

La glicación de moléculas y su relación con la diabetes

Advanced glycation end products and their effects on human health

Víctor Orlando Robles Rodríguez¹ e Isaura de Jesús Magaña Martínez²

Hospital Regional, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, León Guanajuato. 2. Colegio Primitivo y Nacional de San Nicolás de Hidalgo, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich., México.
Contacto: isaura.magana@umich.mx

Resumen. Cuando consumimos alimentos y posteriormente se lleva a cabo el proceso de digestión, los alimentos se descomponen en sustancias que el cuerpo utiliza para generar energía; por ejemplo: la *glucosa*. Esta molécula, es transportada por el torrente sanguíneo a las células del cuerpo por una sustancia muy popular, la *insulina*. Esta hormona, es como una llave que abre las puertas celulares y permite la entrada de la glucosa desde el torrente sanguíneo hacia el interior de las células. Si una persona no se mantiene activa físicamente, presenta sobrepeso y tiene hábitos alimenticios inadecuados; existe una mayor probabilidad de desarrollar *diabetes*. Las personas se enferman de diabetes debido a que el cuerpo no puede producir insulina, o bien, la insulina que produce no funciona correctamente. Así que, la glucosa no puede entrar con normalidad debido a que no funciona la llave para abrir las puertas y las moléculas de glucosa permanecen en el torrente sanguíneo; aumentando su concentración, propiciando un estado celular donde la glucosa consigue modificar la estructura tridimensional de otras moléculas; desencadenando múltiples reacciones que causan daño celular irreversible.

Palabras clave: glucosa, diabetes, glicación.

Abstract. When we consume food and the digestion process subsequently takes place, the food is rotted into substances that the body uses to generate energy; for example: glucose. This molecule is transported through the bloodstream to the body's cells by a very popular hormone, insulin. Insulin is like a key that opens cellular doors and allows glucose to enter from the bloodstream into the cells. If a person is not physically active, they are overweight and have inadequate dietary habits; there is a greater chance of developing diabetes. People get sick with diabetes because the body cannot produce insulin, or the insulin produced does not work properly. So, glucose cannot enter normally because the key to open the doors does not work and the glucose molecules remain in the bloodstream; increasing its concentration, promoting a cellular state where glucose achieves to modify the three-dimensional structure of other molecules; triggering multiple reactions that cause irreversible cellular damage.

Keywords: Glucose, diabetes, glycation.

Introducción

Las enfermedades no transmisibles (ENT) tienen una alta incidencia en el mundo (OMS, 2024). Una de las principales ENT es la *diabetes mellitus*. En 2021, de acuerdo al Instituto Nacional de Salud Pública de México 536 millones de personas en el mundo tienen diabetes y se estima que aumente a 783 millones en 2045. (Barrientos-Gutiérrez et al., 2023).

Los humanos utilizan la *glucosa* como principal fuente de energía. Esta glucosa proviene mayoritariamente del consumo de alimentos. El órgano que más consume energía es el cerebro. La *insulina* es la hormona encargada de facilitar el transporte de la glucosa del torrente sanguíneo hacia el interior de las células del cuerpo. Si la glucosa no ingresa a las células por un defecto en la función o secreción de la insulina, ésta queda circulando en la sangre ocasionando la diabetes. Esta enfermedad metabólica, se caracteriza por

mostrar elevados niveles de glucosa en sangre, es decir; una exposición continua, prolongada, severa y súbita de la glucosa también llamada *hiperglicemia*. También se asocia con daño, disfunción y falla a largo plazo de varios órganos (Brownlee, 2001). Los mecanismos que conducen a estas complicaciones no han sido completamente descifrados, sin embargo; los estudios hasta hoy en día, indican que los niveles elevados de la molécula de glucosa en sangre son los iniciadores de las complicaciones en la diabetes tipo 2 (Evans et al., 2002).

