



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Papel de los productos avanzados de la glicación en el envejecimiento y el desarrollo de patología ocular

Presentado por Fernando Antón de la Rosa

Tutelado por Yolanda Diebold Luque

Tipo de TFG: Revisión

En Valladolid a 3 de junio de 2022

Índice

Resumen.....	3
1. Introducción.....	4
1.1. Justificación	4
2. Objetivos.....	5
3. Metodología.....	5
4. Resultados.....	5
4.1. Naturaleza de los AGEs/ALEs.....	5
4.1.1. Formación de AGEs.....	5
4.1.2. Características de los AGEs.....	6
4.1.3. Papel de la glucosa en la formación de AGEs.....	7
4.1.4. AGEs exógenos.....	7
4.2. AGEs en el metabolismo.....	7
4.2.1. Receptores de AGEs.....	8
4.3. Efectos de los AGEs sobre la patología y el envejecimiento.....	9
4.3.1. Envejecimiento.....	10
4.3.2. Diabetes.....	10
4.4. Efectos de los AGEs sobre la salud ocular.....	12
• Polo anterior	
4.4.1. Afectación corneal.....	12
4.4.2. Afectación conjuntival: la pinguécula.....	12
4.4.3. Afectación de las glándulas lacrimales.....	13
4.4.4. Afectación del cristalino: las cataratas.....	13
• Polo posterior	
4.4.5. Retinopatía diabética	13
4.4.6. Degeneración macular asociada a la edad.....	14
4.4.7. Afectación en el vítreo.....	14
4.4.8. Afectación en la membrana de Bruch.....	15
4.4.9. Nervio óptico y glaucoma.....	16
4.5. Tratamientos para frenar el efecto de los AGEs.....	16
5. Discusión.....	18
6. Conclusiones.....	19
7. Bibliografía.....	20
Anexo I: Abreviaturas.....	22

Resumen

Los productos de glicación avanzados (AGEs) y los productos de lipoxidación avanzados (ALEs) son compuestos producidos por el organismo que contribuyen al envejecimiento y el desarrollo de patología celular, principalmente mediante la formación de enlaces entrecruzados con proteínas y aminoácidos.¹ La heterogeneidad de estos productos hace que todavía haya mucho que se desconoce sobre ellos, aunque los estudios al respecto los relacionan con el desarrollo de diferentes patologías sistémicas y oculares. Durante el envejecimiento también se produce un aumento en la acumulación de AGEs/ALEs, lo cual, junto a investigaciones sobre sus efectos, los relaciona con una gran parte de los problemas asociados a la edad. Los AGEs también se pueden consumir de forma exógena a través de los alimentos o del tabaco. En la diabetes hay un aumento de la patología ocular asociada a AGEs, como la presencia de la retinopatía diabética y el aumento de la presencia de cataratas, aunque también se puede encontrar patología debida a AGEs en sujetos no diabéticos. Estos cambios tienen un mayor efecto sobre las moléculas estructurales debido a la predilección de los AGEs y los ALEs por proteínas de vida larga, aunque también hay una gran parte de esta patología ocular que tiene que ver con el efecto de los AGEs sobre las estructuras vasculares.

A pesar de los efectos nocivos de los AGEs y la importancia de estos productos no hay suficientes tratamientos farmacológicos que permitan eliminar su efecto nocivo de forma eficaz. Las investigaciones hasta el momento sí que muestran una gran mejora con un cambio de hábitos evitando el consumo de alimentos ricos en AGEs y ALEs.

Abstract

The advanced glycation end products (AGEs) and the advanced lipoxidation end products (ALEs) are compounds produced by the organism that induce pathology and cellular aging mainly through cross-linking with proteins and aminoacids.¹ The heterogeneity of these products makes them difficult to study and there are still many unknown aspects about them, although there are many studies that relates them to the development of different pathologies. During aging there is also an accumulation of AGEs/ALEs, and different investigations relate them to many of the problems associated with aging. AGEs can also be consumed in exogenous form through food and tobacco. In diabetes there is an increase in ocular pathology associated with the presence of AGEs like diabetic retinopathy and the increased presence of cataracts, although pathology associated to AGEs can also be found in non-diabetic subjects. Deleterious changes induced by AGEs/ALEs have an important impact on structural molecules given their preference for reacting to long life proteins, although a great part of the ocular pathology is which the AGEs are involved is due to their effect on vascular structures.

Despite the AGEs noxious effects and the importance of these products there are not pharmacological treatments yet that allow to eliminate their noxious effect in an effective manner. Currently, investigations show a great improvement in the reduction of noxious effects when changing habits and avoiding the consumption of exogenous AGEs and ALEs.

1. Introducción

Los AGEs son unos productos heterogéneos del metabolismo celular formados a partir de las llamadas reacciones de Maillard. Estas reacciones consisten en la reacción no enzimática de un glúcido (de su grupo aldehído o su grupo cetona) principalmente con un aminoácido o proteína (su grupo amino), aunque también se pueden dar con un lípido o un ácido nucleico.¹ En este proceso se forman como precursores de los AGEs las bases de Schiff y los covalentemente unidos productos de Amadori.¹⁻³ La heterogeneidad de los AGEs hace difícil su clasificación y provoca que todavía se desconozcan muchos aspectos de estas moléculas.

En cuanto a los lípidos, cada vez hay mayor evidencia de su papel en la modificación de proteínas y la producción de enfermedades, mediante la creación de productos denominados ALEs.² La base de Schiff es el primer compuesto en formarse por esta reacción entre el glúcido y la proteína, que es inestable y reversible.³ La formación de los productos de Amadori, que son más estables, ocurre en un proceso espontáneo de días o semanas que, por lo tanto, afecta principalmente a proteínas de vida larga, lo que hace que los componentes estructurales de las membranas basales y los tejidos conectivos sean el blanco principal para este tipo de reacciones.¹

Los estudios sobre el papel que juegan los AGEs en el organismo, realizados tanto con modelos animales como con pacientes, los relaciona con degeneraciones propias del envejecimiento y las enfermedades como el Alzheimer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, en las cuales actúan provocando el aumento del espesor de las paredes de los vasos, su pérdida de elasticidad, hipertensión, disfunción endotelial, hiperpermeabilidad, fibrinólisis y coagulación. El proceso de la glicación avanzada no es perjudicial para el organismo en sí mismo, solo los productos que genera.^{1,2}

1.1. Justificación

En este trabajo se busca dar información sobre el papel que juegan los AGEs/ALEs en el desarrollo de patología y en el envejecimiento de los tejidos oculares debido a la gran importancia que estos productos parecen tener en el desarrollo de patología ocular. Se tratará específicamente su efecto sobre la salud ocular, ya que las estructuras oculares son muy susceptibles a los cambios que los AGEs/ALEs pueden producir, por ejemplo, por la necesidad de transparencia de las proteínas del cristalino. Para facilitar el entendimiento de su naturaleza y repercusiones se empezará por hacer un análisis de su composición y su papel dentro del metabolismo. También se recopilarán todos los posibles tratamientos o avances en investigación que haya en esta dirección, debido a que no son muy numerosos, a pesar de los grandes efectos que se está viendo tienen los AGEs sobre la salud.

