

## Revisión

# Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos

S. Bengmark<sup>1</sup> y A. Gil<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamentos de Hepatología y Cirugía. Universidad de Lund, Suecia y Universidad de Londre. Gran Bretaña.

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada. España.

## Resumen

Las enfermedades crónicas (EC) representan la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. El aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas está asociado a cambios en los hábitos de vida, incluidos el aumento del consumo de los alimentos procesados. En estos se desarrollan compuestos avanzados de la glicación (AGE) y de la lipoxidación (ALE) como consecuencia de la reactividad de hidratos de carbono, proteínas, lípidos y otros componentes. El objetivo de la presente revisión es ofrecer una perspectiva de cómo estos compuestos afectan la fisiología y el desarrollo de las EC. La ingesta continuada de AGE y ALE contribuye al acúmulo corporal de estos productos e influye negativamente el sistema inmunológico innato, la respuesta inflamatoria y la resistencia a la enfermedad a través de la interacción con los denominados receptores de AGE (RAGE), los cuales actúan como interruptores master en el desarrollo de las EC. Las moléculas de vida larga tales como el colágeno y la mielina y los tejidos de recambio pequeño como el conectivo, óseo y neural son las principales dianas de los AGE y ALE, originando compuestos insolubles que alteran la función celular. Se han establecido asociaciones entre los AGE y ALE con enfermedades alérgicas y autoinmunes, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, cataratas, aterosclerosis, cáncer, diabetes mellitus de tipo 2, así como varias alteraciones endocrinas, gastrointestinales, esquelético-musculares y urogenitales. El control de todas estas enfermedades pasa por el establecimiento de medidas dietéticas que contribuyan a limitar la ingesta de AGE y ALE derivada de los alimentos procesados, así como evitar la aparición de dichos compuestos a través de la mejora de los procesos tecnológicos aplicados en alimentación.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:625-40)

Palabras clave: Alimentos. Glicación. Lipoxidación. Antioxidantes. Probióticos. Enfermedades crónicas. Enfermedades agudas.

**Correspondencia:** A. Gil Hernández.  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II.  
Facultad de Farmacia.  
Campus de Cartuja.  
18071 Granada.  
E-mail: agil@ugr.es

Recibido: 13-V-2007.  
Aceptado: 28-V-2007.

## ADVANCED GLYCATION AND LIPOXIDATION END PRODUCTS - AMPLIFIERS OF INFLAMMATION: THE ROLE OF FOOD

### Abstract

Chronic diseases (CD) represent the main cause of mortality in developed countries. The increase in the prevalence of CD is associated with changes in lifestyle habits, including those related to the consumption of processed foodstuffs. In these foods advanced glycation end products (AGE) and advanced lipoperoxidation products (ALE) are formed as a consequence of the reactivity of proteins, carbohydrates, lipid and other components. The aim of the present review is to offer a perspective of how AGE and ALE affect the physiology and development of CD. Continuous intake of AGE and ALE contributes to the excessive accumulation of these products into body tissues, which in turn negatively influence the innate immune system, inflammatory responses, and resistance to diseases. This is achieved by direct interaction of AGE and ALE with specific cell AGE receptors (RAGE) that have a key role as master switches regulating the development of CD. Long-life molecules, namely collagen and myelin, and low-turnover tissues, e.g. connective, bone and neural tissues, are the main targets of AGE and ALE. In these tissues, AGE and ALE lead to the synthesis of insoluble compounds that severely alter cellular functionality. It has been reported associations of AGE and ALE with allergic and autoimmune diseases, Alzheimer disease and other degenerative disorders, cataracts, atherosclerosis, cancer, and diabetes mellitus type 2, as well as a number of endocrine, gastrointestinal, skeleton-muscle, and urogenital alterations. Controlling all those pathologies would need further dietary recommendations aiming to limit the intake of processed foods rich in AGE and ALE, as well as to reduce the formation of those products by improving technological processes applicable to foods.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:625-40)

Key words: Foods. Glycation. Lipoxydation. Antioxidantes. Probiotics. Chronic diseases. Acute diseases.

## Abreviaturas

AGE: Productos avanzados de la glicación; ALE: Productos avanzados de la lipoxidación; EC: Enfermedades crónicas; LAB: Bacterias del ácido láctico; PUFAs: Ácidos grasos poliinsaturados; RAGE: Receptor de los productos avanzados de la glicación; SM: Síndrome metabólico.

## Epidemia de las enfermedades crónicas

Las enfermedades crónicas (ECs) constituyen actualmente la causa fundamental de morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud estima que el 46% de las enfermedades y el 56% de la mortalidad global se deben a las ECs; 35 millones de personas mueren cada año de EC y el número se incrementa de forma constante<sup>1</sup>. El mayor aumento de las ECs en los años recientes se ha observado en el Tercer Mundo donde actualmente hay más casos de diabetes de tipo 2 en China (22 millones) que en los EE.UU. (17 millones) y el incremento continúa en ambos países como en el resto del mundo. Y el cuadro es similar para la mayoría de las ECs. Parece como si el mundo Occidental exportase las ECs conjuntamente con nuestro estilo de vida y con nuestro enorme plus de productos agrícolas caros: productos lácteos, especialmente leche en polvo y mantequilla, y granos, especialmente trigo. Asimismo, parece que se le presta poca consideración al hecho de que una amplia proporción de individuos en el Tercer Mundo son intolerantes a la lactosa y al gluten y pocos reciben los efectos beneficiosos de la producción local de alimentos promotores de la salud tales como frutas frescas y verduras, ricas en nutrientes, antioxidantes y bacterias del ácido láctico (BAL).

El incremento de las ECs parece haber comenzado en tiempos de la revolución industrial, principalmente a principios y mediados del siglo XIX. Existen evidencias circunstanciales que apoyan una asociación de las ECs con los cambios en los estilos de vida tales como menos actividad física, actividad mental incrementada, pero también estrés físico y transición desde el consumo de alimentos naturales no procesados a alimentos procesados ricos en calorías y a los alimentos modificados. El consumo de alimentos durante los últimos 150-200 años se caracteriza por una reducción significativa en la ingesta de fibras de plantas, antioxidantes procedentes de plantas y ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) de la serie n-3, más de la ingesta doble de la ingesta de ácidos grasos saturados y ácidos grasos *trans* (desde aproximadamente el 20% hasta mayor del 40% de la ingesta energética diaria) y más de 100 veces de incremento en el consumo de alimentos de alto índice glicémico (GI): productos azucarados y con elevado contenido en almidones- el consumo anual de azúcares refinados ha aumentado desde alrededor de 450 g por persona y año en 1850 a aproximadamente 4 kg por persona y año en el año 2000.

**Tabla I**

*Citokinas y tipos celulares asociados con los productos avanzados de glicosidación (AGE) o la activación de sus receptores (RAGE)*

<i>Factor</i>	<i>Tipo celular</i>
VCAM-1	Células endoteliales
ICAM-1	Células endoteliales
Selectina-E	Células endoteliales
PDGF	Células pancreáticas cancerosas
eNOS	Células endoteliales
Factor tisular	Células endoteliales
TGF- $\beta$	Células mesangiales, proximales tubulares, musculares lisas vasculares y macrófagos
TNF- $\alpha$	Células endoteliales, mesangiales y macrófagos
IGF-1	Células mesangiales
MCP-1	Células mesangiales y endoteliales
CTGF	Células endoteliales
IL-6	Células endoteliales
PAI-1	Células endoteliales, mesangiales y podocitos
RAGE	Células endoteliales, mesangiales y podocitos
VEGF	Células musculares lisas vasculares
ANT II- celular dependiente	Células mesangiales
Expresión de colágeno IV	Células mesangiales
Fibronectina	Fibroblastos y células mesangiales
Progresión del ciclo celular	

VCAM: Molécula de adhesión celular vascular; ICAM: Molécula de adhesión celular de tipo inmunoglobulina; PDDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas; eNOS: Sintasa de ácido nítrico endotelial; TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta; TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa; IGF-1: Factor de crecimiento análogo a la insulina 1; MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1; CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo; PAI-1: Factor inhibidor del activador del plasminógeno-1; VEGF: Factor de crecimiento vascular; ANT: Angiotensina.

## Alteraciones de las funciones de la inmunidad innata

Un aspecto en común a la mayor parte de los ingredientes alimenticios mencionados anteriormente es que afectan la función del sistema inmunológico innato, la respuesta inflamatoria y la resistencia de los individuos a la enfermedad. Mientras que las fibras de plantas, antioxidantes y hasta cierto punto también los PUFAs aumentan la resistencia a la enfermedad, los ácidos grasos saturados y *trans*, azúcares y almidones, péptidos tales como el gluten, y muchos compuestos químicos y farmacéuticos que incluyen los antibióticos, suprimen la resistencia a la enfermedad. En consecuencia, gran parte de los pacientes con EC sufren un incremento de la respuesta de fase aguda (APR) y de la crónica (CPR), inflamación aumentada/súper-inflama-

ción y síndrome metabólico (MS)<sup>2</sup>. Observaciones importantes son el hecho de que la grasa saturada, así como los ácidos grasos *trans*, inducen alteraciones significativas en la respuesta inmune<sup>3</sup>, inhiben las funciones de los macrófagos<sup>4</sup>, estimulan la respuesta relativa de las células Th2 a Th1 e incrementan el riesgo de sufrir EC como la diabetes, ciertos cánceres y artritis reumatoide<sup>4</sup>. No se ha prestado la suficiente atención al hecho de que algunos agentes químicos, incluyendo el suministro de medicamentos tales como antibióticos, suprimen la función de los macrófagos, como se ha demostrado mediante estudios de quimioluminiscencia, para los antibióticos, la motilidad quimiotáctica, la capacidad citostática y bactericida y la proliferación de los linfocitos<sup>5,6</sup>.

### Glicación avanzada y lipoxidación

Hace más de 100 años que Mallard describió la vía no enzimática para la glicación de las proteínas y sugirió que estas proteínas modificadas químicamente podrían desempeñar un papel en la patogénesis de las ECs, particularmente la diabetes. Sin embargo, ha sido únicamente en las dos últimas décadas, y principalmente en los últimos cinco años, cuando este concepto ha recibido una atención más amplia. Además, el interés ha aumentado en los años recientes con el conocimiento del papel de la hemoglobina glicosilada, HbA<sub>1c</sub><sup>8,9</sup> en la diabetes y en varias enfermedades asociadas a la vejez, y particularmente la identificación de algunos receptores corporales, entre los cuales los receptores de productos avanzados de la glicación (RAGEs) son los más conocidos y estudiados<sup>10,11</sup>. Actualmente se pueden encontrar más de 5.000 artículos en relación a los productos avanzados de la glicosilación en PubMed, además de más de 13.500 acerca de la HbA<sub>1c</sub>.

