

CONSUMO DE AGEs EN SUJETOS CON OBESIDAD VISCERAL

Alcantar Paniagua, Zulema (1), Luévano-Contreras, Claudia (2), Moreno, Evelin (2), Ramos, Andrea Susana (2)

1 [Lic. Médico cirujano, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [alcantarzulema@gmail.com]

2 [Departamento de ciencias médicas, División de ciencias de la salud, Campus León, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [c.luevanocontreras@ugto.mx]

Resumen

Antecedentes: Los productos finales de glicación avanzada (AGEs) son compuestos heterogéneos que resultan de la unión del grupo amino de macromoléculas, con un azúcar reductor; como parte normal del metabolismo y provenientes de la dieta en base a su preparación; relacionándose las dietas ricas en AGEs con enfermedades crónicas degenerativas. **Objetivo:** Comparar el consumo de AGEs, en un grupo de sujetos con sobrepeso y área grasa visceral mayor de 100cm² y sin evidencia de alguna otra comorbilidad, y evaluar su asociación con los niveles plasmáticos de marcadores de peroxidación lipídica, en comparación con un grupo con área grasa visceral menor de 100cm². **Diseño:** Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo en 63 sujetos; se les hizo valoración antropométrica, dietética (con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos) y bioquímica sanguínea (determinación de perfil lipídico y marcadores de peroxidación lipídica). **Resultados:** se obtuvo correlación positiva entre la grasa visceral con el IMC, circunferencia de cintura, niveles séricos de metilglioxal; y una relación negativa entre grasa visceral y el consumo de AGEs. **Conclusiones:** Los cambios en los AGEs dietéticos tendrán las mismas repercusiones en los índices serológicos previos, que pueden sugerirse para evaluar el consumo dietético de productos glicados.

Abstract

Background: advanced glycation end products are heterogeneous compounds that result from the union of the amino group of macromolecules with a reducing sugar; as a part of metabolism and coming from the diet based on its preparation; there are association between diets rich in AGEs with chronic degenerative diseases. **Objective:** Compare the consumption of AGEs in a group of subjects with overweight and visceral fat area greater than 100cm² and without evidence of any other comorbidity and evaluate their association with plasma levels of lipid peroxidation markers, in comparison with a group with visceral fat area less than 100cm². **Design:** An observational, cross-sectional and comparative study was conducted in 63 subjects; an anthropometric, dietary (with a food frequency questionnaire) and blood biochemistry (lipid profile and lipid peroxidation markers) were done. **Results:** positive correlation was obtained between visceral fat with BMI, waist circumference, methylglyoxal serum levels; and negative relationship between visceral fat with dietary AGEs and protein serum levels. There was a positive relationship between dAGEs and protein serum levels, total lipids, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids and total cholesterol. **Conclusions:** the changes in the dietary AGEs will have the same repercussions in the previous serological indices and this could be suggested to evaluate the dietary consumption of glycated products.

Palabras Clave

Glicación; Enfermedades; Obesidad; Peroxidación.

INTRODUCCIÓN

Los productos finales de glicación avanzada (AGEs) son compuestos heterogéneos que se forman como parte del metabolismo fisiológico y del envejecimiento normal del cuerpo o provenientes de la dieta, por múltiples mecanismos, como la autooxidación de la glucosa, la vía de los polioles y principalmente la reacción de Maillard. Esta última, descubierta en 1912 por el químico francés Louis Camille Maillard, se desarrolla en tres fases, que inician cuando el grupo amino de una biomolécula reacciona de forma no enzimática con un azúcar reductor (glucosa o fructosa), lo que lleva, en un lapso de horas o días, a la formación de las bases de Schiff, que a su vez, en días o semanas llevará a la síntesis de compuestos más estables, los productos Amadori (Cetoamina o fructosamina), que, a través de subsecuentes reordenamientos químicos complejos (oxidaciones, reducciones e hidrataciones), llevarán, en meses y de forma irreversible, a la formación de AGEs. [1,2]

