



LA REACCIÓN DE MAILLARD Y SU IMPACTO EN LA SALUD



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

ÁNGEL HIPÓLITO GÓMEZ VÁZQUEZ



FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y
FARMACÉUTICA

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

TÍTULO: LA REACCIÓN DE MAILLARD Y SU IMPACTO EN
LA SALUD

TRABAJO DE CARÁCTER BIBLIOGRÁFICO

ALUMNO: ÁNGEL HIPÓLITO GÓMEZ VÁZQUEZ

TUTELADO POR: DR. MANUEL BUENO MARTÍNEZ Y DRA.
INMACULADA MOLINA PINILLA

Lugar: Facultad de Farmacia

Fecha de presentación: 7 de julio de 2020

RESUMEN

La Reacción de Maillard o glicación de proteínas es un proceso químico que se desarrolla fundamentalmente entre un azúcar reductor y el grupo amino de una proteína. Al contar con tales sustratos, es una reacción notoria y frecuente en productos alimenticios que, además, se ha potenciado históricamente en el proceso de elaboración de alimentos.

A partir de la glicación se originan una gran cantidad de productos finales, de características y funcionalidad diferente. Así, las consecuencias de la Reacción de Maillard van desde el aprovechamiento de productos finales en alimentación debido a sus propiedades organolépticas, como es el caso de las melanoidinas, hasta la aparición de compuestos potencialmente perjudiciales para la salud, como es el caso de los pro-cancerígenos, responsables de disfuncionalidad renal o metabólica. En relación a esto último, supone una vía de investigación cada vez más tratada.

El presente Trabajo Fin de Grado pretende focalizar la información en la parcela nociva de la glicación y abordarla desde diferentes perspectivas. Por un lado, dilucidar las vías y rutas bioquímicas de los productos de reacción que conducen a la aparición de fenómenos patológicos, y a su vez plantear los diferentes mecanismos para atajarla, ya sea a nivel químico (mediante sustancias naturales o enzimas) o físico.

En definitiva y de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada, el presente trabajo enfrenta la dimensión patológica de la glicación con sus posibles efectos beneficiosos o consecuencias favorables a nivel industrial.

Palabras clave: “reacción de maillard”, “azúcar”, “aminoácido” “glicación de proteínas”, “AGE”.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AGE: producto final de glicación avanzada

RAGE: receptor del producto final de glicación avanzada

CML: carboximetil lisina

APP: proteína precursora amiloide

A β : proteína β -amiloide

ROS: especies reactivas de oxígeno

α -syn: α -sinucleína

HbA1c: hemoglobina glicosilada

C β : células β del páncreas

NF-kB: factor nuclear kappa B

ERK: quinasa regulada por señal extracelular

α -DC: compuestos α -dicarbonílicos

GO: Glioxal

MGO: Metilglioxal

DA: Diacetilo

PN: Piridoxina

PL: Piridoxal

PM: Piridoxamina

MeIQ: 2-amino-3,4-dimetilimidazol [4,5-f] quinolina

MeIQx: 2-amino-3,8-dimetilimidazol [4,5-f] quinoxalina

PhIP: 2-Amino-1-metil-6-fenilimidazol(4,5-b)

FAOX: fructosamina oxidasa

PEF: campos eléctricos pulsados

ÍNDICE

RESUMEN	2
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Reacción de Maillard	5
1.2. Química de la reacción de Maillard	5
1.3. Factores que influyen en la reacción de Maillard	7
1.4. Efectos de la reacción de Maillard	9
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGÍA	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
4.1. Patogenicidad de la Reacción de Maillard	13
Enfermedades neurodegenerativas	13
Insuficiencia renal.....	15
Enfermedades metabólicas	16
Enfermedades cardiovasculares	17
Cáncer.....	19
4.2. Inhibición de la reacción de Maillard.....	19
4.2.1 Por adición de ingrediente funcional	19
4.2.2. Estrategias enzimáticas.....	26
4.2.3. Técnicas de procesamiento	28
4.3. Efectos positivos de la Reacción de Maillard y aplicación industrial	31
5. CONCLUSIONES.....	32
6. BIBLIOGRAFIA	33

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Reacción de Maillard

La reacción fue descrita por primera vez por el químico francés Louis Maillard en 1912, en un breve artículo científico en el que informaba que mientras estudiaba la síntesis de proteínas observó que determinadas aminas y azúcares reductores reaccionaban entre sí produciendo una coloración marrón (Ghaderi y Monajjemzadeh, 2020).

Este proceso químico se conoce también bajo el nombre de pardeamiento no enzimático (debido a su capacidad para modificar la coloración). La presencia de un grupo aldehído o cetona en una molécula de carbohidrato lo convierte en un azúcar reductor. Así, los monosacáridos, algunos disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos pueden clasificarse como agentes reductores (Ghaderi y Monajjemzadeh, 2020). La reacción de Maillard es una reacción compleja que ocurre entre los azúcares reductores, concretamente entre el grupo carbonilo del azúcar y un grupo amino de aminoácidos presentes en las proteínas, durante el procesamiento y almacenamiento de alimentos. Se van a producir una gran cantidad de productos durante la reacción de Maillard que jugarán un papel muy importante en las características finales que presentan los alimentos, incluyendo el aroma, el color, el sabor y la textura (Fayle y Gerrard, 2002). La reacción frecuentemente se subdivide en tres etapas (Mauron, 1981): (a) Estado inicial; (b) Estado avanzado y, (c) Estado final.

1.2. Química de la reacción de Maillard

En cuanto al desarrollo químico de la reacción, ocurre, a grandes rasgos, de la siguiente manera: en la etapa temprana de la reacción, las proteínas reaccionan con los azúcares para formar bases de **Schiff** reversibles, que posteriormente dan lugar a compuestos estables formados a través del reordenamiento de **Amadori**. A través de diferentes rutas químicas, los productos de Amadori generan compuestos diversos conocidos como **productos de glicación avanzada (AGES)**. Cabe destacar que durante el transcurso de la reacción de Maillard pueden producirse diversas reacciones paralelas, además del esquema de reacción mencionado previamente, dando lugar a

productos intermedios perjudiciales para la salud, como es el caso de los compuestos α -dicarbonílicos. Éstos compuestos son a su vez los precursores de otros, como por ejemplo, de los aldehídos de Strecker, responsables de la aromatización de numerosos productos cotidianos como es el caso del vino (Figura 1) (Oh et al., 2013).

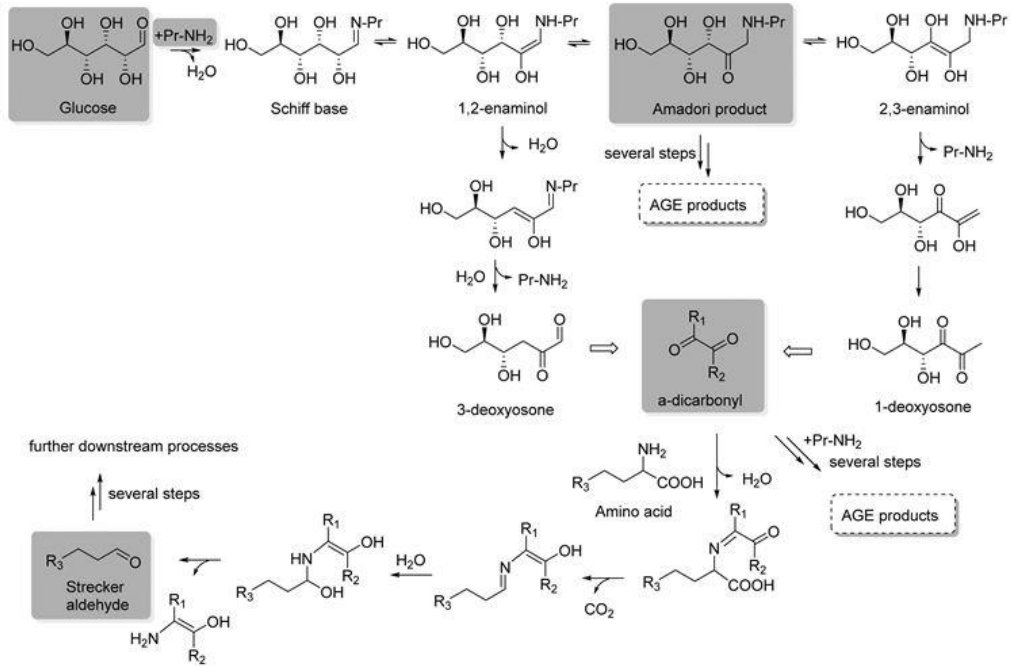


Figura 1. Esquema simplificado de la reacción de Maillard y formación de AGEs.

Se han estudiado las primeras etapas de la reacción de Maillard empleando diversos modelos en los que se cuantifica los azúcares reductores presentes y los grupos amino libres de los aminoácidos. Así, por ejemplo, en la Figura 2 se muestra la evolución de las cantidades de azúcares reductores, xilosa, fructosa y glucosa, y del aminoácido lisina durante el proceso de tostado de semillas de sésamo (Liu et al., 2020). Como se puede comprobar en las gráficas mostradas, las cantidades de estos compuestos disminuyen progresivamente al ir incrementándose el tiempo de reacción.

