

La Glicazione e le sue implicazioni sulla salute femminile

Ascanio Polimeni, Claudio Tomella
REGENERA RESEARCH GROUP, ROMA

ABSTRACT

{ITA} Negli ultimi anni vi è stato un progressivo aumento delle evidenze a supporto del ruolo significativo della glicazione sullo sviluppo di malattie cronico degenerative e di un invecchiamento non favorevole. Fattori endogeni ed esogeni si possono drammaticamente sommare nell'alimentare questo processo che accompagna l'aging, soprattutto dopo la menopausa. Scopo di questa review è quello di evidenziare le caratteristiche della glicazione e i suoi rapporti con altri importanti processi cellulari come lo stress ossidativo e l'infiammazione e di esplicitare l'impatto della glicazione sull'organismo, in particolare per quanto riguarda la donna. Sarà trattato il contributo di fattori esogeni, principalmente alimentari e della loro eventuale restrizione, sul pool totale di AGEs e ALEs e saranno approfondite le modificazioni dello stile di vita che possono essere utili per tenere sotto controllo questo processo ed eventuali presidi farmacologici o fitoterapici utili.

{ENG} In recent years there has been a gradual increase in the evidence supporting the significant role of glycation on the development of chronic degenerative disease and unsuccessful aging.

Endogenous and exogenous factors can dramatically improve the feeding of this process which accompanies aging, especially after menopause. The aim of this review is to highlight the characteristics of glycation and its relation with other important cellular processes such as oxidative stress and inflammation, and to explain the impact of glycation on the human body, in particular in regard to women. We will consider the contribution of exogenous factors, mainly food and its possible restriction, on the total pool of AGEs and ALEs. We will explore changes in lifestyle that may be useful to control this process, as well as any principals, pharmacological, or herbal remedies that may be useful.

INTRODUZIONE

La glicazione è un processo cellulare che, insieme allo stress ossidativo, all'infiammazione e alla metilazione, svolge un ruolo primario nell'invecchiamento della donna. Questi quattro processi non sono distinti ma interagiscono continuamente fra loro amplificandosi e determinando come effetto finale una alterazione nell'espressione genica. Ciò che stupisce è che della glicazione se ne parli poco nella comunità scientifica e questo fa sì che l'eco della sua importanza non giunga all'orecchio dei pazienti a rischio. Mentre sono passati quasi 100 anni da quando il ricercatore francese Louis Camille Maillard scoprì la reazione di imbrunimento associata al riscaldamento, alla cottura e alla conservazione dei cibi, la storia della ricerca sugli effetti dei prodotti finali della glicazione avanzata nell'uomo è sorprendentemente breve.

Gli AGEs (Advanced Glycation End Products) conosciuti anche come glicotossine, sono un gruppo di composti altamente ossidanti che hanno un significato patogenetico nel diabete e in molte patologie croniche e la loro concentrazione è maggiore negli individui più anziani [1, 2, 3].

In passato venivano considerati semplicemente come materiali di scarto dell'organismo misconoscendo le reali e complesse azioni che svolgono [1] (Fig.1)

La loro formazione può avvenire per via esogena oppure per

via endogena. Gli AGEs sono generati in vivo come una normale conseguenza del metabolismo, ma la loro formazione è accelerata in condizioni di iperglicemia, iperlipidemia e dall'aumento dello stress ossidativo. Inoltre, sembra che il livello di AGEs possa essere geneticamente determinato, come mostra-

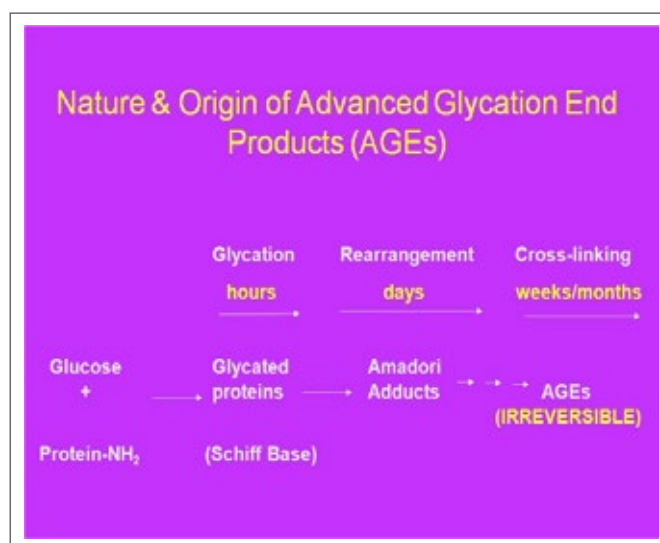


fig.1 - La evoluzione e produzione dei derivati dalla glicazione

to in uno studio di coorte su gemelli monozigoti ed eterozigoti sani [3]. Studi farmacocinetici hanno dimostrato che circa il 10-30 % di AGEs dietetici ingeriti vengono assorbiti a livello intestinale e due terzi di questi rimangono nel corpo e sono incorporati nei tessuti e solo un terzo di questi sono escreti con le urine e le feci [4]. L'effetto finale del pool di AGEs dipende anche dai sistemi di disintossicazione e dalla capacità di escrezione renale. Diversi enzimi (le glioxalasi I e II e la carbonile reductasi, un recettore AGER1) hanno dimostrato di essere parte di un sistema di disintossicazione e contro regolazione contro gli effetti proossidanti della glicazione [5, 6]. Quando gli AGEs si accumulano nei tessuti possono diventare patogenetici per la loro capacità di promuovere l'infiammazione, lo stress ossidativo e l'alterazione della struttura e della funzione delle proteine intracellulari e di superficie [1, 2]. Oltre alla formazione endogena, gli AGEs possono anche derivare da fonti esogene come fumo di sigaretta e soprattutto la dieta.

L'imbrunimento del cibo che avviene durante la cottura con la nota reazione di Maillard ne è un tipico esempio. I risultati di diversi trials condotti su modelli animali e umani dimostrano che la restrizione di AGEs dietetici ha effetti positivi sulle patologie Age-dependent e sulla longevità e, sebbene ciò sia controverso, merita un approfondimento.

DEFINIZIONE E FORMAZIONE DEGLI AGEs

La Glicazione è un processo biochimico che comporta una serie di reazioni non enzimatiche tra proteine, lipidi, DNA e zuccheri riducenti. Queste reazioni sono divise in una fase precoce e in una tardiva: la prima è costituita dalle reazioni che si verificano fino alla formazione dei prodotti di Amadori, mentre la seconda è rappresentata dalle reazioni che, attraverso l'ossidazione, l'idratazione, la condensazione e così via conducono alla formazione di sostanze tossiche note come AGEs e ALEs (prodotti finali di lipo-perossidazione avanzata) che sono un gruppo eterogeneo di composti che hanno molteplici effetti biologici [3-7-9] (Fig. 2)

Le glicotossine sono quindi il risultato di una catena di eventi che possono derivare da più vie:

- » la reazione di Maillard
- » l'ossidazione del glucosio
- » l'ossidazione di lipidi
- » la via dei polioli.

La formazione degli Ages con la reazione di Maillard avviene in tre fasi.

1. Nella prima uno zucchero riducente, come il glucosio, il fruttosio o il galattosio, si lega ad un aminoacido libero (principalmente lisina e arginina) di una proteina, di un lipide o del DNA, attraverso una reazione non enzimatica per formare un composto instabile chiamato base di Schiff.

L'avvio di questa prima fase dipende dalla concentrazione di glucosio, avviene in poche ore ed è reversibile se la concentrazione di glucosio diminuisce.

2. Durante la seconda fase, la base di Schiff subisce un riarrangiamento chimico nell'ambito di un processo che dura qualche giorno fino a formare i prodotti di Amadori (prodotti precoci della glicazione). Questi prodotti sono più stabili rispetto ai primi ma la reazione è ancora reversibile. Fra i prodotti di Amadori

l'emoglobina glicata è il più conosciuto ed utilizzato nella pratica clinica.

3. Nell'ultima fase vi è un accumulo di prodotti di Amadori che subiscono riarrangiamenti chimici complessi (ossidazioni, riduzioni e idratazioni) formando, nel corso di settimane o mesi, prodotti finali chiamati AGEs. Questo processo è irreversibile. Gli AGEs sono molto stabili, si accumulano all'interno e all'esterno delle cellule interferendo con le loro funzioni. Questi prodotti sono brunostrati e alcuni di loro hanno proprietà fluorescenti [1,2].

Esistono oltre alla reazione di Maillard altri percorsi per la formazione di Ages. I principali sono:

- » L'autossidazione del glucosio
- » L'ossidazione dei lipidi in derivati di carbonilici in seguito ad un aumento dello stress ossidativo [3]. Questi derivati dicarbonilici sono noti come α -oxaldeidi e possono interagire con monoacidi per formare AGEs. I più noti sono il gliossale, il metilgliossale (MG) e 3 deossigliosone.
- » La via dei polioli, in cui il glucosio viene convertito a sorbitolo dall'enzima aldoso reductasi e poi a fruttosio dall'azione della sorbitolo deidrogenasi. I metaboliti del fruttosio poi (come il fruttosio 3 fosfato), vengono convertiti ad α -oxaldeidi e interagiscono con monoacidi per formare AGEs [8].

