

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Glicación no enzimática: su papel en la DM y el envejecimiento

Non enzymatic glycation: it's role in DM and aging

A.G. Fuentes-Nava^{a,*}

Recibido: 14 de septiembre de 2016

Aceptado: 21 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE:

Diabetes mellitus;
Envejecimiento;
Glicación no
enzimática;
Productos finales
de la glicación no
enzimática.

KEY WORDS:

Diabetes
mellitus; Aging;
Non-enzymatic
glycation; Advanced
glycation
end-products.

RESUMEN

Actualmente nos encontramos frente a una incidencia de enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes mellitus (DM), las cuales representan la principal causa de muerte en países desarrollados. Este problema está asociado al aumento en la esperanza de vida y a los cambios en el estilo de vida, incluyendo el sedentarismo y alto consumo de alimentos procesados.

La importancia de la glicación no enzimática (GNE) se pone de manifiesto a partir del descubrimiento de moléculas de hemoglobina glucosilada y de su incremento en individuos con DM, hoy se sabe que su presencia se encuentra también elevada respecto a la edad. El objetivo de este artículo es ofrecer una perspectiva de cómo esta reacción afecta la fisiología y el desarrollo de las complicaciones crónicas de la DM, su asociación al proceso de envejecimiento y la importancia de la investigación actual, orientada a descubrir cómo disminuir o bloquear la progresión de la GNE para retrasar o desaparecer las complicaciones crónicas de la DM y retrasar el envejecimiento.

ABSTRACT

Currently we have a significant increase in the incidence of chronic diseases such as diabetes mellitus (DM), diseases which now represent the leading cause of death in developed countries. This problem has been associated with the increase in life expectancy and changes in lifestyle, including a sedentary lifestyle and a high consumption of processed foods. The importance of non-enzymatic glycation (NEG) is evident since the discovery of molecules of glycosylated hemoglobin and its increase in individuals with diabetes mellitus, it is now known that their presence is also proportionally higher in elderly. The objective of this

review is to provide an overview of how this reaction affects the physiology and development of chronic complications of DM and how at the same time is involved in the aging process; and the importance of the current research aimed to discover how to slow or block the progression of NEG to delay or disappear chronic complications of DM and probably aging.

^a Universidad Autónoma del Estado de México, México.

* Autor para correspondencia: gaby_fuentes90@hotmail.com

INTRODUCCION

En 1912 Louis Camille Maillard, químico francés, estudió la pérdida de la Lisina en los alimentos conservados, ricos en proteínas y glúcidos; postuló que estas reacciones se producían a nivel biológico, es decir que se originaban espontáneamente en el organismo; enunciando así las bases moleculares de estas reacciones que más tarde tomarían su nombre. La primera proteína en la que se demostró la existencia de enlaces intermoleculares covalentes producidos por esta reacción fue la colágena.^{1,2,3,4,5,6,7}

En un inicio se creía que los productos finales de la glicación avanzada (AGE's, por sus siglas en inglés) provenían solo de fuentes endógenas y que se encontraban en exceso únicamente en DM y pacientes añosos. Ahora está claro que la dieta es una fuente importante de AGE's, tanto en pacientes sanos como en aquéllos con DM, entre los alimentos con altos contenidos de AGE's se encuentran las carnes rojas, la comida rápida y los alimentos procesados por calor.

La importancia fisiológica de la glicación avanzada se puso de manifiesto en la década de los 70, a partir del hallazgo de que la hemoglobina en personas sanas se encontraba con cierto grado de glicación y que éste era mayor en pacientes con DM,^{8,9} hoy día se sabe que implica no solo a las proteínas, sino también lípidos y ADN.

Se ha visto que los AGE's causan daño directo sobre las células β pancreáticas, lo cual puede inducir tanto DM1 como DM2; se ha implicado a la glicación en varias patologías, aparte de la DM, como en las enfermedades neurodegenerativas amiloides (Alzheimer), cáncer y en el proceso normal del envejecimiento.^{1,2,5,10,11}

Reacción de Maillard

Actualmente se prefiere utilizar el término glicación no enzimática, en lugar de glucosilación no enzimática, pues el último sugiere una participación enzimática.^{3,7} Desde el punto de vista bioquímico, la glicación se define como una reacción no enzimática entre grupos amino primarios de proteínas (preferiblemente lisina y arginina) con el grupo carbonilo de azúcares reductores. Esta reacción se produce en varias etapas: las primeras son reversibles y se completan en tiempos cortos, mientras que las fases finales ocupan mayor tiempo y son irreversibles; para estudiar la reacción se pueden distinguir tres etapas principales:^{1,2,3,5,6,8,12}

1. La asociación del azúcar con la proteína formando un compuesto denominado: Base de Schiff (Figura 1 A).
2. Reordenamiento de la base de Schiff a un compuesto más estable denominado producto de Amadori (Figura 1 B).

