

Productos finales de Glicación Avanzada (AGEs) y su asociación con diabetes tipo 2

*L.N. Dania Itzel Godínez Ontiveros¹,
M en C. Héctor Enrique Fabela Illescas²,
Dr. Gabriel Betanzos-Cabrera³*

¹ Licenciatura en Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud Área Académica de Nutrición, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

² M en C. Programa de Enfermedades Cardiometabólicas, Jurisdicción Sanitaria II Tulancingo, Servicios de Salud de Hidalgo

³ Profesor investigador de TC, Instituto de Ciencias de la Salud Área Académica de Nutrición, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Contacto: gbetanzo@uaeh.edu.mx

Resumen

La diabetes tipo 2 se caracteriza por un estado hiperglucémico persistente que químicamente conlleva al inicio y progresión de reacciones no enzimáticas de glicación de proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos, dando como resultado la generación de un grupo heterogéneo de productos conocidos como productos finales de glicación avanzada (AGEs), los cuales desempeñan un papel importante en la fisiopatología de las complicaciones asociadas con la diabetes. Este artículo resume, las generalidades de los AGEs, incluyendo su producción, clasificación, así como la relación que tienen con la diabetes tipo 2 y la dieta.

Palabras clave: AGEs, diabetes, mecanismo, función, alimentación.

Productos finales de Glicación Avanzada (AGEs)

Los productos finales de glicación avanzada (AGEs, de sus siglas en inglés) es el resultado de la glicación no enzimática de proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos (Perrone et al., 2020).

Los AGEs son producidos como el resultado de la reacción clásica de Maillard, la cual es una reacción que ocurre entre los azúcares reductores, específicamente entre el grupo carbonilo del azúcar y un grupo amino de las proteínas durante el procesamiento

y almacenamiento de alimentos. El proceso de glicación es lento y complejo; asimismo, depende de la disponibilidad de sustratos y puede provocar un daño espontáneo en las proteínas (Méndez, 2003).

El proceso comienza con la reacción de Maillard (Figura 1), que forma moléculas glicosiladas denominadas productos de Amadori (intermediarios en la formación de un AGE) o productos de glicación temprana. Posteriormente, se produce la reorganización, oxidación,

reducción, deshidratación, condensación, fragmentación y ciclización de los productos de Amadori, lo que conduce a la formación de AGE irreversibles (Méndez, 2003; Bucala et al., 1994).

Una dieta hipercalórica rica en carbohidratos simples, así como, alimentos cocinados a altas temperaturas y/o un estilo de vida sedentario, favorecen la producción de AGEs y por consecuencia daño celular en lípidos y proteínas (Perrone et al., 2020).

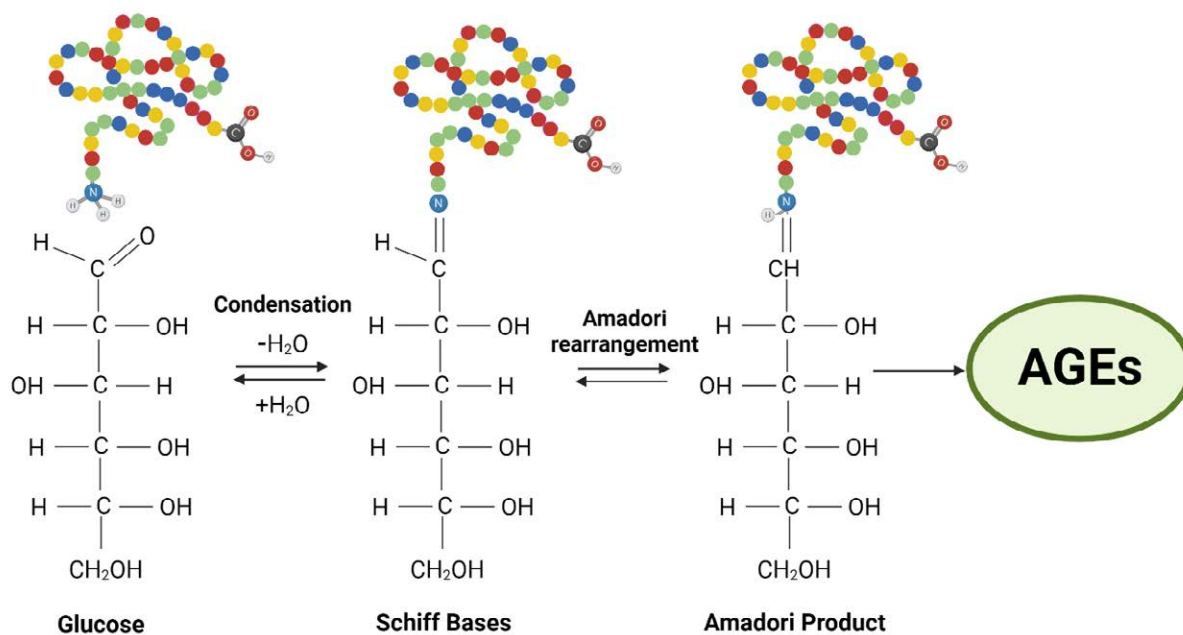


Figura 1. Reacción de Maillard. Es una reacción compleja que ocurre entre los azúcares reductores específicamente entre el grupo carbonilo del azúcar y un grupo amino de las proteínas, durante el procesamiento y almacenamiento de los alimentos.