Alla luce di queste diverse vie di origine non è sorprendente che gli AGEs siano diversi nella loro struttura chimica (Fig.3).

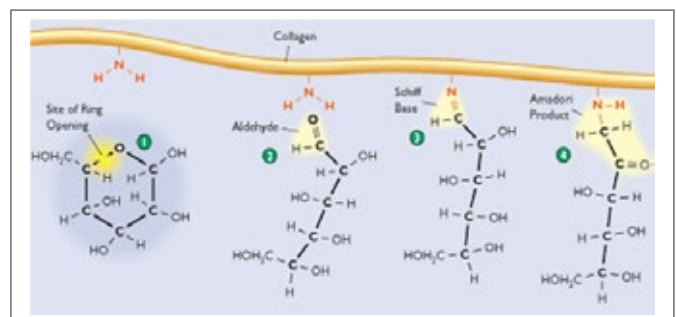


Fig. 2 - La formazione biosintetica dei prodotti della glicazione tra cui quelli di Amadori.

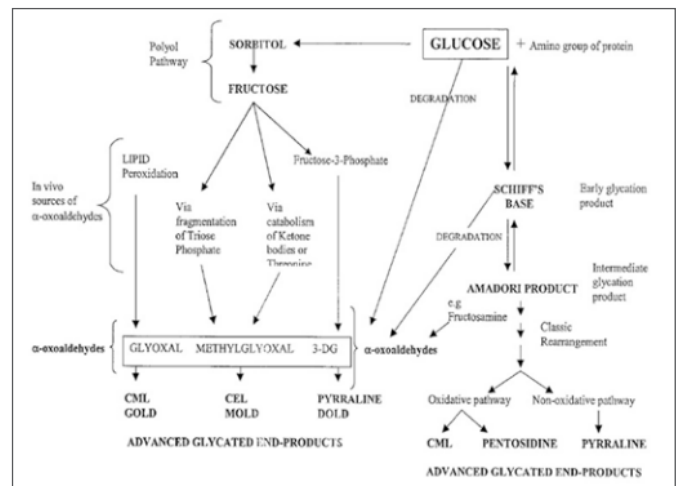


Fig. 3 - La formazione degli AGEs (da ref. 1)

Tra gli AGEs più studiati vi sono la carbossimetil-lisina (CML), la pentosidina e la pirralina che, insieme al metilglicosale, sono anche fra come biomarcatori più utilizzati per la formazione di AGEs in vivo [1,3,8,9]. In particolare la CML è un marker particolarmente utile per lo studio degli AGEs in quanto può derivare dalla la glicazione del glucosio e del fruttosio o dalla perossidazione lipidica, rendendo possibile confrontare le varie fonti di AGEs.

Gli effetti biologici degli Ages vengono esercitati attraverso due meccanismi:

1. uno indipendente dal recettore (danni diretti alla struttura delle proteine di membrana o intracellulari e al metabolismo della matrice extracellulare)
2. uno mediato da un recettore che riconosce gli AGEs come ligandi e che viene chiamato RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproduct)

L'interazione fra AGEs e il recettore (RAGE) attiva il fattore nucleare NF- κ B (Fig. 4), potendo innescare stress ossidativo, trombogenesi, insulino resistenza, infiammazione vascolare e angiogenesi patologica e contribuendo in tal modo a molte delle complicanze a lungo termine del diabete [10]. L'interazione degli AGEs con il recettore RAGE fa scattare l'attivazione della proteina mitogeno attivata chinasi (MAPKS) e della fosfatidilinositolo 3 chinasi (PI13-K) con percorsi che porteranno alla attivazione del fattore di trascrizione nucleare NF- κ B. Dopo l'attivazione, l'NF- κ B trasloca nel nucleo dove attiva la trascrizione dei geni per citochine, fattori di crescita e molecole come il TNF alfa, l'interleuchina 6, l'IL1 Beta, l' MPC 1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) ben noti promotori dell'infiammazione, nonché la VCAM1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1). Studi sull'attivazione dei RAGE hanno dimostrato che il segnale AGE-RAGE promuove una up regulation trascrizionale del gene RAGE attivando NF κ B. Per contro, studi sull'attivazione dei RAGE hanno dimostrato come NF KB aumenta l'espressione dei RAGE, creando un ciclo di feedback positivo che aumenta la produzione di promotori dell'infiammazione [3,10]. Anche TNFalfa ed estrogeni migliorano la trascrizione genica del RAGE attivando

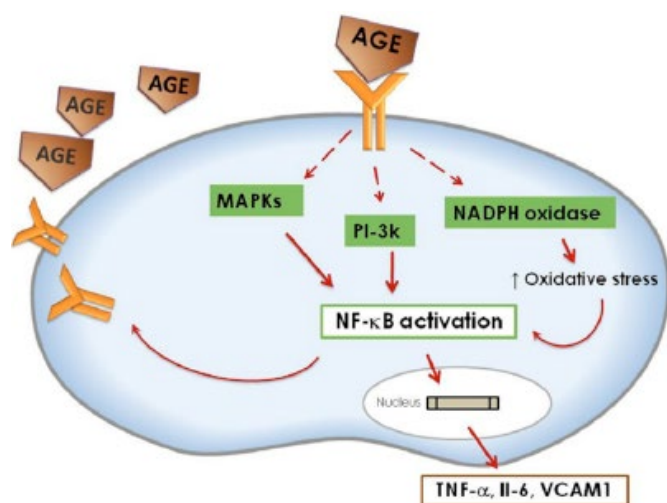


Fig. 4 - L'attivazione delle sintesi di TNF e quindi dei sistemi della infiammazione a seguito dell'azione degli AGE

do rispettivamente NF κ B e il fattore di trascrizione Sp1[11]. Inoltre anche la disfunzione mitocondriale notoriamente gioca un ruolo in queste risposte pro-infiammatorie in cui è presente un eccesso di produzione di ROS. Il recettore per gli AGEs è stato trovato espresso in un'ampia varietà di cellule e tessuti, comprese le cellule epiteliali alveolari del polmone, le cellule vascolari e cellule immunitarie. In condizioni fisiologiche, l'espressione dei RAGE è generalmente bassa negli organi e tessuti ma aumenta in lesioni patologiche quali le placche ateromatose dove gli AGEs si accumulano. Nelle cellule endoteliali vascolari, l'attivazione dei RAGE causato dagli AGEs è in grado di indurre l'espressione del gene di fattore di VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e del VCAM-1, con conseguente aumento,rispettivamente, della permeabilità vascolare, dell' angiogenesi ed dell' infiammazione localizzata [2,10]. Sulla base di quanto detto alcuni ricercatori ritengono che la soppressione dell'azione RAGE può essere utile per prevenire o almeno rallentare l'invecchiamento e lo sviluppo di varie malattie age-dependent.

NON SOLO GLUCOSIO

Oltre alla più nota glicazione in cui è coinvolto il glucosio come zucchero riducente non bisogna dimenticare, per la sua rilevanza biologica e clinica, quella promossa dal fruttosio e dal galattosio nonché quella in cui in vitro si sono utilizzati come agenti glicanti come l'acido sialico, il mannosio, il glucosio-6-fosfato, la gliceraldeide e il fucosio [9]. In particolare, la glicazione dal fruttosio (fructation) non ha stato ancora ottenuto l'attenzione della ricerca che meriterebbe, anche se è stata citata in studi comparativi tra vari zuccheri. Era già noto nel 1980 che il glucosio non era l'unico zucchero capace di combinarsi con le proteine ma non era chiaro se il fruttosio potesse reagire come il glucosio in vivo. Ciò non solo è stato confermato da studi recenti ma si è anche osservato che la produzione di fluorescenza legata reazione promossa dal fruttosio è di circa 10 volte superiore a quello del glucosio mentre per la CML, la reattività del fruttosio potrebbe essere addirittura superiore (fino a 17 volte) [11,12]. Dal punto di vista cinetico la glicazione del fruttosio potrebbe differire dalla glicazione del glucosio prevalentemente per il secondo step, più veloce, il che spiegherebbe la maggiore generazione di fluorescenza. Quindi non solo si formano più AGEs dal fruttosio rispetto al glucosio, ma si formano anche più velocemente. La struttura chimica più lineare del fruttosio contribuirebbe a queste differenze. Inoltre, il fruttosio come agente glicante si accumula in organi dove la via del sorbitolo è attiva come il cristallino dell'occhio, i nervi periferici, i vasi sanguigni e i globuli rossi. Questa via metabolica media la conversione del glucosio in fruttosio con la formazione di sorbitolo come intermedio. In condizioni dell'aumento dei livelli di glucosio, come nel diabete, il livello di fruttosio nel cristallino potrebbe salire di 23 volte e diventare due volte più concentrato del glucosio stesso. Nella maggior parte degli organi cui il la via del sorbitolo è attiva, la concentrazione del fruttosio ha lo stesso ordine di grandezza del glucosio, rendendo in vivo la glicazione dal fruttosio un evento altamente probabile. Questo punto di vista è anche rafforzato dalla constatazione che il tasso di formazione di base di Schiff fra gruppi amminici dell'emoglobina e fruttosio è 7,5 volte più in alto rispetto a quelli fra glucosio ed emoglobina

[13]. Tuttavia i dati della letteratura non sono univoci. Alcuni studi mostrano come in virtù del suo basso indice glicemico il fruttosio possa migliorare la risposta insulinica quando venga consumato a basso dosaggio (<50 g die], anche se dosi elevate di fruttosio possono peggiorare la sensibilità all'insulina [9]. Non bisogna dimenticare poi come il fruttosio è metabolizzato a livello epatico attraverso una via che favorisce la lipogenesi e non stimola la sensazione di sazietà come avviene normalmente col glucosio e quindi tutto ciò potrebbe favorire l'over-eating e l'incremento ponderale. Tutto ciò acquista ulteriore valenza clinica se si tiene conto di quanto pubblicato JAMA nel luglio del 2013 quando è stato sottolineato come il fruttosio rappresenti negli USA circa il 40 % degli zuccheri introdotti con le bevande o con i cibi [14].