3. Finalmente, el producto de Amadori sufre complejas transformaciones que conducen a la formación de compuestos generalmente coloreados y/o fluorescentes (AGE's). (Figura 1 C, D y E).

Figura 1. Reacción de Maillard

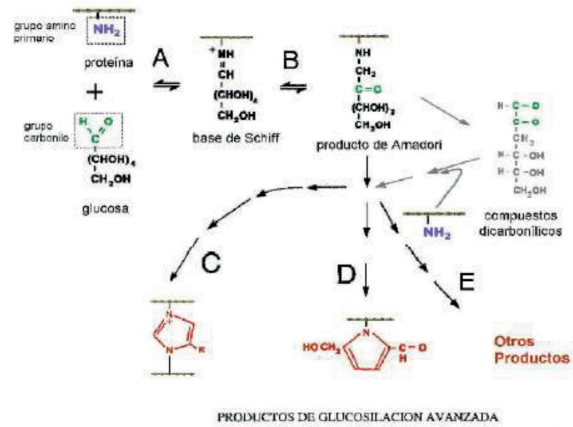


Figura 1: Esquema de reacción del proceso de glicación no enzimática de proteínas. Formación de la base de Schiff (A), Reordenamiento de Amadori (B). A través de una serie de reacciones complejas los productos de Amadori pueden originar derivados con estructura imidazólica (C), pirrólica (D) y otras diversas (aminas, piridinas, etc).

Fuente: González-Flecha F. La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. Ciencia al día Internacional. 2000; 3(2): (s/p.).

La aparición de AGE's está determinada por la concentración de azúcares reductores y por el tiempo de exposición de éstos con la proteína (vida media de la proteína). En proteínas de recambio rápido, como las proteínas plasmáticas, en general el proceso no supera las etapas iniciales (Base de Schiff y productos de Amadori, los cuales no son inocuos) y se ha encontrado que están asociados al desarrollo de patologías vasculares y renales.

La glucosa es el azúcar reductor más abundante del organismo, pero en personas que padecen DM aumenta sustancialmente, lo cual genera que el azúcar esté regularmente implicado en las reacciones de glicación avanzada de interés biológico; sin embargo, cualquier azúcar que posea un grupo carbonilo libre puede reaccionar con los grupos amino para formar bases de Schiff.^{2,3,7,10,12}

La reactividad de los azúcares está dada por la disponibilidad de su grupo carbonilo, es decir que se encuentren en su forma abierta (Figura 2), aunque se sabe que ésta forma no es estable, pues en la glucosa representa solo 0.002%.

Figura 2: Diferencia entre azúcares reductores y sus anómeros cíclicos

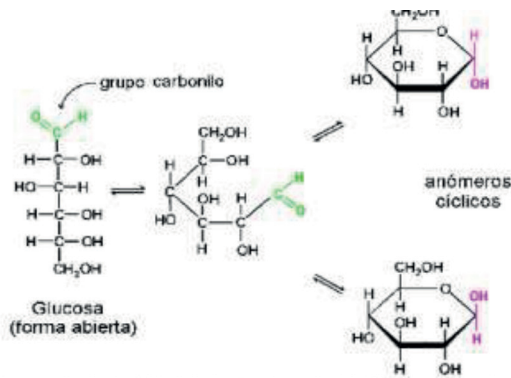


Figura 2: Los azúcares simples consiguen una estructura más estable a través de la unión entre el grupo carbonilo de un extremo de la molécula con un grupo hidroxilo del otro extremo. Estas estructuras se llaman anómeros. Los azúcares reductores son aquellos que poseen su grupo carbonilo libre e intacto.

González-Flecha F. La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. *Ciencia al día Internacional*. 2000; 3(2): (s/p).

