

Receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE) como biomarcador de la obesidad infantil

Mariela Vega-Cárdenas¹, Diana Patricia Portales-Pérez², Juan Manuel Vargas-Morales², Celia Aradillas-García^{1*}

¹Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y Tecnología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí;

²Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

ABSTRACT

Receptor for advanced glycation end products (RAGE) as a childhood obesity biomarker

Introduction. Hyperglycemia and hyperlipidemia contribute to the endogenous formation of advanced glycation end products (AGEs), and diet constitutes one of the exogenous sources. The binding of AGEs to receptor for glycation end products (RAGE) induces signaling pathways that activate the transcription of inflammatory and oxidative stress markers. Soluble RAGE (sRAGE) levels have been proposed as a biomarker in inflammatory diseases. Several studies describe the role of RAGE in obesity, so it has been discussed whether there is a differential pattern between children with normal weight and obesity. Several studies describe the role of RAGE in obesity, so it has been discussed whether there is a differential pattern between children with normal weight and obesity.

Aim. Describe the relationship between RAGE, its isoforms, ligands, biological functions, and comorbidities related to childhood obesity. To determine if decreased sRAGE levels represent a biomarker of childhood obesity based on the results of clinical, observational, and cross-sectional studies.

Methodology. Descriptive review of studies published in the period from 2016 to 2022 in the PubMed and Google Scholar databases using the terms “AGEs”, “RAGE”, “sRAGE”, “childhood obesity”.

Results and conclusion. A total of 141 articles related to the keywords were consulted. The elimination criteria consisted of references published before 2015, except for classic references. 63 articles from 2016 to 2022 were reviewed, six represent cross-sectional studies on sRAGE levels in the pediatric population, finding differences in the expression of RAGE according to nutritional status.

Historial del artículo

Recibido: 14 dic 2022

Aceptado: 19 may 2023

Disponible en línea: 1 sep 2023

Palabras clave

AGE, RAGE, sRAGE, obesidad infantil

Keywords

AGEs, RAGE, sRAGE, childhood obesity

Copyright © 2023 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Celia Aradillas-García, Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y Tecnología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí 78210, México.
Tel +52444)826-2300.

ORCID ID 0000-0003-3643-6992

E-mail: celia@uaslp.mx

<https://revistabiomedica.mx>.

RESUMEN

Introducción. La hiperglucemia e hiperlipidemia contribuyen a la formación endógena de productos finales de glicación avanzada (AGEs), y la dieta constituye parte de las fuentes exógenas. La unión de AGEs al receptor de los productos finales de glicación (RAGE), induce vías de señalización que culminan en la activación de factores de transcripción que promueven la expresión de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo. Los niveles de RAGE soluble (sRAGE) se han propuesto como biomarcador en enfermedades que cursan con un proceso inflamatorio. Diversos estudios describen el papel de RAGE en la obesidad, por lo que se ha discutido si existe un patrón diferencial entre niños con normo peso y obesidad.

Objetivo. Describir la relación entre RAGE, sus isoformas, ligandos, funciones biológicas, y la comorbilidad relacionada con la obesidad infantil. Determinar si los niveles disminuidos de sRAGE representan un biomarcador de la obesidad infantil con base en los resultados de estudios clínicos, observacionales y transversales.

Metodología. Revisión descriptiva de estudios publicados entre los años 2016 y 2022 en las bases de datos PubMed y Google Académico empleando los términos “AGEs”, “RAGE”, “sRAGE” y “obesidad infantil”.

Resultados y conclusiones. Fueron consultados un total de 141 artículos relacionados con las palabras clave. El criterio de eliminación consistió en referencias publicadas antes del 2015, con excepción de las referencias clásicas. Se revisaron 63 artículos de 2016 a 2022, seis representan estudios transversales sobre los niveles de sRAGE en población pediátrica, encontrando diferencias en la expresión de RAGE de acuerdo con el estado nutricional.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia mundial de obesidad en niños se ha duplicado desde 1980 (1). El incremento en las tasas de obesidad sigue un ritmo más acelerado en la población infantil, donde contribuyen los patrones de alimentación, el desarrollo urbano y los hábitos del estilo de vida (2). La obesidad infantil es resultado de relaciones complejas entre factores genéticos, socioeconómicos y culturales (3). De acuerdo con el patrón de referencia de la Organización Mundial

de la Salud, se clasifica con obesidad a los escolares (de 5 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 19 años) con puntajes Z para el índice de masa corporal (IMC) de + 2 desviaciones estándar (DE) y con puntajes Z superiores a +1 y hasta +2 DE para sobrepeso (4).

La obesidad infantil constituye un problema de salud preocupante debido a las complicaciones inmediatas y a largo plazo. Por otro lado, la comorbilidad asociada afecta los sistemas endocrino, gastrointestinal, cardiovascular y musculoesquelético (5). Niños y adolescentes con obesidad presentan un alto riesgo de desarrollar dislipidemia, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (6); y la severidad de dichos trastornos aumenta con el grado de obesidad (7).