Implicazioni per la salute

L'accumulo di AGEs si osserva nelle persone sane che invecchiano, in cui è tanto più elevato quanto più elevata è la concentrazione del glucosio e in numerose condizioni patologiche. All'accumulo di AGEs nei tessuti è stato attribuito il declino funzionale d'organo che si manifesta con il danno micro e macrovascolare nel diabete, ma anche con quello associato all'aterosclerosi, alla malattia di Alzheimer e alla demenza su base vascolare, alle fasi terminali della malattia renale, all'artrite reumatoide, alla sarcopenia e alla perdita di densità ossea, alla cataratta e ad altre malattie degenerative dell'occhio, al Parkinson e ad altre diverse malattie croniche [1,9]. Recenti studi attribuiscono agli AGEs un ruolo patogenetico anche nelle allergie alimentari per le modifiche epitopiche alle proteine che possono verificarsi [15].

DIABETE

L'iperglicemia aumenta il processo di glicazione e ciò è particolarmente evidente nei tessuti insulino-indipendenti come i globuli rossi, le cellule del tessuto nervoso periferico, le cellule endoteliali, le cellule oculari e quelle renali [1, 15]. L'emoglobina glicata è il prodotto di glicazione precoce più ampiamente conosciuto ad anche più utilizzato in clinica come indicatore di livelli elevati di glicemia protratti nel tempo. Le glicotossine sono particolarmente dannose per le persone con diabete in cui ai pericoli della glicazione endogena si possono sommare le conseguenze della glicazione da agenti esogeni. Tutto ciò può favorire la retinopatia (le glicotossine accumulano nei vasi sanguigni della retina), la neuropatia (si accumulano nei nervi periferici), l'insufficienza renale, le malattie cardiache, vascolari e il ritardo dalla guarigione delle ferite che presumibilmente si verifica per le modificazioni vascolari, neurologiche o metaboliche che la glicazione comporta. È stato evidenziato che l'assunzione di AGEs con la dieta in persone con diabete di tipo 1 e 2 promuove la formazione di mediatori pro-infiammatori. In uno studio condotto su pazienti con diabete mellito tipo 2 si è osservato che diminuendo l'assunzione di AGEs con la dieta per sei settimane si è contribuito alla diminuzione del pool di AGEs circolanti e dei marcatori infiammatori [16]. Tra l'altro, l'associazione trovata tra CML e l'HOMA Index (un indice di insulino-resistenza) di soggetti normali potrebbe essere legato a processi metabolici, che possono precedere l'insulino-resistenza, il diabete mellito o la disfunzione vascolare a qualsiasi età. In uno studio di inter-

vento pubblicato nel 2013 sono state indagate settantaquattro donne in sovrappeso a cui è stato fatto seguire un regime dietetico ad alto o basso contenuto di AGEs per 4 settimane [16]. Le concentrazioni AGEs alimentari e nelle vie urinarie sono state misurate con la spettrometria di massa. Le donne che hanno seguito la dieta con un basso contenuto di AGEs hanno registrato una diminuzione degli AGEs urinari, delle concentrazioni di insulina a digiuno e dell' HOMA Index. Secondo alcuni autori una possibile strategia per ridurre i danni da glicazione sarebbe quella di mantenere i livelli di glucosio nel sangue entro un range considerato sano (inferiore a 100 mg / dL pre-prandiale o dopo un digiuno). Secondo ricerche approfondite in quest'area vengono considerati ottimali per la prevenzione della malattia e favorire la longevità valori di glicemia a digiuno fra 70 a 85 mg / dL [18].

MALATTIE CARDIOVASCOLARI

L'accumulo in vivo di AGEs nel tempo contribuisce ai cambiamenti nella struttura e nella funzione cardiovascolare e si manifesta con un irrigidimento delle arterie, con anomalie nel rilasciamento del miocardio e favorendo la disfunzione endoteliale e la formazione della placca aterosclerotica. Diversi autori hanno descritto alcuni dei meccanismi responsabili di questi cambiamenti. In uno studio istologico su 27 campioni di aorte post mortem di persone con diabete versus controlli e ha trovato una correlazione fra accumulo di AGEs e rigidità aortica [3]. Alcuni autori ritengono che il metilglucosale possa essere un fattore di rischio indipendente per aumentato spessore dell'intima (IMT/Intima Media Thickness) e ipertensione nell'arco di cinque anni [20]. Gli AGEs sono stati trovati nelle placche aterosclerotiche e possono contribuire allo sviluppo di aterosclerosi attivando la trascrizione del fattore nucleare (NF-k B) attraverso il legame con il recettore RAGE, con l'attivazione di citochine pro-infiammatorie e l'induzione dell'espressione cellulare di molecole di adesione, attraverso la glicosidazione delle lipoproteine e con l'aumento della formazione delle cellule schiumose. Un altro meccanismo attraverso il quale gli AGEs esercitano danni al sistema cardiovascolare è la riduzione dell'uptake delle lipoproteine a bassa densità LDL da parte dei recettori cellulari. Questo avviene per effetto della glicazione della particella LDL sulla apolipoproteina B e sulle componenti fosfolipidiche delle LDL. Le LDL glicate sono più suscettibili ai legami col collagene sulle arterie rispetto alle LDL non glicate e si accumulano [21]. L'assorbimento da parte dei macrofagi di queste LDL modificate porta alla formazione delle cellule schiumose e allo sviluppo dell'ateroma. Anche il decremento del nitrile ossido, un vasodilatatore, è un meccanismo attraverso il quale gli AGEs danneggiano il sistema cardiovascolare da momento che questo contrasta nell'endotelio alcuni dei meccanismi favorevoli all'aterosclerosi. Alcuni autori hanno proposto che gli AGEs riducono l'emivita nell'endotelio della Nitrile Ossido sintetasi [3].

MALATTIE CVD E DONNA

Alcuni studi supportano il ruolo dell'aumento degli androgeni, durante e dopo la menopausa, come fattore di rischio per eventi cardiovascolari nelle donne: a ciò si associa spesso un aumento degli AGEs. Uno studio condotto su 106 donne in post menopausa ha trovato correlazioni signifi-

ficative tra il livello di testosterone, gli indici degli androgeni liberi ed gli AGEs dopo l'aggiustamento per l'età, il BMI, la glicemia a digiuno e gli indici di resistenza all'insulina [21]. E' stato anche ipotizzato che la Carbossimetil-Lisina (CML) potrebbe servire come predittore di mortalità cardiovascolare nelle donne. Semba et al. hanno studiato un gruppo di 559 donne, di età pari o superiore a 65 anni, per 4 anni e mezzo nell'ambito del Women's Health and Aging Study (WHAS). Durante questo periodo il 22% della popolazione è deceduto ed è stato evidenziato come le donne nel più alto quartile di CML presentassero il rischio più elevato di morte per malattie cardiovascolari [20]. In un altro importante trial sono stati misurati livelli sierici di AGEs con un test immunoenzimatico in 1141 soggetti non diabetici (535 uomini e 606 donne), di età compresa tra i 45 ei 64 anni, di nazionalità Finlandese arruolati fra il 1982 e il 1984 [21]. Dopo circa 18 anni di follow-up sono state registrate le mortalità per tutte le cause, le mortalità per malattie cardiovascolari (CVD) e quelle coronariche (CHD). Il modello di regressione multivariata di Cox ha mostrato una significativa associazione fra gli AGEs nel siero e la mortalità per tutte le cause (P= 0.012), per CVD (P= 0,018) e per CHD (P= 0.008), nelle donne ma non negli uomini (Fig.5). E' risultato quindi che gli AGEs nel siero a digiuno erano un fattore di rischio indipendente nelle donne per tutte le cause di morte, per CVD e per CHD. Gli elevati alti livelli di AGEs erano predittori di mortalità anche dopo aggiustamento per hs-CRP (Proteina C ad elevata sensibilità), indicando che AGEs probabilmente aumentano la mortalità, almeno in parte, indipendentemente dall'infiammazione della parete vascolare. E' pertanto possibile che gli AGEs rappresentino un ulteriore rischio per le malattie cardiovascolari anche in individui che usualmente vengono considerati a basso rischio: rispetto a gli uomini, le donne in questo studio avevano una frequenza più bassa di altri noti fattori di rischio come il fumo, il rapporto colesterolo totale / colesterolo HDL, e avevano un tasso di assunzione di alcol più basso. L'importanza di queste scoperte deriva dal fatto che risuonano all'unisono con le più recenti

acquisizioni della medicina di genere che hanno evidenziato come il profilo di rischio cardiovascolare della donna sia differente da quello più conosciuto dell'uomo con diverse caratteristiche anatomiche, fisiopatologiche, cliniche e diagnostiche che sottendono i loro quadri.

È SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO noto come le donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) presentino una serie di fattori di rischio cardiovascolare e siano considerate ad aumentato rischio di aterosclerosi [24,25].

In un recente studio sono stati indagati i livelli sierici di AGEs in 29 giovani donne con PCOS, nonché l'espressione del loro recettore (RAGE), nei monociti circolanti e confrontato con quelli di 22 donne di controllo sane [24]. Le donne con PCOS hanno mostrato livelli più alti di AGEs versus i controlli ed è stata osservata una maggiore espressione di RAGE nei monociti. Una correlazione positiva è stata osservata tra le proteine AGEs e i livelli di testosterone, l'indice di androgeni liberi, il rapporto vita-fianchi, l'insulina, l'HOMA Index e i RAGEs. Una correlazione negativa è stata osservata tra le proteine AGEs e rapporto glucosio / insulina. Questi dati dimostrano chiaramente che le donne con PCOS senza iperglicemia manifestano elevati livelli di AGEs e di espressione di RAGE rispetto ai controlli, con tutte le implicazioni sul rischio cardiovascolare che ne conseguono.

GLICAZIONE E PELLE

Considerato che il collagene è la proteina più rappresentata nell'organismo non sorprende che l'accumulo di AGEs possa provocare effetti dannosi sulla pelle (Fig. 6). Nei soggetti sani la glicazione della cute ha mostrato di correlare con l'età cronologica. La comparsa del collagene glicato si osserva intorno ai 20 anni e si accumula con tasso annuo del 3.7 % raggiungendo il 30 - 50 % a 80 anni [26]. Nella pelle, l'espressione dei RAGEs è stata osservata sia sull'epidermide che sul derma ed aumenta con l'esposizione al sole. I cherati-

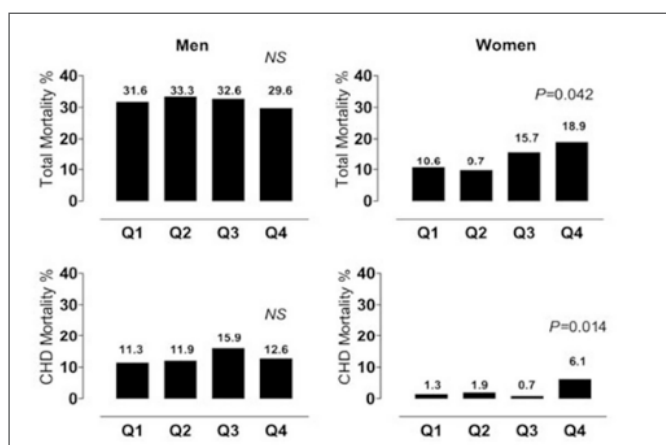
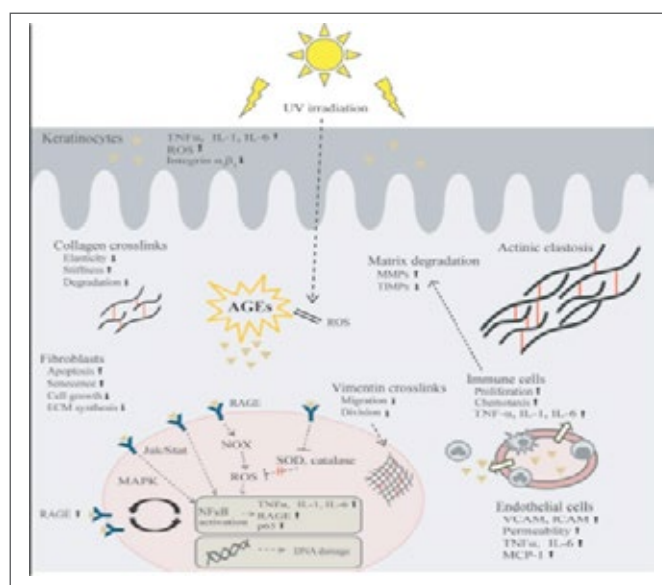


Fig. 5 - Percentuali di morte (in alto) e di morte per malattia cardiovascolare (CHD) negli uomini (in basso a sinistra, n=535) e nelle donne (in basso a destra, n= 606). Q1 fino a Q4 rappresentano i quartili delle età. La probabilità di rischio di morte aumenta significativamente nelle donne col progredire dell'età mentre rimane stabile in tutte le fasce di età negli uomini.



6 - Anche la pelle subisce specifici effetti negativi da parte degli AGEs.

nociti, i fibroblasti, le cellule dendritiche e in misura minore le cellule endoteliali e i linfociti esprimono RAGEs. La matrice extracellulare viene considerata come uno dei principali target della glicazione cutanea. Nella pelle il collagene non costituisce solo un supporto meccanico per cellule e tessuti, ma rappresenta un componente attivo in grado di interagire con le cellule e di incidere sulle varie funzioni cellulari come la migrazione, la differenziazione e la proliferazione cellulare. I legami crociati intermolecolari delle fibre di collagene cambiano le sue proprietà biomeccaniche determinando rigidità e una flessibilità ridotta, aumentando così la sua suscettibilità agli stimoli meccanici. Il collagene modificato si oppone al rimodellamento delle metalloproteasi, inibendo così la sua rimozione e la sostituzione con quello nuovo. La presenza di AGEs e RAGEs sulla cute influenza quindi la formazione della matrice extracellulare e lo skin aging, con perdita di elasticità e formazione di rughe.

MALATTIA RENALE

Oltre che dall'intake alimentare la concentrazione di AGEs sembra essere influenzata dalla capacità del corpo eliminarli. Gli individui con insufficienza renale dimostrano ridotta capacità di escrezione di AGEs alimentari e gli AGEs nel plasma correlano inversamente con la funzione renale. Un interessante trial condotto su uomini e donne con età media di 64 anni non diabetici nell'ambito del famoso studio InChianti ha dimostrato che i livelli elevati di AGEs circolanti erano un predittore indipendente della funzionalità renale [20]. I risultati dello studio hanno dimostrato una elevata concentrazione plasmatica di CML associati con la malattia renale cronica e la velocità di filtrazione glomerulare stimata, dopo tre e sei anni di follow up. In un altro studio condotto su 548 donne nel 51,6% delle donne è stata riscontrata una correlazione fra la ridotta la velocità di filtrazione glomerulare e un aumento dei livelli sierici di CML e RAGEs [27]. I pazienti con malattia renale cronica e insufficienza renale presentano aumentati livelli ematici di composti carbonilici (gliosale, metilgliosale e 3 deossiglucosone) e pentosidina. Poiché i livelli di questi composti diventano elevati nella fase avanzata della malattia renale cronica, lo "stress carbonilico" e la diminuita clearance dei composti carbonilici sono sospettati essere coinvolti nella sua patogenesi. Tuttavia, i livelli ematici di glicotossine sono aumentate in questi pazienti anche a causa della loro clearance ridotta, indicando un altro potenziale meccanismo produzione di composti carbonilici. In sintesi esiste un circolo vizioso per cui l'accumulo di AGEs ed ALEs peggiora la funzionalità renale e al tempo stesso una funzionalità renale alterata ostacola l'escrezione di glicotossine, favorendo il loro accumulo e i danni da loro indotti. La protezione delle funzione renale è quindi un importante obiettivo della ricerca anti-invecchiamento.

MALATTIA DI ALZHEIMER

Anche se una eziologia definitiva per la malattia di Alzheimer non è chiarita definitivamente è accettato che lo stress ossidativo e l'infiammazione siano fattori di rischio primari. Sia l'invecchiamento che la presenza degli AGEs si pensa possano essere fattori di rischio

per questa malattia attraverso il loro ruolo giocato sulle azioni infiammatorie, pro ossidanti e chimiche precedentemente descritte. Per esempio, alcuni autori [28] hanno addirittura dimostrato un aumento degli AGEs nella malattia di Alzheimer e nella demenza vascolare rispetto ai controlli. Anche il confronto fra l'espressione del contenuto di AGEs e RAGEs nel tessuto cerebrale dei malati di Alzheimer versus controlli ha mostrato livelli più alti nei primi. Inoltre, vi è evidenza che i RAGE in certe situazioni mediano il trasporto attraverso il circolo sanguigno di peptidi amiloidi. Studi recenti [29] mostrano come i recettori per gli AGEs (RAGE) siano un potenziale marcatore biologico di declino cognitivo ed esistano correlazioni tra i RAGE nel siero, la funzione cognitiva e il metabolismo cerebrale: i livelli di RAGE nel siero erano correlati negativamente con MMSE (Mini Mental State Examination) e MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Come la Proteina C, i RAGE sono ritenuti in grado di insidiare la cognizione attraverso una via infiammatoria-immunitaria e possono causare un deterioramento cognitivo attraverso effetti altamente localizzati nei neurocircuiti. È stata evidenziata una sovra-espressione di 2,5 volte di RAGE nel lobo frontale e che i RAGE, la cui espressione è aumentata nell'ippocampo, si legano alla sostanza amiloide nel cervello dei pazienti con Alzheimer. I recettori RAGE mediano l'adesione di sostanza AB amiloide alla microglia, stimolando la sua attivazione e il rilascio di NO, TNF- α , TGF- β , e altri fattori citotossici [3]. Alla luce di questi risultati, gli autori ritengono che i RAGE alterino la cognizione attraverso pathways immunitari che sono in grado di alterare la funzione, anche in assenza di un danneggiamento dell'integrità neuronale. Avrebbero quindi identificato un possibile metodo non invasivo per rilevare la neuro-infiammazione che porta alla disfunzione cognitiva.

