

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE



Corso di Laurea in Scienze Biologiche

Prodotti finali di glicazione avanzata di origine alimentare: possibile ruolo nel diabete

Advanced glycation end products of dietary origin and their association with inflammation in diabetes

Tesi di Laurea di:
Francesca Talamonti

Docente Referente:
Chiar.mo Prof.
Tiziana Bacchetti

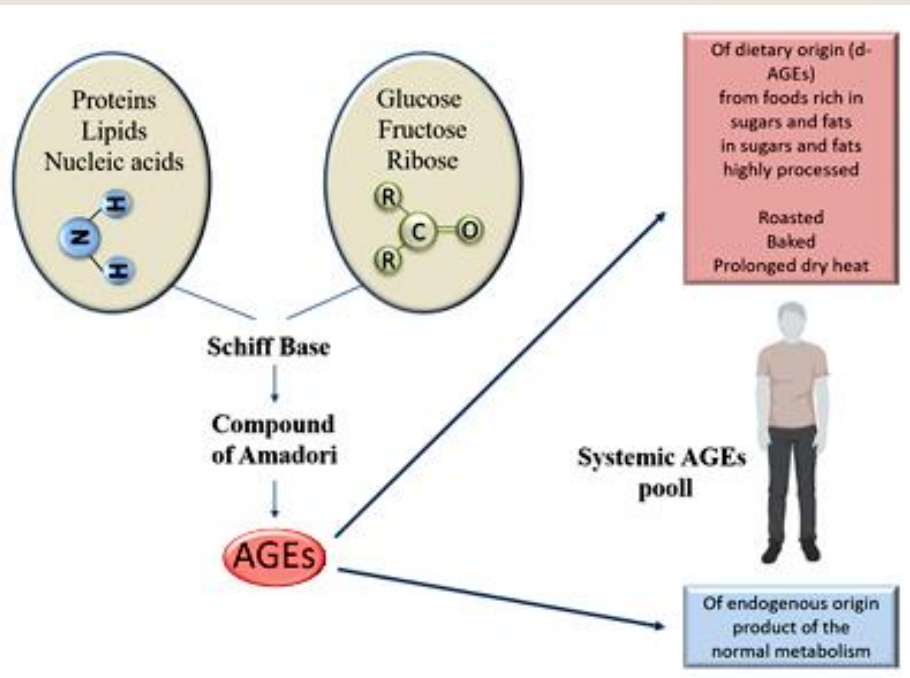
Sessione: Luglio 2024
Anno Accademico: 2023/2024

LA GLICAZIONE AVANZATA

è una reazione NON ENZIMATICA che si verifica quando **zuccheri riducenti** (come glucosio e fruttosio) si condensano con un **amminoacido libero** di proteine, di acidi nucleici o di altre macromolecole.



GLI AGEs SI FORMANO TRAMITE LA REAZIONE DI MAILLARD CHE SI SUDDIVIDE IN TRE FASI:



- **Prima fase:** uno zucchero si lega ad un amminoacido libero con la formazione di un composto instabile detto **Base di Schiff**. Questa prima fase avviene nel giro di qualche ora ed è relativamente **rapida** ed altamente **reversibile**.
- **Seconda fase:** la Base di Schiff subisce un riarrangiamento chimico che porta alla sintesi di composti più stabili: i **Prodotti di Amadori** (come l'emoglobina glicosilata). I prodotti sono più stabili dei precedenti, la reazione è **ancora reversibile**.
- **Terza fase:** I Prodotti di Amadori si accumulano, subiscono riarrangiamenti chimici complessi che portano alla sintesi degli **AGEs** (prodotti finali della glicazione avanzata) tra i quali ricordiamo principalmente: metilgliosale-idroimidazolone (MG-H1), carbossimetil-lisina (LMC), carbossietil-lisina (CEL), pentosidina e pirralina . La reazione è **irreversibile**.

LE FONTI DEGLI AGEs

ENDOGENA

vengono prodotti naturalmente nel corpo come parte del normale metabolismo.

ESOGENA (d-AGE)

- prodotti durante la cottura : alimenti esposti al calore secco, nei processi come grigliare, friggere , cuocere al forno e alla brace.
- tipo di alimento: latte in polvere, carne, pesce e pollo, pane, biscotti, cereali lavorati, salse dolci, bevande dolci, alcoliche e gassate contenenti sciroppo di mais e cibi fermentati.

