

UN ENFOQUE PENDIENTE PARA LA SALUD PÚBLICA EN MÉXICO: PRODUCTOS TÓXICOS DE LA GLICACIÓN DE PROTEÍNAS EN LOS ALIMENTOS



Ma. Teresa Sumaya-Martínez, Eduviges del Pilar Padilla Mendoza, José Guadalupe Sampedro Pérez

Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

E-mail: teresumaya@hotmail.com

Introducción

De acuerdo al Programa Especial de Ciencia y Tecnología (PECYT) 2001-2006 del CONACYT, la Biotecnología es una de las cinco áreas estratégicas de investigación en nuestro país, dentro de ésta la detección y la prevención de enfermedades es una de las prioridades para el desarrollo de México en el sector salud (1).

En ciertas enfermedades como en la diabetes mellitus tipo 2 y algunos tipos de cáncer la prevención suele requerir un menor gasto social que el tratamiento (2). Recientemente, en Estados Unidos y en países europeos, el consumo de alimentos elaborados a altas temperaturas se ha considerado como un importante factor de riesgo en la incidencia de éstas enfermedades. El empleo de altas temperaturas durante la cocción de alimentos se ha asociado científicamente a la formación de diversos compuestos nocivos, en este artículo se denominarán como glicotoxinas a todos los productos intermedios y finales de la glicación de proteínas con efecto tóxico. Algunos de éstos compuestos como la carboximetil-lisina y la pentosidina se han relacionado con el aumento de las complicaciones secundarias a la diabetes y otros como la acrilamida pueden presentar actividad neurotóxica y cancerígena (3,4).

Siendo esto un hallazgo reciente, en México no existe aún una legislación que regule la concentración de estas moléculas en alimentos procesados. Además entre los profesionales de la salud no se maneja la suficiente información sobre este fenómeno, por lo cual no han considerado las temperaturas de cocción de alimentos como un factor de riesgo en la incidencia de ciertos tipos de cáncer o en el rápido deterioro de las personas con diabetes.

Productos de la Glicación de Proteínas (PGP) en alimentos

La glicación de proteínas o Reacción de Maillard en los alimentos se inicia con la reacción de los grupos amino de proteínas, péptidos o aminoácidos libres con los grupos carbonilo de azúcares reductores (glucosa, fructosa, etc.). Esta reacción es acelerada por la temperatura de cocción y esta influenciada por varios factores tales como el pH, el tiempo de cocción, la presión, etc.; además, puede promoverse significativamente por la presencia de metales de transición como el cobre y el hierro (5, 6). Por lo tanto la variación de cualquiera de estos factores altera la velocidad y los productos finales de la reacción de glicación.

Debido a su complejidad una gran parte de los artículos científicos publicados sobre la Reacción de Maillard reportan resultados del análisis realizado en sistemas modelo, donde se hace reaccionar un aminoácido con un azúcar reductor y se controlan las condiciones del medio de reacción. En cambio, en sistemas alimentarios las variables de reacción aumentan y tanto su estudio como la determinación de los productos de la glicación adquieren mayor dificultad.

Durante la cocción de alimentos la glicación de proteínas genera PGP (algunos de ellos volátiles y otros de alto peso molecular como las melanoidinas) que les confieren características sensoriales, es así como el color y sabor característicos de la carne asada deseables para la aceptación por parte del consumidor son productos de ésta reacción. Sin embargo, simultáneamente pueden formarse PGP de naturaleza tóxica (llamados glicotoxinas) cuando los alimentos se someten a altas temperaturas de cocción como en el freído, el rostizado, el asado y el horneado. Dado que en México es frecuente el uso de aceites vegetales y mantecas animales para el freído de los alimentos las concentraciones de glicotoxinas en alimentos pudiera ser muy alta; además el uso de aceites y mantecas recalentados puede aumentar la producción de compuestos cancerígenos debido a la oxidación de las grasas (7).

Es así como las reacciones químicas que convierten a las papas fritas, las galletas crujientes y la carne rostizada en alimentos atractivos a la vista y al paladar son también responsables de la formación de compuestos tóxicos.

Por otra parte, estudios recientes han verificado un aspecto benéfico menos conocido de esta reacción: la formación de PGP con actividad antioxidante cuando se utilizan pH's neutros de reacción y temperaturas moderadas de cocción (<95°C), dichos compuestos no presentan citotoxicidad en células durante pruebas *in vitro* (8).