2. Objetivos

El objetivo general de este trabajo es realizar una investigación bibliográfica sobre el papel de los productos de glicación avanzados en el desarrollo de patología ocular y en el envejecimiento. Para ello los objetivos específicos son analizar:

1. La naturaleza de los productos de glicación avanzada
2. Su funcionamiento en el organismo y su papel en el metabolismo
3. Su papel en el desarrollo de patología y en el envejecimiento
4. Su papel en el desarrollo de patología de las estructuras oculares
5. Posibles tratamientos para evitar sus efectos nocivos

3. Metodología

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron las bases de datos de Pubmed y Google Scholar, dándose mayor relevancia a los artículos de los últimos 20 años para poder mostrar una visión lo más fiel posible de las últimas investigaciones realizadas. Se buscaron artículos en inglés y castellano, eligiendo aquellos de mayor relevancia para los objetivos del trabajo. Se encontraron 18 artículos relevantes de los 131 consultados para la realización del trabajo, de los cuales se decidió utilizar 14. Entre las palabras clave utilizadas estaban “*Advanced glycation products*”, “*AGEs*”, “*RAGE*”, “*Amadori compounds*”, “*Maillard reactions*”, “*ocular*”, “*retina*”, “*cataracts*”, “*aging*”, “*Bruch*”, “*glaucoma*”, “*sclera*”, “*degeneration*” y “*surface*”.

4. Resultados

4.1. Naturaleza de los AGEs

Los AGEs son productos muy heterogéneos, que pueden formarse a través de diferentes vías. A pesar de esto el resultado final en todos los casos es la formación de enlaces entrecruzados entre proteínas y glúcidos.

4.1.1. Formación de AGEs

Los productos de Amadori más conocidos son la Hemoglobina glicosilada (HbA1) y la fructosamina. Parte de estos productos de Amadori reaccionarán por una oxidación o hidrólisis irreversible a través de la llamada vía de Hodge. Otra parte de los productos de Amadori se convertirán en productos precursores de AGEs, como el glioxal, el metilglioxal y la 3-desoxiglucosona, a través de reacciones de deshidratación, ciclación y rotura oxidativa. Estos precursores conocidos como α -dicarbonilos se podrán unir a proteínas de vida larga a través de enlaces covalentes a proteínas para formar AGEs estables. Los α -dicarbonilos también se podrán obtener directamente a través de una escisión oxidativa de las bases de Schiff a través de la vía de Namiki.³ Todas estas vías para la formación de AGEs se pueden ver en la figura 1.

La presencia de metales de transición como el hierro y el cobre catalizan la formación de AGEs mientras que compuestos reductores como el ascorbato la inhiben¹. La formación de AGEs depende de la concentración de glúcidos presente, lo que hace que, en el caso de enfermedades que producen hiperglucemia como la diabetes, este tiempo se pueda ver reducido y la formación de AGEs pueda ocurrir con compuestos de vida más corta. No obstante, una vez alcanzado un equilibrio la concentración de productos de Amadori se hace constante en el tiempo.¹

Otros factores que inhiben la formación de AGEs son la reducción de compuestos de dicarbonilo activo, la regulación de los receptores de AGEs, los cuales se tratarán más adelante, la inhibición de la formación de radicales de oxígeno y la protección de las estructuras de proteínas.³

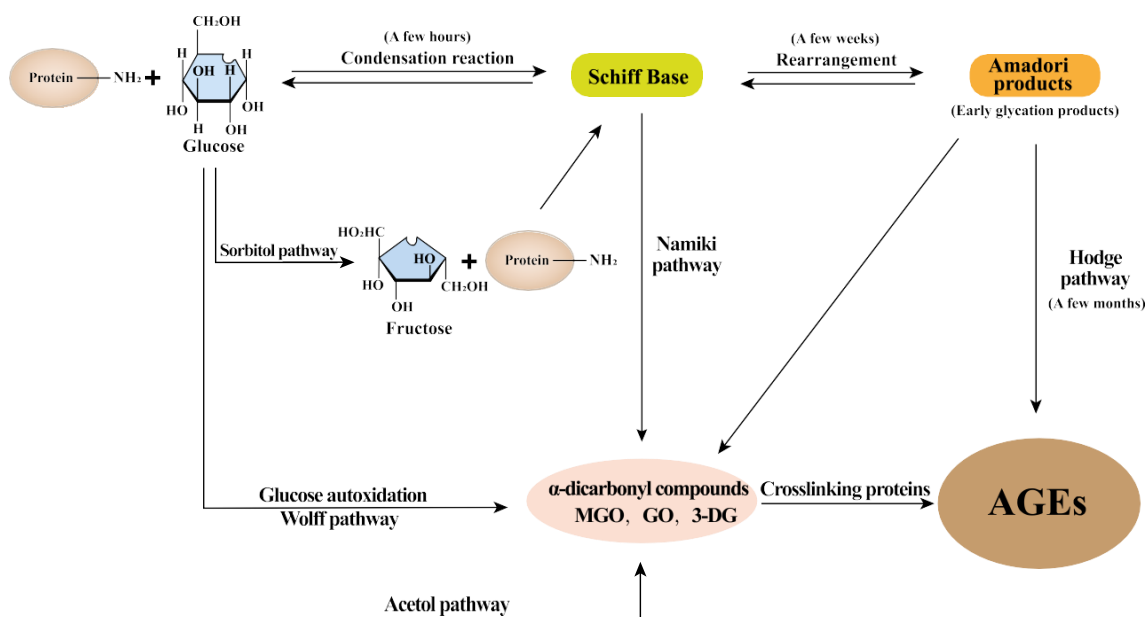


Figura 1. Vías para la formación de AGEs mediante proteínas. Tomado de la referencia 3.

4.1.2. Características de los AGEs

La característica más conocida de los AGEs, que hizo que estas moléculas llamarán la atención en un primer momento, era su característico color marrón amarillento con cualidades fluorescentes, aunque actualmente el término incluye una mayor variedad de productos de glicación que no cumplen estas características. Otras características de los AGEs son su irreversibilidad una vez formados, lo cual les da parte de sus cualidades dañinas para el organismo, y su capacidad de formar enlaces entrecruzados con y entre grupos amino.

Hay una diferencia importante entre los AGEs formados en el medio extracelular y el intracelular, formándose en este último a partir de intermediarios más reactivos, como la glucosa-6-fosfato y la fructosa, que la relativamente inerte glucosa extracelular, siendo estos capaces de formar AGEs de manera más rápida.³

Entre los AGEs conocidos los más característicos son la pentosidina y la carboximetil-lisina (CML). Otros AGEs conocidos son la vesperlisina y la 3DG-imidizolona. Algunos

compuestos como el CML se pueden formar tanto con hidratos de carbono como con lípidos, mientras que otros son AGEs específicos (la3DG-imidizolona) o ALEs específicos (malondialdehído).⁴ La Tabla 1 resume los AGEs y ALEs que se conocen.

