



Rôle de la glycation des protéines dans les complications et la thérapie du diabète: revue bibliographique

Eugénie ANAGO^{1,2*}, Guilphados DJOGBEDE¹, Ezéchiel Mahougnon Salomon FIOGBE¹, Gaétan Augustin Julien SEGBO¹ et Dèwanou Casimir AKPOVI¹

¹ *Laboratoire de Recherche en Biologie Appliquée (LARBA), Ecole Polytechnique d'Abomey-Calavi, Université d'Abomey-Calavi, B.P. 2009 Cotonou, Bénin.*

² *Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire (LBBM), Faculté des Sciences et Techniques, Université d'Abomey-Calavi, 03 B.P. 0420, Cotonou, Bénin.*

* *Auteur correspondant ; E-mail : anagocina@gmail.com; Tél : +229 97136129.*

Received: 01-06-2022

Accepted: 16-12-2022

Published: 31-12-2022

RESUME

La fixation d'un ose, fréquemment le glucose, sur les protéines est une réaction biochimique courante entraînant la formation des produits avancés de la glycation (en anglais Advanced Glycation Endproducts, AGEs). L'hyperglycémie permanente observée pendant le diabète, provoque une élévation du taux de glycation des protéines, avec pour conséquence une altération de leurs fonctions. Plusieurs auteurs ont montré le lien entre l'accumulation des AGEs dans différents organes et les complications microvasculaires et macrovasculaires observées lors du diabète. D'autres travaux ont montré que ces complications diabétiques et plusieurs autres maladies métaboliques découlent d'une série de processus délétères initiée par les AGEs. Il s'agit de l'inflammation par le biais des récepteurs, les modifications conformationnelles des macromolécules aboutissant à des accumulations d'agrégats et à une réponse immunitaire médiée par l'immunogénicité des AGEs. Les principales approches thérapeutiques pour le traitement du diabète impliquent l'administration d'insuline, l'inhibition des enzymes de digestion des polysaccharides (alpha-amylase et alpha-glucosidase) et les inhibiteurs de la glycation. Plusieurs travaux ont prouvé qu'un nombre important de plantes, herbes aromatiques et épices possèdent des propriétés antiglycatives très intéressantes et pourront être envisagées pour élargir la gamme des molécules thérapeutiques.

© 2022 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés : Diabète ; AGEs ; glycation des protéines ; plantes à propriétés antiglycatives.

Role of protein glycation in diabetes complications and treatment: bibliographical review

ABSTRACT

The binding of a monosaccharide, frequently glucose, to proteins is a common biochemical reaction leading to the formation of advanced glycation end products (AGEs). The permanent hyperglycaemia observed during diabetes induces an increase in the glycation rate of proteins, with the consequent alteration of their functions. Several authors have demonstrated the link between the accumulation of AGEs in different organs and the microvascular and macrovascular complications observed in diabetes. Other work has shown that these

diabetic complications and several other metabolic diseases stem from a series of deleterious processes initiated by AGEs. This is inflammation through receptors, conformational changes of macromolecules leading to accumulations of aggregates and an immune response mediated by the immunogenicity of AGEs. The main therapeutic approaches for the treatment of diabetes involve insulin administration, inhibition of polysaccharide digestion enzymes (alpha-amylase and alpha-glucosidase) and glycation inhibitors. Several works have proven that a large number of plants, aromatic herbs and spices have very interesting antiglycative properties and could be considered to expand the range of therapeutic molecules.

© 2022 *International Formulae Group. All rights reserved.*

Keywords: Diabetes; AGEs; proteins glycation; plants with antiglycative properties.

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique due à l'insuffisance de la sécrétion d'insuline ou de la résistance à l'action de l'insuline. L'hyperglycémie due au diabète entraîne une élévation du taux de glycation de protéines plasmatiques comme l'albumine mais également de protéines non plasmatiques dont l'hémoglobine. La recherche de nouvelles molécules dans le traitement du diabète est toujours d'actualité à cause de la progression de cette maladie sur tous les continents. On estime qu'en 2030, 438 millions d'individus seront affectés par cette pathologie (Shaw et al., 2010). Alors que la fréquence du diabète tend à se stabiliser dans les pays développés, on assiste à un rapide accroissement du nombre de diabétiques dans les pays émergents et ceux en voie de développement. De plus, dans les pays à revenus modestes caractérisés par des infrastructures sanitaires insuffisants et peu performants, le diabète est associé à une morbidité et une mortalité significative. Ainsi plus de 80% de la mortalité due au diabète survient dans ces pays (Mathers et al., 2006). Au cours du diabète, la pathogenèse sévère provoque des complications microvasculaires dont la néphropathie, la rétinopathie, la neuropathie et macrovasculaires telles que les maladies cardiovasculaires, les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux (Stirban et al., 2013 ; Chawla et al., 2017). En cas d'hyperglycémie, l'activation de différents mécanismes de signalisation tels que la voie accrue des polyols, la formation de produits de glycation avancée, l'activation de la

protéine kinase C et la voie de l'hexosamine conduisent à la surexpression des espèces réactives de l'oxygène provoquant ainsi la pathogenèse des complications diabétiques (Goh et Cooper, 2008).

L'évolution constante de la compréhension de ces changements biochimiques permet d'expérimenter diverses molécules pour une meilleure approche thérapeutique des complications du diabète. L'interaction entre le glucose et les macromolécules biologiques telles que les protéines, génère la formation des produits de glycation avancée, en anglais « Advanced Glycation Endproducts, AGE ». Si ces composés sont évoqués dans des pathologies diverses, il a été démontré qu'ils jouent également un rôle central dans le développement du diabète (Daroux et al., 2010; Chelilli et al., 2013). Ainsi ces dernières années, des molécules à effet antiglycation ont été explorées dans la thérapeutique antidiabétique. L'aminoguanidine demeure la molécule de référence lors des expérimentations sur l'inhibition de la glycation malgré la non-autorisation pour sa mise sur le marché due à ses effets secondaires gênants tels que les troubles gastro-intestinaux, l'anémie et la production d'anticorps anti-neutrophiles entre autres (Brownlee, et al., 1986; Goh et Cooper, 2008). De manière similaire aux molécules de synthèse, certaines substances naturelles à activité antidiabétique possèdent des modes d'actions variés. Plusieurs auteurs ont montré que les plantes médicinales recèlent en leur sein de molécules agissant de manière synergique sur différents

processus conduisant à la baisse de la glycémie (Sultana et al., 2009; Singh et al., 2014; Nunthanawanich et al., 2016) .

Cette revue bibliographique avait pour objectif de donner un aperçu sur les compréhensions actuelles des mécanismes cellulaires et moléculaires de la glycation des protéines qui sont à la base de diverses maladies métaboliques dont le diabète et ses complications chroniques. Les stratégies thérapeutiques impliquant l'inhibition de la glycation et les possibles mécanismes d'action qui y sont associée sont documentés. L'accent est mis sur les plantes à action antidiabétique ainsi que les molécules naturelles d'intérêt dans la recherche de nouvelles approches thérapeutiques.

