

Efectos patogénicos de los productos finales de glicación avanzada en el proceso de envejecimiento-enfermedad

Pathogenic effects of advanced glycation end products in aging-disease process

Lorenzo Ángel Rufín-Gómez^{1*}  <https://orcid.org/0000-0001-5299-6426>

Amancio Martínez-Morejón²  <https://orcid.org/0000-0002-1534-4792>

Ana Margarita Rufín-Bergado³  <https://orcid.org/0000-0002-6659-1769>

Jesús Méndez-Martínez²  <https://orcid.org/0000-0003-1817-5098>

José Adrián Farías-Ramírez²  <https://orcid.org/0000-0002-2173-3217>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

² Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Matanzas, Cuba.

³ Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: lorenzo.rufin1953@gmail.com

RESUMEN

Los productos finales de glicación avanzada —conocidos como productos de la reacción de Maillard—, formados por glicación directa no enzimática de azúcares reductores con grupos amino libres de proteínas, provocan cambios estructurales y funcionales en las mismas, cuya producción endógena es incrementada con la edad, el estrés oxidativo, así como por factores externos, provocando envejecimiento prematuro y enfermedades degenerativas. El objetivo de la revisión fue obtener una visión actualizada de los avances en investigaciones sobre los efectos de productos finales de glicación avanzada y su interrelación con el estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento-enfermedad. En la revisión se consideraron los principales artículos más recientes sobre el tema en las



bases de datos PubMed, SciELO, ClinicalKey y LILACS. Se evidencian los efectos patogénicos de los productos finales de glicación avanzada que contribuyen al estrés oxidativo y a la inflamación, de forma especial en el envejecimiento prematuro, diabetes, enfermedad cardiovascular y en otras enfermedades neurodegenerativas, como un aspecto preocupante en el tema del envejecimiento poblacional y su enorme costo para la sociedad futura.

Palabras clave: productos finales de glicación avanzada; glicotoxinas; envejecimiento prematuro; diabetes mellitus; estrés oxidativo; enfermedades neurodegenerativas.

ABSTRACT

The advanced glycation end-products—known like products of the Maillard reaction—formed by a direct non-enzymatic glycation of reducing sugars with amino groups free of proteins, cause structural and functional changes in them, whose endogenous production is incremented with age, oxidative stress, as well as by external factors, causing premature aging and degenerative diseases. The objective of the review objective was to obtain an updated view of the advances in research on the effects of the advanced glycation end products and their interrelation with the oxidative stress in the aging-disease process. In the review the authors considered the most recent leading articles on the topic published in the databases PubMed, SciELO, ClinicalKey and LILACS. The pathogenic effects of the advanced glycation end products that contribute to oxidative stress and inflammation are evidenced, especially in premature aging, diabetes, cardiovascular disease and other neurodegenerative diseases, as a worrying aspect in the issue of population aging and its enormous cost for future society.

Key words: advanced glycation end products; glycotoxins; premature aging; diabetes mellitus; oxidative stress; neurodegenerative diseases.

Recibido: 08/03/2021.

Aceptado: 21/09/2021.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que el envejecimiento es un complejo proceso multifactorial, caracterizado por una acumulación progresiva de daños en un organismo en el tiempo, y uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de una multitud de enfermedades, como las neurodegenerativas, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, entre otras.⁽¹⁾ Además, es aceptado que estas enfermedades relacionadas con la edad resultan de una combinación de factores endógenos, genéticos, de estilo de vida y ambientales. Debido a la compleja naturaleza multifactorial del envejecimiento, los mecanismos moleculares relacionados con la iniciación y la progresión de enfermedades con la edad aún no están completamente claros. Investigaciones recientes se han enfocado en caracterizar la fisiopatología de enfermedades relacionadas con la edad. En este contexto, los productos finales de glicación avanzada (PGA) —en inglés Advanced glycation end-products—, también conocidos como productos de la reacción de Maillard,



han recibido máxima atención, al ser un grupo de compuestos heterogéneos formados por la glicación no enzimática de azúcares reductores con grupos amino libres de proteínas, que provocan cambios estructurales y funcionales en estas,⁽²⁾ aunque también son susceptibles de sufrir modificaciones los lípidos mediante el proceso de peroxidación, generando los denominados productos finales de lipoxidación avanzada (PLA) —en inglés Advanced lipoxidation end-products. También los ácidos nucleicos expuestos a azúcares reductores podrían sufrir reacciones de glicación o de glicoxidación.⁽³⁾

La formación exógena de PGA ocurre a través de la dieta, especialmente por el procesamiento térmico de los alimentos, pero también tiene lugar de forma endógena, la cual ocurre en condiciones fisiológicas *in vivo* a nivel extra e intracelular en el organismo humano. A esta última dedicaremos nuestra mayor atención por su mayor contribución en el daño celular del organismo y sus efectos acumulativos.

