**บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์**

# เรื่อง สารธรรมชาติยับยั้ง AGEs เพื่อการชะลอวัยของผิวหนัง

ผู้เขียน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิงศิริพร กิตติวิสุทธิ์
สาขาวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

รหัสกิจกรรม 1017-1-000-003-09-2568
จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต
วันที่รับรอง 1 กันยายน 2568
วันหมดอายุ 31 สิงหาคม 2569

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้เข้าใจบทบาทของผลิตภัณฑ์สุดท้ายของกระบวนการไกลเคชันขั้นสูง (Advance glycation end products, AGEs) ที่มีต่อการเสื่อมสภาพของผิวหนัง (skin aging)
2. เพื่อให้รู้จักสารจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิด AGEs

## บทคัดย่อ

ผลิตภัณฑ์สุดท้ายของกระบวนการไกลเคชันขั้นสูง (Advanced Glycation End-products; AGEs) เกิดจากปฏิกิริยาไกลเคชันที่ไม่ใช้เอนไซม์ระหว่างน้ำตาลและโปรตีน ส่งผลให้เนื้อเยื่อเสื่อมสภาพ โดยเฉพาะในผิวหนังซึ่งปรากฏเป็นริ้วรอย ความหย่อนคล้อย และสีผิวไม่สม่ำเสมอ การยับยั้งการเกิดหรือการสะสมของ AGEs จึงเป็นแนวทางที่มีศักยภาพในการชะลอวัยผิวหนัง บทความนี้มุ่งเน้นการทบทวนกลไกการเกิด AGEs และกลไกการออกฤทธิ์ของสารจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ยับยั้ง AGEs รวมถึงแนวทางการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ เพื่อนำเสนอข้อมูลเชิงวิชาการที่สนับสนุนการพัฒนาผลิตภัณฑ์และการดูแลสุขภาพผิวอย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

**คำสำคัญ** Advanced Glycation End-products (AGEs), การชะลอวัยผิวหนัง, สารจากธรรมชาติ

## บทนำ

กระบวนการไกลเคชันที่ไม่ใช้เอนไซม์ (non-enzymatic glycation reaction) ระหว่างน้ำตาลกับสารชีวโมเลกุลในร่างกาย ได้แก่ โปรตีน ไขมัน หรือกรดนิวคลีอิก ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่เรียกว่า Advanced Glycation End-products (AGEs) การสะสมของ AGEs พบได้มากขึ้นเมื่อเข้าสู่สภาวะเสื่อมตามวัย (aging) หรือภาวะโรคเรื้อรังบางชนิด เช่น โรคเบาหวาน AGEs มีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้น ทำให้เกิดความเสื่อมของอวัยวะหลายระบบ[1] เช่น ระบบหลอดเลือดและหัวใจ ระบบประสาท ไต และผิวหนัง โดยเฉพาะผิวหนังซึ่งเป็นอวัยวะที่สามารถสังเกตเห็นความเสื่อมสภาพได้อย่าง

ชัดเจนจากริ้วรอย ความแห้งกร้าน และความหมองคล้ำ สาเหตุหนึ่งเกิดจาก AGEs ที่เกิดขึ้นบริเวณผิวหนังจับกับโปรตีนโครงสร้างในผิวหนัง ได้แก่ คอลลาเจน (collagen) และอิลาสติน (elastin) ทำให้โปรตีนเหล่านี้เกิดการแข็งตัว สูญเสียความยืดหยุ่นและเสื่อมสภาพ นอกจากนี้ AGEs ยังเหนี่ยวนำการเกิดอนุมูลอิสระและการอักเสบผ่านตัวรับ Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) ซึ่งทำให้วงจรความเสื่อมสภาพของผิวหนังดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง การยับยั้งกระบวนการเกิด AGEs จึงเป็นกลไกหนึ่งที่ช่วยชะลอความเสื่อมสภาพของผิวหนัง และริ้วรอยก่อนวัยได้

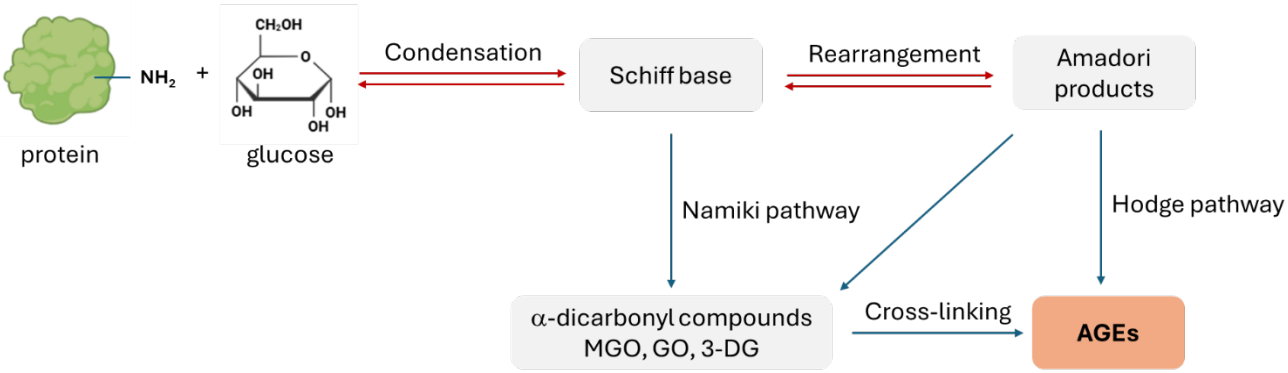
ปัจจุบันนี้การศึกษาค้นคว้าสารยับยั้ง AGEs ที่มีต้นกำเนิดจากธรรมชาติ (natural AGEs inhibitors) ได้รับความสนใจและมีการศึกษามากขึ้นอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากสารจากธรรมชาติหลายชนิดได้รับการยอมรับว่ามีความปลอดภัย และสามารถประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์ดูแลผิวในเชิงป้องกันได้หลากหลายรูปแบบ นอกจากนี้สารจากธรรมชาติยังสามารถออกฤทธิ์ได้หลากหลายกลไกร่วมกันอีกด้วย เช่น ยับยั้งกระบวนการไกลเคชันในระยะเริ่มต้น การกำจัดอนุมูลอิสระ การต้านอักเสบ ยับยั้งการทำงานส่งสัญญานผ่านตัวรับ RAGE