Los AGEs se clasifican en tres tipos; productos no cruzados no fluorescentes (1), productos cruzados no fluorescentes (2) y productos cruzados fluorescentes (3).³

Tabla 1. Tipos de productos de glicación y de lipoxidación avanzados

Productos de glicación avanzados	Productos de lipoxidación avanzados
Carboximetil-lisina (CML) (1)	Carboximetil-lisina (CML)
Carboxietil-lisina (CEL) (1)	Carboxietil-lisina (CEL)
3DG-imidizolona (1)	Malondialdehído (MDA)
Dímero de gllioxal-lisina (GOLD) (2)	Hidroxinonenal (HNE)
Vesperlisina (3)	Aductos de la lisina, histidina y cisteína
Pentosidina (3)	Acroleína

4.1.3. Papel de la glucosa en la formación de AGEs

La reacción clásica de Maillard ocurre entre una cadena abierta de glucosa, a pesar de que la glucosa es el carbohidrato menos reactivo fisiológicamente, y una lisina o arginina para formar una base de Schiff, que sufre un reordenamiento de Amadori para formar una cetoamina (fructosamina) adicionada a la proteína. Tanto la base de Schiff como la cetoamina se estabilizarán formando una estructura de furasona cíclica y pirasona. Actualmente se sabe que una glucosa puede autooxidarse para formar productos precursores de AGEs (vía de Wolff).²

4.1.4. AGEs exógenos

Se ha demostrado la presencia de AGEs que pueden llegar a nuestro organismo en medios exógenos tales como el tabaco y los alimentos, principalmente las de origen animal con alto contenido en grasa y aquellas cocinadas a través de calor. A pesar de los múltiples estudios al respecto no se ha podido llegar a una posible conclusión clara sobre el efecto de estos AGEs exógenos en el organismo, aunque hay estudios recientes que muestran una posible relación entre el consumo de AGEs exógenos y procesos de inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial en pacientes con diabetes y desordenes cardiometabólicos, activación de marcadores de receptores de AGEs y cambios en la microbiota, pudiendo ésta metabolizar parte de estos AGEs consumidos.^{5,6}

4.2. AGEs en el metabolismo

Los AGEs afectan al organismo mediante tres mecanismos (figura 2): 1) reducción de elasticidad de los vasos, 2) activación de la señalización celular y posterior modulación

de la expresión genética, y 3) mediante glicación directa de lípidos y proteínas que impactan en la función celular⁷. Los cambios producidos por la formación de enlaces cruzados avanzan con el envejecimiento y son acelerados en sujetos diabéticos, siendo estos cambios la principal causa del daño producido por los AGEs.¹ Estos cambios incluyen esclerosis de glomérulos renales, espesamiento de los capilares de la membrana basal y arteroesclerosis.¹ En la arteroesclerosis también juega un papel el atrapamiento de lipoproteínas por parte de los AGEs en las paredes de los componentes de la matriz de los vasos sanguíneos¹. Los AGEs de mayor peso molecular tienen mayor capacidad patogénica.³

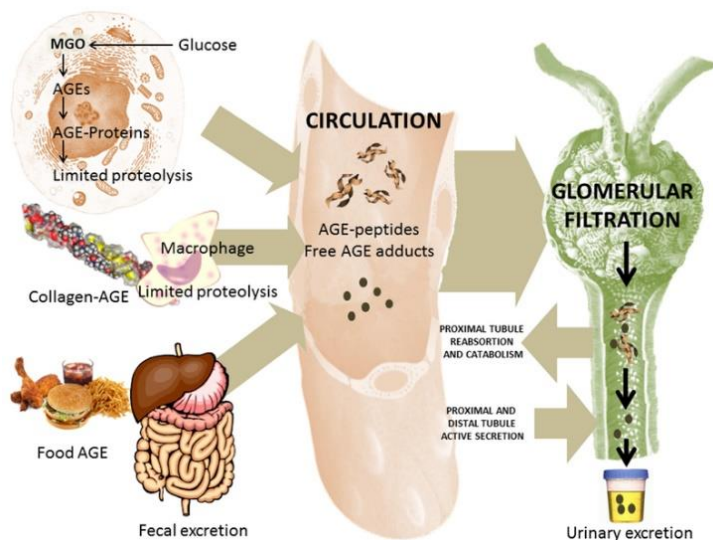


Figura 2. Esquema de la presencia de AGEs en el metabolismo. Tomado de la referencia 7.

Se cree que el principal mecanismo de degradación de los tejidos y las células modificadas por los AGEs son los receptores específicos para AGEs en macrófagos. Después de su degradación los pequeños péptidos solubles de AGEs resultantes serán limpiados por el riñón. En caso de problemas renales se forma una acumulación de AGEs. Hay estudios *in vitro* que parecen demostrar que la insulina también contribuye a la eliminación de los AGEs del plasma.¹

4.2.1. Receptores de AGEs

Se han encontrado numerosos receptores para estos productos de glicación, entre los cuales se encuentran los receptores limpiadores y los receptores específicos para AGEs, también conocidos como receptores RAGE. Estos últimos receptores, pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, se encuentran en las células endoteliales, las neuronas, las células de la microglía y los pericitos, entre otras, y actúan como mediadores en la señalización intracelular.¹

Los RAGE se han encontrado especialmente en áreas de arteroesclerosis. Hay estudios *in vitro* han demostrado que la unión AGE-RAGE provoca estrés oxidativo, inflamación vascular y desencadena la activación del factor de activación NF- κ B.¹ Otros estudios recientes han demostrado la acción inhibitoria de los sulforafanos en la actividad de los

RAGES debido a sus propiedades antioxidativas. También se ha demostrado el efecto del 17 β -estradiol en la activación del ARNm de los RAGE, lo cual puede explicar que la retinopatía y la vasculopatía diabética estén a menudo aumentadas durante el embarazo.⁴

La unión de los AGEs a los receptores de los macrófagos provoca una serie de reacciones en cascada que llevan a cambios en la homeostasis de los vasos sanguíneos y su entorno por medio de citoquinas y factores de crecimiento. Se ha comprobado en estudios con animales que al utilizar RAGE solubles para bloquear los receptores RAGE se evitan los problemas vasculares asociados. A través de la inhibición de la translocación de la GLUT-4 se crea una resistencia a la insulina.³

Otros tipos de receptores incluyen el oligosacárido transferasa-48 (AGE-R1), 80 k-h fosfoproteína (AGE-R2) y galactina 3 (AGE-R3).¹ La expresión de algunos de estos receptores, como la galactina 3, aumenta en los ensayos con animales diabéticos.¹

