

Implication des produits de la glycation avancée dans le diabète, la santé osseuse, l'alimentation et la gestion du poids

Laurence Morin, Anne-Frédérique Turcotte et Claudia Gagnon, M.D.

Volume 17, numéro 1, printemps 2019

Nutrition, santé osseuse et dentaire : de la physiologie à la pratique

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/1062455ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/1062455ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Ordre professionnel des diététistes du Québec

ISSN

2561-620X (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Morin, L., Turcotte, A.-F. & Gagnon, C. (2019). Implication des produits de la glycation avancée dans le diabète, la santé osseuse, l'alimentation et la gestion du poids. *Nutrition Science en évolution*, 17(1), 25–29.
<https://doi.org/10.7202/1062455ar>

IMPLICATION DES PRODUITS DE LA GLYCATION AVANCÉE DANS LE DIABÈTE, LA SANTÉ OSSEUSE, L'ALIMENTATION ET LA GESTION DU POIDS



Laurence Morin, étudiante au doctorat en médecine, Université Laval, Axe endocrinologie et néphrologie, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval. **Anne-Frédérique Turcotte**, Axe endocrinologie et néphrologie, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval. **Claudia Gagnon**, M.D., Axe endocrinologie et néphrologie, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Département de médecine, Université Laval, Axe obésité et métabolisme, Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec-Université Laval, Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels.

Les produits de la glycation avancée

Les produits de la glycation avancée (Advanced Glycation End Products ou AGE) sont un groupe hétérogène de composés. Ils sont principalement formés par la réaction de Maillard, un processus regroupant une série de réactions non enzymatiques^[1]. Celles-ci s'opèrent entre le groupe carboxyle d'une molécule de glucose et l'extrémité N-terminale d'un acide aminé comme la lysine ou l'arginine^[2,3]. Une altération de la fonction des protéines survient quand elles deviennent des AGE^[3]. Les AGE peuvent se lier à leur récepteur (RAGE), un membre de la superfamille des immunoglobulines présent dans

plusieurs types cellulaires, dont les cellules endothéliales, les myocytes et les cellules du système immunitaire^[4]. La liaison aux RAGE déclenche une cascade inflammatoire et induit un stress oxydatif pouvant endommager les tissus^[1].

Cet article explique la relation physiopathologique entre les AGE, le diabète et la santé osseuse, avant d'explorer l'influence de l'alimentation et de la gestion du poids sur les niveaux sanguins d'AGE.

Production endogène d'AGE

Le patrimoine génétique et l'avancée en âge affectent la quantité d'AGE dans l'organisme^[5,6]. Leur accumulation peut également être accélérée

par des conditions pathologiques qui augmentent leur formation (p. ex. hyperlipidémie ou augmentation du stress oxydatif) ou diminuent leur élimination (p. ex. fonction rénale ou hépatique altérée)^[7,8]. De plus, l'hyperglycémie chronique (due au diabète de type 1 ou 2) augmente la quantité d'AGE produits par l'organisme en élevant la concentration moyenne de glucose approvisionnant les différents tissus. Par ailleurs, certains tissus sont plus à risque d'être exposés à la production d'AGE en raison de la durée de vie des protéines et des lipides qui les constituent^[9]. En effet, les protéines ayant de longues demi-vies (p. ex., le collagène de la peau, des vaisseaux sanguins et de l'os, l'hémoglobine, l'al-