Además de la síntesis endógena de AGEs [3] también el tabaquismo y todos los alimentos aportan ciertas cantidades de estos, especialmente los ricos en proteína y grasa, con base en la forma de preparación, temperatura y tiempo de cocción. Una tercera parte de los AGEs absorbidos de la dieta es excretado por la orina y se cree que el resto permanece en el cuerpo y se acumula en los tejidos, aumentando los niveles circulantes de estas moléculas, las cuales al unirse al receptor de AGEs (RAGE) o de forma independiente, aumentan las citocinas proinflamatorias y marcadores de oxidación generando daño endotelial, resistencia a la insulina [1] y una gran gama de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, artritis, cáncer y enfermedad de Alzheimer. [2] Los productos de glicación más estudiados son la Nε-carboximetil-lisina (CML) y metil-glioxal (MG), utilizados para la cuantificación de AGEs in vivo [4], correlacionándose el mayor consumo dietético de AGEs ($\geq 15,000$ KU AGEs/día) con los altos niveles séricos de CML y MG y algunos marcadores inflamatorios como la Proteína C reactiva de alta especificidad y marcadores de riesgo cardiovascular como la presión arterial elevada, en contraste con sujetos con dietas bajas en AGEs ($< 15,000$ KU AGEs/día). [5] Por ello, las dietas con menor contenido en productos de glicación se sugieren, como tratamiento no farmacológico, en pacientes con alteraciones metabólicas. [6]

Las diferentes formas de preparación de los alimentos, principalmente las que incluyen altas temperaturas y baja humedad, por ejemplo, freír, asar y rostizar, aceleran la formación de AGEs de los mismos; para ello, se han creado bases de datos del contenido de AGEs de los alimentos, en promedio, más consumidos; como es la base de J. Uribarri et al. realizada con más de 500 alimentos consumidos por una población multiétnica en el noreste de Manhattan, Nueva York. Donde, además, se consideraron los AGEs aportados por la porción usualmente consumida de alimentos en su forma cruda y preparada; sugiriendo mejorar la alimentación, a través de un menor tiempo de cocción, con un ambiente más ácido, húmedo y de menor temperatura, más el consumo de alimentos con menor aporte de AGEs como pescado, legumbres, vegetales, frutas, granos integrales y leche. [7]

Para cuantificar los AGEs consumidos, se utilizan los Cuestionarios de Frecuencia de Alimentos (CFA) que son herramientas de evaluación dietética que permiten un análisis más detallado de lo que se ha consumido durante un periodo de tiempo (dependiendo de los objetivos del estudio) [8]; estos cuestionarios están conformados por tres partes: la selección de los alimentos, en promedio, más consumidos, el peso y porción de cada uno de ellos y la frecuencia de la ingesta alimentaria; estos métodos disminuyen el grado de cooperación de los pacientes, su aplicación es de bajo costo y requieren menor tiempo de análisis, comparada con otras técnicas [9].

El objetivo fue comparar el consumo de AGEs, en un grupo de sujetos con sobrepeso y área grasa visceral mayor de 100cm^2 y sin evidencia de alguna otra comorbilidad, y evaluar su asociación con los niveles plasmáticos de marcadores de peroxidación lipídica, en comparación con un grupo con área grasa visceral menor de 100cm^2 .

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes: Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo en 63 sujetos adultos con sobrepeso y área grasa visceral mayor y menor que 100 cm² en el departamento de ciencias médicas de la Universidad de Guanajuato, campus León. Los criterios de inclusión fueron sujetos de ambos géneros entre 20-40 años; con sobrepeso: IMC= 25-29.9; clínicamente sanos y con bajo consumo de alcohol (<40g/día en hombres y <20g/día en mujeres). Se tomó peso y talla de los participantes, para calcular su IMC, el cual deberá indicar sobrepeso (25-29.9 Kg/m²) según la OMS.

La circunferencia de cintura se midió con el sujeto de pie y los brazos a los costados, con una cinta métrica marca Lufkin, entre el reborde costal y la cresta iliaca, luego de una espiración normal del paciente. Posteriormente, se evaluó la composición corporal con el equipo de bioimpedancia eléctrica que medirá el área grasa visceral de cada sujeto.

Análisis dietético: para la evaluación dietética se aplicó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, con 11 grupos: frutas, verduras, leguminosas, grasas, lácteos, huevo, carne y pescados, cereales, repostería y botana, misceláneos, alimentos preparados y bebidas con los que se evaluó el consumo promedio de Kílocalorías, macronutrientes y micronutrientes.

