

LA COMBINACIÓN DE LOS AZÚCARES CON LAS BIOMOLÉCULAS O COMO ALIMENTARSE EN FORMA SALUDABLE

Juan Pablo F. C. Rossi

A MODO DE INTRODUCCIÓN

A pesar de nuestra profesión, cuando cocinamos no reflexionamos demasiado acerca de lo complejas que resultan las operaciones culinarias desde el punto de vista químico. Nuestra condición humana requiere alimentarnos con productos que además de nutrirnos, sorprendan nuestros sentidos y nos satisfagan espiritualmente. Para introducirnos en la complejidad de los alimentos es necesario comprender los sentidos del gusto y del sabor y relacionarlos con los alimentos resultantes de la combinación de diversas biomoléculas. Debemos a ciertas reacciones químicas la generación de una enorme variedad de compuestos aromáticos, que combinados en forma adecuada, producen alimentos de los cuales disfrutamos diariamente.

Mucho de este tema gira alrededor de Louis Camille Maillard, un médico quien a principios del siglo XX estudió la combinación de los azúcares con las proteínas. Su principal aporte fue que relacionó los procesos culinarios con los que ocurren en el organismo. Las reacciones de Maillard –la llamada glucosilación no enzimática- modifican profundamente las biomoléculas como se ha comprobado en muchos trabajos científicos.

En el organismo las reacciones de Maillard son similares a las que ocurren en la cocina, pero transcurren más lentamente y se relacionan con la enfermedad y el envejecimiento. ¿Podremos mediante los nuevos conocimientos de las ciencias bioquímicas y farmacéuticas revertir el deterioro producido a través de los años por las reacciones de Maillard? ¿Qué perspectivas trae el acelerado desarrollo de las ciencias de la salud que comenzó el siglo pasado y que parece continuar en este? No tenemos respuestas ciertas para estos interrogantes más que el hecho comprobable que nuestra expectativa de vida –por lo menos en los países desarrollados- continúa creciendo a ritmo acelerado y que mucho se le debe a la progresiva intervención de las ciencias de la salud.

DESDE LA COCINA

1. El sentido del gusto

Para el idioma castellano 'gusto' y 'sabor' son palabras con significados muy similares. En un contexto más restringido y a los fines de emplear con mayor precisión ambos términos, podemos hablar del sentido del 'gusto', que se localiza en la boca, y del 'sabor', es decir, el conjunto de sensaciones relacionadas también con el olfato y la memoria—un concepto que involucra un mayor grado de elaboración intelectual—. Si colocamos sobre la lengua un alimento mientras mantenemos la nariz tapada, solo sentiremos el gusto.

Tradicionalmente, al menos en nuestra cultura occidental, distinguimos varios tipos de gustos: amargo, ácido o agrio, dulce y salado. Hay, además, un quinto tipo no identificado

por la mayoría de nosotros. No es el picante, que se ha demostrado que es una sensación relacionada con el dolor. Tampoco es la sensación de frío que puede provocar la menta. Este quinto gusto fue identificado en 1908 por el profesor Kikunae Ikeda de la Universidad Imperial de Tokio. Ikeda notó que podía detectar un gusto común a los espárragos, el tomate, el queso y la carne, que no era dulce, ni ácido, ni amargo ni salado. Además, observó que este gusto era muy intenso en un plato tradicional japonés hecho con el alga kombu. Del alga extrajo glutamato monosódico, la sal de sodio del aminoácido glutámico. A este nuevo gusto lo denominó 'umami' cuya traducción aproximada sería 'delicioso' o, en una menos literal pero adecuada versión, 'sabroso'. El resultado de todo esto fue que en 1909 en Japón se comenzó a comercializar el glutamato monosódico con el nombre comercial de 'Ajinomoto', que hoy en día es un aditivo universalmente utilizado para realzar el gusto de muchos alimentos. Posteriormente, en 1920 y también en Japón se identificó el monofosfato de inosina en el atún desecado y en 1960 el monofosfato de guanosina en los hongos shiitake. Finalmente, en 2001 el Dr. Charles Zuker de la Universidad de California en San Diego sentó las bases moleculares de las investigaciones de Ikeda, al identificar los receptores para umami en seres humanos y animales. Hasta el momento se conocen tres tipos de receptores de glutamato involucrados en la sensación umami (taste-mGluR4, T1r1/T1r3 y mGluR1a) (Zhao et al. 2003). Estos receptores de umami son distintos de los demás receptores de glutamato del organismo. En algunas especies como perros, ratones, monos y humanos, la respuesta electrofisiológica al umami es independiente de la respuesta a los demás gustos. Pero ratas y gatos no distinguen el glutamato monosódico (umami) del cloruro de sodio (sal de mesa). Así como el dulce induce a la consumición de azúcares, el umami incitaría a consumir alimentos con alto contenido de proteínas.

2. El sentido del sabor: los aromáticos y los compuestos de Maillard

Las operaciones culinarias modifican la cantidad final de ciertos elementos químicos denominados compuestos de Maillard. Estos compuestos son en general de tono oscuro y están asociadas al 'pardeamiento' (*browning*) de los alimentos.

La reacción de Maillard ocurre cuando las proteínas y ciertos lípidos de la superficie se recombinan con los azúcares en la comida. La noción de sabor de una comida involucra el sentido del gusto, el tacto, el dolor y toda la sinfonía de aromas que requieren de una elaboración intelectual compleja. ¿Pero cuán compleja es la combinación de los azúcares con las demás biomoléculas? Baste decir que entre 1940 y 1950 los científicos determinaron la existencia de más de 600 compuestos diferentes que contribuyen al aroma de la carne asada.

Cabe preguntarse cómo es que se producen estos compuestos y en qué cantidad. Es un hecho conocido que el sabor generado en una carne asada difiere según el procedimiento con el que se ase. Sin ir más lejos, en la barbacoa (*barbecue*) de Estados Unidos de Norteamérica, la carne es asada a fuego vivo, lo que genera un tostado intenso de la superficie con generación de compuestos antranílicos y un interior más crudo que el tradicional asado criollo hecho a las brasas de carbón o leña. El producto del asado criollo es más ahumado y el uso de una llama reductora resulta en una carne bien cocida pero roja, ya que se evita oxidar la mioglobina debido al monóxido de carbono y óxidos nitrosos generados por las brasas. El sabor de ambos asados difiere notoriamente, así como la calidad y cantidad de los compuestos de Maillard formados en cada caso. Este ejemplo muestra como partiendo del mismo ingrediente se llega a distinto producto con un similar método de cocción.