Tableau 1. Teneur en AGE de certains aliments

Aliment (portion)	Teneur en AGE (kU/portion)
MATIÈRES GRASSES	
Beurre (5 g)	1 324
Huile d'olive (5 g)	600
PRODUITS LAITIERS	
Fromage à la crème Philadelphia original (30 g)	2 616
ALIMENTS PROTÉINÉS D'ORIGINE VÉGÉTALE	
Arachides rôties non salées (30 g)	1 934
Tofu cru (100g)	800
Tofu grillé (100 g)	4 100
ALIMENTS PROTÉINÉS D'ORIGINE ANIMALE	
Bœuf grillé dans la poêle dans l'huile d'olive (90 g)	9 052
Bœuf mijoté (90 g)	2 391
Croquettes de poulet frit (100 g)	7 722
Poulet poché (100 g)	1 101
Saumon grillé (100 g)	3 347
Saumon poché (100 g)	2 292
PRODUITS CÉRÉALIERS	
Bagel nature (30 g)	32
Bagel grillé (30 g)	50
FRUITS ET LÉGUMES	
Pomme de terre bouillie (100 g)	17
Pommes de terre frites McDonalds (100 g)	1 522
Pomme Macintosh (100 g)	13
Banane (100 g)	1
Tomate (100 g)	23
Carotte crue (100 g)	10
Légumes grillés (mélange de brocolis, carottes, céleris) (100 g)	226

Tiré de références [12,13,17].

Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(6):911-16.e12.

Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(8):1287-91.

Gomez-Ojeda A, Jaramillo-Ortiz S, Wrobel K, Barbosa-Sabanero G, Luevano-Contreras C, de la Maza MP, et al. Comparative evaluation of three different ELISA assays and HPLC-ESI-ITMS/MS for the analysis of N(epsilon)-carboxymethyl lysine in food samples. *Food Chem.* 2018;243:11-8.

bumine et les protéines du cristallin) risquent davantage d'emprunter le processus de glycation [9,10].

Sources exogènes d'AGE: tabagisme et alimentation

Le tabagisme et l'alimentation peuvent contribuer à l'apport exogène en AGE. En effet, les AGE peuvent se retrouver dans les aliments [11]. Entre 10 % et 30 % des AGE provenant de la diète sont absorbés par l'intestin; un tiers seulement de ce nombre est excrété dans les urines ou les selles [7]. Des données suggèrent que le contenu en AGE de la diète influence la composition du microbiote intestinal, sans qu'il soit établi si cela entraîne des effets sur la santé [1].

Une alimentation à haute teneur en AGE pourrait augmenter leur ingestion quotidienne totale de 25 % comparativement à une alimentation standard [7]. Plusieurs bases de données rapportant le contenu en AGE d'une liste d'aliments ont été publiées depuis 2004 [12-17]. Le tableau 1 présente la teneur en AGE de certains aliments selon trois bases de données [12,13,17]. En général, les fruits et les légumes ont une teneur négligeable en AGE, tout comme les produits céréaliers. Les aliments riches en protéines ou en gras, surtout d'origine animale, ont une forte teneur en AGE. Cela dit, les viandes et substituts sont un groupe alimentaire riche en AGE. Pour les produits laitiers, les données varient selon les sources, mais ils contiennent tout de même plus d'AGE que les fruits, les légumes et les produits céréaliers. Par ailleurs, il est reconnu que la préparation et la transformation des aliments modifient leur teneur en AGE [1]. Les méthodes de cuisson à haute température (qui consistent à rôtir, griller ou frire les aliments) ou celles comportant une longue durée de cuisson augmentent significativement la concentration en AGE des aliments à cause de la réaction de Maillard [11,18]. De plus, un pH alcalin et un niveau d'humidité bas favorisent la formation

