Cämmerer, et al.²¹



vida como el colágeno. Estos cambios asociados a la acumulación de AGEs promueven la inflamación, afectando la integridad de los vasos sanguíneos y aumentando el riesgo de patologías cardiovasculares²².

La acumulación de AGEs en los tejidos puede ser un marcador del envejecimiento cronológico. En la piel, el proceso de glicación contribuye a características del envejecimiento, los AGEs endógenos se producen y acumulan en la piel con la edad o en enfermedades inflamatorias, mientras que los exógenos provienen de la dieta, el tabaquismo, la exposición a la radiación UV y la contaminación²³.

Finalmente, un consumo elevado de sacarosa y productos ultra procesados con alto contenido de jarabe alto en fructosa, promueven la producción de AGEs de manera endógena²⁴.

Los niveles de AGEs presentes en las fibrillas de colágeno de la piel aumentan proporcionalmente con la edad, debido a la larga vida útil del colágeno, lo que afecta las propiedades biomecánicas de la piel junto con la alteración de la carga eléctrica del colágeno, interfiriendo con su capacidad para interactuar con otras células y proteínas de la matriz, y disminuye la conversión de L-arginina en óxido nítrico (ON), afectando la función de la piel y su capacidad regenerativa²⁵. Los mecanismos descritos son que los AGEs aumentan la tasa de degradación del mRNA de la eNOS lo que estaría vinculado con una actividad reducida de esta enzima y una menor síntesis de ON²⁶.

Además, la hiperglicemia induce un aumento de la expresión y actividad de metaloproteinasas (MMPs), lo cual ha sido relacionado con colágeno de peor calidad, esto fue mostrado en muestras extraídas de pacientes con úlcera de pie

diabético y/o modelo animal^{27,28,29}. Además, los AGEs pueden afectar la migración y proliferación de queratinocitos, reduciendo la capacidad de reparación de la piel y la cicatrización de heridas e influir en la pigmentación y las cualidades ópticas de la piel³⁰.

Los efectos de los elevados niveles de AGEs sobre la cicatrización de heridas son severos:

1. Reducen la actividad de los neutrófilos aumentando el riesgo de infecciones³¹.
2. Promueven la polarización de macrófago M0-M1, el cual se relaciona con la inestabilidad de la placa aterosclerótica junto con una mayor generación de la actividad de los macrófagos, promoviendo la síntesis de especies reactivas del oxígeno mediado por un aumento de la actividad de la enzima NADPH oxidasa³².
3. Aumentan la actividad de las MMP favoreciendo las alteraciones estructurales del colágeno³³.
4. Promueven el entrecruzamiento del colágeno mediante la glicación de éste alterando sus propiedades físico-mecánicas³⁴.
5. Disminuye la proliferación de fibroblastos, junto con una menor síntesis de colágeno por parte de éstos³⁵.
6. El aumento del estrés oxidativo provocado por una mayor depósito de AGEs, promueve la apoptosis celular³⁶.

Se consideran los antecedentes anteriores, incluyendo elementos locales que están empeorando la capacidad del tejido dérmico de cicatrizar, sin considerar todas las consecuencias a nivel de micro³ y macro-vasculares³⁷ del aumento de AGEs. Es así como la evidencia indica que una dieta estricta, con un consumo muy bajo de sacarosa

mantenida por 4 meses reduce un 25 % la glicación del colágeno³⁸.

Lamentablemente, la realidad en Chile nos muestra que la prevalencia de la población con DM2 va en aumento, incrementando desde un 7 a un 12 %, según la última encuesta nacional del año 2017. Uno de los marcadores claves de la DM2 corresponde a los niveles séricos de hemoglobina glicosilada (HbA1c), que indican el grado de glicación provocado por la hiperglicemia sostenida³⁹. La hemoglobina presente en los glóbulos rojos es susceptible a la glicación no enzimática con el incremento de la glicemia, siendo la HbA1c un producto de Amadori generada por la reacción entre el N-terminal de valina que es parte de una de las cadenas de la hemoglobina, con glucosa, convirtiéndose en un sensible marcador de los niveles de glicemia durante los tres últimos meses^{40,41,42}.