Cuando se agregan cebollas y otros vegetales ricos en azúcares se favorece la reacción de Maillard. Lo mismo ocurre si enharinamos previamente los trozos de carne. Esto no es más que ayudar por acción de masas las reacciones de Maillard mediante la adecuada presencia de un azúcar simple o complejo para que se combine con las proteínas, con ciertos lípidos y con los ácidos nucleicos.

Tenemos que cuidar algunos factores para que se den las combinaciones apropiadas, por ejemplo, no debemos recargar la sartén o el recipiente donde cocinamos ya que no daremos tiempo a que los jugos se evaporen y en consecuencia se favorezca el tostado. De lo contrario, obtendremos un hervido que produce pocos compuestos de Maillard a menos que se prolongue el procedimiento durante mucho tiempo. Cuanto más oscura por la cocción resulta la comida, mayor es la proporción del sabor. El 'desglaseado' posterior del fondo de cocción mediante el agregado de un solvente acuoso caliente o alcohólico a la sartén extrae los compuestos de Maillard formados durante el proceso. Todos estos factores son utilizados por los buenos cocineros y cocineras en forma intuitiva y sobre la base de sus conocimientos experimentales.

3. Condiciones que favorecen la reacción de Maillard

Sabemos que las reacciones de Maillard, crean sabores y oscurecen el color de la comida. Estas reacciones se favorecen con:

- Alta temperatura
- Pérdida de agua (desecamiento)
- Alcalinidad (primeros estadíos)
- Concentración adecuada de los reactivos
- Tiempo

Si en lugar de cocinar a 140-180°C lo hacemos a una temperatura inferior a 100°C, las reacciones de Maillard tienen lugar, pero en forma poco significativa: la comida se cuece pero no alcanza el sabor apropiado. Por otra parte, es sabido que la cocción en un horno de microondas produce en general un alimento menos sabroso que el cocinado a fuego vivo.

No siempre este tipo de reacciones mejoran el sabor del alimento. En la segunda guerra mundial los soldados norteamericanos se quejaban por el huevo desecado que integraba sus raciones y que utilizaban para hacer tortillas y revueltos. El producto se conservaba a temperatura ambiente y tenía un color pardo poco atractivo y su sabor era desagradable. Luego de estudiar el problema se advirtió que era necesario extraer los azúcares del huevo y después proceder a su desecamiento, con lo que se evitaban las reacciones indeseables de Maillard.

Otras reacciones adversas ocurren en la conservación de tubérculos como la papa. Es importante controlar la concentración de azúcares de la papa con objeto de prevenir las reacciones de Maillard. Este tipo de reacciones aparece cuando en el tubérculo se alcanza concentraciones del 2% de azúcares reductores. La cantidad de azúcares de la papa está afectada por varios tipos de reacciones, por lo que es fundamental controlar la temperatura de almacenamiento. Si se reducen las temperaturas de almacenamiento para evitar la germinación por debajo de 10°C se altera la velocidad de las reacciones en forma desigual generándose tubérculos dulces y con mala textura. Si se mantienen las temperaturas entre 15-20°C se produce disminución del contenido de azúcares.

Muchas veces se confunden las reacciones de caramelización con las de Maillard. Las primeras corresponden a la transformación de los azúcares sometidos a alta temperatura. En cambio las segundas exigen la combinación de azúcares reductores con compuestos que tengan grupos amino primario libres. En la siguiente tabla se resumen algunas características y productos de cada grupo de reacciones.

CARAMELIZACIÓN (más de 165°C) Involucra átomos de C H O	MAILLARD (a cualquier temperatura, más rápida a 120°C) Involucra átomos de C H O N S
Dulce (sacarosa, lactosa, fructosa, glucosa y otros azúcares)	Exaltadores del sabor (péptidos, peptonas y aminoácidos)
Ácido (ácido acético)	Florales (oxazoles)
Amargo (moléculas complejas)	A carne y cebollas (compuestos sulfurosos)
Frutales (ésteres) A nueces (furanos)	A vegetales verdes (piridinas y pirazinas)
A cereza (acetaldehído)	A chocolate (pirazinas)
A manteca (diacetilo)	A papas, terrosos (pirazinas)
A caramelo (maltol)	Los sabores propios de la caramelización

Tabla I. Comparación de los productos químicos formados en la caramelización y la reacción de Maillard (Extraído de McGee 2004)

Como vemos en el cuadro, debemos a las reacciones de Maillard la generación de una enorme variedad de compuestos aromáticos que, combinados apropiadamente producen alimentos de los cuales disfrutamos diariamente -evoquemos una humeante taza de café o de chocolate y pensemos cuánto dependemos de estos compuestos-.

4. Louis Camille Maillard

La combinación de los azúcares con las demás biomoléculas fue estudiada a principios del siglo XX por Louis Camille Maillard. Maillard fue un médico francés quien en 1912 publicó una serie de artículos que culminaron en un tratado sobre *Matières humiques et protéiques, action de la glycérine et les sucres sur les acides amines*, donde describió las bases moleculares de estas reacciones. La importancia de su contribución es el haber postulado que estas reacciones, que luego tomaron su nombre, se producían también a nivel biológico, es decir que ocurren no solo en la cocina sino que se llevan a cabo espontáneamente en el organismo.

Una década más tarde, en 1922, el químico italiano Mario Amadori determinó el arreglo que lleva su nombre y que describe los primeros estadios de la combinación de los azúcares reductores con los grupos amino primarios pertenecientes a distintas moléculas.

5. La reacción de Maillard; el arreglo de Amadori

La glucosa es el azúcar reductor más abundante en el organismo. Su concentración en la sangre está sometida a un cuidadoso mecanismo de regulación en individuos sanos y aumenta sustancialmente en personas que padecen diabetes. Esto lleva a que éste sea el azúcar reductor generalmente considerado en las reacciones de glucosilación no enzimática de interés biológico. Sin embargo, cualquier azúcar que posea un grupo carbonilo libre puede reaccionar con los grupos amino primarios de las proteínas—con la subsecuente formación de bases de Schiff—. La reactividad de los distintos azúcares está dada por la disponibilidad de su grupo carbonilo. Se sabe que la forma abierta o extendida de los azúcares no es muy estable, a tal punto que, por ejemplo, en la glucosa esta forma representa sólo el 0,002 %. Las moléculas de azúcar consiguen estabilizarse a través de un equilibrio entre dicha forma abierta y por lo menos dos formas cerradas (anómeros cíclicos) en las que el grupo carbonilo ha desaparecido. Los compuestos iniciales de la reacción de Maillard son identificados como productos de Amadori cuyas características son:

- Se forman espontáneamente (sin enzimas)
- Interviene una base de Schiff formada con un aldehído + una amina primaria; por ejemplo la hemoglobina glucosilada es un producto de Amadori típico que se utiliza como medida del grado de control de la diabetes
- A través del tiempo los compuestos de Amadori pueden seguir evolucionando hacia complejos covalentes como veremos en la próxima sección.

