



Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético

(Mechanisms involved in the inflammatory response associated with the consumption of advanced glycation end products of dietary origin).

Patricio Salazar ¹, Nelson Muñoz ², Diego Tene ², Adriana Pedreáñez ³ ✉

¹ Departamento de Nutrición Clínica, Hospital General de Riobamba, Ecuador

² Universidad Nacional del Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud, Riobamba, Ecuador

³ Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Aceptado: 16 de Julio de 2023

Recibido: 29 de Octubre de 2022

Publicado online: 20 de Julio de 2023

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(23)12003-R

Resumen(español)

Los productos finales de glicación avanzada (AGEs), son un grupo variado de compuestos que se forman como resultado de la reacción no enzimática entre un azúcar reductor como la glucosa y los grupos NH₂ libres de un aminoácido, en una proteína u otra biomolécula. La reacción química que genera estos compuestos es conocida como reacción de Maillard y ocurre como parte del metabolismo normal, pero también puede producirse durante la preparación, procesamiento y conservación de ciertos alimentos. Por lo tanto, los AGEs también pueden obtenerse de la dieta (d-AGEs). En esta revisión narrativa abordamos el conocimiento actual de estos productos y su impacto en la activación de mecanismos inflamatorios que subyacen a diferentes patologías incluyendo la alergia alimentaria. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed aplicando los siguientes términos: Maillard reaction, Advanced glycation end products, RAGE, Inflammation, Diet, food allergy. El análisis realizado de esta revisión nos permite concluir que la reacción de Maillard, acelerada por el procesamiento y tratamiento térmico de ciertos alimentos induce la formación de d-AGEs, los cuales, al ingerirse, contribuyen a incrementar el pool de AGEs sistémico y además generar neoantígenos con propiedades alergénicas. Esta elevación puede por un lado inducir reacciones de hipersensibilidad y también sobre estimular células inmunitarias atraídas por los AGEs atrapados en los tejidos glicosados, e inducir inflamación crónica de bajo grado, provocando disfunción, daño tisular persistente y una reconstrucción deficiente después de estos daños.

Palabras clave(español)

Reacción de Maillard, Productos finales de glicación avanzada, RAGE, Inflamación, Dieta, Alergia alimentaria.

Abstract(english)

Advanced glycation end products (AGEs) are a diverse group of compounds that form as a result of the non-enzymatic reaction between a reducing sugar such as glucose and the free NH₂ groups of an amino acid in a protein or other biomolecule. The chemical reaction that generates these compounds is known as the Maillard reaction and occurs as part of

normal metabolism, but can also occur during the preparation, processing and preservation of certain foods. Therefore, AGEs can also be obtained from the diet (d-AGEs). In this narrative review we address the current knowledge of these products and their impact on the activation of inflammatory mechanisms underlying different pathologies including food allergy. For this purpose, a literature search was performed in PubMed applying the following terms: Maillard reaction, Advanced glycation end products, RAGE, Inflammation, Diet, food allergy. The analysis of this review allows us to conclude that the Maillard reaction, accelerated by the processing and heat treatment of certain foods, induces the formation of d-AGEs, which when ingested, contribute to increase the pool of systemic AGEs and also generate neoantigens with allergenic properties. This elevation can on the one hand induce hypersensitivity reactions and also over stimulate immune cells attracted by the AGEs trapped in the glycated tissues, and induce chronic low-grade inflammation, causing dysfunction, persistent tissue damage and deficient reconstruction after this damage.

Keywords(english)

Maillard reaction, Advanced glycation end products, RAGE, Inflammation, Diet, Food allergy.

Introducción

Los productos finales de glicación avanzada (AGEs; por sus siglas en Inglés: Advanced glycation end products) son compuestos derivados de la reacción no enzimática que ocurre entre azúcares reductores como la glucosa y la fructosa con los grupos aminos de proteínas, ácidos nucleicos y otras macromoléculas (1). Sobre la base de las diferencias en sus orígenes, los AGEs se clasifican principalmente en dos tipos: los de origen endógeno, los cuales se producen de forma natural en el cuerpo, como parte del metabolismo normal y los AGEs de origen alimentario (d-AGEs; por sus siglas en Inglés: dietary AGEs) producidos durante la cocción y el procesamiento de ciertos alimentos (2).

Se ha descrito que los AGEs tienen efectos perjudiciales para la salud, ya que contribuyen al envejecimiento y al desarrollo de enfermedades crónicas tales como: enfermedad renal crónica (3,4); enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica (5,6), la diabetes mellitus (7), entre otras. Todas estas condiciones relacionadas con la activación de un estado inflamatorio crónico y de bajo grado (8). En este sentido, varios estudios han descrito que la producción excesiva de AGEs en el organismo debido a la hiperglucemia crónica se asocia con los procesos inflamatorios que subyacen a condiciones como la resistencia a la insulina (9, 10), aterosclerosis (11) y las complicaciones vasculares asociadas a la diabetes (1,12).

Los mecanismos de acción por medio de los cuales los AGEs ejercen sus efectos nocivos incluyen: inducción del entrecruzamiento de proteínas, lo que conduce a alteraciones en las estructuras y funciones celulares; activación de receptores específicos, lo que da como resultado la producción de mediadores inflamatorios y la generación de especies reactivas de oxígeno, incrementando el estrés oxidativo y el deterioro de la función mitocondrial (13).

Tomando en cuenta que el conjunto de AGEs del cuerpo refleja tanto la producción endógena como la ingesta exógena (14), el estudio de estos compuesto de origen alimentario y su contribución a la activación y mantenimiento de un estado inflamatorio es de especial interés. Adicionalmente, se ha sugerido que los d-AGEs podrían presentar propiedades de alergenicidad y por lo tanto desempeñar un papel en la alergia alimentaria. La cual, como se sabe es otra condición caracterizada por una respuesta inflamatoria y por lo tanto considerada dentro de éste trabajo de investigación (15).

Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es actualizar el conocimiento referente a la asociación entre el consumo de d-AGES y la inducción de mecanismos inflamatorios incluyendo la alergia alimentaria.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed. Los términos utilizados de forma individual o combinada mediante el empleo de los operadores booleanos "AND", "OR", "NOT" para

dicha búsqueda fueron los siguientes: Maillard reaction, Advanced glycation end products, RAGE, Inflammation, Diet, Food allergy. La búsqueda arrojó 147 trabajos de investigación que incluían estudios observacionales y artículos de revisión. Los resultados duplicados se eliminaron. Como criterio de inclusión y con el fin de evaluar la calidad de la evidencia, solo se tuvieron en cuenta los artículos originales que asociaran la relación entre el consumo de AGEs provenientes de la dieta con la inducción de una respuesta inflamatoria incluyendo los procesos alérgicos. Se excluyeron los estudios in vitro, los enfocados en evaluar la respuesta hormonal y aquellos que evaluaban la aplicación de fármacos para minimizar la producción de AGEs.

¿Qué son los productos finales de glicación avanzada y cómo se forman?

Los AGEs forman parte de un grupo complejo y heterogéneo de compuestos formados de forma exógena o endógena a partir de una variedad de precursores. En las últimas décadas, han despertado el interés de la comunidad científica por la creciente evidencia de su participación en múltiples procesos fisiopatológicos, como la diabetes, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas e incluso la infección por el virus SARS-CoV-2 (16). Son compuestos reconocidos por varios receptores celulares con capacidad de activar muchas vías de señalización relacionadas con la inflamación y el estrés oxidativo.

Para comprender como se forman los AGEs es necesario conocer la reacción de Maillard (17); una compleja reacción no enzimática de múltiples etapas que implica inicialmente un proceso de glicación entre los grupos carboxilos de azúcares reductores, como la glucosa y la fructosa, y los grupos amino libres de aminoácidos (frecuentemente la lisina y arginina), los lípidos y los ácidos nucleicos, dando lugar a la formación de una base de Schiff (18). Esta reacción inicial es relativamente rápida y altamente reversible. Posteriormente ocurre el reordenamiento de la base de Schiff, lo cual conduce a la formación de

los productos de Amadori, que son más estables, siendo uno de los más reconocidos; la hemoglobina glicosilada (HbA1c), muy utilizada su determinación en el laboratorio para evaluar la evolución de los pacientes diabéticos, la cual se forma mediante la unión de un residuo de valina de una de las cadenas β de la hemoglobina con la glucosa plasmática (19).