บทบาทของเภสัชกรในปัจจุบันนอกจากจะช่วยดูแลการใช้ยาสำหรับการรักษาโรคแล้ว ยังมีบทบาทครอบคลุมถึงการให้คำแนะนำในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง เวชสำอาง และสนับสนุนการใช้สารธรรมชาติอย่างมีหลักฐานทางวิชาการรองรับ สำหรับการดูแลสุขภาพทั่วไปได้อีกด้วย บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนกลไกการเกิด AGEs ที่เกี่ยวข้องกับผิวหนัง กลไกการออกฤทธิ์ของสารธรรมชาติที่เกี่ยวข้อง และตัวอย่างสารสำคัญที่มีศักยภาพในการนำมาใช้เพื่อป้องกันหรือชะลอความเสื่อมของผิวได้อย่างมีประสิทธิภาพ

## กระบวนการเกิด AGEs

กระบวนการเกิด AGEs เริ่มจากปฏิกิริยาไกลเคชันที่ไม่ใช้เอนไซม์ระหว่างน้ำตาลรีดิวซ์กับหมู่อะมิโนของโปรตีนหรือสารชีวโมเลกุลอื่น ๆ โดย เริ่มจากหมู่อัลดีไฮด์หรือหมู่คีโตนของน้ำตาลรีดิวซ์เข้าจับกับหมู่อะมิโนของโปรตีนเกิดเป็นโครงสร้าง Schiff bases โดยอัตราการเกิดปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นตามระดับน้ำตาลที่สูงมากขึ้น เมื่อเวลาผ่านไป Schiff bases จะเกิดการจัดเรียงโครงสร้างใหม่ (rearrangement) เกิดเป็นผลิตภัณฑ์แอมาดอรี (Amadori products) ที่มีโครงสร้างที่เสถียรขึ้น ผลิตภัณฑ์บางส่วนเกิดปฏิกิริยาต่อ เช่น ไฮโดรไลซิส (hydrolysis) หรือออกซิเดชัน (oxidation) ซึ่งเรียกเส้นทางการเกิดปฏิกิริยาเหล่านี้ว่า Hodge pathway ได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นสารประกอบ AGEs (**รูปที่ 1**) เช่น N-carboxymethyl-lysine (CML), pentosidine และ glucosepane สำหรับผลิตภัณฑ์แอมาดอรีอีกส่วนหนึ่งถูกเปลี่ยนเป็นสารประกอบกลุ่มไดคาร์บอนิล (dicarbonyl compounds) เช่น glyoxal (GO), methylglyoxal (MGO) และ 3-deoxyglucosone (3-DG) ผ่านปฏิกิริยา ใน Namiki pathway ซึ่งสารประกอบเหล่านี้จะทำปฏิกิริยากับโปรตีนด้วยพันธะโควาเลนท์เกิดเป็น AGEs สร้าง cross-linking กับหมู่อะมิโนของโมเลกุลข้างเคียง ปฏิกิริยาทั้งหมดนี้เรียกว่า Maillard reaction ซึ่งเป็นปฏิกิริยาเดียวกันกับการเกิดสีน้ำตาลของอาหารที่เก็บไว้นานหรือได้รับความร้อน[2]

การสะสมของ AGEs เป็นกระบวนการตามปกติในร่างกาย อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าผู้ป่วยเบาหวานมีระดับการสะสมของ AGEs สูงกว่าคนทั่วไป โดยเฉพาะในกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี ภาวะน้ำตาลในเลือดที่เพิ่มสูงจะเกิดปฏิกิริยาไกลเคชันกับฮีโมโกลบิน เอ (hemoglobin A) ของเม็ดเลือดแดงเกิดเป็น glycated hemoglobin (HbA1c) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาและควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน[1] การสะสม AGEs ในปริมาณมากสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวาน รายงานการวิจัยพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีค่า HbA1c มากกว่าร้อยละ 7 จำนวนร้อยละ 48 ของกลุ่มตัวอย่าง พบการแสดงออกของ AGEs ที่เนื้อเยื่อลิ้นหัวใจ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคลิ้นหัวใจเอออร์ติกตีบ (aortic stenosis)[3] นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่าค่า skin autofluorescence (SAF) ซึ่งแสดงถึงการสะสม AGEs ในผิวหนังของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุม และค่า SAF ที่เพิ่มขึ้นสอดคล้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดในผู้ป่วยอีกด้วย[4] การเกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับหลอดเลือดมีกลไกสำคัญที่เกี่ยวข้องคือการไกลเคชันของคอลลาเจนและโปรตีนในส่วนโครงสร้างพื้นฐานนอกเซลล์ (extracellular matrix) ทำให้เกิด cross-linking นำไปสู่การสะสมของพลาสมาโปรตีนและไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำ (low density lipoprotein; LDL) ในผนังหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ได้ การสะสมของ AGEs ยังสามารถก่อให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อและทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในอวัยวะอื่น ๆ ได้แก่ จอประสาทตา ไต และระบบประสาท[5]




**รูปที่ 1** กระบวนการเกิดแอดวานซ์ไกลเคชันเอนด์โปรดักส์ กลูโคสและโปรตีนทำปฏิกิริยาเกิดเป็น Schiff bases จากนั้น Schiff bases เกิดการจัดเรียงตัวใหม่ได้ผลิตภัณฑ์แอมาโดริ (Amadori products) บางส่วนเปลี่ยนเป็น AGEs อีกส่วนถูกออกซิไดส์เป็นสารประกอบไดคาร์บอนิล ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยา cross-linking กับโปรตีนเกิดเป็น AGEs (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

การสะสมของ AGEs ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ไม่เพียงแต่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีนเท่านั้น แต่ยังก่อให้เกิดการรบกวนต่อหน้าที่การทำงานของเซลล์ผ่านกลไกการกระตุ้นตัวรับจำเพาะ RAGE อีกด้วย RAGE เป็นโปรตีนตัวรับที่มีความสามารถในการจับกับ AGEs และโมเลกุลก่อการอักเสบ (proinflammatory molecules) อื่น ๆ ได้หลากหลาย เมื่อ AGEs เกิดการจับกับ RAGE จะนำไปสู่การ

กระตุ้นเส้นทางการส่งสัญญาณภายในเซลล์หลายระบบ ได้แก่ nuclear factor-κB (NF-κB), mitogen-activated protein kinases (MAPKs) และ Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) ซึ่งกระบวนการดังกล่าวจะส่งผลให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) และการกระตุ้นกระบวนการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) กลไกเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคหลากหลายชนิด เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต โรคทางระบบประสาท และความเสื่อมสภาพของผิวหนัง[6]