### Receptores de productos finales avanzados de la glicación (RAGE). Un interruptor master

El SM en todas sus manifestaciones bioquímicas se asocia de manera importante con el desarrollo de las ECs. Estudios recientes sugieren que la inflamación de bajo grado desempeña un papel importante en el desarrollo y en el mantenimiento del SM<sup>12</sup>, y en la patogénesis de las ECs. Aspectos en común a las diferentes ECs son además del estado subinflamatorio, un elevado estrés oxidativo y una expresión de genes inducida por el mismo<sup>12-15</sup>. Existen numerosas evidencias de que los RAGE y otros receptores para los AGEs, y también para los productos finales de la lipoxidación (ALEs), desempeñan un papel central en la génesis de estos cambios. Los RAGE 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<sup>16</sup>. Los RAGE parecen funcionar como un interruptor master, convirtiendo las señales proinflamatorias en señales duraderas, a menudo la disfunción celular permanente<sup>17</sup>. Esto ocurre ya que los RAGE inducen una activación sostenida del factor de transcripción proinflamatorio NF- $\kappa$ B y suprimen una serie de funciones autorreguladoras endógenas<sup>18</sup>. Reduciendo el ambiente inflamatorio a través de la disminución en la acumulación en los tejidos de AGEs y de ALEs se ha demostrado que se reduce o elimina la inflamación exagerada y la disfunción celular y mejora la recuperación de la enfermedad<sup>16,19</sup>.

### Acumulación a largo plazo de AGEs y ALEs

Como ha señalado Vlassara<sup>19</sup>, los procesos industriales que tienen como objeto hacer los alimentos más seguros, más aromáticos y con más color, tales como el calentamiento, la irradiación y la ionización, todos ellos en combinación con la sobrenutrición, contribuyen de manera significativa a la producción y a la exposición y acumulación en el cuerpo de AGEs y ALEs. Vlassara y su grupo han demostrado en estudios realizados en humanos una correlación significativa entre los AGEs ingeridos, los AGEs en la circulación y la inducción de varios marcadores de inflamación<sup>20,21</sup>. Asimismo, ellos demostraron en estudios animales que la restricción dietética de AGEs tiene efectos protectores contra la función inmune alterada en varias ECs y en complicaciones de las ECs, particularmente la vasculopatía inducida por diabetes<sup>22</sup>, nefropatía<sup>23</sup> y curación de las heridas alterada<sup>24</sup>. Y aún de forma más interesante, estos animales estaban prácticamente libres de patología a pesar de la presencia permanente de la enfermedad subyacente<sup>19</sup>. Además, la restricción dietética de AGEs parecía que en los animales era tan efectiva para extender la esperanza de vida como la restricción calórica<sup>25</sup>. Estas observaciones se han confirmado parcialmente en humanos con enfermedades como la diabetes, enfermedad vascular y enfermedad renal; todas ellas respondían con una considerable reducción en los marcadores de inflamación y disfunción vascular cuando se suministraba una dieta baja en AGE<sup>20,26</sup>.

Los AGEs constituyen un grupo complejo, heterogéneo de compuestos formados principalmente por reacciones no enzimáticas entre azúcares reductores con aminoácidos, ácidos nucleicos, péptidos y proteínas, los cuales producen compuestos primarios llamados productos de Amadori, en los que posteriormente a través de la denominada reacción de Maillard se producen reacciones complejas tales como ciclación, deshidratación, oxidación, condensación, entrecruzado y polimerización para formar productos químicos irreversibles denominados productos de Maillard o AGEs/ALEs. En particular, los grupos carbonilos reactivos tales como el glioxal y el metilglioxal se ha encontrado que modifican rápidamente las cadenas laterales reactivas de las proteínas. El grupo  $\epsilon$ -amino de la lisina y el grupo gua-

midino de la arginina se identifican como los objetivos preferentes para los dicarbonilos altamente reactivos, lo cual hace que los alimentos ricos en lisina y arginina sean las dianas especiales para estos procesos.

Las concentraciones elevadas intracelulares y extracelulares de los hidratos de carbono reactivos tales como la glucosa, pero aún más la altamente reactiva fructosa, son importantes desencadenantes de la glicosidación aumentada y de la formación de glioxal, metilglioxal y 3-desoxiglucosano, los cuales glicosilan a las proteínas y tarde o temprano forman compuestos AGEs y ALEs que se acumulan de manera intracelular y extracelular.

La formación de AGE visceral eleva significativamente los niveles de AGE en suero y la activación por caspasa-3 y la fragmentación del ADN citoplasmático en órganos tales como el corazón, hígado y riñones se observan regularmente en animales con dislipidemia debido a dietas con contenido graso elevado (32-42% de grasa)<sup>27</sup>; todo ello en línea con observaciones de hace más de 50 años que indican que una dieta rica en grasa aumenta la proporción de enfermedades tales como el infarto de miocardio, los infartos renales y la formación de trombos<sup>28</sup>.

La formación de glioxal y metilglioxal constituye un estado intermedio en la reacción de Malliard, mientras que el pentóxido, un producto de glicosilación estudiado a menudo y denominado "producto entrecruzado fluorescente", se forma en un estadio posterior de la reacción, cuando se vuelve estable e irreversible. Se han identificado muchos AGEs en los tejidos pero la mayoría de los estudios se han realizado sólo con unos pocos: además de la HbA<sub>1c</sub>, los AGEs principalmente estudiados son el pentóxido, la N<sup>ε</sup>-carboximetil lisina (CML) y la N<sup>ε</sup>-carboximetil lisina (CEL). Sin embargo, se están identificando nuevos AGEs en una proporción de 2 ó 3 por año<sup>29</sup>. Más aún, existe evidencia de que los lípidos contribuyen a la modificación química de los tejidos y el desarrollo de enfermedades de igual forma que lo hacen los hidratos de carbono<sup>30</sup>. Los lípidos de los productos lácteos y de la carne cuando se calientan contribuyen como sustratos a la producción y acumulación de ALEs en los tejidos. Un AGE típico como la CML parece que se forma a partir de fuentes lipídicas y de hidratos de carbono<sup>31</sup>. Ejemplos de AGEs específicos son el pentóxido los productos entrecruzados fluorescentes, las vesperlisinas y las 3DG-imidazolinas mientras que el malondialdehído (MDA) la acroleína, aductos de la lisina, histidina y cisteína son ejemplos específicos de ALEs<sup>31</sup>. En los tejidos y la circulación de pacientes con EC se observa una amplia variedad de diferentes AGEs/ALEs y algo que tienen en común la mayoría, si no todas las ECs, es que los niveles están significativamente aumentados en comparación con los individuos sanos. Con independencia de las fuentes que originan los AGEs y los ALEs, cuando se acumulan en los tejidos inducen una inflamación e infección aumentada<sup>32,33</sup>, defensa antioxidante reducida<sup>34</sup> y debilitación del sistema

inmunológico<sup>35</sup>, así como alteración de los mecanismos de reparación del ADN<sup>36</sup> y la acumulación de toxinas en los tejidos<sup>32</sup> y, más importante, aceleran la proporción de desarrollo de varias ECs. Estas diferencias son importantes: las proteínas glicosiladas se sugiere que producen alrededor de 50 veces más radicales libres que las proteínas no glicosiladas<sup>37</sup>. Las concentraciones plasmáticas de los CML y CEL libres están, por ejemplo, aumentadas alrededor de 8 y 22 veces, respectivamente, en los pacientes con hemodiálisis<sup>38</sup>.

### Los tejidos y moléculas de larga vida son dianas especiales

La modificación en la acumulación de AGEs/ALEs en los tejidos ocurre predominantemente en las moléculas de larga vida tales como el colágeno, la mielina neural y las cristalinas de la lente ocular, dando lugar a compuestos insolubles indigestibles y disfuncionales que se acumulan con el tiempo. El entrecruzamiento del colágeno glicosilado conduce al descenso de la elasticidad de los tejidos ricos en colágeno, lo que explica que exista un incremento dependiente de la edad, particularmente en las enfermedades crónicas, en las uniones de las articulaciones, en los músculos esqueléticos y en los cristalinos, pero también en el sistema cardiovascular con incremento de la presión sistólica y descenso de la presión diastólica<sup>39</sup>. Los AGEs/ALEs ejercen efectos muy importantes sobre las células endoteliales y los pericitos: estimulan el crecimiento, interactúan con los receptores RAGE de la superficie celular y activan la vía del NF-κB, inducen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhiben la producción de prostaciclina PGI<sub>2</sub> y estimulan la síntesis de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) por las células endoteliales y otros tipos celulares. La figura 1 resume los acontecimientos celulares documentados y los asociados con la activación de AGE y RAGE.

De especial interés es que estos procesos parecen ser todos ellos sensibles, no sólo a la proporción de oxidantes/antioxidantes, sino también a un amplio número de hormonas, especialmente hormonas del crecimiento y sexuales. El 17β-estradiol se ha demostrado que induce significativamente la expresión del mRNA de los RAGE y los niveles de proteína en las células endoteliales del sistema humano microvascular<sup>40</sup>, lo cual puede explicar la observación común que la retinopatía y vasculopatía diabética a menudo están exacerbadas en el embarazo. El 17β-estradiol en concentraciones observadas durante el embarazo (~10 nM) estimula significativamente la regulación de la angiogénesis dependiente de VEGF<sup>41</sup>. También se ha observado que los efectos inducidos por las células endoteliales por el 17β-estradiol y el ARN de los RAGE son totalmente abolidos por el suministro de antiestrógenos tales como el 4-hidroxi-tamoxifeno<sup>41</sup>. Este hecho puede explicar

por qué el consumo de leche bovina comercial, conocida por ser rica no solamente en AGEs/ALEs sino también en estrógenos que incluyen el 17 $\beta$ -estradiol se asocia a menudo con diferentes ECs tales como la alergia<sup>42</sup>, enfermedad coronaria<sup>43,44</sup> y diabetes<sup>45-47</sup>, enfermedad de Parkinson<sup>48</sup>, y varios cánceres tales como mama<sup>49,50</sup>, próstata<sup>51,52</sup>, testicular<sup>51</sup>, y hasta cierto punto los tumores de ovario<sup>53,54</sup>. El hiperparatiroidismo secundario, debido a un escaso suministro de vitamina D, especialmente en altitudes elevadas, donde también la incidencia de ECs y la proporción de complicaciones en ECs son significativamente mayores durante el invierno, parecen también desempeñar un papel significativo<sup>55,56</sup>. La hormona paratiroidea se sabe que induce la IL-6 y los niveles séricos de IL-6 se ha demostrado que aumentan significativamente en los pacientes hipertiroides (16 veces) y en los pacientes con sobrepeso<sup>55</sup>.

### **Papel de deposición tisular de AGE/ALE en las ECs comunes**

La deposición en los tejidos sensibles de proteínas anormales como la proteína amiloide es un hecho común en varias ECs. Estos productos son AGEs/ALEs cuyo grado de deposición puede ser medido fácilmente en órganos tales como la piel, sangre y los cristalinos, a través de la estimación del grado de fluorescencia<sup>57</sup>. El contenido de AGEs/ALEs parece que aumenta siempre con la edad, también en los individuos sanos pero este aumento es considerablemente más pronunciado en los sujetos que tienen o que adquirirán, varias enfermedades crónicas. Se reconoce cada vez más que la activación de los RAGE desempeña un papel fundamental en la patogénesis de varias ECs. La deposición aumentada de AGEs/ALEs en los tejidos está fuertemente asociada al SM y también a la expresión disminuida de leptina en los adipocitos<sup>58-60</sup>.