PGP en alimentos y enfermedades crónicas degenerativas

En el organismo la glicación de proteínas se lleva a cabo en forma endógena produciendo una gama heterogénea de compuestos llamados AGEs (Advanced Glycoxidation End-Products). Los AGEs se forman por la glicación no enzimática de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (9). En los últimos años, los AGEs han sido asociados con la prevalencia de complicaciones ligadas a la diabetes, con el cáncer, aterosclerosis y con la manifestación de enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer (10, 11, 12, 13). Los efectos patológicos de los AGEs están relacionados con su capacidad de formar enlaces covalentes de entrecruzamiento con las proteínas del torrente sanguíneo y de tejidos, con lo cual modifica la función biológica de éstas.

Otro fenómeno importante que ocurre durante la glicación de proteínas es la formación de radicales libres de oxígeno altamente reactivos que promueven el estrés oxidativo, y que activan la respuesta inflamatoria celular e inician la respuesta del sistema inmune (14, 15).

Recientemente se ha puesto en evidencia que algunos AGEs son de la misma naturaleza química que algunas glicotoxinas formadas durante la cocción de los alimentos (tales como la carboximetil-lisina y la pentosidina), del consumo total de éstos compuestos un 10% es absorbido por el organismo lo que aumenta significativamente los niveles de AGEs en la sangre y en los tejidos (16,17). Además, se ha reportado que las proteínas glicadas pueden quelar y activar iones metálicos como el cobre y el hierro, los cuales conservan su actividad oxidativa-reductora y continúan promoviendo la glicación de proteínas (18,19). Por lo cual el consumo excesivo de alimentos fortificados con hierro y cobre por personas con enfermedades crónicas degenerativas podría promover la prevalencia de complicaciones.

Por otra parte, algunos PGP como las aminas heterocíclica (producidas durante el freído o rostizado de carne ó pescado por la reacción entre aminoácidos, azúcares y creatinina), han mostrado un efecto cancerígeno en estomago y colon (20). La acrilamida es un PGP neurotóxico que se forma durante la cocción de alimentos ricos en almidones y en el aminoácido asparagina, tales como las papas, cereales y algunos granos. Cuando estos alimentos se calientan a temperaturas superiores a 120°C, por ejemplo durante la preparación de papas fritas u horneadas, se induce la formación de la acrilamida como un producto de la reacción de Maillard entre la glucosa y la asparagina. La cantidad de acrilamida formada dependerá principalmente del tiempo y la temperatura aplicada, alcanzando su máximo a 170°C (21, 22). Entre los alimentos de mayor riesgo por su elevado contenido en acrilamida están las papas fritas (1312 mg/Kg), las hojuelas de cereal (298 mg/Kg), las palomitas (218 mg/Kg), el chocolate en polvo (75 mg/Kg), el café en polvo (200 mg/Kg), entre muchos otros; de acuerdo a los alimentos de mayor consumo en los Estados Unidos se calcula que mas del 40% contienen acrilamida. Con base en la cantidad consumida de acrilamida por kilogramo de peso, la población más expuesta al consumo de altas dosis por la dieta son los niños (23).

PGP y complicaciones asociadas con la diabetes

En México la mortalidad debida a alguna complicación secundaria a la diabetes mellitus aumenta constantemente y ya para el año 2001 se situó en la primera causa de muerte. Así mismo, la diabetes genera un gran impacto económico al sector salud de nuestro país, donde el costo directo de su atención en el año 2005 se estima superior a los 317 mil millones de dólares (2). Es así como uno de los principales desafíos de los programas de salud en México es la atención al paciente con diabetes.

La diabetes es una enfermedad manifestada con hiperglicemias que implican la presencia de concentraciones anormalmente altas de glucosa en sangre. Así, en el manejo nutricional de la persona con diabetes tipo 2 el control de las concentraciones séricas de glucosa es la parte angular en el tratamiento de esta enfermedad y la dieta se centra en las restricciones de ingesta de azúcares simples y el control de carbohidratos.

En cambio, el tipo de procesamiento y método de cocción de los alimentos no se ha considerado entre las recomendaciones dietéticas de la persona con diabetes. Es así como la ingesta de caldos y otros alimentos asados, rostizados ó fritos se lleva cabo indistintamente sin considerar que el consumo de glicotoxinas alimentarias puede ser un factor de riesgo para el aumento de las complicaciones ligadas a la diabetes.