6. Los compuestos de Amadori pueden evolucionar hacia los AGEs

Dado que los productos de Amadori poseen un grupo carbonilo este puede seguir reaccionando con otros grupos amino. El mecanismo de estas reacciones no se conoce con detalle aunque se sabe que es un proceso que involucra complejos reordenamientos intramoleculares y en algunos casos la asociación entre varios de estos compuestos. Durante esta etapa se forman también compuestos altamente reactivos que poseen dos grupos carbonilo y que actúan como propagadores de la reacción. En la cocina muy rápidamente, o en el organismo luego de varios meses o inclusive años de contacto con glucosa, las proteínas de bajo recambio (vida media larga), como por ejemplo el colágeno, originan una serie de productos denominados genéricamente productos de glucosilación avanzada ('AGEs', por *Advanced Glycosylation End-products*) [Vlassara et al., 1984]. Muchos de ellos son fluorescentes, presentan color pardo amarillento y resultan del entrecruzamiento covalente con otras proteínas o con otras zonas de la misma proteína [Reynolds, 1963]. A diferencia de la formación de la base de Schiff o del producto de Amadori, que son procesos reversibles, la formación de AGEs es un proceso lento y fuertemente desplazado hacia la formación de productos.

El aislamiento y la identificación química de estos compuestos ha sido problemática, dada la heterogeneidad e inestabilidad de los mismos. A través de ensayos *in vitro* se han podido aislar e identificar unos pocos AGEs, como los representados en la figura 1. Posteriormente se ha confirmado la presencia de AGEs *in vivo* utilizando anticuerpos específicamente dirigidos contra estos productos, por ejemplo en proteínas plasmáticas y en tejido conectivo [Makita et al., 1992].

Una vez explicada la génesis de la reacción de Maillard, utilizaremos indistintamente los términos glucosilación no enzimática—o, abreviadamente, glicosilación—para designar los productos o el proceso de la combinación de los azúcares reductores con las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos. El siguiente cuadro muestra como reacciona una proteína con glucosa y origina distintos productos a través de la reacción de Maillard.

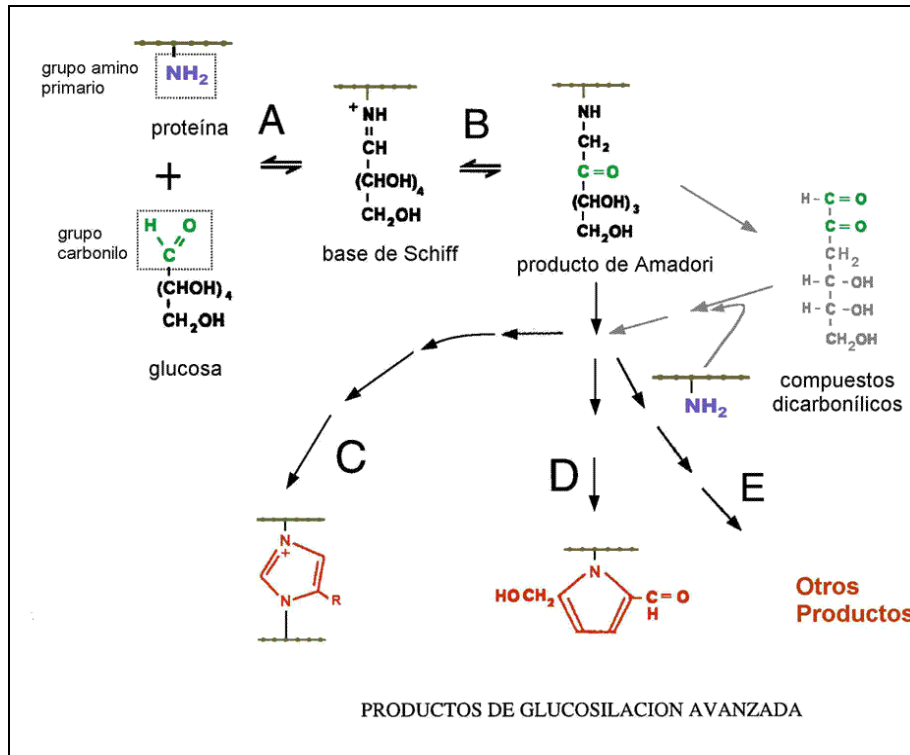


Figura 1. Esquema de reacción del proceso de glucosilación no enzimática o glicosilación. Las primeras etapas reversibles corresponden al reordenamiento de Amadori. A través de una serie de reacciones complejas los productos de Amadori pueden originar derivados con estructura imidazólica (C) pirrólica (D) y otras diversas (iminas, (A) Formación de la base de Schiff. (B) furanos, piridinas, etc) que constituyen los AGEs. (Tomado de nuestro trabajo publicado en Ciencia al Día Internacional, <http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen3/numero2/articulos/index.html>)

HASTA EL ORGANISMO

7. Diabetes y el envejecimiento

Uno de los mecanismos implicados en el origen de las complicaciones de la diabetes es la glucosilación no enzimática de las proteínas que ocurre, por ejemplo, en la hemoglobina de los glóbulos rojos. Esta reacción, que no repercute mayormente en la función de la hemoglobina, tiene una importancia mayor en la glicosilación de membranas basales capilares, en el colágeno, en las enzimas, en las proteínas del cristalino del ojo, etc. Este proceso de glucosilación se acelera cuando aumenta sostenidamente la glucemia, por lo que hay un incremento de la producción y acumulación de los productos de glucosilación avanzada en diversos tejidos, donde estos ejercen sus efectos patológicos. Veremos que los compuestos de Maillard, incluidos los AGEs, no son privativos de los individuos diabéticos sino que ocurren en todos los organismos, incluyendo los normales y pueden contribuir al envejecimiento.

8. Algunos resultados de la reacción de Maillard en eritrocitos

La bomba de calcio de la membrana plasmática es una proteína de 138 kDa que cataliza la hidrólisis de una molécula de ATP. Como se esquematiza en la figura 2, la energía liberada en esta reacción es acoplada al transporte de calcio a través de la membrana en contra de su potencial electroquímico de manera que gracias a la actividad de ésta proteína la concentración de calcio es 10000 veces menor en el interior celular, (Carafoli 1999).