En general, el resultado de los procesos de la glicación avanzada es la alteración de la actividad biológica, especialmente en los sistemas enzimáticos, donde los grupos amino participan en la catálisis. La GNE de la superóxido dismutasa (SOD), por ejemplo, afecta su actividad biológica y las reacciones en las que participa; esta enzima es vital en la reparación del ADN y en la defensa contra los radicales libres de oxígeno (ROS), los cuales ocasionan daño genético estructural y funcional; si la actividad de la SOD queda bloqueada por glicación, el efecto nocivo de los radicales libres sería mayor, así como el envejecimiento.^{3,11,12}

Formación de los productos finales de la glicación no enzimática

Los productos de Amadori tienen un grupo carbonilo que puede seguir reaccionando con otros grupos amino. El mecanismo de estas reacciones no se conoce con detalle, se sabe que involucra complejos reordenamientos intermoleculares que incluyen reacciones de deshidratación, condensación, oxidación, ciclación y en ocasiones la asociación entre varios de estos compuestos.

Durante esta etapa se forman también compuestos dicarbonílicos, como el glioxal y el metilglioxal, reactivos gracias a sus dos grupos carbonilo libre y que actúan como propagadores de reacción. Después de varios meses e inclusive años de contacto con la glucosa, las proteínas de bajo recambio, como la colágena, originan

los productos finales de la glicación avanzada. A diferencia de la base de Schiff o de los productos de Amadori, reversibles, la formación de los AGE's es un proceso irreversible. Estos son capaces de producir agregación de proteínas y exhiben diversas actividades biológicas deletéreas. Las proteínas modificadas por estos productos pueden encontrarse en plasma, en el compartimento intracelular y en la matriz extracelular.^{2,3,4,5,6,13}

Los PFGA (Figura 3) ocasionan daños a través de tres mecanismos principales:^{2,3,4,12}

1. Modificación de proteínas estructurales extracelulares.
2. Desencadenamiento de procesos intracelulares a través de la unión a receptores extracelulares.
3. Alteración de proteínas intracelulares.

Figura 3: AGE's comunes

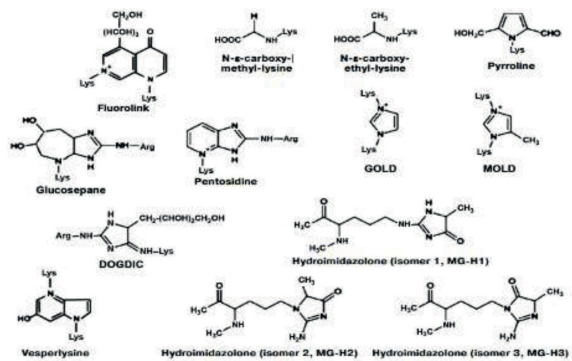


Figura 4: Fórmulas químicas de los productos finales de la glicación avanzada más comunes

Fuente: Severin FF, Feniouk BA, Skulachev VP. Advanced Glycation of Cellular Proteins as a Possible Basic Component of the "Master Biological Clock". *Biochemistry (Mosc)*. 2013; 78 (9): 1043-1047.

Receptores de AGE's

Existen dos clases de receptores, por un lado los antioxidantes, como AGER1 que remueve AGE's del espacio extracelular y de los lisosomas, quienes controlan el estrés oxidativo; y por otro lado, los receptores pro-oxidantes, que desencadenan respuestas intracelulares, ocasionando inflamación, apoptosis, autofagia, y proliferación, como el receptor RAGE.

Los receptores para AGE's se encuentran regulados de diversas formas, dependiendo de la concentración de AGE's y del estrés oxidativo, mientras que los AGER1 tienen un incremento agudo de PGA, pero su presencia de manera crónica ocasiona su regulación a la baja. Por su parte, los RAGE aumentan notablemente en estas circunstancias: diabetes, enfermedad cardiovascular, osteoartritis o cáncer.^{1,2,4,5,7,10,11,12,13,14,15}

AGE's y diabetes mellitus

La DM es un síndrome caracterizado por hiperglucemia crónica que ocasiona entre otras cosas envejecimiento prematuro y acelerado. Esta hiperglucemia crónica acelera la reacción entre azúcares y otras moléculas, como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, lo cual resulta en la producción de productos finales de la glicación avanzada que se entrecruzan irreversiblemente y alteran la función de diversas macromoléculas.^{5,12}