Análisis bioquímico: Con previo ayuno de 10-12 hrs se tomaron muestras de sangre venosa para determinar glucosa, perfil de lípidos (C-LDL, C-HDL, triglicéridos y colesterol total), marcadores de peroxidación lipídica: glioxal y metilglioxal (por cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia (HPLC)) e insulina. Con estos valores se calculará el índice HOMA-IR para evaluar los cambios referentes a la sensibilidad a la insulina.

Análisis estadístico: Se utilizó la prueba t para muestras independientes, para evaluar las diferencias en la media de las variables tomadas en cuenta en ambos grupos. La correlación entre los parámetros clínicos y serológicos se determinó con el análisis de correlación de Pearson. El valor de P menor o igual a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo. Los datos son reportados como media \pm desviación estándar.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La población estudiada fue de 63 participantes, divididos en dos grupos, uno con sobrepeso y obesidad central (área grasa visceral mayor o igual que 100cm² (n=30)) y otro con sobrepeso y sin obesidad central (área grasa visceral menor de 100cm² (n=33)), ambos sin alguna otra comorbilidad.

En la tabla 1 se presentan las características clínicas y bioquímicas de los participantes. Ambos grupos fueron similares en la edad. En comparación con el grupo control, el de mayor área grasa visceral reportó valores más altos en el IMC, circunferencia de cintura, masa grasa corporal, porcentaje de grasa, triglicéridos y metilglioxal los cuales fueron estadísticamente significativos, (Tabla 1). En contraste con el grupo de mayor área grasa visceral, el de menor, reportó mayor consumo de AGEs (dAGEs) y mayor consumo de proteínas (Tabla 1).

Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación entre parámetros clínicos y bioquímicos, encontrándose una correlación significativa positiva entre la grasa visceral con el IMC, la circunferencia de cintura, los niveles séricos de metilglioxal; y una relación significativa negativa entre la grasa visceral y el consumo de AGEs y proteínas séricas (Tabla 2). Así mismo, hubo relación significativa positiva entre dAGEs y el consumo de proteínas, lípidos totales, ácidos grasos saturados, ácidos grasos poliinsaturados y colesterol total (Tabla 2). Lo que nos indica que, las variaciones en la grasa visceral serán directamente proporcionales con las variaciones en el IMC, la circunferencia de cintura y niveles séricos de metilglioxal; a diferencia de la relación inversa que ocurrirá con el consumo de AGEs y niveles séricos de proteínas; coincidiendo con reportes previos, donde la grasa visceral se relaciona positivamente con el IMC o la circunferencia de cintura, los cuales, son características clave del síndrome metabólico [10].

Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas y dietéticas en los grupos

Características clínicas	Área grasa visceral mayor o igual a 100cm ² (n=30)	Área grasa visceral menor de 100cm ² (n=33)	P
Edad (años)	31.1±5.02	29.52±5.12	0.22
IMC (Kg/m ²)	27.61±1.26	26.27±1.00	0.00
Circunferencia cintura (cm)	96.87±7.14	88.95±7.23	0.00
Masa grasa corporal (Kg)	24.64±2.86	18.61±3.35	0.00
Porcentaje de grasa (%)	32.82±4.60	25.31±5.78	0.00
Grasa visceral (Kg)	114.67±11.02	84.21±11.70	0.00
Triglicéridos (mg/dl)	165.97±87.30	120.79±63.69	0.021
Metilglioxal	1.61±1.07	0.69±0.52	0.00
Consumo calórico (Kcal)	2364.85±921.67	2751.68±1180.19	0.15
dAGEs	10486.17±4768.06	15116.13±8437.27	0.009
Proteínas (g)	88.41±37.40	114.05±53.82	0.031
Lípidos totales (g)	88.29±37.65	109.22±58.63	0.10
Hidratos de carbono (g)	301.42±126.72	329.48±149.42	0.42

Los datos son presentados como media ± desviación estándar. IMC= Índice de masa corporal; dAGEs= Productos de glicación avanzada consumidos. Se uso la prueba t para muestras independientes para las comparaciones entre los grupos.

Tabla 2. Coeficientes de correlación para las asociaciones entre parámetros clínicos y bioquímicos.