En las personas con diabetes la hiperglicemia provoca altos niveles de productos de la glicación de proteínas como la pentosidina y la carboximetil-lisina, los cuales en diversos estudios han mostrado promover las complicaciones ligadas a la diabetes tales como neuropatías, retinopatías, insuficiencia renal, problemas vasculares, etc. El principal daño por los AGEs en pacientes con diabetes ocurre en tejidos y órganos ricos en colágena donde la entrada de glucosa no esta regulada por insulina, tales como el riñón, la retina y el endotelio vascular (24,25,26).

Como se menciona anteriormente, los productos de la glicación pueden ser introducidos al organismo a través de la dieta en forma de glicotoxinas excediendo en ocasiones a la cantidad de AGEs producidos por la hiperglicemia misma (27). Estudios clínicos con pacientes con diabetes han mostrado que la ingesta de dietas bajas en glicotoxinas puede reducir los niveles circulantes de AGEs y con ello la manifestación de complicaciones diabéticas (28).

Además, en los hábitos alimentarios de la persona con diabetes es común que la ingesta de azúcares simples sea sustituida por carnes, quesos, aderezos, etc., los cuales son alimentos que contienen una elevada concentración de glicotoxinas en forma de carboximetil-lisina (CML). Recientemente se reportó la concentración de CML en mas de 200 alimentos de consumo cotidiano en Estados Unidos y se verificó que la cocción de carne de res en caldo (100°C, 1hr) produce 3 veces menos de CML que la carne frita (225°C, 15 min) (2). Por lo tanto, el cambio de las técnicas de cocción de alimentos de la persona con diabetes podría disminuir el consumo de glicotoxinas alimentarias.

Conclusiones

En México existe un alto consumo de alimentos preparados a altas temperaturas (fritos, asados ó rostizados) por lo que resulta de gran importancia el estudio del contenido de glicotoxinas en estos alimentos y proponer alternativas biotecnológicas para reducir la formación de las mismas. Además, es imperativo integrar en los esquemas actuales de atención de la diabetes mellitus tipo 2 el control del consumo de glicotoxinas alimentarias.

Resumen

Actualmente se sabe que los alimentos fritos, asados u horneados contienen una gran cantidad de glicotoxinas, éstas son producidas generalmente durante la cocción a altas temperaturas. En humanos y en modelos animales se ha demostrado que la ingesta de glicotoxinas alimentarias está asociada con la prevalencia de complicaciones secundarias a la diabetes y con la incidencia de algunos tipos de cáncer. Siendo un

hallazgo reciente la presencia de glicotoxinas en alimentos, aún no se ha difundido la información suficiente entre los profesionales de la salud. En México, entre las directrices para la prevención y atención de la diabetes mellitus tipo 2 no se encuentra el control del consumo de glicotoxinas alimentarias. Aún más, la concentración de glicotoxinas en alimentos procesados a nivel industrial aún no esta legislada.

Palabras clave: Glicotoxinas, Acrilamida, Carboximetil-lisina, Cáncer, Diabetes

Abstract

Currently it is known that fried, roasted or beaked foods contain high concentrations of toxic carbohydrates derivatives called glycotoxins. These toxic compounds are largely formed at elevated temperatures during cooking. In humans and animal models the intake of dietary glycotoxins has been related to secondary complications in diabetes and also to an increase in the incidence of some classes of cancer. The presence of glycotoxins in foods is a recent finding and therefore, information of their negative effects in humans is scarce between nutritional and health professionals. In Mexico, the management in the intake of dietary glycotoxins is not considered by the guidelines for prevention and attention for diabetes mellitus type 2. Furthermore, a regulation on the concentration of glycotoxins presented in industrially processed foods is far to be considered.

Keywords: Glycotoxins, Acrylamide, Carboxymethyl-lysine, Cancer, Diabetes

Referencias

1. Viniegra-González, G. 2005. Biotecnología, prioridades para el desarrollo. Ciencia y Desarrollo, No. Marzo
(www.conacyt.mx/comunicacion/revista//181/Articulos/bioetecnologia.html)
2. Declaración de Acapulco: Propuesta de la sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología para la reducción de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 en México. 2005. Revista de Endocrinología y Nutrición. 13(1):47-50.
3. Goldberg, T., W. Cai, M. Peppas, V. Dardaine, B. Baliga, J. Uribarri and H. Vlassara 2004. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. [J. of the American Dietetic Association](#). 104:1287-1291.
4. Mottram, D., B. Wedzicha and A. Dodson 2002. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. Nature. 419:448-449.
5. Ames, J. 1990. Control of the Maillard reaction in food systems. Trends in Food Science & Technology. 1:150-154.
6. Eriksson, C. 1981. Maillard reaction in Food: Chemical, Physiological and Technological aspects. In C. Eriksson, Progress in Food Nutrition and Science. Pergamon Press, Oxford. 5:441-451,