La obesidad se ha asociado con un estado de inflamación sistémica de bajo grado caracterizado por un aumento de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (EO), tanto a nivel local como sistémico. La expansión del tejido adiposo (TA) contribuye al desarrollo de resistencia a la acción de la insulina (8-11). Además, las especies reactivas de oxígeno son factores asociados a la hipertrofia e hiperplasia del TA contribuyendo de forma relevante en el desarrollo de hiperglucemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) (12, 13).

El EO induce reacciones de peroxidación lipídica y glucoxidación, que conducen a la formación de compuestos altamente reactivos provocando modificaciones covalentes (11). En este sentido, se ha relacionado la generación de EO con la acumulación de los productos finales de glicación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés advanced glycation end products).

Los AGEs son un grupo heterogéneo de moléculas que se originan de la reacción espontánea entre los azúcares reductores y los grupos amino libres en los aminoácidos e inducen efectos adversos en el organismo a través de mecanismos mediados por receptores (12, 13). Los AGEs actúan como ligandos del receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) induciendo diversas vías de señalización, entre ellas las mediadas por la familia de proteínas cinasas activadas por

mitógenos (MAP-quinasas) que culminan en la expresión de mediadores inflamatorios como: endotelina-1, molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), interleucina (IL)-1 α , IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (14, 15) y que, por medio de la vía de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa promueve la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) promoviendo daño endotelial y resistencia a la insulina (16, 17). El RAGE soluble (sRAGE) actúa como un inhibidor competitivo del RAGE unido a membrana contrarrestando los efectos negativos de la interacción AGE-RAGE (12). Se ha sugerido que los niveles disminuidos de sRAGE representan marcador de estados patológicos (18).

Se realizó una búsqueda de información en PubMed y Google Académico con el objetivo de abordar los conceptos relacionados al receptor RAGE; isoformas, ligandos, funciones biológicas y la comorbilidad relacionada con la obesidad infantil. Se utilizó la estrategia de búsqueda: “Advanced glycation end products”, “Receptor for advanced glycation end products” y “Soluble receptor for advanced glycation end products” y “childhood obesity”. Se seleccionaron todos los estudios correspondientes a revisión, artículo clásico, estudio observacional y ensayo clínico disponibles en inglés o español. Se consideraron como criterios de exclusión referencias publicadas antes del 2015 y la ausencia de versión digital del artículo. Se identificaron 141 artículos, de estos, 64 cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 44 artículos por ser publicaciones previas a 2016 y que no representaban una referencia clásica de la línea de investigación (obesidad, obesidad infantil o algún miembro del eje AGE-RAGE), 10 por no encontrarse en línea y 23 más al retirarse los duplicados. En la tabla, se presentan los datos más sobresalientes de las seis publicaciones correspondientes a estudios transversales en niños y adolescentes.

En resumen, la acumulación de AGEs favorece un aumento en la expresión de RAGE y una disminución de los niveles sRAGE lo cual conduce a la activación de las vías de generación de EO e inflamación, procesos que se encuentran involucrados en la

patogénesis de numerosas alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad (Figura 1).

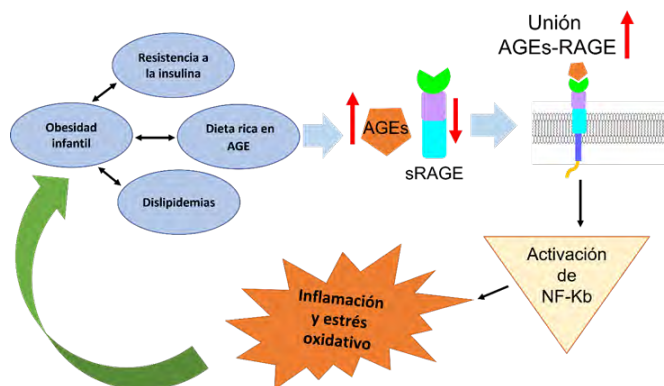


Figura 1. Patogénesis de numerosas alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad

Acumulación de AGEs

La reacción de Maillard (RM) involucra la reacción no enzimática entre el grupo carbonilo en azúcares reductores y el grupo amino en proteínas (19). Las biomoléculas del organismo pueden reaccionar con el conjunto de productos de Maillard donde la glicación de las proteínas induce la acumulación de AGEs en el organismo (20). La RM tiene como producto compuestos inestables y reversibles denominados bases de Schiff (resultado de reacciones de condensación entre el grupo -CO- electrofílico de un azúcar reductor con grupos amino libres), compuestos más estables denominados productos de Amadori y, compuestos irreversibles tardíos; los AGEs (21). Los AGEs mejor caracterizados son carboximetil-lisina (CML), carboxi-etil-lisina (CEL), metil-glioxal (MG), pirralina (AGE no fluorescente), pentosidina y dímero de metilglioxal-lisina (MOHO) (20). Las modificaciones químicas derivadas de la glicación inducen la citotoxicidad mediada por estrés oxidativo con la consecuente activación factores de transcripción y producción de mediadores proinflamatorios como citoquinas y proteínas de fase aguda (20). Además, se ha determinado que condiciones de hiperglucemia e hiperlipidemia se caracterizan por un desequilibrio

de AGE endógenos y exógenos (22). Las fuentes exógenas de AGEs se derivan principalmente de la alimentación. La tasa de formación de AGEs dietarios puede incrementarse por factores como la elevada temperatura aplicada por tiempo prolongado, baja humedad, pH alcalino y presencia de metales traza en el alimento (13).