En la formación endógena de los PGA se destacan tres fases: una primera, en la que se produce una reacción entre el grupo carbonilo de un azúcar reductor (glucosa, fructosa o ribosa) y el grupo amino (principalmente residuos de lisina o arginina, ambas de carácter básico) de las proteínas, formando las denominadas “bases de Schiff”, las cuales son inestables pero pueden convertirse en productos más estables, denominados “productos de Amadori”, que pueden formar enlaces con péptidos y proteínas, o también generar radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ERO). En una segunda fase, los productos de Amadori, en presencia de ciertos metales de transición, forman intermediarios dicarbonílicos (oxoaldehídos) como el glioxal y el metilglioxal (MG). Estos son precursores de la fase final donde se forman alrededor de 20 productos finales de glicación avanzada, que son formas estables e irreversibles que constituyen las denominadas “glicotoxinas”, por ejemplo, metilglioxal, carboximetil-lisina, carboxietil-lisina, etc.⁽⁴⁻⁷⁾

Los PGA activan sus receptores celulares específicos (RPGA), los cuales incrementan la apoptosis, así como las citocinas proinflamatorias liberadas por el sistema inmunitario, como las interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral α (FNT) y proteína C reactiva (PCR), alterando la permeabilidad y vitalidad de las membranas celulares y el factor de crecimiento insulínico 1 (FCI-1) de tipo hormonal, contribuyente significativo en el proceso de envejecimiento biológico. La interacción PGA-RPGA parece mediar en la mayoría de los efectos biológicos, incluida la generación de radicales libres, y cerrar así un círculo vicioso.⁽⁸⁾

Recientes investigaciones muestran que elevados niveles de PGA son asociados con rigidez arterial aumentada e inflamación. De tal forma, el colágeno modificado por los PGA contribuye a la formación de las placas de aterosclerosis. También se revela una contundente correlación entre la acumulación en los tejidos de los PGA, como es el caso de la carboximetil-lisina (forma de PGA con características autofluorescentes fácilmente identificable *in vivo*) y la diabetes mellitus tipo 2 en individuos con desajuste de la glicemia en el ayuno, donde elevados niveles de PGA pronostican su desarrollo. Por otra parte, un estudio reciente destaca que elevados niveles de PGA introducidos a través de la dieta, contribuyeron a elevar los niveles de especies reactivas de oxígeno en el corazón, con una mayor manifestación del efecto intracelular de cascada PGA/RPGA/ERO en la patogénesis de complicaciones vasculares en la diabetes;⁽⁹⁾ también es motivo de interés científico la relación entre los mismos.

Es bien conocido que en el proceso de la respiración celular se producen varias especies reactivas del oxígeno (ERO) —en inglés, reactive oxygen species— que forman parte del estrés oxidativo, como son el radical superóxido ($O_2\bullet^-$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($OH\bullet$), siendo la mayor fuente endógena de ERO la cadena



transportadora de electrones en la mitocondria celular, aunque también se forman durante la respuesta del sistema inmunitario ante el ataque microbiano y por las enzimas oxidasas.

En condiciones fisiológicas, las ERO que se producen en forma endógena cumplen importantes funciones celulares, manteniéndose bajas sus concentraciones intracelulares debido a la actividad del sistema antioxidante (SAO) capaz de neutralizar y, por ende, proteger las células de los efectos letales de altas concentraciones de ERO. Los componentes enzimáticos incluyen superóxido dismutasas (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GP) y glutatión reductasa (GR), además de otros componentes no enzimáticos de carácter antioxidante, los cuales incluyen el ácido ascórbico, α -tocoferol, retinol, y moléculas diversas con grupos del tior, como glutatión, el ácido lipoico, así como también iones de metales de transición como Fe, Cu, Zn, y Mn. Sin embargo, una insuficiente actividad del sistema antioxidante conlleva a la ruptura de este fino equilibrio u homeostasis, provocando su incapacidad detoxificadora, causando la acumulación de ERO y por consiguiente el daño celular por estrés oxidativo (EO). Es decir, el EO representa la ruptura del balance del estado redox de las células, lo cual provoca daños en todos los niveles de la organización biológica, siendo las reacciones de glicoxidación y peroxidación lipídica las de mayor relevancia, debido a la formación de especies reactivas de oxígeno de elevado carácter electrofilico y, por consiguiente, a la acumulación de PGA y PLA con efectos potencialmente perjudiciales en las funciones celulares.^(10,11) Dado el poder de atravesar membranas biológicas de algunas especies reactivas y la capacidad de producir daño a biomoléculas como el ADN, proteínas, lípidos y carbohidratos, varias enfermedades se han relacionado con la acumulación de estas especies, y en algunos casos es tal la contundencia de la asociación entre su acumulación y la presencia, e inclusive con el agravamiento de los signos y síntomas de la enfermedad, que se han considerado como el resultado de un desajuste del estado redox celular; tal es el caso de la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer, ambas de origen inflamatorio.

