

5. INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

PRODUCTOS FINALES DE GLICACIÓN AVANZADA (AGEs) Y SU RELACIÓN CON ALGUNAS ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES (ECNT)

Edú Ortega Ibarra^{*1}, Roxana del Rosario Figueroa Marcelino², Ilse Haide Ortega Ibarra³,

¹Profesor Investigador T.C. adscrito a la Licenciatura en Nutrición (Perfil Deseable). ²Prestador de S.S. en Nutrición. Universidad del Istmo CA-UNISTMO-19; E.O.I. Autor correspondiente.

Contacto: Centro de Investigación en Nutrición y Alimentación de la Licenciatura en Nutrición. Universidad del Istmo. H. Cd. de Juchitán de Zaragoza, Oaxaca. eoibizendaa@unistmo.edu.mx

Palabras clave: Productos finales de glicación avanzada (AGEs), glicación, enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), glucosa, proteína.

Introducción

En la actualidad se ha dado a conocer diversas enfermedades que son las principales causas de muerte en México y en el mundo, algunos ejemplos son las enfermedades del sistema circulatorio, enfermedades neurodegenerativas, tumores malignos, enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, esta última enfermedad ha sido de gran impacto en el siglo XXI.

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) tienden a ser de larga duración y resultan de la combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales. Las principales enfermedades son las enfermedades cardiovasculares (ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares), cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma) y la diabetes mellitus (principalmente la diabetes mellitus tipo 2). Responsables de más del 80% de las muertes prematuras (1).

Cuarenta millones de personas mueren por las ECNT, lo que realmente equivale al 70% de las muertes en el mundo. Personas de entre 30 y 69 años de edad mueren cada año, aproximadamente 15 millones de personas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1).

Diversos factores son desencadenantes de estas enfermedades como la mala alimentación, la mala nutrición, los lugares rurales, el consumo de alimentos industrializados (es uno de los factores de gran impacto actualmente) como por ejemplo

jugos enlatados, refrescos, galletas, frituras, mermeladas, sopas instantáneas, salsas, cereales y embutidos. La fácil obtención de estos alimentos industrializados en conjunto con la nula actividad física, se ha reflejado en las personas con obesidad y diabetes.

Este artículo aborda los principales factores que llevan a una enfermedad crónica de las cuales algunas se han convertido en las principales muertes en el mundo.

Analizar las principales investigaciones y estudios sobre la importancia que tiene los productos finales de glicación avanzada (AGEs) con las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).

¿Qué es la glicación?

Descubierta por el químico francés Louis-Camille Maillard (2,3) en 1912, la glicación consiste en una serie de reacciones en los grupos aminos libres de las proteínas (residuos de la lisina) con los grupos carbonilo de los azúcares aldehídos, como la glucosa acíclica, a través de una adición nucleofílica formándose de este modo una aldimina, base de Schiff (3).

La glicación no debe confundirse con glicosilación, que supone es la agregación de carbohidrato a una proteína (3).

Formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), producto de Amadori y reacción de Maillard.

Las bases de Schiff (compuesto que tiene un doble enlace carbono-nitrógeno, donde el nitrógeno no está conectado al hidrógeno (6)) se someten a un reordenamiento estructural para formar productos de Amadori, la hemoglobina glucosilada y la fructosamina (estas no son AGE). Para que ocurran los AGEs los productos de Amadori deben someterse a una intensa deshidratación, oxidación, reacciones de transposición y de fragmentación (5).

El AGE es un grupo complejo y heterogéneo de moléculas formadas por la reacción no enzimática como la glucosa con aminoácidos, péptidos, proteínas y ácidos nucleicos. Todas las proteínas pueden experimentar reacciones de glicación no enzimática, causando una alteración de su función. La formación aumentada de AGEs ocurre en condiciones tales como la diabetes mellitus y el envejecimiento, entre otras enfermedades desencadenantes de la diabetes mellitus (2,3).

Los AGEs cuentan con tres mecanismos principales que median sus efectos:

1. Entrecruzamiento con proteínas de la matriz extracelular, afectando las propiedades mecánicas de los tejidos
2. Entrecruzamiento con proteínas intracelulares alterando sus funciones fisiológicas
3. Unión a sus receptores de superficie RAGE para inducir múltiples cascadas de señales intracelulares (2).