Formación de AGEs con proteínas

La glucosa forma directamente complejos con proteínas, durante el tiempo de vida de las proteínas celulares y plasmáticas, los productos de Amadori están en equilibrio con la glucosa durante períodos de horas a días y evolucionan a estructuras más complejas después de varias semanas. Por el contrario, la formación de estructuras complejas que resultan de la transformación de los productos de Amadori ocurren constantemente y espontáneamente con proteínas de vida media larga, formándose así los AGEs (Méndez, 2003).

Se ha demostrado de forma *in vitro* como *in vivo* que existe la glicación en una gran variedad de proteínas cuya función es bien conocida, entre éstas se pueden mencionar la hemoglobina, al fibrinógeno, fibrina, proteínas de la arteria coronaria, lipoproteínas de baja y alta densidad, albúmina y otras (Perrone et al., 2020).

Formación de AGEs con lípidos

Cuando los lípidos como la fosfatidil-etanol-amina se incuban con la glucosa, se forman productos liposolubles con propiedades características de AGEs. Esta formación de AGEs está asociada con la oxidación de ácidos grasos (Bucala et al., 1994). Diversos estudios han demostrado que la glucosa es capaz de formar AGEs tanto con la parte lipídica como con la

parte proteínica de las lipoproteínas. Estas observaciones han sido corroboradas con lipoproteínas de baja densidad (LDL), aisladas de pacientes con diabetes que revelan la formación de AGEs (Bucala et al., 1993).

Formación de AGEs con ácidos nucleicos

Se ha observado que la glicación también ocurre en las bases nitrogenadas que constituyen a los ácidos nucleicos lo que puede provocar anomalías en el DNA. En estudios de transfección de material genético viral a *Escherichia coli*, se ha observado una pérdida potencial de transfección atribuida a la glicación del DNA.

Por su larga vida media, se sugiere que el DNA podría acumular de manera progresiva productos de glicación, específicamente AGEs (Bucala et al., 1984). La glicación de los ácidos nucleicos también podría relacionarse con el aumento en la frecuencia de anomalías congénitas en niños de madres con diabetes, ya que la exposición del embrión a altas concentraciones de glucosa podría conducir a una mayor reacción de la glucosa con el DNA y en etapas críticas de desarrollo causaría ruptura cromosómica y mutagénesis (Price et al., 1971).

Receptores de AGEs (RAGEs)

La degradación de proteínas extracelulares modificadas por AGEs requiere que éstos sean reconocidos por receptores específicos (RAGEs), que se internalice el complejo AGE-RAGE y que ocurra el procesamiento proteolítico del AGE-ligando. Inicialmente los AGEs fueron ubicados como una señal específica para el reconocimiento de moléculas senescentes (Vlassara et al.,1985).

Investigaciones han demostrado que las proteínas modificadas por AGEs también son estímulo para la activación celular asociada con un aumento en la expresión de proteínas de la matriz extracelular, moléculas de adhesión vascular, citocinas y factores de crecimiento (Schmidt et al.,1995). Dependiendo del tipo de célula y señal concurrente el complejo AGE-proteína se asocia con quimiotaxis, angiogénesis, estrés oxidativo y proliferación o muerte celular. Se piensa que estos procesos contribuyen a los mecanismos de la enfermedad relacionados con las complicaciones de la diabetes, como glaucoma, enfermedad macrovascular e insuficiencia renal (Kirstein et al.,1990; McCance et al, .1993).

Fisiopatología de AGEs/RAGEs en la diabetes tipo 2

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, cuyas consecuencias provocan daños en diversos órganos, entre los que se destacan las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (World Health Organization, 2023).

La diabetes tipo 2 es una afección asociada con la disfunción de las células β del páncreas. Al inicio de este padecimiento existe un aumento compensatorio en la secreción de insulina que mantiene los niveles de glucosa en el rango normal. A medida que avanza la enfermedad, las células β cambian y la secreción de insulina es incapaz de mantener la homeostasis de la glucosa, lo que produce hiperglucemia (Goyal et al., 2023).

La hiperglucemia crónica en sinergia con otras disfunciones metabólicas en pacientes con diabetes tipo 2 puede causar daños a diversos órganos y sistemas lo que lleva al desarrollo de complicaciones de salud incapacitantes y potencialmente mortales (Takeuchi, 2016; Takeuchi et al., 2009).

Tabla 1.- Niveles de glucosa según la Asociación Americana de Diabetes.

