

Paola Signorelli*
 Ascanio Polimeni**
 Francesco Marotta***

Associazione Rigenera Research Group

* specialista in Scienza dell'alimentazione

** esperto in

Psiconeuroendocrinologia

*** specialista in

Gastroenterologia

Glicazione

Gli effetti sul tessuto connettivo

Riassunto

La glicazione, in concerto con lo stress ossidativo, determina la formazione degli AGEs (advanced glycation endproducts). Gli AGEs alterano le proprietà chimiche di proteine, lipidi e DNA. Numerosi studi dimostrano come i fenomeni di glicazione modifichino la funzione dei fibroblasti e del collagene. I fenomeni di glicazione sono modulabili dallo stile di vita e dal corretto uso di integratori nutrizionali.

Summary

Glycation together with oxidative stress is able to determine the formation of AGEs (advanced glycation endproducts). AGEs change chemical properties of proteins, lipids and DNA. Many studies demonstrate glycation can change fibroblasts and collagen function. It is possible to modulate glycation by life style and correct use of dietary supplements.

● **PAROLE CHIAVE**
 glicazione, stress ossidativo, AGEs, danno lipidi proteine DNA, danno fibroblasti e collagene, stile di vita, integratori nutrizionali

● **KEYWORDS**
 glycation, oxidative stress, AGEs, proteins lipids DNA damage, collagen and fibroblasts damage, life style, dietary supplements

La glicazione è una reazione chimica non enzimatica nella quale molecole di zucchero reagiscono – nel sangue, fuori e dentro le cellule – con proteine, dando luogo alla formazione di glicoproteine deformate e mal funzionanti. Questo processo è definito reazione di Maillard.

Il processo di glicazione determina la formazione di prodotti precoci della glicosilazione, detti basi di Schiff e prodotti di Amadori (es HbA1c), che nel tempo, subiscono lenti e complessi riarrangiamenti fino alla formazione dei prodotti avanzati della glicazione (AGEs, advanced glycation endproducts). La maggior parte degli AGEs si forma a partire da intermedi glicosilati in presenza di specie reattive dell'ossigeno.

I prodotti di Maillard, oltre a derivare da prodotti glicosilati, si formano anche a partire da intermedi di derivazione lipidica, da cui poi si generano i **prodotti avanzati di lipossidazione** (ALEs). La dislipidemia, fenomeno molto frequente, costituisce pertanto una ulteriore importante fonte di alterazione proteica.

Gli AGEs si legano a particolari **recettori** sulla membrana cellulare, RAGE (*receptor for age*), inducendo **stress ossidativo** e promuovendo il processo di **infiammazione**. Il legame tra gli AGEs e i loro recettori induce l'attivazione intracellulare dello stress ossidativo, il quale a sua volta porta alla formazione di citochine, fattori di crescita e fattori di trascrizione, come il fattore nucleare kappa beta ¹.

Il legame AGEs-RAGE è un processo che tende ad autoamplificarsi: più AGEs si legano agli RAGE più recettori RAGE si sviluppano. Questo crea una sorta di circolare *feedback* positivo che determina un'importante danno tessutale.

Gli AGEs **alterano le proprietà chimiche** di proteine, lipidi, DNA. Agiscono come segnale cellulare promotore di una cascata di eventi distruttivi cellulari quando si legano ai RAGEs. Come conseguenza si ha un incremento della generazione di radicali liberi di 50 volte. D'altro canto lo stress ossidativo è spesso descritto come starter della formazione di AGEs.

In pratica stress ossidativo e accumulo di AGEs rappresentano un circolo vizioso. AGEs e ALEs contribuiscono in modo significativo ai processi di **invecchiamento cellulare** e ai processi patologici che determinano patologie come la malattia di Alzheimer, il cancro, le patologie cardiovascolari, l'invecchiamento cutaneo, le patologie del connettivo, la degenerazione del cristallino, la riduzione della massa ossea e della forza muscolare.

La percentuale di accumulo di AGEs e le alterazioni tissutali da essi prodotte sono proporzionali al **tasso di glucosio ematico** e alle persistenza delle alterazioni della glicemia. Pazienti diabetici in cui i livelli di glicemia tendono a rimanere elevati mostrano una elevata presenza di AGEs nei loro tessuti.