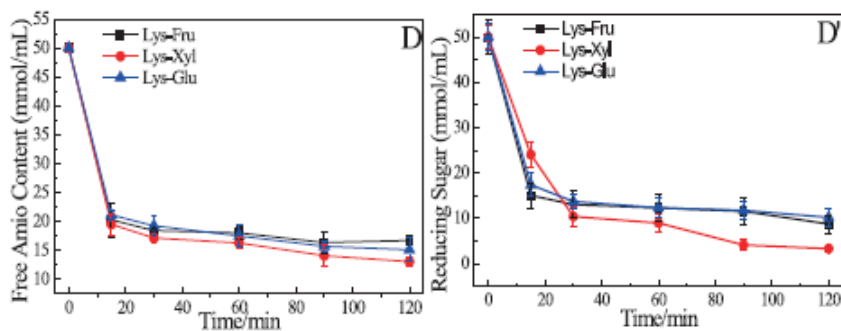


Figura 2. Estudio de la reacción de Maillard en el tostado de semillas de sésamo.

1.3. Factores que influyen en la reacción de Maillard

El desarrollo de la reacción de Maillard puede estar influido por diferentes variables tales como el pH, la temperatura, el sacárido involucrado y/o el tipo de proteína (Cardoso et al., 2018).

En relación al **pH**, el proceso se ve facilitado en condiciones alcalinas. Por lo tanto, la adición de compuestos como el bicarbonato de sodio, favorecen un ambiente básico en el medio y en consecuencia la aparición de tales productos. Esto es una práctica frecuente en la elaboración y preparación de algunos alimentos para los que se busca una coloración más oscura empleando la reacción de Maillard o glicación (Voyer, 2019).

La influencia de la **temperatura** se aprecia desde dos perspectivas distintas. Por un lado, puede conducir a un aumento de la glicación en la etapa inicial de la reacción de Maillard, mientras que por otro, puede influir en las etapas posteriores alterando el mecanismo de reacción y conduciendo a la formación de intermediarios y productos finales como las melanoidinas o productos indeseados (Cardoso et al., 2018). Una baja humedad y temperatura elevada aceleran estos procesos, de modo que a temperaturas del orden de 140 °C se aprecia una formación rápida de estos productos en los alimentos (Hillman et al., 2019).

El tipo y la concentración de azúcares disponibles en el medio están relacionados con la progresión de la reacción. Por ejemplo, los productos ricos en glucosa presentan una tasa de glicación más lenta que los ricos en fructosa (Teodorowicz et al., 2018). De manera análoga, Cardoso y colaboradores, estudiaron la reactividad en la glicación

inducida por la reacción de Maillard de proteínas de la leche usando diferentes sacáridos en condiciones de reacción bien definidas. La α -lactoalbúmina, la β -lactoglobulina y la β -caseína se incubaron con mono-, di- y trisacáridos en seco en condiciones tamponadas estandarizadas, y la glicación se expresó en relación con los grupos reactivos disponibles por proteína (Cardoso et al., 2018). En este artículo se demostró que el grado de glicación (DG_{max}) de, por ejemplo, la α -lactoalbúmina disminuye con un aumento en el tamaño del sacárido. Como se puede observar en la Tabla 1 y en la Figura 5, los monosacáridos, véase la glucosa, manosa o ramnosa, originan una reacción más intensa y rápida que los disacáridos, como la maltosa o la lactosa, y estos a su vez mayor que la que ocurre con un trisacárido como la maltotriosa. A una conclusión similar se había llegado unos años antes en sistemas similares no tamponados (ter Haar et al., 2011).

Proteína	Sacárido	DG_{Max} (%)
α - lactoalbúmina	Ramnosa	92
	Galactosa	79
	Manosa	80
	Glucosa	78
	Lactosa	35
	Maltosa	37
	Maltotriosa	25
β - lactoglobulina	Ramnosa	81
	Galactosa	77
	Manosa	75
	Glucosa	73
	Lactosa	34
	Maltosa	38
	Maltotriosa	31
β - caseína	Ramnosa	50
	Galactosa	31
	Manosa	47
	Glucosa	30
	Lactosa	22
	Maltosa	10
	Maltotriosa	7

Tabla 1. Intensidad de la glicación según la relación proteínas-azúcar.

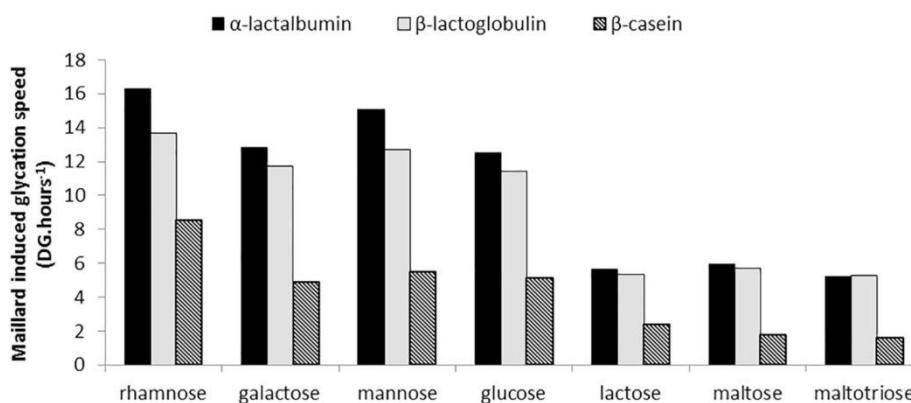


Figura 5. Velocidad de glicación de la α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina y β -caseína según son incubados con diferentes azúcares reductores (Cardoso et al., 2018).

De los 20 aminoácidos que se encuentran de forma natural en las proteínas de los alimentos, la lisina debido a su grupo amino en la cadena lateral (ϵ -amino), y la arginina debido también a su grupo lateral pero en este caso de guanidina, son los dos aminoácidos más susceptibles de dar la reacción, pero también la histidina y el triptófano, y en general, cualquier grupo amino en posición α o N -terminal de cualquier aminoácido o péptido puede estar involucrados en la reacción de Maillard (Teodorowicz et al., 2018).

1.4. Efectos de la reacción de Maillard

En base a los productos originados a partir de la reacción de Maillard, podemos considerar que ésta puede presentar tanto efectos beneficiosos como perjudiciales para la salud.

Efectos perjudiciales de la reacción de Maillard

- La interacción de los productos finales de la glicación avanzada (AGES) con los receptores específicos, llamados receptores de los productos finales de glicación avanzada (RAGE), puede conducir a la generación de radicales libres. La presencia de éstos, a su vez, puede estimular la activación de plaquetas con la promoción de trombosis (Voyer, 2019).
- Los productos de la reacción de Maillard han sido relacionados con procesos inflamatorios, daños vasculares, incapacidad renal, potenciación del estrés

oxidativo, defectos inmunes, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas (Zhong et al., 2019).

- Además de formarse en los alimentos, los AGES también se forman de manera endógena, donde se asocian con diversas afecciones inflamatorias y pueden contribuir al progreso de ciertas enfermedades como la aterosclerosis o Alzheimer (Lund y Ray, 2017). Sin embargo, no está claro si la formación de los AGE *in vivo* es una causa o una consecuencia de las afecciones inflamatorias.
- Algunos productos de la reacción de Maillard, como la carboximetil lisina (CML), pueden actuar como carcinógenos (Tamanna y Mahmood, 2015).

Efectos beneficiosos de la reacción de Maillard

- Los productos de la reacción de Maillard originados a partir del sistema modelo fructosa – triptófano presentan una elevada actividad anticancerígena (Liu et al., 2020).
- Puede conducir a la formación de compuestos antioxidantes (Machiels y Istasse, 2002).

1. OBJETIVOS

La realización del presente trabajo fin de grado (TFG) de carácter bibliográfico pretende focalizar la información recopilada en las consecuencias patológicas de la reacción de Maillard, así como la naturaleza de los mecanismos destinados a inhibir o ralentizar dicha reacción.

2. METODOLOGÍA

La metodología empleada para el desarrollo de este TFG se ha basado en la revisión de documentos científicos en inglés, tanto de trabajos de investigación como de revisión, empleando para hacer la búsqueda distintas plataformas tales como: Medline, Pubmed, ScienceDirect y Web of Science.

La información obtenida a partir de las diferentes Bases de Datos se ha acotado empleando diferentes palabras clave en función de cada uno de los objetivos considerados en el presente trabajo de revisión bibliográfica. Así, se han utilizado las palabras clave: “reacción de maillard”, “azúcar”, “aminoácido” “glicación de proteínas” y “AGE”. Los criterios de búsqueda se ajustaron a los siguientes parámetros:

- Artículos con una antigüedad máxima de 10 años. Excepto en aquellos casos en los que se ha considerado que la información era relevante y que en la actualidad se sigue considerando como válida.

- Trabajos de investigación o de revisión bibliográfica. De manera particular aquellos que trataran el tema objeto de estudio en este TFG.

- Idioma Inglés. Aunque la mayoría de los artículos encontrados están en este idioma, también se consideró los trabajos en los idiomas español y francés.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Patogenicidad de la Reacción de Maillard

Tal y como se mencionaba brevemente en la introducción, la glicación no enzimática conduce a la formación de productos finales (AGES) íntimamente relacionados con procesos patológicos. El objetivo de este apartado es desentrañar dicha relación para algunas de las enfermedades más notorias y comunes:

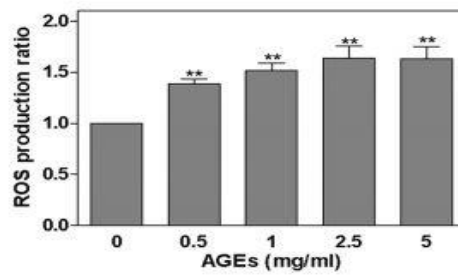
- *Enfermedades neurodegenerativas*

Los trastornos neurodegenerativos se caracterizan por la agregación anormal de proteínas, dentro de los cuales se incluyen la **enfermedad el Alzheimer (EA)** y la **enfermedad del Parkinson (EP)**. La EA es el tipo de demencia más frecuente y se caracteriza por una disminución de las habilidades cognitivas y funcionales. Esto es atribuido a la formación de placas amiloides, que conducen a la pérdida de sinápsis y a la muerte celular (Li et al., 2012). La glicación origina la acumulación de proteínas modificadas pero, además, media la expresión de la proteína precursora amiloide (APP), lo que conduce a un aumento del nivel de proteína β -amiloide ($A\beta$), el componente principal de las placas seniles (Salahuddin et al., 2014).