CONDICIÓN	CON DIABETES	SIN DIABETES
Ayuno	80-130 mg/dL	70-99 mg/dL
2 horas después de comer	< 180 mg/dL	<140 mg/dL
HbA1C	< 7%con diabetes	< 5.7% sin diabetes

La diabetes tipo 2 es la más común y ocurre cuando el cuerpo se vuelve resistente a la insulina o no produce suficiente insulina (Sakasai-Sakai et al., 2020; Kuzan, 2021; Chou et al., 1998; Bassi et al., 2002a). En las últimas tres décadas, la prevalencia de la diabetes tipo 2 ha aumentado drásticamente en todo el mundo, actualmente existen alrededor de 422 millones de personas diagnosticadas con diabetes (Keys, 2023).

Dentro de la fisiopatología de la diabetes, los AGEs ejercen sus efectos directamente atrapando proteínas o formando entrecruzamientos con ellas; asimismo, puede unirse a receptores de la superficie celular (Garay-Sevilla et al., 2021; Gill et al., 2019). Los AGEs pueden enviar señales a través de varios receptores. Sin embargo, las interacción de los AGEs con los receptores de AGEs (RAGEs) y su papel de mediación de las respuestas celulares no se conocen con detalle (Vlassara et al., 201; Nicklaus, 2017).

Los AGEs pueden modular las funciones celulares mediante la unión con receptores tipo Toll, receptores “scavengers”, receptores acoplados a la proteína G y receptores de reconocimiento de patrones y los RAGEs (Wolf et al., 2017). RAGE es un miembro de la familia de las inmunoglobulinas, inicialmente identificada y nombrada por su capacidad para unirse a los AGEs (Teissier et al., 2022; Briceno Noriega et al., 2022).

Una de las características más destacadas del RAGE es su capacidad para unirse a una amplia selección de ligandos. RAGE reconoce estructuras tridimensionales en lugar de secuencias de aminoácidos específicas. Este receptor multiligando se considera un receptor de reconocimiento de patrones debido a su capacidad para identificar los sitios de reconocimientos de los ligandos (Wang et al., 2009).

El gen RAGE en el humano está ubicado en el cromosoma 6, cerca del complejo mayor de histocompatibilidad III, lo que

indica su participación en la respuesta inmune (Jiang et al., 2018; Hudson et al., 2008). El ARN transcrito, se traduce en una proteína de 404 aminoácidos con una masa de 45 a 55 kDa (Briceno Noriega et al., 2022). RAGE de longitud completa (fl-RAGE) consta de tres dominios (uno extracelular; dominio N-terminal de tipo V y dos de tipo C; dominios de inmunoglobulina C1 y C2), un dominio transmembranal hidrofóbico y un aminoácido altamente cargado de dominio citosólico (Teissier et al., 2022; Briceno Noriega et al., 2022). El dominio tipo V de la región extracelular interactúa con los ligandos extracelulares potenciales mientras que la cola citoplasmática es crítica para la señalización intracelular y sirve como andamio para el inicio de la transducción de señales (Ding Q et al., 2005). El transcrito primario de RAGE se somete a un corte, por “splicing” alternativo y una división proteolítica de fl-RAGE bajo el control de vías aun desconocidas para producir isoformas de RAGES incompletas o truncas (Jiang X et al., 2018; Hudson BI et al., 2008; Sterenczak KA et al., 2013). El N-terminal incompleto carece del dominio de unión al ligando y no puede acoplar productos finales glicosilados. El truncamiento del dominio C forma principalmente un conjunto de RAGE soluble (sRAGE), incluido el RAGE endógeno secretor (esRAGE) generado a partir de un splicing alternativo y un RAGE escindido (cRAGE) derivado de la proteólisis del fl-RAGE unido a la

membrana por metaloproteasas (Jiang X et al., 2018; Scavello et al., 2019).

El sRAGE carece de un dominio transmembranal y funciona como un receptor señuelo ya que se libera en el espacio extracelular e interactúa con los ligandos de RAGE, evitando la señalización celular de fl-RAGE/ligandos unidos a la membrana y alterando la generación y maduración de posibles ligandos de RAGE. El RAGE dominante negativo (dnRAGE) carece de la cola citosólica lo que bloquea la activación y señalización de fl-RAGE (Briceno Noriega et al., 2022; Ding Q et al., 2005). Tanto sRAGE como dnRAGE interfieren con la transducción de señales tóxicas del receptor fl-RAGE y desempeñan un papel antagónico en la transducción de señales AGEs/RAGE (Teissier et al., 2022; Scavello et al., 2019). La isoforma fl-RAGE es la isoforma RAGE más frecuente y está presente en numerosos tipos de células en todo el cuerpo. El fl-RAGE unido a la membrana es responsable de la señalización de RAGE intracelular en respuesta a los ligandos extracelulares que conducen a la activación de eventos proinflamatorios (Briceno Noriega et al., 2022). La activación de RAGE mediada por AGEs promueve la regulación positiva de la expresión del receptor RAGE. Este circuito de retroalimentación positiva indica que el receptor RAGE estimulado por un ligando actúa como un factor de propagación y perpetuación (Bopp et al., 2008; Ramasamy et al., 2008).