Glicazione esogena

La dieta, e in particolare la modalità di cottura, può essere un'ulteriore significativa **sorgente ambientale di AGEs**. La quantità di AGEs presenti nei cibi dipendono dalle temperature di cottura, dal tempo di cottura, dalla presenza di vapore.

La cottura a fuoco vivo (225 °C) e la friggitura (177 °C) determinano la formazione della maggior quantità di AGEs, seguite dalla cottura arrosto (177 °C) e dalla bollitura (100 °C) ².

In pazienti con diabete mellito di tipo 2, un pasto ad alto contenuto di AGEs, rispetto a un pasto a basso contenuto di AGEs, induce una significativa riduzione dell'efficienza delle funzioni micro e macrovascolari ³

Si deduce quindi che le modificazioni chimiche del cibo legate alle modalità di cottura influenzino le disfunzioni vascolari post prandiali.

AGEs e invecchiamento cutaneo

Il collagene è la proteina più abbondante del corpo umano. Il *cross linking* del collagene determinato dagli AGEs determina quindi dannosi effetti ubiquitari, che coinvolgono la funzione della matrice extracellulare, di ossa, tendini, cartilagini, denti, sistema cardiovascolare, muscolo scheletrico. Gli AGEs, insieme a numerosi altri fattori, influenzano la perdita di massa ossea tipica dell'avanzare dell'età ⁴ e la riduzione della forza, e quindi dell'efficienza, nel muscolo scheletrico ⁵.

Una volta formati, gli AGEs possono direttamente indurre il *cross linking* del collagene, anche in assenza di glucosio e di reazioni di ossidazione.

La presenza di AGEs e RAGEs nella cute influenza la formazione della matrice extracellulare e l'invecchiamento cutaneo ^{6,7}.

La **glicazione del collagene** è caratterizzata dai seguenti passaggi:

- reazione del glucosio con la lisina;
- formazione base di Schiff;
- prodotto di Amadori;
- AGEs.

Conseguenza ne è l'alterazione morfo-funzionale del connettivo e quindi la degenerazione estetica e funzionale, che determina comparsa di rughe, rallentamento del tempo di guarigione delle ferite, perdita di elasticità dei tessuti, disorganizzazione delle macromolecole, perdita di matrice extracellulare.

La **glicazione proteica nel tessuto adiposo** contribuisce alla formazione della lipodistrofia per:

- glicazione degli endoteli e alterazione della permeabilità;
- glicazione del collagene e conseguenti alterazioni morfo-funzionali della matrice extracellulare con alterazioni infiammatorie e nutrizionali del tessuto adiposo stesso.

Studi che dimostrano come i fenomeni di glicazione modifichino la funzione dei fibroblasti, sono quelli che mostrano che la **vimentina**, proteina strutturale che impartisce forza e stabilità ai fibroblasti e alle cellule endoteliali sia un target specifico di glicazione.

La glicazione di quest'ultima determina la **perdita di contrattilità dei fibroblasti** cutanei.

Questo comporta una riflessione sull'invecchiamento cutaneo da AGEs, ma anche sulla riduzione delle funzioni contrattili degli organi ^{8,9}. I fibroblasti giocano un ruolo fondamentale nei fenomeni di rigenerazione del derma. Sono determinanti nel delicato equilibrio di distruzione delle proteine extracellulari e di sintesi di nuove proteine. Normalmente i sono quiescenti e si dividono con bassa frequenza. Essi producono solo piccole quantità di metalloproteinasi nella matrice (collagenasi e stromelisinasi), che distruggono la matrice extracellulare circostante, e grandi quantità di inibitori delle metalloproteinasi di matrice (TIMP-1 e TIMP-2). In risposta ai vari stimoli, tra cui i fenomeni di riparazione e di infiammazione, essi sono soggetti a una drastica trasformazione in fibroblasti attivati. Quindi secernono grandi quantità di enzimi, che distruggono il collagene e la matrice extracellulare ¹⁰. La senescenza blocca fibroblasti e cheratinociti in questo stato di attivazione ¹¹. Essi virano da produttori a degradatori di matrice, grazie alla secrezione di maggiori quantità di metalloproteinasi e minor quantità di inibitori di metalloproteinasi di matrice. Fibroblasti e cheratinociti senescenti si accumulano nella pelle invecchiata ¹². Oltre degradare la matrice extracellulare, essi secernono mediatori proinfiammatori come IL 1 alfa e fattori di crescita come la **eregulina** (fattore di crescita delle cellule epiteliali e mammarie), che estendono il processo a distanza rispetto alle cellule secernenti ¹³⁻¹⁵.