En Chile, la adherencia al tratamiento farmacológico y dietario es baja, ya que sobre un 42 % de las personas con DM2 presenta un índice HbA1c sobre 7 %, lo cual es un indicador de descompensación glicémica (Encuesta Nacional de Salud del año 2017), considerando que la Asociación Americana de Diabetes determina como un buen control glicémico una HbA1c menor a 6,5 %, y como normalidad menor a 5%⁴².

En base a los antecedentes anteriores, es necesario apoyar la terapia alimentaria educando sobre el consumo de alimentos que contengan compuestos con efectos reductores y/o reguladores de la acumulación de AGEs.

Estrategias para reducir la ingesta y síntesis de productos de glicación avanzada

Los principales mecanismos para reducir los niveles de AGEs, incluyen la reducción de compuestos di carbonílicos activos, la inhibición de

la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la protección de la estructura de las proteínas y el aumento de la degradación de AGEs. Un inhibidor sintético de AGEs es la metformina, la cual reduce los niveles de glucosa en sangre e induce la actividad de glioxilasa 1, disminuyendo los niveles de metilglioxal; este tipo de fármacos con el uso crónico tiene efectos secundarios, como el déficit de vitamina B12⁴³, sintomatología gastrointestinal, como diarrea y distensión abdominal⁴⁴, junto con alteraciones de la microbiota intestinal, aumentando la abundancia de ciertos phyllos bacterianos, siendo la evidencia aún poco concluyente acerca de si estos efectos son negativos o podrían ser positivos⁴⁵. Por ello se hace relevante la búsqueda de inhibidores naturales de AGEs los cuales se han clasificados en los siguientes subtipos: polifenoles, terpenoides, vitaminas, alcaloides y péptidos, los cuales, en su mayoría son fitocompuestos⁴⁶. Los efectos de algunos de estos compuestos vegetales se exponen a continuación:

- a) **Resveratrol:** Este compuesto fenólico se encuentra en uvas, berries, maní, entre sus principales fuentes alimentarias⁴⁷. Se han evaluado los efectos de resveratrol utilizado de manera tópica sobre piel humana sometida a glicación, determinando que este fitocompuesto reduce la concentración de AGEs, promueve la expresión de colágeno y favorece la estratificación de la epidermis, sugiriendo efectos favorables, previniendo el envejecimiento prematuro mediado por la glicación⁴⁸.
- b) **Ácido Ferúlico:** Este compuesto fenólico se encuentra ampliamente en alimentos de origen vegetal como cereales integrales, manzana, piña, tomate, brócoli, zanahoria, canela y cúrcuma, por nombrar algunos ali-

mentos⁴⁹. En un modelo in vitro con células endoteliales, se mostró que la suplementación con ácido ferúlico reduce la formación de AGEs, reduce la concentración de citoquinas proinflamatorias junto con menores especies reactivas del oxígeno⁵⁰, y estos resultados fueron replicados en un modelo in vivo⁵¹.

- c) **Curcumina:** Es un compuesto fenólico que se encuentra principalmente en la raíz de la planta *Cúrcuma longa*, comúnmente conocida como cúrcuma⁵². En un modelo de estudio con ratas sometidas a una elevada ingesta de fructosa y sal, se evaluaron los efectos de la suplementación con curcumina, determinando una reducción de la abundancia de AGEs, efectos antioxidantes, antiinflamatorios, promotores de la vasodilatación y como un inhibidor de la disfunción endotelial⁵³.
- d) **Iridoides:** Pertenecen a un grupo de compuestos denominados mono-terpenoides heterocíclicos, los cuales están presentes en mayor proporción en plantas y selectivamente en algunas frutas como cranberries⁵⁴, berries en general⁵⁵ y noni⁵⁶, presentes en el aceite de oliva⁵⁷. Los efectos de estos compuestos son la reducción de la HbA1 y de insulina plasmática en ayunas en los sujetos con diabetes tipo 2, aunque no hubo diferencias significativas en los niveles de insulina posprandial y en modelos animales, se asoció esta reducción con una menor digestión y absorción del almidón^{58,59}.
- e) **Zinc:** Nanopartículas de óxido de zinc de origen vegetal se investigaron a partir de *Boerhaavia erecta*, una planta medicinal, por ello con un modelo in vivo se determinó que las nanopartículas inhiben la formación de