La hiperglucemia persistente conduce a niveles elevados de AGEs en el torrente sanguíneo, lo que provoca que interactúen con RAGE, lo cual induce a una serie de eventos de señalización desencadenando la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK, de sus siglas en inglés), la proteína p38, proteína cinasa activada por estrés/cinasa N-terminal c-Jun (SAPK/JNK de sus siglas en inglés respectivamente), cinasa regulada por señales extracelulares por Ras (ERK 1/2) y la vía del transductor de señal de la molécula de cinasa Jano y activador de la transcripción (JAK/STAT de sus siglas en inglés) que a su vez conducirá a una activación de factores de transcripción como NF- κ B, STAT3, HIF-1 α , and AP-1 (Stern et al., 2019; Yan SF et al., 2003).

La activación de JNK promueve la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina (IRS-1) en los residuos de serina, lo que conduce a una regulación negativa de la transducción de señales de insulina e induce una resistencia a la insulina (Mosquera et al., 2010). La fosforilación de residuos de serina en el receptor de la insulina (IR) y la molécula IRS-1 dan como resultado una actividad enzimática disminuida en la vía fosfoinositol-3-cinasa B (PI3K/Akt). La activación de la cinasa I κ B (IKK β) inducida por la transducción de RAGE promueve la degradación proteasomal mediada por la fosforilación y la ubiquitinación del inhibidor de las proteínas NF- κ B (I κ β), liberando así NF-

κ B. El factor de transcripción activado NF- κ B se traslada al núcleo y regula positivamente la expresión de varias citoquinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF α) que pueden causar resistencia a la insulina (Mosquera et al., 2010). La señalización de AGEs/RAGE y el aumento de la inflamación conducen a la activación de MAPK, p38 y la proteína cinasa C (PKC). Estas cinasas median directamente en la resistencia a la insulina al regular negativamente la expresión del receptor de insulina, alterarán la fosforilación de la tirosina de IRS-1 y promoverán la fosforilación de la serina del IRS-1, lo que provocará una señalización defectuosa del receptor de insulina (Teissier et al., 2019; Egaña-Gorroño et al., 2020). Estudios recientes también han implicado una activación anormal de la vía de señalización ERK1/2 en la diabetes, lo que influirá en la regulación positiva de varios factores diabetogénicos y promoverá la adipogénesis (Buckley et al., 2010; Prevost et al., 2005). El aumento de la inflamación también activa la transducción de señales y el activador de la transcripción 3 (Stat3) (Ramasamy et al., 2011). STAT3 induce resistencia a la insulina en el músculo al desencadenar la degradación del IRS-1 mediante la regulación positiva de la proteína F-Box 40 (Fbxo40). En condiciones de hiperglucemia y acumulación de AGEs, la interacción entre la disfunción celular inducida por RAGE, las proteínas cinasas y la inflamación conduce a una activación sostenida de factores de

transcripción como NF- κ B, STAT3, HIF-1 α , and AP-1 (Hudson BI et al., 2008; Purves et al., 2001). La activación persistente de NF- κ B y la inflamación crónica regulan positivamente la expresión de RAGE al unirse a su región promotora proximal (Schmidt et al., 1995; Riehl et al., 2009). Estudios recientes han demostrado que la señalización de RAGE/ NF- κ B también activa la formación del inflamasoma NLRP3, que es un componente crítico del sistema inmunológico. En respuestas a las señales de estrés, el inflamasoma NLRP3 media la escisión de la caspasas-1 y contribuye a la maduración y secreción de citocinas inflamatorias clave IL-1 β /IL-18 (Kelley et al., 2019; Yu et al., 2018).

Varios estudios en humanos han establecido una correlación entre el aumento de expresión NLRP3 y la resistencia a la insulina (Rheinheimer et al., 2017; Finucane et al., 2015; Vandanmagsar et al., 2011). La sobreexpresión de RAGE también promueve la síntesis de novo de NF- κ B p65 (REL A), lo que da como resultado un alto nivel de NF- κ B transcripcionalmente activo, inhibiendo los mecanismo endógenos de retroalimentación negativa (Riehl et al., 2009; Kierdorf et al., 2013). NF- κ B p65 induce directamente resistencia a la insulina al reprimir la transcripción de la proteína transportadora de glucosa GLUT4, codificada por el gen *Slc2a4* en los músculos esqueléticos al unirse al promotor del gen *Slc2a4* (Furuya et al.,

2013; Khalid et al., 2021; Pinto-Junior et al., 2018).