Los productos de Amadori posteriormente pueden experimentar reacciones de óxido reducción para dar origen a compuestos conocidos como dicarbonilos; como el metilglioxal, glioxal y la 3-desoxiglucosona (20). Estos dicarbonilos inician el proceso de glicación avanzada conduciendo a la síntesis de los AGEs, dentro de los cuales se encuentran principalmente: metilglioxal-hidroimidazolona (MG-H1), carboximetil-lisina (CML), carboxietil-lisina (CEL), pentosidina y pirralina (21) (Fig. 1).

Los AGEs en los alimentos

Los d-AGEs se forman durante la cocción, el procesamiento y almacenamiento de los alimentos, como resultado de la reacción de Maillard, previamente descrita e ilustrada en la Figura 1. Los factores asociados al incremento en la formación de estos compuestos incluyen: el bajo contenido de agua durante la cocción, el aumento del pH y el uso de altas temperaturas (22,23). Por lo tanto, se generan más d-AGEs en los alimentos expuestos al calor seco. Por ejemplo en procesos como: asar a la parrilla, freír y hornear que en los alimentos cocinados a temperaturas más bajas durante periodos de tiempo más largos en presencia de un mayor contenido de agua. Por ejemplo: hervir, cocer al vapor, guisar o cocinar a fuego lento (24).

En este orden de ideas, el uso de bicarbonato sódico en la industria panadera aumenta el pH de la mezcla, potenciando la formación de AGEs. Mientras que la adición de vinagre o zumo de limón reduce el pH del entorno de cocción, reduciendo el potencial de generación de estos compuestos (25). Por otro lado, la estructura química de los azúcares presentes en los alimentos también determina el nivel de reactividad a la reacción de Maillard. Por ejemplo,

la reacción es más favorable si involucra azúcares pentosos, como la ribosa, que reaccionan más fácilmente que las hexosas, como la glucosa. Por el contrario, los disacáridos, como la lactosa, son menos reactivos (26).

Los aminoácidos o los péptidos con grupos amino libres también deben estar presentes en el alimento para que se produzca la reacción de Maillard. Como resultado de los factores estructurales y de procesamiento, se cree que los alimentos que aportan grandes cantidades de AGEs y precursores de estos a la dieta occidental incluyen la leche en polvo, las carnes, el pescado y el pollo cocinados con calor seco (27,28); los productos a base de cereales procesados con calor o tratados con alcalinos (pan, galletas, productos de panadería, cereales de desayuno) (29); las salsas dulces (30) y los refrescos carbonatados que contienen jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (31).

En contraste, estudios previos han descrito que la dieta mediterránea está conformada por un patrón dietético de "alimentos saludables" y una alta adherencia a ella se asocia con una menor incidencia de enfermedades crónicas y un menor deterioro físico en la vejez (32). La dieta mediterránea consiste principalmente en el uso extensivo de una cocina basada en el consumo de verduras, frutas, cereales, frutos secos y legumbres, la mayoría cocinadas añadiendo cantidades sustanciales de aceite de oliva, con un uso moderado de pescados, mariscos o lácteos, y limitada ingesta de carne y alcohol (principalmente vino tinto) (33). Esta dieta es baja en grasas saturadas y proteína animal y alta en antioxidantes, fibra y grasas monoinsaturadas, y exhibe un balance adecuado de ácidos grasos omega-3/omega-6. Los principales compuestos que pueden explicar los beneficios para la salud de este patrón dietético son los antioxidantes, la

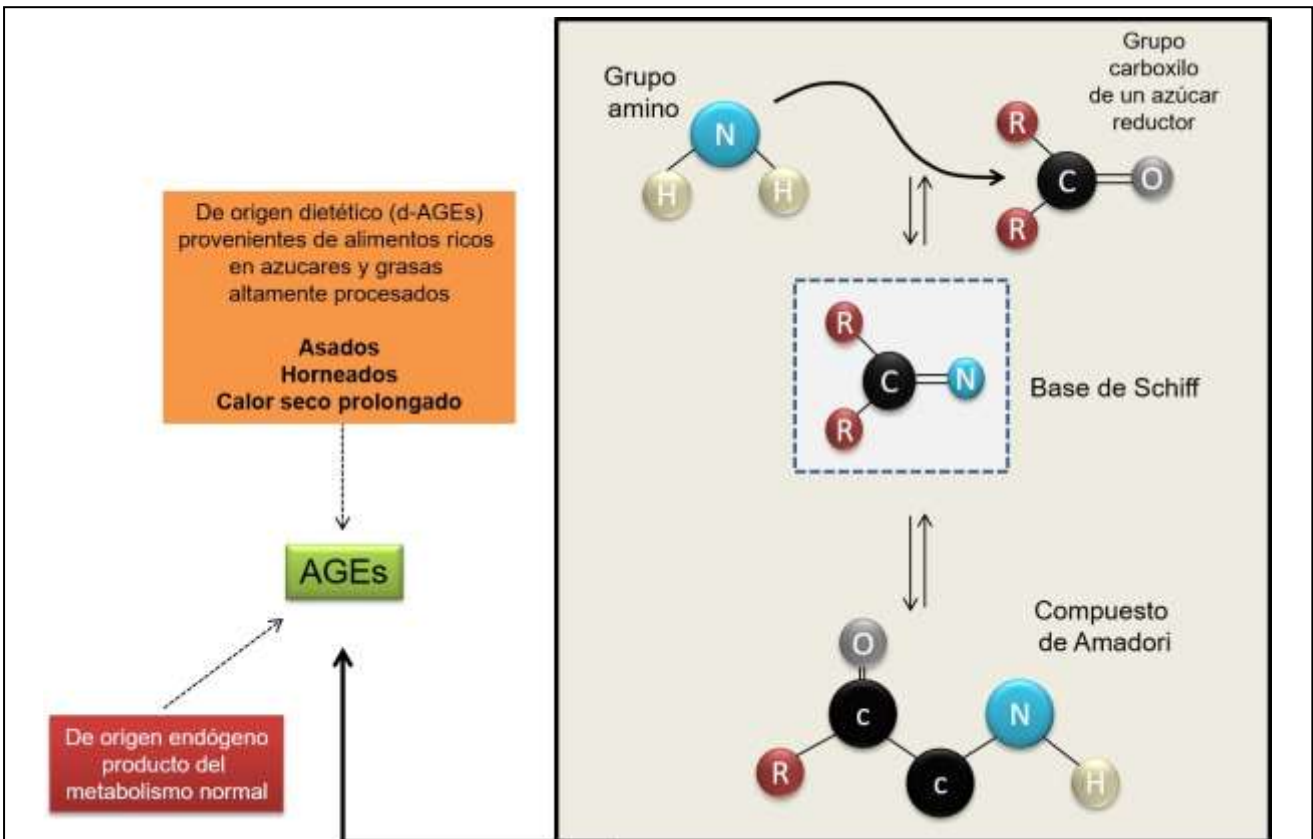


Figura 1. Esquema simplificado de la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) mediante la reacción de Maillard.

fibra, los ácidos grasos monoinsaturados y omega-3, los fitoesteroles y los probióticos (34). Así mismo, los ensayos clínicos han confirmado las influencias favorables de esta dieta sobre el riesgo de síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (35).

Los análisis realizados en la población del estudio español Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) mostraron que la misma se asoció con una disminución en la expresión de genes proaterogénicos (36), marcadores sustitutos del riesgo cardiovascular como la relación cintura-cadera, fracciones lipídicas, partículas de lipoproteínas, estrés oxidativo y marcadores de inflamación (37), además de reducir el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (38).

La dieta mediterránea podría proporcionar un modelo para la reducción de d-AGEs, ya que aporta un bajo contenido de éstos compuestos, con la consiguiente reducción de sus niveles circulantes y el estrés oxidativo y la inflamación tanto en adultos mayores como en pacientes con síndrome metabólico (39).

Por otro lado, como los microorganismos producen y liberan fácilmente AGEs y sus precursores carbonílicos, las bebidas alcohólicas y los alimentos fermentados también contienen niveles significativos de AGEs (40).

La concentración de d-AGEs en ciertos alimentos ha sido determinada mediante métodos de laboratorio. En este sentido, cuando compuestos como la CML, CEL y MG-H1 se miden mediante cromatografía, alimentos como nueces o granos procesados a alta temperatura y carnes enlatadas presentan los niveles más altos de AGEs, los cuales van de 2 a 5 mg para CML, de 2 a 7 mg para CEL, y de 15 a 60 mg para MG-H1 por 100 g de alimento analizado. En contraste el café, las frutas, verduras, mantequilla, aceite de oliva y vino tinto contienen cantidades insignificantes de estos compuestos (41).