Los AGES aumentan la expresión de la APP a través de la promoción de especies reactivas de oxígeno (ROS). En un estudio realizado por Shun-Yao Ko y colaboradores en 2015 (Figura 6), se observó que a medida que aumenta la concentración de AGES aumenta la cantidad de ROS y de $A\beta$, corroborando así la actividad patógena de los AGES (Ko et al., 2015).

Respecto a la EP, se caracteriza por la pérdida de sustancia compacta Nigra y la acumulación de inclusiones intracelulares como los cuerpos de Lewy, los cuales están constituidos por neurofilamentos proteicos de α -sinucleína (α -syn). En condiciones patológicas, la α -syn forma agregados u oligómeros que son consideradas sus formas más citotóxicas. Se sabe que la glicación promueve estos procesos de aglomeración, contribuyendo así a la patogenia de la EP (Li et al., 2012).

(A)



(B)

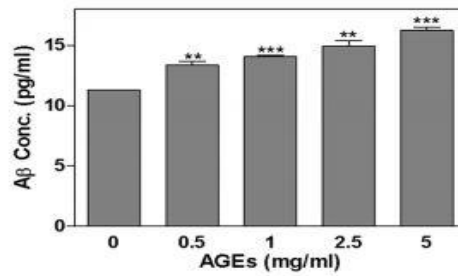


Figura 6. Producción de ROS y A β en función de AGES (Ko et al., 2015).

Desde una perspectiva bioquímica, el siguiente esquema (Figura 7) recoge las principales vías patológicas implicadas en la EP en relación con la glicación.

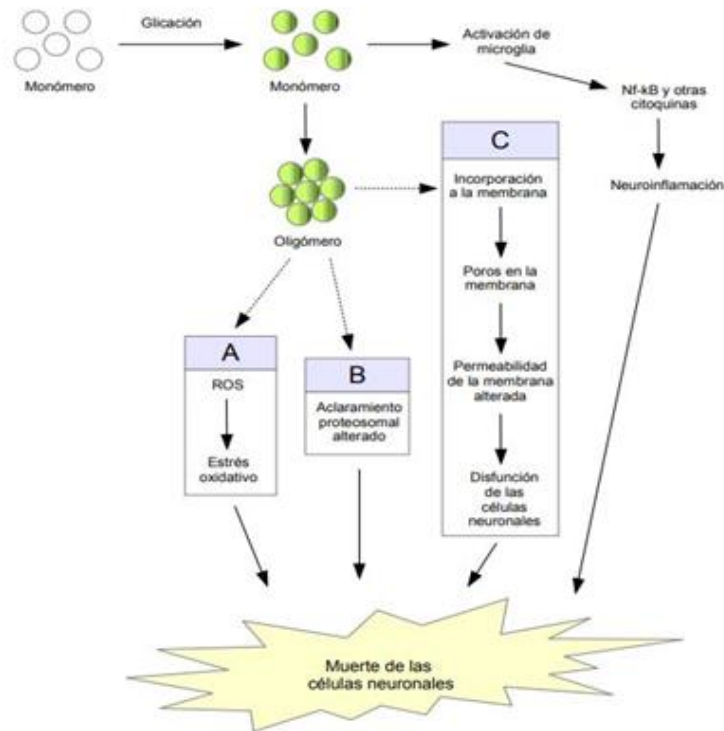


Figura 7. Mecanismos patológicos de la α -syn glicada.

Se puede apreciar cómo una vez desarrollada la glicación, los monómeros de la α -syn glicada son capaces de promover directamente la muerte de las células neuronales mediante interacción con los RAGE, estimulando la neuroinflamación a partir de la vía de las citoquinas, o bien pueden organizarse en oligómeros, en cuyo caso hay tres rutas posibles. La primera, favorecer la expresión de ROS (A), con la consecuente aparición de estrés oxidativo. Igualmente pueden alterar el aclaramiento proteosomal (B) o, por último, se puede llevar a cabo la incorporación de estos oligómeros a la membrana (C) modificando la permeabilidad de la misma y la funcionalidad celular. Todas estas posibles vías conducen a la muerte de las células neuronales (Guerrero y Vasudevaraju, 2013).

○ *Insuficiencia renal*

La acumulación de AGES en las proteínas tisulares es considerada como un agente agravador en las complicaciones diabéticas asociadas con la disfunción renal, tales como la retinopatía o la nefropatía (Carvajal, 2015). En este sentido, la **nefropatía diabética (ND)** se erige como la principal causa de enfermedad renal terminal.

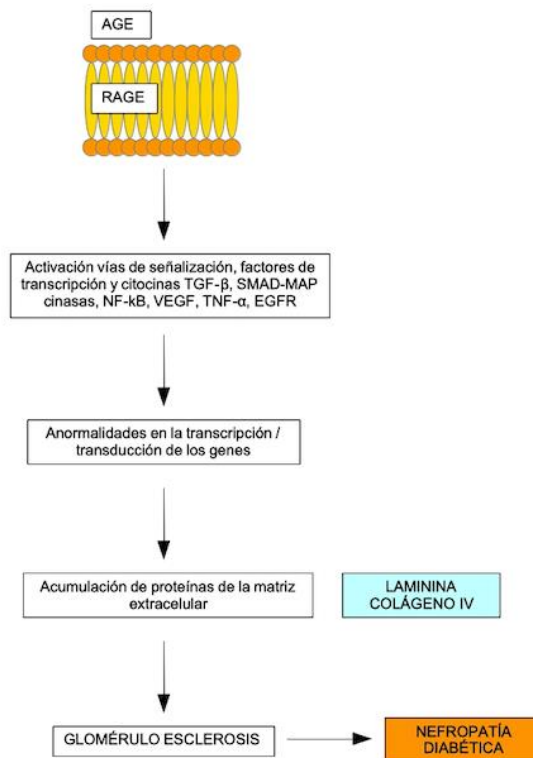


Figura 8. Esquema de las distintas fases que conducen a la nefropatía diabética, en relación a la actividad de los AGES.

Es conveniente recordar que los AGES se encuentran a concentraciones superiores en pacientes diabéticos respecto a individuos sanos, y que, además, afectan a diferentes tipos de células del riñón, lo que conduce a insuficiencia renal progresiva (Guzmán-Hernández, 2015). Una vez acumulados, los AGES interactúan con los RAGE (figura 8) aumentando la expresión de proteínas de la matriz extracelular (laminina y colágeno tipo IV) que activan vías proinflamatorias y profibróticas. En consecuencia, se agrandará paulatinamente la matriz mesangial glomerular, lo cual conduce a la glomeruloesclerosis y ésta, en última instancia, a la nefropatía diabética (Saulnier et al., 2016).

- *Enfermedades metabólicas*

Los productos de glicación juegan un papel importante en relación al progreso de enfermedades crónicas. Una de las principales consecuencias patológicas de la glicación es favorecer el desarrollo y la progresión de la **diabetes**.

Es por ello que, los individuos que desarrollan la patología suelen presentar una mayor concentración de AGES circulantes, como la CML (Davis et al., 2016). En línea con esto, se ha observado como los individuos susceptibles de padecer diabetes cuentan con un 75% de AGES circulantes mientras que aquellos que no la desarrollan cuentan con un 50% (Figura 9) (Coughlan et al., 2011).

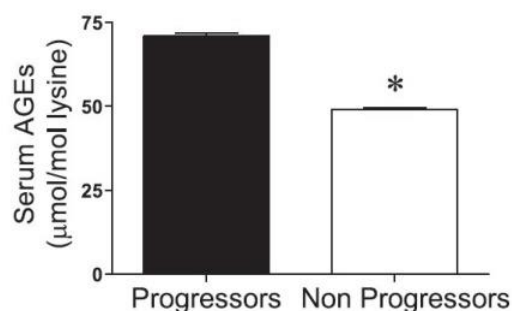


Figura 9. Concentración de AGES circulantes en grupos de individuos susceptibles (Coughlan et al., 2011).

A su vez, se ha demostrado que los AGES resultan tóxicos para el páncreas, originando defectos secretores progresivos en cuanto a la liberación de insulina (Davis et al., 2016). La comparativa entre los niveles de insulina en un sistema control

respecto a un sistema provisto de AGES (Figura 10) muestra un claro déficit en la secreción de la misma en presencia de productos de Maillard (Coughlan et al., 2011).

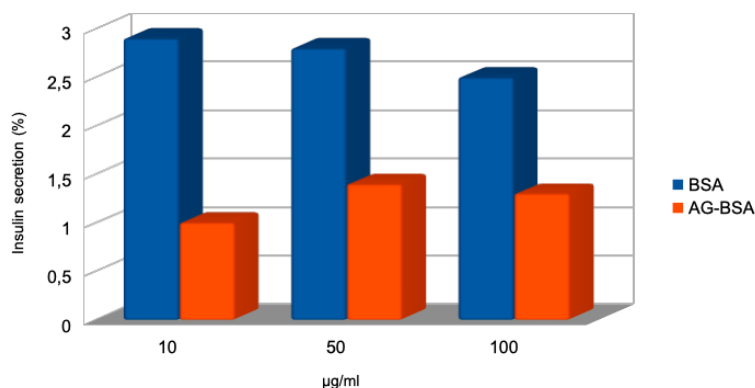


Figura 10. Niveles de insulina en un sistema control de albúmina de suero bovino (BSA) respecto a la incorporación de productos de glicación avanzada (AGE-BSA) (Coughlan et al., 2011).