RAGE, estructura e isoformas.

Los AGEs muestran afinidad para diversos receptores entre ellos, el receptor RAGE (23). RAGE es una proteína transmembrana perteneciente al grupo de receptores de superficie celular de la superfamilia de las inmunoglobulinas codificada por el gen *AGER* (Chr6p21.32). Se encuentra en el locus del complejo mayor de histocompatibilidad entre los genes de clase II y III (24). Se han descrito variantes de transcritos derivados del empalme alternativo que codifican para diferentes isoformas, así como variantes que no codifican para proteínas. La variante predominante corresponde al transcrito NM_001136 (25). Además, *AGER* es altamente polimórfico, donde diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) han sido implicados en estados patológicos, siendo Gly82Ser (rs2070600), el SNP más descrito dentro del gen *AGER* (26).

La estructura de RAGE consiste en tres principales dominios conservados: la región N-terminal extracelular dividida en dominio variable V y dos dominios constantes similares a inmunoglobulina, el dominio transmembranal y la región citoplasmática en la región C-terminal. La región N-terminal es importante en la unión a ligando, mientras que la región citosólica es crítica para la señalización intracelular inducida por RAGE (27). Se han identificado diversas isoformas de RAGE: RAGE completo, cRAGE, y esRAGE, formadas a través de empalmes alternativos de ARN (28). RAGE de longitud completa unido a la membrana (fl-RAGE), RAGE dominante negativo (DN-RAGE), RAGE-N truncado, y el RAGE-C truncado

también denominado RAGE soluble (sRAGE) el cual carece de un dominio transmembranal e incluye la isoforma RAGE soluble desprendido de ectodominio (ecRAGE), derivado de la acción de metaloproteasas. RAGE de longitud completa constituye la forma activa para realizar la transducción de señal intracelular. En el caso de las isoformas DN-RAGE y RAGE-N se han relacionado también con la señalización que favorece procesos patológicos (29). Por otro lado, la forma que carece de la cola citosólica, pero permanece incrustada en la membrana donde se une a los AGEs (C-terminal) funciona como un RAGE dominante-negativo. Incapaz de transducir una señal celular en la unión del ligando (16, 30, 31). Las formas secretadas de RAGE no inducen la activación de vías relacionadas a la unión con ligando, debido a que carecen de los dominios transmembranal y citoplasmático, siendo denominados inhibidores competitivos de la unión de AGE con RAGE, contrarrestando su acción deletérea (29).

Bajo condiciones fisiológicas, RAGE se expresa en tejido muscular, endotelial, corazón y pulmón. Presenta expresión disminuida en neuronas, tejido adiposo, células musculares, monocitos y macrófagos (32, 33). En el curso de enfermedades crónicas inflamatorias, se presenta expresión aumentada de RAGE (27), lo cual ha determinado su papel como un mediador clave de diversos procesos patológicos a través de la activación de múltiples cascadas de señalización celular que incluyen a la familia de (MAP-cinasas) [cinasa regulada por señal extracelular (ERK) 1/2, p38, SAPK / Janus cinasa (JNK)], Activador de transcripción 3 (STAT3), vía Akt y Rho GTPasa (Rac1, Cdc42). Estas vías inician la activación de factores de transcripción (NF- κ B, EGR-1 y SP-1), que dan como resultado la expresión de moduladores proinflamatorios (IL-6, TNF- α), factores proangiogénicos (VCAM1, VEGF-A) y otros mediadores inflamatorios (Figura 2) (14, 34).