La proteolisi del tessuto connettivo è un processo normale della rigenerazione cutanea e dei processi di riparazione. Sfortunatamente, con l'invecchiamento, le cellule cutanee aumentano la loro attività proteolitica: i proteosomi (principali complessi enzimatici deputati



La modalità di cottura, può essere un'ulteriore significativa sorgente ambientale di AGEs. La quantità di AGEs presenti nei cibi dipendono dalle temperature e dal tempo di cottura, dalla presenza di vapore





La limitazione di alimenti ad alto contenuto di zucchero e di carboidrati raffinati e il controllo della quantità giornaliera di carboidrati assunti permettono protezione dall'incremento della insulino resistenza

alla degradazione proteica) partecipano al declino relativo all'invecchiamento. L'equilibrio tra formazione e distruzione proteica alterato compromette l'integrità e la rigenerazione del tessuto cutaneo. L'attività proteosomica si riduce con gli anni nelle cellule epidermiche; allo stesso modo i livelli di proteine carbonilate aumentano e il numero di cellule senescenti producono più enzimi proteolitici. È noto che le cellule hanno una capacità limitata di continuare a dividersi nel corso della vita. Per esempio i fibroblasti fetali umani si dividono dalle 60 alle 80 volte in cultura. Nei giovani adulti i fibroblasti si dividono da 30 a 40 volte mentre negli anziani da 10 a 20 volte. La limitata capacità delle cellule di perpetuare le loro stesse divisioni è chiamata **limite di Hayflick**, dal nome dello scienziato che lo scoprì circa 40 anni fa^{16,17}. Questa teoria è in concerto con quella riguardante i telomeri, che regolano il numero di divisioni cellulari. A ogni divisione ogni cellula diventa meno adatta a dividersi ancora fino a non dividersi più e a diventare senescente.

Culture di cellule senescenti non possono essere confuse con culture di cellule giovani perché dal punto di vista fenotipico sono completamente differenti. Le cellule giovani sono uniformi e allineate in modo parallelo, quelle senescenti hanno forme bizzarre e grandezze disparate; esse perdono la capacità di organizzarsi in modelli ordinati. Le cellule senescenti del derma generano più metalloproteinasi che degradano le proteine nella matrice extracellulare che le circonda e generano più citochine proinfiammatorie¹⁴. Secernendo molecole dannose e citochine le cellule senescenti distruggono i tessuti a esse circostanti.

Come rallentare la glicazione

La limitazione di alimenti ad alto contenuto di zucchero e di carboidrati raffinati e il controllo della quantità giornaliera di carboidrati assunti permettono un migliore controllo della glicemia, della secrezione di insulina, e una protezione dall'incremento della insulino resistenza. Il controllo dei fenomeni di iperglicemia permette inoltre di contenere la produzione di radicali liberi¹⁸. Altri fattori legati allo stile di vita influenzano i processi infiammatori come l'abitudine al fumo o l'eccesso di stress psicosociale. È dimostrata la necessità di modulare le abitudini di vita per modulare i fenomeni di glicazione¹⁹

Il razionale della restrizione calorica

L'infiammazione cronica porta a un persistente danno tissutale e di organo per l'attivazione di leucociti, citochine proinfiammatorie, deposizione di collagene.

L'eccessiva assunzione calorica e l'adiposità causano infiammazione sistemica e la restrizione calorica senza malnutrizione determina potenti effetti antinfiammatori.

Quando si accumula grasso e gli adipociti aumentano di volume, il tessuto adiposo va incontro ad alterazioni molecolari e cellulari, all'accumulo di macrofagi. Aumentano la PCR plasmatica e numerose citochine come IL6, IL 8, IL18, TNF alfa.