La glucosa y la glicación avanzada

La glucosa acumulada en sangre puede formar otros compuestos modificando proteínas, ácidos nucleicos y lípidos sin que participen en estas reacciones catalizadores biológicos, como son las enzimas. Estos compuestos se conocen como productos finales de glicación avanzada o AGEs por sus siglas en inglés *Advanced Glycation End Products*. Los AGEs son compuestos complejos y heterogéneos, su

formación ocurre de manera natural en el proceso de envejecimiento y si la persona diabética no tiene un adecuado control glicémico, se puede acelerar el proceso de formación de AGEs, conduciendo a ambientes inflamatorios y oxidativos (Hegab et al., 2012).

Origen de los AGEs

Los AGEs pueden provenir de fuentes endógenas y exógenas. En la diabetes, la hiperglicemia induce el aumento de estrés oxidativo, incrementando las especies reactivas de oxígeno como radicales libres y peróxidos; lo que provoca una auto-oxidación de la glucosa y la subsecuente formación de los AGEs endógenos. La producción de especies reactivas de oxígeno se favorece por la hiperglicemia que, a su vez, activa una serie de reacciones químicas que favorecen la producción de moléculas inflamatorias.

Los AGEs exógenos vienen de una gran variedad de alimentos y del humo del cigarro. El contenido de AGEs se incrementa mediante la forma de preparar los alimentos, es decir, la temperatura y el tiempo de cocción es clave para la formación de éstos. El procesamiento térmico, específicamente si se utiliza tecnología de calentamiento en seco: como freír, asar, hornear; así como aquellos donde se promueve la conservación del sabor y la apariencia; lleva a la formación de lo que se conoce como glicotoxinas (Uribarri et al., 2014). Se ha demostrado en humanos con o sin diabetes, que el consumo de un alimento con alto contenido en AGEs lleva a la elevación de estos en plasma; el 10% se absorbe en la circulación y el 65% es retenido (Koschinsky et al., 1997).

¿Cómo se forman los AGEs?

La reacción química inicial donde la glucosa u otro carbohidrato se une a proteínas, ácidos nucleicos o lípidos es conocida como *glicación temprana*. Se trata de una reacción no enzimática reversible, se forman

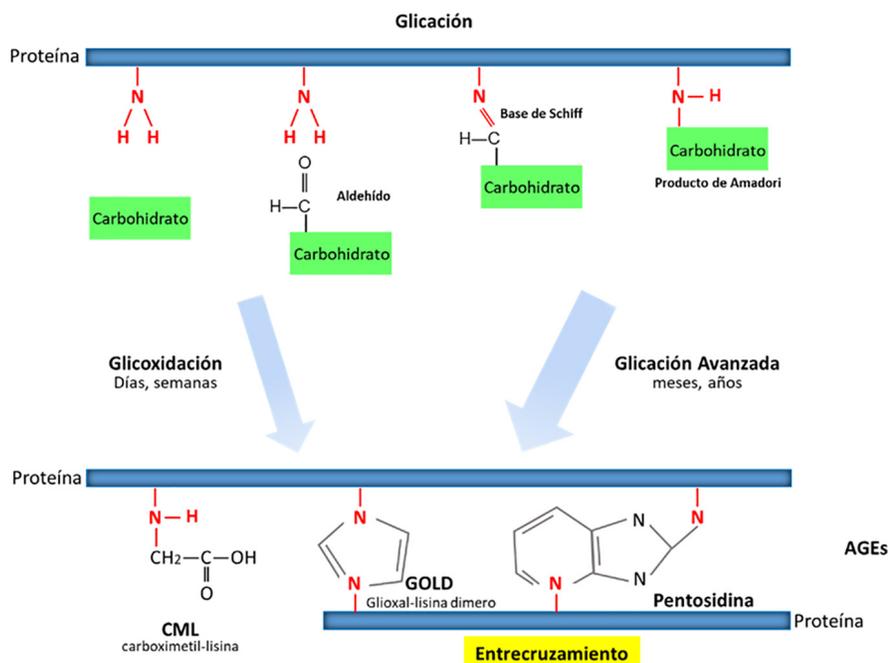


Figura 1. **Formación de AGEs.** En condiciones fisiológicas normales, existe una producción moderada de AGEs, sin embargo; en condiciones de hiperglicemia persistente donde la concentración de glucosa disponible es elevada, se acelera marcadamente la producción de éstos. El entrecruzamiento de proteínas contribuye a alteración de su estructura y función causando daño bioquímico y a su vez metabólico (modificado de Cooper, 2004).