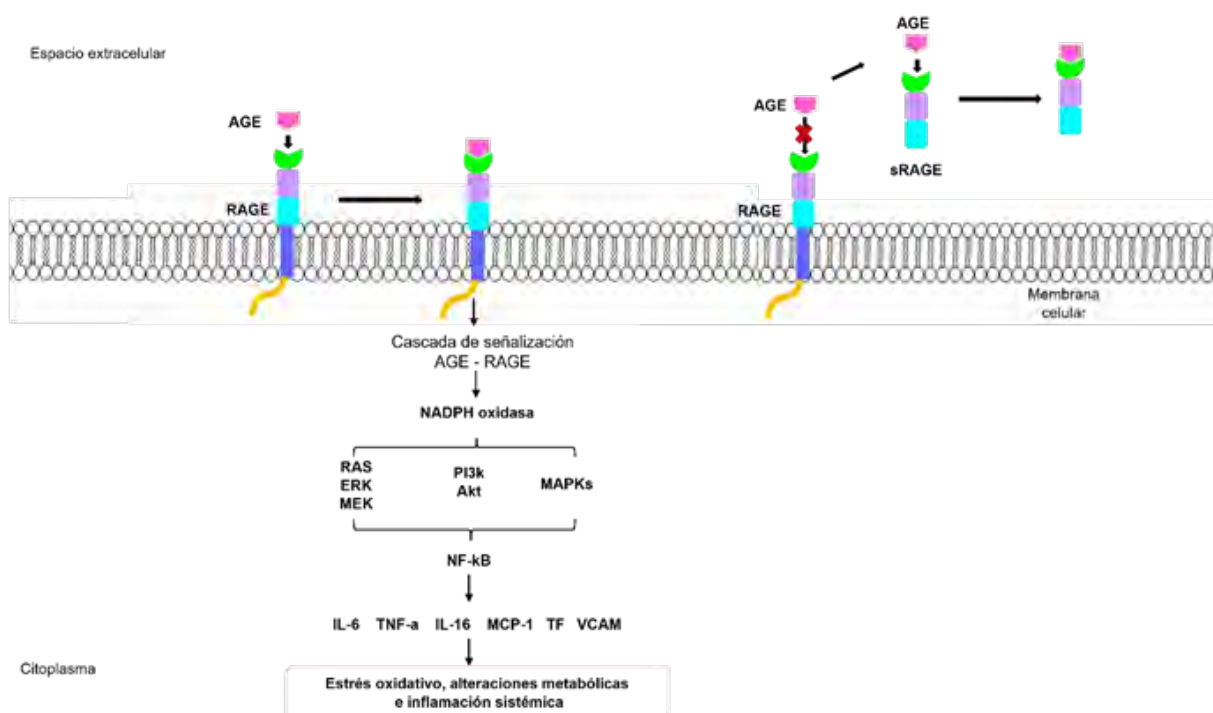


Figura 2. RAGE y su papel como un mediador clave de diversos procesos patológicos a través de la activación de múltiples cascadas de señalización celular

RAGE, sRAGE y su relación con la obesidad

La acción de RAGE en el organismo se encuentra parcialmente mediada por la activación de sus ligandos. Por lo que se ha sugerido al eje AGE-RAGE como un mecanismo que contribuye a las alteraciones metabólicas asociadas a la adiposidad (33, 35, 36). El TA en la obesidad presenta niveles aumentados de mediadores inflamatorios como TNF α , IL-1, IL-6, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), infiltración de células inmunes y alteración en la producción de adipocinas; lo que favorece el proceso inflamatorio y resistencia a la insulina (RI) (37, 38), que se ha relacionado el papel de RAGE (39). Comparado con sujetos normo peso, existe una acumulación de CML-AGE y niveles aumentados de RAGE en TA (40).

Se desconoce el papel preciso de RAGE en el TA. Dentro de los mecanismos propuestos, se ha relacionado la expresión RAGE con el proceso de hipertrofia (41) y la inducción de la activación de macrófagos (23). Por otro lado, la inhibición de RAGE en TA protege del desarrollo de obesidad

y RI, a través de la activación de mecanismos termogénicos en modelo murino (41). Además de la medición de la expresión de RAGE, el receptor puede ser monitoreado en circulación como sRAGE. Se ha sugerido que cumple una función protectora al unirse a sus ligandos, bloqueando la interacción con RAGE unido a la membrana (18). Estudios en modelos animales de obesidad han mostrado a sRAGE como blanco terapéutico para las alteraciones metabólicas y cardiovasculares (42, 43).

Por otro lado, se ha reportado que individuos con enfermedades que cursan con un proceso inflamatorio presentan niveles disminuidos del receptor soluble (44-48), lo que respalda aún más la teoría sobre la acción antiinflamatoria del mismo. En contexto de obesidad los niveles plasmáticos del receptor se encuentran disminuidos en individuos con prediabetes, mostrando una asociación con el IMC (49-51). También se ha demostrado que los niveles de sRAGE correlacionan inversamente con marcadores de estrés oxidativo en enfermedad cardiovascular (52) y en DM Tipo 2 (53). Además,

se ha comprobado que la pérdida de peso favorece el aumento de los niveles de las isoformas solubles (54, 49). Esta disminución de los niveles de sRAGE también se presenta en obesidad infantil (55), lo cual sugiere que el receptor podría considerarse un biomarcador en edades tempranas.

Tabla. Estudios que exploran la asociación entre los niveles de RAGE, sus isoformas y los parámetros relacionados con obesidad en población pediátrica.