Studi recenti dimostrano che la restrizione calorica determina un potente **effetto antinfiammatorio** con riduzione del grasso e della secrezione di citochine proinfiammatorie, la riduzione di glucosio plasmatico e della concentrazione degli AGEs²⁰. La concentrazione sierica di AGEs può essere ridotta dalla restrizione calorica. Motivo di riflessione è quanto la riduzione della glicazione e della lipoperossidazione siano legate alla restrizione calorica e alle sue conseguenze metaboliche e quanto invece possano essere legate alla ridotta assunzione di cibi contenenti glicotossine o alla combinazione di entrambe²¹.

È sempre molto complicato dare indicazioni generiche sugli **interventi nutrizionali** da applicare, che dipendono in modo molto specifico dal soggetto in esame e dalla sua composizione corporea, che influenza i bisogni energetici e di macro e micronutrienti. Studi riguardanti le "short term low calorie diets" dimostrano che diete di circa 1.200kcal/die (5,023kj/die) protratte per due mesi, su soggetti con BMI (indice di massa corporea) medio di $28,3 \pm 3,2$ kg/m², determinano una riduzione degli AGEs del 7,21%. In generale, comunque, l'obiettivo principale del trattamento dietetico è quello di aumentare il numero dei recettori e la sensibilità all'insulina. Il contenuto calorico deve essere proporzionato ai consumi energetici e quindi alla composizione corporea, deve variare in rapporto all'attività fisica e deve mirare al raggiungimento almeno di un BMI normale.

Flogan Mousse uniti per vincere



LACTOFERRINA

**CICLOPIROX
OLAMINA**

**ACIDO
SALICILICO**



1

2

3

FLOGAN MOUSSE è una schiuma esfoliante, deforforante e lenitiva che aiuta a prevenire efficacemente le sensazioni di prurito e gli arrossamenti associati a **stati seborroici desquamativi**.

Nei casi più impegnativi di forfora e dermatite seborroica **FLOGAN MOUSSE** dà sollievo





La fonte principale di carnosina è la carne. È sempre bene valutare con attenzione il dato anamnestico nutrizionale, in particolare in una società dove la “moda” della alimentazione vegetariana sta prendendo piede, per valutarne adeguatamente l'integrazione



La resistenza all'insulina migliora con:

- riduzione del peso di 5-6 kg se si è in soprappeso;
- adeguata riduzione dei carboidrati;
- la preferenza di carboidrati a basso indice glicemico;
- l'aumento dell'attività fisica;
- l'aumento degli acidi grassi omega 3.

La riduzione parziale dei carboidrati e la sostituzione delle calorie da carboidrati con grassi monoinsaturi e polinsaturi previene il diabete e quindi i fenomeni di glicazione, in quanto abbassa i livelli di insulina. Per evitare un aumento del totale delle calorie, i grassi mono e polinsaturi (per esempio, noci e semi di girasole) possono sostituire in parte carne e farinacei. Gli alimenti più dannosi in termini di glicazione sono i **carboidrati raffinati**, poveri di fibre, di vitamine antiossidanti, di minerali, contenenti una alta percentuale di zuccheri ad alto indice glicemico, che determinano rapido aumento della glicemia e dell'insulina e rappresentano per tutti ma soprattutto per i sedentari un danno severo.

Trattamento e modulazione dei fenomeni di glicazione

Vasta è la letteratura preclinica riguardante le seguenti molecole, non ancora supportata tuttavia da una sufficiente letteratura clinica.

La **carnosina** è un dipeptide multifunzionale costituito da due aminoacidi beta-alanina e l-istidina, che agisce sulla formazione delle proteine carbonilate attraverso le sue azioni antiossidanti e antiglicanti, le sue capacità di disattivare le aldeidi reattive e di chelare i metalli, la sua efficacia nei confronti della perossidazione lipidica. È stato dimostrato che la carnosina ringiovanisce le cellule che mostrano un fenotipo senescente riportandole velocemente a un fenotipo giovanile²². Le cellule ringiovanite dalla carnosina vivono tre volte più a lungo delle cellule senza carnosina. Quando le cellule ringiovanite vengono rimosse dall'ambiente ricco di carnosina essi assumono l'aspetto e il comportamento delle cellule invecchiate. La carnosina stimola la **vimentina**, proteina strutturale che impartisce forza e stabilità ai fibroblasti e alle cellule endoteliali. La carnosina ha effetti rivitalizzanti sulle culture di fibroblasti e questo potrebbe spiegare perché essa migliora la guarigione delle ferite post chirurgiche. Un altro studio giapponese dimostra che la carnosina aumenta il tessuto di granulazione, processo di guarigione in cui fibroblasti in proliferazione e vasi sanguigni riparano i tessuti danneggiati²³. La fonte principale di carnosina è la carne. È sempre bene valutare con attenzione il dato anamnestico nutrizionale, in particolare in una società dove la “moda” della alimentazione vegetariana sta prendendo piede, per valutarne adeguatamente l'integrazione. La carnosina ha un buon profilo di sicurezza; non sono stati descritti effetti tossici fino a dosaggi di 500 mg per kg di peso in animali da esperimento²⁴. L'enzima carnosinasi degrada la carnosina in aminoacidi. È quindi necessario saturare la carnosinasi per rendere disponibile effettivamente la carnosina al corpo. I dosaggi consigliati sono di 1.000 mg al dì.