En la DM la falta de insulina o sensibilidad de sus receptores hace que las células musculares y del tejido adiposo, que normalmente son los principales consumidores de glucosa, no puedan utilizar este azúcar. Por el contrario, el resto de las células que no necesitan de insulina para que la glucosa ingrese al interior celular se encuentran con una elevada concentración de glucosa intracelular, la cual favorece la glicación de gran número de proteínas intra y extracelulares, situación que puede resultar, entre otras cosas en: cataratas, hipertensión arterial, disminución de la contractilidad del miocardio, enfermedad renal.^{12,16}

Con respecto a la DM es importante mencionar que gracias a estudios, como el "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), el Epidemiology of Diabetes and Complications (EDIC) y el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), se ha introducido un nuevo concepto, "memoria metabólica inducida por hiperglucemia", que sugiere que un control intensivo temprano de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones diabéticas, tanto microvasculares como macrovasculares.

Los datos epidemiológicos y prospectivos respaldan la existencia de una influencia a largo plazo del control metabólico inicial sobre la evolución clínica posterior. Los mecanismos propuestos para la propagación de esta memoria son la glicación no enzimática y el exceso de estrés oxidativo, en especial el originado en las proteínas mitocondriales glicadas, que tal vez actúan en conjunto para mantener las señales de estrés. La aparición de esta memoria metabólica sugiere la necesidad de un tratamiento energético temprano para normalizar el control metabólico y adición de fármacos que reduzcan las especies moleculares reactivas celulares y la glicación, además de normalizar las concentraciones de glucosa para reducir al mínimo las complicaciones diabéticas a largo plazo.^{15,17}

Enfermedad cardiovascular

Los trastornos en el metabolismo de la glucosa se asocian con el incremento del riesgo cardiovascular, incluso en pacientes bien controlados. La colágena es un componente fundamental de la matriz extracelular, cuando esta proteína (en el endotelio vascular) se

glucosila puede formar productos de entrecruzamiento no solo con otras moléculas de colágeno, sino también con varias proteínas plasmáticas que en circunstancias normales son de vida medianamente corta (albúmina, inmunoglobulinas y lipoproteínas de baja densidad). Estas estructuras ocasionan engrosamiento, disminuyen la flexibilidad y permeabilidad de dichos tejidos; se ha sugerido que están involucradas en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y glomeruloesclerosis.^{2,3,18,19}

Nefropatía diabética

Los riñones son vitales para la eliminación de agentes oxidantes de la circulación, especialmente productos finales de la glicación avanzada; se ha identificado el túbulo proximal como el principal sitio de catabolismo de AGE's.^{1,13} Debido a la exposición crónica de los riñones a éstos son un blanco fácil para el daño ocasionado por productos.

En este órgano, los podocitos y las células endoteliales presentan receptores para AGE's, al activarse ocasionan efectos (hipertrofia, apoptosis y expresión de moléculas pro-inflamatorias, entre otros).¹³ El mecanismo preciso por el cual los AGE's dañan al riñón no está insaturado, pero se observó que al disminuir la cantidad de AGE's a través de dieta o fármacos, los riñones excretan PGA en mayores cantidades, lo cual sugirió que los riñones sufren daño cuando se encuentran expuestos a altos niveles de AGE's, como en el caso de la DM o envejecimiento.¹

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es la complicación más común y debilitante de la DM, más de la mitad de los pacientes desarrollarán alteraciones de sensibilidad por daño a las neuronas sensitivas periféricas. La hiperglucemia ocasiona alteraciones en la velocidad de conducción neural, disminuye la inervación de la epidermis y provoca dolor o parestesias en pies y manos. Un mecanismo reconocido como posible factor importante en la patogénesis del daño sensitivo neuronal son los productos dicarbonílicos, formados durante los procesos de glicación avanzada. Estudios recientes identificaron grupos de neuronas que expresan enzimas capaces de combatir la formación y acumulación de AGE's, como el sistema de la glioxalasa, compuesto por la glioxalasa I y II. Se sugiere que los estudios posteriores incluyan la determinación de diferencias genéticas en pacientes con neuropatía diabética, que pudieran demostrar diferentes grados de expresión de sistemas anti-AGE's, los cuales pueden ser en el futuro un objetivo terapéutico para intervenir la neuropatía periférica.^{6,15,20}

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética se ha convertido en la complicación microvascular más común entre los pacientes con DM y constituye la causa más importante de ceguera bilateral irreversible en menores de 65 años. Se caracteriza por lesiones en la retina (cambios en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, microaneurismas, degeneración de capilares y neovascularización). Clínicamente se divide en retinopatía no proliferativa y proliferativa.