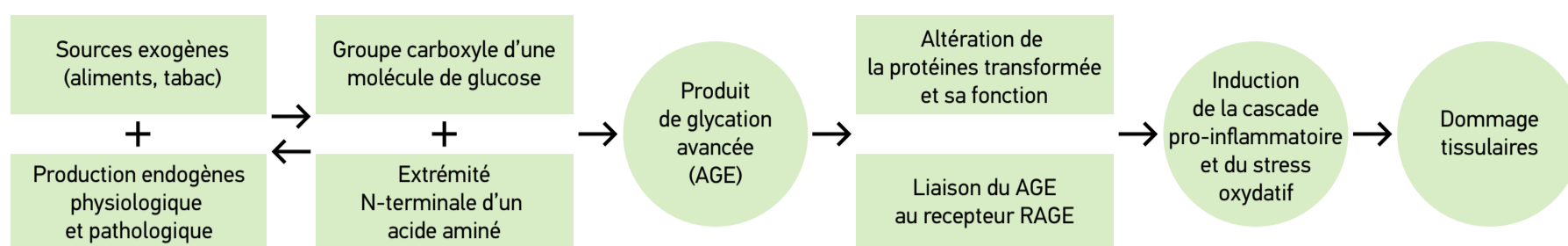


Figure 1. Principales étapes de formation d'un produit de glycation avancée par la réaction de Maillard et ses conséquences sur la santé

des AGE^[19]. Fait intéressant, mariner les aliments avec du vinaigre ou du citron avant la cuisson (pour réduire le pH) réduit la formation d'AGE en prévenant la réaction de Maillard^[12]. La figure 1 résume les principales étapes du processus de production des AGE et leurs conséquences.

Mesure des AGE

Les AGE peuvent être dosés dans les fluides corporels (sang et urine) et dans les tissus (p. ex. la peau, le cartilage et le cristallin de l'œil)^[20]. Il existe une multitude d'AGE, mais les plus rapportés dans la littérature sont la pentosidine (PEN), la N-carboxyméthyl-lysine (CML), la N-carboxyéthyl lysine (CEL) et la pyrraline^[10]. Quoique plus simples à mesurer, les AGE sanguins ne semblent pas bien refléter le niveau tissulaire. Ils sont surtout formés dans les tissus périphériques où ils s'y accumulent. De plus, la quantité d'AGE en circulation dépend de la fonction rénale et hépatique^[21]. Il est possible de mesurer les AGE dans certains tissus, surtout pour des fins de recherche. Fait intéressant, comme la pyrraline est formée exclusivement à haute température (lors de la cuisson des aliments), c'est un marqueur de l'apport exogène alimentaire en AGE^[1].

AGE, DIABÈTE ET SANTÉ OSSEUSE

Le diabète et les AGE

Chez les sujets atteints de diabète de type 1 et 2, des études suggèrent qu'une hyperglycémie chronique

mènerait à une augmentation de la concentration d'AGE dans le plasma et les tissus^[21-26]. Il a été démontré que les concentrations sériques d'AGE augmentent proportionnellement à la sévérité (HbA1c) et à la durée du diabète^[11,22]. De plus, les AGE seraient en partie responsables du développement des complications chroniques du diabète. Il a été abondamment démontré qu'une accumulation d'AGE dans les vaisseaux et les tissus cibles serait reliée aux complications classiques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) du diabète^[8,10,21-24,26,27]. En effet, il est proposé que les AGE et l'activation des RAGE contribuent à la rigidité vasculaire et myocardique ainsi qu'au stress oxydatif et à l'inflammation, accélérant ainsi le développement des complications micro et macrovasculaires du diabète^[7,22,28]. Fait intéressant, certaines interventions non pharmacologiques et pharmacologiques ciblant les AGE et/ou les RAGE semblent être bénéfiques pour réduire les complications du diabète^[4].

La santé osseuse et les AGE

L'ostéopathie diabétique, une atteinte osseuse, est maintenant reconnue comme une complication du diabète^[10]. En effet, il a été démontré, et ce, pour les deux types de diabète, que plusieurs facteurs altèrent la solidité des os, les rendant plus vulnérables aux fractures^[29]. Ainsi, l'accumulation d'AGE dans

les os, l'hyperglycémie, un apport insuffisant en calcium, une carence en vitamine D, la baisse du facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline (IGF-1), l'inflammation et la maladie microvasculaire secondaire au diabète diminuent la densité et la qualité osseuses^[29].