ORIGINE DES PRODUITS DE GLYCIATION AVANCEE

Le processus de glycation des protéines est une réaction non enzymatique de fixation de résidus glucidiques sur diverses protéines mais également sur les lipoprotéines et les lipides. Cette réaction dite de Maillard se déroule en trois étapes et débute par la formation de bases de Schiff (Figure 1).

Un résidu d'acide aminé de la protéine (cystéine, lysine, histidine, arginine) ou le groupement amine N-terminal se lie à la fonction aldéhyde du glucose et il se forme de façon rapide une base instable dite de Schiff. Il s'en suit, par un réarrangement d'Amadori, la production de dérivés protéiques intermédiaires, produits de glycation dits précoces ou fructosamines. La dernière étape de la glycation est caractérisée par une accumulation lente et irréversible de composés appelés produits de glycation avancée. Ces derniers résultent de réarrangements intramoléculaires, de transfert d'hydrogène et d'oxydation des produits de la réaction de Maillard. Si les deux premières étapes impliquent une réversibilité potentielle en fonction du niveau de la glycémie du patient, la troisième étape et la formation des produits avancés de glycation ne sont pas affectées par

un meilleur contrôle glycémique (Lyons et al., 1985). Les produits terminaux de glycation ont une demi-vie plus longue et se caractérisent par leur pigmentation brune, leur fluorescence et leur implication dans la formation de liaisons entre protéines (Frye et al., 1998; Miyawaki et al., 1999; Yan et al., 2010). Il faut noter que les AGE proviennent également de la glycosylation enzymatique qui survient au stade posttraductionnel et est nécessaire à la conformation dans l'espace ainsi qu'à la fonction des glycoprotéines. En plus de ces sources endogènes, les AGE proviennent également de source exogène par l'apport alimentaire. Outre le glucose, d'autres oses ou leurs dérivés tels que le galactose, le fructose, le ribose ou l'acide ascorbique sont susceptibles de participer à la glycation des protéines. Les α -oxoaldéhydes très réactifs comme le méthylglyoxal et le 3-désoxyglucosone sont également des précurseurs importants des AGE *in vivo* (Frye et al., 1998; Nigro et al., 2019). Plusieurs auteurs ont rapporté l'implication des AGE dans la survenue de diverses pathologies telles que la dysfonction érectile, le vieillissement, les néphropathies ainsi que les complications liées au diabète (Daroux et al., 2010; Gkogkolou et al., 2012).

DOMMAGES METABOLIQUES LIES AUX PRODUITS DE GLYCIATION AVANCEE

Modification fonctionnelles des macromolécules dues à la glycation

Les conséquences fonctionnelles de la glycation sur les protéines sont nombreuses. Elles affectent préférentiellement les protéines directement exposées au glucose sanguin, certaines protéines circulantes (principalement l'hémoglobine, les immunoglobulines, l'insuline et l'albumine) ou à durée de vie longue (myéline, tubuline, fibrinogène) ainsi que les protéines de la matrice extracellulaire (Goh et Cooper, 2008). La glycation de l'hémoglobine augmente la viscosité sanguine et inhibe le relargage de l'oxygène (Shariq et

al., 2016). Les immunoglobulines comme les IgG et les IgM sont également touchées puisque la glycation altère leur activité rendant les diabétiques plus exposés aux infections (Pampati et al., 2011). Par ailleurs, chez le diabétique, la glycation des lipoprotéines altère leurs fonctions de transport du cholestérol et d'élimination des triglycérides (Younis et al., 2009). Les protéines du cytosquelette impliquées dans des processus cellulaires clés tels que la division cellulaire, les protéines intracellulaires comme les enzymes et les facteurs de croissance peuvent être également les cibles de la glycation. Ainsi, la glycation du facteur de croissance fibroblastique basique (bFGF) réduit son effet chimiotactique vis-à-vis des cellules endothéliales, diminuant ainsi son effet angiogénique (Facchiano et al., 2002). La fonction du complexe ubiquitine-protéasome et du système protéolytique lysosomal est perturbée suite à leur glycation (Uchiki et al., 2012). Au niveau de la matrice extracellulaire, les protéines telles que le collagène, la laminine, l'élastine et la vitronectine sont facilement sujettes à la glycation du fait de leur faible taux de renouvellement. Il en résulte une réticulation excessive par rapport au niveau physiologique basal, ce qui va perturber la flexibilité de ces protéines matricielles en les rendant rigides (Avery et al., 2006; Smit et al., 2004). De plus, l'échec de la régénération des axones est directement lié à la glycation de la laminine et de la fibronectine, deux protéines importantes impliquées dans la formation des neurones (Duran-Jimenez, 2009). Il faut noter que la glycation de la laminine a lieu préférentiellement au niveau de résidus de lysine ou d'arginine (Murdaugh et al., 2009). En effet, la glycation affecte l'activité des protéines enzymatiques par des altérations liées à la présence de résidus cystéine, lysine ou histidine au voisinage d'un site actif ou par des modifications conformationnelles liées à la réticulation des protéines modifiées. Par ailleurs, les cellules sanguines sont également touchées par les phénomènes de glycation, que

cela soit les plaquettes (thrombocytes) ou les érythrocytes. Par exemple, la formation d'AGEs à la surface des hématies semble induire une diminution de l'élasticité et de la fluidité de leur membrane (Turpin et al., 2020). A partir de la formation des AGEs, découle une série de processus délétères, tels que l'inflammation par le biais des récepteurs, le stress oxydant, des modifications conformationnelles aboutissant à des accumulations d'agrégats et une réponse immunitaire liée à l'immunogénicité des AGEs (Rondeau et Bourdon, 2011). Les phénomènes de glycation conduisent de façon irréversible à une cascade de réactions aboutissant plus ou moins directement à de nombreuses pathologies et complications métaboliques.

Rôle des récepteurs des produits de glycation avancée dans les dommages métaboliques

Le récepteur des AGEs le plus décrit et le mieux caractérisé est le RAGE. Il s'agit d'une molécule transmembranaire de 45 KD composée de 404 acides aminés appartenant à la super famille des immunoglobulines (Yan et al., 2010). Il est présent sur de nombreux types cellulaires : monocytes, macrophages, lymphocytes, hépatocytes, cellules musculaires lisses, cellules glomérulaires et cellules nerveuses (Chappey et al., 2003; Bowker et al., 2010). La liaison des AGEs au RAGE initie une série de signaux cellulaires en cascade débutant par la formation d'espèces réactives de l'oxygène ou ROS, induisant ainsi un stress oxydatif (Schmidt et al., 1996). Ce stress s'accompagne de signaux cellulaires impliquant la production de protéines kinases activatrices de la mitose « Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK », ainsi que du facteur de transcription nucléaire kappa B (NF- κ B) qui permet l'activation de différents gènes impliqués dans l'inflammation comme les cytokines pro-inflammatoires (IL-1a, IL-6 et TNF-a), ou impliqués dans l'adhésion cellulaire (VCAM-1), la vasoconstriction (endothéline- ou la coagulation

(thrombomoduline) (Lander et al., 1997; Yan et al., 2010) .