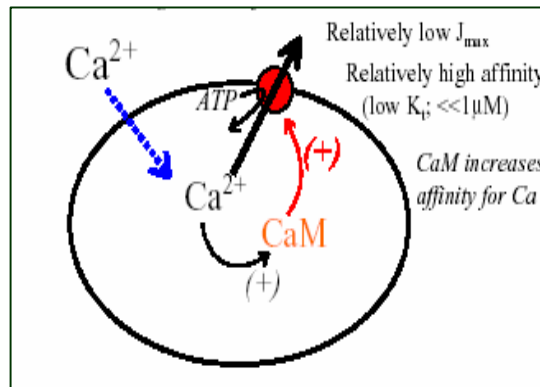


Figura 2. Esquema de una célula mostrando la función de la bomba de calcio de la membrana plasmática.

En muchos tipos de células la bomba de calcio constituye el único mecanismo importante de remoción del catión. Este gradiente es aprovechado por la célula como mensajero de los estímulos externos. Nuestro grupo estudia las características estructurales y funcionales del transporte activo de calcio en condiciones normales y patológicas, así como las características del calcio y la bomba como moduladores de la secreción de insulina. Hemos descrito en pacientes diabéticos descompensados como se produce la inhibición de la bomba de calcio a medida que aumenta la glucosa en sangre (Figura 3, Gronda, 1986). Posteriormente caracterizamos este fenómeno y demostramos que el mismo se debía a la glicación del sitio activo la bomba de Ca^{2+} [González Flecha et al., 1990, 1993, 1999] lo que finalmente conduciría al aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular.

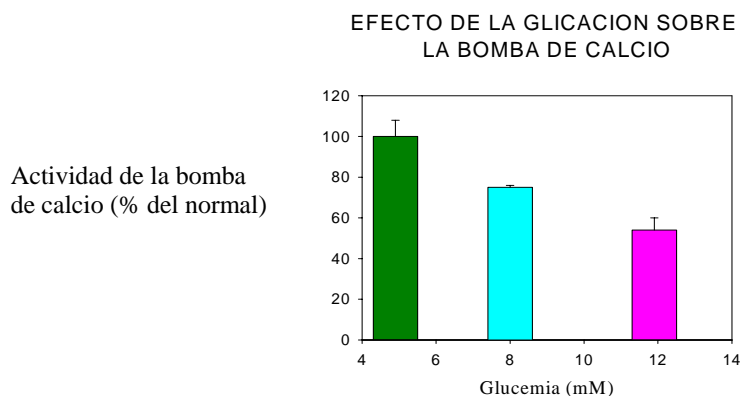


Figura 3. Las determinaciones fueron efectuadas con sangre de diabéticos con una hemoglobina glucosilada dos veces superior al valor de los controles sanos. La actividad de la bomba cae a la mitad en diabéticos descompensados y es inversamente proporcional a la concentración promedio de glucosa en sangre.

Por otra parte hemos demostrado que la glicación también afecta los lípidos de la membrana. En efecto, la bomba de calcio reconstituida en liposomas normales es estable mientras que la reconstituida en liposomas glicosados tiende a desnaturalizarse. La estabilidad térmica de la bomba de sodio y la bomba de calcio disminuyen cuando se reconstituyen en liposomas con fosfatidiletanolamina glicosada. [Levi et al., 2003, 2005]. Esto reflejaría que la reacción de Maillard afectaría ciertos lípidos, especialmente aquellos con grupos amino primarios expuestos y por lo tanto produciría una profunda modificación estructural y funcional de la membrana celular.

Este tipo de alteraciones fácilmente determinable en una célula circulante como es el eritrocito, refleja modificaciones más generales ya que la bomba de calcio es un sistema de transporte presente en todas las células del organismo.

9. Teoría del entrecruzamiento de las estructuras celulares

Esta teoría postula que la formación de enlaces moleculares entre proteínas o cadenas de ácidos nucleicos, aumenta con la edad. Brownlee en 1995, revisó el papel fundamental que la glicación ejerce en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. La glicación comienza con la reacción de la glucosa con residuos de lisina y con ciertas bases de ácidos nucleicos. Se forma una base de Schiff y se generan los AGEs que alteran la función biológica de las proteínas extracelulares por reaccionar con lisinas esenciales. Se produce un aumento significativo de productos AGEs con la edad.

Los investigadores han determinado que las complicaciones crónicas de la diabetes provienen de los entrecruzamientos de polímeros (meloidinas: polímeros segmentados provenientes de la deshidratación sufrida por la fructosamina y reagrupamientos con otras proteínas) y cadenas proteicas, con carácter irreversible; constituyen así los pigmentos fluorescentes y pardos que entrelazan proteínas.

Algunos investigadores [Nishikawa 2000] afirman que las hipótesis sobre los radicales libres de oxígeno y la glicación son componentes de una única vía bioquímica, porque el número de puentes cruzados aumenta con la edad, de forma similar a los productos generados por la acción de los radicales libres de oxígeno.

Aumento de los AGEs en tejidos de bajo recambio

Las proteínas de bajo recambio (por ejemplo el colágeno, la mielina, la proteína del cristalino ocular) pueden llegar a transformarse en productos de glucosilación avanzada y acumularse a través de los años (Figura 4). Estos AGEs están implicados en el desarrollo de diversas patologías a través de tres mecanismos generales [Brownlee 1995]: (1) la modificación de proteínas estructurales que se encuentran fuera de la célula, (2) el desencadenamiento de procesos intracelulares a través de la unión a receptores extracelulares y (3) la alteración de proteínas intracelulares.

Obsérvese que la figura 4 representa la acumulación de los compuestos de Maillard a través de los años en la población normal. Esto refuerza el concepto de que el envejecimiento y las reacciones de glicación podrían estar estrechamente relacionadas.

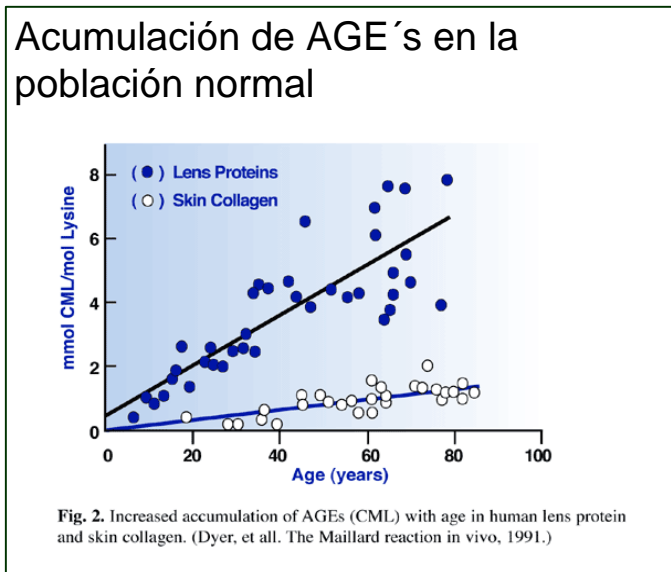


Figura 4. Aumento lineal de la concentración de AGEs en función de la edad en el cristalino del ojo y en muestras de colágeno de la piel de seres humanos pertenecientes a una población normal.