A continuación se indican algunas ECs y su asociación con los cambios inducidos por los AGE/ALE:

*Enfermedades alérgicas y autoinmunes.* El procesado térmico, el curado y el tostado de alimentos introducen cambios importantes en la alergenicidad de los alimentos probablemente a través de la formación de neoantígenos. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios que aclaren la situación ya que también se ha descrito alergenicidad reducida<sup>61-62</sup>. No obstante, se ha observado que los alimentos calentados tales como la leche, los cacahuetes y la soja influyen significativamente sobre los niveles de AGEs y la capacidad de unión a la IgE<sup>63,64</sup>. En niños se han observado niveles elevados de AGEs en orina, tales como pentoxidina en conexión con la exacerbación de la dermatitis atópica<sup>65</sup>.

*Enfermedad de Alzheimer (EA) y otras enfermedades neurodegenerativas.* Existen similitudes entre la

EA y la diabetes tipo 2 (T2DM) en el sentido de que el Alzheimer se ha denominado la diabetes del cerebro. La incidencia de EA ha aumentado de 2 a 5 veces en relación a la T2DM. Un hecho en común de ambas enfermedades es la acumulación de depósitos de amiloide, un proceso que progresa durante el transcurso de la enfermedad. Los AGEs/ALEs en la EA son identificados inmunohistoquímicamente tanto en las placas seniles, en las proteínas tau y en las proteínas amiloides  $\beta$  y en los acúmulos neurofibrilares<sup>67,68</sup>. También se ha descrito un aumento de tres veces en el contenido de AGE en cerebros de enfermos con EA en comparación con los controles de edad pareada<sup>69</sup>, apoyando un papel de los AGEs en la patogénesis de esta enfermedad. Los bulbos olfatorios, dianas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, también aumentan significativamente su contenido en AGEs y en marcadores del daño oxidativo<sup>69</sup>. Además, se han descrito incrementos en la proteína RAGE y en el porcentaje de microglía que expresan RAGE en paralelo con la gravedad de la enfermedad<sup>70</sup>. Entre los cambios observados están, además de la amiloidosis, la perturbación de las propiedades neuronales y las funciones, amplificación de la respuesta inflamatoria glial, estrés oxidativo aumentado, disfunción vascular aumentada, incremento en la proteína  $\beta$  amiloide en la barrera hematoencefálica e inducción de autoanticuerpos<sup>70</sup>. Otros estudios sugieren, aunque esto está menos estudiado, que los AGEs/ALEs están también implicados en la patogénesis de otras enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson (EP)<sup>71,72</sup>, esclerosis lateral amiotrófica (ELA)<sup>73-75</sup>, enfermedad de Huntington<sup>76</sup>, infarto cerebral<sup>77</sup>, polineuropatía amiloidótica familiar<sup>78</sup> y, de forma más interesante, en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<sup>79</sup>. La acumulación temprana de los AGEs se ha observado también en el síndrome de Down y el tratamiento temprano antiglicación sugiere que reduce las alteraciones cognitivas<sup>80</sup>. Se ha sugerido recientemente que la encefalopatía espongiiforme bovina, una enfermedad con similitudes significativas en relación a la enfermedad de Alzheimer, se asocia con glicación y lipoxidación aumentada<sup>81</sup>. Los AGEs, las fibrillas amiloides y los priones parecen todos tener el mismo objetivo: los RAGE y la activación de la vía NF- $\kappa$ B<sup>81</sup>. Frey sugiere, pero no hay estudios controlados hasta ahora, que la glicación tendría la capacidad de activar las proteínas priónicas. Está claro que los alimentos de las vacas lecheras han cambiado en las últimas décadas de forma significativa ya que se introducen alimentos occidentales fundamentalmente a partir de forrajes que contienen muchos más hidratos de carbono que son rápidamente absorbidos y ricos en almidones —maíz, granos de cebada, melazas y dextrosa—, alimentos que también conducen a la aparición de resistencia a la insulina en la mayoría de las vacas y si a éstas se les permite vivir durante mucho tiempo manifiestan diabetes. La resistencia a la insulina se ha observado así mismo en vacas alimentadas intensivamente con leche y con lactosa<sup>82</sup>.

*Aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.* El estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y la glicosilación proteica se han asociado repetidamente con aterosclerosis extensivas. Un estudio reciente ha descrito aumentos significativos en los compuestos químicos CML y CFL y en los AGEs fluorescentes en 42 pacientes con aterosclerosis cuando se les comparó con sujetos controles ( $p < 0,001$ )<sup>83</sup>. Niveles aumentados de malondialdehído, peróxidos lipídicos y pentosidina también se han descrito recientemente en un estudio de 225 pacientes sometidos a hemodiálisis y estos productos se correlacionaban de manera positiva y significativa con la puntuación de calcificación arterial coronaria (CACS)<sup>84</sup>. El desarrollo aumentado de la aterosclerosis y la deposición de AGE/ALEs en las paredes arteriales, en paralelo al aumento significativo de la oxidación lipídica se observó cuando se alimentaron conejos con una dieta que contenía un 1% de colesterol o un 1% de colesterol más 10% de fructosa en el agua de bebida, y especialmente en el grupo suplementado con fructosa<sup>85</sup>.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) sufren modificaciones estructurales por lipoxidación, glicosilación, homocisteinilación o degradación enzimática, perdiendo sus propiedades citoprotectoras y antiinflamatorias<sup>86</sup>, lo que indica su importancia en la patogénesis de la aterosclerosis pero también en las enfermedades neurodegenerativas, diabetes y otras enfermedades autoinmunes<sup>87</sup>. Las células dendríticas (DCs) se sabe que desempeñan un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis. Un estudio experimental reciente demuestra que la suplementación de albúmina sérica modificada por AGEs da lugar a un incremento en los niveles de secreción de citocinas, maduración aumentada de las DC y capacidad aumentada para estimular la proliferación de células T<sup>88</sup>.

*Cáncer.* La influencia de los AGEs/ALEs en la patogénesis de los tumores malignos y su capacidad para crecer no ha sido estudiada en profundidad. Sin embargo, se ha descrito que 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<sup>89</sup>, y la expresión de los RAGEs se ha descrito que es más elevada en las células pancreáticas humanas con una capacidad metastásica elevada que en las de baja capacidad metastásica<sup>90</sup>. La expresión elevada de RAGE se ha descrito también en los cánceres de colon<sup>91</sup> y de próstata<sup>92</sup>. Sin embargo, existe poca información acerca de otros tipos de cánceres, incluyendo cáncer de mama, aunque recientemente se ha sugerido que la inhibición de la interacción entre AGE y RAGE podría ser potencialmente importante como un objetivo molecular para la prevención y la terapia del cáncer<sup>90-93</sup>.

*Cataratas y otras patologías del ojo.* Los AGEs/ALEs se acumulan con la edad en todos los tejidos oculares incluyendo las glándulas lacrimales y desencadenan eventos patogénicos, especialmente en los sujetos diabéticos en todas las partes del ojo<sup>94</sup>.

*Diabetes (DM).* El sobreconsumo de hidratos de carbono, no sólo de glucosa, sino también de otros hidratos de carbono tales como lactosa y la fructosa, contribuirán significativamente al acúmulo de AGEs/ALEs en los tejidos de los diabéticos. El consumo de jarabes de almidón ricos en fructosa<sup>95</sup> en los EE.UU. excede actualmente al de sacarosa y sugiere que es un contribuyente principal no sólo a la obesidad y a la esteatosis hepática sino también a la diabetes de tipo 2 y a las complicaciones graves tanto de la diabetes tipo 1 como la 2<sup>95</sup>. Casi la mitad de las complicaciones sobre los AGEs/ALEs, o la mayoría de ellas se relacionan con la DM. Se han publicado excelentes y actualizadas revisiones al respecto<sup>96-98</sup>.

*Alteraciones endocrinas.* Muchos, si no la mayoría de síntomas y signos del envejecimiento, son enfermedades asociadas a la edad e idénticas a las manifestaciones observadas por las deficiencias hormonales y en el envejecimiento prematuro, una condición fuertemente asociada con deficiencias hormonales múltiples. La mayoría de las consecuencias del envejecimiento, tales como la formación excesiva de radicales libres, un sistema de apoptosis desequilibrado, la acumulación tisular de productos de desecho, el fallo en los sistemas de reparación, un sistema inmunodeficiente, ciertos polimorfismos génicos y el acortamiento prematuro de los telómeros se ha asociado con, si no es causado por esas deficiencias hormonales<sup>99</sup>.

La glicación aumentada y el entrecruzamiento de las proteínas son signos significativos del envejecimiento, productos conocidos que se acumulan especialmente en los órganos parenquimales, como ocurre en la diabetes y en la enfermedad renal crónica. La regulación positiva de vías patológicas putativas; acumulación de productos finales de la glicación avanzada, activación del sistema de la renina-angiotensina, el estrés oxidativo y la expresión aumentada de factores de crecimiento y de citocinas se han observado frecuentemente en las enfermedades crónicas pero hay muy poca información disponible acerca del contenido de AGEs/ALEs en los órganos endocrinos tales como la glándula pituitaria, tiroideas, paratiroideas, adrenales, ovarios y testículos tanto en la salud como en la enfermedad. Sin embargo, se han descrito niveles elevados en suero de AGEs y la activación de RAGEs en mujeres con síndrome de ovario poliquístico<sup>100</sup>. La activación del sistema de la renina-angiotensina, se sabe que desempeña un papel central en las ECs tales como la diabetes y la enfermedad renal crónica, potencia los mecanismos patogénicos y aumenta la glicación avanzada, la glicotoxicidad y la lipotoxicidad y contribuye a el estrés oxidativo aumentado y a la inflamación así como a niveles aumentados de ácidos grasos libres<sup>101-103</sup>.

*Alteraciones gastrointestinales.* Es probable que las alteraciones gastrointestinales (GI) tales como la cirrosis hepática y la esteatosis hepática, así como las enfermedades inflamatorias del intestino grueso estén asociadas con niveles elevados de AGEs/ALEs. Un

estudio reciente ha descrito un aumento de 14 a 16 veces en los aductos derivados del glioxal en el plasma venoso hepático y portal de pacientes cirróticos en comparación con controles sanos<sup>104</sup>. Los niveles plasmáticos de AGE se midieron también en 51 pacientes con cirrosis hepática, 5 pacientes después de trasplante hepático y 19 controles sanos<sup>105</sup>. Los pacientes con cirrosis hepática demostraron tener niveles de AGE aumentados significativamente, aunque hasta el mismo extremo que el observado en pacientes con enfermedad renal en estadio final. Una mejora muy importante se observó en los pacientes después de trasplante hepático, aunque los niveles de AGE no regresaron a los niveles observados en los controles sanos y el descenso preoperativo en la función renal persistió. 110 pacientes con enfermedad hepática crónica (CLD) se estudiaron recientemente y se compararon con 124 controles sanos. Los niveles séricos de AGE (CML) fueron significativamente afectados por el estadio de la cirrosis hepática y se asociaron con la capacidad de la función hepática, y el nivel de AGE (CML) se correlacionó positivamente con los niveles de ácido hialurónico (HA) ( $r = 0,639$ ,  $p < 0,0001$ )<sup>106</sup>. Un estudio reciente en animales sugiere que el bloqueo de los RAGE protege contra la muerte hepatocelular y la necrosis e incrementa significativamente la proporción de supervivencia<sup>107</sup>. Se han hecho también observaciones similares en ratones con hepatotoxicidad inducida por acetaminofeno<sup>108</sup>. Además del aumento de supervivencia, la necrosis hepática disminuida y el incremento significativo en el glutatión, también se observaron incrementos significativos en las citocinas pro-regenerativas TNF- $\alpha$  e IL-6.