Les produits de glycation avancée extracellulaires peuvent également se lier à des récepteurs membranaires et induire des réponses cellulaires très diverses. Plusieurs récepteurs des produits de glycation avancée impliqués dans l'activation cellulaire ont été caractérisés. Les produits de glycation avancée peuvent se fixer sur le récepteur de macrophages dits éboueurs « Macrophage Scavenger Receptor, MSR de classe A ou récepteur MSR-A » (Hamada et al., 1996). Pour être éliminés, les AGEs se fixent sur le récepteur CD36 de la famille des MRS-B qui fait office de récepteur pour le cholestérol LDL (Ohgami et al., 2001). Un autre récepteur, AGE-R2 est également un substrat de la protéine kinase C (80K-H) (Hamada et al., 1996). La galectine-3, une protéine dont la partie C-terminale présente un motif fortement conservé de reconnaissance des oses, similaire à AGE-R3, se comporte également comme un récepteur des produits de glycation avancée (Pugliese et al., 2000).

RELATIONS ENTRE LA GLYCATION ET LE DIABETE

Les AGEs et les complications du diabète

Les AGEs sont impliqués dans le développement et la progression des complications liés aux diabètes de type 1 et 2. En effet, dans les différents organes affectés par les complications diabétiques tels que le rein, on note une accumulation des AGEs (Daroux et al., 2010; Singh et al., 2014). Les AGEs, qui sont dans la plupart des cas la conséquence d'une hyperglycémie, vont non seulement directement favoriser un stress oxydant et une réponse inflammatoire, mais également indirectement renforcer une insulino-résistance ou inhiber une insulino-sécrétion et ainsi aggraver l'hyperglycémie d'origine (Singh et al., 2014). Ainsi, avec les AGEs débute une sorte de « cercle vicieux » où les différents processus altératifs vont s'entretenir et s'aggraver avec le temps,

débouchant sur des complications chroniques. La rétinopathie est une complication fréquente du diabète. Elle survient lorsque les protéines oculaires sont affectées par la glycation. Les AGE qui en résultent s'accumulent dans la lentille et la rétine et finissent par affecter la vision (Daroux et al., 2010). Des travaux ont montré le développement d'une rétinopathie caractérisée par plusieurs facteurs dont la prolifération des cellules endothéliales chez des rats auxquels la streptozotocine a été administrée. En effet, l'accumulation des AGE dans les vaisseaux sanguins de la rétine conduisent à un dysfonctionnement vasculaire qui commence par une perméabilité accrue des cellules endothéliales. Divers facteurs comme l'accumulation des AGE, la sécrétion de cytokines et de chimokines pro-inflammatoires, les facteurs de croissance et le stress oxydatif peuvent induire le dysfonctionnement des cellules endothéliales rétinienne observé au cours de la rétinopathie due au diabète (Sharma et al., 2012; Gui et al., 2020). Parmi les complications liées au diabète on note également la néphropathie. Dans la genèse de cette pathologie, l'interaction entre les produits de glycation avancée et leurs récepteurs dénommés RAGE joue un rôle déterminant. Des travaux ont démontré que l'activation de voies de signalisations cellulaires résulte de cette interaction avec les récepteurs. Ceci entraîne la sécrétion de cytokines qui vont provoquer des différenciations cellulaires inappropriées ainsi que la surexpression de certaines protéines (Singh et al., 2014). Par ailleurs l'accumulation des AGE provoque des altérations de l'endothélium et aboutit au dysfonctionnement rénal (Choudhuri et al., 2013; Singh et al., 2014). Somme toute, l'altération des cellules endothéliales constitue un facteur toujours présent dans les différentes pathologies répertoriées comme complications du diabète. La liaison des produits de glycation avancée à leur récepteur est également mise en cause dans la micro angiopathie des nerfs périphériques. En effet, le dysfonctionnement de

l'endothélium vasculaire lors du diabète est considéré comme un facteur initial dans la pathogenèse de la micro- et macro angiopathie diabétique (Choudhuri et al., 2013). La dysfonction endothéliale liée au diabète est caractérisée par des modifications de la vasorégulation, des niveaux accrus de stress oxydatif, une inflammation et l'altération du rôle de barrière de l'endothélium (Chilelli et al., 2013).

Molécules à propriétés antiglycatives

Les travaux de recherche ont permis de mettre en évidence des composés synthétiques et naturels capables de baisser le taux d'AGE dans l'organisme. La thérapie anti-AGE intervient à plusieurs niveaux pour contrecarrer l'action de ces composés toxiques pour l'organisme dans la physiopathologie du diabète et d'autres maladies liées à la glycation des protéines. L'acide ascorbique, l'aspirine, la metformine et d'autres molécules peuvent empêcher la réaction de fixation des résidus osidiques sur les protéines (Sadowska-Bartosz et Bartosz, 2015; Younus et Anwar, 2016). Les antagonistes du calcium, l'amlodipine, la kinétine et la quinine, provoquent le ralentissement ou l'inhibition de la formation des AGE grâce à leur capacité à capter les radicaux libres (Younus et Anwar, 2016). D'autres composés se distinguent par leurs propriétés à piéger à la fois les composés dicarbonyls réactifs, produits intermédiaires dans la formation des AGEs, ainsi que les radicaux libres. L'aminoguanidine, un dérivé de l'hydrazine, réagit avec les produits précoces de glycosylation en générant des composés inaptes à former les AGEs (Neves, 2013; Roorda, 2017). C'est la première molécule antiglycative à être impliquée dans les expérimentations humaines *in vivo*. Des effets secondaires tels que des troubles hépatiques, des problèmes digestifs ainsi que l'anémie ont conduit à l'interruption des études (Freedman et al., 1999). La pyridoxine, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine, la pentoxifylline, le 2,3-diaminophenazine et la

pénicillamine possèdent un mode d'action similaire à celui de l'aminoguanidine (Neves, 2013; Stirban et al., 2014; Sadowska-Bartosz et Bartosz, 2015). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de type 1 qui constituent des molécules très efficaces dans le traitement des néphropathies diabétiques, possèdent en plus de leurs effets hémodynamiques la capacité de réduire l'accumulation des produits de glycation avancée. Les propriétés antiglycatives de ces composés sont dues au piégeage des groupements carbonyles réactifs, à la diminution de la formation de radicaux libres liés aux groupements hydroxyles et au carbone ainsi que la chélation des ions métalliques (Sourris et al., 2009).