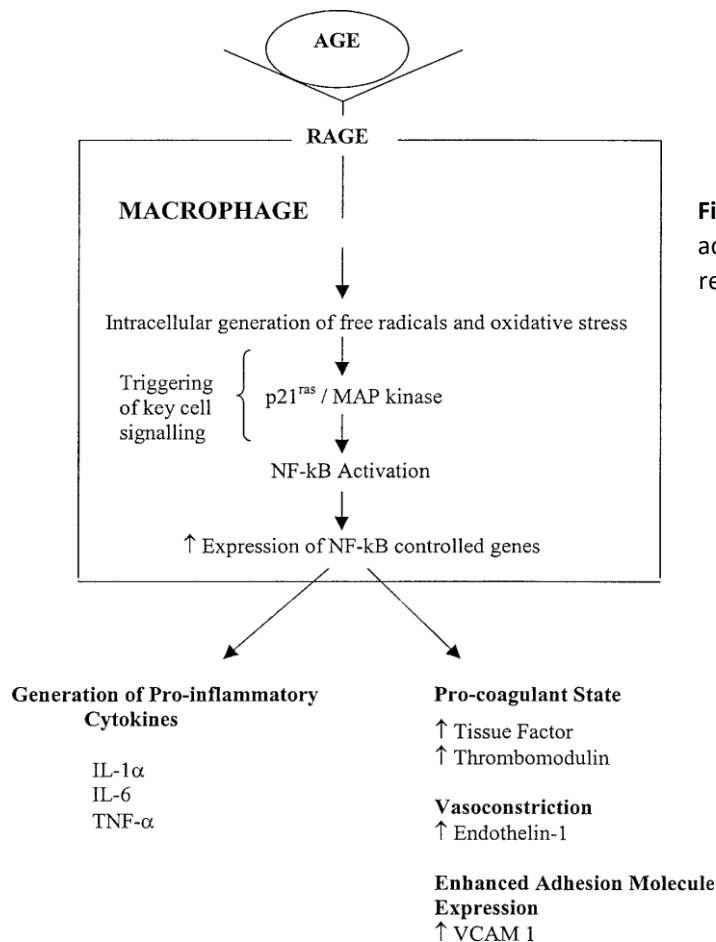


Figura 3. Cascada de señalización por la activación AGE-RAGE. Tomado de la referencia 1.

4.3. Papel de los AGEs en el envejecimiento y patología sistémica

Aunque todavía hay debate sobre el papel que juegan los AGEs en el proceso de envejecimiento y el desarrollo de patología, las investigaciones al respecto cada vez parecen mostrar una mayor evidencia de que los AGEs si podrían tener un papel importante en el desarrollo de ambos.

La diabetes, e incluso todavía más el fallo renal debido al papel del riñón en la acumulación de AGEs, provocan un aumento importante en los niveles acumulados de AGEs y, por lo tanto, de su efecto nocivo.⁷

4.3.1. Envejecimiento

Se ha observado un aumento de la acumulación de AGEs con el envejecimiento, habiéndose establecido un debate entre si tienen una función como marcadores o como responsables del envejecimiento. Esta acumulación podría deberse tanto a un aumento de la producción endógena, como a un aumento de su consumición de forma exógena o por un descenso de la capacidad renal de eliminación.⁷ Hay estudios recientes con ratones ancianos que muestran un descenso en la detoxificación de un precursor de AGEs permitiendo un aumento de su acumulación.⁷ Otros estudios muestran el descenso de la actividad de la glioxalasa I, una enzima citosólica que hace descender las reacciones de glicación, lo que indica una posible reducción de las defensas contra la formación de AGEs.^{8,9}

Varios estudios realizados en población por encima de 65 años han encontrado una posible relación entre el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares o de otro tipo con un alto nivel de CML en plasma, por lo tanto, lo que indica la posibilidad de que los AGEs no sean solo marcadores, sino también una importante fuerza impulsora del envejecimiento.^{7,8} Otro papel de los AGEs en el envejecimiento puede ser la formación de AGEs utilizando moléculas de ADN. Otro factor para la acumulación de AGEs con la edad puede ser el aumento de resistencia a la insulina con los años, provocando una situación de hiperglicemia/intolerancia a la glucosa que puede aumentar la producción de AGEs.⁷

4.3.2. Diabetes

Una gran parte de los estudios sobre AGEs se centran en su relación con la diabetes al ser estos unos de los principales responsables de los daños causados por esta enfermedad, entre los que se encuentran el aumento de enfermedades asociadas a la diabetes como la neuropatía periférica, la nefropatía diabética y la macroangiopatía diabética. La hiperglicemia aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno provocando un estado de estrés oxidativo. Personas de edad más avanzada saludables y sin diabetes tienen mayor acumulación de AGEs que personas insulino dependientes más jóvenes. La hemoglobina A1c, un producto de glicación temprano, se usa como indicador de la glucosa en sangre en sujetos con diabetes.⁸

Las enfermedades sistémicas en las que se conoce la participación de los AGEs y ALEs se resumen en la tabla 2

Tabla 2. Enfermedades producidas por los AGEs/ALEs

Nombre de la enfermedad	Posibles efectos de los AGEs	AGEs/ALEs	Ref
Enfermedades Alérgicas o autoinmunes	Dermatitis atópica	Pentosidina	4
Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas	Amiloidosis, perturbación de las propiedades neuronales y las funciones, amplificación de la respuesta inflamatoria glial, estrés oxidativo aumentado, disfunción vascular aumentada, incremento en la proteína β amiloide en la barrera hematoencefálica e inducción de autoanticuerpos	Sin especificar	4
Aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares	La acumulación de proteínas modificadas por AGEs en las paredes de los vasos sanguíneos produce rigidez en estos.	CML, CFL, AGEs fluorescentes, MDA, peróxidos lipídicos y pentosidina	1,4
Cáncer	Se cree que la expresión de los receptores RAGE, y su unión a la anfotericina juegan un papel en el crecimiento tumoral y en la migración de células inmaduras y malignas	Sin especificar	1,4
Diabetes	La acumulación de AGEs es una de las principales vías para la producción de los problemas asociados con la diabetes como los problemas microvasculares.	CML, pentosidina	1,4
Alteraciones gastrointestinales	Estudios sugieren que una gran cantidad de AGEs/ALEs, junto a la expresión de RAGE están relacionados con cirrosis hepática, esteatosis hepática y enfermedades inflamatorias del intestino grueso	Aductos derivados del gllioxal y CML	4
Alteraciones endocrinas	La formación 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 pueden estar causados por fallos hormonales, en los cuales juegan un papel los AGEs	Sin especificar	4
Alteraciones pulmonares	Falta de homeostasis en el equilibrio oxidante/antioxidante	Sin especificar	4
Artritis Reumatoide y otras alteraciones musculoesqueléticas	El entrecruzamiento del colágeno glicosilado produce un descenso de la elasticidad de los tejidos ricos en colágeno	CML	1,4
Piel y cavidad oral	Los AGEs/ALEs se acumulan en la elastina dérmica y en los colágenos e interactúan con los fibroblastos dérmicos impidiendo su capacidad de proliferación	Sin especificar	4
Alteraciones urogenitales	Los AGEs están también implicados en los cambios estructurales observados en la progresión de nefropatías tales como la glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial, y atrofia tubular	Sin especificar	4