*Alteraciones pulmonares.* La falta de homeostasis en el equilibrio oxidante/antioxidante es obvio en una variedad de enfermedades aéreas que incluyen el asma, la enfermedad obstructiva pulmonar crónica (COPD), fibrosis quística y fibrosis pulmonar idiopática. La interacción de los AGEs/ALEs y de los RAGEs desempeña, si no un papel dominante, sí uno importante en la patogénesis de estas enfermedades pulmonares y la depleción de antioxidantes, particularmente de GSH, en el epitelio pulmonar indica que tiene un papel clave en estas alteraciones<sup>109-111</sup>.

*Artritis reumatoide y otras alteraciones esqueleto-musculares.* Se ha encontrado una expresión muy elevada de RAGE en los tejidos corporales con un bajo número de recambio, tales como los tendones, hueso, cartílago, piel y placas amiloides, que está asociada con un cambio en el color de blanco a amarillo pardo, fluorescencia aumentada, expresión aumentada de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), especialmente MMP-1 y -9. Estas manifestaciones son probablemente las responsables del aumento observado de la menor brillantez de las estructuras tales como los discos intervertebrales, tendones óseos, cartílagos, membranas sinoviales y músculos esqueléticos, y probablemente constituyen un factor patogénico principal en enfermedades tales como

las osteoartritis<sup>112,113</sup>, ruptura de los discos intervertebrales<sup>114</sup>, tendones de Aquiles<sup>115</sup>, eventualmente también del menisco, y pueden estar implicadas en las enfermedades reumatoides<sup>116-118</sup>, tales como la artritis reumatoide y la fibromialgia. Un aumento significativo en la glicación de la miosina tiene lugar con la edad<sup>119</sup>, lo cual probablemente contribuye a las alteraciones musculares asociadas con el envejecimiento. Las observaciones en los sujetos con osteoporosis de niveles elevados de pentosidina y de CML en suero<sup>120</sup> y de pentosidina en el hueso cortical<sup>121</sup> son de interés considerable. Se ha observado que la remodelación del hueso senescente es alterada por los AGEs, tanto a través de la estimulación de las citocinas de resorción ósea como al aumento de la resorción ósea por los osteoclastos<sup>122</sup>. El papel de la leche bovina en la prevención de la osteoporosis puede ser opuesta a lo que se ha creído y reclamado durante décadas, de manera que deberían hacerse estudios futuros para verificar la hipótesis de que la osteoporosis se debe más a interacciones de los RAGE y los AGEs/ALEs que a la pérdida de minerales.

*Piel y cavidad oral.* La piel tiene una elevada densidad de receptores RAGE. Los AGEs/ALEs se acumulan en la elastina dérmica y en los colágenos e interactúan con los fibroblastos dérmicos impidiendo su capacidad de proliferación. Una reducción de 10 veces en la proporción de proliferación se ha descrito como normal en los humanos entre la segunda y la séptima década<sup>123</sup>, lo que podría explicar la capacidad reducida de curación de las heridas relacionada con el envejecimiento y especialmente las heridas crónicas tales como las que se encuentran en el pie diabético. Se ha observado también que la acumulación de AGEs/ALEs en la piel refleja la deposición de AGEs/ALEs en el resto del cuerpo de manera que la autofluorescencia de la piel se ha sugerido que es una medida del estrés metabólico acumulado y de los productos AGE en el cuerpo<sup>124</sup>. La autofluorescencia de la piel es tan exacta que es capaz de predecir la progresión de la retinopatía y de la nefropatía en la diabetes<sup>124</sup>, así como la mortalidad en los pacientes con hemodiálisis<sup>125</sup>. La apoptosis inducida por RAGE y AGE/ALE y la pérdida aumentada de fibroblastos y osteoblastos también se considera un factor patogénico principal en la patología periodontal, especialmente en la periodontitis crónica<sup>126</sup>. Se observa un aumento del 50% en el mRNA del RAGE en la gíngiva de los pacientes diabéticos comparados con los controles ( $p < 0,05$ )<sup>126</sup>.

*Alteraciones urogenitales.* La nefropatía es común en el mundo moderno y su incidencia está aumentando muy rápidamente en paralelo al incremento de la diabetes. La nefropatía diabética sola afecta al 15-25% de los pacientes con diabetes tipo 1 y aproximadamente al 30-40% de los pacientes con diabetes tipo 2. Más aún es la causa única más importante de fallo renal en estadio final en el mundo Occidental<sup>127</sup>. El riñón aparece como el culpable y diana de los AGEs y de los ALEs y está bien documentado que los RAGEs se activan significativamente y los AGEs/ALEs se elevan marcadamente en los pacientes con fallo renal. Más de 500 artículos en

PubMed están en relación con los RAGE y AGEs/ALEs en las enfermedades renales. Se observa un descenso en la función renal y el aclaramiento reducido de forma paralela a los incrementos en los AGEs circulantes. Los AGEs están también implicados en los cambios estructurales observados en la progresión de las nefropatías tales como la glomerulosclerosis, fibrosis intersticial, y atrofia tubular<sup>128</sup> —para información más detallada ver las excelentes revisiones<sup>128-133</sup>. Los pacientes con fallo renal urémico crónico moderado tienen concentraciones aumentadas de aductos libres de glicación en el plasma hasta 5 veces y en los pacientes con enfermedad renal en el estadio final alrededor de 18 veces cuando están en diálisis peritoneal, mientras que en aquellos que están hemodiálisis aumenta hasta 40 veces<sup>134</sup>. Se ha descrito que el trasplante renal mejora pero no corrige totalmente los niveles documentados de AGE/ALE en pacientes previamente dializados<sup>135</sup>.

### **Incremento de los AGEs/ALEs inducido por la dieta**

Con diferencia, los mayores contribuyentes de los AGEs/ALEs parecen ser los productos lácteos, el pan y la carne, no solamente porque son ricos en estos agentes químicos, sino porque también constituyen el conjunto de los alimentos modernos, especialmente en el Mundo Occidental. También las plantas contribuyen a la acumulación corporal de AGEs/ALEs, especialmente la fruta que contiene grandes cantidades de fructosa, la cual es altamente reactiva con las proteínas y un contribuyente importante para el desarrollo de AGEs.

Los alimentos que contienen más AGEs/ALEs son los siguientes:

*Productos lácteos.* El consumo de leche, aunque ha descendido durante los últimos 50 años, es aún muy elevado en el Mundo Occidental (EE.UU. 1950: 38 y 2000: 24 litros por persona y año). En su lugar, aunque en niveles más bajos, aumenta en otras partes del mundo, particularmente en Asia (Japón 1950: 3 y 2000: 19 litros por persona y año). Sin embargo, el consumo de queso se ha cuadruplicado durante el mismo periodo (EE.UU. 1950: 3,6 y 2000: 13,6 kg por persona y por año; UE 2000: 17,2 kg por persona y por año), en gran medida a causa del uso aumentado en los alimentos rápidos tales como pizza, tacos, nachos, ensaladas, sándwiches de comida rápida y salsas para patatas y vegetales. También la producción de leche entera en polvo, que contiene muchos más AGEs/ALEs que la leche líquida higienizada, ha aumentado dramáticamente y continúa haciéndolo (aumento anual del 2,7%) y se espera que alcance 4,3 millones de toneladas métricas en el año 2010.

Es desafortunado que sean precisamente los AGEs/ALEs los que en gran medida impartan la palatabilidad a los alimentos. Esto, en combinación con el bajo pre-

cio, podría explicar porqué las leches en polvo se utilizan de forma aumentada como ingredientes en los productos alimenticios tales como el pan, las fórmulas infantiles, las fórmulas para nutrición clínica, el chocolate, helados, leche reconstituida y cientos de alimentos comunes. Un producto lácteo especialmente rico en AGEs y ALEs son las natillas. Del 10 al 20%, e incluso a veces hasta el 70% del aminoácido lisina es modificado en los tratamientos tecnológicos comunes (esterilización, pasteurización, irradiación, etc.) de la leche<sup>136</sup>. La fructosil-lisina es la molécula modificada dominante, pero también se producen CML y pirralina durante el procesado de la leche<sup>136</sup>. El contenido de azúcares, la concentración y el tiempo de la exposición a temperatura elevada<sup>137</sup>, así como el tiempo de almacenamiento contribuyen de forma mayoritaria a la producción de AGEs/ALEs<sup>138</sup>. Ciertos quesos altamente procesados, tales como el escandinavo “Mesost” y el noruego “Brunost” contienen grandes cantidades de AGEs/ALEs (Brunost: 1.691 mg de CML por kg de proteína)<sup>139</sup>. El uso de microondas para calentar la leche aumenta también dramáticamente el contenido de productos de la reacción de Maillard<sup>140</sup>. La figura 1 ilustra el contenido de un producto de la reacción de Maillard, la furosina, en varios productos lácteos cuando están frescos y almacenados durante 1-2 años. Es importante observar que la ya elevada cantidad en la leche en polvo fresca aumenta cuatro a nueve veces cuando la leche en polvo es almacenada por largos periodos a temperatura ambiente (que es el estándar actual en las fórmulas infantiles y en los productos de nutrición clínica) en comparación con el almacenamiento a 4 °C<sup>138</sup>. El aumento significativo del número de células dañadas del ADN tanto limitado ( $p < 0,001$ ) como extensivo ( $p < 0,001$ ) también se ha demostrado en los linfocitos de sangre periférica de niños alimentados con leche de vaca<sup>141</sup>.

*Granos, cereales y productos de pastelería.* El consumo de pan se relaciona a menudo con algunas enfermedades crónicas y se ha sugerido que está asociado con el contenido de moléculas proinflamatorias tales como el gluten en pan y productos elaborados a partir de algunos cereales, especialmente trigo, cebada y centeno<sup>142</sup>. La corteza y las tostadas de pan al igual que el pan crujiente y el pan de centeno son muy ricos en AGEs y ALEs. La corteza del pan, a menudo utilizado en los experimentos animales, aumenta el contenido corporal de AGEs y ALEs cuando el objetivo es estudiar los efectos de estos compuestos sobre las funciones corporales. El pan fresco completo contiene alrededor de 0,5 kU/gramo de AGEs/ALEs y el pan tostado provee alrededor de 30 kU/ración<sup>143</sup>. Los panqueques (10 kU/g) y los cereales como los Krispies (Kellogg Co Battle Creek MI-600 kU/ración) y particularmente los waffles tostados y los bizcochos (1.000 kU/ración) son fuentes de grandes cantidades de AGEs/ALEs<sup>143</sup>. Los pretzels (500 kU/ración), en contraste con las palomitas de maíz (40 kU/ración), son también ricos en AGEs/ALEs<sup>142</sup>.