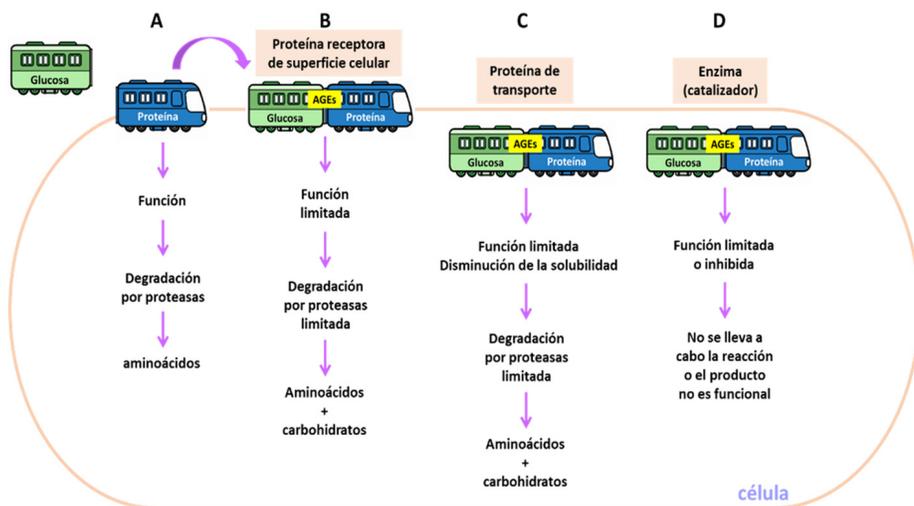


Figura 2. El efecto de los AGEs sobre las proteínas. A) La unión entre la glucosa u otro carbohidrato y una proteína da origen a los productos finales de glicación avanzada o AGEs; B) Los AGEs dificultan la función y degradación de las proteínas en la célula; C) Los AGEs generan que la solubilidad de la proteína disminuya en el citoplasma y D) Los AGEs donde la proteína es un catalizador biológico, presentan una función limitada o inhibida y en consecuencia no se lleva a cabo la reacción o el producto no es funcional (diagrama elaborado por los autores del artículo).

compuestos conocidos como *bases de Schiff* con los residuos de los aminoácidos disponibles y posteriormente sufren un reacomodo para formar *productos de Amadori*, siendo estos últimos más estables. El producto de Amadori más conocido es la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que se utiliza como marcador de control glicémico en pacientes diabéticos. Estas reacciones son lentas, sin embargo; en presencia de estrés oxidativo y otras moléculas que aceleran la velocidad de la reacción pueden aumentar substancialmente la formación de AGEs. Así mismo, si dentro de la estructura tridimensional de las proteínas se entrelazan y/o modifican su estructura por la adición de estos AGEs, éstas se ven afectadas en la disminución de solubilidad y en su degradación (Figura 1) (Cooper, 2004; Goldin et al., 2006).

V. ¿Cómo modifican los AGEs a las proteínas?

La estructura de una proteína, lípido o ácido desoxirribonucleico, tiene una función específica y cuando se ha cumplido con esta función, algunas estructuras son

degradadas y determinados componentes son reciclados para ser utilizados en otras funciones celulares. Pensemos que una proteína tiene una forma de una locomotora, si esta proteína interactúa con moléculas de glucosa, esta locomotora ahora se unirá a un vagón y tendrá una carga extra, la cual denominaremos AGE. Esta locomotora con un vagón, pasará por varias estaciones celulares; que interpretaremos como el paso de una membrana a otra, la llegada a un receptor extracelular, transportador de moléculas o simplemente realizará su función específica en un determinado organelo. Como la locomotora y el vagón tienen un exceso de dimensiones, su tarea se dificultará y le llevará más tiempo pasar por las estaciones celulares; se atascará, no será reconocido por otras moléculas, no llegará al lugar donde se le necesita para hacer su función o bien las proteínas encargadas de degradar otras proteínas tendrán impedimentos para fraccionar a la proteína como usualmente lo hacían (Figura 2).