El objetivo del trabajo es exponer los recientes avances en la investigación de los efectos de la acumulación de PGA a nivel celular como consecuencia del estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento y las enfermedades relacionadas con él, que se le han denominado, recientemente, "enfermedades redox", como la diabetes mellitus tipo 2, el cáncer y otras enfermedades crónicas originadas en gran medida por procesos inflamatorios, como la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, los desórdenes neurodegenerativos, entre otras.⁽¹²⁾

En la revisión se incluyeron los siguientes tipos de estudios: artículos originales, comunicaciones breves y revisiones; la búsqueda se realizó a partir de marzo de 2020, y fueron categorizados por año de publicación y revista. Ingresaron al estudio más de 100 publicaciones, de las cuales se seleccionaron por su relevancia 37 artículos, mayormente originales. La revisión se hizo sobre estudios publicados principalmente en los últimos años, seleccionando para la revisión los más actuales —36 artículos (2018-2020)—, con la finalidad de recopilar los avances más recientes, siendo en su mayoría obtenidos en la base de datos de PubMed.

DESARROLLO

Numerosas evidencias relacionan ciertas enfermedades con eventos oxidativos, por ejemplo: las alteraciones del ADN originadas por el ataque de las especies oxidantes son parte de los eventos de mayor riesgo para desarrollar el cáncer, y la oxidación de las LDL constituye uno de los mecanismos que participa en la génesis de la placa ateromatosa, lo



que se reconoce como el evento crucial para el desarrollo de la aterosclerosis. La acumulación de proteínas oxidadas pudiera explicar la progresión o el origen de enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer y el párkinson. Muchos de los eventos relacionados con la comunicación celular pudieran contribuir a las enfermedades del sistema inmunitario. La fisiopatología de la hipertensión arterial tiene una base muy sólida no solo en su relación con la acumulación de especies reactivas del oxígeno, o la disminución de la disponibilidad de vasodilatadores como el óxido nítrico (.NO), sino en la activación o interferencia con el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Incluso el envejecimiento puede ser explicado por la acumulación de productos de reacciones oxidativas y la disminución de la capacidad de los antioxidantes de contrarrestarlas.

A pesar de que no se ha podido hallar, con suficiente claridad, una relación de causalidad que permita definir que la aparición de ciertas enfermedades está determinada por la relación PGA-ERO, las recientes investigaciones coinciden en que la acumulación de estas especies oxidantes en los tejidos y órganos del organismo humano juegan un papel fundamental en el desarrollo de numerosas enfermedades relacionadas con la edad, como diabetes mellitus tipo 2, cáncer, cataratas, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, envejecimiento temprano en la piel y los endotelios vasculares, enfermedades neurodegenerativas, renales, hepáticas, entre otras.^(13,14)

Estas especies oxidantes pueden o no ser iones o radicales libres, y en su mayoría contienen oxígeno, presentando una reactividad aun mayor que la del oxígeno molecular; se producen de forma endógena en las reacciones metabólicas del organismo, principalmente a nivel mitocondrial, y cumplen importantes funciones celulares; pero pueden llegar al organismo mediante fuentes exógenas, por ejemplo, por la inspiración de aire contaminado, en la dieta, al ingerir proteínas o lípidos recalentados u oxidados por el proceso de cocción de los alimentos, por la acción de fármacos como antibióticos y citostáticos, por acción de radiaciones ionizantes, uso de tabaco, entre otras fuentes. Su acumulación excesiva rompe la homeostasis celular correspondiente, lo cual conduce a una situación de estrés oxidativo.