MALATTIE OCULARI

Un certo numero di malattie oculari sono strettamente correlate alla formazione di AGEs: basti pensare alle complicanze diabetiche come la retinopatia, la cheratopatia ma anche alle alterazioni oculari legate all'età come la cataratta, la degenerazione sferoide e la degenerazione maculare età-correlata [7]. Analisi di immunostochimica hanno dimostrato che i RAGE si localizzano in zone come l'epitelio pigmentato retinico e che l'espressione dei RAGEs aumenta con l'applicazione dei RAGEs sul suo epitelio [8, 10].

GLI AGEs NEGLI ANZIANI

Dal momento che i livelli sierici di AGEs sono dipendenti dalla produzione endogena, dall'assunzione esogena e dalla clearance renale ed enzimatiche non sorprende come nell'anziano questo steady-state possa essere alterato. Studi sperimentali mostrano che nell'anziano, anche riducendo gli AGEs nella dieta, i livelli complessivi di AGEs aumentano [30]. Nella donna è stato dimostrato che gli AGEs e i RAGEs sono espressi nella granulosa delle cellule della teca e nelle cellule del corpo luteo, sono correlate con l'età cronologica della donna e possono giocare un ruolo nel declino della funzione ovarica durante l'invecchiamento [31].

SARCOPENIA

Come noto la sarcopenia, con la perdita di massa muscolare e di forza che l'accompagna, è uno dei fattori che incide di più sulla fragilità dell'anziano [3]. La patogenesi della sarcopenia è multifattoriale e può includere cambiamenti nell'equilibrio sincronologico ormonale, l'aumento dello stress ossidativo, l'infiammazione, i cambiamenti nella vascolarizzazione e l'inattività fisica. Anche gli AGEs possono contribuire a questa condizione, aumentando lo stress ossidativo e l'infiammazione [32]. Alcuni studi hanno mostrato una relazione tra AGEs e funzione muscolare nella popolazione più anziana. In trial in cui sono state reclutate 559 donne con più di 65 anni disabili si è osservato che le donne con le concentrazioni più elevate di CML hanno mostrato una forza di presa inferiore rispetto alle donne con bassi livelli di CML [33]. Anche se questi studi presentano risultati interessanti non sono conclusivi di una relazione casuale tra AGEs e sarcopenia.

OSTEOPOROSI

La ricerca suggerisce che i prodotti finali della glicazione avanzata, sono implicati nella perdita di tessuto osseo [34]. Livelli elevati di AGEs avrebbero comportato un minor numero di osteoblasti nell'osso in formazione. E' stato quindi suggerito che limitando la formazione di AGEs si può rallentare il processo osteoporotico.

VITAMINA D

Un recente studio condotto su donne con PCOS [35], deficienti di Vitamina D, ha mostrato come la supplementazione con Vitamina D3 potrebbe esercitare una azione protettiva verso le azioni pro infiammatorie degli AGEs aumentando i suoi recettori di superficie (sRACE).

RUOLO DELLA RESTRIZIONE DEGLI AGES DIETETICI SULLA LONGEVITÀ

È noto come la restrizione calorica (CR) sia il modello sperimentale considerato gold standard per lo studio della longevità. Per verificare la correlazione fra CR, che dovrebbe di per sé diminuire gli AGEs e la glicazione, gli studiosi [36] hanno studiato tre gruppi di topi sottoposti a una delle seguenti diete: CR [1]; dieta bilanciata [2]; CR con alto contenuto di AGEs [3]. Come atteso, è stato riportato un aumento della longevità nei topi in CR rispetto a quelli a dieta bilanciata o a quelli con CR e alto livello di AGEs. Lo studio ha rilevato un aumento significativo dello stress ossidativo e una accelerazione delle malattie cardiovascolari e renali nella dieta nei topi in CR con elevati livelli

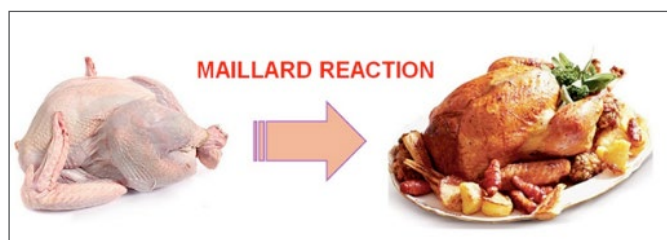


Fig. 7 - La reazione di Maillard.

di AGEs rispetto a quelli semplicemente in restrizione calorica. Tuttavia nulla è assoluto. In letteratura sono descritti anche gli effetti avversi di diete con ridotti AGEs [9]. Alcuni AGEs, infatti, possiedono attività antiossidante, e quindi la loro la riduzione nella dieta potrebbe essere deleterio a lungo termine.

FONTI ESOGENE DI AGES

Oltre alla produzione endogena, gli AGEs si possono trovare anche nelle sigarette e negli alimenti.

Fumo di Sigaretta

Si ritiene che la polimerizzazione delle foglie di tabacco sia una sorgente per composti che possono facilmente aumentare gli AGEs in vivo [37]. Le glicotossine derivate dalle sigarette vengono inalate negli alveoli e poi sono trasportate al sangue o alle cellule polmonari in cui possono interagire con gli altri prodotti della glicazione e contribuire alla formazione di AGEs.

AGES dietetici

La quota maggiore di AGEs esogeni è quella che deriva dalla dieta. Il loro contenuto dipende dalla composizione dei nutrienti e dal modo in cui il cibo viene cucinato [1,3,9,18,38,39]. Gli AGEs sono naturalmente presenti negli alimenti di origine animale crudi e possono formarsi con la cottura di numerosi cibi. E' ben noto come da sempre il calore sia stato usato per il trattamento degli alimenti al fine di migliorarne la sicurezza, la biodisponibilità, il colore e il gusto: sfortunatamente le glicotossine possono essere un sottoprodotto di questo processo di riscaldamento. Il trattamento termico di alcuni alimenti determina la promozione della reazione di Maillard, che è stata studiata ed utilizzata moltissimo nell'industria alimentare: basti pensare a ciò che avviene con la produzione di caramello, con la torrefazione e la cottura del pane. La pellicola che circonda il pollo allo spiedo è la prova visiva della reazione di Maillard: la rigidità che ne deriva è un una rappresentazione paradigmatica di quanto può investire i tessuti che tendono a modificarsi e ad irrigidirsi per effetto delle glicazione, con le conseguenze sopra descritte (Fig. 7). La Carbossi-metil-lisina (CML) è uno dei marcatori di AGEs ed ALEs in vivo più descritti in letteratura [3,7,9] e fu uno dei primi ad essere caratterizzato negli alimenti. D'altro canto, numerosi studi, principalmente condotti con la CML e il metilgliosale (MG), hanno dimostrato che l'assunzione di AGEs con la dieta modifica i livelli circolanti di AGEs nell'uomo e negli animali, con o senza diabete o malattia renale e rappresentino una quota significativa del pool totale di AGEs stessi. Gli studi hanno individuato una correlazione significativa tra gli AGEs ingeriti e i loro livelli plasmatici con una diminuzione di tali livelli dopo la loro restrizione dietetica [40]. Oltre agli AGEs endogeni, quelli derivanti dalla dieta, hanno dimostrato di agire come ligandi dei RACE ed attivare importanti vie di trasduzione del segnale in vitro [1,7].

Al momento non esistono database che descrivono in modo univoco, chiaro e condiviso il contenuto di AGEs negli alimenti per la difficoltà di studiare tutti gli alimenti preparati con tutte le possibili modalità di cottura e per la mancanza

di uniformità nei metodi di misura. In letteratura usualmente quando si parla degli AGEs contenuti nei cibi ci si riferisce ad un database iniziale comprendente 239 alimenti formulato nel 2004 di Golberg e coll [38], e ad uno prodotto da Ubarri et al. stilato nel 2010 [39]. In quest'ultima classificazione (in cui si sono studiati 549 alimenti scelti sulla base del loro consumo nella popolazione di New York sottoposti a varie modalità di cottura), i campioni alimentari sono stati omogeneizzati e testati per il contenuto di AGEs con test immuno-enzimatico su un anticorpo monoclonale anti-CML. Il contenuto di AGEs ogni alimento è derivato dal valore medio di almeno tre misurazioni per campione ed espresso come AGE kilounits/100 g di cibo. Analizzando i principali macronutrienti è stato osservato che i cibi contenenti grassi o proteine animali contengono da 12 a 30 volte maggiori quantità di dAGEs (AGEs dietetici) rispetto agli idrati di carbonio. I più alti livelli AGEs sono stati osservati nel settore delle carni e dei formaggi seguiti dal pollame, dalla carne di maiale, dal pesce e dalle uova. Da segnalare che il ferro contenuto nella carne favorisce la formazione di AGEs e ALEs durante i processi di preparazione e cottura degli alimenti e potrebbe essere correlato all'insulino-resistenza legata al consumo di carne rossa [41]. E' stato anche osservato che la nuova formazione di AGEs nella carne cotta viene inibita dopo l'esposizione a soluzioni acide (marinate) di succo di limone e aceto. Inaspettatamente è stato dimostrato come le persone che mangiano carne hanno livelli di AGEs circolanti più bassi rispetto vegetariani [42]. Una possibile spiegazione deriva dal possibile maggior contributo degli AGEs endogeni sul pool totale e dal maggiore consumo di frutta e quindi dagli effetti glicanti del fruttosio.