Indicazioni per modificare l'alimentazione

- Limitare i grassi saturi (carni in particolare rosse, latticini) al 5-10% delle calorie assunte.
- Limitare i carboidrati raffinati e sostituirli con cereali a basso indice glicemico, verdura e frutta.
- Aumentare con buon senso i grassi monoinsaturi e polinsaturi (noci, mandorle, pistacchi, olive, arachidi, pinoli) sostituendoli in parte ai carboidrati.
- Valide le diete al 30-35% di grassi, al 45-50% di carboidrati, al 20% di proteine.
- Assumere almeno 25-35 g di fibre al giorno (il consumo di fibre è inversamente proporzionale alla resistenza all'insulina).
- Frazionare le prese di cibo in 6 piccoli pasti al giorno, per evitare up and down glicemici.
- Ridurre l'assunzione di colesterolo a un massimo di 200 mg al giorno.
- Ridurre il sale visibile aggiunto e modulare i prodotti alimentari ricchi di sale (dado da brodo, salsa di soia, snacks ecc).
- Preferire cereali a basso indice glicemico, legumi, soia, tofu, frutta, verdura, pesce, fiocchi di latte magri, noci, mandorle, pistacchi, avocado, olio di oliva extravergine, curcumina, spezie in generale.
- Dedicare almeno 30-40 minuti al giorno all'attività fisica aerobica, incrementando gradatamente anche quella anaerobica, per modulare il tono-trofismo muscolare, per aumentare i recettori dell'insulina e migliorare la resistenza all'insulina.

CONCENTRÉ MÉSOLIFT

TRATTAMENTO BIORIVITALIZZANTE
PER RIDONARE
LUMINOSITÀ E TONICITÀ
ALLA PELLE.

Siero ultra-concentrato (15%) in vitamine, minerali e acido ialuronico per apportare alla pelle un cocktail di attivi nutritivi e rivitalizzanti. Utilizzare da solo o in associazione al trattamento cosmetico quotidiano. Effetto luminosità immediata e miglioramento della tonicità cutanea.



Indicato quando la pelle è particolarmente stressata (cambi di stagione, eccessiva stanchezza fisica), a complemento dei trattamenti anti-età per la pelle matura, oppure come mantenimento dei trattamenti di mesoterapia ambulatoriale.

Flacone in vetro da 30 ml
Prezzo al pubblico consigliato € 42,00

LIERAC
PARIS

**LABORATOIRES LIERAC. FITOCOSMESI D'AVANGUARDIA PER LA BELLEZZA.
IN FARMACIA**

ALÈS GROUPE ITALIA SPA Tel. 02.290.667.1 Sito internet: www.lierac.it E-mail: direzione.scientifica@alesgroupe.it

La **piridossamina**, vitamina del gruppo B₆, inibisce la formazione di AGEs. Negli obesi ha dimostrato essere un potente antiossidante e capace di migliorare l'intolleranza al glucosio²⁵. Alle dosi di 100 mg die non sono stati descritti effetti collaterali. Recenti studi di laboratorio hanno dimostrato che il piridossal 5 fosfato è ancora più potente della piridossamina nell'inibire la glicazione proteica e lipidica²⁶.