productos de glicación avanzada, reduciendo los productos de Amadori, secuestrando intermediarios de dicarbonilo reactivo y rompiendo los enlaces cruzados de proteínas glicadas⁶⁰; por lo tanto, los alimentos ricos en zinc como mariscos, carnes y huevos, serían una opción recomendada para generar la suficiencia de este micronutrientes.

- f) **Catequinas:** Estos compuestos están presentes en la planta *Camellia sinensis*, también conocida como té, en donde dependiendo del grado de fermentación pasará a llamarse verde, rojo o negro. Las catequinas provenientes del té verde han mostrado tener resultados en modelo animal sobre la reducción de la glicemia, menor depósito de AGEs, efectos antiinflamatorios y antioxidantes, catalogándolo como una bebida que tendría efectos benéficos para la reducción de AGEs⁶¹.
- g) **Selenio:** Este micronutriente se encuentra en alimentos como las nueces, mariscos, pescados, carnes y huevo. Un trabajo in vitro con fibroblastos dérmicos humanos determinó que el colágeno depositado en condiciones de alta glucosa tenía mayor grosor, pero menor abundancia, junto con disminuir la migración de células endoteliales sembradas sobre esta matriz. Cuando las matrices extracelulares fueron depositadas junto con la suplementación de selenito de sodio o selenocisteína, el grosor de las fibras se redujo, recuperó la abundancia de colágeno y se favoreció la migración de células endoteliales, estos resultados preliminares muestran el potencial efecto de estos selenio compuestos sobre la reducción de AGEs⁶².

CONCLUSIONES

Los efectos de los AGEs, tanto endógenos como exógenos, se extienden dependiendo del tiempo de vida media de las proteínas analizadas, generando daño de manera sistémica, es por ello que los fitocompuestos provenientes de diferentes alimentos de origen vegetal, nos entregan una

posibilidad dietoterapéutica para reducir la acumulación de AGEs. Proponer opciones alimentarias asequibles para la población, no procesadas y a bajo costo es fundamental para mantener la salud de la piel y una adecuada cicatrización.