## การเกิด AGEs และการเสื่อมสภาพของผิวหนัง (skin aging)

การเสื่อมสภาพของผิวหนังเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ พันธุกรรม รังสี UV มลภาวะ และพฤติกรรมการใช้ชีวิต เช่น การบริโภคอาหารที่มีน้ำตาลและไขมันสูง การขาดการออกกำลังกาย และการสูบบุหรี่ ซึ่งหนึ่งในกลไกสำคัญที่เกี่ยวข้อง คือ การสะสมของ AGEs ในเนื้อเยื่อผิวหนังจากปัจจัยเหล่านี้ AGEs ที่พบบ่อยในผิวหนัง ได้แก่ N-carboxymethyl-lysine (CML), N-carboxyethyl-lysine (CEL) และ pentosidine สารประกอบ AGEs นี้ เกิดจากปฏิกิริยาในร่างกายเมื่ออายุมากขึ้น โรคทางเมตาบอลิซึม ภาวะอักเสบ หรือความเครียดออกซิเดชัน และยังอาจได้รับจากแหล่งภายนอก เช่น อาหารที่ผ่านความร้อนสูง อาหารแปรรูป อาหารหวานจัด การสูบบุหรี่ รังสี UV และมลพิษทางอากาศ[7] การสะสมของ AGEs จะกระตุ้นกระบวนการ glycation อย่างต่อเนื่อง ทำให้โปรตีนโครงสร้างหลักของผิว ได้แก่ คอลลาเจน และ อิลาสติน เกิดความผิดปกติ เช่น cross-linking ของคอลลาเจน ทำให้ชั้นผิวหนังแข็งตัวและสูญเสียความยืดหยุ่น ก่อให้เกิดผิวเสื่อมตามวัย ได้แก่ ริ้วรอย ความหมองคล้ำ สีผิวไม่สม่ำเสมอ และความหย่อนคล้อย นอกจากนี้ AGEs ยังจับกับ ตัวรับ RAGE ทำให้เกิดการส่งสัญญาณสร้างอนุมูลอิสระ เช่น reactive oxygen species (ROS) และ cytokines เช่น interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF-α) นำไปสู่ภาวะอักเสบเรื้อรังในผิวหนัง

การจำแนก AGEs ที่สะสมในร่างกาย ที่พบในงานวิจัยศึกษาฤทธิ์การทดสอบการยับยั้งการเกิด AGEs ในผิวหนัง แบ่งได้ 2 กลุ่มตามคุณสมบัติการเรืองแสง[8] ได้แก่

1. Fluorescent AGEs เช่น pentosidine, pyrropyridine และ methylglyoxal-lysine dimers โดยเฉพาะ pentosidine พบมากในคอลลาเจนและอิลาสติน ตรวจพบได้จาก autofluorescence ที่เรืองแสงเหลือง-เขียวภายใต้รังสี UV ซึ่งเป็นวิธีที่ไม่ทำลายเนื้อเยื่อ (non-invasive method) และมีความสะดวกในการตรวจวัด อย่างไรก็ตามอาจเป็นการตรวจวัดในภาพรวม ไม่ได้จำแนกชนิดของ AGEs ที่เกิดขึ้นได้

2. Non-fluorescent AGEs เช่น CML, CEL, glucosepane และ AGEs จาก MGO หรือ deoxy-glucosone ซึ่งไม่เรืองแสง ต้องตรวจด้วยวิธีเฉพาะ เช่น immunoassay โดยจะให้ข้อมูลเชิงลึก สามารถระบุชนิดได้ชัดเจน จึงเหมาะสมกับงานที่เกี่ยวข้องกับการประเมินภาวะแทรกซ้อนและโรคเรื้อรัง

AGEs ที่สะสมในชั้นผิวหนังส่งผลกระทบต่อทั้งชั้นหนังแท้ (dermis) และชั้นหนังกำพร้า (epidermis) รวมถึงเซลล์ชนิดต่าง ๆ ภายในโครงสร้างผิวหนัง ดังนี้[7, 9]

**1) ผลของ AGEs ต่อชั้นหนังกำพร้า (epidermis)**

- กระตุ้นการทำงานของ matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการย่อยสลายคอลลาเจน ส่งผลให้เกิดการขัดขวางการสมานแผลในชั้นผิวหนัง
- ลดปริมาณเซอราไมด์ (ceramide) และโคเลสเตอรอล (cholesterol) นำไปสู่การลดลงของปริมาณไขมันในผิวหนัง
- ทำลายโครงสร้างเซลล์เคราติโนไซต์ (keratinocyte) ซึ่งเป็นเซลล์ผิวหนังที่ผลิตเคราติน (keratin) โปรตีนสำคัญที่ช่วยให้ผิวแข็งแรงและมีความยืดหยุ่น
- จับกับตัวรับ RAGE กระตุ้นการส่งสัญญาณผ่าน extracellular signal-regulated kinases (ERK) และ cyclic AMP response element-binding protein (CREB) signaling pathways เพิ่มการแสดงออกของยีน microphthalmia-associated transcription factor (MITF) ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุมการแสดงออกของเซลล์เมลาโนไซต์และการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ทำให้การสร้างเมลานินในเซลล์เมลาโนไซต์เพิ่มขึ้น ทำให้ผิวหนังค่อนข้างไวต่อการเกิดการเสื่อมสภาพเมื่อสัมผัสแสง (photoaging)