La interacción AGEs/RAGE, los niveles elevados de NF- κ B, PKC y la activación del inflasoma NLRP3 transducen la generación de ROS mediante la activación de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) (Bucala et al., 1994). Los niveles elevados de ROS sobrecargaron las actividades de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, disminuyendo las reservas de glutathiona. Este desequilibrio en el estado redox intracelular conducirá a estrés oxidativo en el retículo endoplasmático (RE) que está fuertemente interconectado con las mitocondrias a través de las membranas del RE asociadas a mitocondrias (MAMS). El intercambio de metabolitos e iones entre estos dos organelos son los que mantienen la homeostasis celular. El aumento del estrés en el RE causara una disfunción mitocondrial, altera la homeostasis redox, desempeñará un papel crucial en el daño de los procesos celulares y la infraestructura celular y contribuirá a la propagación del estrés oxidativo (Guerrero-Hernández et al., 2014; Ramasamy et al., 2005). La producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno desencadena la activación anormal de varias cinasas como MAPK, ERK, IKK, p38 y JNK involucradas en las respuestas al estrés, convirtiéndose en un círculo vicioso entre la inflamación y generación de especies reactivas de oxígeno (Hurrle et al., 2017;

Lim et al., 2009). La evidencia sugiere que la vía de señalización de AGEs/RAGE, la activación de NF-κB, la inflamación y la generación de ROS están directamente relacionadas con la patogénesis de la resistencia a la insulina mediante una mayor fosforilación y degradación de la serina IRS-1, bloqueando así la vía de señalización de la insulina (Coppes, 2012; Gaster et al., 2001). Las moléculas de AGEs se encuentran en el plasma sanguíneo en altas concentraciones especialmente en pacientes diabéticos debido a la alta concentración de glucosa y derivados en la sangre (Vlassara et al., 1985). Se supone que los AGEs participan en el mecanismo patológico de la diabetes.

Participación de los AGEs en algunos mecanismos patológicos de la diabetes

Los AGEs aceleran la retinopatía al regular positivamente los niveles de expresión de ARNm de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), simulando la síntesis de ADN y la formación de tubos en células endoteliales microvasculares mediante la interacción con RAGE (Kirstein et al., 1990).

En el caso de la nefropatía diabética inducen la muerte celular apoptótica en células mesangiales humanas y provoca hiperfiltración y microalbuminuria al simular la secreción de VEGF y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (Kirstein et al., 1990). Los AGEs derivados de

derivados de metilglioxal se asocian con el desarrollo de disfunción de fibras pequeñas (McCance et al., 1993).

Los productos finales de glicación avanzada tóxica (TAGEs de sus siglas en inglés), inducen la interacción con los RAGEs para ejercer sus efectos tóxicos en los vasos sanguíneos, el hígado y la retina y promueven el desarrollo de varios tipos de cáncer (riñón, pulmón, estómago, hígado, entre otros) e infertilidad (Kirstein et al., 1990). Los AGEs también pueden considerarse glicotoxinas debido a sus efectos tóxicos sobre algunas células y tejidos (Bucala et al., 1984; World Health Organization, 2023; Goyal et al., 2023; Takeuchi et al., 2016; Takeuchi et al., 2009; Sakasai-Sakai et al., 2020). Las moléculas que no son consideradas TAGE como carboximetil-lisina, pentosidina o pirralina también pueden ser tóxicas (Kuzan, 2021; Chou et al., 1998; Bassi et al., 2002a).

Importancia de la dieta

La Organización Mundial de la Salud establece que el tener una dieta saludable durante toda la vida ayuda a prevenir la desnutrición en todas sus formas, así como un gran número de enfermedades y afecciones no transmisibles. En términos generales una dieta saludable debe incluir los diferentes grupos de alimentos (frutas, verduras, legumbres, cereales, proteínas y grasas).

Los alimentos que producen más AGEs

son los siguientes:

Productos lácteos: La fructosa-lisina es la molécula común pero la carboximetil-lisina y la pirlina también se producen durante el procesamiento de la leche. Los factores que contribuyen a la producción de AGEs, son el contenido de azúcar, la concentración y el tiempo de exposición a temperaturas elevadas, así como el tiempo de almacenamiento (Mendoza et al., 2005).

Granos y cereales: El consumo de pan suele asociarse con el desarrollo de enfermedades crónicas y debido a su contenido de moléculas proinflamatorias como el gluten en el pan y en los productos elaborados a base de algunos cereales, especialmente el de trigo (Bengmark et al., 2007).

Carne de res, aves y pescado: Cuando la carne y el pescado se calientan a temperaturas superiores a los 100° C., se producen compuestos heterocíclicos y amínicos los cuales son cancerígenos y la cantidad producida aumenta a medida que se incrementa la temperatura y por la presencia de azúcares y grasas que la componen (Jägerstad et al., 2005).

Café, té, alcohol y cerveza: La semilla de café al igual que la hoja de tabaco sin tratar, cuando esta fresca es una fuente importante de antioxidantes, sin embargo, cuando se tuesta a altas temperaturas se convierte en una fuente de AGEs. El alcohol es citotóxico principalmente por

el aldehído (AA), el cual es uno de los principales de AGEs. Un ejemplo claro es la cerveza la cual se considera una fuente rica de AGEs (Hernández- Pérez et al., 2013).