Luego de la ingestión, los d-AGEs son absorbidos por el tracto gastrointestinal para ejercer sus efectos sobre la salud y junto con los AGEs producidos endógenamente constituyen el pool de AGEs circulantes. Sin embargo, sólo entre

el 10 y 30% de los AGEs exógenos se absorben en la circulación sistémica cuando se administran por vía oral (42). Los d-AGEs mayormente absorbidos son la pirralina y la pentosidina alrededor del 60-80 % (43).

Por otra parte, entre el 20 % y el 50 % de la CML ingerida es excretada en las heces, lo cual sugiere que existe una proporción de AGEs ingeridos que no se absorbe ni se defeca y que la microbiota intestinal puede metabolizar intraluminalmente (44).

Los d-AGEs pueden llegar al tracto gastrointestinal como AGEs libres, que incluyen aminoácidos y péptidos pequeños con un peso molecular inferior a 5 kDa o unidos a proteínas de alto peso molecular (45). De éstos, los de bajo peso molecular se absorben más eficientemente (46). Por ejemplo, la administración a ratas adultas de dietas que contenían formas complejas de CML unidas a proteínas procedentes de la corteza del pan condujo a una mayor tasa de excreción de este compuesto en las heces que la administración de la forma simple de CML presente en la fracción de bajo peso molecular (< 5 KDa) extraída de dicha corteza de pan (40.5 vs. 27,9%, respectivamente) (47). En la misma línea pero referido a la pentosidina. Förster y colaboradores (48) demostraron su mejor absorción cuando se administra de forma libre que cuando se ingiere ligada a proteínas.

¿Cómo los AGEs afectan los procesos biológicos y se relacionan con la inmunidad?

Como hemos mencionado previamente, los d-AGEs contribuyen a incrementar la carga sistémica de AGEs. Al respecto, se ha demostrado que la ingesta elevada de estos productos dietéticos se relaciona tanto en humanos como en modelos experimentales con el incremento en la concentración sérica de AGEs, estrés oxidativo e inflamación (6, 49-52). Los AGEs inducen enfermedad principalmente a través de dos mecanismos generales: uno directo (no mediado por receptores) y el otro indirecto (mediado por receptores).

El mecanismo directo implica la modificación estructural y el entrecruzamiento de

proteínas de vida media larga como por ejemplo el colágeno y la elastina, dos constituyentes esenciales de la matriz extracelular (MEC), la cual proporciona el entorno de una gran variedad de células en el organismo y el soporte estructural de muchos tejidos (53). En este contexto, es importante destacar que la función celular se ve profundamente afectada por el medio ambiente en el que residen las células, por lo que las alteraciones en la MEC inciden en los cambios relacionados con el metabolismo y la función de las mismas.

Todas las proteínas son susceptibles a modificaciones químicas espontáneas no enzimáticas y estas pueden ser reversibles o irreversibles (54). En el caso de la MEC las modificaciones más relevantes son aquellas que afectan a los aminoácidos con una alta representación en el colágeno, tal es el caso de la lisina y la arginina, los cuales son muy susceptibles a la reacción de Maillard, lo que predispone aún más al colágeno a experimentar enlaces cruzados de glicación (55).

Cuando los AGEs forman enlaces cruzados con las proteínas, interfieren con la estructura y con el funcionamiento fisiológico normal de las mismas. En el caso del colágeno se reduce su elasticidad y aumenta su rigidez (56). En éste orden de ideas, Verzijl y sus colaboradores informaron de un aumento de la rigidez del cartílago humano como consecuencia de los enlaces cruzados inducidos por la acumulación de AGEs, afectando así al funcionamiento del mismo (57). El colágeno glicado también es menos susceptible a la degradación por las metaloproteasas (MP) Esto interfiere con el recambio de las fibrillas de colágeno envejecidas y, por lo tanto, puede conducir a una menor transformación de colágeno-III en fibras de colágeno-I, afectando las etapas de remodelación y cicatrización de heridas (58).

Adicionalmente, la comunicación entre las proteínas expuestas a la glicación con otras células puede verse afectada. Por ejemplo se ha descrito una disminución de la capacidad de las células endoteliales para adherirse y extenderse sobre la laminina y el colágeno tipo IV glicosados (59).

Los AGEs, sus receptores y la respuesta inflamatoria

Los AGEs interactúan con receptores específicos y estimulan respuestas inflamatorias (60-62). La interacción comienza con el reconocimiento de los epítomos conformacionales de los AGEs por parte de receptores de reconocimiento de patrones (PRR; por sus siglas en inglés: pattern recognition receptors) y posteriormente, el envío de señales bioquímicas al núcleo con el objeto de desencadenar respuestas celulares, como por ejemplo la estimulación de la síntesis de mediadores inflamatorios (63). Diferentes PRR tienen la capacidad potencial de reconocimiento y afinidad de unión por los AGEs. Sin embargo, el receptor más ampliamente estudiado para estos compuestos es el receptor RAGE (por sus siglas en inglés: receptor for advanced glycation end-products).

RAGE es una proteína transmembrana perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Igs), debido a la similitud estructural de su región extracelular con estas moléculas (64). La región extracelular de RAGE, contiene tres dominios que incluyen: un dominio de tipo V (variable), un dominio de tipo C1 y un dominio de tipo C2 (constantes). La unión de los ligandos al receptor ocurre a través del dominio V (65). A la región extracelular le sigue una sola región transmembrana y una región corta citoplasmática que es crítica para la señalización intracelular (66).

La regulación de la expresión de RAGE es codificada por el gen *Ager*, ubicado en la región de Clase III del complejo principal de histocompatibilidad (67). Además del RAGE anclado a la membrana celular, existen dos formas conocidas de RAGE soluble. El primer tipo es sRAGE, que consta de dominios estructurales de unión a ligandos extracelulares que se escinden proteolíticamente por metaloproteinasas de matriz (MMP), integrina α (ITG α) y metaloproteinasa (ADAM)-10. El segundo tipo es RAGE secretado endógenamente (esRAGE), que es una variante de empalme secretada activamente por la célula. Tanto sRAGE como esRAGE se unen a