Quant aux AGE, ils semblent directement impliqués dans la physiopathologie de la maladie osseuse diabétique^[10,25]. Comme l'os est principalement composé de collagène, la transformation de ce dernier en AGE affecterait les propriétés mécaniques de l'os; en en modifiant la structure, les AGE augmenteraient sa susceptibilité aux fractures^[10,25,27]. En effet, une augmentation de l'AGE pentosidine (PEN) dans l'os a été associée à une augmentation de sa fragilité^[10]. Il a été démontré que l'ostéocalcine, une autre protéine abondante dans l'os qui contribue à ses propriétés structurelles, peut aussi subir le processus de glycation^[5,9]. L'on ignore toutefois l'incidence de cette transformation sur la fragilité osseuse chez les patients diabétiques. De plus, les AGE contribuent à la fragilité de l'os en inhibant directement la formation osseuse par une réduction de l'activité des ostéoblastes^[23]. Puisqu'ils inhibent également la sécrétion de l'hormone parathyroïde (PTH) qui favorise la résorption osseuse, les AGE diminuent donc globalement la vitesse de remodelage osseux en jouant autant sur la formation que la résorption^[10,23]. Finalement, les AGE diminuent l'IGF-1, une hormone qui stimule le métabolisme du glucose et

28 qui augmente la formation osseuse en augmentant la prolifération ostéoblastique^[27].

Afin de maximiser la santé osseuse, l'adoption d'un mode de vie sain (cessation du tabac, pratique d'activité physique, saine alimentation et maintien d'un poids santé), un contrôle glycémique adéquat, la prévention des complications diabétiques et des chutes et un apport adéquat en calcium et en vitamine D sont les pistes suggérées par la littérature^[23].

Diète réduite en AGE et perte de poids : effets sur les AGE circulants et sur le profil métabolique

Une revue systématique et méta-analyse d'essais randomisés contrôlés a récemment démontré qu'une diète plus faible en AGE entraînait une diminution de la résistance à l'insuline chez les patients avec ou sans diabète de type 2, en plus de diminuer le cholestérol LDL et le cholestérol total chez les patients normoglycémiques, et les niveaux d'insuline plasmatique à jeun chez les patients atteints de diabète de type 2^[30]. Or, la définition d'une diète plus faible en AGE différait selon les études. Pour certaines, on ne contrôlait que les méthodes de cuisson en préconisant celles qui génèrent le moins d'AGE alors que pour d'autres on mesurait la teneur en AGE de chaque aliment ingéré^[30]. Une seconde étude a comparé les effets de deux diètes (diète à teneur élevée en AGE et diète réduite en AGE) suivies pendant un an par des adultes obèses atteints du syndrome métabolique sur leur concentration d'AGE sériques et sur le risque de diabète de type 2^[18]. La diète réduite en AGE impliquait uniquement d'éviter les modes de cuisson augmentant la teneur en AGE des aliments. Les résultats ont démontré qu'une diète réduite en AGE améliorait significativement la résistance à l'insuline, indépendamment de la perte de poids. De plus, les AGE sériques,

les marqueurs de résistance à l'insuline (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance [HOMA-IR] et insuline plasmatique à jeun), de stress oxydatif et d'inflammation étaient significativement abaissés chez les personnes ayant suivi la diète réduite en AGE. Ces personnes présentaient aussi une augmentation des marqueurs anti-inflammatoires. Pour les participants suivant la diète à teneur élevée en AGE, les résultats montraient plutôt une augmentation de l'inflammation et des marqueurs du diabète, même en situation de perte de poids. La diète pourrait donc jouer un rôle important sur la réduction des AGE circulants et sur l'amélioration du profil métabolique^[18]. Pour ce qui est de l'effet d'une diète réduite en AGE sur l'os, aucune étude n'a encore été réalisée chez l'humain. Deux études chez le rat, évaluant l'effet de la consommation d'un pain contenant des produits de la réaction de Maillard, ont révélé des résultats discordants, l'une ne montrant pas d'effet, et l'autre démontrant un effet délétère sur l'os^[31-32].