Conclusión

La diabetes tipo 2 es un trastorno metabólico que se caracteriza por un estado hiperglucémico persistente. En el inicio y durante la progresión de la enfermedad, se producen una serie de reacciones de glicación no enzimática de proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos, dando como resultado la generación AGEs, los cuales parecen desempeñar un papel esencial en la fisiopatología de las complicaciones asociadas a las diabetes como la retinopatía, enfermedad cardiovascular, nefropatía y neuropatía. El papel que juega la dieta es de suma importancia, ya que puede prevenir o retardar los efectos de los AGEs.

Bibliografía

- Bassi, A. M., Ledda, S., Valentini, S., De Pascale, M. C., Rossi, S., Odetti, P., & Cottalasso, D. (2002a). Damaging effects of advanced glycation end-products in the murine macrophage cell line J774A.1. *Toxicology in Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA*, 16(4), 339–347. [https://doi.org/10.1016/s0887-2333\(02\)00016-4](https://doi.org/10.1016/s0887-2333(02)00016-4)
- Bengmark, S., & Gil, A.. (2007). Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. *Nutrición Hospitalaria*, 22(6), 625-640. Recuperado en 08 de diciembre de 2023, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S02121611200700080001&lng=es&tlng=es
- Bopp, C., Bierhaus, A., Hofer, S., Bouchon, A., Nawroth, P. P., Martin, E., & Weigand, M. A. (2008). Bench-to-bedside review: The inflammation-perpetuating pattern-recognition receptor RAGE as a therapeutic target in sepsis. *Critical care (London, England)*, 12(1), 201. <https://doi.org/10.1186/cc6164>
- Briceno Noriega, D., Zenker, H. E., Croes, C. A., Ewaz, A., Ruinemans-Koerts, J., Savelkoul, H. F. J., van Neerven, R. J. J., & Teodorowicz, M. (2022). Receptor Mediated Effects of Advanced Glycation End Products (AGEs) on Innate and Adaptative Immunity: Relevance for Food Allergy. *Nutrients*, 14(2), 371. <https://doi.org/10.3390/nu14020371>
- Bucala, R., Makita, Z., Koschinsky, T., Cerami, A., & Vlassara, H. (1993). Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(14), 6434–6438. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.14.6434>
- Bucala, R., Makita, Z., Vega, G., Grundy, S., Koschinsky, T., Cerami, A., & Vlassara, H. (1994). Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(20), 9441–9445. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.20.9441>
- Bucala, R., Model, P., & Cerami, A. (1984). Modification of DNA by reducing sugars: a possible mechanism for nucleic acid aging and age-related dysfunction in gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(1), 105–109. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.1.105>
- Buckley, S. T., & Ehrhardt, C. (2010). The receptor for advanced glycation end products

(RAGE) and the lung. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2010, 917108. <https://doi.org/10.1155/2010/917108>

Copps, K. D., & White, M. F. (2012). Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*, 55, 2565-2582. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2644-8>

Chou, S. M., Wang, H. S., Taniguchi, A., & Bucala, R. (1998). Advanced glycation endproducts in neurofilament conglomeration of motoneurons in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 4(5), 324-332. <https://doi.org/10.1007/BF03401739>

Ding, Q., & Keller, J. N. (2005). Evaluation of rage isoforms, ligands, and signaling in the brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1746(1), 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2005.08.006>

Egaña-Gorroño, L., López-Díez, R., Yepuri, G., Ramirez, L. S., Reverdatto, S., Gugger, et al. (2020). Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: insights from human subjects and animal models. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 37. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.000037>

Finucane OM, Lyons CL, Murphy AM, Reynolds CM, Klinger R, Healy NP, et al. (2015). Monounsaturated fatty acid-enriched high-fat diets impede adipose NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 β secretion and insulin resistance despite obesity. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db14-1098>

Furuya, D. T., Neri, E. A., Poletto, A. C., Anhê, G. F., Freitas, H. S., Campello, R. S, et al. (2013). Identification of nuclear factor- κ B sites in the Slc2a4 gene promoter. *Molecular and cellular endocrinology*, 370(1-2), 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.019>

Garay-Sevilla, M. E., Rojas, A., Portero-Otin, M., & Uribarri, J. (2021). Dietary AGEs as Exogenous Boosters of Inflammation. *Nutrients*, 13(8), 2802. <https://doi.org/10.3390/nu13082802>

Gaster, M., Staehr, P., Beck-Nielsen, H., Schröder, H. D., & Handberg, A. (2001). GLUT4 is reduced in slow muscle fibers of type 2 diabetic patients: is insulin resistance in type 2 diabetes a slow, type 1 fiber disease?. *Diabetes*, 50(6), 1324-1329. <https://doi.org/10.2337/5061324>

org/10.2337/diabetes.50.6.1324.