La mayoría de pacientes con DM, de más de 20 años de evolución, presentan lesiones características de esta patología.¹⁵ El receptor prooxidante RAGE y sus ligandos se encuentran incrementados en el vítreo y membrana epiretinal de ojos con DM,²¹ por lo que se implica a este receptor como factor principal en la inducción de inflamación y progresión de la retinopatía diabética.

AGE's y envejecimiento

Existen diversas teorías para explicar el proceso de envejecimiento, entre ellas la del estrés oxidativo (ya sea por incremento de radicales libres de oxígeno o por disminución de antioxidantes), que induce alteraciones en macromoléculas; la teoría mitocondrial, que establece que la acumulación de mitocondrias dañadas es el mecanismo detonador del envejecimiento; y la teoría de la glicación, que sugiere el entrecruzamiento entre macromoléculas por glicación no enzimática, lo cual contribuiría al decaimiento de las funciones del organismo con la edad. Asimismo, se ha postulado también que el aumento de Ca⁺ intracelular por pérdida de los mecanismos regulatorios podría ser uno de los principales factores en el envejecimiento celular.^{3,4,10,11,12,22,23}

Actualmente se pretende unificar hipótesis, una de ellas es la red deletérea del envejecimiento, que afirma la existencia de una acción interactiva entre el deterioro oxidativo, defectos mitocondriales, anomalías del metabolismo del calcio y reacciones de glicación avanzada que contribuyen al proceso del envejecimiento.^{3,7}

La colágena fue la primera proteína en la que se demostraron enlaces intermoleculares covalentes producidos por GNE. La GNE de la colágena resulta en la formación de colágena glicada, en la cual se observa un aumento de entrecruzamientos y disminución de su solubilidad, alterando sus propiedades mecánicas, como disminución de la elasticidad y fuerza tensora e incrementando de la rigidez, lo que conlleva a la pérdida de su funcionalidad.

Estos cambios que sufre la colágena la hacen más resistente a la digestión por colagenasas, por lo que en lugar de degradarse, se acumula, lo cual origina el engrosamiento cutáneo observable en pacientes con diabetes

de larga evolución, pero también en aquellos pacientes añosos sin diabetes.^{3,6,7,12,24,25,26}

Los cambios clínicos cutáneos más notables del envejecimiento son sequedad y descamación de la piel, menor laxitud, arrugas, adelgazamiento de la piel, pérdida de luminosidad y una variedad de tumores benignos como acrocordones, angiomas rubí, queratosis seborreicas, etc. Como se observa, existen varias similitudes entre estos cambios graduales del colágeno envejecido y los del paciente diabético, en quienes se describe una aceleración de este proceso y con ello un envejecimiento prematuro.^{12,26}

Recientemente el incremento en la esperanza de vida es un tema de debate si se piensa que el estrés oxidativo que aumenta con la edad es un factor principal para el desarrollo de enfermedades crónicas del adulto mayor, mismo que pudiera entonces ser modificado. Para esto, es importante discernir si el estrés oxidativo es un componente inevitable del envejecimiento, si afecta la edad de inicio de los cambios relacionados con la edad, si se puede reducir en adultos sanos y si el estrés oxidativo puede reducirse en pacientes con enfermedades crónicas.^{1,27}

En un estudio actual se analizaron los niveles de AGE's y estrés oxidativo en 345 adultos de 18 a 45 años o mayores de 60 años para determinar si hay correlación con la dieta, si pueden ser modificados mediante ésta y si los niveles de AGE's paralela con los cambios en los niveles del receptor antioxidante AGER1.²⁸ Se encontró que los niveles de AGE's fueron en promedio más altos en los sujetos mayores de 60 años. Sorprendentemente hubo altos niveles tanto en pacientes mayores de 60 años como en aquellos de 18 a 45 años, lo que establece que la ingesta de dieta alta en AGE's afecta los niveles de AGE's circulantes, estrés oxidativo y marcadores inflamatorios de todas las edades. Uno de los resultados más importantes de este estudio fue que el hecho de que la reducción en la ingesta de alimentos ricos en AGE's reduce significativamente el estrés oxidativo en adultos sanos.