Se considera que los efectos nocivos de los AGEs, se deben al

daño irreversible porque compromete la integridad estructural y funcional de las proteínas a través del entrecruzamiento dentro y fuera de la molécula. Estos entrecruzamientos con enlaces fuertes, son capaces de desactivar proteínas activas como las enzimas, la modificación las torna resistentes a la digestión por proteasas, provee zonas de reacción para la formación de especies reactivas de oxígeno, conlleva a eventos proinflamatorios, altera la señalización intracelular y contribuye a alteraciones bioquímicas y metabólicas.

Receptores celulares para AGEs

Los AGEs tienen la capacidad de unirse a diversos receptores celulares. Los receptores celulares son proteínas que reconocen compuestos químicos específicos y generan una respuesta determinada cuando se forma el complejo receptor-molécula. El receptor RAGE, se une particularmente a AGEs, desencadenando una serie de reacciones químicas que ocasionan ambientes proinflamatorios, causando daño celular (Kang et al., 2011). Otros receptores participan en la desintoxicación de AGEs para prevenir la modificación y/o entrecruzamiento de proteínas u otras moléculas, debido a que son capaces de unirse a ellos para procesarlos intracelularmente. Mientras que el receptor AGE-R1 se une a los AGEs, esta unión, activa al receptor a través de la adición de un grupo fosfato en la zona citoplasmática del receptor, estimulando el ingreso del complejo receptor-AGE hacia el interior de la célula, formando una vesícula para transportarla a través de la célula. Posteriormente el complejo receptor-AGE es disociado. Una vez separados, el receptor puede ser transferido a la superficie celular; los endosomas con los AGEs se fusionan posteriormente con los trituradores celulares (lisosomas) para que sean degradados por las proteasas lisosomales. Después de

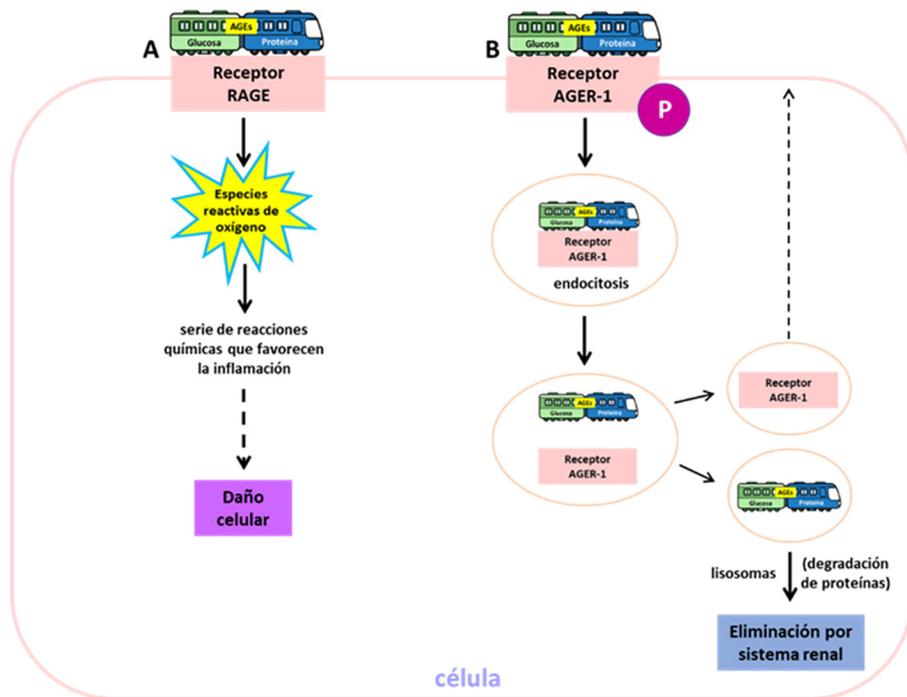


Figura 3. La unión de AGEs a receptores. A) La unión del complejo receptor RAGE-AGE induce la formación de especies reactivas de oxígeno desencadenando una serie de reacciones químicas, favoreciendo el daño celular y B) El complejo receptor AGER1-AGE, se activa por la unión de un grupo fosfato, estimulando el ingreso del complejo hacia el interior de la célula en una vesícula. Dentro del citoplasma el complejo se disocia. El receptor regresa a la superficie celular, mientras que la vesícula que transporta el AGE se fusiona con los lisosomas, donde serán degradados por proteasas (proteínas digestivas) y transportados al sistema renal para su eliminación. (diagrama elaborado por los autores).