Desde un punto de vista bioquímico, lo que ocurre es que los azúcares reductores mediante la reacción no enzimática con los grupos amino originan la aparición de proteínas modificadas (glicosiladas), como es el caso de la HbA1c (hemoglobina glicosilada). Ésta, al sufrir los correspondientes reordenamientos de Amadori da lugar a la aparición de AGES que van a acumularse en las células β del páncreas ($C\beta$), encargadas de la secreción de insulina y disminuirán la estimulación de las mismas. Es por ello que las $C\beta$ expuestas a los AGES exhiben unos niveles agudos de glucosa, favoreciendo el progreso de la diabetes tipo 1 (DT1) (Coughlan et al., 2011).

Asimismo, se considera que los AGES juegan un rol relevante en las complicaciones micro y macrovasculares de la DT1, incluyendo alteraciones microvasculares de las extremidades, la médula ósea, riñones, miocardio, pérdida de extremidades y disfunción del órgano implicado, aumento del riesgo de infarto, aumento de riesgo de eventos cardiovasculares periféricos u oclusivos así como erosión endotelial (Marengo y Lengua, 2015).

- *Enfermedades cardiovasculares*

Según distintos estudios *in vitro* y evidencias preclínicas, la acumulación de los productos de glicación se relaciona con patologías cardiovasculares. De hecho, se ha

demostrado que la presencia de distintos AGES como la CML o la 3-desoxiglucosona hidroimidazolona pueden ocasionar un aumento del grosor íntima-media carotídea, marcador de la **aterosclerosis coronaria calcificada**, caracterizada por la agregación de lipoproteínas ricas en colesterol. Para entender el impacto de los productos de la reacción de Maillard, es necesario recalcar que los procesos inflamatorios participan activamente y subyacen a todas las fases de la aterosclerosis, ya sea en cuanto al desarrollo como a la progresión de la misma (Koska et al., 2018).

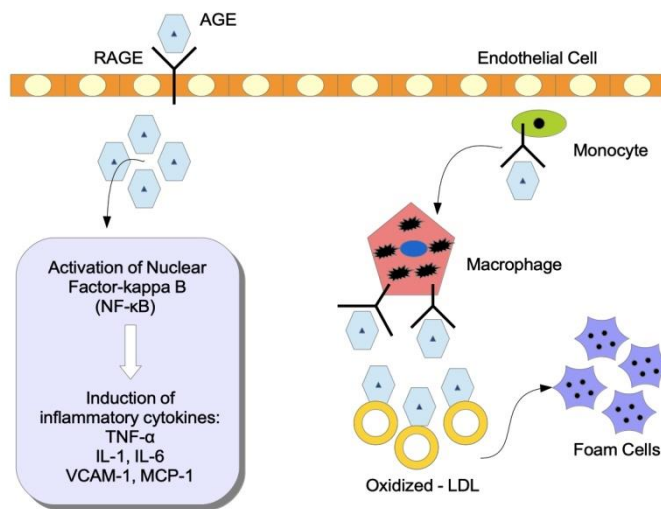


Figura 11. Relación entre los AGES y el desarrollo de la aterosclerosis (Bastos et al., 2007).

Tal y como se esquematiza en la figura anterior (Figura 11), mediante la activación de cascadas de transducción de señal y factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF-κB), la interacción AGE-RAGE produce estrés oxidativo y aumenta la expresión de especies proinflamatorias (citoquinas) en vasos propensos a la aterosclerosis (Falcone et al., 2013). En consecuencia, la expresión de moléculas de adhesión se ve favorecida, estimulando la adhesión de monocitos y su diferenciación en macrófagos en el espacio subendotelial. A este nivel, los receptores de macrófagos, incluyendo el receptor scavenger, CD36 y la LDL oxidasa, favorecen la captación vascular de esta lipoproteína (LDL) y su acumulación en forma de células espumosas de colesterol (Díaz-Casasola y Luna-Pichardo, 2016).

- *Cáncer*

En este subapartado se abordará la influencia de la reacción de Maillard con respecto al **cáncer de próstata (CP)** y el **cáncer de mama (CM)**, los dos procesos tumorales más frecuentes en hombres y mujeres, respectivamente. El cáncer de próstata es el que presenta una mayor tasa de mortalidad entre los hombres en todo el mundo. Varias líneas de evidencia sugieren que el estrés oxidativo está relacionado con la malignidad del CP y se ha identificado la presencia de AGES como factor de potenciación de la enfermedad ya que la glicación de proteínas origina células más rígidas, menos plegables y más sujetas a sufrir daños. Se ha demostrado que los RAGE tienen una mayor expresión de ARNm en líneas celulares de CP que en aquellos individuos cuya próstata presenta un funcionamiento normal (Yang et al., 2015).

En el caso de las mujeres, el cáncer de mama es la primera causa de fallecimientos por neoplasia. En lo que a la glicación se refiere, los productos de la reacción de Maillard aumentan la proliferación, migración y tumorigenicidad de las células primarias de cáncer de mama. Los AGES actúan estimulando la expresión de la quinasa regulada por señal extracelular (ERK) y por el NF- κ B, ambos mediadores de la producción de gelatinasa o metaloproteasa de matriz (MMP-9), proteína crucial en la metástasis del cáncer de mama y la invasión de líneas celulares (Jin et al., 2018).

4.2. Inhibición de la reacción de Maillard

A partir de los conocimientos sobre las consecuencias adversas de los productos de glicación, se han desarrollado diferentes mecanismos destinados al control e inhibición de la reacción de Maillard, de acuerdo a diferentes criterios.

4.2.1. Por adición de ingrediente funcional

- *Aminoguanidina*

Los compuestos α -dicarbonílicos (α -DC) son sustancias orgánicas de bajo peso molecular y generalmente de color amarillo. Son intermedios en la reacción de Maillard y se originan a partir de la fragmentación del azúcar o deshidratación de los

en los alimentos, entre los que se encuentran el glicoxal (GO), el metilglicoxal (MGO) y el diacetilo (DA) (Cha et al., 2019).

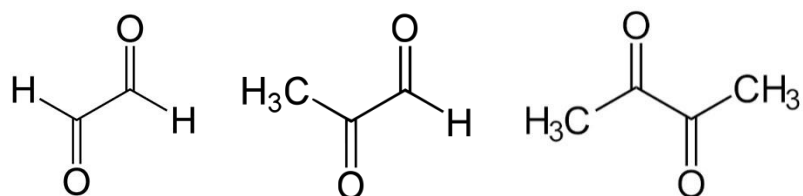


Figura 12. Estructuras químicas del glicoxal, metilglicoxal y diacetilo, respectivamente.

Son productos potencialmente indeseables de la reacción de Maillard por diferentes motivos, entre los que destacamos (Cha et al., 2019):

- Inducen citotoxicidad en células humanas e inhiben enzimas reparadoras del ADN humano.
- El DA, por su parte, reproduce características propias de la bronquiolitis obliterante humana.
- Son precursores de sustancias tóxicas como el 4-metilimidazol o la acrilamida.
- Reaccionan con el grupo amino libre de proteínas para originar AGES que se asocian con diabetes y enfermedad renal.
- La inhalación de GO causa irritación local de los ojos y los órganos respiratorios. La exposición oral puede causar también congestión del tracto gastrointestinal, pulmón y riñón.

La búsqueda de mecanismos que logren frenar o inhibir la formación de los productos de la reacción de Maillard se inició con el uso de la **aminoguanidina**. Se trata del primer compuesto descubierto con esta capacidad. En la Figura 13 se observa como ésta reacciona con compuestos α -DC producidos en la reacción de Maillard, dando lugar a la formación de compuestos heterocíclicos (Lund y Ray, 2017).

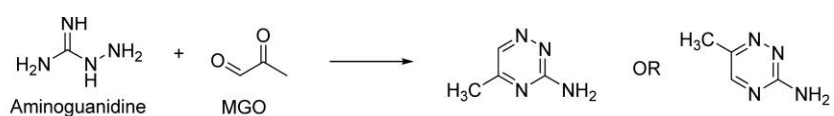


Figura 13. Aminoguanidina actúa como agente captador del MGO.

La aminoguanidina ayuda a prevenir complicaciones diabéticas que incluyen nefropatía, neuropatía y vasculopatía. Sin embargo, los resultados adversos en los ensayos clínicos condujeron a su abandono y desde entonces la búsqueda de nuevos inhibidores de Maillard ha sido una tónica constante (Sadowska-bartosz y Bartosz, 2015).

- *Epicatequina*

Como alternativa a la aminoguanidina surge la **epicatequina**, tal y como demostraron Totlani y Peterson en 2007.

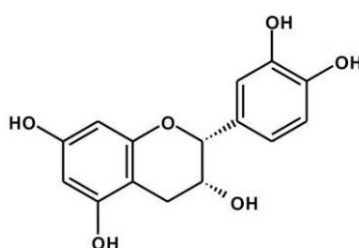


Figura 14. Estructura química de la (-) epicatequina.