Existen cuatro observaciones fundamentales que justifican la participación de la glicación avanzada en los procesos de envejecimiento y DM:²⁹

1. Los cambios más definidos relacionados con la edad aparecen en tejidos, cuyas proteínas son de bajo recambio.
2. Muchos de estos cambios son acelerados en la diabetes y en enfermedades renales.
3. Estos cambios, así como muchas enfermedades relacionadas con la vejez, se retardan mediante restricción dietética.
4. Tanto la diabetes como la restricción dietética modifican la concentración de glucosa en la sangre y de otros azúcares reductores intracelulares.

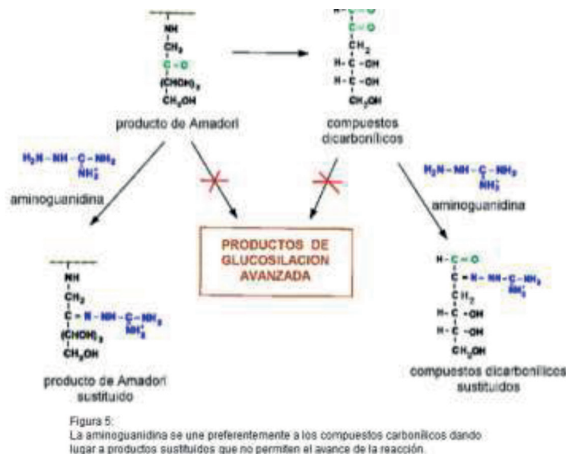
Importancia clínica

Existen tres grupos de medicamentos que pueden disminuir la absorción de AGE's. El carbonato de sevelamero, que se une a los AGE's en el intestino y que son eliminados por las heces; los fármacos, que se unen o quelan AGE's en los alimentos o incluso ya que han sido absorbidos, y la metformina, análogos de la vitamina B (piridoxamina y benfotiamina) y aminoguanidina, ordenados por eficacia.^{1,3,5,7,11,12,18}

Se concluye que la metformina disminuye los niveles de AGE's y que su efecto es independiente del resultado sobre la glucemia.¹ Por su parte, la aminoguanidina (Figura 5) inhibe la formación de productos finales de la glicación avanzada en el colágeno *in vitro*, su administración en ratas diabéticas inhibe la acumulación de AGE's. Existe literatura que demuestra que la aminoguanidina disminuye la progresión de la nefropatía, hipertrofia ventricular y lesiones aórticas en modelos animales. Actualmente la aminoguanidina se encuentra en la tercera fase de ensayos clínicos para el tratamiento de complicaciones renales relacionadas con la DM.^{1,2,4,5,6,12,13,24,30}

Las estatinas están adquiriendo un nuevo valor terapéutico al observar que pueden prevenir el daño ocasionado por AGE's en el riñón.¹³ Las amadorinas actúan de un modo distinto a la aminoguanidina; la más potente de estas sustancias es la piridoxamina, análogo de la vitamina B6;^{2,3,4} la aplicación de ésta en nefropatía diabética se encuentra también en la tercera fase de ensayos clínicos. Se ha demostrado que la vitamina B6 inhibe los pasos post-Amadori de la reacción de Maillard. Esta vitamina es un candidato muy promisorio para el tratamiento de enfermedades crónicas en las que el estrés oxidativo y la glicación avanzada confieren una importante patogenicidad.¹¹

Figura 4: Mecanismo de acción de aminoguanidina.



Fuente:González-Flecha F. La glicosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. Ciencia al día Internacional. 2000; 3(2): (s/p.).

CONCLUSIÓN

La investigación actual sobre la glicación no enzimática está orientada a encontrar procedimientos que puedan revertir o evitar sus efectos. *In vitro* esto es posible modificando factores que aceleran estos procesos: disminuyendo la temperatura, bloqueando el grupo carbonilo con sulfito de sodio, o bloqueando el grupo amino mediante acidificación; sin embargo, estos métodos no son aplicables en condiciones fisiológicas, pues son incompatibles con la vida.^{2,3}

Existen varias opciones para mejorar la calidad de vida e incrementar las posibilidades de aumentar la longevidad, por el momento la primera y más accesible sigue siendo la nutrición. Se puede concluir que hasta la mejor estrategia para aumentar y mejorar la esperanza de vida es través de la alimentación saludable, la reducción de ingesta de alimentos ricos en AGE's, la actividad física y el cuidado médico.^{1,27,28}

En un futuro, los nuevos avances en inhibidores de la GNE en el procesamiento de los alimentos y la mejor comprensión de los efectos de los AGE's, junto con las medidas preventivas apropiadas, ocuparán un papel crucial en la evolución de la esperanza de vida en todo el mundo durante el siglo 21.^{11,27}