**2) ผลของ AGEs ต่อชั้นหนังแท้ (dermis)**

- กระตุ้นกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast apoptosis) ซึ่งเป็นเซลล์หลักในชั้นหนังแท้ โดย AGEs สามารถกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระ กระตุ้นการแสดงออกของ p38/JNK และการทำงานของ transcription factor FOXO1 ทำให้เซลล์ไฟโบรบลาสต์เข้าสู่ภาวะการตายแบบอะพอพโทซิส
- AGEs สามารถจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ไฟโบรบลาสต์ทำให้สูญเสียการทำหน้าที่ของเซลล์ ส่งผลให้ระดับกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid; HA) ซึ่งทำหน้าที่ในการกักเก็บน้ำในผิวหนังลดลง และ AGEs ยังกระตุ้นเซลล์แมสต์ (mast cells) ให้หลั่งฮีสตามีน (histamine) และเอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (hyaluronidase) ซึ่งเร่งการสลายตัวของ HA ทำให้ผิวหนังมีความชุ่มชื้นและความยืดหยุ่นลดลง
- จับกับ RAGE บนเซลล์ไฟโบรบลาสต์ กระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระและกระบวนการอักเสบเรื้อรัง
- AGEs กับการทำลายโครงสร้างพื้นฐานนอกเซลล์ โดยการเพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์ย่อยสลาย เช่น MMP-1, MMP-2 และ MMP-9 และลดการสังเคราะห์คอลลาเจนและอิลาสติน ทำให้โครงสร้างเส้นใยเสื่อมสภาพ
- จับกับโปรตีนโครงสร้างหลัก ได้แก่ คอลลาเจน อิลาสติน และไวเมนติน (vimentin) ส่งผลให้เกิดการ cross-link และทำให้เส้นใยเกิดความผิดปกติทางโครงสร้าง โดยเฉพาะคอลลาเจน

ซึ่งมีการผลัดเปลี่ยนช้า ทำให้เกิด AGEs สะสมได้ง่าย ส่งผลให้ผิวมีสีเหลือง ความยืดหยุ่นลดลง และผิวเสื่อมก่อนวัย ซึ่งมีงานวิจัยในแบบจำลองผิวหนังและผิวหนังของสตรีสูงวัย พบว่าปริมาณ AGEs ที่สูงสัมพันธ์กับความหมองคล้ำ สีผิวที่เปลี่ยนเป็นสีเหลือง และการสูญเสียความยืดหยุ่น[10] เส้นใยอิลาสตินบางลง นอกจากนี้ การสะสมของ CML บนไวเมนติน ซึ่งเป็นโปรตีนหนึ่งที่ช่วยรักษารูปร่างของเซลล์ ทำให้เซลล์ไฟโบรบลาสต์สูญเสียความสามารถในการหดตัวและความสามารถในการคงรูปร่างเซลล์ ซึ่งนำไปสู่การเร่งให้เกิดความเสื่อมสภาพของผิวหนังในที่สุด[11]

## กลไกการออกฤทธิ์ของสารยับยั้ง AGEs

จากข้อมูลข้างต้นที่ได้กล่าวมาแล้วว่า AGEs เป็นต้นเหตุที่ทำให้เกิดการเสื่อมสภาพของผิวหนังได้หลากหลายทาง ดังนั้นการยับยั้งการเกิดหรือการทำงานของ AGEs นั้นจึงเป็นเป้าหมายสำคัญในการหยุดยั้งการเสื่อมสภาพของผิวหนัง หรือริ้วรอยก่อนวัยได้ ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยที่ค้นหาสารออกฤทธิ์ที่สามารถยับยั้ง AGEs มากมาย โดยมีการจัดกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์[7] ดังนี้

- **ยับยั้งปฏิกิริยาไกลเคชันขั้นต้น**

  สารออกฤทธิ์สามารถแย่งเข้าจับกับน้ำตาลซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญในการสร้าง AGEs ทำให้กระบวนการสร้าง AGEs ตั้งแต่เริ่มต้น

- **ดับจับอนุมูลอิสระที่เหนี่ยวนำการเกิด AGEs**

  อนุมูลอิสระ (free radicals) เกิดขึ้นในช่วงแรกของปฏิกิริยาไกลเคชัน โดย Schiff base ที่เกิดขึ้นมีแนวโน้มที่จะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ หมู่คาร์บอนิลที่ว่องไวต่อปฏิกิริยา (reactive carbonyl groups) และ glycated protein ดังนั้น การดับจับ (scavenging) อนุมูลอิสระ เช่น อนุมูลไฮดรอกซิลและอนุมูลซุปเปอร์ออกไซด์ ก็จะช่วยลดความเครียดออกซิเดชัน และลดการเกิดหมู่คาร์บอนิลที่ว่องไวต่อปฏิกิริยา ส่งผลให้เกิดการยับยั้งปฏิกิริยาไกลเคชันได้

- **ควบคุมการทำงานของตัวรับของ AGEs**

  สารออกฤทธิ์รบกวนการทำงานของตัวรับ RAGE ส่งผลให้ลดการเกิดความเครียดออกซิเดชันและการอักเสบซึ่งมีผลให้ลดการเกิดไกลเคชันในขั้นตอนสุดท้าย

- **ดักจับสารตัวกลาง (Reactive Carbonyl Species, RCS)**

  สารกลุ่มไดคาร์บอนิลที่เกิดขึ้นระหว่างกลางของกระบวนการสร้าง AGEs เช่น MGO, GO จัดว่าเป็นสารตั้งต้นของการเกิด AGEs ซึ่งสารกลุ่มนี้จะมีหมู่คาร์บอนิลที่ค่อนข้างไวต่อการเกิดปฏิกิริยา สารต้าน AGEs จึงสามารถออกฤทธิ์ด้วยการทำปฏิกิริยากับสารเหล่านี้ได้เพื่อยับยั้งการเกิดสารประกอบ AGEs ในขั้นตอนสุดท้าย

- **จับกับไอออนโลหะเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (Metal chelation)**

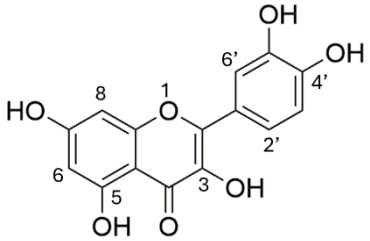
  ไอออนโลหะ เช่น $Fe^{2+}$ $Cu^{2+}$ และ $Fe^{3+}$ สามารถเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันที่กระตุ้นการเกิดอนุมูลอิสระ โดยเฉพาะในสภาวะมีน้ำตาลกลูโคสร่วมด้วย ซึ่งส่งผลให้การสะสมของ AGEs เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เมื่อสารออกฤทธิ์จับกับไอออนโลหะ จึงสามารถช่วยชะลอการเกิดปฏิกิริยาการสร้าง AGEs ได้

## สารธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้าน AGEs

ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ต้าน AGEs จากสารจากธรรมชาติมากมาย โดยเฉพาะการศึกษาสารออกฤทธิ์ที่สามารถยับยั้งการเกิด AGEs ที่เกี่ยวข้องกับอาการแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน เช่น ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) โรคทางระบบประสาท (neuropathy) โรคไต (nephropathy) และโรคจอประสาทตาเสื่อม (retinopathy)[12] สำหรับบทความนี้เน้นเฉพาะสารจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้าน AGEs ที่เกี่ยวข้องกับการชะลอความเสื่อมของผิวหนังเท่านั้น สารจากธรรมชาติที่มีรายงานฤทธิ์ต้าน AGEs ส่วนใหญ่เป็นสารประกอบกลุ่มโพลีฟีนอล (polyphenol) ซึ่งมักมีรายงานฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระร่วมด้วย[13] สารจากธรรมชาติมีรายงานฤทธิ์ต้าน AGEs มาจากหลายกลไก ได้แก่ การดักจับตัวกลางของปฏิกิริยา (เช่น MGO) การลดการแสดงออกของ RAGE และการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MMPs ซึ่งมีบทบาทในการย่อยสลายคอลลาเจน โดยสารออกฤทธิ์เหล่านี้สามารถออกฤทธิ์ได้หลายกลไกร่วมกัน ทำให้ช่วยเสริมฤทธิ์การป้องกันความเสื่อมของผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

ตัวอย่างสารจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้าน AGEs ที่มีรายงาน ได้แก่

- **เควอซิทิน (Quercetin)**

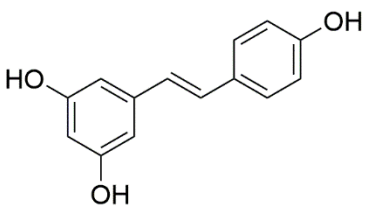



quercetin

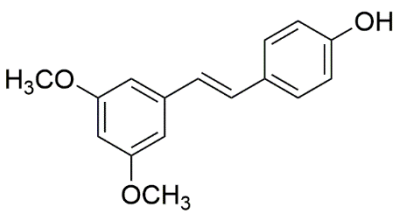
เควอซิทินเป็นสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoids) พบได้ทั่วไปในพืชผักผลไม้ โดยพบมากในหัวหอม แอปเปิ้ล องุ่นแดง และเมล็ดธัญพืช เป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระที่ดี และมีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้าง AGEs ในการทดสอบระดับหลอดทดลอง (*in vitro* assay) โดยมีงานวิจัยศึกษาถึงกลไกการยับยั้งการเกิด AGEs พบว่าเควอซิทินทำปฏิกิริยากับสารประกอบคาร์บอนิลที่ว่องไวต่อการทำปฏิกิริยา (reactive carbonyls) ได้แก่ MGO/GO ได้โดยตรง เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ (adducts) ที่ตรวจสอบได้ด้วยเทคนิค liquid chromatography-mass spectrometry (LC-Ms) พบว่าเควอซิทิน (ความเข้มข้น 0.5-2.5 mM) สามารถดักจับสารประกอบ MGO และ GO ได้เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของเควอซิทิน โดยสามารถดักจับ MGO ได้มากกว่าร้อยละ 80.1 และ GO มากกว่าร้อยละ 50.5 ตามลำดับ นอกจากนี้เมื่อทดสอบการยับยั้งการเกิด AGEs ด้วยการบ่มโปรตีนอัลบูมินจากซีรั่มวัว (Bovine Serum albumin; BSA) กับสารประกอบไดคาร์บอนิล พบว่าเควอซิทินสามารถยับยั้งการเกิด AGEs โดยเควอซิทินได้แย่งจับกับสารไดคาร์บอนิลก่อนที่จะจับกับโปรตีนอัลบูมิน[13] โดยตำแหน่งคาร์บอนที่ 6 และ 8 ในโครงสร้างของเควอซิทินเป็นตำแหน่งที่มีความเหมาะสมต่อการจับกับ MGO นอกจากนี้เควอซิทินสามารถยับยั้งการเกิด AGEs ผ่านการจับกับไอออนของโลหะหนักด้วยหมู่ไฮดรอกซิลที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 และ 5 และสามารถดักจับอนุมูลอิสระ reactive oxygen species ได้อีกด้วย[15] นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้ง RAGE pathway นำไปสู่การลดการแสดงออกของ cytokines IL-6, IL-8 และ NF-**κ**B activation ในเซลล์ไฟโบรบลาสต์[16] และช่วยป้องกันการเกิดออกซิเดชันของโปรตีนเป้าหมายได้อีกด้วย[17]

สำหรับการศึกษาในสัตว์ทดลอง เมื่อให้เควอซิทินที่ความเข้มข้น ร้อยละ 0.2 ของน้ำหนักอาหาร แก่หนูที่ได้รับ MGO เป็นเวลา 1 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มหนูที่ได้รับเควอซิทิน มีระดับ MGO ในพลาสมาและในไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับหนูที่ไม่ได้รับเควอซิทิน และตรวจพบระดับ adduct ของเควอซิทินกับ MGO ในพลาสมาเพิ่มขึ้นตามปริมาณเควอซิทินที่ได้รับ อีกทั้งยังพบการแสดงออกของเอนไซม์ glyoxalase I/II (GLO I/II) และ aldose reductase (AR) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีความเกี่ยวข้องในการกำจัดสารพิษที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการไกลโคไลซิสในตับและไตเพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการกำจัด MGO ออกจากร่างกายมากขึ้น ทำให้ระดับ MGO ในพลาสมาและเนื้อเยื่อลดลง และยับยั้งการเกิด AGEs ด้วยการจับกับ MGO ก่อนเกิดการสร้าง AGEs[18]