Concretamente, la investigación de éstos dos científicos sirvió para evidenciar la capacidad de la epicatequina (compuesto polifenólico presente en el té verde o en el cacao) para captar α -DC, al igual que lo hacía su predecesor. Abordándola al detalle, la investigación consistió en una recreación de la química de Maillard en un tostado simulado (10 % de humedad, 220 °C, 10 minutos). El análisis cuantitativo por cromatografía de gases indicó que la adición de epicatequina a los sistemas modelo de glucosa o fructosa/glicina consiguió reducir significativamente la generación de hidroxiacetona, 5-metilfurfural, 2-metilpirazina, 2-acetilfurano, 2,3,5-trimetilpirazina, furfural, 2(5H)-furanona, 2-acetilpirrol y alcohol furfurílico. Estos resultados confirmaron la inhibición de los productos de la reacción de Maillard (Totlani y Peterson, 2007). Los resultados obtenidos quedan plasmados en las Figuras 15 y 16.

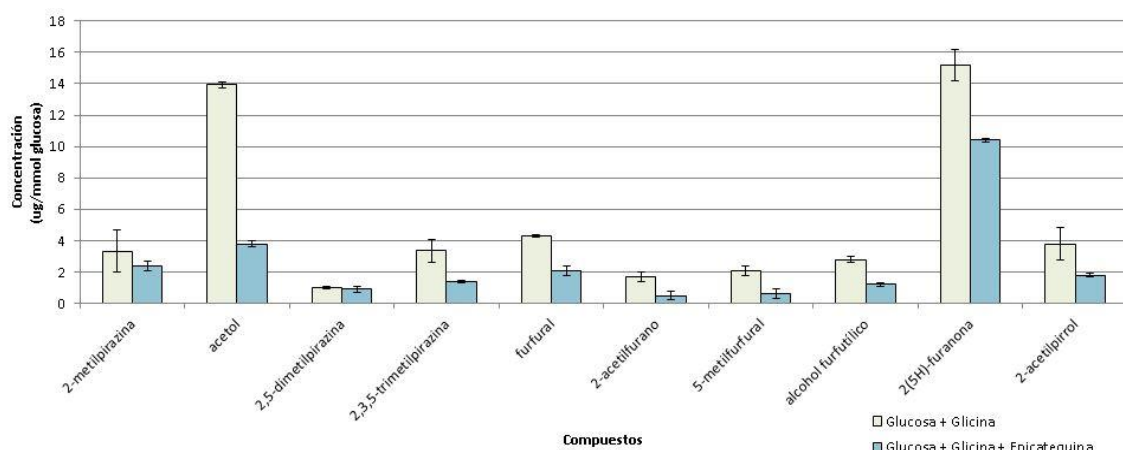


Figura 15. Adición de epicatequina al sistema glucosa – glicina.

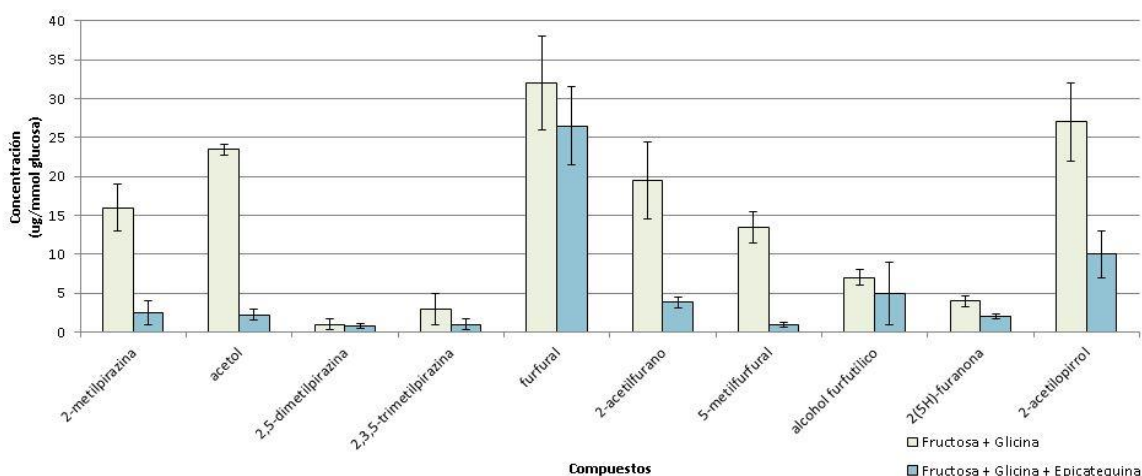


Figura 16. Adición de epicatequina al sistema fructosa – glicina.

El mecanismo de captura de los compuestos α -DC por parte de flavonoides tales como la epicatequina fueron estudiados por Yu Zhang y colaboradores en 2015. De este modo, concluyeron que el C6 del anillo A (Figura 17) en las estructuras químicas de los flavonoides puede actuar como sitio funcional y unirse a grupos reactivos carbonilos o aldehídos, cuyo agotamiento reduce la conversión de la base de Schiff en producto de Amadori.

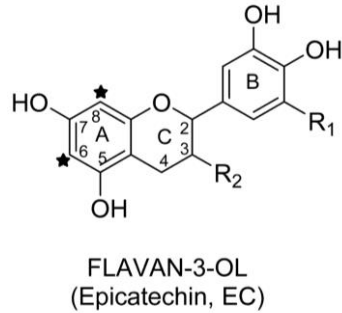


Figura 17. Identificación del anillo A y el C6 de la epicatequina.

A nivel práctico, la Figura 18 representa la captación del metilglioxal (compuesto α -DC) por parte de la epicatequina.

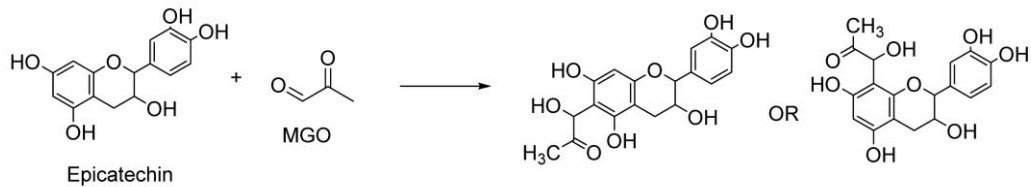


Figura 18. Esquema de reacción de la epicatequina con el MGO (Lund y Ray, 2017).

Al igual que ocurría con la aminoguanidina, la epicatequina presenta un inconveniente, y en este caso es la generación de mal sabor. Por ejemplo, la dosis máxima de epicatequina admitida en la leche procesada es de 0.1% debido al riesgo de generar amargor de fondo si se dosifica más alto (Lund y Ray, 2017).

○ *Vitaminas*

Otro de los compuestos con capacidad inhibitoria de la reacción de Maillard son las **vitaminas**, las cuales actúan frente a sitios reactivos intermedios, o sobre los productos de la reacción de Maillard. Siguiendo la misma línea utilizada para la aminoguanidina y la epicatequina, a continuación se muestra (Figura 19) como ejemplo, la captación del MGO, compuesto carbonílico ya mencionado, por parte de la piridoxamina (vitamina más recurrente en cuanto a la inhibición de la glicación se refiere).

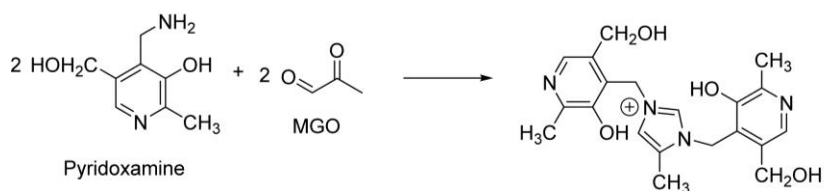


Figura 19. Esquema de reacción de la piridoxamina con MGO (Lund y Ray, 2017).

Uno de los usos más importantes de las vitaminas en relación a la glicación es su actividad frente a la formación de aminas heterocíclicas. Las aminas heterocíclicas son compuestos genotóxicos, procancerígenos (colon, próstata y glándulas mamarias), estructuralmente cercanos entre sí y generados a partir de la reacción de Maillard (Marchiori y Perovic, 2017).

En el estudio realizado por Wong y colaboradores se puso de manifiesto el efecto de 11 vitaminas solubles en agua respecto a la formación de aminas heterocíclicas genotóxicas (Wong et al., 2012). El análisis incluía:

- Clorhidrato de Tiamina (análisis de vitamina B1)
- Riboflavina (vitamina B2)
- Ácido nicotínico (vitamina B3)
- Sal de hemicalcio de ácido pantoténico (análisis de vitamina B5)
- Monohidrocloreto de piridoxina (análisis de vitamina B6; PN)
- Clorhidrato de piridoxal (análisis de vitamina B6; PL)
- Diclorhidrato de piridoxamina (análisis de vitamina B6; PM)
- Biotina (vitamina B7)
- Ácido fólico (vitamina B9)
- Cobalamina (vitamina B12)
- Ácido L -ascórbico (vitamina C)

El estudio pretendía valorar el efecto de las vitaminas sobre la formación de dos de las aminas heterocíclicas con efecto mutágeno más importantes:

- 2-amino-3,4-dimetilimidazol [4,5-f] quinolina (MeIQ)
- 2-amino-3,8-dimetilimidazol [4,5-f] quinoxalina (MeIQx)

En el área de los genotóxicos, el enfoque más comúnmente empleado para identificar compuestos con capacidad inhibitoria consta de dos etapas: en primera instancia, se efectúa la detección de un grupo de posibles candidatos (en este caso las vitaminas) utilizando modelos químicos de reacciones. Seguidamente, una vez seleccionadas, se confirma la actividad de las mismas y se identifica a aquellas más prometedoras o eficaces, empleando sistemas alimenticios reales.