Food item - Solid foods (per 100 g food)	ADVANCED GLYCATION END PRODUCT CONTENT	
	Total MG nmol/100g	Total CML kU/100g
Bread, white	3,630	8,3
Bread, Wheat	4,840	105
Cereal, Life (Quaker Oats, Chicago, IL)	9,000	1,452
Cheese, Brie	5,670	5,598
Cheese, American	16,790	8,677
Chicken, grilled	14,440	4,848
Chicken, microwaved (5 min)	8,350	1,524
Chicken, raw	4,170	769
Crackers, Pepperidge Farms Goldfish	4,170	2,176
Egg, fried	13,670	2,749
French fries	13,130	843
Margarine, Smart Balance	10,790	6,229
Salmon, broiled with olive oil	14,950	4,334
Salmon, broiled, plain	9,350	3,347
Salmon, pan fried in olive oil	9,090	3,083
Salmon, raw	6,820	527
Salmon, raw, previously frozen	6,190	517
Steak, broiled, plain	17,670	7,478
Steak, pan fried in olive oil	18,150	10,058
Steak, raw	5,860	800
Tuna, solid white packed in water	4,060	452
	Total MG nmol/100 mL	Total CML kU/100 mL

ASSORBIMENTO DEI D-AGE

Studi farmacocinetici hanno dimostrato che circa il **10-30 %** di AGEs dietetici ingeriti vengono assorbiti a livello intestinale:

- **due terzi** di questi rimangono nel corpo e sono incorporati nei tessuti,
- **un terzo** di questi viene eliminato tramite le urine e le feci.



L'effetto finale del pool di AGEs dipende anche dai *sistemi di disintossicazione*, grazie a diversi enzimi come le glioxalasi I e II e la carbonile reduttasi, e dalla capacità di *escrezione renale*.

EFFETTI PATOLOGICI DEGLI AGEs

```
graph TD; A[EFFETTI PATOLOGICI DEGLI AGEs] --> B[MECCANISMO DIRETTO]; A --> C[MECCANISMO INDIRETTO];
```

MECCANISMO DIRETTO

Indipendente dal legame con il proprio recettore di membrana.

MECCANISMO INDIRETTO

Dipendente dal legame con il proprio recettore di membrana (RAGE).

MECCANISMO DIRETTO

Quando gli AGE formano legami incrociati con le proteine, essi interferiscono con la struttura e con il normale fisiologico funzionamento di esse.



Esempio: **COLLAGENE** la sua elasticità viene ridotta e la sua rigidità aumenta. Esso è un importante componente del tessuto connettivo, che costituisce anche legamenti, tendini e ossa.



L'accumulo degli AGE porta all'indebolimento della loro struttura contribuendo ad aumentare la fragilità scheletrica nei pazienti diabetici.

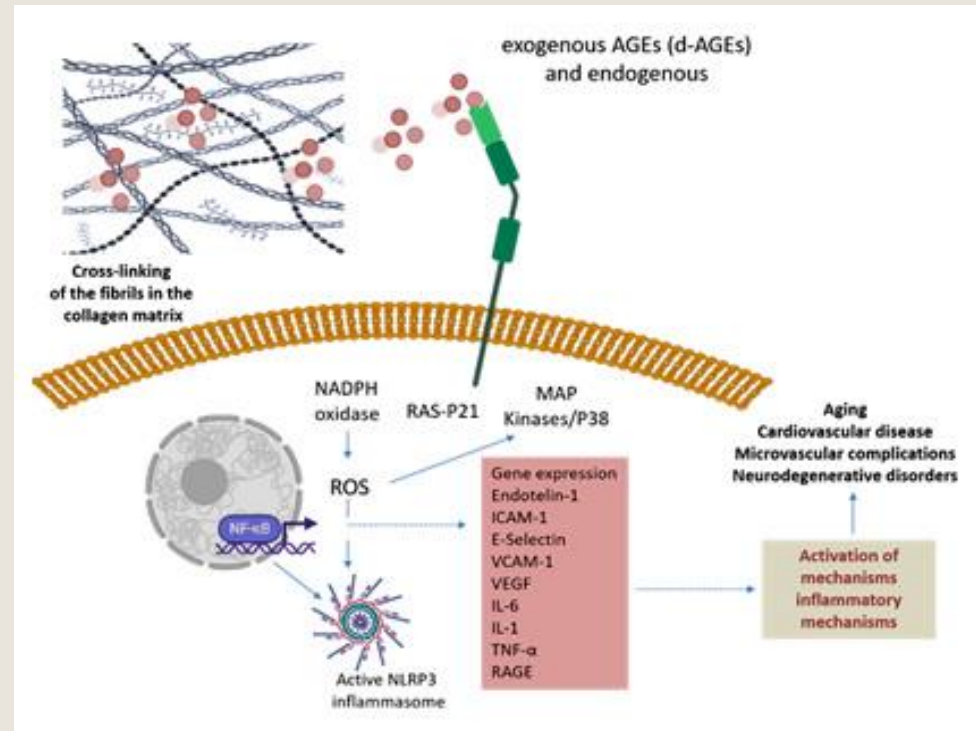
MECCANISMO INDIRETTO

Legame AGEs e RAGEs:

Il RAGE è una proteina transmembrana appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline (Igs) si trova nelle cellule infiammatorie come macrofagi e linfociti.