Conflicto de intereses: La autora no tiene conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Schalkwijk C, Miyata T. Early- And Advanced Non-Enzymatic Glycation in Diabetic Vascular Complications: The Search for Therapeutics. *Amino Acids*. 2012;42(4):1193–204.
- Chen J, Arshi B, Waqas K, Lu T, Bos D, Ikram MA, et al. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence and subclinical cardiovascular disease: the Rotterdam Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Nov 28;22(1):326.
- Genuth S, Sun W, Cleary P, Gao X, Sell D, Lachin J, et al. Skin advanced glycation end products glucosepane and methylglyoxal hydroimidazolone are independently associated with longterm microvascular complication progression of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(1):266–78.
- Yamamoto Y, Doi T, Kato I, Shinohara H, Sakurai S, Yonekura H, et al. Receptor for Advanced Glycation End Products Is a Promising Target of Diabetic Nephropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:562–6.
- Vouillarmet J, Maucourt-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):601–5.
- Genuth S, Sun W, Cleary P, Sell D, Dahms W, Malone J, et al. Glycation and Carboxymethyllysine Levels in Skin Collagen Predict the Risk of Future 10-year Progression of Diabetic Retinopathy and Nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications P. *Diabetes*. 2005;54(11):3103–11.
- Valicente VM, Peng CH, Pacheco KN, Lin L, Kielb EI, Dawoodani E, et al. Ultraprocessed Foods and Obesity Risk: A Critical Review of Reported Mechanisms. *Advances in Nutrition*. 2023 Jul;14(4):718–38.
- Nass N, Bartling B, Navarrete Santos A, Scheubel RJ, Börgermann J, Silber RE, et al. Advanced glycation end products, diabetes and ageing. *Z Gerontol Geriatr*. 2007 Oct;40(5):349–56.
- Yang C, Meng F, Chen L, Li X, Cen L, Wen Y, et al. Inhibition of Methylglyoxal- Induced AGEs/RAGE Expression Contributes to Dermal Protection by N-Acetyl-L- Cysteine. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(2):742–54.
- Kutzli I, Weiss J, Gibis M. Glycation of Plant Proteins Via Maillard Reaction: Reaction Chemistry, Technofunctional Properties, and Potential Food Application. *Foods*. 2021 Feb 9;10(2):376.
- Steinhart H. The Maillard Reaction. Chemistry, Biochemistry and Implications. By Harry Nursten. *Angewandte Chemie International Edition*. 2005 Nov 25;44(46):7503–4.
- Kasper M, Funk RHW. Age-related changes in cells and tissues due to advanced glycation end products (AGEs). *Arch Gerontol Geriatr*. 2001 Jun;32(3):233–43.
- Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997 Jun 10;94(12):6474–9.
- Münch G, Schicktz D, Behme A, Gerlach M, Riederer P, Palm D, et al. Amino acid specificity of glycation and protein–AGE crosslinking reactivities determined with a dipeptide SPOT library. *Nat Biotechnol*. 1999 Oct;17(10):1006–10.
- He C, Sabol J, Mitsuhashi T, Vlassara H. Dietary glycotoxins: inhibition of reactive products by aminoguanidine facilitates renal clearance and reduces tissue sequestration. *Diabetes*. 1999 Jun 1;48(6):1308–15.
- Degen J, Hellwig M, Henle T. 1,2-Dicarbonyl Compounds in Commonly Consumed Foods. *J Agric Food Chem*. 2012 Jul 18;60(28):7071–9.
- Mariotti MS, Toledo C, Hevia K, Gomez JP, Fromberg A, Granby K, et al. Are Chileans exposed to dietary furan? Food Additives & Contaminants: Part A. 2013 Oct;30(10):1715–21.
- Update on acrylamide levels in food from monitoring years 2007 to 2010. *EFSA Journal*. 2012 Oct;10(10).