La evidencia indica que una parte de los PGA o glicotoxinas proviene de la dieta durante el procesamiento térmico de ciertos alimentos de amplio consumo que contienen proteínas y azúcares reductores, y que a su vez, con el incremento de temperatura, favorecen la formación de un numeroso grupo de toxinas. Por otra parte, de forma endógena, la generación de estas durante el metabolismo se produce en condiciones fisiológicas *in vivo* a nivel extra e intracelular, estando la tasa de modificación de las mismas en función de la glicemia y el estrés oxidativo.⁽¹⁵⁾

La acumulación gradual de PGA en los tejidos contribuye a la formación de enlaces covalentes cruzados con las proteínas de la matriz extracelular, sobre todo aquellas que poseen mayor larga vida y son más susceptibles a sufrir modificaciones (colágeno, elastina y proteoglicanos), afectando músculos, tendones, articulaciones, arterias, pulmones, piel, cristalino, entre otros tejidos, e incrementando además el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios. Según se destaca en los artículos publicados, los PGA se observan en meses o años de contacto con proteínas de vida media larga, como de colágeno, elastina, del cristalino, de vainas de mielina y también con ácidos nucleicos. Su acumulación en tejidos humanos con daño micro y macrovascular, se describe con especial relevancia en la diabetes mellitus tipo 2, en la cual, de acuerdo con numerosos estudios realizados, una fracción de hemoglobina está en forma de hemoglobina glicada (HbA1c), estando normalmente aumentada en diabéticos en relación a los niveles de glucemia.



En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y compromiso de capacidad cognitiva, se observaron niveles de PGA, RPGA y proteína C reactiva (PCR) significativamente aumentados en relación con los valores de HbA1c, lo cual constituye un medio para el control de la enfermedad en el laboratorio clínico. Por otra parte, los altos niveles de glucosa observados en la diabetes mellitus tipo 2, activan la vía poliol (sorbitol-aldosa reductasa) responsable de la acumulación intracelular del sorbitol, siendo este poliol incapaz de atravesar la membrana celular en tejidos no dependientes de insulina (retina, sistema nervioso, riñones), causando incremento de la presión osmótica intracelular y por consiguiente daño celular; además, bajo condiciones de estrés oxidativo, los intermediarios de la vía poliol (sorbitol, fructosa, fructosa-1P) pueden provocar la glicación de las proteínas y formación adicional de PGA, cuyas especies se encuentran implicadas en las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2.^(16,17)

Con respecto al envejecimiento prematuro, diversos artículos afirman que el EO y la consiguiente formación de ERO inducen un incremento en la formación de PGA de carácter endógeno y su acumulación en los tejidos, principalmente por la generación de algunos de sus precursores carbonílicos, como el glioxal y metil-glioxal que derivan en otros PGA (carboximetil-lisina, carboximetil-cisteína, etc.); y que a su vez, mediante su interacción con los grupos amino de las proteínas causan su modificación covalente mediante enlaces entrecruzados, oligomerización o agregación, provocando su pérdida funcional en forma progresiva.

Por otra parte, en estos y otros artículos también se señala que los PGA son inductores de la formación de ERO que normalmente se producen para reemplazar células envejecidas o dañadas, o durante el desarrollo, o como defensa ante ataques virales, pero que en exceso provocan su acumulación inducida y, por consiguiente, daño celular. Según lo expresado, se evidencia que la relación PGA-ERO parece mediar la mayoría de los procesos biológicos, incluida la generación adicional de especies reactivas de oxígeno y cerrar así un círculo vicioso.⁽¹⁸⁾ Artículos recientes explican el papel del estrés oxidativo en la pandemia del nuevo coronavirus (SARS-CoV2) responsable de la enfermedad infecciosa COVID-19, mediante la disfunción mitocondrial causada por la penetración del virus dentro de la célula y la consiguiente producción de especies reactivas de oxígeno. Una "tormenta de citoquinas" con liberación de IL-2, IL-6, IL-7, α TNF, etc., en COVID-19 se describe como un efecto de shock con hiperinflamación acompañada por citopenia e hiperferritinemia, que como es conocido facilita la reacción de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH} + \text{OH}^-$) con la consiguiente formación de mayor número de ERO.^(19,20)