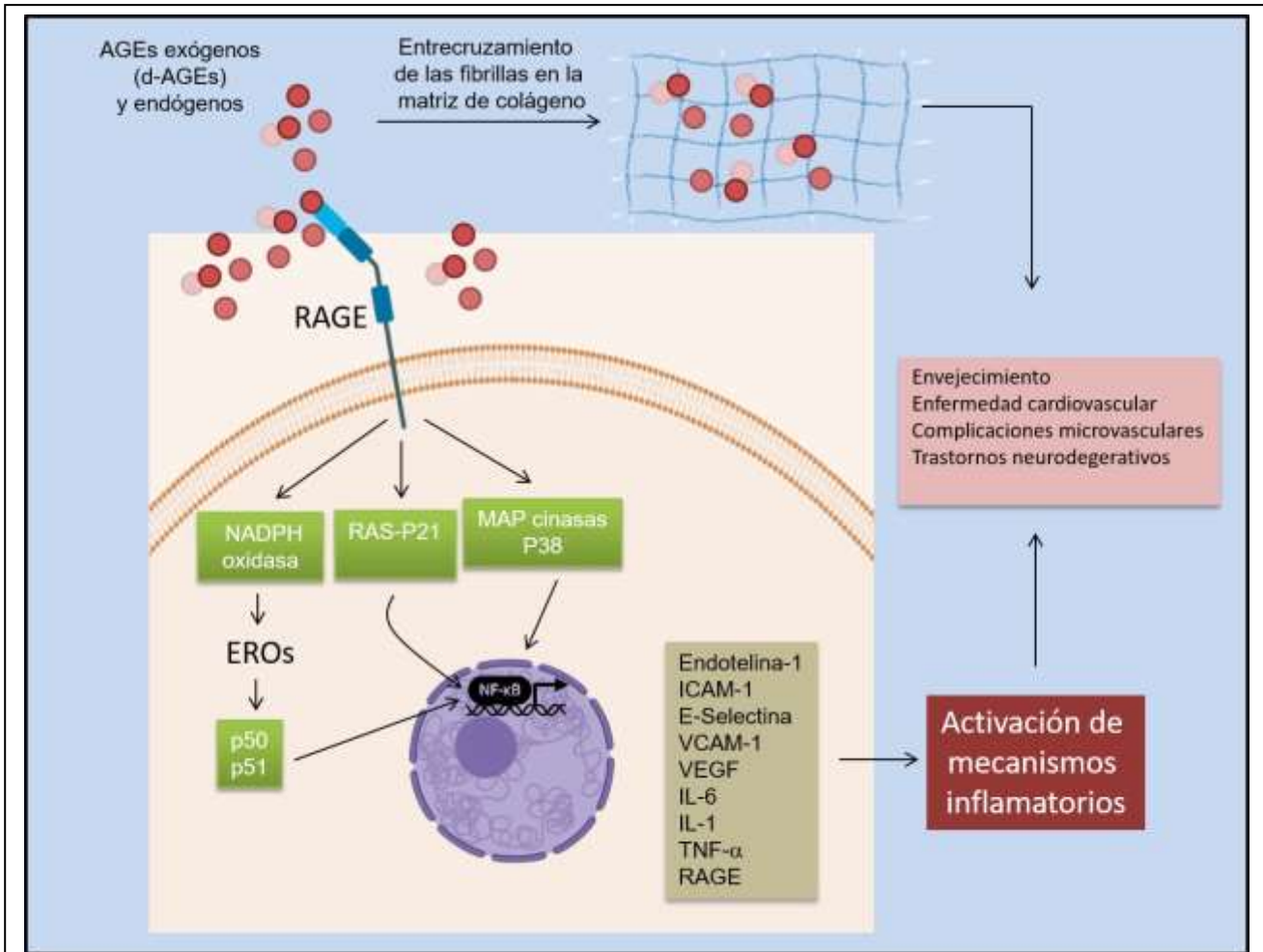


Figura 2. Efectos proinflamatorios de los AGEs tras la unión a RAGE. La interacción AGE/RAGE en la superficie de una célula conduce a la puesta en marcha de una cascada de señalización que conduce a la activación del factor de transcripción NF- κ B y su translocación al núcleo, donde potencia la transcripción de genes diana como la endotelina-1, ICAM-1, E-selectina y citocinas proinflamatorias. RAGE: Receptor para productos finales de glicación avanzada; EROs: Especies reactivas de oxígeno; MAP: Proteínas cinasas activadas por mitógenos; RAS-p21: El activador 1 de la proteína RAS p21; p38: proteínas quinasas activadas por mitógenos p38; NF- κ B: Factor nuclear kappa B; ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1; VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular-1; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular; IL-1: Interleucina-1; IL-6: Interleucina-6; TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α .

ligandos de RAGE, actuando como inhibidores de los efectos de estos en humanos (68).

RAGE fue identificado inicialmente por su capacidad para unirse y mediar los efectos de los AGEs, asociados a las complicaciones diabéticas. Sin embargo, RAGE también puede unirse a una gran variedad de ligandos que no son AGEs (69). Los PRR como RAGE, son un componente crítico

del sistema inmunitario innato, detectando patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y señales de “peligro” endógeno, como los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) para activar respuestas inflamatorias (70).

A la luz de las investigaciones en las dos últimas décadas, RAGE se ha convertido en un

regulador clave de la respuesta inmunitaria innata. En condiciones de inflamación crónica y sostenida, la señalización de RAGE aumenta, lo que lleva al desarrollo y progresión de estados patológicos que incluyen complicaciones vasculares diabéticas, enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer, enfermedad de Alzheimer y una variedad de enfermedades inflamatorias inducidas por patógenos (71-73).

Muchos de los estudios relacionados con RAGE se han centrado en el papel de este en diversos procesos patológicos. El sello distintivo de este receptor es su sorprendente asociación con el aumento de la inflamación crónica. La estimulación de RAGE activa varias vías de señalización intracelular, incluidas las cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP) (ERK 1/2, p38, SAPK/JNK), STAT3, Akt y Rho GTPasas (Rac1, Cdc42). Estas a su vez activan factores de transcripción, siendo el NF- κ B uno de los más importantes (74). Dando como resultado la expresión de una variedad de genes proinflamatorios, incluidos moléculas de adhesión celular, citocinas proinflamatorias y otros inmunomoduladores (74) (Fig. 2).

Además de los AGEs, otras moléculas pueden ser ligandos de RAGE, muchas de ellas catalogadas como DAMPs, dentro de las cuales se encuentran: S100/Calgranulinas, fibrillas amiloides, la proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1; por sus siglas en inglés: high mobility group box 1 protein), péptidos amiloides- β (A β 40 y A β 42) que forman agregados en el cerebro y son el principal componente de las placas amiloides en la enfermedad de Alzheimer (75), además ácidos nucleicos ADN y ARN (76).

RAGE es claramente una molécula importante en el sistema inmunitario innato y en la respuesta inflamatoria a una variedad de DAMPs endógenos y PAMPs exógenos. RAGE se expresa en niveles bajos en condiciones fisiológicas normales, pero en condiciones inflamatorias crónicas y persistentes, la señalización de RAGE aumenta y participa en el desarrollo de múltiples enfermedades (77,78). La interacción entre RAGE y sus ligandos da como resultado principalmente una respuesta proinflamatoria y puede conducir a eventos de estrés que a menudo favorecen la

disfunción mitocondrial o la senescencia celular (79,80).

¿Existe relación entre los d-AGEs y la alergia alimentaria?

La alergia alimentaria (AA), es una reacción del sistema inmunitario en respuesta a la ingestión de un antígeno proteico alimentario y su fisiopatología implica la puesta en marcha de mecanismos inflamatorios (81). Los síntomas de esta condición son variados y pueden ser desde leves hasta mortales e incluyen: diarrea, dolor abdominal, vómitos, asma, urticaria, anafilaxia y, en casos extremos la muerte (82). La mayoría de estas reacciones ocurre generalmente en respuesta a ciertos alimentos como la leche (caseína), huevo, trigo (gluten), soja, maní, frutos secos, pescados y mariscos. Estos alimentos contienen proteínas que pueden comportarse como alérgenos las cuales se caracterizan por presentar resistencia al calor o a la desnaturalización ácida, permaneciendo intactas incluso después del procesamiento, el almacenamiento, la cocción y la digestión (83).

La AA es una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo I, inmunomediada principalmente por la inmunoglobulina E (IgE). La exposición a los alérgenos alimentarios estimula a los linfocitos B, los cuales reconocen y reaccionan frente a éstas moléculas a través de las inmunoglobulinas de la clase IgD e IgM presentes en su superficie conduciendo a la producción de anticuerpos IgE específicos del alérgeno por parte de las células plasmáticas en los individuos susceptibles (84). Durante ésta fase de sensibilización, la porción Fc de la IgE específica del alérgeno se une a receptores de alta afinidad (FC ϵ RI) presentes en la superficie de mastocitos y basófilos (84). Por lo general, durante la fase de sensibilización no se presentan síntomas. Sin embargo, en una exposición posterior al mismo alimento, el alérgeno se une a las moléculas de IgE presentes en la superficie de los mastocitos o los basófilos lo que trae como consecuencia la degranulación de éstas y la liberación de varios mediadores inflamatorios como por ejemplo la histamina al torrente sanguíneo lo que ocasiona la

mayoría de los síntomas (84). La inmunogenicidad de las proteínas depende de su capacidad para inducir respuestas adaptativas de linfocitos T y B durante la fase de sensibilización alérgica. Esto está fuertemente influido por la eficiencia de la captación y el procesamiento del antígeno, así como por el estado de activación y la producción de citocinas por parte de las células presentadoras de antígenos (CPA) (85). Las CPA activadas pueden usar diferentes receptores para la captación de antígenos (dentro de los cuales se encuentra RAGE y otros PRR) y luego del procesamiento presentar epítomos de alérgenos a través de las moléculas principales de histocompatibilidad que son reconocidas por los linfocitos T y dar lugar a la activación de las células B (86).

Algunos estudios han sugerido que la reacción de Maillard puede influir en el reconocimiento de alérgenos alimentarios por la IgE específica (en algunos casos inhibiendo y en otros aumentando el reconocimiento). Esto puede ser inducido, por un lado por la interrupción de los epítomos conformacionales y lineales acompañados de cambios en la estructura secundaria y terciaria que deterioran el potencial de unión de la IgE a la proteína (87). Por otro lado por la formación de aglomerados portadores de una gran cantidad de epítomos que aumentan la capacidad de degranulación de los basófilos (88) o finalmente por la formación de nuevos epítomos debido a la agregación y/o reacción de Maillard (89). Estos nuevos epítomos llamados neoalérgenos pueden estimular activamente a las CPA, e inducir la producción de IgE específica (90).