La reacción de Maillard se inicia como una reacción entre el grupo carbonilo de un azúcar reductor y el grupo amino libre de una proteína, de un lípido o de un ácido nucleico y lleva a la formación de una Base de Schiff inestable (2). Es decir que esta reacción de Maillard se produce cuando la reducción del azúcar reacciona de la forma no enzimática con aminoácidos en proteínas, lípidos o ADN (6). Esta reacción es reversible y requiere de pocas horas para ocurrir (figura 1) (2).

Esta reacción ha sido estudiada durante años en la industria alimentaria porque sus productos agregan un color y sabor deseados a los alimentos (6).

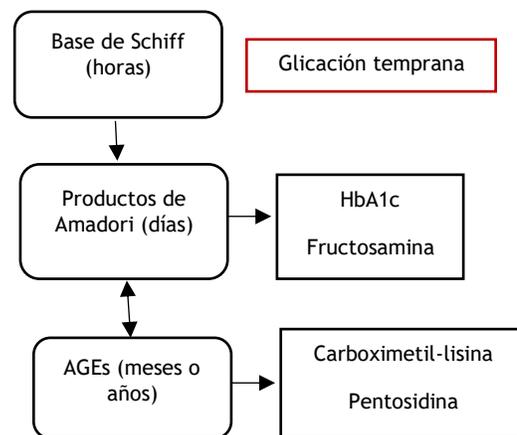


Figura 1. Mecanismo endógeno para la obtención de AGEs (5).

La formación de AGE a través de la reacción de Maillard mediante la glicación y la oxidación ocurre en tres fases (6):

Primero, la glucosa se une a un aminoácido libre (principalmente lisina y arginina) de una proteína, lípido o ADN, de una forma no enzimática de glicación y oxidación para

formar una base de Schiff inestable (figura 2.) (2,6). Aquí depende de la concentración de la glucosa y tiene lugar en unas horas. Si la concentración de glucosa disminuye, esta reacción es reversible (6).

Durante la segunda fase, la base de Schiff sufre una reordenación química durante un periodo de días y forma productos de Amadori (o productos de glucosilación temprana). Los productos de Amadori son compuestos más estables (más conocida la hemoglobina A1c), la reacción aun es reversible. Si hay acumulación de productos de Amadori, se someterán a complejos rearrreglos químicos (oxidación, reducciones e hidrataciones) y formarán proteínas reticuladas. Este proceso tarda semanas o meses y es reversible (6).

Los productos amarronados finales se llaman AGEs y algunos de ellos tienen propiedades fluorescentes. Son muy estables y se acumulan dentro y fuera de las células e interfieren con la función de la proteína (6).

Además de la reacción de Maillard, otras vías también pueden formar AGEs; como la autooxidación de la glucosa y la peroxidación de lípidos en derivados de dicarbonilos por un aumento en el estrés oxidativo, es otra vía descrita para la formación de AGEs. Estos derivados de dicarbonilo conocidos como α -oxaldehídos (glioxal, metilglioxal (MG) y 3-desoxiglucosona) pueden interactuar con monoácidos y formar AGE (6).

El otro mecanismo bien estudiado para la formación de AGEs es la vía del poliol, donde la glucosa se convierte en sorbitol por la enzima aldosa reductasa y luego en la fructosa por la acción del sorbitol deshidrogenasa. Los metabolitos de la fructosa (como la fructosa 3-fosfato) luego se convierten en α -oxaldehídos e interactúan con los monoácidos para formar AGEs (6).

Entonces tres vías pueden formar AGEs (6):

1. Reacción de Maillard
2. Oxidación de glucosa
3. Peroxidación de lípidos
4. Vía del poliol.

Entre los AGEs más estudiados se encuentran carboximetil-lisina (CML), pentosidina y pirralina, y, junto con metilglioxal (α -oxaldehídos), se han utilizado como biomarcadores para la formación *in vivo* de AGEs (6).