4.3. Efectos de los AGEs sobre la salud ocular

El potencial patogénico de los AGEs en el ojo se debe a su capacidad acumulativa, siendo los causantes principales de ceguera por afectación del cristalino y la retina.⁹ A continuación se tratará el papel que tienen los AGEs y ALEs en el desarrollo de diferentes enfermedades oculares, en su mayoría relacionadas con la afectación ocular de la diabetes, dividiéndose entre aquellas que afectan al polo anterior y aquellas que afectan el polo posterior. Entre los daños oculares causados por la diabetes se encuentran la retinopatía diabética y el aumento de la probabilidad de que se produzcan cataratas, aunque esta enfermedad también provoca un aumento de la prevalencia de algunas otras enfermedades oculares, como degeneraciones de la barrera hematorretiniana y disfunciones del epitelio corneal.^{3,9}

Polo anterior

4.3.1. Afectación corneal

Los AGEs en la diabetes provocan una disfunción de las células del epitelio corneal dando lugar a la queratopatía diabética, la cual provoca un mayor tiempo de curación de heridas y erosiones epiteliales.⁹ A pesar de sus propiedades avasculares la córnea se puede ver expuesta a la presencia de cantidades excesivas de glucosa disuelta en pacientes diabéticos, lo cual puede hacer aumentar el nivel de AGEs en estos pacientes.⁹ Durante el envejecimiento se ha observado la acumulación de AGEs en el epitelio corneal, la membrana basal del epitelio y en el endotelio, lo que da lugar en este último caso a la pérdida de células endoteliales.^{9,10} Los AGEs producen apoptosis de células corneales mediante su acumulación, mediante la sobreproducción de radicales libres de oxígeno y mediante la activación de la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK).¹⁰ Al tratar córneas en ratas diabéticas con inhibidores de AGEs (aminoguanidina) se observó un descenso de las anomalías asociadas a la queratopatía diabética, lo cual puede indicar que los AGEs tienen relación con la progresión de la enfermedad.^{9,10}

4.3.2. Afectación conjuntival: la pinguécula

Hay estudios que muestran la relación entre AGEs y el desarrollo de pinguécula, que a su vez está relacionado con el envejecimiento.¹¹ En el estudio de *Kaji Y et al.* (2006) sobre la localización inmunohistoquímica de AGEs en la pinguécula llegaron a la conclusión de que la pinguécula es un agregado de proteínas como la elastina modificadas por AGEs. La naturaleza de los AGEs es la que hace que las proteínas de la pinguécula sean resistentes a las proteasas. Esta acumulación de AGEs puede ser debida a la exposición a la luz ultravioleta, lo cual explicaría por qué surgen en la hendidura interpalpebral donde la exposición es mayor, aunque también puede haber factores endógenos como un aumento del estrés oxidativo o una disminución de la actividad de los antioxidantes.¹¹

6.3.3. Afectación de las glándulas lacrimales

En la diabetes se produce una disfunción de la glándula lagrimal, lo que provoca un deterioro de la película lagrimal con una disminución de la cantidad de lágrima. Este deterioro se asocia a una situación de hiperglucemia, en la cual pueden tener un papel los AGEs junto con la actividad de los RAGE, habiéndose encontrado un aumento de ambos en las glándulas lacrimales de los pacientes diabéticos.¹²

4.3.4. Afectación del cristalino: las cataratas

Debido a la naturaleza de los AGEs el cristalino es un blanco fácil a sus efectos debido a estar formado mayoritariamente por proteínas estructurales de vida larga, cuyos cambios son irreversibles, lo que hace que aumente la prevalencia de cataratas en sujetos diabéticos.¹³ A través de la glicación y subsecuente oxidación debido a los hidratos de carbono y sus derivados se inducen alteraciones en las concentraciones de agua e iones, dando lugar a estrés osmótico y a la formación de la catarata por la agregación de las proteínas α cristalinas.^{1,9}

Los cristalinos de pacientes diabéticos muestran un aumento de radicales libres de oxígeno, debido a la interacción AGE-RAGE, junto con un descenso de su capacidad antioxidante, incrementándose así la susceptibilidad del cristalino al efecto nocivo de los AGEs por el estrés oxidativo.¹³ En sujetos con cataratas se ha observado una mayor acumulación de CML, CEL, MGH-1, pentosidina e imidazol.^{9,14} Otros estudios también han encontrado AGEs en el polo anterior de los cristalinos con cataratas junto con un aumento del ARNm de los RAGE en las células epiteliales.⁹

Polo posterior

4.3.5. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es una enfermedad microvascular derivada de la diabetes en la que se produce una hiperpermeabilidad en la retina y oclusión de la microvasculatura retiniana, lo que puede acabar provocando neovascularización. Algunos de los factores que causan el daño en la retina son la pérdida de pericitos, en la que tienen un papel la acumulación de AGEs en estas células durante la diabetes, y el nivel de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el fluido ocular, que provoca la neovascularización en esta enfermedad, siendo inducida su expresión por la interacción de los AGEs con los receptores RAGE.⁶

Otro factor que contribuye al desarrollo de esta enfermedad es la angiogénesis. Se puede ver esquematizado su proceso en la figura 4. La angiogénesis se ve facilitada por la unión AGE-RAGE mediante dos mecanismos: aliviando la restricción en el crecimiento de células endoteliales y por la inducción paracrina y autocrina de VEGF en las células

de las paredes vasculares.⁶ En la retinopatía diabética la angiogénesis y la inflamación parecen tener mediadores y vías de señalización comunes, como puede ser la producción de VEGF o la activación de las vías TPL2/ATF4/SDF1 α (en cuya activación afecta el nivel de CML) y PLA₂/COX-2/PG (en cuya activación juega un papel la unión AGE-RAGE).¹⁵ Dentro de la respuesta inflamatoria de esta enfermedad los AGEs también actúan mediante la activación de la vía de la proteína quinasa e incremento de la expresión del ARNm de los RAGE mediante la formación de radicales libres de oxígeno.¹⁴ Los receptores RAGE también juegan otro papel en esta enfermedad al provocar una respuesta inflamatoria de las células gliales de Müller.¹³

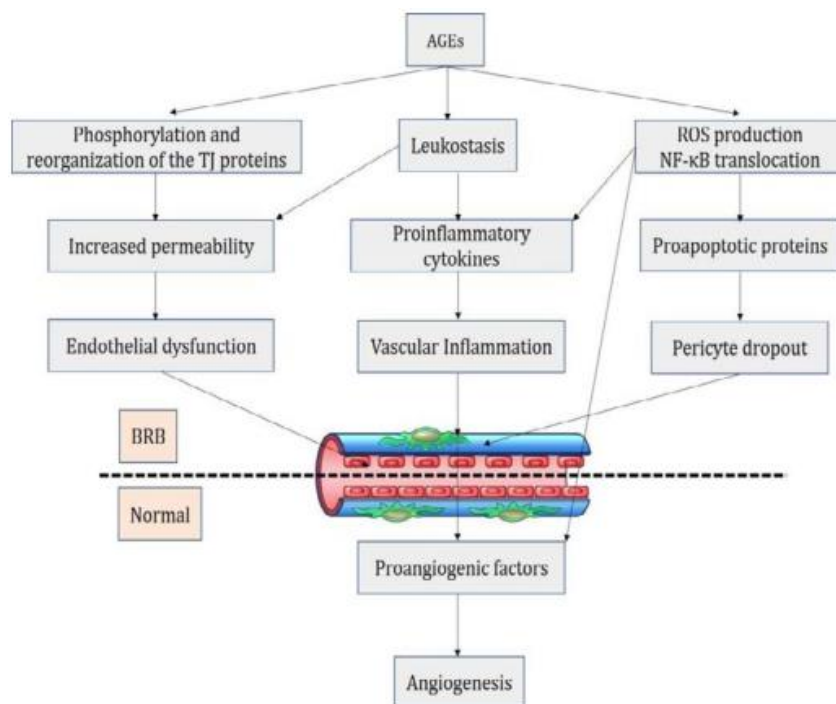


Figura 4. Esquema del papel de los AGEs en el desarrollo de retinopatía diabética. Tomado de la referencia 15.