La reacción de hipersensibilidad a ciertos alimentos en individuos susceptibles es un evento inmunológico complejo en el que la gravedad depende de dos factores importantes. El primer factor está asociado a la susceptibilidad inmunológica del individuo a ciertos alimentos, mientras que el segundo factor es el potencial de alergenicidad de los mismos. Sin embargo, no está claramente comprendido qué determina que las proteínas alimentarias sean más o menos alérgicas (91). Por tal motivo es muy importante explorar cómo se altera la alergenicidad de ciertos alimentos tras su procesamiento. En los últimos años ha aumentado drásticamente el consumo de

alimentos procesados térmicamente, mediante procedimientos que se llevan a cabo para mejorar el sabor, la textura, el color, la conservación y para aumentar la comerciabilidad (92). Mediante los cuales pueden producirse alteraciones significativas en la estructura de las proteínas. La naturaleza y el alcance de estos cambios están influidos por la temperatura, la duración del procesamiento térmico, la matriz alimentaria circundante, las condiciones de su entorno, incluido el pH así como las características intrínsecas de la proteína. Todo esto, puede producir la pérdida de la estructura secundaria y terciaria, junto con la ruptura de los enlaces disulfuro y la formación de agregados (93,94). La dieta moderna es una gran fuente de d-AGEs, los cuales se han encontrado en diferentes alimentos (95). Estos compuestos pueden inducir la activación de respuestas inmunitarias y funcionar como potentes epítomos inmunogénicos y aumentar el riesgo de AA (96). Como se ha comentado previamente, la producción de d-AGEs es mayor en los alimentos que se exponen al calor seco, como los asados a la parrilla, horneados, etc. Pudiendo tener un impacto positivo o negativo en el potencial alergénico de los alimentos (97). Por ejemplo, las reacciones alérgicas inducidas por la nuez de pecán y la harina de trigo se han notificado en pacientes tras la cocción, el almacenamiento prolongado o el calentamiento (98). Otros estudios han informado que el maní tostado induce niveles más altos de IgE que el maní crudo (99). Por otra parte, Teodorowicz y colaboradores describieron que los neoalérgenos formados por la reacción de Maillard en la soya procesada causaron una fuerte reacción alérgica en individuos sensibilizados a la soya (100).

La hipótesis de la falsa alarma, propuesta por Smith y colaboradores, sugiere que el estilo de vida y la dieta moderna (rica en d-AGEs) promueven señales de peligro innatas y respuestas inmunitarias a través de la producción de "alarminas" (101). Las alarminas son molécula endógena secretadas por células que experimentan muerte celular no programada, las cuales señalan daño celular y tisular. Según la referida hipótesis, los d-AGEs tienen el potencial de simular las señales generadas por las alarminas

y desencadenar respuestas inflamatorias. En otras palabras, los d-AGEs podrían imitar las alarmas innatas y sesgar hacia las respuestas alérgicas en ciertos sujetos con una predisposición genética (101,102).

Un aspecto interesante es que las células efectoras tanto de la inmunidad innata como adaptativa pueden secretar alarminas a través de vías no clásicas y, a menudo, lo hacen cuando son activadas por PAMPs, otras alarminas o DAMPs. Por lo tanto, estas moléculas endógenas y los PAMPs exógenos transmiten un mensaje similar y provocan respuestas similares. En este contexto, la proteína HMGB1, catalogada como una alarmina se libera de células inflamadas o luego de la estimulación de receptores para PAMPs como los receptores tipo Toll (TLR) (100). HMGB1 es un ligando de RAGE, y al unirse a él puede inducir respuestas inflamatorias mediante la activación del factor de transcripción NF- κ B como se describió previamente, lo que contribuiría a amplificar la cascada inflamatoria (71,72).

Un aspecto interesante es que los países industrializados tienen una mayor prevalencia de AA que los países en desarrollo, aunque la incidencia en estos últimos está aumentando (103). La AA se ha asociado en gran medida con alteraciones en la permeabilidad de la mucosa intestinal (104), que representa la principal ruta de patogenia y causa algunos de los síntomas de la enfermedad, como la diarrea. Esta alteración puede comprometer la función de barrera, afectando importantes tareas intestinales, como la hidrólisis o la absorción de nutrientes (105). En modelos animales de AA, la sensibilización oral a la ovoalbúmina (OVA) indujo un aumento en la relación lactulosa/manitol (La/Ma) (indicativo de una mayor permeabilidad intestinal) en la orina excretada después de dos semanas de ingesta de alérgenos, seguido de un aumento en suero de IgE anti-OVA (106).

El epitelio intestinal sirve como una barrera eficaz contra el ambiente externo, dificultando el paso de sustancias potencialmente dañinas (como los microbios patógenos) que podrían desencadenar una respuesta inmunitaria exacerbada del huésped. La integridad de esta barrera es, por lo tanto, esencial para el

mantenimiento de la homeostasis intestinal adecuada y reacciones protectoras eficientes contra los desafíos químicos y microbianos. La principal consecuencia de los defectos de la barrera intestinal es un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que conduce a una mayor entrada de factores estresantes luminales, como patógenos, toxinas y alérgenos, que a su vez desencadenan la inflamación y la respuesta inmunitaria. El delicado y frágil equilibrio de la homeostasis intestinal puede verse alterado por múltiples factores que regulan la función de barrera, muchos de los cuales son poco conocidos (107).

La microbiota intestinal contribuye de manera importante a la función de barrera intestinal. En este sentido, se ha descrito una diversidad bacteriana reducida y recuentos más bajos de lactobacilos y bifidobacterias en el intestino de niños alérgicos (105). Al respecto, algunos estudios demuestran que cuando se administraron por vía oral *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus paracasei*, *B. animalis* y *B. bifidum* a lactantes, se observó una reducción significativa en la aparición de sensibilización atópica a alérgenos alimentarios comunes (108). Por lo tanto, existe una gran cantidad de investigación dirigida a evaluar el uso de probióticos como posibles tratamientos para la AA, y los estudios preclínicos que utilizan probióticos han investigado los mecanismos que conducen a la mejora de los resultados de la AA. Los efectos beneficiosos de los probióticos sobre el equilibrio inmunitario, la función de barrera intestinal (109) y la estructura de la microbiota intestinal dan como resultado un alivio eficaz de las respuestas alérgicas (110).

Actualmente, no existen evidencias de que los AGEs desencadenen alergias alimentarias a través de la interacción con RAGE, aunque este receptor se expresa abundantemente en células dendríticas, macrófagos, linfocitos T y células B (111). Por lo tanto, son necesarias investigaciones que vinculen directamente las alergias alimentarias con el eje AGE-RAGE, además de que aún no se sabe qué moléculas de glicación se unen exactamente y a qué receptores in vivo. Por lo tanto, se necesitan más estudios para comprender

las características biológicas e inmunológicas de los productos originados de la reacción de Maillard y su posible alergenicidad (111, 112).

En conclusión, la reacción de Maillard, acelerada por el procesamiento y tratamiento térmico induce la formación de d-AGEs, particularmente abundantes en las dietas caracterizadas por elevadas cantidades de azúcares y grasas, los cuales al ingerirse, contribuyen a incrementar el pool de AGEs sistémico. Esta elevación puede activar y sobre estimular células inmunitarias atraídas por los AGEs atrapados en los tejidos glicosados, e inducir inflamación crónica de bajo grado, la cual subyace a múltiples procesos patológicos provocando disfunción, daño tisular persistente y una reconstrucción deficiente después de estos daños.