Gill, V.; Kumar, V.; Singh, K.; Kumar, A.; Kim, J.-J. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules* (2019). <https://doi.org/10.3390/biom9120888>

Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. (Updated 2023 Jun 23). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>

Guerrero-Hernández, A., Leon-Aparicio, D., Chavez-Reyes, J., Olivares-Reyes, J. A., & DeJesus, S. (2014). Endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *Cell calcium*, 56(5), 311-322. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.08.006>

Hernández- Pérez E, Velazco R, Ducolomb Y, Román-Ramos R. (2013). AGES. *ELSEVIER*, Vol. 14. Núm. 1. pp. 30-33. Disponibles en: <https://www.elsevier.es/es-revista-ciencias-clinicas-399-articulo-ages-diabetes-su--relación-con-X166513831377532X> .

Hudson, B. I., Carter, A. M., Harja, E., Kalea, A. Z., Arriero, M., Yang, H, et al. (2008). Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *The FASEB Journal*, 22(5), 1572-1580. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9909com>

Hudson, B. I., Carter, A. M., Harja, E., Kalea, A. Z., Arriero, M., Yang, H., ... & Schmidt, A. M. (2008). Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *The FASEB Journal*, 22(5), 1572-1580. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9909com>.

Hurrle, S., & Hsu, W. H. (2017). The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomedical journal*, 40(5), 257-262. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.06.007>

Jägerstad, M., & Skog, K. (2005). Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 574(1-2), 156-172. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.01.030>

Jiang X, Wang X, Tuo M, Ma J, Xie A. (2018). RAGE and its emerging role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 672, 65-69 <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.049>.

Keays R. Diabetes. Who.int. Recuperado el 5 de diciembre de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y., & He, Y. (2019). The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>

Khalid, M., Alkaabi, J., Khan, M. A. B., & Adem, A. (2021). Insulin Signal Transduction Perturbations in Insulin Resistance. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8590. <https://doi.org/10.3390/ijms22168590>

Kierdorf, K., & Fritz, G. (2013). RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *Journal of leukocyte biology*, 94(1), 55-68. <https://doi.org/10.1189/jlb.1012519>

Kirstein, M., Brett, J., Radoff, S., Ogawa, S., Stern, D., & Vlassara, H. (1990). Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: role in vascular disease of diabetes and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(22), 9010–9014. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.22.9010>

Kuzan A. (2021). Toxicity of advanced glycation end products (Review). *Biomedical reports*, 14(5), 46. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1422>

Lim, J. H., Lee, H. J., Jung, M. H., & Song, J. (2009). Coupling mitochondrial dysfunction to endoplasmic reticulum stress response: a molecular mechanism leading to hepatic insulin resistance. *Cellular signalling*, 21(1), 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2008.10.004>

McCance, D. R., Dyer, D. G., Dunn, J. A., Bailie, K. E., Thorpe, S. R., Baynes, J. W., & Lyons, T. J. (1993). Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 91(6), 2470–2478. <https://doi.org/10.1172/JCI116482>

Méndez, J. D. (2003). Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Org.mx*. https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/2003-139-1-49-55.pdf.

Mendoza, M. R., Olano, A., & Villamiel, M. (2005). Chemical indicators of

heat treatment in fortified and special milks. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(8), 2995-2999. <https://doi.org/10.1021/jf040406l>

Mosquera, Jesús A. (2010). Papel del receptor para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) en la inflamación. *Investigación Clínica*, 51(2), 257-268. Recuperado en 07 de diciembre de 2023, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332010000200007&lng=es&tlng=es

Nicklaus, S. (2017). The role of dietary experience in the development of eating behavior during the first years of life. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 70(3), 241-245. <https://doi.org/10.1159/000465532>

Perrone, A., Giovino, A., Benny, J., & Martinelli, F. (2020). Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxidative medicine and cellular longevity* *Oxid*, 3818196. <https://doi.org/10.1155/2020/3818196>

Pinto-Junior, D. C., Silva, K. S., Michalani, M. L., Yonamine, C. Y., Esteves, J. V., Fabre, et al. (2018). Advanced glycation end products-induced insulin resistance involves repression of skeletal muscle GLUT4 expression. *Scientific reports*, 8(1), 8109. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26482-6>

Prevost, G., Fajardy, I., Besmond, C., Balkau, B., Tichet, J., Fontaine, P, et al. (2005). Polymorphisms of the receptor of advanced glycation endproducts (RAGE) and the development of nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes & metabolism*, 31(1), 35-39. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70164-7](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70164-7)

Price, G. B., Modak, S. P., & Makinodan, T. (1971). Age-Associated Changes in the DNA of Mouse Tissue. *Science*, 171(3974), 917-920. <http://www.jstor.org/stable/1731375>

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates. (2001). Part I, Neural Signaling. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10882/>

Ramasamy, R., Vannucci, S. J., Yan, S. S. D., Herold, K., Yan, S. F., & Schmidt, A. M. (2005). Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology*, 15(7), 16R-28R. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwi053>