La mayoría de los artículos explican el envejecimiento como una red deletérea en la que participan el estrés oxidativo, los radicales libres, el daño mitocondrial y el incremento de calcio intracelular, todo lo cual es incrementado por la glicación no enzimática y el papel de los PGA que afectan la renovación de tejidos y la elevada vida media de las proteínas que las hace sensibles al daño por glicación, provocando la pérdida de las funciones celulares, y la muerte celular, lo cual es implicado en el desarrollo de varias enfermedades crónicas asociadas al mismo. También se reporta, en diferentes estudios, que la aterosclerosis igualmente ha sido asociada al proceso de envejecimiento celular. El colágeno es la proteína de larga vida más abundante en el organismo, siendo susceptible de ser modificado por los PGA, pudiendo formar ligamientos cruzados con otras proteínas séricas, como lipoproteínas de baja densidad, albúmina o inmunoglobulinas, contribuyendo a la formación de las placas de aterosclerosis, espesamiento de la membrana basal en tejidos renales y oclusión de los vasos periféricos.⁽²¹⁾ Los estudios recientes relacionados con enfermedades cardiovasculares y el papel de los PGA aclaran sus efectos multifactoriales, justificando la rigidez del tejido fino intersticial en el colágeno debido a la formación de estructuras reticuladas, la activación de los receptores



de PGA y la disfunción mitocondrial, los cuales contribuyen a acelerar los procesos ateroscleróticos mediante la acumulación de los mismos y estimulan la generación de radicales libres que conlleva al estrés oxidativo. Los radicales libres también estimulan la activación de plaquetas con promoción de trombosis, contribuyen a la vasoconstricción por síntesis de óxido nítrico disminuida en el músculo liso de las paredes vasculares, y al incremento de inhibición del plasminógeno, compuesto fibrinolítico primordial. La acción proinflamatoria, la promoción de trombosis y aterosclerosis, son causantes de daño orgánico, principalmente en el hígado, riñón, cerebro, cristalino y tejido conectivo, especialmente de la piel, los cartílagos y los tendones.^(22,23) Los estudios también validan los derivados de PGA como el metilglioxal, que puede ser medido en sangre, orina y tejidos por diversos métodos, como un signo temprano de aterosclerosis en la diabetes mellitus.^(21,24,25)

En cuanto a enfermedades neurodegenerativas, se destaca al estrés oxidativo como un factor que acelera la formación de oligómeros y agregados tóxicos de proteínas modificadas (glicotoxinas) en el núcleo y el citoplasma de células del sistema nervioso, lo cual contribuye a la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral. Entre las hipótesis habituales para explicar el origen de estas enfermedades se destacan los agentes infecciosos virales, disfunción del sistema inmunitario, herencia genética, exposición a sustancias tóxicas, desequilibrios metabólicos y desnutrición. A pesar de sus distintos factores causales y síntomas clínicos, varios estudios científicos, plantean que estas enfermedades tienen características patogénicas comunes, como son la disfunción mitocondrial por acumulación excesiva de ERO, deterioro en la actividad proteosómica y la neuroinflamación.^(26,27)

Por otra parte, estudios realizados señalan que el envejecimiento y la neurodegeneración pueden ser evaluados por la medida de concentración de PGA en el tejido cerebral y en el fluido cerebroespinal. La relación de PGA/RPGA indica efectos neuropatológicos y alteraciones bioquímicas, como son la excesiva proteína modificada y la inflamación y muerte de la célula neuronal. Esto se corrobora en un estudio reciente, donde se destaca, como ejemplo, su acumulación acelerada en depósitos patológicos —como fibrillas amiloides y placas seniles observadas en la enfermedad de Alzheimer— como lo más común relacionado con el envejecimiento. La medida de varios tipos de PGA en la corteza cerebral de los pacientes demostraron un significativo incremento heterogéneo en las concentraciones de carboximetil-lisina, carboximetil-cisteína, malonildialdehid-lisina, y otras proteínas oxidadas o aductos; también se destaca el metilglioxal como la principal especie carbonílica en la formación de PGA en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.⁽²⁵⁾

Según la evidencia disponible en ciertos estudios realizados, se plantea que una reducción importante de la glicación endógena se logra, en primer lugar, con el control de la glucemia; los elevados niveles de glucemia postprandial pueden ser causa de la ingesta exagerada de alimentos con un elevado índice glucídico, como la sacarosa, glucosa y fructosa. Por consiguiente, la evitación del consumo de estos alimentos propicia la disminución de la carga glucídica y la posibilidad de una mayor glicación, principalmente de las proteínas séricas y colágenas.⁽²⁸⁾