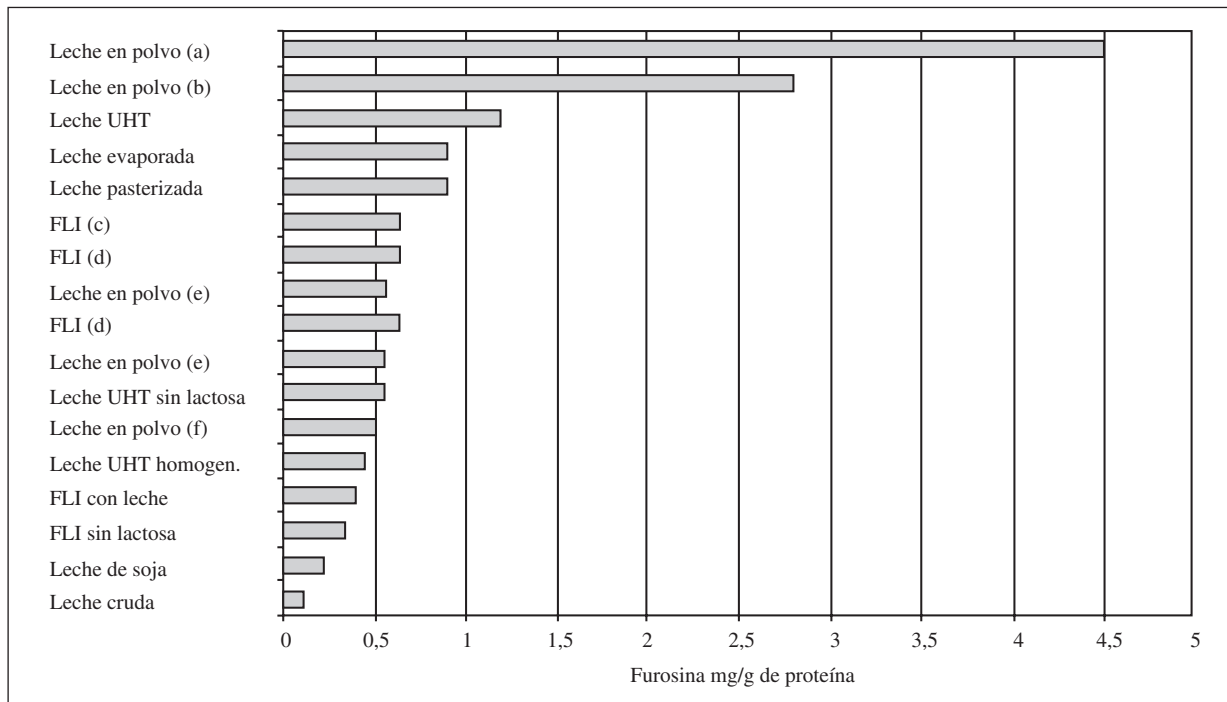


Fig. 1.—Contenido relativo de furosina en productos lácteos. A. Leche en polvo almacenada durante 2 años a temperatura ambiente. B. Leche en polvo almacenada durante 1 año a temperatura ambiente. C. Fórmulas lácteas infantiles (FLI) con suero y caseína. D. Fórmulas lácteas infantiles con suero hidrolizado. E. Leche en polvo almacenada durante 1 año a 4° C. F. Leche en polvo fresca. G. Leche bovina cruda entera. UHT = tratamiento a ultra-alta temperatura<sup>138</sup>.

**Carne de buey, de pollo y pescado.** El contenido de AGEs/ALEs en la carne de buey de pollo y en el pescado, concretamente en el atún se ha descrito que es similar (50-60 kU/g) aunque el contenido depende mucho del método de preparación. El contenido de la pechuga de pollo, por ejemplo, aumenta desde el hervido al frito en horno: hervido (1.000 kU/ración) < asado (4.300 kU/ración) < asado rotativo (5.250 kU/ración) < frito (6.700 kU/ración) < frito en horno (9.000 kU/ración)<sup>143</sup>. Otros compuestos producidos cuando la carne y el pescado se calientan a temperaturas superiores a 100° son compuestos carcinogénicos, heterocíclicos, aminas heterocíclicas y la cantidad producida aumenta al hacerlo la temperatura y también aumenta la presencia de azúcares y grasas<sup>144</sup>.

**Verduras.** Sólo existen unos pocos estudios y la mayor parte de ellos se centran en los efectos de los procesos tales como la maduración, el curado y el asado y los tratamientos térmicos de productos de plantas, la mayoría frutos secos y legumbres. El procesado térmico altera significativamente tanto las propiedades biofísicas como inmunológicas de las proteínas vegetales tales como las proteínas de los cacahuets: su estructura, función, solubilidad, digestibilidad, unión a inmunoglobulina E y respuesta a células T<sup>145</sup>. El curado a temperaturas más elevadas (> 77 °C) aumenta significativamente tanto los niveles de AGEs como la capacidad de unión a la IgE<sup>146</sup>.

**Café, té, alcohol y cerveza.** La semilla del café, como la hoja de tabaco no tratada, cuando está fresca,

es una fuente extraordinaria de poderosos antioxidantes, pero cuando se tuesta a altas temperaturas llega a ser una fuente muy importante de AGEs/ALEs. Esto, en contraste con varios téis y particularmente con el té verde y la hierba mate, que en gran medida mantienen su riqueza en antioxidantes y su capacidad para inhibir la nitración de proteínas y la segunda fase de glicosilación, y prevenir la conversión mediada por radicales libres de los denominados productos de Amadori a AGEs irreversibles<sup>147,148</sup>. El consumo de un alimento rico en AGEs, como el café (200 ml/día) se ha descrito que aumenta los niveles séricos de CRP en un 30%, el TNF- $\alpha$  en un 28% y la IL-6 en un 50%<sup>149</sup>. El alcohol es citotóxico fundamentalmente debido a su principal metabolito, el acetaldehído (AA), un contribuyente principal de los AGEs/ALEs. La fluorescencia AGE se observa que es significativamente más elevada en los individuos que abusan del alcohol que en los sujetos sanos o con un consumo de alcohol modesto<sup>150</sup>. La cebada presenta una glicación muy aumentada durante el proceso de malteado<sup>151</sup>, lo que sugiere que da lugar a las propiedades espumantes de la cerveza<sup>152</sup>. La cerveza es también una fuente rica de AGEs/ALEs. Es probable, aunque no existen estudios disponibles, que la cerveza negra contenga más AGEs/ALEs que la cerveza ligera. De igual forma, los licores ricos en azúcar podrían contener cantidades considerablemente más altas de AGEs/ALEs que los aguardientes puros.

## Medidas dietéticas para reducir los AGEs/ALEs

La dieta vegetariana parece inducir una reducción tanto de la presión sistólica como de la diastólica, bajar el colesterol sérico total, el colesterol de las LDL, los triglicéridos, la glucosa en ayunas y da lugar a menos problemas de peso y menos incidencias de enfermedades crónicas, especialmente diabetes y complicación de la diabetes. Sin embargo, existen problemas con los estilos de vida vegetarianos (lactovegetarianos y veganos), los cuales necesitan ser corregidos, entre ellos el riesgo de deficiencia en vitamina B<sub>12</sub>, altos niveles séricos de homocisteína y un pobre estado de taurina<sup>153</sup>. Es de especial interés indicar que los AGEs/ALEs se encuentran en mayores cantidades en los vegetarianos sanos que lo son por largo tiempo que en los omnívoros sanos<sup>154</sup>. Una explicación podría ser una mayor ingesta de fructosa ya que este hidrato de carbono es significativamente mucho más reactivo con las proteínas que la sacarosa. Otra explicación podría ser un alto consumo de varios productos lácteos, especialmente queso y leche en polvo, para compensar la falta de carne y pescado en la dieta. Por otra parte, las verduras, las leguminosas y los frutos secos tienen generalmente bajo contenido en vitamina C.

Se han descrito varias medidas que descienden los niveles séricos titulares de los AGEs/ALEs, entre ellas se encuentran:

**Restricción calórica.** Estudios en animales evidencian que solamente la restricción en la ingesta de AGEs/ALEs es una medida efectiva para aumentar la esperanza de vida media y prevenir las ECs, lo mismo que se observa con la restricción calórica<sup>155</sup>. Sin embargo, estos pocos estudios están disponibles en primates y no hay apenas estudios en humanos. Un estudio en humanos sanos ha revelado recientemente los beneficios significativos de la restricción calórica a largo plazo (2-11 años) en comparación con una dieta Occidental: presión sanguínea  $102 \pm 10/61 \pm 7$  vs  $131 \pm 11/83 \pm 6$  mmHg, CRP  $0,3 \pm 0,3$  vs  $1,9 \pm 2,8$  mg/l, TNF- $\alpha$   $0,8 \pm 0,5$  vs  $1,5 \pm 1,0$  pg/ml, TGF- $\beta$   $29,4 \pm 6,9$  ng/ml vs  $35,4 \pm 7,1$  ng/ml respectivamente<sup>155</sup>. Los pacientes con artritis reumatoide que consumían una dieta baja en energía durante 54 días demostraron una reducción significativa en la actividad de la enfermedad en paralelo con una reducción significativa de la pentosidina urinaria<sup>156</sup>. Sin embargo, faltan estudios en otros grupos de pacientes con enfermedad crónica.

**Vitaminas y antioxidantes.** El glutatión (gamma-glutamil-cisteinil glicina [GSH]) se sabe que es un factor importante en la función celular y en la defensa contra el estrés oxidativo. El GSH de la dieta suprime el estrés oxidativo, reduce la glicosilación y previene las complicaciones de la diabetes tales como la nefropatía y la neuropatía<sup>157</sup>. Es también importante el suministro de vitaminas A, C, E y particularmente B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico (fig. 2)<sup>158</sup>. La vitamina D debería de aumentarse especialmente en latitudes elevadas<sup>50</sup>. Varios miles de agentes

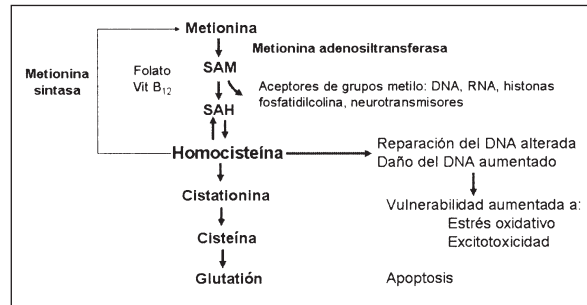


Fig. 2.—Implicación de la homocisteína, ácido fólico y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> en el metabolismo y mecanismos posibles donde la homocisteína elevada contribuye al aumento del riesgo de enfermedades crónicas<sup>158</sup>.

químico-preventivos derivados de plantas, originales y muchos otros, la mayoría de ellos inexplorados, son sustancias que parecen tener un potencial en la reducción de la velocidad del envejecimiento y en la prevención de malfunciones degenerativas de los órganos. Entre ellos están los isotiocianatos de las crucíferas vegetales, la antocianinas y los ácidos hidroxycinámicos en las cerezas, el galato de epigallocatequina (EGCG) en el té verde, el ácido clorogénico y el ácido cafeico en las semillas de café y también en las hojas de tabaco, la capsaicina en los pimientos picantes, las chalconas en las manzanas, el eugenol en el clavo, el ácido gálico en el ruibarbo, la hesperidina en los frutos cítricos, la naringenina en los frutos cítricos, el kamferol en las coles blancas, la miricetina en los frutos del bosque, la rutina y la quercetina en las manzanas y las cebollas, el resveratrol y otros dímeros de procianidina en el vino blanco y los cacahuetes sin tratar, varios curcuminoides<sup>159</sup>, el principal pigmento amarillo en los alimentos que incluyen curry, y la daidzeína y la genisteína en el haba de soja. Todos estos compuestos tienen funciones diferentes y parecen complementarse unos con otros. Muchas de estas sustancias, muy probablemente la mayoría, son capaces de inhibir la segunda fase del proceso de glicación, por ejemplo la conversión de los productos de Amadori a AGEs. Un número significativo de estudios animales apoyan los beneficios a la salud de estos antioxidantes y de los secuestradores de AGE/ALE<sup>160-162</sup>, pero se necesitan estudios en humanos.