Por ello, en la primera fase del estudio se emplearon modelos químicos conocidos capaces de generar las vitaminas mencionadas. Como se muestra en la Figura 20, siete de las once vitaminas, incluyendo VB1, VB3, VB7, PM, PN, PL y VC, logran inhibir la formación de PhIP y MeIQx como mínimo en un 40%.

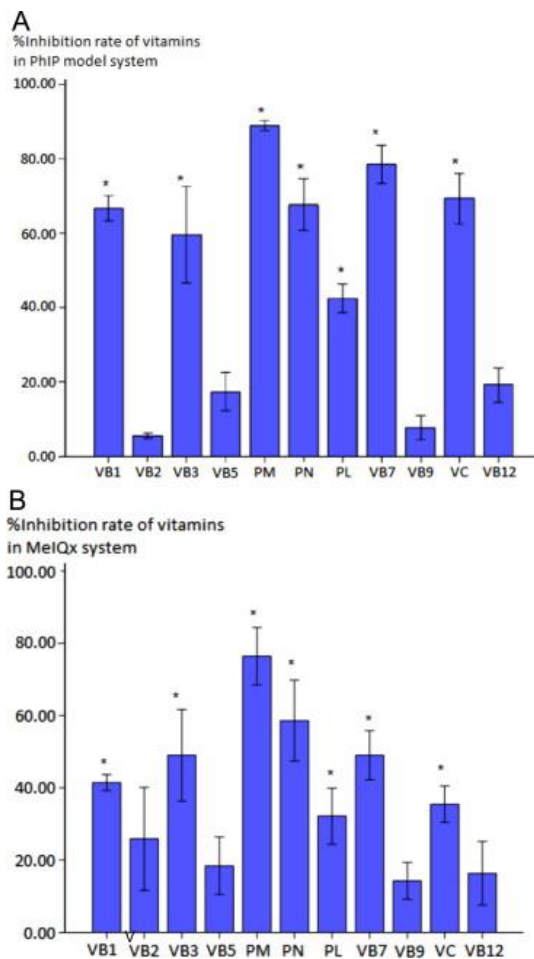


Figura 20. Efectos inhibitorios de las vitaminas sobre la formación de aminas heterocíclicas en sistemas modelos productores de PhIP (A) y de MeIQx (B).

Finalmente, y para confirmar tales resultados, se realizó un segundo seguimiento de los inhibidores más prometedores (Tabla 2) sobre un sistema alimentario real: carne de ternera frita a 200 °C durante 6 min (Wong et al., 2012).

Effect of vitamins (0.2 mmol) on the formation of Has in beef patties fried at 200° C for 3 min on each side			
Treatment	Inhibition (%)		
	PhIP	4,8-diMeIQx	MeIQx
Ascorbic acid	19	14	17
Niacin	19	15	19
Pyridoxamine	43	38	42

Tabla 2. Efectos inhibitorios de las tres vitaminas más prometedoras sobre la formación de aminas heterocíclicas en un sistema alimentario real.

A la vista de los resultados obtenidos, se concluyó que la piridoxamina es la vitamina con mayor potencia inhibitoria observada en relación a la formación de aminas heterocíclicas, y por tanto la más empleada. Además, cabe destacar también su capacidad para retardar la aparición de patologías renales mediante la inhibición de la CML (Sadowska-bartosz y Bartosz, 2015).

4.2.2. Estrategias enzimáticas

La siguiente sección resaltaré los estudios recientes en el empleo de estrategias enzimáticas contra la reacción de Maillard, productos derivados de los mismos y generación de AGES. A nivel industrial, la enzima que se utiliza fundamentalmente en este proceso es la **fructosamina oxidasa (FAOX)**, aislada de *Aspergillus sp.*

La FAOX se suele añadir a la leche y derivados lácteos. Dario y colaboradores demostraron que en la leche los productos de Amadori dan lugar a compuestos indeseados (desoxiosonas). Del mismo modo, los aminoácidos libres reaccionan en la leche provocando la formación de compuestos fructosa-aminoácidos, que contribuyen a la limitación del valor nutritivo. En cuanto a la actividad de la FAOX, se ha mostrado eficaz en ambas direcciones. Por un lado, es capaz de disminuir la generación de productos de Amadori (Figura 21), catalizando la desaglomeración de péptidos asociados a tales compuestos y evitando así la formación de desoxiglucosona, entre otros (Dario et al., 2016).

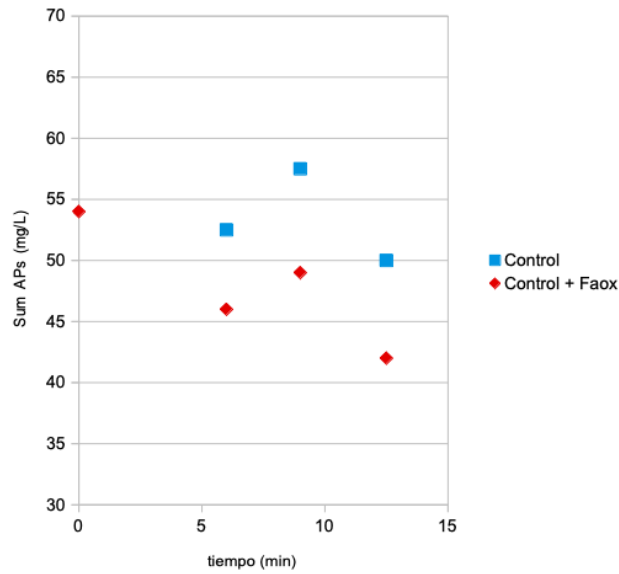


Figura 21. Comparativa de los niveles de APs en presencia y ausencia de FAOX.

Por otro lado, tal y como se muestra en la Figura 22, los niveles de AGES estudiados disminuyen en presencia del enzima; así, tanto la concentración de furosina (fructosa unida a lisina) como de CML se reduce cuando al sistema control se le añade FAOX.

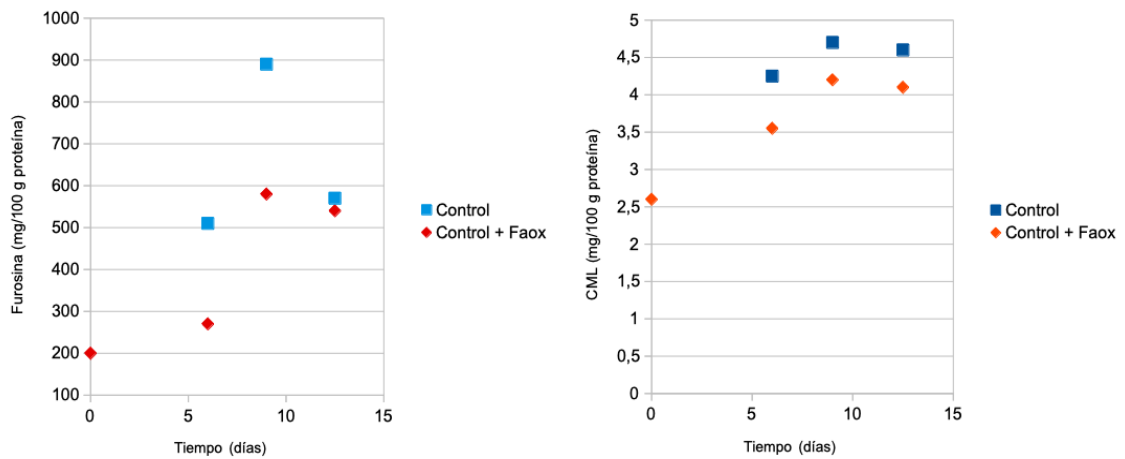


Figura 22. Concentración de furosina y CML en presencia y ausencia de FAOX.

En definitiva, los resultados muestran la capacidad de FAOX para limitar considerablemente la glicación en la leche actuando sobre los productos de Amadori no deseados e impidiendo la síntesis de moléculas en la etapa de glicación avanzada (Dario et al., 2016).

A su vez, el sistema **glioxalasa** (glioxalasa I, II y cofactor GSH) está siendo cada vez más investigado como agente bloqueante de la reacción de Maillard, gracias a su capacidad para transformar los α -oxoaldehído (compuestos de naturaleza tóxica, como el metilglioxal) en los α -hidroxiácidos correspondientes. Tomando como ejemplo el metilglioxal, la conversión sería así (Salahuddin et al., 2014):

- 1) La glioxalasa I, en presencia del cofactor GSH, cataliza la conversión del metilglioxal (producto indeseable) en glutatión-metilglioxal.
- 2) Isomerización del glutatión-MG a SD-lactoiglutatión.
- 3) SD-lactoiglutatión es un sustrato para la glioxalasa II, convirtiéndola en D-lactato (deseable).

4.2.3. Técnicas de procesamiento

El procesamiento de alimentos es un factor clave para controlar el alcance de la reacción de Maillard y los productos derivados de la misma.

Un parámetro fundamental en cuanto al desarrollo de la glicación es la temperatura, de manera que el procesamiento térmico se presenta como un mecanismo útil para reducir la exposición de los alimentos a dicho factor durante su conservación. En esta línea, es oportuno someter los alimentos al **calentamiento óhmico**, que proporciona una temperatura instantánea y uniforme. Éste consiste en utilizar la conductividad eléctrica de los alimentos para generar calor dentro de los mismos. Al tratarse de un proceso rápido, los alimentos no sufren un sobrecalentamiento localizado, y por tanto supone un mecanismo efectivo de control de la reacción de Maillard. Es, en definitiva, un método prometedor (no se encuentra aun completamente instaurado) puesto que permite ser aplicado tanto a sólidos como a líquidos. Al igual que el calentamiento óhmico, la **inyección directa de vapor** (Figura 23) permite un calentamiento prácticamente instantáneo del alimento (Jaeger et al., 2010).