10. El efecto de la formación y la ingesta de AGEs

El componente fundamental de la matriz extracelular es el colágeno. Esta proteína constituye el 25% del total en peso de proteína del organismo. Por lo tanto, la modificación por entrecruzamiento mediada por la formación de AGEs puede desencadenar fenómenos patológicos de enorme importancia. Cuando esta proteína, localizada por ejemplo en las paredes arteriales y las membranas basales de los capilares, se glucosila, llega a formar productos de entrecruzamiento no sólo con otras moléculas de colágeno sino también con varias proteínas plasmáticas que en circunstancias normales son de vida media corta — como, por ejemplo, la albúmina, las inmunoglobulinas y las lipoproteínas de baja densidad—. Estas estructuras producen el engrosamiento de dichos tejidos, disminuyen la flexibilidad y la permeabilidad de los mismos y se ha sugerido que estarían involucradas en el desarrollo de enfermedades vasculares [Wautier & Guillausseau 1998], aterosclerosis y glomeruloesclerosis [Vlassara 1996].

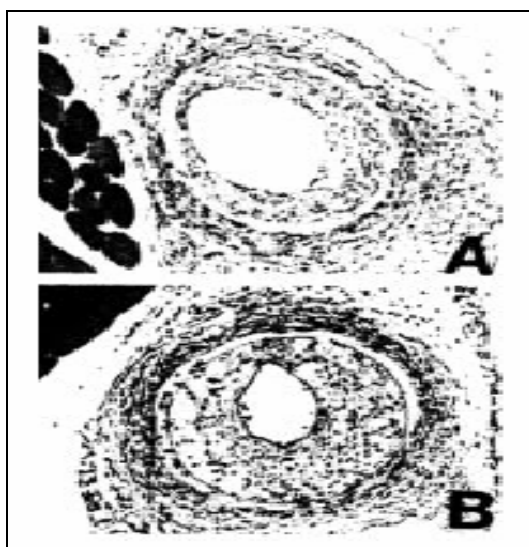


Figura 5. Estenosis arterial producida por ingesta de AGEs en ratones diabéticos y deficientes en ApoE. En **A**, ratones diabéticos que además son deficientes en APO-E una proteína transportadora de lípidos, fueron alimentados con una dieta normal. En **B**, una camada de ratones idéntica a la anterior se alimentó durante una semana con una dieta rica en AGEs.

La figura 5 muestra como, luego de una semana de alimentar ratones diabéticos con alteraciones del transporte de lípidos mediante una dieta rica en productos de Maillard, se produce un dramático engrosamiento de la pared arterial. Esto llama la atención sobre el riesgo que, en ciertos casos, representan los AGEs cuando se ingieren en forma desmedida, ya que son inclusive más reactivos que la glucosa para combinarse con tejidos de larga vida media. Esto es especialmente importante en ciertas patologías como en individuos con problemas renales donde se encuentra dificultada la remoción de los AGEs, compuestos que en personas sanas se excretan en su casi totalidad.

11. Como prevenir la formación de AGEs: la ayuda de la farmacia

Gran parte de los esfuerzos actuales en la investigación de los procesos de glucosilación no enzimática están dedicados a la búsqueda de procedimientos que permitan revertir o evitar sus efectos. *In vitro* esto es posible modificando los factores que aceleran estas reacciones. Disminuyendo la temperatura, bloqueando el grupo amino por acidificación del medio de reacción o bloqueando el grupo carbonilo con otros compuestos -el sulfito de sodio es el más empleado- es posible retardar el proceso hasta que prácticamente no se produzca la unión de los reactivos. Estas estrategias han sido implementadas eficazmente en la industria alimenticia para prevenir la pérdida del valor nutritivo de los alimentos y la generación de productos tóxicos y agentes mutagénicos producidos por glicación durante su industrialización. Sin embargo, estos métodos no son aplicables al control de los efectos de la glicación en condiciones fisiológicas *in vivo* ya que son incompatibles con la vida. Una estrategia posible consiste en evitar el avance de la reacción una vez formada la base de Schiff. Esto requiere del bloqueo de los compuestos carbonílicos altamente reactivos (producto de Amadori y compuestos dicarbonílicos) que se formaron durante las primeras etapas de la glicación. La otra considera 'desarmar' los AGEs con reactivos apropiados.

La ruda de las cabras y la aminoguanidina, pros y contras

Desde tiempos medievales se han usado hierbas para el tratamiento de los efectos de la diabetes y ciertas patologías relacionadas con el envejecimiento. Una de las hierbas más usadas ha sido la ruda de las cabras o lila francesa, una leguminosa que no está emparentada con la *Ruta graveolens* o ruda común. Los extractos acuosos suelen contener galegina que es tóxica pero ésta puede eliminarse selectivamente. Por analogía con los compuestos de esta leguminosa se ensayó la aminoguanidina (figura 6), un derivado de los principios activos de la *Galega officinalis* y que ha mostrado ser más efectiva que los compuestos naturales.