La reacción de Maillard también puede alterar la estructura molecular de ciertas proteínas e inducir la formación de neoantígenos promoviendo su inmunorreactividad en ciertos

individuos, lo cual favorece la interacción selectiva con CPA que expresan receptores para los AGEs. La presentación de alérgenos modificados por dicha reacción a las células T puede sesgar la respuesta de éstas hacia un patrón de secreción Th2 caracterizado por la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13, responsables de iniciar la producción de anticuerpos de la clase IgE. Comprender los mecanismos implicados ayudaría a mejorar el diagnóstico y tratamiento de muchas patologías incluidas la alergia, así como a desarrollar condiciones optimizadas para el procesamiento de alimentos a fin de controlar su capacidad para influir en las respuestas inmunitarias que favorecen una gran cantidad de condiciones patológicas

Conflicto de interés

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep* 2014; 14: 453. doi: 10.1007/s11892-013-0453-1. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Liang Z, Chen X, Li L, Li B, Yang Z. The fate of dietary advanced glycation end products in the body: from oral intake to excretion. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60: 3475-91. doi: 10.1080/10408398.2019.1693958. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, Trevisani F, Romani A, Porrini E, Salonia A, Montorsi F, Vago R. The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. *Nutrients*. 2019 Jul 30;11: 1748. doi: 10.3390/nu11081748. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Fotheringham AK, Gallo LA, Borg DJ, Forbes JM. Advanced Glycation End Products (AGEs) and Chronic Kidney Disease: Does the Modern Diet AGE the Kidney? *Nutrients*. 2022 Jun 28;14: 2675. doi: 10.3390/nu14132675 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Chrysanthou M, Miro Estruch I, Rietjens IMCM, Wichers HJ, Hoppenbrouwers T. In Vitro Methodologies to Study the Role of Advanced Glycation End Products (AGEs) in Neurodegeneration. *Nutrients*. 2022; 14: 363. doi: 10.3390/nu14020363. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Guilbaud A, Niquet-Leridon C, Boulanger E, Tessier FJ. How Can Diet Affect the Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Human Body? *Foods*. 2016; 5: 84. doi: 10.3390/foods5040084. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim JJ. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*. 2019; 9: 888. doi: 10.3390/biom9120888. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Kellow NJ, Coughlan MT. Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation. *Nutr Rev* 2015; 73: 737-59. doi: 10.1093/nutrit/nuv030. [\[PubMed\]](#)
9. Parwani K, Mandal P. Role of advanced glycation end products and insulin resistance in diabetic nephropathy. *Arch Physiol Biochem* 2020; 30:1-13. doi: 10.1080/13813455.2020.1797106. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Yu W, Fan L, Wang M, Cao B, Hu X. Pterostilbene Improves Insulin Resistance Caused by Advanced Glycation End Products (AGEs) in Hepatocytes and Mice. *Mol Nutr Food Res* 2021; 65: e2100321. doi: 10.1002/mnfr.202100321. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 27-39. doi: 10.5551/jat.RV17014. Epub 2017 Sep 29. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced Glycation End Products: Building on the Concept of the "Common Soil" in Metabolic Disease. *Endocrinology* 2020; 161: bqz006. doi: 10.1210/endoqr/bqz006. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Peppas M, Mavroudi I. Experimental Animal Studies Support the Role of

- Dietary Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Nutrients* 2021; 13: 3467. doi: 10.3390/nu13103467. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker GE, Vlassara H. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Jam. Diet Association* 2010; 110 :911–6. doi: 10.1016/j.jada.2010.03.018. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 15. Gupta RK, Gupta K, Sharma A, Das M, Ansari IA, Dwivedi PD. Maillard reaction in food allergy: Pros and cons. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58: 208-26. doi: 10.1080/10408398.2016.1152949. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 16. Salazar J, Navarro C, Ortega Á, Nava M, Morillo D, Torres W, Hernández M, Cabrera M, Angarita L, Ortiz R, Chacín M, D'Marco L, Bermúdez V. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 2021 ;18: 7236. doi: 10.3390/ijerph18147236. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 17. Maillard L.C. Action of amino acids on sugars. Formation of melanoidins in a methodical way. *Compt Rend.* 1912;154: 66-8. [\[Google Scholar\]](#)
 18. Johnson KL, Williams JG, Maleki SJ, Hurlburt BK, London RE, Mueller GA. Enhanced Approaches for Identifying Amadori Products: Application to Peanut Allergens. *J Agric Food Chem* 2016; 64: 1406-13. doi: 10.1021/acs.jafc.5b05492. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. D'Alessandro A, Mirasole C, Zolla L. Haemoglobin glycation (Hb1Ac) increases during red blood cell storage: a MALDI-TOF mass-spectrometry-based investigation. *Vox Sang* 2013;105: 177-80. doi: 10.1111/vox.12029. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 20. Luo Y, Li S, Ho CT. Key Aspects of Amadori Rearrangement Products as Future Food Additives. *Molecules* 2021; 26: 4314. doi: 10.3390/molecules26144314. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, Skibsted LH, Dragsted LO. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 10-37. doi: 10.1016/j.fct.2013.06.052. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Gupta A, Uribarri J. Dietary Advanced Glycation End Products and Their Potential Role in Cardiometabolic Disease in Children. *Horm Res Paediatr* 2016;85: 291-300. doi: 10.1159/000444053. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Lund MN, Ray CA. Control of Maillard Reactions in Foods: Strategies and Chemical Mechanisms. *J Agric Food Chem* 2017; 65: 4537-52. doi: 10.1021/acs.jafc.7b00882. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Chuyen NV. Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction: on the relationship of food-AGEs and biological-AGEs. *Mol Nutr Food Res*. 2006; 50:1140-9. doi: 10.1002/mnfr.200600144. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Sahi AK, Verma P, Varshney N, Gundu S, Mahto SK. Revisiting Methodologies for In Vitro Preparations of Advanced Glycation End Products. *Appl Biochem Biotechnol.* 2022; 194: 2831-2855. doi: 10.1007/s12010-022-03860-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Troise AD, Fogliano V, Vitaglione P, Berton-Carabin CC. Interrelated Routes between the Maillard Reaction and Lipid Oxidation in Emulsion Systems. *J Agric Food Chem.* 2020; 68: 12107-15. doi: 10.1021/acs.jafc.0c04738. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 2004 Aug;104(8):1287-91. doi: 10.1016/j.jada.2004.05.214. Erratum in: *J Am Diet Assoc.* 200; 5105: 647. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Inan-Eroglu E, Ayaz A, Buyuktuncer Z. Formation of advanced glycation endproducts in foods during cooking process and underlying mechanisms: a comprehensive review of experimental studies. *Nutr Res Rev.* 2020; 33: 77-89. doi: 10.1017/S0954422419000209. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Henle T. Protein-bound advanced glycation endproducts (AGEs) as bioactive amino acid derivatives in foods. *Amino Acids.* 2005; 29: 313-22. doi: 10.1007/s00726-005-0200-2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Gil A, Bengmark S. Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. *Nutr Hosp.* 2007; 22: 625-40. Spanish. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Wang C, Lu Y, Huang Q, Zheng T, Sang S, Lv L. Levels and formation of α -dicarbonyl compounds in beverages and the preventive effects of flavonoids. *J Food Sci Technol.* 2017; 54: 2030-2040. doi: 10.1007/s13197-017-2639-z. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Capurso C, Bellanti F, Lo Buglio A, Vendemiale G. The Mediterranean Diet Slows Down the Progression of Aging and Helps to Prevent the Onset of Frailty: A Narrative Review. *Nutrients.* 2019; 12: 35. doi: 10.3390/nu12010035. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients.* 2015;7: 9139-53. doi: 10.3390/nu7115459. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Urquiaga I, Echeverría G, Dussailant C, Rigotti A. Origen, componentes y posibles mecanismos de acción de la dieta mediterránea [Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet]. *Rev Med Chil.* 2017; 145: 85-95. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872017000100012. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 35. Lăcătușu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16: 942. doi: 10.3390/ijerph16060942. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MA, Fitó M, Lamuela-Raventós RM, Badimon L. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2010; 208: 442-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.004. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 37. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E; PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58: 50-60. doi: 10.1016/j.pcad.2015.04.003. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

38. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):14-9. doi: 10.2337/dc10-1288. Epub 2010 Oct 7. Erratum in: *Diabetes Care*. 2018; 41: 2259-2260. [PubMed] [Google Scholar]
39. Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro GM, Camargo A, Jimenez-Lucena R, Delgado-Lista J, Marin C, Tinahones FJ, Striker GE, Roche HM, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Yubero-Serrano EM. Dietary fat quantity and quality modifies advanced glycation end products metabolism in patients with metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61. doi: 10.1002/mnfr.201601029. [PubMed] [Google Scholar]
40. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res*. 2013; 47 Suppl 1:3-27. doi: 10.3109/10715762.2013.815348. [PubMed] [Google Scholar]
41. Scheijen J, Clevers E, Engelen L, Dagnelie PC, Brouns F, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG. Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food Chem* 2016; 190:1145-1150. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.06.049. [PubMed] [Google Scholar]
42. Koschinsky T, He C, Mitsuhashi T, Bucala R, Bucala R, Liu C, Buenting C, Heitmann K, Vlassara H. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94:6474-9. doi: 10.1073/pnas.94.12.6474. [PubMed] [Google Scholar]
43. Munch G, Schickanz D, Behme A, Gerlach M, Riederer P, Palm D, Schinzel R. Amino acid specificity of glycation and protein-AGE crosslinking reactivities determined with a dipeptide SPOT library. *Nat. Biotechnol* 1999; 17:1006-10. doi: 10.1038/13704. [PubMed] [Google Scholar]
44. Alamir I, Niquet-Ieridon C, Jacotot P, Rodriguez C, Orosco M, Anton P, Tessier F. Digestibility of extruded proteins and metabolic transit of *N*-carboxymethyllysine in rats. *Amino Acids* 2013; 44: 1441-9. doi: 10.1007/s00726-012-1427-3. [PubMed] [Google Scholar]
45. Delgado-Andrade C. Carboxymethyllysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food Funct* 2016; 7: 46-57. doi: 10.1039/c5fo00918a. [PubMed] [Google Scholar]
46. Faist V, Erbersdobler HF. Metabolic transit and in vivo effects of melanoidins and precursor compounds deriving from the Maillard reaction. *Ann Nutr Metab* 2001;45: 1-12. doi: 10.1159/000046699. [PubMed] [Google Scholar]
47. Roncero-Ramos I, Delgado-Andrade C, Tessier FJ, Niquet-Léridon C, Strauch C, Monnier VM, Navarro MP. Metabolic transit of *N*(ε)-carboxymethyl-lysine after consumption of AGEs from bread crust. *Food Funct*. 2013;4: 1032-9. doi: 10.1039/c3fo30351a. [PubMed] [Google Scholar]
48. Förster A, Kühne Y, Henle T. Studies on absorption and elimination of dietary maillard reaction products. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1043: 474-81. doi: 10.1196/annals.1333.054. [PubMed] [Google Scholar]
49. Birlouez-Aragon I, Saavedra G, Tessier F, Galinier A, Ait-Ameur L, Lacoste F, Niamba C, Alt N, Somoza V, Lecerf J. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Am. J. Clin. Nutr* 2010; 91:1220-6. doi: 10.3945/ajcn.2009.28737. [PubMed] [Google Scholar]
50. Vlassara H, Striker G. AGE restriction in diabetes mellitus: A paradigm shift. *Nat. Rev. Endocrinol* 2011;7:526-39. doi: 10.1038/nrendo.2011.74. [PubMed] [Google Scholar]
51. Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker G, Vlassara H. Oral advanced glycation end products (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012;109: 15888-93. doi: 10.1073/pnas.1205847109. [PubMed] [Google Scholar]
52. Vlassara H, Cai W, Tripp E, Pyzik R, Yee K, Goldberg L, Tansman L, Chen X, Mani V, Fayad ZA, Nadkarni GN, Striker GE, He JC, Uribarri J. Oral AGE restriction in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2181-92. doi: 10.1007/s00125-016-4053-x. [PubMed] [Google Scholar]
53. Sant S, Wang D, Agarwal R, Dillender S, Ferrell N. Glycation alters the mechanical behavior of kidney extracellular matrix. *Matrix Biol Plus* 2020; 8:100035. doi: 10.1016/j.mbplus.2020.100035. [PubMed] [Google Scholar]
54. Harmel R, Fiedler D. Features and regulation of non-enzymatic post-translational modifications. *Nat Chem Biol* 2018; 14: 244-52. doi: 10.1038/nchembio.2575. [PubMed] [Google Scholar]
55. Svensson RB, Smith ST, Moyer PJ, Magnusson SP. Effects of maturation and advanced glycation on tensile mechanics of collagen fibrils from rat tail and Achilles tendons. *Acta Biomater* 2018;70: 270-80. doi: 10.1016/j.actbio.2018.02.005. [PubMed] [Google Scholar]
56. Gautieri A, Passini FS, Silván U, Guizar-Sicairos M, Carimati G, Volpi P, Moretti M, Schoenhuber H, Redaelli A, Berli M, Snedeker JG. Advanced glycation end-products: Mechanics of aged collagen from molecule to tissue. *Matrix Biol* 2017; 59: 95-108. doi: 10.1016/j.matbio.2016.09.001. [PubMed] [Google Scholar]
57. Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, Brau-Benjamin O, Maroudas A, Bank RA, Mizrahi J, Schalkwijk CG, Thorpe SR, Baynes JW, Bijlsma JW, Lafeber FP, TeKoppele JM. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 114-23 [PubMed] [Google Scholar]
58. Van Putte L, De Schrijver S, Moortgat P. The effects of advanced glycation end products (AGEs) on dermal wound healing and scar formation: a systematic review. *Scars, Burn Heal* 2016;2:1-14.

- doi:10.1177/2059513116676828. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Haitoglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS. Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem* 1992;267: 12404-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 60. Garay-Sevilla ME, Rojas A, Portero-Otin M, Uribarri J. Dietary AGEs as Exogenous Boosters of Inflammation. *Nutrients* 2021;13: 2802. doi: 10.3390/nu13082802. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 61. 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. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci* 2007; 62: 427–33. doi: 10.1093/gerona/62.4.427. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 62. Garay-Sevilla M, Beeri M, de la Maza M, Rojas A, Salazar-Villanea S, Uribarri J. The potential role of dietary advanced glycation end products in the development of chronic non-infectious diseases: A narrative review. *Nutr. Res. Rev.* 2020; 33: 298–311. doi: 10.1017/S0954422420000104. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 63. Muscat S, Pelka J, Hegele J, Weigle B, Münch G, Pischetsrieder M. Coffee and Maillard products activate NF-kappaB in macrophages via H2O2 production. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51: 525–35. Doi: 10.1002/mnfr.200600254. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 64. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992; 267: 14998-5004. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 65. Fritz G. RAGE: a single receptor fits multiple ligands. *Trends Biochem Sci* 2011; 36: 625-32. doi: 10.1016/j.tibs.2011.08.008. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 66. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annu Rev Med* 2018; 69: 349-364. doi: 10.1146/annurev-med-041316-085215. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 67. Schmidt AM, Stern DM. Receptor for age (RAGE) is a gene within the major histocompatibility class III region: implications for host response mechanisms in homeostasis and chronic disease. *Front Biosci.* 2001; 6:D1151-60. doi: 10.2741/Schmidt. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 68. Juranek J, Mukherjee K, Kordas B, Załęcki M, Korytko A, Zglejc-Waszak K, Szuszkiewicz J, Banach M. Role of RAGE in the Pathogenesis of Neurological Disorders. *Neurosci Bull.* 2022; 38: 1248-62. doi: 10.1007/s12264-022-00878-x. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 69. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham N, Bierhaus A, Nawroth P, Neurath MF, Slattery T, Beach D, McClary J, Nagashima M, Morser J, Stern D, Schmidt AM. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999; 97: 889-901. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80801-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 70. Suresh R, Mosser DM. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Adv Physiol Educ* 2013; 37: 284-91. doi: 10.1152/advan.00058.2013. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 71. Mosquera JA. Papel del receptor para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) en la inflamación [Role of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in inflammation]. *Invest Clin* 2010; 51: 257-68. Spanish. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 72. Pedrañez A, Mosquera J, Munoz N, Robalino J, Tene D. Diabetes, heart damage, and angiotensin II. What is the relationship link between them? A minireview. *Endocr Regul* 2022;56: 55-5. doi: 10.2478/enr-2022-0007. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 73. Muñoz N, Pedrañez A, Mosquera J. Angiotensin II Induces Increased Myocardial Expression of Receptor for Advanced Glycation End Products, Monocyte/Macrophage Infiltration and Circulating Endothelin-1 in Rats With Experimental Diabetes. *Can J Diabetes* 2020;44: 651-6. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.03.010. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 74. Rouhiainen A, Kuja-Panula J, Tumova S, Rauvala H. RAGE-mediated cell signaling. *Methods Mol Biol* 2013;963:239-63. doi: 10.1007/978-1-62703-230-8_15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 75. Yan SD, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, Slattery T, Zhao L, Nagashima M, Morser J, Migheli A, Nawroth P, Stern D, Schmidt AM. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996;382: 685-91. doi: 10.1038/382685a0. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 76. Sirois CM, Jin T, Miller AL, Bertheloot D, Nakamura H, Horvath GL, Mian A, Jiang J, Schrum J, Bossaller L, Pelka K, Garbi N, Brewah Y, Tian J, Chang C, Chowdhury PS, Sims GP, Kolbeck R, Coyle AJ, Humbles AA, Xiao TS, Latz E. RAGE is a nucleic acid receptor that promotes inflammatory responses to DNA. *J Exp Med* 2013;210: 2447-63. doi: 10.1084/jem.20120201. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 77. Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clin Lab Med* 2019; 39: 579-590. doi: 10.1016/j.cll.2019.07.006. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 78. Ruan BH, Li X, Winkler AR, Cunningham KM, Kuai J, Greco RM, Nocka KH, Fitz LJ, Wright JF, Pittman DD, Tan XY, Paulsen JE, Lin LL, Winkler DG. Complement C3a, CpG oligos, and DNA/C3a complex stimulate IFN-α production in a receptor for advanced glycation end product-dependent manner. *J Immunol* 2010;185: 4213-22. doi: 10.4049/jimmunol.1000863. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 79. Zhao Y, Luo C, Chen J, Sun Y, Pu D, Lv A, Zhu S, Wu J, Wang M, Zhou J, Liao Z, Zhao K, Xiao Q. High glucose-induced complement component 3 up-regulation via RAGE-p38MAPK-NF-κB signalling in astrocytes: In vivo and in vitro studies. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 6087-98. doi: 10.1111/jcmm.13884. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 80. Teissier T, Boulanger É. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging. *Biogerontology* 2019 ;20: 279-301. doi: 10.1007/s10522-019-09808-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 81. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis

- and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2016;16: 751-65. doi: 10.1038/nri.2016.111. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 391-7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 83. Verma AK, Kumar S, Das M, Dwivedi PD. Impact of thermal processing on legume allergens. *Plant Foods Hum Nut* 2012;67: 430-41. doi: 10.1007/s11130-012-0328-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 84. Sampath V, Tupa D, Graham MT, Chatila TA, Spergel JM, Nadeau KC. Deciphering the black box of food allergy mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 21-7. doi: 10.1016/j.anaai.2016.10.017. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 85. Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ, Sullivan ML, Stolz DB, Papworth GD, Zahorchak AF, Logar AJ, Wang Z, Watkins SC, Falo LD Jr, Thomson AW. Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood* 2004 ;104: 3257-66. doi: 10.1182/blood-2004-03-0824. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 86. Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 203-16. doi: 10.1038/nri3818. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 87. Jiménez-Saiz R, Belloque J, Molina E, López-Fandiño R. Human immunoglobulin E (IgE) binding to heated and glycated ovalbumin and ovomucoid before and after in vitro digestion. *J Agric Food Chem* 2011;59: 10044-51. doi: 10.1021/jf2014638. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 88. Taheri-Kafrani A, Gaudin JC, Rabesona H, Nioi C, Agarwal D, Drouet M, Chobert JM, Bordbar AK, Haertle T. Effects of heating and glycation of beta-lactoglobulin on its recognition by IgE of sera from cow milk allergy patients. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 4974-82. doi: 10.1021/jf804038t. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 89. Suhr M, Wicklein D, Lepp U, Becker WM. Isolation and characterization of natural Ara h 6: evidence for a further peanut allergen with putative clinical relevance based on resistance to pepsin digestion and heat. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48: 390-9. doi: 10.1002/mnfr.200400028. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 90. Teodorowicz M, van Neerven J, Savelkoul H. Food Processing: The Influence of the Maillard Reaction on Immunogenicity and Allergenicity of Food Proteins. *Nutrients* 2017 ;9: 835. doi: 10.3390/nu9080835. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 91. Cox AL, Eigenmann PA, Sicherer SH. Clinical Relevance of Cross-Reactivity in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 82-99. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.030. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 92. Cabanillas B, Novak N. Effects of daily food processing on allergenicity. *Crit Rev FoodSci Nutr* 2019;59: 31-42. doi: 10.1080/10408398.2017.1356264. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 93. Davis PJ, Williams SC. Protein modification by thermal processing. *Allergy* 1998;53(46 Suppl):102-5. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb04975.x. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 94. Jiang X, Rao Q. Effect of Processing on Fish Protein Antigenicity and Allergenicity. *Foods* 2021;10: 969. doi: 10.3390/foods10050969. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 95. Arena S, Salzano AM, Renzone G, D'Ambrosio C, Scaloni A. Non-enzymatic glycation and glycoxidation protein products in foods and diseases: an interconnected, complex scenario fully open to innovative proteomic studies. *Mass Spectrom Rev* 2014;33: 49-77. doi: 10.1002/mas.21378. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 96. Toda M, Heilmann M, Ilchmann A, Vieths S. The Maillard reaction and food allergies: is there a link? *Clin Chem Lab Med* 2014;52: 61-7. doi: 10.1515/cclm-2012-0830. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 97. Mills EN, Sancho AI, Rigby NM, Jenkins JA, Mackie AR. Impact of food processing on the structural and allergenic properties of food allergens. *Mol Nutr Food Res* 2009 ;53: 963-9. doi: 10.1002/mnfr.200800236. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 98. Malanin K, Lundberg M, Johansson SG. Anaphylactic reaction caused by neoallergens in heated pecan nut. *Allergy* 1995; 50: 988-91. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb02513.x. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 99. Mueller GA, Maleki SJ, Johnson K, Hurlburt BK, Cheng H, Ruan S, Nesbit JB, Pomés A, Edwards LL, Schorzman A, Deterding LJ, Park H, Tomer KB, London RE, Williams JG. Identification of Maillard reaction products on peanut allergens that influence binding to the receptor for advanced glycation end products. *Allergy* 2013;68: 1546-54. doi: 10.1111/all.12261. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 100. Teodorowicz M, Jansen A, Roovers M, Ruinemans-Koerts J, Wichers H, Savelkoul H. Maillard-type neoallergens present in processed soy extract may cause an allergic reaction in soy allergic patients. *Clin. Transl. Allergy* 2015;5:25. doi: 10.1186/2045-7022-5-S3-P21. [[Google Scholar](#)]
 101. Smith P, Masilamani M, Li X, Sampson H. The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol* 2017;39: 429-437. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.040. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 102. Rai V, Agrawal D. The role of damage- and pathogen-associated molecular patterns in inflammation-mediated vulnerability of atherosclerotic plaques. *Can J Physiol Pharmacol* 2017;95: 1245-1253. doi: 10.1139/cjpp-2016-0664. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 103. Leung ASY, Wong GWK, Tang MLK. Food allergy in the developing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141: 76-78.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.008. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 104. Chen T, Liu X, Ma L, He W, Li W, Cao Y, Liu Z. Food allergens affect the intestinal tight junction permeability in inducing intestinal food allergy in rats. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014; 32: 345-53. doi: 10.12932/AP0443.32.4.2014. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

105. Salinas E, Reyes-Pavón D, Cortes-Perez NG, Torres-Maravilla E, Bitzer-Quintero OK, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Bioactive Compounds in Food as a Current Therapeutic Approach to Maintain a Healthy Intestinal Epithelium. *Microorganisms*. 2021 Jul 30;9: 1634. doi: 10.3390/microorganisms9081634. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
106. Chen T, Liu X, Ma L, He W, Li W, Cao Y, Liu Z. Food allergens affect the intestinal tight junction permeability in inducing intestinal food allergy in rats. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014; 32: 345-53. doi: 10.12932/AP0443.32.4.2014. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
107. Wan MLY, Ling KH, El-Nezami H, Wang MF. Influence of functional food components on gut health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59: 1927-1936. doi: 10.1080/10408398.2018.1433629. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
108. Miraglia del Giudice M, De Luca MG. The role of probiotics in the clinical management of food allergy and atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38(6 Suppl): S84-5. doi: 10.1097/01.mcg.0000133293.18576.d2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
109. Kunnumakkara A.B., Bordoloi D., Padmavathi G., Monisha J., Roy N.K., Prasad S., Aggarwal B.B. Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *Br. J. Pharmacol*. 2017; 174: 1325–1348. doi: 10.1111/bph.13621. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
110. Wang J., Ghosh S.S., Ghosh S. Curcumin improves intestinal barrier function: Modulation of intracellular signaling, and organization of tight junctions. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2017;312:C438–C445. doi: 10.1152/ajpcell.00235.2016. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
111. Zhang Q, Wang Y, Fu L. Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf* 2020; 19: 2559–2587. doi: 10.1111/1541-4337.12593. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
112. Nowotny K, Schroter D, Schreiner M, Grune T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res. Rev* 2018;47: 55–66. doi: 10.1016/j.arr.2018.06.005. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Salazar P, Muñoz N, Tene D, Pedreáñez A. Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético. *Avan Biomed* 2023; 12: 21-36.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/ahyW6CmB>