Referencia	Autor(es)	Edad	Tipo de estudio	Resultado principal
55	Corica D	Niños y adolescentes de 5 a 19 años	Transversal, dos grupos: N: IMC normal OB: obesidad y/o sobrepeso	Grupo OB menor sRAGE y colesterol-HDL. Los niveles de sRAGE se relacionan con IMC.
58	Rodríguez-Mortera R	Adolescentes de 15 a 19 años.	Transversal, dos grupos: N: IMC normal OB: obesidad	Grupo OB menor sRAGE. Los niveles de sRAGE se relacionan con índice aterogénico y daño vascular.
59	Rowisha M	Adolescentes de 12 a 15 años	Transversal, dos grupos: N: IMC normal OB: obesidad	Grupo OB menor sRAGE y mayor índice de resistencia a la insulina. El alelo S en el gen RAGE se detecta con mayor frecuencia en la obesidad.
60	García-Salido A	Niños y adolescentes de 4 a 17 años	Observacional y descriptivo.	Correlación negativa entre sRAGE y la intensidad media de fluorescencia de RAGE en linfocitos aislados.
62	Garay-Sevilla ME	Adolescentes de 15 a 18 años	Transversal, dos grupos: N: IMC normal OB: obesidad	sRAGE no se asoció con IMC o marcadores de inflamación.
63	Gurecká R	Adolescentes de 12 a 19 años	Transversal, dos grupos: N: IMC normal OB: obesidad	Grupo OB menor sRAGE. No se encontró asociación entre marcadores de RCM y sRAGE

La obesidad infantil y la comorbilidad como dislipidemias, DM tipo 2, esteatosis hepática y apnea obstructiva se encuentran relacionadas con riesgo cardio metabólico (RCM) incrementado. Así como los componentes del síndrome metabólico como obesidad abdominal, hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemias (colesterol anormal e hipertrigliceridemia) que en conjunto pueden incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular y DM tipo 2 (51). Los niveles circulantes de sRAGE se encuentran asociados a IMC, circunferencia de cintura, presión arterial, triglicéridos (TG), glucosa en ayunas e índice de resistencia a la insulina en obesidad infantil (55).

Se ha reportado que en niños y adolescentes con obesidad los niveles de AGEs como CML se relacionan inversamente con la adiposidad y marcadores de inflamación como IL-6, TNF α y VCAM-1 (56, 57). Así, con la medición de ambos parámetros -AGEs y RAGE- se puede establecer un marcador confiable del estado de oxidación. En este sentido se ha reportado que la razón AGE/sRAGE es significativamente mayor en niños con sobrepeso y obesidad (55). Rodríguez-Mortera y colaboradores reportaron que los niveles de AGEs totales y dietarios (dAGEs) se encuentran aumentados en adolescentes con obesidad, además de niveles disminuidos de sRAGE, lo cual se relaciona con marcadores de daño vascular (58). Otro estudio en

población adolescente reveló que los individuos con obesidad y mayor índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) mostraban sRAGE reducido (59). Lo anterior, sugiere que los niveles de sRAGE pueden reflejar un metabolismo alterado preclínico que podría conducir a complicaciones vasculares y diabetes.

En población prepuberal con obesidad, se encuentra poco descrita la participación de las formas circulantes de RAGE en el eje AGE-RAGE. Se ha sugerido el papel de sRAGE como factor protector al mostrar correlación positiva con los niveles de colesterol-HDL (55). Además, la cantidad de RAGE en linfocitos se correlaciona de forma negativa con los niveles de sRAGE en suero de menores clínicamente sanos, en ausencia de inflamación (60). La asociación negativa entre sRAGE y RAGE a nivel de ARN mensajero también se observa en adultos con obesidad (61).

Los estudios sugieren que la obesidad infantil está asociada con niveles bajos de sRAGE. Sin embargo, se han reportado resultados contradictorios; situaciones donde no se presenta un evidente grado de inflamación no hay asociación entre los niveles sRAGE y los marcadores de RCM (62, 63). Una explicación a las discrepancias en los resultados pueden ser la presencia de polimorfismos, ya que adolescentes con obesidad con genotipo SS de rs2070600, presentan mayores niveles de HOMA-IR, AGE y una disminución de sRAGE (59).

Perspectivas para la investigación como biomarcador de la obesidad infantil y del RCM

En conjunto, estos resultados identificaron la relación entre RAGE y la homeostasis energética, cabe resaltar que no se han reportado valores de referencia de los niveles de RAGE y de la isoforma sRAGE. Los estudios en población infantil destacan que la medición de los niveles de sRAGE podría proporcionar un biomarcador para rastrear la actividad de la vía AGEs-RAGE. Sin embargo, se debe manejar con precaución la consideración de que niveles aumentados sRAGE, sean un signo de salud metabólica, así como la interpretación de los valores aislados de este receptor en ausencia de la

medición de AGEs o algún otro marcador del eje AGEs-RAGE.

Es necesaria la investigación en relación con el impacto de los polimorfismos AGER en la obesidad. La combinación de la evaluación de los niveles sRAGE y los polimorfismos de AGER podría representar una herramienta clínica útil para la predicción del riesgo de enfermedades metabólicas. Finalmente, la futura investigación debería evaluar el seguimiento de los cambios en los niveles de sRAGE en diferentes etapas de la edad pediátrica y posterior a la aparición de factores de RCM con la finalidad de discernir las razones de variabilidad.