Artículos recientes⁽²⁸⁻³¹⁾ muestran la evaluación de diversos compuestos de carácter exógeno, de carácter antioxidante, o como agentes inhibidores de PGA para su uso clínico, con la capacidad de disminuir el daño inducido por su generación endógena —algunos conocidos y otros nuevos—, como son: ácido lipoico, carnitina, taurina, pirofosfato de tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), nicotinamida (vitamina B3), piridoxal (vitamina B6), α -tocoferol (vitamina E), o elementos como selenio, zinc o



manganeso, así como diversos productos naturales provenientes de hierbas y especias entre las que se encuentran la canela, clavos de olor, orégano y jengibre, al igual que el té, el mate, el chocolate y el ajo, por su contenido de flavonoides y polifenoles. Ellos, según estos estudios, reducen la resistencia a la insulina, bajan la presión arterial y aumentan la biodisponibilidad endotelial de óxido nítrico, disminuyendo el riesgo de enfermedad cardiovascular; otros fitoquímicos tipo flavonoides como carnosina, catequina, quercetina o curcumina poseen efectos similares comprobados.

Los antioxidantes, a los cuales se les ha dado una gran publicidad desde hace varias décadas, constituyen un numeroso grupo de compuestos capaces de convertir las ERO en derivados menos reactivos o no reactivos, y a pesar de que el organismo humano está equipado con un poderoso sistema de defensa antioxidante para regular el estado redox celular, el aporte exógeno a través de la dieta constituye una medida adicional de protección, aunque su consumo preventivo en grandes dosis, ya sean combinados o aislados, no han demostrado ser una buena práctica para la salud. Numerosos estudios con vitaminas antioxidantes de carácter aleatorio, controlados y a doble ciegas que involucraron a miles de sujetos, no aportaron resultados favorables.⁽³²⁾ Esto se debe a que el organismo necesita mediante un complicado mecanismo, responder y adaptarse frente a los cambios en estado redox celular o estrés oxidativo, siendo un error sobrevalorar el papel de la ingesta de antioxidantes, generalmente en forma aislada, en el desempeño de mecanismos de regulación tan complejos.^(33,34) También se reportan estudios donde se aprecia una disminución de PGA como resultado de entrenamiento deportivo.⁽³⁵⁾

En la presente revisión, se enfoca la atención en el proceso de envejecimiento-enfermedad como consecuencia de los efectos patogénicos de los PGA, su interrelación con el EO y las enfermedades vinculadas con el mismo, como, por ejemplo, las relacionadas con la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones, cuya incidencia y prevalencia se incrementan con la edad, alcanzando casi el 10 % de la población mundial; las de tipo neurodegenerativas, desórdenes cardiovasculares y aterosclerosis, así como las demás enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento, que constituyen un reto para la medicina y la salud pública en todo el mundo, por el elevado número de personas implicadas y el aumento del envejecimiento poblacional en numerosos países.

Aunque estas enfermedades se han asociado al estrés oxidativo por la acumulación excesiva de ERO, no se ha podido establecer una relación causal inequívoca dado su carácter multifactorial, aunque todas ellas tienen su génesis en procesos inflamatorios, como la diabetes mellitus tipo 2, el cáncer, entre otras. Esta situación propicia más investigaciones en dicho campo para elucidar los cambios metabólicos y estructurales que conducen a las alteraciones de los procesos redox celulares y que involucran la acumulación de PGA en tejidos y órganos, así como los efectos asociados al estrés oxidativo en el origen y progresión de las enfermedades asociadas con la edad. El descubrimiento de nuevos biomarcadores del estrés oxidativo, así como de técnicas para la detección de los niveles de PGA en diversos tejidos y los nuevos avances en sus aplicaciones clínicas, contribuyen a lograr una adecuada calidad de vida con el incremento de la edad.