Les réticulations entre les AGEs et les molécules de protéines constituent une cause majeure dans la survenue des complications du diabète et de plusieurs autres pathologies. Par exemple, la capacité à séparer l'albumine du complexe albumine-AGE-collagène est attribuée à certains composés tels que le phénacylthiazolium bromide et l'alagébrium qui agissent après la formation des AGEs et leur réticulation avec les protéines (Younus et Anwar, 2016; Roorda, 2017). Par ailleurs, le resvératrol et la curcumine sont connus pour leur rôle protecteur de l'organisme contre les effets délétères des produits de glycation avancée déjà formés (Awasthi et al., 2016; Younus et Anwar, 2016).

Utilisation de plantes comme inhibiteurs de la glycation dans la thérapie du diabète

L'action antidiabétique de plusieurs extraits de plantes et de substances naturelles a été démontrée dans des expérimentations *in vivo* et *in vitro* (Chedi et al., 2017; Seri., 2017). Il est à noter que plusieurs de ces composés possèdent également des propriétés antioxydantes. La vitamine C étant l'antioxydant naturel par excellence, plusieurs expérimentations ont été réalisées et démontré ses capacités antiglycatives. Des

concentrations de l'ordre de micromolaires ont permis d'obtenir l'inhibition de la glycation avec le modèle expérimental albumine-glucose ou LDL-glucose (Safari et al., 2012; Fahezadeh et al., 2016; Gharib et al., 2016). Il est communément admis que si le stress oxydatif apparaît souvent comme un effet secondaire de la glycation, il est aussi capable d'accélérer la formation des AGE. Ceci entraîne une sorte de cercle vicieux, car la production de radicaux libres augmente avec la concentration en protéines glyquées. Ces radicaux libres conduisent, entre autres, à l'oxydation des groupes thiols et à la peroxydation des lipides. Ceci impacte directement la structure et la fonction de macromolécules biologiques. Dans ce contexte, les composés susceptibles de diminuer le niveau d'oxydation du fait de leurs capacités antioxydantes ont connu une attention particulière dans la recherche de molécules antiglycatives (Safari et al., 2012 ; Nunthanawanich et al., 2016). De ce fait, les flavonoïdes, composés polyphénoliques à fortes propriétés antioxydantes font l'objet de beaucoup d'intérêt pour leur activité antidiabétique. Des travaux ont révélé les activités antidiabétique et antioxydante de plusieurs plantes : *Allium cepa*, *Illicium religiosum*, *Fagopyrum esculentum* ainsi que *Origanum officinalis* (Younus et Anwar, 2016). Par ailleurs, plusieurs études ont montré une forte corrélation entre le taux de composés phénoliques et l'activité inhibitrice de la glycation de nombreuses plantes médicinales et herbes aromatiques dont les propriétés antidiabétiques ont été rapportées par les données ethno-pharmacologiques. Les travaux de Seri (2009) avec les extraits hydroéthanoliques de *Bunium persicum* ont révélé leur action inhibitrice, *in vitro*, sur la glycation, l'oxydation et l'agrégation de l'albumine sérique bovine. Ces propriétés sont attribuées à la teneur élevée en polyphénols de cette plante médicinale de la pharmacopée iranienne (Seri et al., 2009). En effet, plusieurs autres auteurs ont rapporté une corrélation

entre la teneur en polyphénols et la capacité d'inhibition de la glycation de diverses protéines par les espèces végétales à action antiglycative. Starowicz a montré une bonne corrélation entre la teneur en polyphénols totaux de plusieurs herbes et épices culinaires et leur capacité à inhiber la glycation de l'albumine sérique bovine par le glucose et le méthylglyoxal (Starowicz et al., 2019). Quant à l'extrait de *Empetrum nigrum*, son action antiglycative est associée à des propriétés antiradicalaires notamment en piégeant les radicaux libres (Harris et al., 2014). La capacité des extraits méthanoliques de *Calendula officinalis* et de *Juglans regia* à inhiber la glycation de l'albumine sérique bovine *in vitro* est comparable à celle de l'aminoguanidine utilisée comme molécule de référence (Younus et Anwar., 2016). Jang (2010) a montré que les extraits d'acétate d'éthyl d'*Erigeron annuus* inhibent la glycation de l'albumine sérique bovine et préviennent les atteintes oculaires du diabète en luttant contre l'opacification de la lentille. Des expérimentations antiglycatives *in vitro*, sur plusieurs espèces du genre *Ocimum* ont montré que les inflorescences et les fruits d'*Ocimum gratissimum* réduisent de plus de 70% la formation des produits de glycation avancée. *Ocimum kilimandscharicum*, riche en camphre et en eucalyptol, a montré une moindre efficacité autour de 40% d'inhibition tandis que l'espèce *tenuiflorum* n'est presque pas active (Singh et al., 2016). Selon cet auteur, les propriétés antiglycatives d'*O. gratissimum* sont dues à son principal métabolite secondaire, l'eugénol. Des études *in vivo* sur des souris ont permis de déterminer la concentration requise pour l'inhibition de 50% des produits de glycation (IC50) qui est de 10 mM pour l'eugénol et de 1mM pour l'aminoguanidine qui a servi de molécule de référence (Singh et al., 2016). Sultana et al. (2009) ont rapporté l'inhibition de la glycation par les extraits éthanoliques du henné (*Lansonia inermis*) dans une expérimentation *in vitro*, avec le glucose et l'albumine sérique

bovine. Cette activité est due à l'acide gallique dont les propriétés antioxydantes sont connues et au Lawsonone un nouveau composé isolé de cette plante, qui diminue la formation des produits de glycation avancée de 66,98 et 79,10% respectivement. Faezizadeh et al. (2016) rapportent des taux d'inhibition de la glycation de l'albumine de 85.10%, 53.10% et 38.13% respectivement par des extraits hydroéthanoliques de *Echium italicum L.*, *Anchusa arvensis L.* et *Trichodesma incanum*, trois plantes appartenant à la famille des *Boraginaceae*. Ces mêmes extraits de plante inhibent également la glycation de l'hémoglobine et de la cristalline oculaire, l'extrait de *Echium italicum* présentant la plus forte inhibition (Faezizadeh et al. 2016).