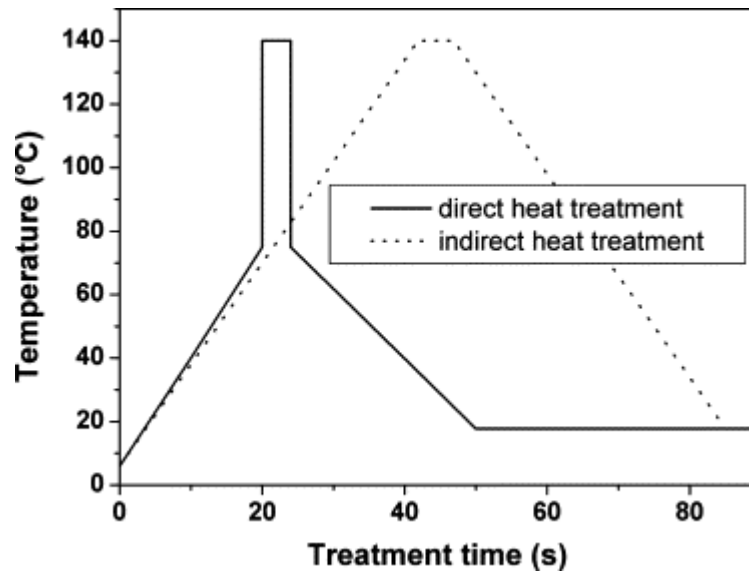


Figura 23. Comparación temperatura-tiempo entre métodos de calentamiento directo (por ejemplo, inyección de vapor) y métodos de calentamiento indirecto (por ejemplo, calentador de placas) (Jaeger et al., 2010).

Existe, además, un tipo de procesamiento en tándem denominado **alta presión – alta temperatura** que emplea unas condiciones de 90-121 °C y presiones superiores a 600 MPa. El calor por compresión permite reducir los tiempos de calentamiento, y en consecuencia, limitar la exposición de los alimentos a las altas temperaturas. No obstante, este sistema tiene que valorarse de manera individual pues en algunos casos reduce la formación de productos y el desarrollo de la reacción de Maillard, pero en otros la potencia. Por ejemplo, se ha observado que la formación de pentosidina, producto asociado a complicaciones cardiovasculares, así como a hipertensión o angiopatía, se ve aumentada con este tratamiento, mientras que la pirralina, cuya concentración elevada se relaciona con patologías como la diabetes o las cataratas, se reduce. Del mismo modo, algunos estudios han demostrado que la presión favoreció la condensación de los productos de Amadori y la formación de productos avanzados, mientras que otros han corroborado que desaceleró la conjugación entre el aminoácido y el azúcar y también promovió la degradación de productos de Amadori (Ruiz et al., 2016).

Dejando a un lado los mecanismos térmicos, el método de **campos eléctricos pulsados** (PEF; *Pulsed Electrical Fields*) se basa en la aplicación de pulsos cortos (en el rango de μ s a ms) de alto voltaje (entre 20 y 80 Kv/cm) a través de una cámara de tratamiento, que puede ser estática o continua (Figura 24) y que conduce a la

desintegración de la membrana celular. Los poros creados en la membrana pueden ser permanentes o temporales dependiendo de la intensidad del tratamiento (Cerón-Carillo, 2010).

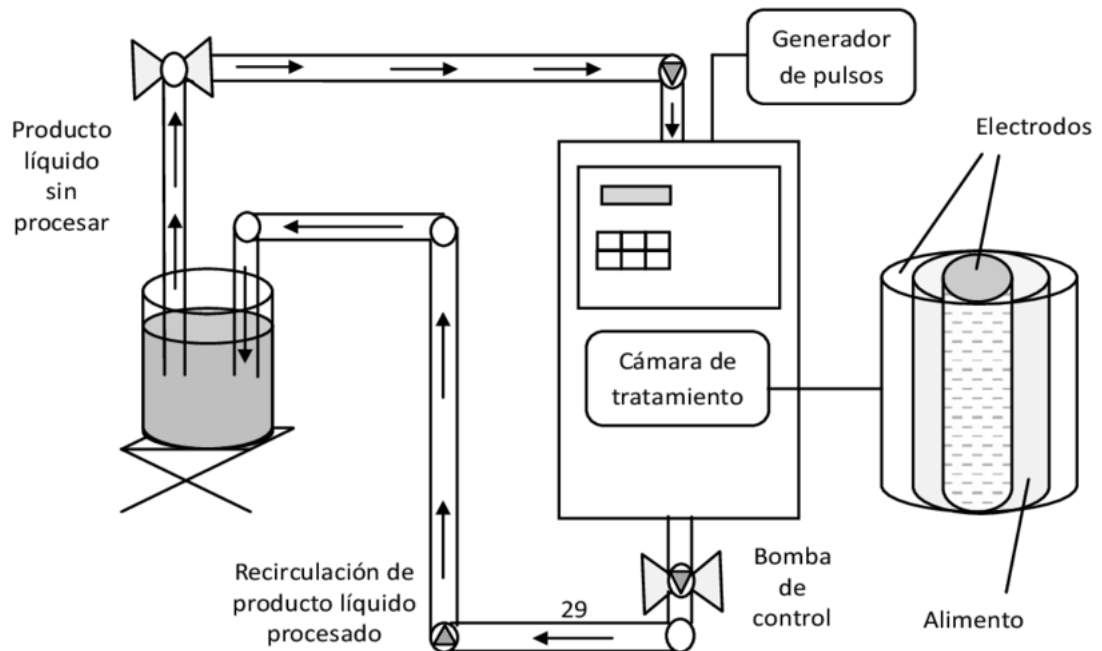


Figura 24. Esquema simplificado de un equipo de pulsos eléctricos.

La aplicación del tratamiento PEF permite eliminar aminoácidos y azúcares reductores de la matriz alimentaria lo que provoca una limitación en la reacción de Maillard, ya que hay menos sustrato disponible en el alimento matriz. El efecto de PEF se puede aumentar con escaldado o con infusión de enzimas. En particular, se ha demostrado que el PEF disminuye la generación de 5-(hidroximetil)furfural (HMF) y acrilamida (Rannou et al., 2016).

El último método de mitigación de la reacción de Maillard a considerar es el de la **microencapsulación**, que consiste en el envasado de compuestos en cápsulas selladas. Supone un enfoque inteligente para limitar el contacto entre reactivos en la matriz alimentaria, por lo que se usa para modular la reacción de Maillard durante el procesamiento (Fiore et al., 2012). Es un mecanismo ampliamente utilizado en la industria alimentaria debido a su efectividad, la cual demostraron, entre otros, Wang y colaboradores en 2017 a partir de un estudio en el que se llevó a cabo la encapsulación de NaCl presente en galletas industriales. La investigación recayó sobre la sal común porque, por un lado, está presente en la gran mayoría de alimentos y supone por tanto

una verificación importante acerca de la viabilidad de la microencapsulación, pero además, actúa como catalizador en la reacción de formación de (hidroximetil)furfural (AGE indeseado). Así, se concluyó que a partir de la encapsulación, la formación de este compuesto se vio reducida en un 61% debido a la inhibición de intermedios claves (3-desoxiglucosona, por ejemplo) (Wang et al., 2017).

4.3. Efectos positivos de la Reacción de Maillard y aplicación industrial

Además de las consecuencias patológicas de la glicación, y por tanto del desarrollo de los mecanismos destinados a la inhibición de ciertos productos de la reacción de Maillard, la glicación genera también (aunque en menor medida) ciertos compuestos de interés para la salud.

De este modo, se ha evidenciado la capacidad antioxidante de ciertos AGES. En este campo destacan las melanoidinas, las cuales presentan un mayor rendimiento en términos de eliminación y poder reductor de radicales indeseables que el hidroxibutilanisol (BHA), el antioxidante sintético más utilizado a nivel de la industria alimentaria (Vhangani y Wyk, 2016). Del mismo modo, los productos de la reacción de Maillard derivados del clorhidrato de glucosamina han mostrado actividad antibacteriana frente a *S. Aureus*, mientras que el modelo xilano-quitosano se presenta como una alternativa frente a *E.Coli* también (Yang et al., 2015).

La reacción de Maillard supone una constante en la dieta a nivel industrial. La glicación favorece el pardeamiento y la coloración de los alimentos, factor utilizado en la panificación, producción de lácteos y bollería industrial, fundamentalmente. Es decir, determinados productos de glicación favorecen las propiedades organolépticas de sustancias como el café (tostado del grano), productos de panadería, frituras de patatas o procesamiento de la carne o el pescado, así como destaca su participación en la elaboración de bebidas alcohólicas como la cerveza (Velasco, 2019).

4. CONCLUSIONES

La glicación presenta una intensa relación con procesos patológicos, que se pone especialmente de manifiesto en enfermedades como la diabetes, pero también en procesos neoplásicos de alta incidencia en la población o complicaciones cardiovasculares.

La incorporación de sustancias naturales, así como, principalmente, métodos físicos basados en la aplicación de calor a intervalos cortos, pulsos eléctricos, o en la limitación del contacto entre los sustratos de la reacción (microencapsulación), han ofrecido resultados interesantes.