Los datos acumulados en las investigaciones evidenciaron que el EO constituye un desequilibrio del estado redox celular, por lo cual contribuye a la generación excesiva de ERO y a la acumulación de PGA en los tejidos; estos últimos, por tener efectos potencialmente adversos para la salud, son también denominados "glicotoxinas", las cuales son moléculas muy reactivas que actúan como dadores de electrones en la generación de radicales libres, que a su vez conlleva al estrés oxidativo, provocando un



círculo vicioso que induce modificaciones en las proteínas mediante enlaces cruzados covalentes, oligomerización, agregación y formación de aductos; la desnaturalización y pérdida funcional en células y tejidos, lo cual está implicado en los mecanismos etiopatogénicos primarios o en las consecuencias de numerosas enfermedades de gran importancia clínica y social relacionadas con la edad, así como en el envejecimiento prematuro. Sin embargo, también es conocido que las especies reactivas de oxígeno pueden ser aprovechadas y resultar beneficiosas para el organismo, ya que son utilizadas por el sistema inmunitario como un medio para el control de patógenos y en los procesos de señalización celular.⁽³⁶⁾

Desde la década de 1990 se han publicado cientos de artículos y libros sobre el tema, así como revistas especializadas como *Free Radical Research*, *Free Radical Biology and Medicine*, *Redox Report* y *Antioxidant Redox*, que contribuyen al desarrollo de recientes investigaciones sobre la temática objeto de revisión en el presente trabajo.

CONCLUSIONES

El desequilibrio en el estado redox, es el causante del daño celular y su acumulación progresiva en tejidos y órganos, todo lo cual transcurre a través de un mecanismo complejo, del cual solo se ha tratado una parte en el presente trabajo, ya que en el mismo se conjugan otros aspectos endógenos relacionados con los factores fisiopatológicos y genéticos, así como de carácter exógeno, relacionados con el estilo de vida y factores ambientales. Se evidencian los efectos patogénicos de los PGA como contribuyentes al estrés oxidativo y a la inflamación, especialmente en el envejecimiento prematuro, diabetes, enfermedad cardiovascular y en otras enfermedades neurodegenerativas. Se debe seguir investigando en el tema del envejecimiento temprano de la población y su enorme costo para la sociedad futura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schröter D, Höhn A. Role of Advanced Glycation End Products in Carcinogenesis and their Therapeutic Implications. *Curr Pharm Des*. 2019 Dec;24(44). Citado en PubMed; PMID: 30706806.
2. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino JI, et al. The Relevance of Toxic AGEs (TAGE) Cytotoxicity to NASH Pathogenesis: A Mini-Review. *Nutrients*. 2019 Feb 22;11(2). Citado en PubMed; PMID: 30813302.
3. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, et al. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Aug 14;2019:3085756. Citado en PubMed; PMID: 31485289.
4. Ravichandran G, Lakshmanan DK, Raju K, et al. Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. *Environ Int*. 2019 Feb;123:486-500. Citado en PubMed; PMID: 30622074.
5. Green AS. mTOR, glycotoxins and the parallel universe. *Aging (Albany NY)*. 2018 Dec 12;10(12):3654-6. Citado en PubMed; PMID: 30540565.



6. Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Dec;1864(12):3631-43. Citado en PubMed; PMID: 30279139.
7. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, et al. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab.* 2018 Sep 4;28(3):337-52. Citado en PubMed; PMID: 30184484.
8. Gryszczyńska B, Budzyń M, Begier-Krasińska B, et al. Association between Advanced Glycation End Products, Soluble RAGE Receptor, and Endothelium Dysfunction, Evaluated by Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Patients with Mild and Resistant Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 13;20(16). pii: E3942. Citado en PubMed; PMID: 31412635.
9. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med.* 2018 Nov 23;24(1):59. Citado en PubMed; PMID: 30470170.
10. Di Meo S, Napolitano G, Venditti P. Physiological and Pathological Role of ROS: Benefits and Limitations of Antioxidant Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 27;20(19). Citado en PubMed; PMID: 31569717.
11. Gill V, Kumar V, Singh K, et al. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules.* 2019 Dec;9(12):888. Citado en PubMed; PMID: 31861217.
12. Anand Babu K, Sen P, Angayarkanni N. Oxidized LDL, homocysteine, homocysteine thiolactone and advanced glycation end products act as pro-oxidant metabolites inducing cytokine release, macrophage infiltration and pro-angiogenic effect in ARPE-19 cells. *PLoS One.* 2019 May 14;14(5):e0216899. Citado en PubMed; PMID: 31086404.
13. Babu KR, Tay Y. The Yin-Yang Regulation of Reactive Oxygen Species and MicroRNAs in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov;20(21):5335. Citado en PubMed; PMID: 31717786.
14. Paradela B, Bravo SB, Rozados A, et al. Inflammatory effects of in vivo glycated albumin from cardiovascular. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;113:1008763. Citado en PubMed; PMID: 30875658.
15. Voyer LE, Alvarado C. Maillard reaction. Pathogenic effects. *Medicina (B Aires).* 2019;79(2):137-43. Citado en PubMed; PMID: 31048279.
16. Della Corte K, Perrar I, Penczynski KJ, et al. Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients.* 2018 May;10(5):606. Citado en PubMed; PMID: 29757229.
17. Gugliucci A. Formation of Fructose-Mediated Advanced Glycation End Products and Their Roles in Metabolic and Inflammatory Diseases. *Adv Nutr.* 2017 Jan;8(1):54-62. Citado en PubMed; PMID: 28096127.