La médecine populaire a toujours attribué à certains aliments des propriétés curatives. La sinigrine, un composé phytochimique alimentaire généralement retrouvé dans les crucifères possède plusieurs propriétés thérapeutiques telles que l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales, la différenciation des adipocytes, des propriétés antioxydantes et la baisse du taux des triglycérides (Awasthi., 2016). Dans une étude *in vitro* réalisée sur l'albumine sérique bovine et le cristallin oculaire, cet auteur a montré que la sinigrine empêche, à la fois, la formation des produits d'Amadori et des produits de glycation avancée (Awasthi., 2016). L'étude de la liaison de la sinigrine à l'albumine a révélé une forte interaction comparable à celle d'autres molécules naturelles telles que la quercétine, l'apigénine et la curcumine utilisées comme références. (Awasthi., 2016). Les travaux de Ramkissoon et al. (2016) ont porté sur les propriétés antiglycatives de dix épices et herbes aromatiques couramment utilisés à l'île Maurice, sur l'interaction du glucose et du fructose avec l'albumine bovine sérique. L'ail (*Allium sativum*), le gingembre, (*Zingiber officinale*), le thym (*Thymus vulgaris*), le persil (*Petroselinum crispum*), les feuilles de cari (*Murraya koenigii*), la menthe,

(*Mentha piperita*), le curcuma (*Curcuma longa*), l'oignon (*Allium cepa*), la ciboule (*Allium fistulosum*) et la coriandre (*Coriandrum sativum*) ont tous révélé des pourcentages d'inhibition de la glycation variant de 23.8% à 67.8% (Ramkissoon et al., 2016). Selon les auteurs, la forte teneur de ces diverses épices et herbes aromatiques en composés polyphénoliques, notamment les flavonoïdes, est à l'origine de leurs propriétés antioxydantes. Les résultats obtenus par ces auteurs permettent de justifier et de valoriser l'usage de ces plantes et épices culinaires comme source naturelle d'antioxydants (Ramkissoon et al., 2016). Sheikh et al. (2004) avaient déjà rapporté que la poudre d'ail inhibe jusqu'à 79,1%, la glycation de l'albumine. Des travaux similaires ont été réalisés par Dearlove et al. (2008) sur une vingtaine d'épices et d'herbes aromatiques acquis dans un supermarché à Athènes en Grèce et par Starowicz et al. (2019) sur quatorze échantillons collectés en Pologne et en Slovaquie. Parmi les épices et herbes utilisés par Dearlove et al. (2008), entre autres la sauge, la marjolaine, l'estragon, le romarin, ce sont le clou de girofle et la cannelle qui ont montré les plus fortes inhibitions de la glycation de l'albumine sérique bovine par le fructose. Les travaux de Starowicz et al. (2019) portant sur la glycation de l'albumine sérique bovine par le glucose ont montré que parmi les épices et herbes testées, le clou de girofle, l'origan et l'anis étoilé ont exercé les plus fortes inhibitions respectivement 88, 87 et 81%. L'aminoguanidine qui a servi de référence a exercé une inhibition de 92%. Lorsque la glycation a été induite par le méthylglyoxal, les pourcentages d'inhibition par l'anis étoilé, de la cannelle et du clou de girofle ont été respectivement de 88, 85 et 79% (Starowicz et al., 2019). La capacité des épices et herbes aromatiques à inhiber la formation des produits de glycation avancée serait due à leur forte teneur en polyphénols. En dehors des propriétés antioxydantes, le piégeage de

groupements carbonyles réactifs comme le méthylglyoxal est un des mécanismes d'action évoqués. Les travaux de Gutierrez (2012) sur les extraits méthanoliques de la marjolaine ont révélé des propriétés antiglycatives *in vitro* supérieures à celles de l'aminoguanidine avec les modèles expérimentaux BSA-glucose et BSA-méthylglyoxal. Cet auteur a montré que la marjolaine exerce *in vivo*, une protection contre l'oxydation et la glycation du cholestérol LDL, un amoindrissement des effets délétères du diabète sur le métabolisme rénal et la formation des produits de glycation avancée (Gutierrez, 2012).

Il n'est pas rare qu'une plante antidiabétique révèle plusieurs modes d'action. Thomson (2014) a rapporté que *Terminalia arjuna* stimule la sécrétion d'insuline, retarde la digestion des glucides par inhibition de deux enzymes-clés que sont l'alpha-glucosidase et l'alpha-amylase. Lee (2011) a évalué l'action de l'extrait méthanolique de *Terminalia chebula* sur la formation des produits de glycation, la réticulation de la cristalline de l'œil et le dysfonctionnement des cellules

endothéliales qui sont autant d'effet délétères du diabète. L'activité inhibitrice rapportée est attribuée à la présence de l'acide chébulique (Lee et al., 2011). Le genre *Terminalia* est mentionné dans la littérature pour ses effets antidiabétiques dans plusieurs parties du monde notamment en Asie et en Afrique (Nagappa et al., 2003; Rao et al., 2003 ; Ahmed et al., 2005 ; Alema et al., 2020). Les travaux de Pattabiraman (2011), menés sur des rats diabétiques ont révélé que les fruits de *Morinda tinctoria* possèdent un effet hypoglycémiant, régulent le statut antioxydant et améliorent le métabolisme des lipides (Pattabiraman et al., 2011). Au vu de la multitude de composés phytochimiques présents dans les extraits de plantes, les mécanismes d'action aboutissant à l'inhibition de la glycation sont variés. Le Tableau 1 montre un aperçu des expérimentations réalisées avec des extraits de plantes à propriétés antidiabétiques ainsi que des molécules synthétiques et naturelles d'intérêt dans la recherche de nouvelles approches thérapeutiques du diabète.

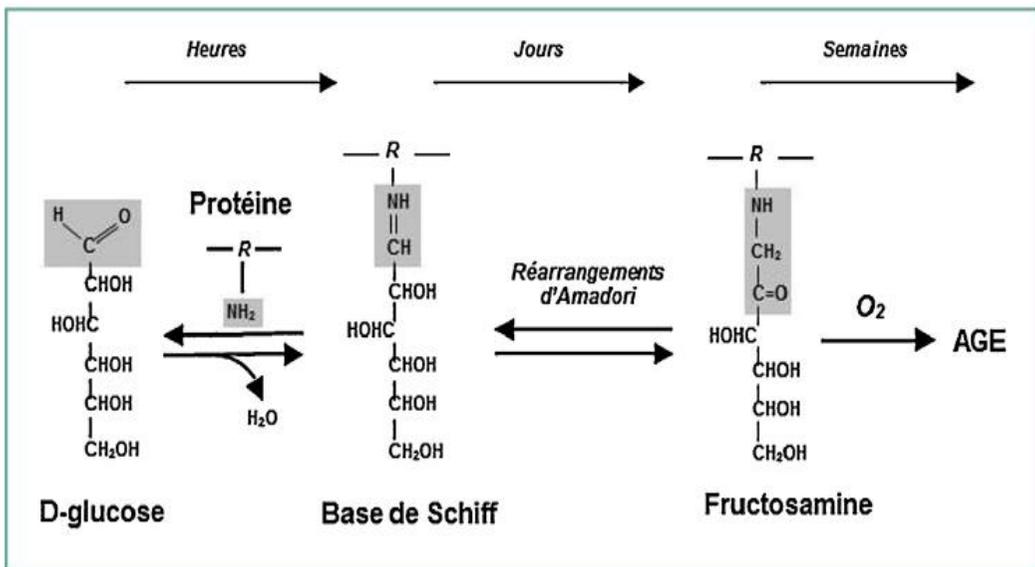


Figure 1 : Etapes de la glycation des protéines (Wautier et al., 2014).

Tableau 1 : Aperçu des expérimentations avec des molécules naturelles et synthétiques ainsi que d'extraits de plantes antidiabétiques.