4.3.6. Degeneración macular asociada a la edad

Las lesiones producidas por la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) se asocian con la expresión de AGEs/ALEs y de sus receptores RAGE. Concretamente, se ha encontrado mayor nivel de CML y pentosidina en el plasma de sujetos con DMAE. Entre los efectos provocados por la acumulación de AGEs en la retina están la alteración de estructuras proteicas extracelulares e intracelulares, la inflamación y el aumento del estrés oxidativo. Se ha observado también una acumulación de ALEs en la retina externa, debido a que es rica en ácidos grasos poliinsaturados, lo que la hace susceptible a la peroxidación lipídica.⁹ La presencia de RAGEs se asocia con inflamación crónica en las capas externas de la retina lo cual tiene un gran potencial patogénico.¹⁶

4.3.7. Afectación del vítreo

La acumulación de AGEs en el vítreo se da con su envejecimiento y puede verse acelerada con la presencia de altos niveles de glucosa. Se ha encontrado una relación entre esta acumulación y la progresión de la retinopatía diabética proliferativa mediante el aumento de la expresión de VEGF, concretamente gracias a la pentosidina. También se cree que la unión de los AGEs a la red de colágeno del vítreo puede provocar las alteraciones encontradas en la vitreoretinopatía diabética⁹. La despolimerización del ácido hialurónico mediada por la luz guarda una relación con la presencia de AGEs en el colágeno del vítreo, lo que constituye un elemento clave para la posterior licuefacción del vítreo.¹⁴

4.3.8. Afectación de la membrana de Bruch

El deterioro del epitelio pigmentario de la retina durante el envejecimiento podría ser atribuido en parte a la acumulación de AGEs/ALEs en la membrana de Bruch, que también se acumulan en el epitelio pigmentario de la retina y en las drusas progresivamente. Otra forma en la que la membrana de Bruch se ve afectada por los AGEs durante el envejecimiento es mediante la acción de los receptores RAGE y los receptores de AGEs R1, R2 y R3.¹⁶ También se ha demostrado el papel de los AGEs, concretamente CML y pentosidina, en la degradación del complejo RPE-membrana de Bruch-coroides como se puede ver en la figura 5.⁹ La alta acumulación de AGEs en la membrana de Bruch se debe a las demandas metabólicas de la retina externa, que incluyen glucosa, oxígeno y altos niveles de ácidos grasos insaturados.¹⁶ En experimentos *in vivo* realizados con ratones utilizando galactosa para incrementar el número de AGEs se observó un aumento de defectos asociados a la edad en la membrana de Bruch.¹⁷ Los cambios asociados a la edad en la membrana de Bruch en los que los AGEs parecen tener un papel incluyen la reducción de la permeabilidad y el incremento del espesor y de la rigidez.¹⁶

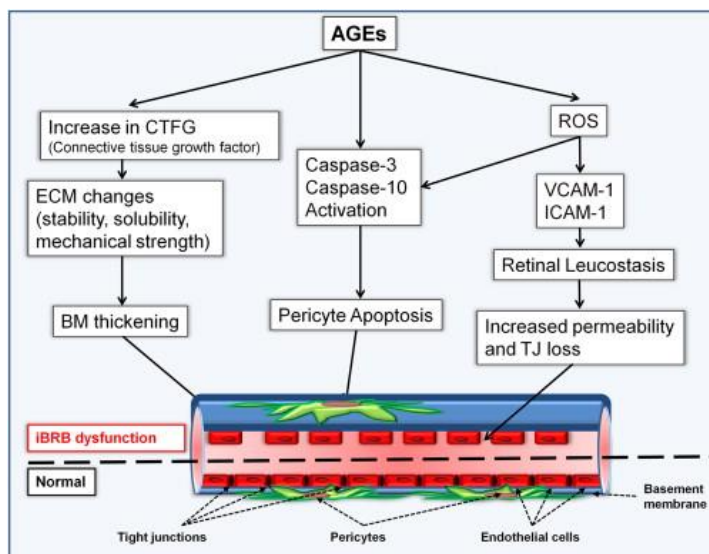


Figura 5. Resumen esquemático de los mecanismos por los cuales los AGEs inducen la rotura de la barrera hematorretiniana interna. Tomado de la referencia 9.

Debido a que el nivel de AGEs acumulados en la esclera es parecido a su nivel de acumulación en la membrana de Bruch, siendo algo menor en esta primera, se puede utilizar la espectroscopía Raman en la esclera para medir el nivel de AGEs en la membrana de Bruch y así poder analizar su acumulación de forma no invasiva.⁹

4.3.9. Afectación del nervio óptico y glaucoma

Se ha encontrado una posible relación entre el desarrollo de neuropatía óptica y la presencia de AGEs, ya que estos se acumulan en la lámina cribiforme y alrededor de los vasos. Se ha buscado relacionar la presencia de AGEs en la cabeza del nervio óptico con el desarrollo de glaucoma, debido a la relación de esta enfermedad con el estrés oxidativo. Los estudios al respecto encontraron una mayor presencia de AGEs en la retina y la cabeza del nervio óptico, junto con una mayor activación de RAGE, en ojos glaucomatosos comparado con ojos no glaucomatosos.⁹ La manera en la que se cree que los AGEs contribuyen a la presencia de glaucoma es mediante el endurecimiento de la lámina cribosa y el inicio de la cascada de señalización que producen los RAGE en las células nerviosas, la cual acaba provocando apoptosis o disfunción celular.¹⁸ Los AGEs también se pueden encontrar en células gliales y en células ganglionares de la retina, lo que las hace susceptibles a los cambios provocados por estas moléculas.