18. Cao J, Liu Z, Xu Q, et al. Research progress in NADPH oxidase family in cardiovascular diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019 Nov 28;44(11):1258-67. Citado en PubMed; PMID: 31919321.
19. Ntyonga-Pono MP. COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment. *Pan Afr Med J*. 2020;35(Suppl 2):12. Citado en PubMed; PMID: 32528623.
20. Cecchini R. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*. 2020. Citado en PubMed; PMID: 32721799.
21. Yuan T, Yang T, Chen H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol*. 2019 Jan; 20: 247-60. Citado en PubMed; PMID: 30384259.
22. Bettiga A, Florio F, Di Marco F, et al. The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. *Nutrients*. 2019 Jul 30;11(8). Citado en PubMed; PMID: 31366015.
23. Fernando DH, Forbes JM, Angus PW, et al. Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Advanced Glycation End Products. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct;20(20):5037. Citado en PubMed; PMID: 31614491.
24. Di Pino A, Urbano F, Scicali R, et al. 1 h Postload Glycemia Is Associated with Low Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Product Levels and Early Markers of Cardiovascular Disease. *Cells*. 2019 Aug 16;8(8). pii: E910. Citado en PubMed; PMID: 31426413.
25. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int [Internet]*. 2018 [citado 04/02/2021];93:803-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.034>
26. Nowotny K, Schröter D, Schreiner M, et al. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res Rev*. 2018 Nov;47:55-66. Citado en PubMed; PMID: 29969676.
27. Fuller K, Miranda ER, Thyfault JP, et al. Metabolic Derangements Contribute to Reduced sRAGE Isoforms in Subjects with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm [Internet]*. 2018 Feb 22 [citado 04/02/2021];2018:2061376. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/2061376>
28. Snelson M, Coughlan MT. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*. 2019 Feb;11(2):215. Citado en PubMed; PMID: 30678161.
29. Liu K, Luo M, Wei S. The Bioprotective Effects of Polyphenols on Metabolic Syndrome against Oxidative Stress: Evidences and Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:6713194. Citado en PubMed; PMID: 31885810.
30. Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, et al. ROS Generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Aug;2019:6175804. Citado en PubMed; PMID: 31467634.



31. Ferraz L, Braga A. Association between antioxidant vitamins and oxidative stress among patients with a complete hydatidiform mole. *Clinics (São Paulo)*. 2020;75:e1724. Citado en PubMed; PMID: 32638907.
32. Miyazawa T, Burdeos GC, Itaya M, et al. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *IUBMB Life*. 2019 Apr;71(4):430-41. Citado en PubMed; PMID: 30681767.
33. Sotler R, Poljšak B, Dahmane R, et al. Prooxidant activities of antioxidants and their impact on health. *Acta Clin Croat*. 2019 Dec;58(4):726-36. Citado en PubMed; PMID: 32595258.
34. Cardoso SM. Special Issue: The Antioxidant Capacities of Natural Products. *Molecules*. 2019 Jan 30;24(3):492. Citado en PubMed; PMID: 30704064.
35. Hjerrild JN, Wobbe A, Stausholm MB, et al. Effects of Long-Term Physical Activity and Diet on Skin Glycation and Achilles Tendon Structure. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jun 22 [citado 04/02/2021];11(6). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11061409>
36. Van der Lugt T, Weseler AR, Gebbink WA, et al. Dietary Advanced Glycation Endproducts Induce an Inflammatory Response in Human Macrophages in Vitro. *Nutrients* [Internet]. 2018 [citado 04/02/2021];10(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu10121868>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rufín-Gómez LA, Martínez-Morejón A, Rufín-Bergado AM, Méndez-Martínez J, Fariás-Ramírez JA. Efectos patogénicos de los productos finales de glicación avanzada en el proceso de envejecimiento-enfermedad. *Rev Méd Electrón* [Internet]. 2022 May.-Jun. [citado: fecha de acceso];44(3). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4419/5458>