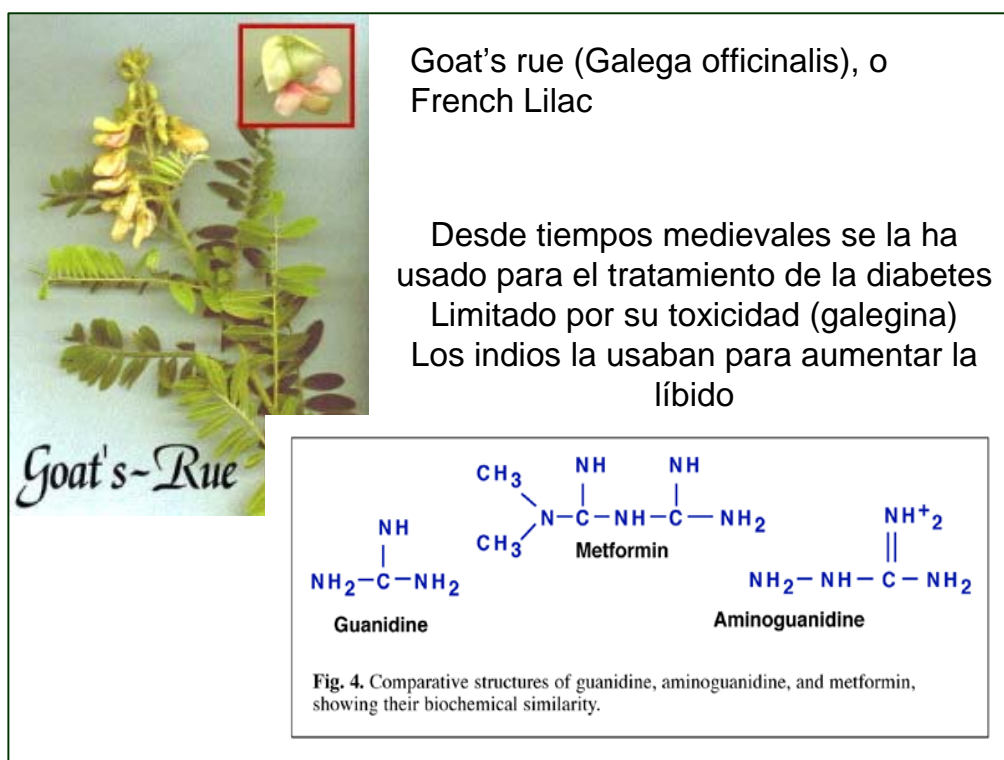


Figura 6. Planta y compuestos derivados de la *Galega officinalis*

La aminoguanidina reduce la formación de lipofucsina, un pigmento que aumenta con la edad y también previene o reduce las cataratas. En un estudio hecho con ratas en las que se producía isquemia cerebral, se comprobó que en aquellas ratas tratadas dentro de las dos horas con aminoguanidina se reducía significativamente el daño cerebral. Estos estudios sugieren que la aminoguanidina podría ser efectiva en la prevención y el tratamiento de los accidentes cerebro-vasculares quizás disminuyendo la contribución de la glicación a los procesos oxidativos. El cuadro siguiente ilustra la acción de la aminoguanidina sobre los primeros pasos de la glicación.

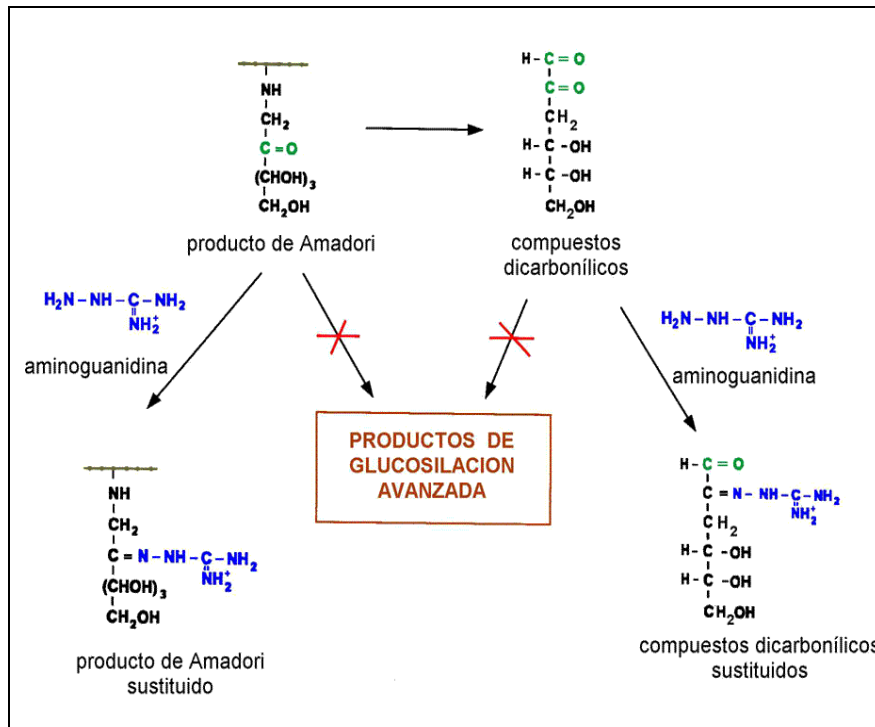


Figura 7. Prevención de la formación de AGEs mediante la aminoguanidina. La aminoguanidina se une preferentemente a los compuestos carbonílicos dando lugar a productos sustituidos que no permiten el avance de la reacción.

La aminoguanidina inhibe *in vitro* la formación de productos de glucosilación avanzada en el colágeno, y su administración a ratas diabéticas bloquea la acumulación de productos de glucosilación avanzada y el entrecruzamiento en el tejido conectivo de la pared arterial [Brownlee et al., 1986]. Los estudios clínicos con aminoguanidina muestran los siguientes resultados:

- Baja 20% el colesterol total
- Baja 30% el LDL-colesterol
- Bajaron 20% los triglicéridos
- Disminuye los niveles de Hb A1

Sin embargo se ha notado que en tratamientos prolongados la aminoguanidina produce dolor de cabeza y náuseas -efectos neurotóxicos-, no desarma los AGEs preformados y que finalmente aparecen efectos deletéreos por interferencia con el metabolismo del piridoxal (vitamina B6).

Los derivados de la tiamina

Recientemente se han descrito moléculas capaces de desarmar el entrecruzamiento entre proteínas debidas a la formación de AGEs. La más prometedora es un derivado de la tiamina (vitamina B1) desarrollada con el nombre de *Alagebrium*.

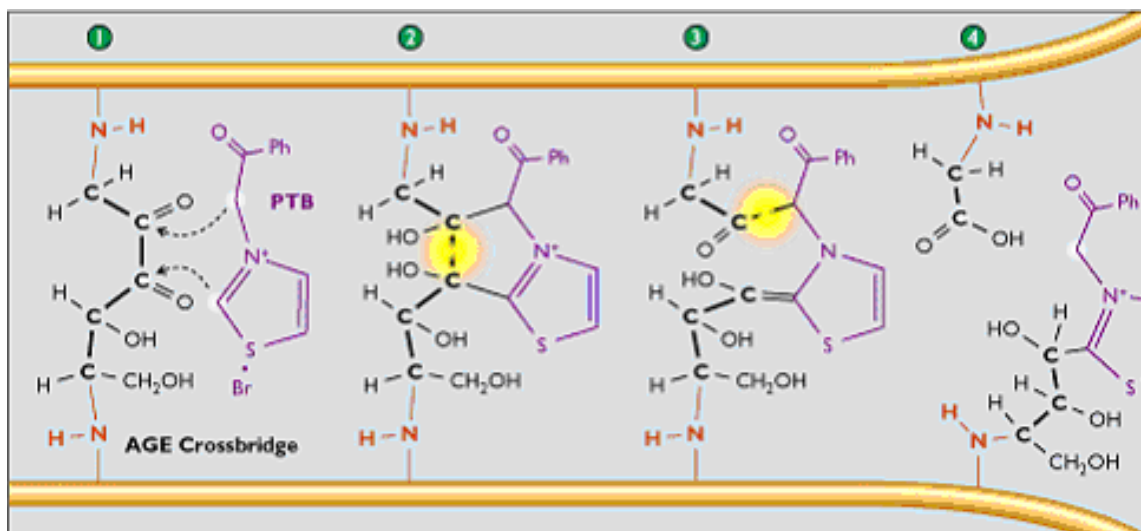


Figura 8. Reacción del bromuro de N- fenaciltiazolio, un derivado de la tiamina, sobre el tejido conectivo entrecruzado. (1) El compuesto ataca una unión puente entre dos fibras de tejido conectivo; en (2) y (3) se produce la ruptura de la unión entrecruzada. Finalmente en (4) se liberan ambas fibras y quedan productos no reactivos.