- **เรสเวอราทรอล (Resveratrol)**




*trans*-resveratrol



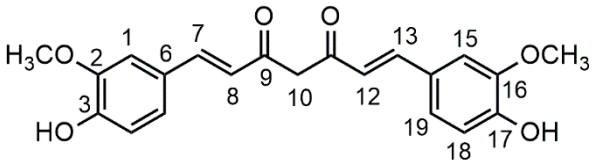

pterostilbene

เรสเวอราทรอลเป็นสารประกอบกลุ่มสติลบีน (stilbenes) ซึ่งมีโครงสร้างหลักเป็นกลุ่มกรดฟีนอล (phenolic acid) พบมากในเปลือกผลองุ่นแดง ไวน์แดง ผักไผ่ญี่ปุ่น (Japanese knot weed) เบอร์รี่ และถั่วต่าง ๆ เรสเวอราทรอลเป็นสารไฟโตอะเล็กซิน (phytoalexin) ซึ่งเป็นสารเคมีที่พืชผลิตขึ้นเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อจุลชีพหรือเมื่อพืชได้รับบาดเจ็บ เรสเวอราทรอลมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระที่ดี มีการนำมาใช้เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในการช่วยชะลอความเสื่อมก่อนวัยของร่างกาย และมีรายงานฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมาย เช่น ฤทธิ์ต้านอักเสบ ฤทธิ์ต้านเบาหวาน และฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง[19] ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันความเสื่อมสภาพของผิวหนัง เรสเวอราทรอลมีฤทธิ์ในการป้องกันกระบวนการไกลเคชัน โดยสามารถยับยั้งการก่อตัวของ AGEs ช่วยลดการเกิด cross-linking ของคอลลาเจน สามารถจับสารประกอบคาร์บอนิล MGO ซึ่งนำไปสู่การยับยั้งปฏิกิริยาไกลเคชัน[20] และกระตุ้นการทำงานของยีน SIRT1 ซึ่งเป็นยีนที่สร้างเซอร์ทูอิน (sirtuins) ซึ่งกลุ่มของเอนไซม์ที่ควบคุมกระบวนการซ่อมแซมโครงสร้างผิวได้อีกด้วย[21]

รายงานวิจัยศึกษาผลของเรสเวอราทรอลต่อเซลล์ไฟโบรบลาสต์และโมเดลผิวหนังสามมิติที่เหนี่ยวนำให้เกิดการสะสม AGEs ด้วยสารก่อไกลเคชัน MGO เมื่อผิวหนังมีการสะสม AGEs มากขึ้น จะส่งผลให้การจัดเรียงชั้น (stratification) ของเซลล์ชั้นหนังกำพร้าลดลงและเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างคอลลาเจนในชั้นบนของชั้นผิวหนังแท้ ในการศึกษาพบว่าเมื่อให้เรสเวอราทรอลและอนุพันธ์ ได้แก่ ออกซีเรสเวอราทรอล (oxyresveratrol) ไพซิแทนนอล (piceatannol) และไตรอะเซทิล เรสเวอราทรอล (triacetyl resveratrol) ต่อโมเดลผิวหนัง ปริมาณ AGEs ที่เกิดขึ้นลดลง การแสดงออกของคอลลาเจนเพิ่มขึ้น และมีการจัดเรียงชั้นของเซลล์หนังกำพร้าให้กลับเข้าสู่ภาวะปกติได้ดียิ่งขึ้น[22] สำหรับงานวิจัยในสัตว์ทดลองไม่ได้มีรายงานเกี่ยวกับผิวหนังโดยตรง มีเพียงรายงานเกี่ยวกับผลยับยั้ง AGEs ที่ศึกษาในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน พบว่าเรสเวอราทรอลช่วยลดความเสียหายที่เกิดขึ้นกับตับ[23] และป้องกันการเกิดพยาธิสภาพของไตด้วยกลไกการยับยั้งการแสดงออกของ RAGE[23, 24]

นอกจากเรสเวอราทรอลแล้ว สติลบีนอีกชนิดหนึ่งที่มีการรายงานฤทธิ์ต้าน AGEs คือ **เทอโรสติลบีน (pterostilbene)** เป็นสารที่พบมากในบลูเบอรี่ แครนเบอรี่ และองุ่น มีรายงานว่า pterostilbene มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและต้านอักเสบที่เหนี่ยวนำโดยกระบวนการไกลเคชัน ผ่านกลไก RAGE/MAPK/NF-**κ**B pathway โดยยับยั้งการจับของ AGEs กับ RAGE ส่งผลให้การกระตุ้นการทำงานของโปรตีนไคเนส p38 และ ERK ใน MAPK pathway ด้วยการเกิดปฏิกิริยาฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylation) ลดลง รวมถึงยับยั้งการฟอสโฟรีเลชันของ NF-**κ**B ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญที่กระตุ้นการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับ oxidative stress และการอักเสบ[24] ปัจจุบันเทอโรสติลบีนได้รับความสนใจมากขึ้น เนื่องจากเทอโรสติลบีนมีค่าชีวประสิทธิผลจากการรับประทาน (oral bioavailability) ที่ค่อนข้างสูง (มากกว่าร้อยละ 80) จึงเป็นข้อได้เปรียบเมื่อเทียบกับเรสเวอราทรอล ซึ่งมีค่าชีวประสิทธิผลเพียงร้อยละ 20 [26]

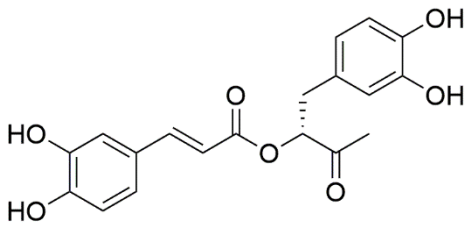
- **เคอร์คูมิน (Curcumin)**




curcumin

เคอร์คูมินเป็นสารกลุ่มกรดฟีนอลลิกที่พบได้ในพืชในวงศ์ Zingiberaceae (วงศ์ขิง) โดยพบมากในขมิ้นชัน มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบและต้านอนุมูลอิสระสูง ปัจจุบันมีการนำสารสกัดขมิ้นชันมาใช้ในการรักษาอาการปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม โดยมีเคอร์คูมินเป็นสารออกฤทธิ์หลัก เคอร์คูมินมีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้าง AGEs โดยจับกับสารประกอบคาร์บอนิล MGO โดยตรง MGO จะเข้าทำปฏิกิริยากับคาร์บอนตำแหน่งที่ 10 ซึ่งอยู่ระหว่างหมู่คีโตนสองหมู่ของเคอร์คูมิน[27] งานวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่าเคอร์คูมินมีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งการก่อ AGEs และยับยั้งการเกิด cross-linking ของคอลลาเจนในหนูที่เหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน[28]