REFERENCIAS

1. Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann JH. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*. 2019 Mar; 92:147–52. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.001
2. Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, *et al*. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019 Nov; 17(1) :212. doi: 10.1186/s12916-019-1449-8
3. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, *et al*. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021 Nov; 13(11):4176. doi:10.3390/nu13114176.
4. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007 Sep; 85(9):660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497.
5. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. Vol. 8, *Frontiers in Pediatrics*. *Front Pediatr*. 2021 Jan; 12(8):581461. doi:10.3389/fped.2020.581461.
6. Caprio S, Santoro N, Weiss R. Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications. *Nat Metab*. 2020 Mar; 2(3):223-232. doi: 10.1038/s42255-020-0183-z.
7. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017 Feb; 92(2):251-265. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017.
8. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. 2018 Mar; 10(4):432. doi: 10.3390/nu10040432.
9. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in

- humans. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Mar; (3):400-18. doi: 10.1038/sj.ijo.0803177.
10. Faienza MF, Francavilla R, Goffredo R, Ventura A, Marzano F, Panzarino G, *et al*. Oxidative Stress in Obesity and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012; 78(3):158-164. doi: 10.1159/000342642
 11. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'Nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Aug; 2019:3085756. doi: 10.1155/2019/3085756.
 12. Prasad K, Mishra M. AGE-RAGE Stress, Stressors, and Antistressors in Health and Disease. *Int J Angiol*. 2018 Mar; (1):1-12. doi: 10.1155/2019/308575610.1055/s-0037-1613678.
 13. Garay-Sevilla ME, Rojas A, Portero-Otin M, Uribarri J. Dietary AGEs as Exogenous Boosters of Inflammation. *Nutr*. 2021 Aug; 13(8):2802. doi: 10.3390/nu13082802.
 14. Stern D, Du Yan S, Fang Yan S, Marie Schmidt A. Receptor for advanced glycation endproducts: A multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002 Dec; 54(12):1615-25. doi:10.1016/s0169-409x(02)00160-6.
 15. J Liu, A Lin. Wiring the cell signaling circuitry by the NF-kappa B and JNK1 crosstalk and its applications in human diseases. *Oncogene*. 2007 May; 26(22):3267-78. doi: 10.1038/sj.onc.1210417.
 16. Chen YH, Chen ZW, Li HM, Yan XF, Feng B. AGE/RAGE-Induced EMP Release via the NOX-Derived ROS Pathway. *J Diabetes Res*. 2018 Mar; 2018:6823058. doi: 10.1155/2018/6823058.
 17. Ruiz HH, Nguyen A, Wang C, He L, Li H, Hallowell P, *et al*. AGE/RAGE/DIAPH1 axis is associated with immunometabolic markers and risk of insulin resistance in subcutaneous but not omental adipose tissue in human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Sep; 45(9):2083-2094. doi:10.1038/s41366-021-00878-3.
 18. Erusalimsky JD. The use of the soluble receptor for advanced glycation-end products (sRAGE) as a potential biomarker of disease risk and adverse outcomes. *Redox Biol*. 2021 Jun; 42:101958. doi: 10.1016/j.redox.2021.101958.
 19. Henning C, Glomb MA. Pathways of the Maillard reaction under physiological conditions. *Glycoconj J*. 2016 Aug; 33(4):499-512. doi: 10.1007/s10719-016-9694-y.
 20. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Mar; (2020):3818196. doi: 10.1155/2020/3818196.
 21. Xiang J, Liu F, Wang B, Chen L, Liu W, Tan S. A literature review on maillard reaction based on milk proteins and carbohydrates in food and pharmaceutical products: Advantages, disadvantages, and avoidance strategies. *Foods*. 2021 Aug; 10(9):1998. doi: 10.3390/foods10091998.
 22. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, *et al*. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol*. 2019 Jan; 20:247-60. doi: 10.1016/j.redox.2018.09.025.
 23. Byun K, Yoo YC, Son M, Lee J, Jeong GB, Park YM, *et al*. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2017 Sep; 177:44-55. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.030.
 24. Sugaya K, Fukagawa T, Matsumoto KI, Mita K, Takahashi EI, Ando A, *et al*. Three Genes in the Human MHC Class III Region near the Junction with the Class II: Gene for Receptor of Advanced Glycosylation End Products, PBX2 Homeobox Gene and a Notch Homolog, Human Counterpart of Mouse Mammary Tumor Gene int-3. *Genomics*. 1994 Sep 15;23(2):408-19. doi: 10.1006/geno.1994.1517.
 25. Hudson BI, Carter AM, Harja E, Kalea AZ, Arriero M, Yang H, *et al*. Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *FASEB J*. 2008 May;22(5):1572-80. doi: 10.1096/fj.07-9909com.
 26. Serveaux-Dancer M, Jabaudon M, Creveaux I, Belville C, Blondonnet R, Gross C, *et al*. Pathological implications of receptor for advanced glycation end-product (AGER) gene polymorphism. *Dis Markers*. 2019 Feb ;(2019):2067353. doi: 10.1155/2019/2067353.
 27. Raucci A, Cugusi S, Antonelli A, Barabino SM, Monti L, Bierhaus A, *et al*. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *FASEB J*. 2008 Oct;22(10):3716-doi: 10.1096/fj.08-109033
 28. Park IH, Yeon SI, Youn JH, Choi JE, Sasaki N, Choi IH, *et al*. Expression of a novel secreted splice variant of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in human brain astrocytes and peripheral blood mononuclear cells. *Mol Immunol*. 2004 Mar; 40(16):1203-11. doi: 10.1016/j.molimm.2003.11.027.
 29. Bongarzone S, Savickas V, Luzi F, Gee AD. Targeting the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): A Medicinal Chemistry Perspective. *J Med Chem*. 2017 Sep ;60(17):7213-7232. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00058.
 30. Aragno M, Mastrocola R. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts:

- Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients*. 2017 Apr; 9(4):385. doi: 10.3390/nu9040385.
31. Voyer, LE, Alvarado C. Reacción de Maillard: Efectos patogénicos. *Med (Buenos Aires)*. 2019;79.2:137–43.
 32. Pratte KA, Curtis JL, Kechris K, Couper D, Cho MH, Silverman EK, *et al*. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COPD. *Respir Res*. 2021 Apr; 22(1):127. doi: org/10.1186/s12931-021-01686-z.
 33. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annu Rev Med*. 2018 Jan; 69:349-364. doi: 10.1146/annurev-med-041316-085215
 34. Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Dec; 1864(12):3631-3643. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.036.
 35. Teissier T, Boulanger É. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging. *Biogerontology*. 2019 Jun; 20(3):279-301. doi: 10.1007/s10522-019-09808-3
 36. Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced Glycation End Products: Building on the Concept of the “Common Soil” in Metabolic Disease. *Endocrinology*. 2020 Jan; 161(1):bqz006. doi:10.1210/endo/bqz006.
 37. Kawai T, Autieri M V., Scalia R. Inflammation: From Cellular Mechanisms to Immune Cell Education: Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Mar; 320(3):C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
 38. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, *et al*. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019 May; 20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
 39. Feng Z, Du Z, Shu X, Zhu L, Wu J, Gao Q, *et al*. Role of RAGE in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cell Death Discov*. 2021 Oct; 7(1):305. doi: 10.1038/s41420-021-00711-w.
 40. Egaña-Gorroño L, López-Díez R, Yepuri G, Ramirez LS, Reverdatto S, Gugger PF, *et al*. Receptor for advanced glycation end products (Rage) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: Insights from human subjects and animal models. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Mar; 7:37. doi: 10.3389/fcvm.2020.00037.
 41. Feng Z, Zhu L, Wu J. RAGE signalling in obesity and diabetes: focus on the adipose tissue macrophage. *Adipocyte*. 2020 Jan 1;9(1):563–6. doi: 10.1080/21623945.2020.1817278.
 42. Dozio E, Vianello E, Bandera F, Longhi E, Brizzola S, Nebuloni M, *et al*. Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products: A Protective Molecule against Intramyocardial Lipid Accumulation in Obese Zucker Rats? *Mediators Inflamm*. 2019 Feb; 2019:2712376. doi: 10.1155/2019/2712376.
 43. Velayoudom-Cephise FL, Cano-Sanchez M, Bercion S, Tessier F, Yu Y, Boulanger E, *et al*. Receptor for advanced glycation end products modulates oxidative stress and mitochondrial function in the soleus muscle of mice fed a high-fat diet. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020 Oct;45(10):1107-1117. doi: 10.1139/apnm-2019-0936.
 44. Aglago EK, Rinaldi S, Freisling H, Jiao L, Hughes DJ, Fedirko V, *et al*. Soluble Receptor for Advanced Glycation End-products (sRAGE) and Colorectal Cancer Risk: A Case-Control Study Nested within a European Prospective Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Jan; 30(1):182–92. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0855.
 45. Laudenslager M, Lazo M, Wang D, Selvin E, Chen PH, Pankow JS, *et al*. Association between the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and NAFLD in participants in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Dig Liver Dis*. 2021 Jul; 53(7):873-878. doi: 10.1016/j.dld.2021.02.005.
 46. Nowak A, Przywara-Chowaniec B, Damasiewicz-Bodzek A, Blachut D, Nowalany-Kozielska E, Tyrpień-Golder K. Advanced glycation end-products (Ages) and their soluble receptor (srage) in women suffering from systemic lupus erythematosus (SLE). *Cells*. 2021 Dec; 10(12):3523. doi: 10.3390/cells10123523.
 47. Detzen L, Cheng B, Chen CY, Papapanou PN, Lalla E. Soluble Forms of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) in Periodontitis. *Sci Rep*. 2019 Jun; 9(1):8170. doi: 10.1038/s41598-019-44608-2.
 48. Tsoporis JN, Hatzigelaki E, Gupta S, Izhar S, Salpeas V, Tsiavou A, *et al*. Circulating Ligands of the Receptor for Advanced Glycation End Products and the Soluble Form of the Receptor Modulate Cardiovascular Cell Apoptosis in Diabetes. *Molecules*. 2020 Nov; 25(22):5235. doi: 10.3390/molecules25225235.
 49. Miranda ER, Somal VS, Mey JT, Blackburn BK, Wang E, Farabi S, *et al*. Circulating soluble RAGE isoforms are attenuated in obese, impaired-glucose-tolerant individuals and are associated with the development of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017 Dec; 313(6):E631-E640. doi: 10.1152/ajpendo.00146.2017.
 50. Guclu M, Ali A, Eroglu DU, Büyükuysal SO, Cander S, Ocak N. Serum Levels of sRAGE Are Associated with Body Measurements, but Not Glycemic Parameters in Patients with Prediabetes. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016 Feb;14(1):33-9. doi: 10.1089/met.2015.0078.
 51. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):166. doi: 10.1111/nyas.13602.
 52. Pearce C, Islam N, Bryce R, McNair ED. Advanced Glycation End Products:Receptors for Advanced