La **benfotiamina** è un derivato liposolubile della vitamina B₁ (tiamina): riduce i livelli elevati di glucosio intracellulare e quindi inibisce la produzione di AGEs, modula i danni micro e macroendoteliali e lo stress ossidativi²⁷.

L'estratto della **radice di *Withania somnifera***, pianta appartenente alla Solenacee, ha attività comparabile, in laboratorio, a quella della metformina, noto agente ipoglicemizzante e antiglicante²⁸.

Bibliografia

- Schmidt AM et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999; 97 (7): 889-901.
- Goldberg T et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004; 104(8): 1287-1291.
- Negrean M, Stirban A, Stratmann B et al. Effects of low- and high advanced glycation endproduct meals on macro and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus *Am J Nutr* 2007; 85 (5): 1236-1243.
- Odetti P et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 710-717.
- Steele M et al. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp Gerontol* 2007; 42 (1-2): 28-36.
- Haus JM et al. Collagen cross-linkin and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007; 103 (6): 2068-2076.
- Sajithlal GB et al. Advanced glycation end products induce crosslinking of collagen in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1407 (3): 215-224.
- Sajithlal GB et al. The role of metal-catalyzed oxidation in the formation of advanced glycation end products: an in vitro study of collagen. *Free radical Biol Med* 1998; 25 (3): 265-269.
- Lohwasser C et al. The receptor for advanced glycation endproducts is highly expressed in the skin and upregulated by advanced glycation endproducts and tumor necrosis factor-alpha. *J Invest Dermatol* 2006; 126 (2): 291-299.
- Kueper T. Vimentin is the specific target in skin glycation structural prerequisites, functional consequences and role in skin aging. *J Biol Chem* 2007; 282 (32): 23427-36.
- Kueper T et al. Modification of vimentin: a general mechanism of non enzymatic glycation in human skin. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1126: 328-332.
- West MD. The cellular and molecular biology of skin aging. *Arch Derm* 1994; 130 (1): 87-95.
- Dimri GP et al. A biomarker that identifies senescent human cell in culture and in aging skin in vivo. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92(20): 9363-9367.
- Campisi J. The role of cellular senescence in skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998; 3 (1): 1-5.
- Campisi J. The biology of replicative senescence. *Eur J Cancer* 1997; 33 (5): 703-709.
- Pageon H et al. Collagen Glycation triggers the formation of aged skin in vitro. *Eur J Dermat* 2007; 17 (1): 12-20.
- Hayflick L et al. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25: 585-621.
- Hayflick L. et al The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 196; 37: 614-636.
- Suji G, Sivakami S. Glucose, glycation and aging. *Biogerontology* 2004; 5 (6): 365-373.
- Michaelsen A et al. Glycotoxins and cellular dysfunction. A new mechanism for understanding the preventive effects of lifestyle modifications. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2006; 49 (8): 773-779.
- Fontana L. Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposità and calorie restriction. *Exp Gerontol* 2009; 44 (1-2): 41-45.
- Gugliucci A. et al. Short term calories diet intervention reduces serum advanced glycation end products in healthy overweight or obese adults *Ann Nutr Metab* 2009; 54 (3): 197-201.
- Hipkiss AR et al. A possibile new role for the anti ageing peptide carnosine. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57b (5): 747-53.
- Hipkiss AR et al. Strategies for the extension of human life span. *Perspect Hum Biol* 1995; 1:59-70
- Hipkiss AR et al. Pluripotent protective effects of carnosine, a naturally occurring dipeptide. *Ann NY Acad Sci*. 1998; 854:37-53.
- Nagai k et al. Action of carnosine and beta alanine on wound healing. *Surgery*. 1986; 100(5): 815-21.
- Quinn PJ et al. Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications. *Mol Aspects Med*. 1992; 13(5) : 379-444.
- Carnosine stimulates vimentin expression in cultured rat fibroblasts. *Cell Struct Funct* 1999; 24 (2): 79-87.
- Hagiwara S et al. Effects of pyridoxamine on glucose intolerance and obesity in high fat diet C57BL/6J mice. *Metabolism* 2009; 58 (7): 934-945.
- Stirban A et al. Benfotiamine prevents macro and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individual type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (9): 2064-2071.
- Babu PV. et al. Protective effect of *Withania somnifera* (solanaceae) on collagen glycation and cross-linking. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2007; 147 (2):308-313.