Par ailleurs, une perte de poids par la restriction calorique pourrait potentiellement avoir un rôle bénéfique sur les concentrations d'AGE. En effet, une étude récente a démontré, auprès d'hommes et de femmes obèses ayant perdu du poids à l'aide d'une restriction calorique, une diminution de 17 % des concentrations plasmatiques de l'AGE CML après la perte de poids. Cependant, comme le glucose et l'hémoglobine glyquée (HbA1c) diminuaient suivant la perte de poids, il n'est pas clair si la diminution des AGE est une conséquence directe de la perte de poids, ou la conséquence indirecte d'un meilleur contrôle glycémique^[7].

Conclusion

Les AGE sont associés à un risque accru de complications classiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, et maladie cardiovasculaire)

et non classiques (atteinte osseuse) du diabète de type 1 et 2. Les données actuelles, quoique limitées, suggèrent que la réduction des AGE par l'adoption d'un mode de vie sain (cessation du tabac, pratique d'activité physique), le maintien d'un poids santé et d'un bon contrôle glycémique et la consommation d'aliments faibles en AGE (préférentiellement cuits à basse température), pourrait être bénéfique pour la santé métabolique. Davantage d'études sont nécessaires pour mieux comprendre les effets de l'accumulation des AGE, en particulier pour l'atteinte osseuse diabétique. Par ailleurs, aucune étude chez l'humain n'a encore évalué si la réduction des AGE par l'alimentation permettait de diminuer le risque de complications du diabète à long terme. L'étude des AGE s'annonce très prometteuse. Il sera donc intéressant de surveiller la littérature à ce sujet. ■

Références

1. Snelson M, T Coughlan M. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*. 2019; 11(2):10.3390/nu11020215.
2. Yagi M, Yonei Y. Glycative stress and anti-aging: 3. The evaluation of glycative Stress: Measurement of advanced glycation end products (AGEs). *Glycative Stress Research*. 2017; 2188-3610.
3. Semedo CD, Webb M, Waller H, Khunti K, Davies M. Skin autofluorescence, a non-invasive marker of advanced glycation end products: clinical relevance and limitations. *Postgraduate Medical Journal*. 2017;93(1099):289-94
4. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1-14.
5. Thomas CJ, Cleland TP, Zhang S, Gundberg CM, Vashishth D. Identification and characterization of glycation adducts on osteocalcin. *Analytical Biochemistry*. 2017;525:46-53.
6. Leslie RD, Beyan H, Sawtell P, Boehm BO, Spector TD, Snieder H. Level of an advanced glycated end product is genetically determined: a study of normal twins. *Diabetes*. 2003 Sep; 52(9):2441-4.
7. Deo P, Keogh JB, Price NJ, Clifton PM. Effects of Weight Loss on Advanced Glycation End Products in Subjects with and without Diabetes: A Preliminary Report. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(12):8.
8. Stirban A, Heinemann L. Skin Autofluorescence - A Non-invasive Measurement for Assessing Cardiovascular Risk and Risk of Diabetes. Germany: Touch Medical Media; 2014. p. 106-10.