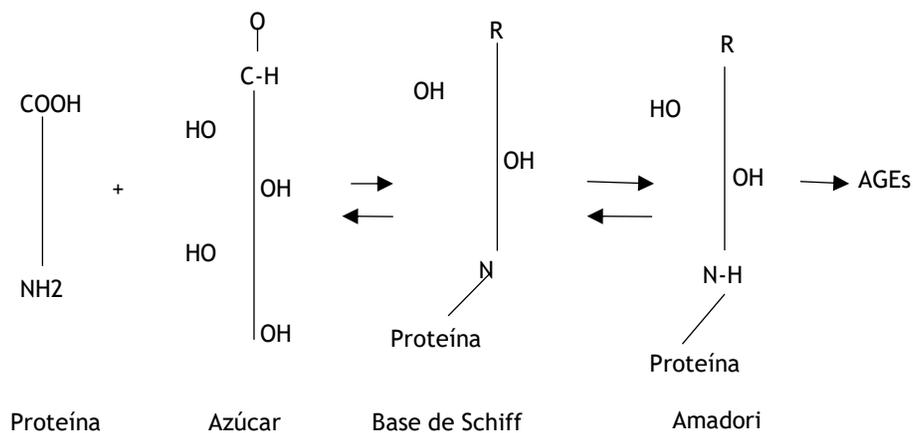


Figura 2. Representación esquemática de la reacción de Maillard (2).

Importancia de los receptores de productos finales de glicación avanzada (RAGEs)

Los RAGEs son receptores específicos (2). Son un miembro de la superfamilia de las moléculas de superficie celular de tipo inmunoglobulina que convierten la activación celular a largo plazo en una enfermedad celular o disfunción sostenida (4). Se expresa de manera constitutiva en una amplia gama de células adultas diferenciadas, tales como cardiomiocitos, neuronas, neutrófilos, monocitos/macrófagos, linfocitos, células dendríticas y células endoteliales vasculares, entre otras, y es considerado un receptor de reconocimiento de patrones por su capacidad para detectar estructuras tridimensionales en lugar de secuencias específicas de aminoácidos (5).

Los RAGEs activan la enzima fosfato de dinucleótido de nicotinamida (NADPH) oxidasa causando un incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y así generando estrés oxidativo. La interacción de RAGE induce la producción de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) creando un filtrado mononuclear a nivel renal (2).

AGEs y algunas ECNT

La acumulación de AGEs ha provocado la aparición de enfermedades, así como el envejecimiento anormal y la pérdida de masa ósea en personas sanas (6).

Diabetes mellitus

La hiperglicemia conduce a una mayor formación y acumulación de AGEs. Estos incluyen diversos compuestos formados por la reacción de Maillard. Las manifestaciones clínicas resultantes incluyen alteración microvascular en las extremidades, el miocardio, los riñones y la médula ósea, provocando la pérdida de la extremidad y disfunción del órgano afectado, la alteración del proceso de cicatrización en heridas y la hematopoyesis alterada (3).

El alto consumo de hidratos de carbono, no solo de glucosa sino también de fructosa y lactosa, van a contribuir significativamente al acumulo de AGE en los tejidos de las personas con diabetes. El consumo de jarabes de almidón de alta fructosa es contribuyente principal a la diabetes mellitus tipo 2 y a sus complicaciones diabéticas (4).

La hemoglobina A1c es el producto de glicación temprana más ampliamente reconocido, y también se utiliza como un indicador del control de la glucosa en sangre en personas con diabetes. La hiperglucemia aumenta el proceso de glucosilación y es especialmente evidente en tejidos independientes de insulina, como los glóbulos rojos, las células del tejido nervioso periférico, las células endoteliales, las células del cristalino y las células renales (6).

Enfermedades cardiovasculares

Aparte de la interacción del AGE y RAGE, existen otras vías implicadas en el estrés oxidativo, los polioles, la hexosamina y la de la proteína cinasa C. Los AGE también se forman durante el envejecimiento. El envejecimiento vascular se caracteriza por la activación de NF-KB, el aumento de factor de necrosis tumoral- α , la NADPH oxidasa y la disfunción endotelial (5).