I formaggi grassi e stagionati hanno evidenziato un contenuto di dAGEs maggiore rispetto ai formaggi magri. D'altro canto, la frutta fresca, la verdura, i cereali integrali, la frutta a guscio e altri cibi non trasformati e alimenti non raffinati presentano bassi livelli di glicotossine, probabilmente per il contenuto di acqua spesso maggiore o per l'elevato livello di antiossidanti e vitamine presenti in questi alimenti. E' bene rimarcare che non è importante solo quello che si mangia ma anche come viene cucinato. Le glicotossine si formano in gran parte con la cottura del cibo e in generale la biodisponibilità e la ricaduta sulle funzioni organiche delle differenti modalità di cottura e preparazione dei cibi e delle loro associazioni non è irrilevante. Per la glicazione i fattori chiave che agiscono sulla formazione di glicotossine sono la temperatura e l'umidità. Gli alimenti cotti ad alte temperatura, come avviene con la cottura alla griglia, arrosto, alla brace e con la frittura presentano un aumento delle glicotossine mentre la preparazione di alimenti a temperature inferiori a 250 ° F (121°C) evita la loro formazione [19]. Se è vero che una totale esclusione di tali metodi di cottura oltre ad essere poco praticabile non sembra opportuna, dal momento che non sarebbe in grado di apportare tutti i nutrienti nella loro forma più biodisponibile e di stimolare tutte le funzioni organiche dell'organismo, è anche vero che questi metodi devono essere usati con parsimonia, non quotidianamente e impiegando contestualmente combinazioni alimentari che facilitano la detossificazione epatica e il drenaggio renale.

Per quanto riguarda l'umidità, il calore secco favorisce la sintesi di glicotossine mentre quello umido sarebbe protettivo, dal momento che l'acqua o altri liquidi, come il brodo o il vino,

sfavoriscono il legame non enzimatico fra gli zuccheri e le proteine (fibre di collagene ed elastina) per formare le glicotossine. Quindi i metodi di cottura più raccomandati per limitare la formazione di AGEs comprendono la cottura al vapore, quella brasata, quella stufata o quella cosiddetta lenta (in USA si chiama *slow cooker*), che tuttavia come specificato non possono essere quelli esclusivi. E' interessante notare che, gli alimenti di origine animale, anche crudi, quali come i formaggi possono contenere grandi quantità di dAGEs perché probabilmente con i processi di pastorizzazione o di invecchiamento le reazioni di glicazione-ossidazione continuano a verificarsi nel tempo anche a temperatura ambiente, sebbene più lentamente. Il più alto livello AGEs per grammo di carboidrati è stato trovato negli alimenti trasformati col calore secco come crackers, biscotti, patatine, etc. sia per l'aggiunta di ingredienti contenenti acidi grassi che per effetto della temperatura. Sebbene i livelli di AGEs in questi tipi di snack siano inferiori a quelli presenti nelle carni possono tuttavia rappresentare un importante pericolo per la salute per tutte quelle persone che consumano più snack durante il giorno o comunque lo fanno quotidianamente. E' scontato come i cibi che vengono proposti usualmente nei fast food siano ricchi di glicotossine e pertanto non raccomandabili. In individui con una alterazione del metabolismo glicidico e magari con deficitaria detossificazione con elevata tendenza alla glicazione endogena l'assunzione di un elevato carico di glicotossine per via esogena con l'alimentazione getta ulteriore benzina sul fuoco. Un moderno ed innovativo piano nutrizionale non può allora prescindere dal considerare l'impatto negativo della glicazione sull'accelerazione dell'aging e offre una nuova spiegazione per gli effetti negativi sulla salute associati alla dieta occidentale che va oltre la semplice questione dell'overnutrition.

STUDI SULLE LIMITAZIONI DEGLI AGES DELLA DIETA

I vantaggi delle diete con un basso introito di AGEs nell'uomo non sono chiari e universalmente condivisi [18]. La formazione di AGEs endogeni ed esogeni è un processo complesso che coinvolge diverse reazioni e molti prodotti finali. Sfruttando la proprietà di fluorescenza di alcuni AGES, alcuni studi li hanno misurati con metodi cromatografici, mentre altri lo hanno fatto mediante tecniche di immunoistochimica [3, 18]. In realtà non vi è ancora un accordo tra i diversi gruppi di lavoro sulla metodica migliore e sulle unità di misura da utilizzare. Nel 2013 è stata effettuata una interessante revisione sistematica in questo settore pubblicata su *European Journal of Clinical Nutrition* [18]. Questa recensione mirava a determinare l'effetto della restrizione dietetica di AGEs sui profili infiammatori di adulti sani e adulti con diabete o insufficienza renale. Sono state analizzate otto banche dati informatiche che includevano studi con restrizione dietetica degli AGEs pubblicati in lingua inglese tra il gennaio 1997 (quando furono postulati per la prima volta gli effetti potenzialmente deleteri del consumo di AGES con la dieta) e il dicembre 2012.

Nella revisione sono stati inclusi di 12 studi con un totale di 289 partecipanti, cinque dei quali di alta qualità metodologica (Fig. 8). In 10 trials si sono misurate le concentrazioni nel sie-

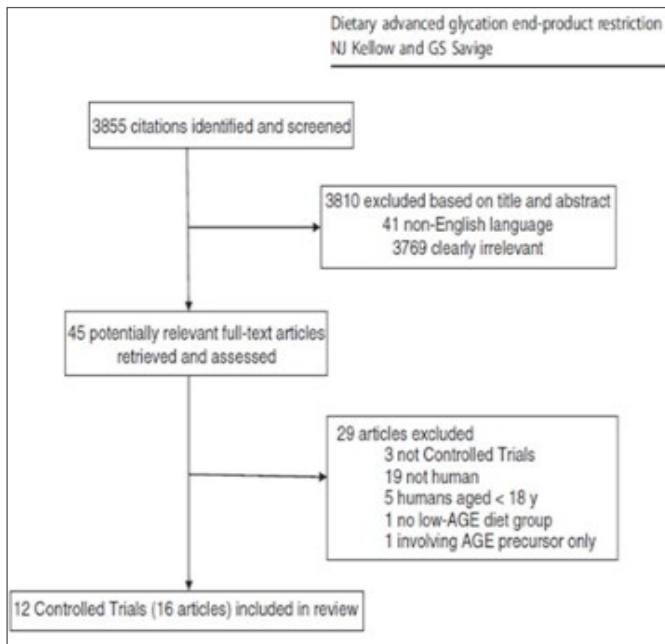


Fig. 9 - La riduzione dei livelli AGEs sarebbe un evento favorevole sulla salute sia in pazienti sani che con diabete tipo 2

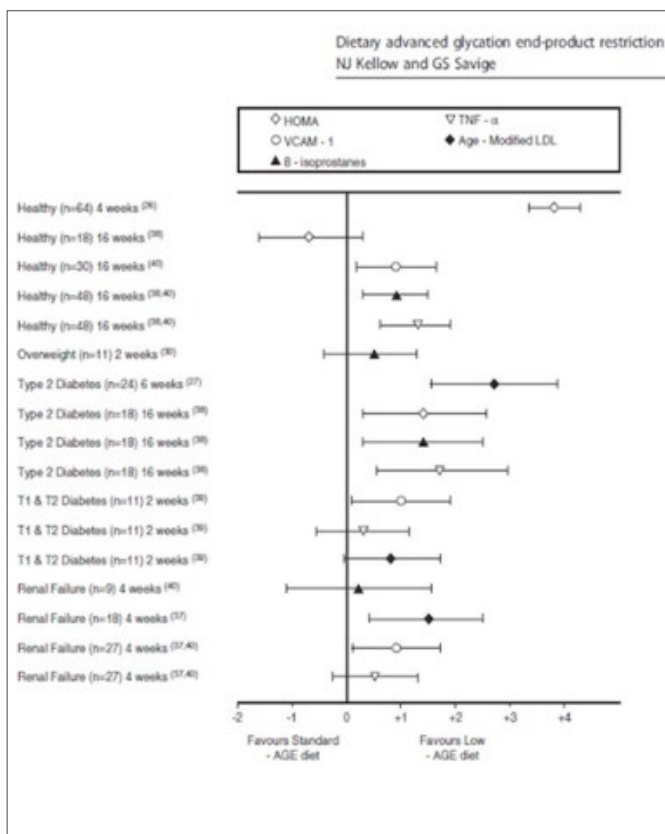


Fig. 8 - Gli studi inclusi nella Meta analisi per valutare gli effetti degli AGEs con la restrizione dietetica.
 (da ref. 18)

ro carbossimetil-lisina (CML) dopo che gli individui avevano sono stati sottoposti a diete con basso contenuto di AGEs versus diete standard. I principali risultati della revisione sono di seguito riportati. La meta-analisi di due studi omogenei e di buona qualità a lungo termine (16 settimane) condotti su adulti sani hanno mostrato l'efficacia della riduzione degli AGEs dietetici sulla riduzione degli 8-isoprostani (marcatori di stress ossidativo) e del Tumor Necrosis Factor Alpha (marcatore di infiammazione). La restrizione dietetica AGEs a medio termine negli adulti con insufficienza renale cronica ha ridotto VCAM-1 (un marcatore metabolico di disfunzione endoteliale) nel siero. Prove contrastanti sono state trovate sugli effetti a medio termine (4 settimane) e lungo termine (16 settimane) di diete ristrette in AGEs sulla resistenza all'insulina (misurati con HOMA index) in individui sani (Fig. 9). Questa recensione fornisce alcune prove preliminari che suggeriscono come l'utilizzo di una dieta con un basso contenuto di AGEs potrebbe ridurre la concentrazione di AGEs totali sia in individui sani che in persone con diabete di tipo 2 e quindi potrebbe essere uno strumento efficace per ridurre con successo il processo di glicazione.