4.4. Tratamientos para frenar el efecto de los AGEs

Los compuestos naturales cuyas propiedades son útiles para tratar los efectos de los AGEs actúan de siete maneras: 1) cubriendo los sitios de glicación de las proteínas; 2) rastreando radicales libres de oxidación; 3) regulando los receptores de AGEs; 4) atrapando los compuestos activos de dicarbonilo; 5) combinándose con los iones metálicos; 6) disminuyendo los niveles de glucosa en sangre, y 7) inhibiendo la aldosa reductasa.³ Un agente prometedor para el tratamiento de los AGEs es la aminoguanidina, que ha mostrado una reducción de las complicaciones derivadas de la diabetes, como es el caso de la retinopatía, en estudios con animales.¹ La aminoguanidina previene la formación de AGEs eliminando los grupos de carbonilo reactivos y actuando como rastreador de compuestos α -dicarbonilos. No obstante, su utilización provoca una serie de efectos secundarios como anemia, alteraciones gastrointestinales y lupus, que complican su posible uso.³ Otro agente en fase III de ensayo clínico que ha mostrado posibles efectos beneficiosos frenando la progresión de la retinopatía, la concentración de lípidos y la nefropatía en la diabetes de tipo I es la pimagedina, aunque esta también ha mostrado efectos secundarios como por ejemplo la aparición de anemia.³ Otra alternativa son los rompedores de AGEs sintéticos, que eliminan los enlaces carbono-carbono de los grupos carbonilos, evitando así que se produzca el entrecruzamiento.³

Entre los agentes que podrían eliminar la interacción AGE-RAGE están los inhibidores del sistema renina-angiotensina, el factor derivado del epitelio pigmentario de la retina, las estatinas y los bisfosfonatos.⁶ Se cree que los inhibidores de la quinasa extracelular

relacionada con la señalización (REK) se pueden usar para bloquear la actividad del HIF-1 reduciendo la neovascularización derivada de los AGEs en la diabetes.⁹

En cuanto a los AGEs exógenos, se ha demostrado en estudios con animales que una dieta baja en AGEs es beneficiosa para evitar la resistencia a la insulina, los daños en el riñón y la progresión de la esclerosis, llegándose a reducir la inflamación al disminuir al 50% el consumo de AGEs, tanto en modelos con animales como con pacientes, siendo hasta ahora esta reducción la única efectiva.^{4,7} Otras posibles medidas dietéticas incluyen la ingesta de taurina, carnitina, carnosina e histidina, ya que estas moléculas podrían tener un efecto hipoglucémico, prevenir las anomalías en el colágeno y evitar la producción de AGEs/ALEs, aunque no se han hecho estudios con humanos con estos compuestos. También, la ingesta de prebióticos y probióticos, que podrían actuar evitando la absorción de AGEs y ALEs, ayudando a que las enzimas antioxidantes y sequestradores de AGEs/ALEs sean absorbidas por el organismo y actuando frente a la oxidación y la inflamación.⁴

La tabla 3 resume los agentes farmacéuticos que pueden tener efectos para tratar los AGEs.

Tabla 3 Agentes farmacéuticos con efectos sobre los AGEs. Tomada de la referencia 9.

Agente farmacéutico	Mecanismo de acción	Posible efecto sobre la salud ocular
Inhibidores de la galectina-3	Reducción de la formación de AGEs	Prevenir la disfunción de la barrera hematoretiniana interna y las complicaciones de la retinopatía diabética
Germanio	Solubilización inversa de proteínas glicadas	Atrasar la formación de cataratas
LR-90	Inhibición de la glicación, propiedades antiinflamatorias	Decelerar la formación de retinopatía diabética en ratas
Piridoxamina	Reducción de la formación de AGEs/ALEs, incrementar la actividad de la aldosa-reductasa	Proteger contra la retinopatía diabética e inhibir la formación de cataratas en ratas diabéticas
Candesartan	Reducción de la producción de VEGF y de la formación de pentosidina	Reducir la neovascularización en retinopatía diabética
Penicilamina y aminoguanidina	Unión de productos de Amadori	Reducir los AGEs en ojos fetales bovinos
Glicazida, vitamina E y acetilcisteína	Reducción de la proteína cinasa C, MAPK y del factor de activación NF-Kb	Disminuir de la expresión de VEGF en células endoteliales bovinas
PEDF	Inhibición de la actividad de la NADPH oxidasa	Inhibir el estrés oxidativo

5. Discusión

En este trabajo se comprueba la complejidad de los AGEs y su funcionamiento en el organismo junto con los efectos patológicos que inducen. Estos efectos patológicos afectan a múltiples estructuras del organismo a través del entrecruzamiento de proteínas, especialmente las de larga duración, y de la actividad de sus receptores, cuyos efectos se han podido caracterizar en diversas enfermedades.

Respecto a su papel en el envejecimiento se pone de manifiesto su gran relación con este, actuando no solo como marcadores, sino aparentemente como un partícipe directo en los cambios que se producen. Además, su contribución al desarrollo de patología cada vez está más claro. Los efectos nocivos de los AGEs se ponen de manifiesto de manera particular en las estructuras oculares, donde se pueden observar sus efectos, tales como degeneraciones de colágeno en diferentes estructuras, problemas vasculares, inflamación, y avance de las cataratas, tanto en el polo anterior como en el posterior. En cuanto a su posible tratamiento, todavía hay que seguir investigando para poder encontrar tratamientos eficaces y viables, siendo hasta ahora la mejor opción evitar tomarlos de forma exógena de forma preventiva.

Se ha visto un gran aumento en el interés sobre los AGEs, habiéndose publicado 10.003 artículos relacionados con ellos en la base de datos PubMed en los 10 últimos años, mientras que solo se habían publicado 7.167 desde 1946 hasta 2011. Ha habido un aumento parecido en el número de artículos publicados sobre su relación con la patología en los últimos 10 años (2.858) frente a los publicados desde 1955 hasta 2011 (1.800). Respecto al número de publicaciones sobre su papel en las estructuras oculares solo se encuentran 347 artículos publicados en los últimos 10 años y 422 desde 1952 hasta el 2011, y relacionadas con la patología ocular hay 171 publicaciones en los últimos 10 años y 145 desde 1985 hasta 2011. Todo esto demuestra un importante avance en la investigación del impacto de los AGEs en la salud general y ocular. También se está poniendo de manifiesto un gran interés por desarrollar posibles tratamientos que frenen o eliminen el efecto nocivo de los AGEs, habiéndose publicado 4.487 artículos relacionados con ese tema en los últimos 10 años y solo 2.663 desde 1946 hasta el 2011. Este incremento en el número de investigaciones que se están desarrollando muestra que cuanto más se está averiguando de sus potenciales efectos más interés se está generando por conocer más en profundidad su naturaleza y sus efectos en el organismo y en las estructuras oculares.