9. Gundberg CM, Anderson M, Dickson I, Gallop PM. Glycated Osteocalcin in Human and Bovine Bone – The Effect of Age. *Journal of Biological Chemistry*. 1986;261(31):4557-61.
10. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. online: *Current Osteoporosis Report*; 2016. p. 320-6.
11. Brown, M.J. What Are Advanced Glycation Endproducts (AGEs)? Healthline [en ligne] 2016 [Cité le 2 novembre 2018]. Disponible: <https://www.healthline.com/nutrition/advanced-glycation-end-products#section4>.
12. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):911-16.e12.
13. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(8):1287-91.
14. Hull G. L. J, Woodside J. V, Ames J.M, Cuskelly G.J. N-(carboxymethyl)lysine content of foods commonly consumed in a Western style diet. *Food Chem*. 2012; 131: 170-174
15. Scheijen J, Clevers E, Engelen L, Dagnelie PC, Brouns F, Stehouwer CDA, et al. 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;190:1145-50.
16. Niquet-Leridon C, Jacolot P, Niamba CN, Grossin N, Boulanger E, Tessier FJ. The rehabilitation of raw and brown butters by the measurement of two of the major Maillard products, N(epsilon)-carboxymethyl-lysine and 5-hydroxymethylfurfural, with validated chromatographic methods. *Food Chem*. 2015;177:361-8.
17. Gomez-Ojeda A, Jaramillo-Ortiz S, Wrobel K, Barbosa-Sabanero G, Luevano-Contreras C, de la Maza MP, et al. Comparative evaluation of three different ELISA assays and HPLC-ESI-ITMS/MS for the analysis of N(epsilon)-carboxymethyl lysine in food samples. *Food Chem*. 2018;243:11-8.
18. Vlassara H, Cai WJ, Tripp E, Pyzik R, Yee K, Goldberg L, et al. Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(10):2181-92.
19. 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.
20. de Vos L.C, Lefrandt J.D, Dullaart R.P.F, Zeebregts C.J, Smit A.J. Advanced glycation end products: An emerging biomarker for adverse outcome in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 0021-9150.
21. Mulder DJ, Van de Water T, Lutgers HL, Graaff R, Gans RO, Zijlstra F, et al. Skin autofluorescence, a novel marker for glycemic and oxidative stress-derived advanced glycation endproducts: An overview of current clinical studies, evidence, and limitations. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2006;8(5):523-35.
22. Jimenez IU, Diaz-Diaz E, Castro JS, Ramos JP, Leon MC, Rios JAA, et al. Circulating Concentrations of Advanced Glycation end Products, its Association With the Development of Diabetes Mellitus. *Archives of Medical Research*. 2017;48(4):360-9.
23. Al-Hariri M. Sweet Bones: The Pathogenesis of Bone Alteration in Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2016;5.
24. Fokkens BT, Smit AJ. Skin fluorescence as a clinical tool for non-invasive assessment of advanced glycation and long-term complications of diabetes. *Glycoconjugate Journal*. 2016;33(4):527-35.
25. Furst JR, Bandeira LC, Fan WW, Agarwal S, Nishiyama KK, McMahon DJ, et al. Advanced Glycation Endproducts and Bone Material Strength in Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(6):2502-10.
26. Noordzij MJ, Lefrandt JD, Graaff R, Smit AJ. Dermal Factors Influencing Measurement of Skin Autofluorescence. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2011;13(2):165-70.
27. Sroga GE, Wu PC, Vashishth D. Insulin-Like Growth Factor 1, Glycation and Bone Fragility: Implications for Fracture Resistance of Bone. *Plos One*. 2015;10(1):17.
28. Boulanger E, Dequiedt Ph, Wautier J-L. Les produits de glycation avancée (AGE): de nouvelles toxines? *Nephron*. 2002; 23(7).
29. Isidro ML, Ruano B. Bone disease in diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(3):144-55.
30. Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, Moran LJ, de Courten B. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep*. 2017;7(1):2266.
31. Delgado-Andrade C, Roncero-Ramos I, Carballo J, Rufian-Henares J A, Seiquer I, Pilar Navarro M. Composition and functionality of bone affected by dietary glycated compounds. *Food & Function Journal*. 2013;4.
32. Roncero-Ramos I, Delgado-Andrade C, Haro A, Ruiz-Roca B, Morales FJ, Navarro MP. Effects of dietary bread crust Maillard reaction products on calcium and bone metabolism in rats. *Amino Acids*. 2013;44(6):1409-18.



Plus de
100 000 professionnels
font déjà confiance à
La Personnelle pour
leurs assurances*.

Voyez ce que La Personnelle
peut faire pour vous
1 888 476-8737
lapersonnelle.com/opdq

La Personnelle désigne La Personnelle, assurances générales inc. Certaines conditions, exclusions et limitations peuvent s'appliquer. * Source : Rapport des membres d'ordres professionnels de La Personnelle, avril 2018.



laPersonnelle

Assureur de groupe auto, habitation
et entreprise