**Taurina, carnitina, carnosina e histidina.** La taurina, un pequeño ácido sulfónico, se encuentra en concentraciones intracelulares elevadas en la mayoría de los tejidos celulares animales y especialmente en las células sanguíneas, la retina y los tejidos nerviosos. La concentración más elevada se encuentra en los neutrófilos, donde se sugiere que reduce la inflamación<sup>163</sup>. Las fuentes de taurina más ricas son los mariscos, el pescado y el pollo; cantidades moderadas se encuentran también en la carne, mientras que las plantas, con la única excepción de algunas algas, y consecuentemente las dietas vegetarianas, están totalmente libres de este aminoácido<sup>164</sup>. Desde los años 1930s la taurina tiene un conocido efecto hipoglucémico<sup>165</sup>; reduce la producción de AGEs/ALEs y previene las anomalías del

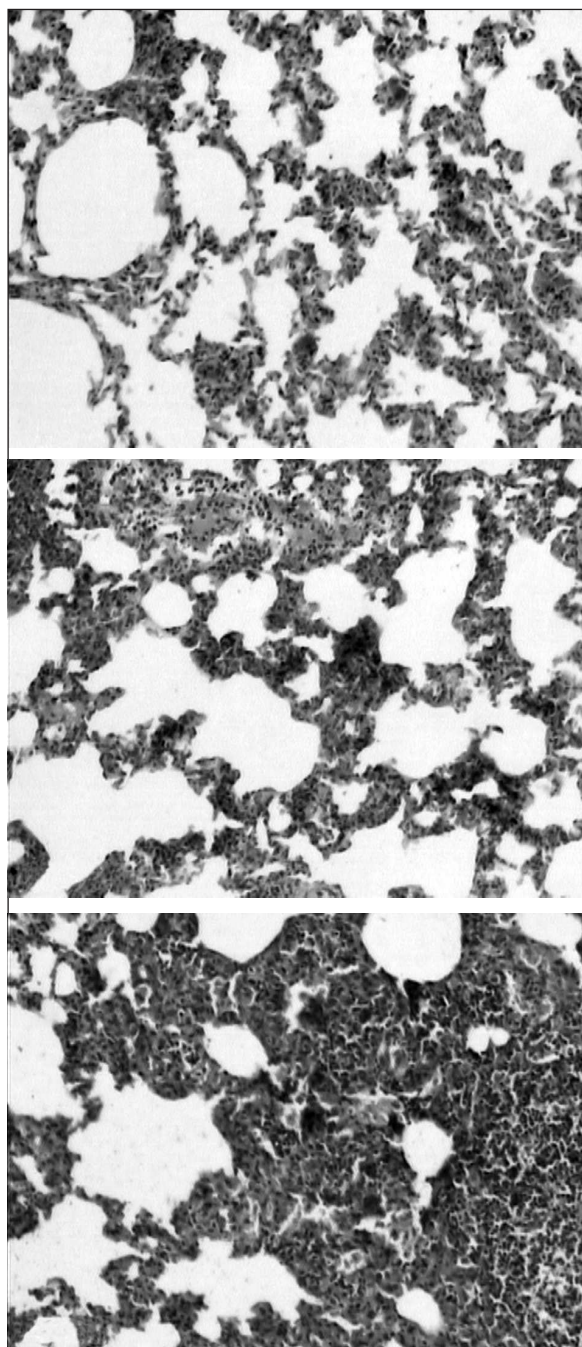


Fig. 3.— Secciones histológicas de pulmón de rata 24 h después de ligamiento cecal y pinchazo. Tinciones de hematoxilina de Mayer's. Aumentos originales 100 X. A) Después de tratamiento con placebo. B) Después de tratamiento con fibras bioactivas. C) Después de tratamiento con fibras bioactivas y bacterias del ácido láctico (Synbiotic 2000). Foto del doctor Özer Ilkgul, Izmir, Turquía.

colágeno en los animales alimentados con alimentos con alto contenido en fructosa<sup>156,157</sup>. Estudios *in vitro*, así como en animales sugieren que se obtienen efectos similares por la suplementación de aminoácidos o péptidos tales como la histidina, la carnitina o la carnosina.

Sin embargo, no existen estudios humanos hasta la fecha realizados con estos compuestos.

*Pre- y probióticos.* Todos los antioxidantes potentes y los sequestradores de AGEs/ALEs precisan, para beneficiar al organismo, ser hidrolizados y hechos disponibles para la absorción. Esto depende casi por completo de las enzimas microbianas, fundamentalmente suministradas por la microbiota en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la microbiota está significativamente alterada en alrededor del 75% de los americanos omnívoros y un tercio de los americanos vegetarianos<sup>168</sup>. Las bacterias del ácido láctico (LAB) son en sí mismas fuertes eliminadores de la oxidación e inhibidores efectivos de la inflamación. Las LAB probablemente tienen la capacidad de eliminar proteínas y péptidos AGEs/ALEs de los alimentos antes de su absorción; así, se ha demostrado que pueden eliminar gluten<sup>169</sup> y carcinógenos<sup>170</sup> de los alimentos. El apoyo de esta suposición deriva de un estudio *in vitro* donde se eliminó (desaminó) la fructosil-lisina, la principal molécula modificada en la leche calentada<sup>138</sup>, cuando se incubó con bacterias vivas procedentes de la microbiota intestinal<sup>171</sup>. El pretratamiento previo a la ligación cecal y el pinchazo<sup>172</sup> por administración oral de LAB en combinación con fibras prebióticas (Synbiotic 2000 Forte, Medipharm, Kågeröd Sweden & Des Moines, Iowa USA) y también la inyección subcutánea<sup>173</sup> con las mismas LAB previno efectivamente los incrementos en el tejido pulmonar de mieloperoxidasa (MPO), malondialdehído (MDA) y de ácido nítrico, pero de forma más importante, la acumulación de necrófilos pulmonares y la destrucción de tejido pulmonar (fig. 3 A-C). En línea con esto está la observación de que la misma combinación de LAB y de fibra significativamente disminuye la expresión de los receptores Toll-like, reduce la producción de TNF- $\alpha$ <sup>174</sup> y mejora significativamente el estado de la enfermedad en la cirrosis hepática (del Child C a B, o de B a A)<sup>175</sup>.

### Perspectivas futuras

La mayoría de estudios en el pasado se han dirigido al estudio de la enfermedad coronaria, a la diabetes tipo 2 y a la enfermedad renal crónica. Sin embargo, nuevas evidencias sugieren que un estilo de vida no saludable se asocia negativamente con todas las ECs. La mayoría de las ECs tienen en común una mayor o menor inflamación exagerada permanente, fuertemente asociada con el SM y también la deposición incrementada de AGEs/ALEs en los tejidos. Se ha sugerido que todos los pacientes con EC, incluyendo aquellos que tienen alteraciones genéticas inherentes tales como el síndrome de Down<sup>74,176</sup>, y fibrosis quística<sup>177,178</sup>, pero eventualmente también esquizofrenia<sup>179,180</sup> y depresión mental<sup>181-183</sup>, así como enfermedades de etiología oscura pero asociadas con oxidación incrementada e inflamación aberrante, se beneficiarán de medidas que controlen los AGEs/ALEs. Estudios en EE.UU. demuestran

una reducción del 83% en la enfermedad coronaria<sup>184</sup>, una reducción del 91% en la diabetes en las mujeres<sup>185</sup>, y una reducción del 71% en el cáncer de colon en los hombres<sup>186</sup> en pacientes que se adhieren a lo que hoy se conoce como una “vida saludable”. Es probable, pero aún no probado que el control de la ingesta y la producción celular de AGEs/ALEs es un ingrediente importante en el estilo de vida saludable y podría suponer una mejora para la salud humana.

Se observa también una inflamación exagerada en los pacientes que sufren complicaciones de enfermedades agudas: infecciones, traumas y cirugía avanzada y tratamientos médicos tales como trasplantes. Las complicaciones y las secuelas de estos eventos son significativamente más comunes en la vejez y particularmente en aquellos sujetos con ECs. El estilo de vida de los pacientes y el grado de inflamación antes del trauma afectan significativamente su evolución<sup>187</sup>. Está claramente documentada que la presencia del síndrome metabólico también afecta negativamente la evolución de las morbilidades agudas. El conocimiento acumulado recientemente acerca de la relación entre el síndrome metabólico y la deposición aumentada de AGEs/ALEs en el organismo sugiere que las perspectivas futuras se deberán de dirigir a minimizar la acumulación corporal de tales sustancias que podrían reducir significativamente tanto las morbilidades crónicas como agudas. Sin embargo, la investigación en este campo está aún en sus primeros momentos y se necesitan más estudios en este sentido.

## Referencias

- World Health Organization. Process for a global strategy on diet, physical activity and health. WHO Geneva 2003.
- Bengmark S. Acute and “chronic” phase response — a mother of disease. *Clin Nutr* 2004; 23:1256-1266.
- Lin BF, Huang CC, Chiang BL, Jeng SJ. Dietary fat influences Ia antigen expression, cytokines and prostaglandin E<sub>2</sub> production in immune cells in autoimmune-prone NZBxNZW F1 mice. *Brit J Nutr* 1996; 75:711-722.
- Watanabe S, Onozaki K, Yamamoto S, Okuyama H. Regulation by dietary essential fatty acid balance of tumor necrosis factor production in mouse macrophages. *J Leukoc Biol* 1993; 53:151-156.
- Roszkowski K, Ko KL, Beuth J y cols. Intestinal microflora of BALB/c-mice and function of local immune cells. *Zeitschrift für Bakteriologie und Hygien* 1988; 270:270-279.
- Pulverer G, Beuth J, Roszkowski W y cols. Bacteria of human physiological microflora liberate immunomodulating peptides. *Zentralbl Bakteriolog* 1990; 272:467-476.
- Maillard LC. Action des acides aminés sur des sucres: formation des melanoides per voie methodique. *C R Acad Sci* 1912; 154:66-68.
- Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chem Acta* 1968; 22:296-298.
- Rahbar S. The discovery of glycated haemoglobin. A major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:9-19.
- Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microb Infect* 2004; 6:1219-1225.
- Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS y cols. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 2005; 15:16R-28R.
- Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? *Current Hypertension Reports* 2004; 6:66-73.
- Black PH. The inflammatory response is an integral part of stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immunol* 2003; 17:350-364.
- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:813-823.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2003; 420:868-874.
- Bierhaus A, Humpert PM, Stern DM y cols. Advanced glycation end product receptor-mediated cellular dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:676-680.
- Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stem DM. The multiligand receptor RAGE is a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 108:949-955.
- Bierhaus A, Schiekofer S, Schwaninger M y cols. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- $\kappa$ B. *Diabetes* 2001; 50:2792-2808.
- Vlassara H. Advanced glycation in health and disease. Role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:452-460.
- Vlassara H, Cai J, Crandall J y cols. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:15596-15601.
- Peppia M, Uribarri J, Cai W y cols. Glycooxidation and inflammation in renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:690-695.
- Lin RY, Choudhury W, Cai W y cols. Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2003; 168:213-220.
- Zheng F, He C, Cai W y cols. Prevention of nephropathy in mice by a diet low in glycooxidation products. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:224-237.
- Peppia M, Brem P, Ehrlich J y cols. Adverse effects of glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes* 2003; 52:2805-2813.
- Cai W, He JC, Lu M y cols. Amelioration of insulin resistance, weight gain and markers of oxidant stressing aging mice by dietary glycotxin restriction: a therapeutic alternative to caloric restriction. *Diabetes* 2004; (Supl. 2):A343.
- Uribarri J, Peppia M, Cai W y cols. Restriction of dietary glycotoxins markedly reduces AGE toxins in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:728-731.
- LI, SY, Sigmin VK, McCort A, Ren J. High fat diet enhances visceral advanced glycation end products, nuclear O-Glc-Nac modification, p38 mitogen-activated protein kinase activation and apoptosis. *Diab Obes Metab* 2005; 7:448-454.
- Hartoft WS, Thomas WA. Pathological lesions related to disturbances of fat and cholesterol metabolism in man. *JAMA* 1957; 164:1899-1905.
- Thorpe SR, Baynes JW. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids* 2003; 25:275-281.
- Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:1708-1716.
- Thorpe SR, Baynes JW. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids* 2003; 25:275-281.
- Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. *Am J Nephrol* 1998; 18:89-95.
- Loske C, Neumann A, Cunningham AM y cols. Cytotoxicity of advanced glycation endproducts is mediated by oxidative stress. *J Neural Transm* 1998; 105:1005-1015.
- Morena M, Cristol JP, Senecal L y cols. Oxidative stress in hemodialysis patients: is NADPH oxidase complex the culprit? *Kidney Int* 2002; 80 (Supl.):109-114.
- Descamps-Latscha B, Jungers BP, Witko-Sarsat V. Immune system dysregulation in uremia: the role of oxidative stress. *Blood Purif* 2002; 20:481-484.