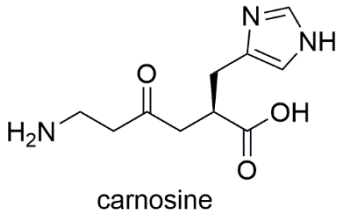
- **กรดโรสมารินิก (Rosmarinic acid)**




rosmarinic acid

กรดโรสมารินิก เป็นสารประกอบโพลีฟีนอลที่พบได้ในโรสแมรี่ มีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ และยับยั้งการจับกันระหว่างน้ำตาลรีดิวซ์กับโปรตีน และขัดขวางการเกิด cross-linking ของโปรตีน เมื่อศึกษาในระดับหลอดทดลอง[29, 30] สำหรับงานวิจัยทางคลินิกไม่พบรายงานของกรดโรสมารินิก มีเพียงการศึกษาของสารสกัดโรสแมรี่ซึ่งมีกรดโรสมารินิกเป็นองค์ประกอบหลัก โดยเป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blinded, placebo controlled trial ได้ศึกษาผลของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารโรสแมรี่ ในอาสาสมัครหญิง อายุ 45-60 ปี จำนวน 104 คน ผลิตภัณฑ์ประกอบด้วยสารสกัดโรสแมรี่ 300 มิลลิกรัม ไบโอติน 2 ไมโครกรัม และซิงค์ กลูโคเนท 0.45 มิลลิกรัม ช่วง 4 สัปดาห์แรก รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง สัปดาห์ที่ 5-8 วันละ 2 ครั้ง และสัปดาห์ที่ 9-12 ครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง ผลการทดลอง ณ สัปดาห์ที่ 12 พบว่าปริมาณสาร 4-hydroxynonenal-protein adducts ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะเครียดออกซิเดชัน และระดับ AGEs ในผิวหนังลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก[31]

- **คาร์โนซีน (Carnosine)**



carnosine

แอล-คาร์โนซีน (L-carnosine) เป็นไดเปปไทด์ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ ซึ่งส่วนใหญ่พบในระบบประสาทส่วนกลางและกล้ามเนื้อลาย ซึ่งจะได้รับจากอาหารที่เป็นเนื้อแดงและปลา แอล-คาร์โนซีนมีการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์การต้านไกลเคชัน สามารถยับยั้งการเกิด cross-link ของโปรตีน[32] อย่างไรก็ตาม แอล-คาร์โนซีนเมื่อเข้าสู่ร่างกายมนุษย์จะถูกย่อยด้วยเอนไซม์คาร์โนซิเนส (carnosinase) เป็นกรดอะมิโนอย่างรวดเร็ว จึงมีงานวิจัยใช้ ดี-คาร์โนซีน (D-carnosine) และอนุพันธ์ เพื่อเพิ่ม bioavailability ของคาร์โนซีน ซึ่งยังคงประสิทธิภาพในการต้านอนุมูลอิสระ[33] และฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับหลอดเลือดและไตได้เช่นเดิม[34] งานวิจัยได้ทาผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของคาร์โนซีนบนชิ้นผิวหนังจากมนุษย์ (human skin explant) ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย MGO ทำให้ระดับ CML และ pentosidine ซึ่งเป็น AGEs ที่พบในผิวหนังลดลงด้วยกลไกการจับกับ MGO ซึ่งเป็นตัวกลางในการก่อให้เกิด AGEs[35] ปัจจุบันคาร์โนซีนถูกนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในเวชสำอางหลายชนิดเพื่อป้องกันกระบวนการไกลเคชัน และช่วยคงความยืดหยุ่นและความแข็งแรงของผิวหนัง

## แนวทางป้องกันและลด AGEs

แม้จะมีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับสารออกฤทธิ์จากธรรมชาติที่สามารถยับยั้ง AGEs ได้หลากหลายชนิด แต่หลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาทางด้านคลินิกเกี่ยวกับการชะลอความเสื่อมสภาพของผิวหนังยังมีจำกัด อีกทั้งสารจากธรรมชาติหลายชนิดมีข้อจำกัดด้านการดูดซึม และปัญหาด้าน bioavailability จึงทำให้ยังไม่สามารถยืนยันประสิทธิผลของการใช้จริงได้อย่างชัดเจน ดังนั้น การป้องกันและลดการเกิด AGEs ด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพร่วมด้วยอาจจะให้ประสิทธิผลที่ดีมากกว่า การดูแลสุขภาพเบื้องต้น ทำได้โดยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อลดการสะสม AGEs ด้วยการรับประทานอาหารที่มีน้ำตาลต่ำ หลีกเลี่ยงอาหารทอดและแปรรูป อาจเสริมด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น วิตามินซี วิตามินอี หรือรับประทานผักผลไม้เป็นประจำ รวมถึงออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นแนวทางเชิงพฤติกรรมที่ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด AGEs และส่งผลดีต่อสุขภาพผิวในระยะยาว

## บทสรุป

AGEs เป็นปัจจัยสำคัญที่เร่งกระบวนการเสื่อมของผิวหนัง ทั้งโดยการทำลายโครงสร้างคอลลาเจน กระตุ้นการเกิดอนุมูลอิสระ และส่งเสริมการอักเสบเรื้อรัง ปัจจุบันมีการศึกษาสารธรรมชาติหลายชนิดที่สามารถยับยั้งการเกิด AGEs ได้ผ่านกลไกที่หลากหลาย เช่น การดักจับตัวกลางในกระบวนการไกลเคชัน การลดความเครียดออกซิเดชัน และการยับยั้งการส่งสัญญาณผ่านตัวรับ RAGE ซึ่งอาจใช้เป็นแนวทางในการชะลอวัยของผิว อย่างไรก็ตาม ข้อมูลด้านประสิทธิผลทางคลินิกยังมีจำกัด อีกทั้งยังมีความท้าทายด้านการพัฒนาเทคโนโลยีการนำส่งและการประเมินประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้กลไกที่เกี่ยวข้องกับการชะลอความเสื่อมของผิวยังมีความซับซ้อน การดูแลสุขภาพผิวจึงไม่ควรพึ่งพาเพียงการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร แต่ควรให้ความสำคัญกับการป้องกันการสะสม AGEs อย่างรอบด้าน ทั้งจากการดูแลภายในร่างกายและการป้องกันปัจจัยภายนอก เพื่อการดูแลสุขภาพผิวที่ปลอดภัยและยั่งยืน

## เอกสารอ้างอิง


1. Kennelly PJ. The Biochemistry of Aging. In: Kennelly PJ, Botham KM, McGuinness OP, Rodwell VW, Weil PA, editors. Harper's Illustrated Biochemistry, 32nd Edition. New York, NY: McGraw Hill Education; 2023.
2. Song Q, Liu J, Dong L, Wang X, Zhang X. Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. Biomed. Pharmacother. 2021;140: 111750.
3. Kopytek M, Zą bczyk M, Mazur P, Undas A, Natorska J. Accumulation of advanced glycation end products (AGEs) is associated with the severity of aortic stenosis in patients with concomitant type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):92.
4. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(12):2654-9.
5. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. Korean J Physiol Pharmacol. 2014;18(1):1-14.
6. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziołkiewicz M. Advanced glycation end-products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. Cells. 2022;11(8).