- Glycation End Products Axis in Coronary Stent Restenosis: A Prospective Study. *Int J Angiol.* 2018 Dec; 27(4):213-222. doi: 10.1055/s-0038-1673660.
53. Tsoporis JN, Hatzigelaki E, Gupta S, Izhar S, Salpeas V, Tsiavou A, *et al.* Circulating Ligands of the Receptor for Advanced Glycation End Products and the Soluble Form of the Receptor Modulate Cardiovascular Cell Apoptosis in Diabetes. *Molecules.* 2020 Nov; 25(22):5235. doi: 10.3390/molecules25225235.
54. Popp CJ, Zhou B, Manigrasso MB, Li H, Curran M, Hu L, *et al.* Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) Isoforms Predict Changes in Resting Energy Expenditure in Adults with Obesity during Weight Loss. *Curr Dev Nutr.* 2022 Mar 29;6(5):nzac046. doi: 10.1093/cdn/nzac046.
55. Corica D, Aversa T, Ruggeri RM, Cristani M, Alibrandi A, Pepe G, *et al.* Could AGE/RAGE-related oxidative homeostasis dysregulation enhance susceptibility to pathogenesis of cardio-metabolic complications in childhood obesity? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jun; 10:426. doi: 10.3389/fendo.2019.00426.
56. Masania J, Malczewska-Malec M, Razny U, Goralska J, Zdzienicka A, Kiec-Wilk B, *et al.* Dicarbonyl stress in clinical obesity. *Glycoconj J.* 2016 Aug; 33(4):581-9. doi: 10.1007/s10719-016-9692-0.
57. Gupta A, Uribarri J. Dietary Advanced Glycation End Products and Their Potential Role in Cardiometabolic Disease in Children. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85(5):291-300. doi: 10.1159/000444053.
58. Rodríguez-Mortera R, Luevano-Contreras C, Solorio-Meza S, Gómez-Ojeda A, Caccavello R, Bains Y, *et al.* Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Correlation with Vascular Damage in Adolescents with Obesity. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92(1):28-35. doi: 10.1159/000501718.
59. Rowisha M, El-Batch M, El Shikh T, El Melegy S, Aly H. Soluble receptor and gene polymorphism for AGE: relationship with obesity and cardiovascular risks. *Pediatr Res.* 2016 Jul; 80(1):67-71. doi: 10.1038/pr.2016.55.
60. Garcíá-Salido A, Melen G, Gómez-Pinã V, Onõro-Otero G, Serrano-González A, Casado-Flores J, *et al.* Circulating soluble RAGE and cell surface RAGE on peripheral blood mononuclear cells in healthy children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jun; 31(6):649-654. doi: 10.1515/jpem-2017-0512.
61. Ruelas Cinco E del C, Madrigal BR, Domínguez Rosales JA, Maldonado González M, De la Cruz Color L, Ramírez Meza SM, *et al.* Expression of the receptor of advanced glycation end-products (RAGE) and membranal location in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in obesity and insulin resistance. *Iran J Basic Med Sci.* 2019 Jun; 22(6):623-630. doi: 10.22038/ijbms.2019.34571.8206.
62. Garay-Sevilla ME, Torres-Graciano S, Villegas-Rodríguez ME, Rivera-Cisneros AE, Wrobel K, Uribarri J. Advanced glycation end products and their receptors did not show any association with body mass parameters in metabolically healthy adolescents. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2018 Dec 1;107(12):2146–51. doi: 10.1111/apa.14426.
63. Gurecká R, Koborová I, Csongová M, Šebek J, Šebeková K. Correlation among soluble receptors for advanced glycation end-products, soluble vascular adhesion protein-1/semicarbazide-sensitive amine oxidase (sVAP-1) and cardiometabolic risk markers in apparently healthy adolescents: a cross-sectional study. *Glycoconj J.* 2016 Aug;33(4):599-606. doi: 10.1007/s10719-016-9696-9.