Molécules ou espèces végétales	Types de molécules ou d'extraits	Propriétés mises en évidence	Types d'expérimentation	Auteurs et année de publication
Maltol	Molécule synthétique	Inhibition de la formation des AGEs	<i>In vitro</i>	(Kang et al., 2010)
Morinda tinctoria	Molécule Synthétique	Bloque la formation des feuilletés bêta, une des conséquences de la glycation sur la structure des protéines	<i>In vitro</i>	(Pattabiraman et al., 2011)
Vitamine C	Molécule Synthétique	Activités antioxydante et antiglycative	<i>In vitro</i>	(Safari et al., 2012)
Bunium persicum	Extraits hydroéthanoliques	Inhibition de la glycation, l'oxydation et l'agrégation de l'albumine sérique	<i>In vitro</i>	(Seri et al., 2017)
Acide caféique et acide chlorogénique	Composé synthétique	Inhibe la glycation de l'albumine sérique	<i>In vitro</i>	(Gugliucci et al., 2009)
Erigeron annuus	Extraits d'acétate d'éthyle	Inhibe la glycation de l'albumine sérique	<i>In vitro</i>	(Jang et al., 2010)
Eugénol	Molécule isolée de <i>Ocimum gratissimum</i>	Inhibition de la glycation de l'albumine sérique bovine (BSA)	<i>In vitro</i> et <i>in vivo</i>	(Singh et al., 2016)
Acide gallique et Lawsons	Molécules isolées d'extraits éthanoliques de <i>Lansonia inermis</i>	Réduit la formation des AGEs	<i>In vitro</i>	(Sultana et al., 2009)
Trichodesma incanum	Extraits hydroéthanoliques	Inhibition de la glycation de l'hémoglobine et de la cristalline oculaire	<i>In vitro</i>	(Faezizadeh et al., 2016)
Sinigrine	Molécule synthétique	Réduit la formation des produits d'Amadori et les produits de glycations avancés	<i>In vitro</i>	(Awasthi et al., 2016)
Ail (<i>Allium sativum</i>)	Extraits hydroéthanoliques	Inhibition de la glycation	<i>In vitro</i>	(Sheikh et al., 2004)
Marjolaine	Molécule isolée d'extraits méthanoliques <i>Origanum majorana</i>	Activité antiglycative	<i>In vitro</i>	(Perez Gutierrez et al., 2012)
Terminalia arjuna	Extraits aqueux	Réduit la formation de l'insuline glyquée	<i>In vivo</i>	(Thomson et al., 2014)
Acide chebulique	Molécule isole d'extraits méthanoliques de <i>Terminalia chebula</i>	Inhibe la formation des produits de glycation et la réticulation de la cristalline	<i>In vitro</i>	(Lee et al., 2011)
Moringa oleifera	Extraits aqueux	Réduit la glycation et l'oxydation de l'albumine sérique bovine.	<i>In vivo</i>	(Nunthanawanich et al., 2016)

Conclusion

La glycation des protéines est associée à plusieurs maladies métaboliques dont le diabète. Les mécanismes moléculaires qui sont à la base de ce phénomène ne sont pas totalement élucidés et continuent de préoccuper les chercheurs. L'accumulation des produits de glycation dans les différents organes a été reliée aux multiples complications observées lors du diabète. De ce fait, les molécules synthétiques et naturelles à propriétés antiglycatives continuent de faire l'objet d'études prometteuses. Il faut souligner l'intérêt particulier porté aux plantes à action antidiabétique car elles recèlent généralement de principes actifs possédant différents modes d'action. La pharmacopée africaine a certainement un rôle à jouer dans ce contexte global de recherches de nouvelles approches thérapeutiques du diabète et d'autres maladies métaboliques. Il existe une abondante littérature sur les propriétés hypoglycémiantes de plusieurs plantes à activités antidiabétiques notamment par des expérimentations animales. Des tests pour élucider le mode d'action de ces plantes dont les propriétés hypoglycémiantes ont été prouvées, constituent une étape importante dans la validation des données ethnopharmacologiques.

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

GD a été chargé de la recherche bibliographique. EA et EMSF ont fait la synthèse du traitement des données et de l'écriture de manuscrit. DCA et GAJS ont assuré la lecture suivie de la correction afin de lui garantir une qualité scientifique.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements sont adressés à tout le personnel du Laboratoire de Recherche en Biologie Appliquée (LARBA), Ecole Polytechnique d'Abomey-Calavi Université d'Abomey-Calavi, pour la collaboration.

REFERENCES

- Ahmed SM, Swamy VBM, Gopkumar RPD, Chandrashekhara VM. 2005. Antidiabetic activity of *Terminalia catappa* Linn. Leaf extracts in alloxan induced diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutic*, **4**: 36-39.
- Alema MN, Gomathi P, Gereziher GS, Tekulu GH, Hiben GM. 2020. Antidiabetic activity of extracts of *Terminalia brownie* fresen. Stem Bark in Mice. *Journal of Experimental Pharmacology*, **12**: 61-71. DOI: <http://doi.org/10.2147/JEP.S24026>
- Avery NC, Bailey AJ. 2006. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathologie Biologie*, **54**: 387-395. DOI: doi.org/10.1016/j.patbio.2006.07.005
- Awasthi S, Saraswathi NT. 2016. Sinigrin, a major glucosinolate from cruciferous vegetables restrains non enzymatic glycation of albumin. *International Journal of Biological Macromolecules*, **83**: 410-415. DOI: doi.org/10.1007/s11356-016-7304-y
- Bowker SL, 2009. Biochemical studies of Antidiabetic agents and cancers outcomes. PhD Thesis. University of Alberta, Alberta, P.05
- Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, Ulrich P, Cerami A. 1986. Aminoguanidine Prevents Diabetes-Induced Arterial Wall Protein Cross-Linking. *Science*, **232**: 1629-1632. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.3487117>
- Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. 2003. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur. J. Clin. Invest.*, **27**: 97-108. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.710624.x>
- Chawla D, Ashok KT, Meera S. 2017. Advanced glycation end products (AGEs)-mediated diabetic vascular complications. *Advances in Biochemistry & Applications in Medicine*.
- Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. 2013. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: A