Ramasamy, R., Yan, S. F., & Schmidt, A. M. (2011). Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1243(1), 88-102. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06320.x>

Ramasamy, R., Yan, S. F., Herold, K., Clynes, R., & Schmidt, A. M. (2008). Receptor for advanced glycation end products: fundamental roles in the inflammatory response: winding the way to the pathogenesis of endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1126, 7–13. <https://doi.org/10.1196/annals.1433.056>

Rheinheimer, J., de Souza, B. M., Cardoso, N. S., Bauer, A. C., & Crispim, D. (2017). Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*, 74, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.002>

Riehl, A., Németh, J., Angel, P., & Hess, J. (2009). The receptor RAGE: Bridging inflammation and cancer. *Cell communication and signaling: CCS*, 7, 12. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-7-12>

Sakasai-Sakai, A., Takata, T., & Takeuchi, M. (2020). Intracellular Toxic Advanced Glycation End-Products Promote the Production of Reactive Oxygen Species in HepG2 Cells. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 4861. <https://doi.org/10.3390/ijms21144861>

Scavello, F., Zeni, F., Tedesco, C. C., Mensà, E., Veglia, F., Procopio, A. D., Bonfigli, A. R., Olivieri, F., & Raucci, A. (2019). Modulation of soluble receptor for advanced glycation end-products (RAGE) isoforms and their ligands in healthy aging. *Aging*, 11(6), 1648–1663. <https://doi.org/10.18632/aging.101860>

Schmidt, A. M., Hori, O., Chen, J. X., Li, J. F., Crandall, J., Zhang, J., Cao, R., Yan, S. D., Brett, J., & Stern, D. (1995). Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule- 1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 96(3), 1395–1403. <https://doi.org/10.1172/JCI118175>

Sterenczak, K. A., Nolte, I., & Escobar, H. M. (2013). RAGE splicing variants in mammals. *Calcium-Binding Proteins and RAGE: From Structural Basics to*

Clinical Applications, 265-276. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-230-8_16

Stern, D.; Du Yan, S.; Yan, S.F.; Schmidt, A.M. (2019). Receptor for Advanced Glycation Endproducts: A Multiligand Receptor Magnifying Cell Stress in Diverse Pathologic Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, 54, 1615–1625. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00160-6](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00160-6)

Takeuchi M. (2016). Serum Levels of Toxic AGEs (TAGE) May Be a Promising Novel Biomarker for the Onset/Progression of Lifestyle-Related Diseases. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 6(2), 23. <https://doi.org/10.3390/diagnostics6020023>

Takeuchi, M., & Yamagishi, S. (2009). Involvement of toxic AGEs (TAGE) in the pathogenesis of diabetic vascular complications and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 16 4, 845-58. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0974>

Teissier, T., & Boulanger, É. (2019). The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging. *Biogerontology*, 20(3), 279-301. <https://doi.org/10.1007/s10522-019-09808-3>

Teissier, T., Boulanger, E., & Cox, L. S. (2022). Interconnections between Inflammaging and Immunosenescence during Ageing. *Cells*, 11(3), 359. <https://doi.org/10.3390/cells11030359>

Vandanmagsar, B., Youm, Y. H., Ravussin, A., Galgani, J. E., Stadler, K., Mynatt, R. L., Ravussin, E., Stephens, J. M., & Dixit, V. D. (2011). The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine*, 17(2), 179–188. <https://doi.org/10.1038/nm.2279>

Vlassara, H., & Striker, G. E. (2011). AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nature reviews. Endocrinology*, 7(9), 526–539. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.74>

Vlassara, H., Brownlee, M., & Cerami, A. (1985). High-affinity-receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: a potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82(17), 5588–5592. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.17.5588>

Wang, M. Y., Ross-Cisneros, F. N., Aggarwal, D., Liang, C. Y., & Sadun, A. A. (2009).

Receptor for advanced glycation end products is upregulated in optic neuropathy of Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 118(3), 381–389. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0513-4>

Wolf, L., Herr, C., Niederstraßer, J., Beisswenger, C., & Bals, R. (2017). Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) maintains pulmonary structure and regulates the response to cigarette smoke. *PloS one*, 12(7), e0180092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180092>

World Health Organization. (2023). Diabetes.WHO. Recuperado <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/diabetes#:~:text=Overview,hor mone%20that%20regulates%20blood%20glucose> .

Yan, S. F., Ramasamy, R., Naka, Y., & Schmidt, A. M. (2003). Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circulation research*, 93(12), 1159-1169. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000103862.26506.3D>

Yu, W., Tao, M., Zhao, Y., Hu, X., & Wang, M. (2018). 4'-Methoxyresveratrol Alleviated AGE-Induced Inflammation via RAGE-Mediated NF- κ B and NLRP3 Inflammasome Pathway. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(6), 1447. <https://doi.org/10.3390/molecules23061447>

CiNTeB Ciencia Nutrición Terapéutica Bioética