36. Zevin D, Malachi T, Gafter U y cols. Impaired DNA repair in patients with end-stage renal disease and its improvement with hemodialysis. *Miner Electrol Metab* 1991; 17:303-306.
37. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products; a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:932-939.
38. Agalou S, Ahmed N, Dawnay A, Thornally PJ. Removal of advanced glycation products in clinical renal failure by peritoneal dialysis and haemodialysis. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:1394-1396.
39. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertension* 2003; 21:3-12.
40. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H y cols. Advanced glycation end products inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. *Diabetológica* 1998; 41:1435-1441.
41. Suzuma K, Otani A, Oh H y cols. 17-Beta-estradiol increases VEGF receptor-2 and promotes DNA synthesis in retinal microvascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:2122-2129.
42. Rautava S, Isolauri E. Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:529-535.
43. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation* 1993; 88:2771-2779.
44. Moss M, Freed DL. Survival trends, coronary event rates, and the MONICA project. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 354:862-865.
45. Dahl-Jorgensen K, Joner G, Hanssen KF. Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care* 1991; 14:1081-1083.
46. Gimeno SG, De Souza JM. IDDM and milk consumption. A case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Diabetes Care* 1997; 20:1256-1260.
47. Virtanen SM, Hypponen E, Laara E y cols. Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and type 1 diabetes mellitus: a follow-up study in siblings of diabetic children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* 1998; 15:730-738.
48. Park M, Ross GW, Petrovitch H y cols. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:1047-1051.
49. Outwater JL, Nicholson A, Barnard N. Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis. *Med Hypotheses* 1997; 48:453-461.
50. Hjartaker A, Laake P, Lund E. Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women—the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2001; 93:888-893.
51. Ganmaa D, Li XM, Wang J y cols. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer* 2002; 98:262-267.
52. Ganmaa D, Li XM, Qin LQ y cols. The experience of Japan as a clue to the etiology of testicular and prostatic cancers. *Med Hypotheses* 2003; 60:724-730.
53. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Milk and lactose intakes and ovarian cancer risk in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1353-1357.
54. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D y cols. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:364-372.
55. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94:483-492.
56. McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response—a rationale for supplementing vitamin D in prevention of vascular events in elderly. *Medical Hypotheses* 2005; 64:1022-1026.
57. Meerwaldt R, Links Th, Graaff R y cols. Simple Noninvasive measurement of skin autofluorescence. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:290-298.
58. Unno Y, Sakai M, Sakamoto Y, Kuniyasu A, Nakayama H, Nagai R y cols. Advanced glycation end products-modified proteins and oxidized LDL mediate down-regulation of leptin in mouse adipocytes via CD36. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325:151-156.
59. Soldatos G, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA. Advanced-glycation end products in insulin-resistant states. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7:96-102.
60. Koyama H, Shoji T, Yokoyama H y cols. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2587-2593.
61. Davis PJ, Smales CM, James DC. How can thermal processing modify the antigenicity of proteins? *Allergy* 2001; 56(Suppl. 67):56-60.
62. Sancho AI, Rigby NM, Zuidmeer L y cols. The effect of thermal processing on the IgE reactivity of the non-specific lipid transfer protein from apple. *Mal d 3. Allergy* 2005; 60:1262-1268.
63. Chung SY, Champagne ET. Association of end-product adducts with increased IgE binding of roasted peanuts. *J Agric Food Chem* 2001; 49:3911-3916.
64. Franck P, Moneret Vautrin DA, Dousset B y cols. The allergenicity of soybean-based products is modified by food technologies. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128:212-219.
65. Tsukahara H, Shibata R, Ohta y cols. High levels of urinary pentosidine, an advanced glycation end product, in children with acute exacerbation of atopic dermatitis: relationship with oxidative stress. *Metabolism* 2003; 52:1601-1605.
66. Nicolls MR. The clinical and biological relationship between type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 2004; 1:47-54.
67. Smith MA, Taneda S, Rickey PL y cols. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer pathology. *Proc Soc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5710-5714.
68. Vitek MP, Bhattacharya K, Gendening JM y cols. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc Soc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4766-4770.
69. Moreira PI, Smith MA, Zhu X y cols. Oxidative stress and neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:543-552.
70. Lue L-F, Yan SD, Stern DM, Walker DG. Preventing activation of receptor for advanced glycation end products in Alzheimer's disease. *Current Drug Targets—CNS & Neurological Disorders* 2005; 4:249-266.
71. Castellani R, Smith MA, Richey PJ, Petty G. Glycooxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. *Brain Res* 1996; 737:195-200.
72. Dalfo E, Portero-Otin M, Ayala V y cols. Evidence of oxidative stress in the neocortex in incidental Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:816-830.
73. Kikuchi S, Shinpo K, Ogata A y cols. Detection of N-(carboxymethyl)lysine (CML) and non-CML advanced glycation end products in the anterior horn of amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3:63-68.
74. Chou SM, Wang HS, Taniguchi A, Bacula R. Advanced glycation end products in neurofilament conglomeration of motoneurons in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Med* 1998; 4:324-332.
75. Kaufmann E, Boehm BO, Sussmuth SD y cols. The advanced glycation end-product N epsilon-(carboxymethyl)-lysine level is elevated in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2004; 371:226-229.
76. Ma L, Nicholson LF. Expression of the receptor for advanced glycation end products in Huntington's disease caudate nucleus. *Brain Res* 2004; 1018:10-17.
77. Zimmerman GA, Meistrell M, Bloom O y cols. Neurotoxicity of advanced glycation endproducts during focal stroke and neuroprotective effects of aminoguanidine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:3744-3748.

78. Gomes R, Sousa Silva M, Quintas A y cols. Argpyrimidine, a methylglyoxal-derived advanced glycation end-product in familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem J* 2005; 385:339-345.
79. Sasaki N, Takeuchi M, Choei H y cols. Advanced glycation end products (AGE) and their receptor (RAGE) in the brain of patients with Creutzfeldt-Jacob disease with prion plaques. *Neurosci Lett* 2002; 326:117-120.
80. Thiel R, Fowkes SW. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Med Hypotheses* 2005; 64:524-532.
81. Frey J. Bovine spongiform encephalopathy: are the cows mad or full of carbohydrate. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:101-103.
82. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation end products. *J Int Med* 2002; 251:87-101.
83. Hostettler-Allen RL, Tappy L, Blum JW. Insulin resistance, hyperglycemia, and glucosuria in intensively milk-fed calves. *J Anim Sci* 1994; 72:160-173.
84. Kalousova M, Zak A, Soukupova J Advanced glycation and oxidation products in patients with atherosclerosis. *Cas Lek Cesk* 2005; 144:385-390 [Artículo en checo].
85. Taki K, Takayama F, Tsuruta Y, Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70:218-224.
86. Tokita Y, Hirayama Y, Sekikawa A y cols. Fructose ingestion enhances atherosclerosis and deposition of advanced glycated end-products in cholesterol-fed rabbits. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12(5):260-7.
87. Ferretti G, Bacchetti T, Negre-Salvayre A Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis* 2006; 184:1-7.
88. De Leeuw K, Kallenberg C, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051:362-371.
89. Ge J, Jia Q, Liang C y cols. Advanced glycosylation end products might promote atherosclerosis through inducing the immune maturation of dendritic cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2157-2163.
90. Bartling B, Hofmann HS, Weigle B y cols. Down-regulation of the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) supports non-small cell lung carcinoma. *Carcinogenesis* 2005; 26:293-301.
91. Takada M, Hirata K, Ajiki T y cols. Expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and MMP-9 in human pancreatic cancer cells. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:928-930.
92. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H y cols. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of colorectal cancer in diabetic patients. *Med Hypotheses* 2005; 64:1208-1210.
93. Ishiguro H, Nakaigawa N, Miyoshi Y y cols. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligand, amphoterin are overexpressed and associated with prostate cancer development. *Prostate* 2005; 64:92-100.
94. Stitt AL. The Maillard reaction in eye disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:582-597.
95. Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev* 2005; 10:294-306.
96. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:598-604.
97. Monnier VM, Sell DR, Genuth S. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:567-581.
98. Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11(18):2279-2299.
99. Hertoghe T. The "multiple hormone deficiency" theory of aging: is human senescence caused mainly by multiple hormone deficiencies? *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1057:448-465.
100. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, Creatsas G. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2005; 62:37-43.
101. Flyvbjerg A, Khatir DS, Jensen LJ y cols. The involvement of growth hormone (GH), insulin-like growth factors (IGFs) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic kidney disease. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3385-3394.
102. Allen TJ, Jandeleit-Dahm KA. Preventing atherosclerosis with angiotensin-converting enzyme inhibitors: emphasis on diabetic atherosclerosis. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5:503-512.
103. Tikellis C, Cooper ME, Thomas MC. Role of the renin-angiotensin system in the endocrine pancreas: implications for the development of diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 38:737-751.
104. Ahmed N, Lüthen R, Häussinger D, Sebekova K, Schinzel R, Voelker W y cols. Increased protein glycation in cirrhosis and therapeutic strategies to prevent it. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:718-724.
105. Sebekova K, Kupcova V, Schinzel R, Heidland A. Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis —amelioration by liver transplantation. *J Hepatol* 2002; 36:66-71.
106. Yagmur E, Tacke F, Weiss C y cols. Elevation of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine-modified advanced glycation end products in chronic liver disease is an indicator of liver cirrhosis. *Clin Biochem* 2006; 39:39-45.
107. Zeng S, Feirt N, Goldstein M y cols. Blockade of receptor for advanced glycation end product (RAGE) attenuates ischemia and reperfusion injury to the liver in mice. *Hepatology* 2004; 39:422-432.
108. Ekong U, Zeng S, Dun H y cols. Blockade of the receptor for advanced glycation end products attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:682-688.
109. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation* 2005; 29:23-32.
110. Hartl D, Starosta V, Maier K y cols. Inhaled glutathione decreases PGE2 and increases lymphocytes in cystic fibrosis lungs. *Free Radic Biol Med* 2005; 39:463-472.
111. Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533:222-239.
112. DeGroot J. The AGE of the matrix: chemistry, consequence and cure. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:301-305.
113. Steenvoorden MM, Huizinga TW, Verzijl N y cols. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2006; 54:253-263.
114. Hormel SE, Eyre DR. Collagen in the ageing human intervertebral disc: an increase in covalently bound fluorophores and chromophores. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1078:243-250.
115. Reddy GK. Cross-linking in collagen by nonenzymatic glycation increases the matrix stiffness in rabbit achilles tendon. *Exp Diabetes Res* 2004; 5:143-153.
116. Hofmann MA, Drury S, Hudson BI, Gleason MR, Qu W, Lu Y y cols. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun* 2002; 3:117-118.
117. Hein GE, Kohler M, Oelzner P y cols. The advanced glycation end product pentosidine correlates to IL-6 and other relevant inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 26:137-141.
118. Sunahori K, Yamamura M, Yamana J y cols. Increased expression of receptor for advanced glycation end products by synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:97-104.
119. Ramamurthy B, Hook P, Jones AD, Larsson L. Changes in myosin structure and function in response to glycation. *FASEB J* 2001; 15:2415-2422.
120. Hein G, Wiegand R, Lehmann G y cols. Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatology* 2003; 42:1242-1246.