19. Zhang Y, Cocklin RR, Bidasee KR, Wang M. Rapid determination of advanced glycation end products of proteins using MALDI-TOF-MS and PERL script peptide searching algorithm. *J Biomol Tech.* 2003 Sep;14(3):224–30.
20. Münch G, Schick Tanz D, Behme A, Gerlach M, Riederer P, Palm D, et al. Amino acid specificity of glycation and protein–AGE crosslinking reactivities determined with a dipeptide SPOT library. *Nat Biotechnol.* 1999 Oct;17(10):1006–10.
21. Cämmerer B, Jalyschko W, Kroh LW. Intact Carbohydrate Structures as Part of the Melanoidin Skeleton. *J Agric Food Chem.* 2002 Mar 1;50(7):2083–7.
22. Greenwald S. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol.* 2007 Jan 2;211(2):157–72.
23. ChenCyu,ZhangJQ,LiL,GuoMmiao,HeYfan,DongYmao,etal. Advanced Glycation End Products in the Skin: Molecular Mechanisms, Methods of Measurement, and Inhibitory Pathways. *Front Med (Lausanne).* 2022 May 11;9.
24. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziolkiewicz M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells.* 2022 Apr 12;11(8):1312.
25. Avery NC, Bailey AJ. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathologie Biologie.* 2006 Sep;54(7):387–95.
26. Rojas A, Romay S, González D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res.* 2000;86(3):E50–4.
27. Muller M, Trocme C, Lardy B, Morel F, Halimi S, Benhamou P. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med.* 2008;25:419–426.
28. Yang C, Zhu P, Yan L, Chen L, Meng R, Lao G. Dynamic changes in matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 levels during wound healing in diabetic rats. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2009;99:489–496.
29. Argyropoulos A, Robichaud P, Balimunkwe R, Fisher G, Hammerberg C, Yan Y, et al. Alterations of Dermal Connective Tissue Collagen in Diabetes: Molecular Basis of Aged-Appearing Skin. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153806.
30. Pigeon H, Zucchi H, Ricois S, Bastien P, Asselineau D. UVA Exposure Combined with Glycation of the Dermis Are Two Catalysts for Skin Aging and Promotes a Favorable Environment to the Appearance of Elastosis. *J Aging Res.* 2021 Oct 26;2021:1–13.
31. Kang Y, Zheng C, Ye J, Song F, Wang X, Liu Y, et al. Effects of advanced glycation end products on neutrophil migration and aggregation in diabetic wounds. *Aging.* 2021 Apr 30;13(8):12143–59.
32. Cui Q, Du H, Ma Y, Wang T, Zhu H, Zhu L, et al. Matrine inhibits advanced glycation end products-induced macrophage M1 polarization by reducing DNMT3a/b-mediated DNA methylation of GPX1 promoter. *Eur J Pharmacol.* 2022 Jul;926:175039.
33. Zhang F, Banker G, Liu X, Suwanabol PA, Lengfeld J, Yamanouchi D, et al. The Novel Function of Advanced Glycation End Products in Regulation of MMP-9 Production. *Journal of Surgical Research.* 2011 Dec;171(2):871–6.
34. Verzijl N, DeGroot J, Zaken C Ben, Braun-Benjamin O, Maroudas A, Bank RA, et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: A possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jan;46(1):114–23.
35. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular Dysfunction in the Diabetic Fibroblast. *Am J Pathol.* 2003 Jan;162(1):303–12.
36. Li Q, Liang S, Lai Q, Shen L, Zhang Y, Guo R. 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 Aug 24;22(5):1212.
37. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes.* 2017 May;9(5):434–49.
38. Cao C, Xiao Z, Wu Y, Ge C. Diet and Skin Aging—From the Perspective of Food Nutrition. *Nutrients.* 2020 Mar 24;12(3):870.
39. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1969 Aug;36(5):838–43.
40. Rhee SY, Kim YS. The Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Vascular Complications. *Diabetes Metab J.* 2018;42(3):188.
41. Vlassara H, Bucala R. Recent Progress in Advanced Glycation and Diabetic Vascular Disease: Role of Advanced Glycation End Product Receptors. *Diabetes.* 1996 Jul 1;45(Supplement_3):S65–6.
42. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes— 2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S20–42.
43. Tiwari A, Kumar Singh R, Satone PD, Meshram RJ. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2023 Oct 26;
44. Dujic T, Causevic A, Bego T, Malenica M, Velija-Asimi Z, Pearson ER, et al. Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2016 Apr 24;33(4):511–4.
45. Pavlo Petakh, Kamyshna I, Kamyshnyi A. Effects of metformin on the gut microbiota: A systematic review. *Mol Metab.* 2023 Nov;77:101805.