La regione extracellulare di RAGE contiene tre domini tra cui:

1. un Dominio di tipo V (variabile) dove avviene il legame con gli AGE,
2. un dominio di tipo C₁,
3. un Dominio di tipo C₂ (costante).



La persistente attivazione di AGE/RAGE, di NF-κB, dell'inflammasoma NLRP₃

Un aumento di ROS (specie reattive dell'ossigeno)

Attivazione di diverse chinasi come MAPK, ERK, IKK, JNK e p38

Danno origine ad un circolo vizioso di infiammazione

RUOLO DEGLI AGE NEL DIABETE

- L'iperglicemia persistente durante il diabete favorisce l'aumento degli AGE nel sangue, che insieme ai d-AGE ingeriti con una dieta non sana contribuiscono all'aumento del pool sistemico di questi composti nel corpo.
- In uno studio condotto su pazienti con diabete mellito di tipo 2 si è osservato che diminuendo l'assunzione di AGEs con la dieta per sei settimane si è contribuito alla diminuzione della concentrazione di AGEs circolanti e dei marcatori infiammatori.

Secondo ricerche approfondite, bisognerebbe mantenere i livelli di glucosio nel sangue entro un range considerato sano a digiuno (70-85 mg/dL) per prevenire la malattia e favorire la longevità.



RIASSUNTO ESTESO

Gli AGE sono un gruppo di composti che possono essere generati endogenamente o incorporati come d-AGE nella dieta.

La reazione di Maillard, accelerata mediante lavorazione e trattamento termico, induce la formazione di d-AGE, particolarmente abbondanti in diete caratterizzate da elevate quantità di zuccheri e grassi, che se ingeriti, contribuiscono ad aumentare il loro livello nel sangue.

Questa elevazione può attivare risposte infiammatorie attraverso l'asse AGE/RAGE e sovrastimolare le cellule immunitarie attratte dagli AGE.

Essi sono intrappolati nei tessuti glicati e inducono la cronicizzazione dell'infiammazione di basso grado, che è alla base di molteplici processi patologici che portano alla disfunzione, al danno tissutale persistente e alla scarsa ricostruzione dopo tale danno.

BIBLIOGRAFIA

- Aschner M, Skalny AV, Gritsenko VA, Kartashova OL, Santamaria A, Rocha JBT, Spandidos DA, Zaitseva IP, Tsatsakis A, Tinkov AA. Role of gut microbiota in the modulation of the health effects of advanced glycation end-products (Review). *Int J Mol Med* 51, 44, 2023.
- Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, Trevisani F, Romani A, Porrini E, Salonia A, Montorsi F, Vago R. The modern Western diet rich in advanced glycation end-products (AGEs): an overview of its impact on obesity and early progression of renal pathology. *nutrients* 11, 1748, 2019.
- Boyer F, Vidot JB, Dubourg AG, Rondeau P, Essop MF, Bourdon E. Oxidative stress and adipocyte biology: focus on the role of AGEs. *Oxid Med Cell Longev* 2015, 534873, 2015.
- Bui TPN, Troise AD, Fogliano V, de Vos WM. Anaerobic degradation of N-ε-carboxymethyllysine, a major glycation end-product, by human intestinal bacteria. *J Agric Food Chem* 67, 6594–6602, 2019.
- Capurso C, Bellanti F, Lo Buglio A, Vendemiale G. The Mediterranean diet slows down the progression of aging and helps to prevent the onset of frailty: A narrative review. *Nutrients* 12, 35, 2019.
- Chen JH, Lin X, Bu C, Zhang X. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutr Metab (Lond)* 15, 72, 2018.
- Chrysanthou M, Miro Estruch I, Rietjens IMCM, Wichers HJ, Hoppenbrouwers T. In vitro methodologies to study the role of advanced glycation end products (AGEs) in neurodegeneration. *Nutrients* 14, 363, 2022.
- Delgado-Andrade C. Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food Funct* 7, 46–57, 2016.

*Grazie per
l'attenzione!*