121. Odetti P, Rossi S, Monacelli F y cols. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043:710-717.
122. Miyata T, Kawai R, Taketomi S, Sprague SM. Possible involvement of advanced glycation end-products in bone resorption. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Supl. 5):54-57.
123. Stamatias GN, Estanislao RB, Suero M y cols. Facial skin fluorescence as a marker of the skin's response to chronic environmental insults and its dependence on age. *Br J Dermatol* 2006; 154:125-132.
124. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R y cols. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3687-3693.
125. Holla LI, Kankova K, Fassmann A y cols. Distribution of the receptor for advanced glycation end products gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol* 2001; 72:1742-1746.
126. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F y cols. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol* 2005; 32:40-44.
127. Ostergaard J, Hansen TK, Thiel S, Flyvbjerg A. Complement activation and diabetic vascular complications. *Clin Chim Acta* 2005; 361:10-19.
128. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F645-659.
129. Khan ZA, Farhangkhoe H, Chakrabarti S. Towards newer molecular targets for chronic diabetic complications. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4:45-57.
130. Thomas MC, Forbes JM, Cooper ME. Advanced glycation end products and diabetic nephropathy. *Am J Ther* 2005; 12:562-572.
131. Kalousova M, Zima T, Tesar V y cols. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005; 579:37-46.
132. Saito A, Takeda T, Sato K y cols. Significance of proximal tubular metabolism of advanced glycation end products in kidney diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043:637-643.
133. Jensen LJ, Ostergaard J, Flyvbjerg A. AGE-RAGE and AGE Cross-link interaction: important players in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Horm Metab Res* 2005; 37(Supl. 1):26-34.
134. Agalou S, Ahmed N, Babaei-Jadidi R y cols. Profound mis-handling of protein glycation degradation products in uremia and dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1471-1485.
135. Hartog JW, De Vries AP, Lutgers HL y cols. Accumulation of advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, in renal disease. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043:299-307.
136. Henle Th. AGEs in foods: Do they play a role in uremia? *Kidney International* 2003; 63(Supl. 84):S145-S147.
137. Mendoza MR, Olano A, Villamiel M. Chemical indicators of heat treatment in fortified and special milks. *J Agric Food Chem* 2005; 53:2995-2999.
138. Baptista JAB, Carvalho RCB. Indirect determination of Amadori compounds in milk-based products by HPLC/ELSD/UV as an index of protein deterioration. *Food Research International* 2004; 37:739-747.
139. Drusch S, Faist V, Erbersdobler HF. Determination of N<sup>ε</sup>-carboxymethyllysine in milk products by a modified reversed-phase HPLC method. *Food Chemistry* 1999; 65:547-553.
140. Meissner K, Erbersdobler HF. Maillard reaction in microwave cooking: comparison of early Maillard products in conventionally and microwave-heated milk. *J Sci Food Agric* 1996; 70:307-310.
141. Dündaröz R, Ulacan H, Aydin HI y cols. Analysis of DNA damage using the comet assay in infants fed cow's milk. *Biol Neonate* 2003; 84:135-141.
142. Braly J, Hoggan R. Dangerous grains. Avery-Penguin Putnam Inc New York 2002.
143. Goldberg T, Cai W, Peppia M y cols. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004; 104:1287-1291.
144. Jagerstad M, Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat Res* 2005; 574:156-172.
145. Maleki SJ, Hurlburt BK. Structural and functional alterations in major peanut allergens caused by thermal processing. *JAOAC Int* 2004; 87:1475-1479.
146. Chung SY, Butts CL, Maleki SJ, Champagne ET. Linking peanut allergenicity to the processes of maturation, curing, and roasting. *J Agric Food Chem* 2003; 51:4273-4277.
147. Lunceford N, Gugliucci A. Ilex paraguariensis extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. *Fitoterapia* 2005; 76:419-427.
148. Bixby M, Spieler L, Menini T, Gugliucci A. Ilex paraguariensis extracts are potent inhibitors of nitrosative stress: a comparative study with green tea and wines using a protein nitration model and mammalian cell cytotoxicity. *Life Sci* 2005; 77:345-358.
149. Kuhlmann MK, Levin NW. Interaction between nutrition and inflammation in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2005; 149:200-207.
150. Kalousova M, Zima T, Popov P y cols. Advanced glycation end-products in patients with chronic alcohol misuse. *Alcohol* 2004; 39:316-320.
151. Perrocheau L, Rogniaux H, Boivin P, Marion D. Probing heat-stable water-soluble proteins from barley to malt and beer. *Proteomics* 2005; 5:2849-2858.
152. Kuhlmann MK, Levin NW. Interaction between nutrition and inflammation in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2005; 149:200-207.
153. McCarty MF. The low-AGE content of low fat vegan diets could benefit diabetics —though concurrent taurine supplementation may be needed to minimize endogenous AGE production. *Medical Hypotheses* 2005; 64:394-398.
154. Sebekova K, Krajcovicova-Kudlackova M, Schinzel R y cols. Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. *Eur J Nutr* 2001; 40:275-281.
155. Meyer TE, Kovács SJ, Ehsani AA y cols. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:398-402.
156. Iwashige K, Kouda K, Kouda M y cols. Calorie restricted diet and urinary pentosidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2004; 23:19-24.
157. Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043:440-451.
158. Mattsson MP. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology* 2003; 60:690-695.
159. Bengmark S. Curcumin: an atoxic antioxidant and natural NF- $\kappa$ B, COX-2, LOX and iNOS inhibitor —a shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:45-51.
160. McCarty MF. Nutraceutical resources for diabetes prevention —an update. *Medical Hypotheses* 2005; 64:151-158.
161. McCarty MF. Potential utility of natural polyphenols for reversing fat-induced insulin resistance. *Medical Hypotheses* 2005; 64:628-635.
162. McCarty MF. The reported clinical utility of taurine of ischemic disorders may reflect a down-regulation of neutrophil activation and adhesion. *Medical Hypotheses* 1999; 53:290-299.
163. Laidlaw S, Grosvenor M, Kopple JD. The taurine content of common foodstuffs. *JPEN* 1990; 14:183-188.
164. Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metabolism Research Reviews* 2001; 17:330-334.
165. Nandhini ATA, Thirunavakkarasu V, Anuradha CV. Stimulation of glucose utilization and inhibition of protein glycation and AGE products by taurine. *Acta Physiol Scand* 2004; 181:297-303.
166. Nandhini ATA, Thirunavakkarasu V, Anuradha CV. Taurine prevent collagen abnormalities in high fructose-fed rats. *Indian J Med Res* 2005; 122:171-177.
167. Finegold SM, Sutter VL, Mathisen GE. Normal indigenous intestinal flora. En: ed. D. J. Hentges, Human intestinal microflora in health and disease. London: Academic Press, 1983: 3-31.

168. Di Cagno R, De Angelis M, Alfonsi G y cols. Pasta made from durum wheat semolina fermented with selected lactobacilli as a tool for a potential decrease of the gluten intolerance. *J Agric Food Chem* 2005; 53:4393-4402.
169. Tavan E, Cayuela C, Antoine JM, Cassand P. Antimutagenic activities of various lactic acid bacteria against food mutagens: heterocyclic amines. *J Dairy Res* 2002; 69:335-341.
170. Erbersdobler H, Gunsler I, Weber G. Abbau von Fructoselysine durch die Darmflora. *Zentralblatt Vet Med* 1970; A17:573-575.
171. Tok D, Ilkgul O, Bengmark S, Aydede H, Erhan Y, Taneli F, Ulman C Pretreatment with pro- and synbiotics reduces peritonitis-induced lung injury in rats. *J Trauma* 2007; 62:880-885.
172. Ilkgul O, Aydede H, Erhan Y y cols. Subcutaneous administration of live lactobacillus prevents sepsis-induced lung organ failure in rats. *Br J Int Care* 2005; 15:52-57.
173. Riordan SM, Skinner N, Nagree A y cols. Peripheral blood mononuclear cell expression of Toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:1154-1164.
174. Liu Q, Duan CP, Ha DK y cols. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:1441-1449.
175. Odetti P, Angelini G, Dapino D y cols. Early glycoxidation damage in brains from Down's syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243:849-851.
176. Hudson VM. New insights into the pathogenesis of cystic fibrosis: pivotal role of glutathione system dysfunction and implications for therapy. *Treat Respir Med* 2004; 3:353-363.
177. Foell D, Seeliger S, Vogl T y cols. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58:613-617.
178. Altamura AC, Boin F, Maes M. HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 10:1-4.
179. Muller N, Riedel M, Schwarz MJ. Psychotropic effects of COX-2 inhibitors — a possible new approach for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37:266-269.
180. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27:24-31.
181. Gundersen Y, Opstad PK, Reistad T y cols. Seven days' around the clock exhaustive physical exertion combined with energy depletion and sleep deprivation primes circulating leukocytes. *Eur J Appl Physiol* 2006; 97:151-157.
182. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S y cols. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006; 21
183. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE y cols. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343:16-22.
184. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ y cols. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345:790-797.
185. Platz EA, Willett WC, Colditz GA y cols. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control* 2000; 11:579-588.
186. Bengmark S. Bioecological control of inflammation and infection in critical illness. *Anesthesiology Clinics of North America* 2006; 24:299-323.