6. Conclusiones

1. Los AGEs pueden ser producidos por diferentes vías, dando lugar a muchos productos diferentes, siendo esta heterogeneidad la que ha dificultado su investigación y provocado que todavía se desconozcan muchos aspectos de estas moléculas. En cuanto a los AGEs exógenos, hay suficientes indicios sobre su papel perjudicial para el organismo, lo cual apunta a los beneficios de llevar una dieta baja en AGEs para evitar sus efectos nocivos.
2. El metabolismo cuenta con sus propios mecanismos para evitar los efectos nocivos de los AGEs, pero en determinadas circunstancias estos se ven afectados y se vuelven incapaces de inhibir sus efectos.
3. La presencia de acúmulos de los AGEs y los ALEs y la expresión de sus receptores en el envejecimiento y en el desarrollo de numerosas patologías sistémicas muestran la importancia fisiopatológica de estas moléculas. Destaca el papel que juegan en la diabetes, enfermedad que afecta a una gran parte de la población y responsable de un gran gasto económico para los diferentes sistemas sanitarios. Todo esto hace importante que se investigue más sobre el papel de los AGEs y los ALEs.
4. Las estructuras oculares también se ven afectadas por la acumulación de los AGEs, lo que provoca efectos nocivos y contribuye al desarrollo de patología que puede poner en riesgo la visión de los pacientes. La necesidad de transparencia de ciertas estructuras oculares junto con las elevadas necesidades metabólicas de otras hace que el ojo sea un blanco fácil para las modificaciones que los AGEs y los ALEs provocan.
5. A pesar de su heterogeneidad es importante continuar con la investigación sobre los posibles tratamientos para frenar los efectos de los AGEs y los ALEs, lo que podría proporcionar un mayor entendimiento del proceso del envejecimiento y de los cambios patológico asociados, junto con posibles maneras de evitar o retrasar la aparición de patología asociadas a los AGEs y los ALEs. Hasta ahora la manera más efectiva para evitar sus efectos nocivos parece ser evitar o reducir el consumo de productos ricos en AGEs, para reducir así su acumulación excesiva en el organismo.

7. Bibliografía

1. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):129-46. doi: 10.1007/s001250051591. Erratum in: *Diabetologia* 2002 Feb;45(2):293.
2. Thorpe, S., Baynes, J. Maillard reaction products in tissue proteins: New products and new perspectives. *Amino Acids* 25, 275–281 (2003). [doi.org:10.1007/s00726-003-0017-9](https://doi.org/10.1007/s00726-003-0017-9)
3. Qinghe Song, Junjun Liu, Liyuan Dong, Xiaolei Wang, Xiandang Zhang. Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 140,2021,111750, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111750.
4. Bengmark, Stig & Gil, Ángel. (2007). Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. *Nutrición Hospitalaria*. 22. 625-640.
5. Mastrocola, R.; Collotta, D.; Gaudio, G.; Le Berre, M.; Cento, A.S.; Ferreira Alves, G.; Chiazza, F.; Verta, R.; Bertocchi, I.; Manig, F.; Hellwig, M.; Fava, F.; Cifani, C.; Aragno, M.; Henle, T.; Joshi, L.; Tuohy, K.; Collino, M. Effects of Exogenous Dietary Advanced Glycation End Products on the Cross-Talk Mechanisms Linking Microbiota to Metabolic Inflammation. *Nutrients* 2020, 12, 2497. [doi: 10.3390/nu12092497](https://doi.org/10.3390/nu12092497)
6. Takeuchi M, Takino J, Yamagishi S. Involvement of TAGE-RAGE System in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol*. 2010;2010:170393. doi: 10.1155/2010/170393.
7. Jyotiska Chaudhuri, Yasmin Bains, Sanjib Guha, Arnold Kahn, David Hall, Neelanjan Bose, Alejandro Gugliucci, Pankaj Kapahi, The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality, *Cell Metabolism*, Volume 28, Issue 3,2018,Pages 337-352
8. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients*. 2010; 2(12):1247-1265. Doi: 10.3390/nu2121247
9. Stylianou A, Kandarakis, Christina Piperi, Fotis Topouzis, Athanasios G. Papavassiliou, Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases, *Progress in Retinal and Eye Research*, Volume 42,2014,Pages 85-102. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.05.002.
10. Shi L, Yu X, Yang H, Wu X (2013) Advanced Glycation End Products Induce Human Corneal Epithelial Cells Apoptosis through Generation of Reactive Oxygen Species and Activation of JNK and p38 MAPK Pathways. *PLoS ONE* 8(6): e66781. [doi.org: 10.1371/journal.pone.0066781](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066781)
11. Kaji Y, Oshika T, Amano S, Okamoto F, Koito W, Horiuchi S. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products in pinguecula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Jan;244(1):104-8. doi: 10.1007/s00417-005-0047-y.
12. Alves, M., Calegari, V.C., Cunha, D.A. *et al*. Increased expression of advanced glycation end-products and their receptor, and activation of nuclear factor

- kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats. *Diabetologia* **48**, 2675–2681 (2005).
Doi:10.1007/s00125-005-0010-9
13. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014 Feb;18(1):1-14. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
 14. Sandip K. Nandi, Johanna Rankenberg, Marcus A. Glomb, Ram H. Nagaraj, Transient elevation of temperature promotes cross-linking of α -crystallin-client proteins through formation of advanced glycation endproducts: A potential role in presbyopia and cataracts, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Volume 533, Issue 4, 2020, Pages 1352-1358, doi.org: 10.1016/j.bbrc.2020.10.018.
 15. Xu J, Chen LJ, Yu J, Wang HJ, Zhang F, Liu Q, Wu J. Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(2):705-717. doi: 10.1159/000491897.
 16. Yuko Yamada, Kazuko Ishibashi, Kazuki Ishibashi, Imran A Bhutto, Jane Tian, Gerard A. Luty, James T. Handa, The expression of advanced glycation endproduct receptors in rpe cells associated with basal deposits in human maculas, *Experimental Eye Research*, Volume 82, Issue 5, 2006, Pages 840-848, doi: 10.1016/j.exer.2005.10.005.
 17. Glenn, J.V., Beattie, J.R., Barrett, L., Frizzell, N., Thorpe, S.R., Boulton, M.E., McGarvey, J.J. and Stitt, A.W. (2007), Confocal Raman microscopy can quantify advanced glycation end product (AGE) modifications in Bruch's membrane leading to accurate, nondestructive prediction of ocular aging. *The FASEB Journal*, 21: 3542-3552. doi: [10.1096/fj.06-7896com](https://doi.org/10.1096/fj.06-7896com)
 18. Gülgün Tezel, Cheng Luo, Xiangjun Yang; Accelerated Aging in Glaucoma: Immunohistochemical Assessment of Advanced Glycation End Products in the Human Retina and Optic Nerve Head. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(3):1201-1211. doi: [10.1167/iovs.06-0737](https://doi.org/10.1167/iovs.06-0737).

Anexo I

Abreviaturas

AGEs: Productos de glicación avanzados

ALEs: Productos de lipoxidación avanzados

HbA1: Hemoglobina glicosilada

CEL: Carboxietil-lisina

CML: Carboximetil-lisina

MDA: Malondialdehido

GLUT4: Transportador de glucosa 4

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

MGH-1: Metilglioxal hidroimidazolona

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

HIF-1: Factor inducible por hipoxia

MAPK: Proteína quinasa activada por mitógeno

TPL2: Progresión tumoral locus 2

ATP4: Factor de transcripción activador 4

SDF1 α : Factor 1 derivado de células estromales

PLA 2: Fosfolipasa A2

COX-2: Ciclooxygenasa 2

PG: Prostaglandina