Los ensayos clínicos con el Alagebrium (ver www.alteon.com) mostraron los siguientes efectos:

- Disminución de la presión sanguínea sistólica
- Reversión de la rigidez del tejido cardíaco
- Aumento de la flexibilidad de los músculos largos
- Reducción o eliminación del dolor de articulaciones
- Reducción o eliminación de la neuropatía periférica
- Aumento de la elasticidad de la vejiga urinaria
- Mejoramiento de la función renal (y eréctil)

Estos datos clínicos son recientes (febrero de 2005) y prometen revertir en seres humanos los compuestos de entrecruzamiento debidos a las reacciones de Maillard acumulados a través de los años. La prolongación de la vida y el mejoramiento de su calidad es una de las grandes metas finales que tienen las ciencias bioquímicas y farmacéuticas. Pero ¿Cuán importantes son las reacciones de Maillard como una de las causas del envejecimiento?

12. Consideraciones generales acerca de la prolongación de la vida y la importancia de las ciencias bioquímicas y farmacéuticas

Se han propuesto un gran número de teorías para explicar la naturaleza del envejecimiento. Estas teorías (Toussaint, 1993) van desde el simple desgaste hasta la teoría del error catástrofe. Por la naturaleza múltiple de las causas del envejecimiento, resulta improbable que una causa única pueda explicar todos los mecanismos. Debemos considerar que:

1. El envejecimiento compromete un número de genes diferentes, se han llegado a señalar hasta 100 genes implicados en la evolución de la longevidad. También hay mutaciones múltiples que son comunes en todos los procesos del envejecimiento.
2. El envejecimiento ocurre a todos los niveles: el molecular, el celular y el del órgano.

Los fenómenos que acompañan al envejecimiento no pueden ser explicados por un mecanismo único como las reacciones de Maillard. La teoría que valore la naturaleza múltiple de las causas será la más racional para resolver la cuestión del envejecimiento. En 1982 Strehler caracterizó los cambios que una teoría amplia del envejecimiento debería explicar:

- a. Perjudiciales, reducen las funciones normales.
- b. Progresivos, tienen lugar gradualmente.
- c. Intrínsecos, es decir, que no sean por causa de agentes medio ambientales modificables.
- d. Universales, esto es, todos los miembros de una especie deben revelar los mismos problemas.

Si bien no podemos estimar como contribuyen las diferentes causas al envejecimiento, podemos tener una idea de cómo ha evolucionado la expectativa de vida a través de los tiempos y evaluar el papel de las ciencias de la salud (Figura 9):

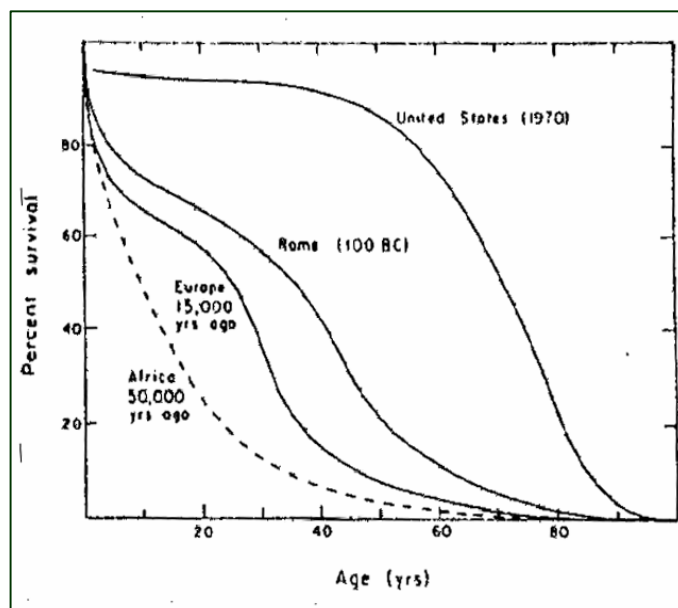


Figura 9. Expectativa de vida en función de la edad a través de la historia de la humanidad

La simple observación de la figura 9 muestra que el promedio de vida fue aumentando progresivamente a través de los siglos. Hace 50.000 años la población sufría un riesgo continuo de muerte que era independiente de la edad. Hace unos 15.000 años el proceso se fue diferenciando con la edad del individuo: los niños y los ancianos corrían un riesgo mayor de vida y la curva que describe el porcentaje de supervivencia podría describirse como una doble sigmoidea. En la Roma republicana el promedio de vida era cercano a los 35 años, aunque una muy pequeña parte de la población llegaba a más de 80 años. La última

curva muestra el porcentaje de sobrevivencia de la población de Estados Unidos en 1970. Dada la menor proporción de muertes infantiles la curva está convirtiéndose en una simple sigmoidea.

La pregunta que todos nos hacemos es cuáles son las causas que pueden prevenir o paliar el envejecimiento. ¿Es posible pensar en una vida más larga y saludable? La respuesta puede derivar de un estudio detallado de lo que ha ocurrido durante las últimas décadas donde las ciencias de la salud han tenido una progresiva importancia (Figura 10).