A pesar de los aspectos negativos para la salud que conlleva la reacción de Maillard, ésta se ha mantenido en los hábitos propios de cocinado, así como en la industria alimentaria, fundamentalmente debido a que la glicación introduce unas características organolépticas que favorecen la aceptación de estos productos por parte del consumidor.

La reacción de Maillard también cuenta con algunas propiedades beneficiosas para la salud, tales como la generación de agentes antioxidantes o de carácter antimicrobiano.

5. BIBLIOGRAFIA

- Bastos DM, Monaro É, Siguemoto É, Séfora M. Maillard Reaction Products in Processed Food: Pros and Cons. 2007; 7(2): 119-29
- Cardoso HB, Wierenga PA, Gruppen H, Schols HA. Maillard induced glycation behaviour of individual milk proteins. Food Chem. 2018; 252: 311-17.
- Carvajal CC. Productos finales de glicación (AGEs) y la nefropatía diabética. 2015; 32(1).
- Cerón-Carillo TG, Palou E, López-Malo A. Pulsos eléctricos: fundamentos y aplicaciones en alimentos. 2010; 4(1): 9-26.
- Cha J, Debnath T, Lee K. Analysis of α -dicarbonyl compounds and volatiles formed in Maillard reaction model systems. Sci Rep. 2019; 9: 8–13.
- Coughlan MT, Yap FYT, Tong DCK, Gasser A, Thallas-bonke V, Webster DE, et al. Advanced Glycation End Products Are Direct Modulators of b-Cell Function. 2011; 60: 2523–32.
- Dario A, Buonanno M, Fiore A, Maria S, Fogliano V. Evolution of protein bound Maillard reaction end-products and free Amadori compounds in low lactose milk in presence of fructosamine oxidase I. Food Chem. 2016; 212: 722–29.
- Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Davis KE, Prasad C, et al. Advanced Glycation End Products, Inflammation, and Chronic Metabolic Diseases: Links in a Chain? 2016; 56: 989-98.
- Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. 2016; 4(1): 52–7.
- Falcone C, Bozzini S, Angelo AD, Matrone B, Colonna A, Benzi A, et al. Plasma Levels of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and Coronary Atherosclerosis: Possible Correlation with Clinical Presentation. 2013; 35(3):135–40.
- Fayle S, Gerrard J. The Maillard Reaction. 3^o ed. Birmingham: Elsevier; 2002.
- Fiore A, Troise AD, Mogol A, Roullier V, Gourdon A. Controlling the Maillard Reaction by Reactant Encapsulation: Sodium Chloride in Cookies. J. Agric. Food Chem. 2012; 60: 10808-14.
- Ghaderi F, Monajjemzadeh F. Review of the physicochemical methods applied

- in the investigation of the maillard reaction in pharmaceutical preparations. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 55: 783-96.
- Guerrero E, Vasudevaraju P. Recent Advances in α -Synuclein Functions, Advanced Glycation, and Toxicity: Implications for Parkinson's Disease. *Mol. Neurobiol.* 2013; 47: 525–36.
 - Guzmán-Hernández E.A, Segura-Cobos D. Mecanismos de inducción de la matriz extracelular en la nefropatía diabética. *Rev. Cub Endocrinol.* 2015; 26(3): 278-91.
 - Hillman M, Weström B, Aalaei K, Erlanson-Albertsson C, Wolinski J, Lozinska L, et al. Skim milk powder with high content of Maillard reaction products affect weight gain, organ development and intestinal inflammation in early life in rats. *Food Chem Toxicol.* 2019; 125: 78-84.
 - Jaeger H, Janositz A, Knorr D. The Maillard reaction and its control during food processing. The potential of emerging technologies. *Pathol Biol.* 2010; 58(3): 207–13.
 - Jin K, Won J, Kyu Y, Ho J, Ha T, Gil M. Biochemical and Biophysical Research Communications Advanced glycation end products promote triple negative breast cancer cells via ERK and NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495(3): 2195–01.
 - Ko S, Ko H, Chu K, Shieh T. The Possible Mechanism of Advanced Glycation End Products (AGEs) for Alzheimer's Disease. 2015; 10(11): 1–16.
 - Koska J, Saremi A, Courten B De, Ginsberg H, Reaven PD. Advanced Glycation End Products, Oxidation Products, and Incident Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. 2018; 41: 570–6.
 - Li J, Liu D, Sun L, Lu Y, Zhang Z. Journal of the Neurological Sciences Advanced glycation end products and neurodegenerative diseases: Mechanisms and perspective. *J Neurol Sci.* 2012; 317: 1–5.
 - Liu H, Han Y, Wang N, Zheng Y, Wang X. Formation and Antioxidant Activity of Maillard Reaction Products Derived from Different Sugar-amino Acid Aqueous Model Systems of Sesame Roasting. *J. Oleo Sci.* 2020; 3: 1–11.
 - Lund MN, Ray CA. Control of Maillard Reactions in Foods: Strategies and Chemical Mechanisms. *J. Agric. Food Chem.* 2017; 65: 4537-52.

- Machiels D, Istasse L. La réaction de Maillard: importance et applications en chimie des aliments. *Ann. Méd. Vét.* 2002; 146: 347–52.
- Marchiori GN, Perovic NR. Una mirada global sobre la influencia de los patrones alimentarios en las enfermedades cardiovasculares. *Perspect Nutr Humana.* 2017; 19: 79–92.
- Marengo DA, Lengua MD. Más allá de la Diabetes Mellitus: glicación de proteínas. 2015; 11(1): 105–11.
- Mauron J. The Maillard Reaction in Food: A Critical Review From the Nutritional Standpoint. *Prog Food Nutr Sci.* 1981; 5: 5-35.
- Oh NS, Lee HA, Lee JY, Joung JY, Lee KB, Kim Y, et al. The dual effects of Maillard reaction and enzymatic hydrolysis on the antioxidant activity of milk proteins. *J Dairy Sci.* 2013; 96: 4899-4911.
- Rannou C, Laroque D, Renault E, Prost C, Sérot T. Mitigation strategies of acrylamide, furans, heterocyclic amines and browning during the Maillard reaction in foods. *Food Res.* 2016; 90: 154–76.
- Ruiz GA, Xi B, Minor M, Sala G, Boekel M Van, Fogliano V, et al. High-Pressure–High Temperature Processing Reduces Maillard Reaction and Viscosity in Whey Protein–Sugar Solutions. *J. Agric. Food Chem.* 2016; 64: 7208-15.
- Sadowska-bartosz I, Bartosz G. Prevention of Protein Glycation by Natural Compounds. 2015; 20: 3309-34.
- Salahuddin P, Rabbani G, Hasan R. The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative diseases: a therapeutic approach. *Cell Mol Biol Lett.* 2014; 19(3): 407-37.
- Saulnier P, Wheelock KM, Howell S, Weil EJ, Tanamas SK, Knowler WC, et al. Advanced Glycation End Products Predict Loss of Renal Function and Correlate With Lesions of Diabetic Kidney Disease in American Indians With Type 2 Diabetes. 2016; 65: 3744-53.
- Tamanna N, Mahmood N. Food Processing and Maillard Reaction Products: Effect on Human Health and Nutrition. 2015; 45(2): 831-46.
- Teodorowicz M, Hendriks WH, Wichers HJ. Immunomodulation by Processed Animal Feed: The Role of Maillard Reaction Products and Advanced Glycation End-Products (AGEs). *Front. Immunol.* 2018; 9: 334-49.

- Ter Haar R, Schols HA, Gruppen H. Effect of saccharide structure and size on the degree of substitution and product dispersity of alpha-lactalbumin glycated via the maillard reaction. *J of Agric. Food Chem.* 2011; 59(17): 9378-85.
- Totlani VM, Peterson DG. Influence of Epicatechin Reactions on the Mechanisms of Maillard Product Formation in Low Moisture Model Systems. *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 414-20.
- Van Boekel MAJS. Effect of heating on Maillard reactions in milk. *Food Chem.* 1998; 62(4) :403-14.
- Velasco DML. Reacciones químicas de los azúcares simples empleados en la industria alimentaria. 2019; 22: 123-36.
- Vhangani LN, Wyk J Van. Antioxidant activity of Maillard reaction products (MRPs) in a lipid-rich model system. *Food Chem.* 2016; 208: 301-8.
- Voyer LE. Reacción de Maillard: efectos patogénicos. 2019; 79(2): 137-43.
- Wang Z, Wen C, Shi X, Lu D, Deng J. Simultaneous inhibition of acrylamide and hydroxymethylfurfural formation by sodium glutamate microcapsules in an asparagine–glucose model system. *J Food Sci Technol.* 2017; 54(2): 572-77.
- Wong D, Cheng K, Wang M. Inhibition of heterocyclic amine formation by water-soluble vitamins in Maillard reaction model systems and beef patties. *Food Chem.* 2012; 133(3): 760-60.
- Yang S, Pinney SM, Mallick P, Ho S, Bracken B, Wu T. Impact of Oxidative Stress Biomarkers and Carboxymethyllysine (Advanced Glycation End Product) on Prostate Cancer: Prospective Study. *Clin Genitourin Cancer.* 2015; 13: 347-51.
- Zhang Y, Wang Q, Chen X. Unravelling the effect of flavonoids on the kinetic pro-files of acrylamide in the Maillard reaction. *RSC Adv.* 2015; 5: 84084-92.
- Zhong C, Tan S, Langrish T. Redness generation via Maillard reactions of whey protein isolate (WPI) and ascorbic acid (vitamin C) in spray-dried powders. *J Food Eng.* 2019; 244: 11-20.