Tuttavia, è richiesta cautela nell'interpretazione di questi risultati perché esistono dei limiti e dei potenziali BIAS metodologici. Tutti i trial che hanno evidenziato un effetto positivo delle diete low-AGEs sulla riduzione dei livelli di CML sistemici sono state eseguiti dallo stesso gruppo di ricerca, e anche se una parte dei loro studi erano di alta qualità secondo la Heyland, questi studi devono essere replicati da altri gruppi di ricerca per rafforzare queste evidenze. I Bias di pubblicazione possono essere un fattore da considerare in questo particolare settore di ricerca, dal momento che esistono studi trasversali pubblicati che non riescono a rilevare una correlazione tra il consumo AGEs alimentari e i livelli di CML circolanti. Senza contare che studi con risultati negativi simili potrebbe essere rimasti inediti. Inoltre, risulta difficile la distinzione fra AGEs endogeni ed esogeni nel contribuire al pool totale di AGEs misurando la CML e suggerire diete con diete con diverso contenuto di AGEs, ma con contenuti simili di altri nutrienti, come le vitamine sensibili al calore. Infine, otto dei 12 studi inclusi in questa revisione hanno stimato il contenuto di AGEs delle loro diete basandosi su database pubblicati da Goldberg et al., e successivamente aggiornato da Uribarri et al., in cui era stato utilizzato un test immunoenzimatico non validato per la misurazione della CML nei prodotti alimentari [18]. I metodi immunologici per la misura AGEs non sono in grado di rilevare contaminanti aggiuntivi e inoltre permettono di esprimere solo la concentrazione negli alimenti di AGEs in unità arbitrarie (kilounits AGE), facendo sì che non sia possibile un confronto con altre tecniche analitiche. Vi è una chiara necessità per tutti i ricercatori in questo campo di utilizzare strumenti di misura validati e standardizzati per la valutazione della concentrazione di AGEs negli alimenti. Fra i metodi suggeriti la cromatografia liquida e la spettrometria di massa sembrano essere tecniche altamente sensibili per la quantificazione degli AGEs e permetterebbe confronti di risultati sperimentali di laboratori diversi [43].

ESERCIZIO FISICO ED AGES

Anche se non sono numerosi, esistono studi pubblicati sull'uomo e l'animale che collegano l'esercizio fisico e gli AGEs. Uno di questi ha analizzato gli effetti dei Tai Chi su una popolazione sana malese con più di 45 anni [44]. I soggetti reclutati praticavano Tai Chi due volte alla settimana versus un gruppo di controllo e sono stati analizzati a 6 e 12 mesi. I risultati dello studio hanno mostrato una diminuzione della concentrazione di AGEs ed Malon Dialdeide (un indicatore di lipossidazione) dopo 12 mesi di intervento nei soggetti che praticavano Tai Chi. In un altro studio, Yoshikawa ha reclutato 17 donne sane con età compresa fra 30 e 60 anni che hanno partecipato ad un protocollo di modifica dello stile di vita per tre mesi misurando le variazioni di AGEs [45]. Il protocollo, attraverso una sessione educativa e incoraggiando il cammino, mirava ad aumentare l'attività fisica (che è stata misurata con il contapassi) nel gruppo di intervento. I livelli di CML sono diminuiti nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo e il decremento della CML era correlato negativamente con il numero di passi giornalieri.

INTERVENTI FARMACOLOGICI

Esistono diversi agenti farmacologici e fitoterapici che sono stati studiati per le loro azioni sulla formazione degli AGEs o l'attivazione dei RAGES. Fanno parte di queste sostanze l'aminoguanidina, la metformina, l'orlistat, la benfotiamina, la carnosina, l'aspirina e alcuni inibitori del sistema renina-angiotensina. L'aminoguanidina fu il primo e senz'altro promettente inibitore degli AGEs [46] che agisce attraverso un residuo amminico che intrappola il gruppo aldeidico degli zuccheri riducendo ma il suo impiego clinico non è esploso a causa di problemi di sicurezza [7]. La metformina ha dimostrato di diminuire gli AGEs circolanti in pazienti con diabete, diminuendo l'attività dell'NFkB [47]. In uno studio condotto per sei mesi su 22 donne con Sindrome dell'Ovaio Policistico, la terapia con metformina ha determinato una riduzione degli AGEs nel siero [48]. In un intervento simile su 21 donne con PCOS, l'orlistat, un inibitore della lipasi, ha ridotto gli AGEs nel siero dopo un pasto ricco di AGEs riducendone l'assorbimento [49]. Fra le molecole utilizzate nella pratica clinica vi sono la benfotiamina e la carnosina. La benfotiamina è una variante della vitamina

B1, che aiuta prevenire i danni ossidativi, nervosi, dei vasi sanguigni e dell'endotelio causati dalla glicazione. La benfotiamina attiva un enzima chiave chiamato transchetolasi, che rende i triosofosfati innocui, inibendo così l'azione dannosa della glicazione [50]. La carnosina chimicamente è un dipeptide composto da due aminoacidi (beta alanina e istidina) che agisce come uno scudo fra le molecole proteiche e quelle di zucchero, impedendo così la glicazione, come un antiossidante e favorendo l'eliminazione di proteine glicate e danneggiate [51]. Quando carnosina è stata confrontata con un farmaco anti-glicazione come l'aminoguanidina in studi su colture cellulari, questa ha dimostrato di essere tanto efficace quanto il farmaco. Esistono anche composti naturali [7, 52] in grado di inibire la generazione di AGEs, come l'Astragalus e miscele di erbe estratte dalla camomilla (*Anthemis nobilis*), dalle bacche di biancospino (*Crataegus oxyacantha*), da Doku-Dami (*Houttuynia cordata*) e dalla foglia di vite (*Vitis vinifera*). Si ritiene inoltre che, dal momento che un gran numero di AGEs sono generati con l'ossidazione, questi possano essere inibiti dall'azione antiossidante dei flavonoidi. Da ultimo, ma non meno importante è l'acido citrico, noto per le sue capacità chelanti ed abbondante in molti frutti, e che può essere utile nel prevenire la glicazione e le sue complicità [7].

CONCLUSIONI

La glicazione è un processo cellulare che merita di essere approfondito e conosciuto dal momento che, quando eccessiva, può colpire numerose funzioni dell'organismo ed è in grado di alimentare, amplificandoli, lo stress ossidativo e l'inflamm-aging della donna. Alla glicazione contribuiscono fattori endogeni ed esogeni e su entrambi si può incidere attraverso un corretto stile di vita. I cardini dell'intervento preventivo sono rappresentati da una alimentazione che preveda la stabilizzazione e l'ottimizzazione dei livelli di glicemia e insulina, per evitare condizioni che favoriscano la glicazione e la scelta di cibi, modalità di cottura e associazioni alimentari che limitino l'assunzione di AGEs esogeni e che ne favoriscano l'eliminazione. L'astensione dal fumo di sigaretta e l'esecuzione di attività fisica saranno efficaci azioni aggiuntive alle quali si potranno aggiungere interventi farmacologici nei casi in cui siano presenti più fattori di rischio.