46. Anwar S, Khan S, Almatroudi A, Khan AA, Alsahli MA, Almatroodi SA, et al. A review on mechanism of inhibition of advanced glycation end products formation by plant derived polyphenolic compounds. *Mol Biol Rep.* 2021 Jan 3;48(1):787–805.
47. Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *J Sci Food Agric.* 2020 Mar 15;100(4):1392–404.
48. Markiewicz E, Jerome J, Mammone T, Idowu OC. Anti-Glycation and Anti- Aging Properties of Resveratrol Derivatives in the in-vitro 3D Models of Human Skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022 May;Volume 15:911–27.
49. Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Ferulic Acid: Therapeutic Potential Through Its Antioxidant Property. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;40(2):92–100.
50. Liu J li, He Y lin, Wang S, He Y, Wang W yu, Li Q jiu, et al. Ferulic acid inhibits advanced glycation end products (AGEs) formation and mitigates the AGEs-induced inflammatory response in HUVEC cells. *J Funct Foods.* 2018 Sep;48:19–26.
51. Wang H, Sun X, Zhang N, Ji Z, Ma Z, Fu Q, et al. Ferulic acid attenuates diabetes-induced cognitive impairment in rats via regulation of PTP1B and insulin signaling pathway. *Physiol Behav.* 2017 Dec;182:93–100.
52. Hewlings S, Kalman D. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods.* 2017 Oct 22;6(10):92.
53. Ahmed OAA, El-Bassossy HM, Azhar AS, Tarkhan MM, El-Mas MM. Interference with AGEs formation and AGEs-induced vascular injury mediates curcumin vascular protection in metabolic syndrome. *Sci Rep.* 2020 Jan 15;10(1):315.
54. Jensen HD, Krogfelt KA, Cornett C, Hansen SH, Christensen SB. Hydrophilic Carboxylic Acids and Iridoid Glycosides in the Juice of American and European Cranberries (*Vaccinium macrocarpon* and *V. oxycoccos*), Lingonberries (*V. vitis-idaea*), and Blueberries (*V. myrtillus*). *J Agric Food Chem.* 2002 Nov 1;50(23):6871–4.
55. Przybylska D, Kucharska AZ, Sozański T. A Review on Bioactive Iridoids in Edible Fruits – from Garden to Food and Pharmaceutical Products. *Food Reviews International.* 2023 Oct 3;39(9):6447–77.
56. Ancillotti C, Ciofi L, Rossini D, Chiuminatto U, Stahl-Zeng J, Orlandini S, et al. Liquid chromatographic/electrospray ionization quadrupole/time of flight tandem mass spectrometric study of polyphenolic composition of different *Vaccinium* berry species and their comparative evaluation. *Anal Bioanal Chem.* 2017 Feb 15;409(5):1347–68.
57. Visioli F, Poli A, Gall C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev.* 2002 Jan 30;22(1):65–75.
58. West BJ, Deng S, Uwaya A, Isami F, Abe Y, Yamagishi S ichi, et al. Iridoids are natural glycation inhibitors. *Glycoconj J.* 2016 Aug 15;33(4):671–81.
59. Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Bar Dayan Y, Dolev E, Kerem Z, et al. Olive Leaf Extract as a Hypoglycemic Agent in Both Human Diabetic Subjects and in Rats. *J Med Food.* 2012 Jul;15(7):605–10.
60. Murali M, Thampy A, Anandan S, Aiyaz M, Shilpa N, Singh SB, et al. Competent antioxidant and antiglycation properties of zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) phyto-fabricated from aqueous leaf extract of *Boerhaavia erecta* L. *Environmental Science and Pollution Research.* 2023 Mar 16;30(19):56731–42.
61. Sampath C, Rashid MR, Sang S, Ahmedna M. Green tea epigallocatechin 3- gallate alleviates hyperglycemia and reduces advanced glycation end products via nrf2 pathway in mice with high fat diet-induced obesity. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017 Mar;87:73–81.
62. Kreindl C, Soto-Alarcón SA, Hidalgo M, Riveros AL, Añazco C, Pulgar R, et al. Selenium Compounds Affect Differently the Cytoplasmic Thiol/Disulfide State in Dermic Fibroblasts and Improve Cell Migration by Interacting with the Extracellular Matrix. *Antioxidants.* 2024 Jan 26;13(2):159.