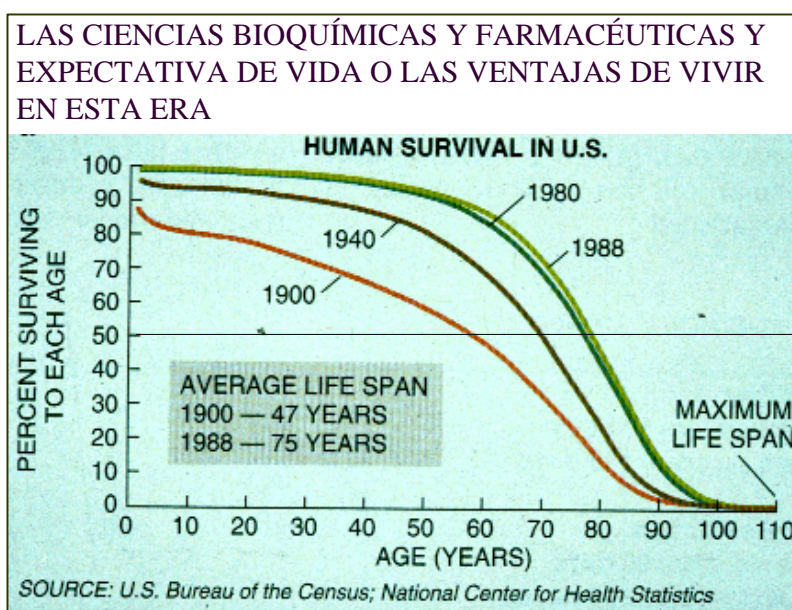


Figura 10. Expectativa de vida en Estados Unidos durante las últimas décadas. Tomado de (<http://www.cdc.gov/nchs/>)

Esta figura proveniente del *U.S. National Center for Health Statistics* y los datos extraídos de la misma fuente comparan la expectativa de vida en diferentes décadas del siglo pasado y muestran:

- **Mayor expectativa de vida:** En 1900 una persona de 65 años podía esperar vivir todavía, en promedio, otros 12 años más. Un siglo más tarde, en el 2000, la expectativa de vida después de los 65 años creció 19 años para las mujeres y 16 años para los hombres. De manera similar, en 1900 los estadounidenses de 85 años podían esperar cuatro años de vida adicionales. Para el 2000, esa estadística creció 7 años para las mujeres y 6 para los hombres.
- **Menor discapacidad:** De acuerdo con un informe publicado en 1984, el 25% de los estadounidenses de 65 años o más sufren algún tipo de discapacidad crónica. Para 1999, ese número se redujo cerca de 20%, sobre un total de 6.8 millones de discapacitados.
- **Más recetas:** Los estadounidenses mayores van más a la farmacia ahora que hace una década: En 1992, una persona de 65 años usaba en promedio 18 recetas al año, pero para el 2000 ese número aumentó a 30.

Nuestro país puede asimilarse razonablemente bien a estas estadísticas de Estados Unidos. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la expectativa de vida en las provincias es significativamente menor que en la Capital Federal. A modo de ejemplo una mujer en la Capital Federal vivirá como promedio 8-10 años más que una mujer en Jujuy.

En el extremo opuesto del espectro, la expectativa de vida en Zambia cayó desde 44 años en 1990 a 33 años en la actualidad (la más baja del mundo). Los datos, suministrados por el gobierno, revelan un dramático colapso provocado por la pobreza y el SIDA.

Estos hechos estadísticamente comprobables sugieren una fuerte participación del hombre en su propio destino. En efecto, si consideramos las cifras recién señaladas vemos que -en el mundo desarrollado- el promedio general y la calidad de vida del ser humano en las últimas décadas han aumentado rápidamente. ¿Qué podemos esperar de aquí en más? De la observación del cuadro anterior podríamos pronosticar una mayor salud y longevidad de no ocurrir circunstancias socio-económicas catastróficas. Si ponemos entre paréntesis el aspecto económico que ha mejorado inicialmente las condiciones sanitarias de la población, es indudable que el avance de las ciencias bioquímicas y farmacéuticas es en gran parte responsable de estos incrementos.

Finalmente y a modo de epílogo, recordemos que el ser humano es el único animal que, a modo e imitación de Dios, interviene conscientemente en su propia evolución. Podemos perfeccionar o deteriorar la obra del Creador. A nosotros nos corresponde elegir.

Referencias Bibliográficas

- Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 46,223-234,1995
- Brownlee M., Vlassara H., Kooney A., Ulrich P., Cerami A. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science* 232,1629-1632,1986
- Carafoli E., Klee C. (Eds) Calcium as a cellular regulator. Oxford University Press, New York,1999
- González Flecha F.L., Bermúdez M.C., Cédola N.V., Gagliardino J.J., Rossi J.P.F.C. Decreased Ca²⁺-ATPase activity after glycosylation of erythrocyte membranes in vivo and in vitro. *Diabetes* 39,707-711,1990
- González Flecha F.L., Castello P.R., Caride A.J., Gagliardino J.J. and Rossi J.P.F.C. The erythrocyte calcium pump is inhibited by non-enzymic glycation: studies in situ and with the purified enzyme. *Biochem J* 293,369-375,1993
- González Flecha F.L., Castello P.R., Gagliardino J.J. and Rossi J.P.F.C. Molecular characterization of the glycosylated plasma membrane calcium pump. *J Membrane Biol* 171,25-34,1999
- Gronka C., Rossi, J.P.F.C., Cédola N.V. and Gagliardino, J.J. (1986) Decreased Ca²⁺-ATPase activity in erythrocyte membranes from diabetic patients. *IRCS Med.Sci.* 14,476
- Kikunae Ikeda (http://www.recipeland.com/encyclopaedia/index.php/Kikunae_Ikeda).
- Levi, V., Rossi, J.P.F.C., Castello, P.R. and González Flecha, F.L (2003) "An improved method to measure the interactions of membrane proteins with its lipid environment". *Annals of The New York Academy of Sciences*, 986:283-286.
- Levi, V., Villamil Giraldo, A. M., Castello, P.R. Rossi, JPFC and González Flecha, FL. (2005) Effects of phosphatidylethanolamine glycation on lipid-protein interactions and membrane protein thermal stability *FEBS Lett.*(en revision)
- Maillard L.C. Action des acides aminés sur les sucres; formation des melanoidines par voie methodique. *C R Acad Sci* 154,66-68,1912.
- McGee, Harold. *On Food and Cooking: The Science and Lore of the Kitchen*, Ed. Scribner, November 2004
- Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int*;58 Suppl 77:S26-30, 2000.
- Reynolds T.M. Chemistry of nonenzymatic browning I *Adv Food Res* 12,1-52,1963
- Strehler BL. Ageing: concepts and theories. *Lectures on gerontology* 1982:1-7.
- Toussaint O. La biología del envejecimiento celular. Convergencia de las teorías sobre el envejecimiento celular hacia el concepto de umbral crítico de acumulación de errores. *Rev Gerontol* 1993;3:143-52.
- Vlassara H., Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Ann Med* 28,419-26,1996
- Vlassara H., Brownlee M., Cerami A. Accumulation of diabetic rat peripheral nerve myelin by macrophages increases with the presence of advanced glycosylation endproducts. *J Exp Med* 160,197-207,1984
- Wautier J.L., Guillausseau P.J. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vasc Med* 3,131-137,1998
- Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Erlenbach I, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*. 2003 Oct 31;115(3):255-66.