- “glycooxidation-centric” point of view. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **23**: 913–919. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.004>
- Choudhuri S, Dutta D, Sen A, Chowdhury IH, Mitra B, Kanta L, Saha A, Bhadhuri G, Bhattacharya B. 2013. Role of N-ε-carboxy methyl lysine, advanced glycation end products and reactive oxygen species for the development of nonproliferative and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Mol. Vis.*, **14**. DOI: <http://www.molvis.org/molvis/v19/10>
- Daroux M, Prévost G, Maillard-Lefebvre H, Gaxatte C, D’Agati VD, Schmidt AM, Boulanger É. 2010. Advanced glycation end-products: Implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes Metab.*, **36**: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.06.005>
- Dearlove RP, Greenspan P, Hartle DK, Swanson RB, Hargrove JL. 2008. Inhibition of Protein Glycation by Extracts of Culinary Herbs and Spices. *J. Med. Food*, **11**: 275–281. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.536>
- Duran-Jimenez B, Darin D, Sarah M, Naila R, Charles H. S, Paul JT, David RT, Natalie JG. 2009. Advanced Glycation End Products in Extracellular Matrix Proteins Contribute to the Failure of Sensory Nerve Regeneration in Diabetes. *Diabetes*, **58**. DOI: 10.2337/db09-0320.
- Facchiano F, Alessandro L, Vincenzo F, Salvatore M, Cosmo R, Antonio F, Maurizio CC. 2002. Sugar-Induced Modification of Fibroblast Growth Factor 2 Reduces Its Angiogenic Activity *in Vivo*. *American Journal of Pathology*, **161**(2). DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64209-5
- Faezizadeh Z, Gharib A, Godarzee M. 2016. Effects of Some Boraginaceae Species Extracts on Albumin, Hemoglobin and Crystalline Glycation Reaction. *Indian J. Pharm. Sci.*, **78**. DOI: <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000143>
- Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K, Bain RP, Dippe S, Hershon K, Mooradian AD, Spinowitz BS. 1999. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (action II). *Control Clin Trials.*, **20**(5): 493–510. DOI: 10.1016/s0197-2456(99)00024-0.
- Frye EB, Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. 1998. Role of the Maillard Reaction in Aging of Tissue Proteins. *J. Biol. Chem.*, **273**: 18714–18719. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.30.18714>
- Gharib A, Godarzee M. 2016. Determination of secondary metabolites and antioxidant activity of some boraginaceae species growing in Iran. *Trop. J. Pharm. Res.*, **15**: 2459. DOI: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i11.22>
- Gkogkolou P, Böhm M. 2012. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol.*, **4**: 259–270. DOI: <https://doi.org/10.4161/derm.22028>
- Goh SY, Cooper ME. 2008. The Role of Advanced Glycation End Products in Progression and Complications of Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **93**: 1143–1152. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1817>
- Gugliucci A, Bastos DHM, Schulze J, Souza MFF. 2009. Caffeic and chlorogenic acids in *Ilex paraguariensis* extracts are the main inhibitors of AGE generation by methylglyoxal in model proteins. *Fitoterapia*, **80**: 339–344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.04.007>
- Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. 2020. Endothelial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Front. Endocrinol.*, **11**: 591. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00591>
- Hamada Y, Araki N, Koh N, Nakamura J, Horiuchi S, Hotta N. 1996. Rapid Formation of Advanced Glycation End Products by Intermediate Metabolites of Glycolytic Pathway and Polyol Pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **228**:

- 539–543. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1695>
- Harris CS, Cuerrier A, Lamont E, Haddad PS, Arnason JT, Bennett SAL, Johns T. 2014. Investigating Wild Berries as a Dietary Approach to Reducing the Formation of Advanced Glycation Endproducts: Chemical Correlates of In Vitro Antiglycation Activity. *Plant Foods Hum. Nutr.*, **69**: 71–77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-014-0403-3>
- Jang DS, Yoo NH, Kim NH, Lee YM, Kim CS, Kim J, Kim JH, Kim JS. 2010. 3,5-Di-O-caffeoyl-*epi*-quinic Acid from the Leaves and Stems of *Erigeron annuus* Inhibits Protein Glycation, Aldose Reductase, and Cataractogenesis. *Biol. Pharm. Bull.*, **33**: 329–333. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.33.329>
- Kang KS, Yamabe N, Kim HY, Yokozawa T. 2010. Role of maltol in advanced glycation end products and free radicals: in-vitro and in-vivo studies. *J. Pharm. Pharmacol.*, **60**: 445–452. DOI: <https://doi.org/10.1211/jpp.60.4.0006>
- Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, Hori O, Moss RA, Schmidt AM. 1997. Activation of the Receptor for Advanced Glycation End Products Triggers a p21 -dependent Mitogen-activated Protein Kinase Pathway Regulated by Oxidant Stress. *J. Biol. Chem.*, **272**: 17810–17814. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.28.17810>
- Lee HS, Cho H, Park KW, Kim IH, Kim JT, Nam MH, Lee KW. 2011. Inhibitory Effects of *Terminalia chebula* Extract on Glycation and Endothelial Cell Adhesion. *Planta Med.*, **77**: 1060–1067. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270748>
- Lyons TJ, Kennedy L. 1985. Non-enzymatic glycosylation of skin collagen in patients with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and limited joint mobility. *Diabetologia*, **28**: 2–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00276991>
- Mathers CD, Loncar D. 2006. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, **3**: e442. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Ban N, Ihara Y, Kubota A, Fujimoto S, Kajikawa M, Kuroe A, Tsuda K, Hashimoto H, Yamashita T, Jomori T, Tashiro F, Miyazaki JI, Seino Y. 1999. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **96**: 14843–14847. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.14843>
- Murdaugh LS, Dillon J, Gaillard ER. 2009. Modifications to the basement membrane protein laminin using glycolaldehyde and A2E: A model for aging in Bruch's membrane. *Experimental Eye Research*, **89**: 187–192. DOI: doi.org/10.1016/j.exer.2009.03.021
- Naggapa AN, Thakurdesai PA, Venkat Rao, Singh J. 2003. Antidiabetic activity of *Terminalia catappa* Linn fruits. *Journal of Ethnopharmacology*, **88**: 45-50.
- Neves D. 2013. Advanced glycation end-products: a common pathway in diabetes and age-related erectile dysfunction *Free Radical Research*, **47**(Sup1): 49–69. DOI: [10.3109/10715762.2013.821701](https://doi.org/10.3109/10715762.2013.821701)
- Nigro C, Alessia L, Francesca F, Immacolata Prevenzano, Antonella N, Paola M, Francesco B, Claudia M. 2019. Dicarbonyl Stress at the Crossroads of Healthy and Unhealthy Aging. *Cells*. DOI: [10.3390/cells8070749](https://doi.org/10.3390/cells8070749).
- Nunthanawanich P, Sompong W, Sirikwanpong S, Mäkynen K, Adisakwattana S, Dahlan W, Ngamukote S. 2016. *Moringa oleifera* aqueous leaf extract inhibits reducing monosaccharide-induced protein glycation and oxidation of bovine serum albumin. *SpringerPlus* **5**: 1098. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2759-3>
- Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M, Arai H, Kuniyasu A, Horiuchi S, Nakayama H. 2001. CD36, a Member of the Class B Scavenger Receptor Family, as a Receptor for Advanced Glycation End Products. *J. Biol. Chem.*, **276**: 3195–