La acumulación *in vivo* a lo largo del tiempo contribuye a cambios en la estructura y función del sistema cardiovascular y se presenta como rigidez arterial, anomalías de relajación miocárdica, formación de placa aterosclerótica y disfunción endotelial. Autores han descrito algunos mecanismos para estos cambios (6):

- Reticulación adicional sobre el colágeno (cuya estructura normal ya contiene reticulación) por glicación de sus aminoácidos libres. La acumulación de colágeno-AGE producirá rigidez de los vasos sanguíneos.
- Sims *et al.* encontró una correlación entre la acumulación de AGEs y la rigidez aórtica.
- Reducción de la capacitación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los receptores celulares.
- Disminución en la actividad del óxido nítrico (NO) (6).

Cáncer

El receptor soluble RAGE, expresado en forma elevada en los tejidos pulmonares sanos y especialmente en el epitelio alveolar, está significativamente reprimido en los carcinomas de pulmón (4).

Enfermedades respiratorias crónicas

La falta de homeostasis en el balance oxidante/antioxidante conlleva a una variedad de enfermedades pulmonares. La interacción de los AGEs y de los RAGEs tiene un papel importante en las enfermedades como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras, y la depleción de antioxidantes (GSH) (4).

Dieta y Reducción de AGEs

En cuanto a la dieta, investigaciones han llegado a la conclusión que una dieta mediterránea ayuda a la disminución del consumo de AGEs. La dieta mediterránea se caracteriza por el consumo de vegetales, quesos, frutos secos, pollo y pescado con moderación, poca carne y vino. Se excluyendo la ingesta de vino, dejando en claro que solo un porcentaje mínimo disminuye el consumo de AGEs (7,8).

Por otro lado, la dieta mediterránea presenta un menor impacto al medioambiente por el mayor consumo de productos derivados de los vegetales y menores productos cárnicos (8).

Conclusión

Los AGEs son un grupo heterogéneo resultantes de la glicación formadas por medio de reacciones oxidativas y no oxidativas, tardan meses o años. Existen diferentes maneras de formar AGEs: mediante la reacción de Maillard, oxidación de la glucosa, peroxidación de lípidos y a través de la vía del polirol. La acumulación excesiva de este genera diferentes tipos de enfermedades crónicas (como son la diabetes, enfermedades cardiovasculares cáncer, enfermedades respiratorias crónicas) y la vejez. Influyen mucho el tipo de alimentación, y los alimentos que se consumen, estos principalmente los alimentos industrializados que llevan un proceso de conservación y altas en grasas y azúcares. Una alimentación correcta, variada, adecuada, equilibrada y suficiente conllevan a una alimentación saludable. El consumo verduras y frutas frescas disminuye el consumo de AGEs. Un ejemplo de alimentación saludable es la dieta mediterránea que se caracteriza consumir más vegetales y menos carnes rojas.

Los RAGE tienen un papel fundamental en la interacción con los AGEs, mecanismos que activan numerosas vías intracelulares.

Referencias:

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades no transmisibles. [internet] [update 2017 junio 21; cited 2018 mayo 26]. Disponible en: www.who.int/es/news-rooms/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases
2. Carvajal C. Productos finales de glicación (AGEs) y la nefropatía diabética. 2015;32(1): 1-5.
3. Aparicio D, Durán M. Más allá de la diabetes mellitus: glicación de proteínas. Biociencias. 2016;11(1): 105-111.
4. Bengmark S, Gil A. Productos de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. Nutrición Hospitalaria. 2007; 22(6):625-40.
5. Díaz L, Luna D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. 2016; 4(1):52-57.
6. Luevano C, Chapman K. Final products of dietary glycation and aging. Nutrients. 2010; 2(12):1247-1265. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22254007>
7. Rodríguez J, Leiva L, Concha M, Mizón C, et al. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. Nutrition Hospitalary. 2015; 31(6): 2511-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040359>
8. Serra L, Ortiz A. La dieta mediterránea como ejemplo de una alimentación y nutrición sostenible: enfoque multidisciplinar. Nutr Hosp. 2018; 35(4):96-101.