{BIBLIOGRAFIA}

1. R. Singh, A. Barden, T. Mori, I. Beilin. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001 (44) : 129-146.
2. Sheetz, M.J.; King, G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002, 288, 2579-2588.
3. Claudia Luevano-Contreras and Karen Chapman-Novakofski. Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients* 2010, 2, 1247-1265.
4. Zhang, Q.; Ames, J.M.; Smith, R.D.; Baynes, J.W.; Metz, T.O. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *J. Proteome Res.* 2009, 8, 754-769.
5. Vlassara, H.; Striker, G. Glycotoxins in the diet promote diabetes and diabetic complications. *Curr. Diab. Rep.* 2007, 7, 235-241.
6. Peppas, M.; Uribarri, J.; Vlassara, H. Aging and glycoxidant stress. *Hormones (Athens)* 2008, 7, 123-132.
7. Ryoji Nagai, Masao Jinno, Masamitsu Ichihashi, Hidenori Koyama, Yasuhiko Yamamoto, Yoshikazu Yonei. Advanced Glycation End Products and Their Receptors as Risk Factors for Aging. *Journal Anti Aging Medicine* Jun. 30 2012

8. Lorenzi, M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: Attractive, elusive, and resilient. *Exp. Diabetes Res.* 2007 61038.
9. Nedi, S. I. S. Rattan , T. Grune & I. P. Trougakos. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Radical Research*, August 2013; 47(Suppl. 1): 28–38 Review Article.
10. Parisa Younessi¹, Ali Yoonessi Advanced Glycation End-Products and Their Receptor-Mediated Roles: Inflammation and Oxidative Stress *Iran J Med Sci* September 2011; Vol 36 N. 3
11. Sims-Robinson, C.; Kim, B.; Rosko, A.; Feldman, E.L. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat. Rev. Neurol.* 2010, 6, 551-559.
12. Geoffrey Livesey and Richard Taylor. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1419–37.
13. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology. Nonenzymatic Glycation of Bovine Serum Albumin by Fructose (Fructation). *The Journal Of Biological Chemistry* Vol. 264, No. 7, Issue of March 5, pp. 3674-3679, 1989.
14. Ludwig DS. *JAMA*. Examining the health effects of fructose. 2013 Jul 3;310(1):33-4.
15. Toda M., Heilmann M., Ilchmann A., Vieths S..The Maillard reaction and food allergies: is there a link ? *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jan 1;52(1):61-7.
16. Basta G, Schmidt, A.M. Advanced glycation end products and vascular inflammation: Implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc. Res.* 2004, 63, 582-592.
17. Uribarri, J.; Stirban, A.; Sander, D.; Cai, W.; Negrean, M.; Buenting, C.E.; Koschinsky, T.; Vlassara, H. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2007, 30, 2579-2582.
18. NJ Kellow and GS Savige. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition* (2013) 67, 239–248.
19. Steven Joyal, MD – Book. *What Your Doctor May Not Tell You About Diabetes* 2008.
20. Semba, R.D.; Ferrucci, L., Fink, J.C., Sun, K., Beck, J., Dalal, M., Guralnik, J.M., Fried, L.P. Advanced glycation end products and their circulating receptors and level of kidney function in older community-dwelling women. *Am. J. Kidney Dis.* 2009, 53, 51-58.
21. Bucala, R.; Makita, Z.; Vega, G.; Grundy, S.; Koschinsky, T.; Cerami, A.; Vlassara, H. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 9441-9445.
22. Diamanti-Kandarakis, E., Lambrinouadaki, I., Economou, F., Christou, M., Piperi, C., Papavassiliou, A.G.; Creatas, G. Androgens associated with advanced glycation end-products in postmenopausal women. *Menopause* 2010, 17, 1182-1187.
23. Bente K. Kilhovd, Auni Juutilainen, Seppo Lehto, Tapani Rönnemaa, Peter A. Torjesen, Kåre I. Birkeland, Tore J. Berg, Kristian F. Hanssen and Markku Laakso. Serum Levels of Advanced Glycation End Products Predict Increased Coronary Heart Disease Mortality in Nondiabetic Women but not in Nondiabetic Men: A Population-Based 18-Year Follow-Up Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:815-820.
24. Evangelia Tantalaki, Christina Piperi, Sarantis Livadas, Anastasios Kollias, Christos Adamopoulos, Aikaterini Koulouri, Charikleia Christakou, Evanthia Diamanti-Kandarakis. Impact of dietary Advanced Glycation End products (AGEs) modifications on metabolic and hormonal profile in women with polycystic ovary syndrome. *Hormones.* (2014) Vol 13, No 1 .
25. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, Siristatidis C, Creatas G. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Dec;28(12):974-8.
26. Paraskevi Gkogkolou and Markus Böhm. Advanced glycation end products key players in skin aging? *Dermato-Endocrinology* July–December 2012 4:3, 259–270.
27. Semba, R.D.; Ferrucci, L.; Fink, J.C.; Sun, K.; Beck, J.; Dalal, M.; Guralnik, J.M.; Fried, L.P. Advanced glycation end products and their circulating receptors and level of kidney function in older community-dwelling women. *Am. J. Kidney Dis.* 2009, 53, 51-58.
28. Bar, K.J.; Franke, S.; Wenda, B.; Müller, S.; Kientsch-Engel, R.; Stein, G.; Sauer, H. Pentosidine and N(epsilon)-(carboxymethyl)-lysine in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol. Aging* 2003, 24, 333-338.
29. Xia Ge, Xiao-yun Xu, Chun-hua Feng, Yue Wang, Yuan-ling Li and Bo Feng. Relationships among serum C-reactive protein, receptor for advanced glycation products, metabolic dysfunction, and cognitive impairments. *Neurology* 2013, 13:110.
30. Uribarri, J.; Cai, W.; Peppas, M.; Goodman, S.; Ferrucci, L.; Striker, G.; Vlassara, H. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007, 62, 427-433.
31. Tatone, C., Amicarelli, F., Carbone, M.C., Monteleone, P., Caserta, D., Marci, R., Artini, P.G., Piomboni, P. Focarelli, R. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Hum. Reprod. Update* 2008, 14, 131-142.
32. Semba RD , Bandinelli S , Sun K , Guralnik JM , Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study . *Eur J Appl Physiol* 2010 ; 108 : 191 – 195.
33. Dalal, M., Ferrucci, L., Sun, K., Beck, J., Fried, L.P., Semba, R.D. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009, 64, 132-137.

34. Hein G , Wiegand R , Lehmann G , Stein G , Franke S . Advanced glycation end-products pentosidine and N -carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatology* 2003 ; 42 : 1242 – 1246.
35. Mohamad Irani, Howard Minkoff, David B. Seifer and Zaher Merhi. Vitamin D Increases Serum Levels of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, february 2014.
36. Cai, W.; He, J.C.; Zhu, L.; Chen, X.; Zheng, F.; Striker, G.E.; Vlassara, H. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. *Am. J. Pathol.* 2008, 173, 327-336.
37. Cerami, C., Founds, H., Nicholl, I., Mitsuhashi, T., Giordano, D., Vanpatten, S., Lee, A., Al-Abed, Y., Vlassara, H., Bucala, R., Cerami, A. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 13915-13920.
38. Goldberg, T., Cai, W., Peppia, M., Dardaine, V., Baliga, B.S., Uribarri, J., Vlassara H. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 2004, 104, 1287-1291.
39. Uribarri J., S. Woodruff, S. Goodman, Weijing Cai, Xue Chen, R. Pyzik, Angie Yong, Gary E. Striker, And H. Vlassara. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet . *J Am Diet Assoc.* 2010 June ; 110(6): 911–16.e12.
40. Uribarri, J.; Cai, W.; Sandu, O.; Peppia, M.; Goldberg, T.; Vlassara, H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005, 1043, 461-466.
41. Desley L. White and Avril Collinson Red Meat, Dietary Heme Iron, and Risk of Type 2 Diabetes: The Involvement of Advanced Lipoxidation Endproducts *Adv Nutr* July 2013 4 403-411;
42. Sebekova, K., Krajcovicova-Kudlackova, M., Schinzel, R., Faist, V., Klvanova, J., Heidland, A. Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. *Eur. J. Nutr.* 2001, 40, 275-281.
43. S. Arena, A.M. Salzano, G. Renzone, C. D'Ambrosio, and A. Scaloni Non-Enzymatic Glycation And Glycoxidation Protein Products In Foods And Diseases: An Interconnected, Complex Scenario Fully Open To Innovative Proteomic Studies. *Mass Spectrometry Reviews*, 2014, 33, 49–77.
44. Goon, J.A., Aini, A.H., Musalmah, M., Anum, M.Y., Nazaimoon, W.M., Ngah, W.Z. Effect of Tai Chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults. *J. Phys. Act. Health* 2009, 6, 43-54.
45. Yoshikawa, T.; Miyazaki, A.; Fujimoto, S. Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females. *Med. Sci. Monit.* 2009, 15, H65-H73.
46. Thornalley, P.J. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003, 419, 31-40.
47. Isoda, K.; Young, J.L.; Zirlik, A.; MacFarlane, L.A.; Tsuboi, N.; Gerdes, N.; Schonbeck, U.; Libby, P. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006, 26, 611-617.
48. Diamanti-Kandarakis, E.; Alexandraki, K.; Piperi, C.; Aessopos, A.; Paterakis, T.; Katsikis, I.; Panidis, D. Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2007, 56, 129-134.
49. Diamanti-Kandarakis, E.; Piperi, C.; Alexandraki, K.; Katsilambros, N.; Kouroupi, E.; Papailiou, J.; Lazaridis, S.; Koulouri, E.; Kandarakis, H.A.; Douzinas, E.E.; Creatsas, G.; Kalofoutis, A. Short-term effect of orlistat on dietary glycotoxins in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2006, 55, 494-500.
50. Alkhalaf A , Kleefstra N , Groenier KH , Bilo HJ , Gans RO , Heeringa P , et al . Effect of benfotiamine on advanced glycation endproducts and markers of endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy . *PLoS One* 2012 ; 7: e40427 .
51. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev.* 2013 Oct;93(4):1803-45.
52. Nagai R , Shirakawa JI , Ohno RI , Moroishi N, Nagai M .Inhibition of AGEs formation by natural products . *Amino Acids* 2013.