3202. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M006545200>
- Pampati PK, Suravajjala S, Dain JA.2011. Monitoring Nonenzymatic Glycation of Human Immunoglobulin G by methylglyoxal and glyoxal: A spectroscopic study. *Anal Biochem.*, **408**(1): 59–63. DOI: 10.1016/j.ab.2010.08.038
- Pattabiraman K, Muthukumaran P .2011.Antidiabetic and Antioxidant Activity of Morinda tinctoria roxb Fruits Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats-Antidiabetic and Antioxidant Activity of *Morinda tinctoria roxb* Fruits Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats *Asian J. Pharm. Tech.*, **1**(2): 34-39.
- Perez Gutierrez RM. 2012. Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation by *Origanum majorana* L. *In Vitro* and in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/598638>
- Pugliese G, Pricci F, Leto G, Amadio L, Iacobini C, Romeo G, Lenti L, Sale P, Gradini R, Liu FT, Di Mario U. 2000. The diabetic milieu modulates the advanced glycation end product-receptor complex in the mesangium by inducing or upregulating galectin-3 expression. *Diabetes*, **49**: 1249–1257. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.7.1249>
- Rao BK, Renuka PS, Rajasekhar MD, Nagaraju N, Rao CA. 2003. Antidiabetic activity of Terminalia pallida fruit in alloxan induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **85**: 169-172. DOI: 10.1016/s0378-8741(02)00396-3
- Ramkissoon JS, Mahomoodally MF, Subratty AH, Ahmed N. 2016. Inhibition of glucose- and fructose-mediated protein glycation by infusions and ethanolic extracts of ten culinary herbs and spices. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, **6**: 492–500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.01.016>
- Rondeau P, Bourdon E.2011. The glycation of albumin: Structural and functional impacts. *Biochimie*, **93**: 645e658. DOI: 10.1016/j.biochi.2010.12.003
- Roorda M. 2017. Therapeutic interventions against accumulation of advanced glycation end products (AGEs). *Glycative Stress Res.* **4**(2): 132-143.
- Safari MR. Inhibitory Activity of Vitamin C on the Susceptibility of Albumin. 2012. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, **2**(1): 13-17.
- Schmidt AM, Osamu H, Rong C, Shi DY, Jerold B, Wautier JL, Satoshi O, Kuwabara K, Matsumoto M, Stern D.1996. A Novel Cellular Receptor for Advanced Glycation End Products *Diabetes*, **45**(3): S77-S80
- Seri A, Khorsand M, Rezaei Z, Hamed A, Takhshid MA .2009. Inhibitory Effect of Bunium Persicum Hydroalcoholic Extract on Glucose-Induced Albumin Glycation, Oxidation, and Aggregation In Vitro *Iran J Med Sci*, **42** (4).
- Shariq IS, Haseeb AK, Aishah E, Afshan M, Meena KS.2016. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Libertas Academica*, **11**: 95–104. DOI: 10.4137/BML.S38440.
- Sharma Y, Saxena S, Mishra A, Saxena A, Natu SM. 2012. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.*, **5**: 63–69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12177-013-9104-7>
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **87**: 4–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- Sheikh N, Safari MR, Kashani KM, Araghchian M, Zeraati F. 2004. Study on the effect of garlic on the in vitro albumin glycation reaction. *Acta Medica Iranica*, **42**(1):16-18; 2004.
- Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. 2014. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, **18**: 1. DOI: <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>

- Sing P, Ramesha HJ, Sachin BA, Garikapati, Arvind MK, Atul A, vitthal SD, Mahemud LS, Rakesh SJ, Ramanamurthy B, Mahesh JK, Hirekodathakallu VT, Ashok PG. 2016. Potential dual role of eugenol in inhibiting advanced glycation end products in diabetes: Proteomic and mechanistic insights. *Sci.Rep.*, **6**: 18798; DOI: 10.1038/srep 18798(2016)
- Smit AJ, Lutgers HL. 2004. The Clinical Relevance of Advanced Glycation Endproducts (AGE) and Recent Developments in Pharmaceuticals to Reduce AGE Accumulation. *Current Medicinal Chemistry*, **11**: 2767-2784. DOI: 10.2174/0929867043364342.
- Sourris KC, Harcourt BE, Forbes JM. 2009. A New Perspective on Therapeutic Inhibition of Advanced Glycation in Diabetic Microvascular Complications: Common Downstream Endpoints Achieved Through Disparate Therapeutic Approaches?. *Am J Nephrol*, **30**: 323–335. DOI: 10.1159/000226586
- Starowicz M, Zieliński H. 2019. Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation by High Antioxidant-Leveled Spices Commonly Used in European Cuisine. *Antioxidants*, **8**: 100. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8040100>
- Stirban A, Thomas G, Michael R. 2014. Vascular effects of advanced glycation end products: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism*, **3**: 94–108. DOI: 10.1016/j.molmet.2013.11.006
- Sultana N, Choudhary MI, Khan A. 2009. Protein glycation inhibitory activities of *Lawsonia inermis* and its active principles. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **24**: 257–261. DOI: <https://doi.org/10.1080/14756360802057500>
- Thomson HAJ, Opeolu OO, Peter RF, Abdel-Wahab H. 2014. Aqueous bark extracts of *Terminalia arjuna* stimulates insulin releases, enhances insulin action and inhibits starch digestion and protein glycation in vitro. *Austin Journal Endocrinol Diabetes*, **1**(1): id001(2014).
- Turpin C, Aurelie C, Guerin-Dubourg A, Debussche X, Susana BB, El, Van Den EJ, Olivier M, Philippe R, Emmanuel B. 2020. Enhanced oxidative stress and damage in glycated erythrocytes. *PLoS ONE*, **15**(7): e0235335. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235335>
- Uchiki T, Weikel KA, Jiao W, Shang F, Caceres A, Pawlak D, Handa JT, Brownlee M, Nagaraj R, Taylor A. 2012. Glycation-altered proteolysis as a pathobiologic mechanism that links dietary glycemic index, aging, and age-related disease (in nondiabetics): Glycation altered proteolysis and aging. *Aging Cell*, **11**: 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00752.x>
- Wautier JL, Guillausseau JP. 1998. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vascular Medicine*, **3**: 131–137.
- Wautier MP, Tessier FJ, Wautier JL. 2014. Les produits de glycation avancée: un risque pour la santé humaine Advanced glycation end products: A risk factor for human health. *Annales Pharmaceutiques Françaises modele + pharma*, **356**: 9 pages. DOI: 10.1016/j.pharma.2014.05.002.
- Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. 2010. The RAGE Axis: A Fundamental Mechanism Signaling Danger to the Vulnerable Vasculature. *Circ. Res.*, **106**: 842–853. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.212217>
- Younis N, Handrean S, Sharma R, Charlton-Menys V, Durrington P. 2009. Lipoprotein glycation in atherogenesis. *Clinical Lipidology*, **4**(6): 781-790. DOI: 10.2217/clp.09.61
- Younus H, Anwar S. 2016. Prevention of Non-Enzymatic Glycosylation (Glycation): Implication in the Treatment of Diabetic Complication. *Int. J. Health Sci.*, **10**: 247–263. DOI: <https://doi.org/10.12816/0048818>