7. Chen CY, Zhang JQ, Li L, Guo MM, He YF, Dong YM, et al. Advanced glycation end products in the skin: molecular mechanisms, methods of measurement, and inhibitory pathways. Front Med (Lausanne). 2022;9:837222.
8. Wang L, Jiang Y, Zhao C. The effects of advanced glycation end-products on skin and potential anti-glycation strategies. Exp Dermatol. 2024;33(4):e15065.
9. Lee EJ, Kim JY, Oh SH. Advanced glycation end products (AGEs) promote melanogenesis through receptor for AGEs. Sci Rep. 2016;6:27848.
10. Laughlin T, Tan Y, Jarrold B, Chen J, Li L, Fang B, et al. Autophagy activators stimulate the removal of advanced glycation end products in human keratinocytes. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34 Suppl 3:12-8.
11. Kueper T, Grune T, Prahl S, Lenz H, Welge V, Biernoth T, et al. 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.
12. 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;48(1):787-805.
13. Khan M, Liu H, Wang J, Sun B. Inhibitory effect of phenolic compounds and plant extracts on the formation of advance glycation end products: A comprehensive review. Food Res Int. 2020;130:108933.
14. Li X, Zheng T, Sang S, Lv L. Quercetin inhibits advanced glycation end product formation by trapping methylglyoxal and glyoxal. J Agric Food Chem. 2014;62(50):12152-8.
15. Bhuiyan MN, Mitsuhashi S, Sigetomi K, Ubukata M. Quercetin inhibits advanced glycation end product formation via chelating metal ions, trapping methylglyoxal, and trapping reactive oxygen species. Biosci Biotechnol Biochem. 2017;81(5):882-90.
16. Huang CY, Ng MY, Lin T, Liao YW, Huang WS, Hsieh CW, et al. Quercetin ameliorates advanced glycation end product-induced wound healing impairment and inflammaging in human gingival fibroblasts. J Dent Sci. 2024;19(1):268-75.
17. Zhou Y, Duan H, Chen J, Ma S, Wang M, Zhou X. The mechanism of *in vitro* non-enzymatic glycosylation inhibition by Tartary buckwheat's rutin and quercetin. Food Chem. 2023;406:134956.

18. Zhao Y, Tang Y, Sang S. Dietary quercetin reduces plasma and tissue methylglyoxal and advanced glycation end products in healthy mice treated with methylglyoxal. J Nutr. 2021;151(9):2601-9.
19. Teka T, Zhang L, Ge X, Li Y, Han L, Yan X. Stilbenes: Source plants, chemistry, biosynthesis, pharmacology, application and problems related to their clinical Application-A comprehensive review. Phytochemistry. 2022;197:113128.
20. Shen Y, Xu Z, Sheng Z. Ability of resveratrol to inhibit advanced glycation end product formation and carbohydrate-hydrolyzing enzyme activity, and to conjugate methylglyoxal. Food Chem. 2017;216:153-60.
21. Rogina B, Tissenbaum HA. SIRT1, resveratrol and aging. Front Genet. 2024;15:1393181.
22. 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;15:911-27.
23. Khazaei M, Karimi J, Sheikh N, Goodarzi MT, Saidijam M, Khodadadi I, et al. Effects of resveratrol on receptor for advanced glycation end products (RAGE) expression and oxidative stress in the liver of rats with type 2 diabetes. Phytother Res. 2016;30(1):66-71.
24. Moridi H, Karimi J, Sheikh N, Goodarzi MT, Saidijam M, Yadegarazari R, et al. Resveratrol-dependent down-regulation of receptor for advanced glycation end-products and oxidative stress in kidney of rats with diabetes. Int J Endocrinol Metab. 2015;13(2):e23542.
25. Yu W, Hu X, Wang M. Pterostilbene inhibited advanced glycation end products (AGEs)-induced oxidative stress and inflammation by regulation of RAGE/MAPK/NF-**K**B in RAW264.7 cells. J Funct Foods. 2018;40:272-9.
26. Liu P, Tang W, Xiang K, Li G. Pterostilbene in the treatment of inflammatory and oncological diseases. Frontiers in Pharmacology. 2024;Volume 14 - 2023.
27. Hu T-Y, Liu C-L, Chyau C-C, Hu M-L. Trapping of methylglyoxal by curcumin in cell-Free systems and in human umbilical vein endothelial cells. J Agric Food Chem. 2012;60(33):8190-6.
28. Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G. Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. Biochem Pharmacol. 1998;56(12):1607-14.
29. Jean D, Pouligon M, Dalle C. Evaluation *in vitro* of AGE-crosslinks breaking ability of rosmarinic acid. Glycative Stress Res. 2015;2(4):204-7.

30. Picaud A, Barthel C, Astier L, Jean D. Direct proof of the deglycating effect of rosmarinic acid on a glycated protein. Glycative Stress Research. 2023;10(4):124-44.
31. Guiotto A, Pecorelli A, Draelos ZD, Gueniche A, Yatskayer M, Nelson DB. Reversing oxinflammation associated with glycative stress and formation of advanced glycation end products with a dietary supplement containing rosemary extract. J Clin Aesthet Dermatol. 2025;18(3):34-8.
32. Hipkiss AR. Carnosine, a protective, anti-ageing peptide? Int J Biochem Cell Biol. 1998;30(8):863-8.
33. Aldini G, Orioli M, Rossoni G, Savi F, Braidotti P, Vistoli G, et al. The carbonyl scavenger carnosine ameliorates dyslipidaemia and renal function in Zucker obese rats. J Cell Mol Med. 2011;15(6):1339-54.
34. Menini S, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Pugliese G. Protection from diabetes-induced atherosclerosis and renal disease by D-carnosine-octylester: effects of early vs late inhibition of advanced glycation end-products in Apoe-null mice. Diabetologia. 2015;58(4):845-53.
35. Narda M, Peno-Mazzarino L, Krutmann J, Trullas C, Granger C. Novel facial cream containing carnosine inhibits formation of advanced glycation end-products in human skin. Skin Pharmacol Physiol. 2018;31(6):324-31.