este procesamiento, se desconoce con claridad que sucede con los pequeños péptidos solubles modificados por AGEs y como son transportados al sistema renal para ser eliminados (Ott et al., 2014) (Figura 3).

Conclusión

La diabetes, es una enfermedad caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre. El daño producido por la exposición continua, prolongada, severa y súbita de la glucosa en sangre, origina un deterioro en tejidos y órganos. Molecularmente, se llevan a cabo reacciones de glicación, que ocurren de manera natural cuando se lleva a cabo el proceso de envejecimiento. Sin embargo, en condiciones de hiperglicemia debida a un mal control de la diabetes, las moléculas de glucosa interactúan con las moléculas de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos alterando

su estructura química; donde el resultado es la formación de los productos finales de glicación avanzada (AGEs). Los AGEs dificultan la función y degradación de las proteínas, su solubilidad en el citoplasma disminuye, si se trata de una enzima, puede ser inactivada o bien, los productos de estas reacciones no serán funcionales. Los AGEs que se consumen a través de los alimentos aunados a los AGEs producidos internamente, causan daños a nivel celular por las características propias de cada molécula para ser reconocidos por receptores celulares como RAGE, que propician la formación de especies reactivas de oxígeno como radicales libres, desencadenando reacciones químicas en cadena que producen moléculas inflamatorias causando daño celular irreversible. En general, los AGEs tienen un efecto perjudicial para la salud, ya que su exposición crónica está relacionada con enfermedades

cardiovasculares, enfermedad renal, diabetes, inflamación, estrés oxidativo y envejecimiento. De esta manera, pacientes que viven con diabetes, deberán recurrir con personal de salud especializado para recibir información clara y sencilla de como tener un adecuado control glicémico mediante dieta y ejercicio.

Referencias

Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martínez, M., Barquera, S. y Barrientos-Gutiérrez, T (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública de México*. 65(1):163-168. doi: 10.21149/14832

Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 13:813-820. doi:10.1038/414813a

Cooper, M. E. (2004). Importance of Advanced Glycation End Products in Diabetes-Associated Cardiovascular and Renal Disease. *American Journal of Hypertension*. 17(12): 31-38. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.08.021

Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A. y Grodsky, G. M. (2002). Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*. 23(5):599-622. doi: 10.1210/er.2001-0039

Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M. y Creager, M. A. (2006). Advanced Glycation End Products. *Sparkling the Development of Diabetic Vascular Injury*. *Circulation*. 114(6):597- 605. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854

Hegab, Z., Gibbons, S., Neyses y Mamas, A. (2012). Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World Journal Cardiology*. 4(4): 90-102. doi:10.4330/wjc.v4.i4.

Kang, R., Tang, D., Lotze, M. T. y Zeh, H. J. (2011). RAGE regulates autophagy and apoptosis following oxidative injury. *Autophagy*. 7(4):442-444. doi:0.4161/auto.7.4.14681

Koschinsky, T., He, C. J., Mitsuhashi, T., Bucala, R., Liu, C., Buenting, C., Heitmann, K y Vlassara, H. (1997). Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *PNAS*. 94:6474-6479. doi: 10.1073/pnas.94.12.6474

Ott, C., Jacobs, K., Haucke, E., Navarrete-Santos, A., Grune, T. y Simm, A. (2014). Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biology*. 2: 411-429. doi:10.1016/j.redox.2013.12.016

Uribarri, J., Cai, W., Pyzik, R., Goodman, S., Chen, X., Zhu, L., Ramdas, M., Striker, G. E. y Vlassara, H. (2014). Suppression of native defense mechanisms, SIRT1 and PPAR α , by dietary glycoxidants precedes disease in adult humans; relevance to lifestyle-engendered