7. Clark, W and G. Serbia 1991. Safety aspects of frying fats and oils. Food Technol. 45:84-90.
8. Sumaya-Martínez, T., S. Thomas, B. Linard, A Binet and F. Guerard 2005. Effect of Maillard reaction conditions on browning and antiradical activity of sugar–tuna stomach hydrolysate model system. [Food Research International](#). 38:1045-1050.
9. Vlassara, H. and R. Palace 2002. Diabetes and advanced glycation endproducts. J. Intern Med. 251:87-101.
10. Méndez, J. 2003. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Gac. Med. Mex. Vol 139, No. 1: 49-55.
11. Sugimura, T., K. Wakabayashi, H. Nakagama and M. Nagao 2004. Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. Cancer Science. 95:290-299.
12. Sakata, N., Y. Imanaga, J. Meng, Y. Tahikawa, S. Takebayashi, R. Hagai and S. Horiuchi 1999. Increased advanced glycation endproducts in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease. Atherosclerosis. 142: 67-77.
13. Vitek, P., K. Bhattacharya, J. Glendening, E. Stopa, H. Vlassara, R. Bucala, K. Manogue and A. Cerami 1994. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA. 91: 766-770.
14. Vlassara, H. 2001. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetes/Metab Rev. 17: 436-443.
15. Cai, W., Q. Cao, I. Zhu, M. Peppas, C. He and H. Vlassara 2002. Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction. Mol. Med. 8:337-346.
16. Koschinski, T., C. He, T. Mitsuhashi, R. Bucala, C. Liu, C. Buening, K. Heitmann and H. Vlassara 1997. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. Proc. Natl Acad. Sci. 94: 6474-6479.
17. Peppas, M., H. Brem, P. Ehrlich, J. Zhang, W. Cai, Z. Li, A. Croitoru, S. Thung and H. Vlassara 2003. Adverse effects of dietary Glycotoxins on Wound Healing in Genetically diabetic mice. Diabetes. 52:2805-2813.
18. Eaton, J. and M. Quian 2002. Interactions of copper with glycated proteins: possible involvement in the etiology of diabetic neuropathy. Molecular and Cellular Biochemistry. 234/235: 135-142
19. Price, D., P. Rhett, S. Torpe and J. Baynes 2001. Chelating activity of advanced glycation end-product inhibitors. The Journal of Biological Chemistry. Vol. 276, No. 52: 48967-48972.

20. Skog, K., M. Johansson and M. Jagerstad 1998. Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. Food Chem. Toxicol. 36: 879–896.
21. Petersen, B. 2002. Exposure and biomarkers. JIFSAN/NCFST Acrylamide in Food Workshop. [http://www.jifsan.umd.edu/Acrylamide/acrylamide workshop.html](http://www.jifsan.umd.edu/Acrylamide/acrylamide%20workshop.html).
22. Friedman, M. 2003. Chemistry, Biochemistry, and Safety of Acrylamide. A Review. J Agric. Food Chem. Vol. 51. No. 16:4504-4526
23. Organización Mundial de la Salud. 2002. Consecuencias para la salud de acrilamida en los alimentos. Informe de la consulta conjunta de FAO/OMS sede central de la OMS, Ginebra, Suiza 25-27 de junio de 2002.
24. Declaración de Acapulco, *Op.cit.*
25. Miyata, T., Y. Ueda, T. Shinzato, Y. Lida, S. Tanaka S, K. Kurokawa, C. Van Ypersele de Strihou and K. Maeda 1996. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremia patients with end-stage renal failure: Renal implications in the pathophysiology of pentosidine. J Am Soc Nephrol. 7:1198-1206.
26. Gugliucci, A. 2000. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Revista médica del Uruguay. Vol.16. No.1: 58-75.
27. Kowluru, R., J. Tang and T. Kern 2001. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. Diabetes. 50:1938-1949.
28. Vlassara, H., W. Cai, J. Crandall, T. Goldberg, R. Oberstein, V. Dardaine, M. Peppas and E. Rayfield 2002. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxin, a major risk factor for diabetic angiopathy. PNAS. Vol. 99. No. 24:15596-15601.
29. Uribarri, J., M. Peppas, W. Cai, T. Goldberg, C. He and H. Vlassara 2003. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. J. Am Soc. Nephrol. 14:728-731.
30. Declaración de Acapulco, *Op.cit.*