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Vlassara H, Striker GE. Advanced Glycation End Products in Diabetes and Diabetes Complications. *Endocrinol metab clin N Am.* 2013; 42 (4): 697-719.
- Aponte Ramírez L, Ramírez Záyas R, Hernández González S. et al. Los procesos de glicosilación no enzimática. *AMC.* 2009; 13(6): (s/p.).
- González-Flecha F. La glicosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. *Ciencia al día Internacional.* 2000; 3(2): (s/p.).
- Severin FF, Feniouk BA, Skulachev VP. Advanced Glycation of Cellular Proteins as a Possible Basic Component of the "Master Biological Clock". *Biochemistry (Mosc).* 2013; 78 (9): 1043-1047.
- Méndez JD. Productos finales de la glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gac. Méd. Méx.* 2003; 139 (1): 49-55.
- Garry JW, Lamb EJ. The Maillard or browning reaction in diabetes. *Eye.* 1993; 7 (Pt-2): 230-237.

7. Tessier EJ. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. *Pathol Biol.* 2014; 58 (3): 214-219.
8. Del Turco S, Basta G. An update on advanced glycation endproducts and atherosclerosis Review article. *Biofactors.* 2012; 38 (4): 266-274.
9. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1976; 295 (8): 417-420.
10. Fleming TH, Humpert PM, Nawroth PP, et al. Reactive metabolites and AGE/RAGE-Mediated Cellular Dysfunction Affect the Aging Process- A mini review. *Gerontology.* 2011; 57 (5): 435-443.
11. Edeas M, Attaf D, Mailfert AS, et al. Maillard Reaction, mitochondria and oxidative stress: Potencial role of antioxidants. *Pathol Biol.* 2010; 58 (3): 220-225.
12. Cohen E. La glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2011; 39 (6): 243-246.
13. Bahlender JM, Franke S, Stein G, et al. Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40 (8): 742-755.
14. Xie J, Méndez JD, Méndez Valenzuela V, et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cell Signal.* 2013; 25 (11): 2185-1297.
15. Manigrasso MB, Juranek J, Ramasany R, et al. Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications. *Trend Endocrinol Metabol.* 2014; 25 (1): 15-22.
16. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med.* 1995; 46(s.n.): 223-234.
17. Ceriello A. La "memoria metabólica" inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 8(supl. C): 12-18.
18. Francis Sedlak ME, Maya ML, Huang JJ, et al. Collagen glycation alters neovascularization *in vitro and in vivo.* *Microvas Res.* 2010; 80 (1): 3-9.
19. Bucala R, Makita Z, Kaschinsky T, et al. Lipid advanced glycosylation. Pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90 (14): 6434-6438.
20. Jack M, Wright D. Role of advanced glycation end-products and glyoxalase 1 in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Transl Res.* 2012; 159 (5): 355-365.
21. Soulis T, Tallas V, Youssef S, et al. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia.* 1997; 40 (6): 619-628.
22. Zong H, Word M, Madden A, et al. Hyperglycaemia-induced pro-inflammatory responses by retinal Muller glia are regulated by the receptor for advanced glycation end-products (RAGE). *Diabetologia.* 2010; 53 (12): 2656-2666.
23. Ladislav R. Role of the Maillard reaction in aging and age-related diseases. Studies at cellular molecular level. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52 (1):5-10.
24. Pigeon H. Reaction of glycation and human skin: The effects on the skin and its components, reconstructed skin as a model. *Pathol Biol.* 2010; 58 (3): 226-231.
25. Avery NC. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol.* 2006; 54 (7): 387-395.
26. Fuentes Nava AG, Mondragón Chimal MA. La importancia de la piel en la diabetes mellitus. *Rev Med Inv.* 2015; 3 (1): 61-73.
27. L. Robert. Aging in the 21st century. *Pathol Biol.* 2010; 58 (3):185-186.
28. Vlassara H, Cai W, Goodman S, et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (11): 4483-4491.
29. Monnier VM. Toward a Maillard reaction theory of aging. *Progr Clin Biol Res.* 1989; 304 (s/n.): 1-22.
30. Picard S, Parthasarathy S, Frebis J, et al. Aminoguanidine inhibits oxidative modification of low density lipoprotein and the subsequent increase in uptake by macrophage scavenger receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 89 (15): 6876-6880.