Índice	Grasa visceral		dAGEs	
	r	P	r	P
IMC (Kg/m ²)	0.55	0.00	-0.14	0.25
Circunferencia de cintura (cm)	0.55	0.00	-0.03	0.78
Metilglioxal	0.39	0.001	-0.24	0.053
dAGEs	-0.35	0.004	1	
Proteínas (g)	-0.27	0.02	0.87	0.00
Lípidos totales (g)	-0.20	0.10	0.77	0.00
Ácidos grasos saturados (g)	-0.16	0.18	0.78	0.00
Ácidos grasos poliinsaturados (g)	-0.18	0.14	0.43	0.00
Colesterol (mg)	-0.20	0.11	0.66	0.00

Los coeficientes de correlación fueron determinados usando el coeficiente de correlación de Pearson.

Respecto a la relación de los dAGEs con los marcadores de peroxidación, en este estudio se encontró una relación marginal -0.24, p=0.053 con el metilglioxal, un marcador de peroxidación lipídica, en estudios previamente mencionados [5], sí se ha reportado correlación significativa. Cabe mencionar, que la relación reportada entre los dAGEs y la grasa visceral fue inversa, esto es que los cambios en esta última se verán reflejados de manera opuesta en el consumo de dAGEs.

CONCLUSIONES

En este estudio, calculamos el consumo dietético de AGEs en sujetos con sobrepeso y área grasa visceral mayor de 100cm² y sin evidencia de alguna otra comorbilidad. Se encontró mayor consumo de dAGEs y proteínas en los grupos de menor área de grasa visceral. Además, se encontró que tener mayor área de grasa visceral, está relacionada con peores parámetros antropométricos y bioquímicos, haciendo importante el control de peso para prevenir enfermedades como el síndrome metabólico.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la Dra. Luévano por el diseño y coordinación del trabajo de investigación, por su enseñanza, disponibilidad y paciencia a lo largo de todo el verano de investigación; gracias a la L. N. Evelyn Moreno y L. N. Andrea Ramos por su apoyo en la metodología del proyecto y su compañerismo.

REFERENCIAS

1. Luévano-Contreras, C., Gómez-Ojeda, A., & Garay-Sevilla, M. E. (2017). Elaboración de dietas bajas en productos finales de glicación avanzada. revista de la asociación latinoamericana de diabetes. 2017; 7:57-65.
2. Luevano-Contreras, C., & Chapman-Novakofski, K. (2010). Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*, 2(12), 1247-1265.
3. López-Díez, R., Shekhtman, A., Ramasamy, R., & Schmidt, A. M. (2016). Cellular mechanisms and consequences of glycation in atherosclerosis and obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1862(12), 2244-2252.
4. Okura, T., Ueta, E., Nakamura, R., Fujioka, Y., Sumi, K., Matsumoto, K., ... & Mihara, H. (2017). High Serum Advanced Glycation End Products Are Associated with Decreased Insulin Secretion in Patients with Type 2 Diabetes: A Brief Report. *Journal of diabetes research*, 2017, 7.
5. Di Pino, A., Currenti, W., Urbano, F., Scicali, R., Piro, S., Purrello, F., & Rabuazzo, A. M. (2017). High intake of dietary advanced glycation end-products is associated with increased arterial stiffness and inflammation in subjects with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(11), 978-984.
6. Chilelli, N. C., Cremasco, D., Cosma, C., Ragazzi, E., Pesenti, F. F., Bonfante, L., & Lapolla, A. (2016). Effectiveness of a diet with low advanced glycation end products, in improving glycooxidation and lipid peroxidation: A long-term investigation in patients with chronic renal failure. *Endocrine*, 54(2), 552-555.
7. Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., ... & Vlassara, H. (2010). Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6), 911-916.
8. Moron, C., Zacarias, I., & Pablo, S. D. (1997). Producción y manejo de datos de composición química de alimentos en nutrición. In *Produccion y manejo de datos de composicion quimica de alimentos en nutricion*. FAO. Direccion de Alimentacion y Nutrición; 1997. 356p. ilus. recuperado de <http://www.fao.org/docrep/010/ah833s/AH833S11.htm> el 12 de julio del 2018.
9. Ramos, A. S., Luévano-Contreras, C. (2017). tesis: Diseño y validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos para la estimación del consumo de productos finales de glicación avanzada. 12-25.
10. Uribarri, J., Cai, W., Woodward, M., Tripp, E., Goldberg, L., Pyzik, R., ... & Fayad, Z. A. (2015). Elevated serum advanced glycation endproducts in obese indicate risk for the metabolic syndrome: a link between healthy and unhealthy obesity?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(5), 1957-1966.