

## ARTIGO DE REVISÃO

AGUIAR, Murilo Porfírio de <sup>[1]</sup>, CALDEIRA, Claudio Galeno <sup>[2]</sup>

AGUIAR, Murilo Porfírio de. CALDEIRA, Claudio Galeno. Introdução aos produtos finais de glicação avançada. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 03, Vol. 06, pp. 85-93. Março de 2021. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/glicacao-avancada>

### Contents

- RESUMO
- INTRODUÇÃO
- MECANISMOS
- DIABETES E ALIMENTAÇÃO
- CONTROLE DOS NÍVEIS DE AGES
- CONCLUSÃO
- REFERÊNCIAS

### RESUMO

Neste trabalho, abordamos um assunto recente e já muito citado nas mais diversas pesquisas relacionadas às doenças geriátricas: os produtos finais de glicação avançada, mais comumente referidos como AGEs (*Advanced glycation end products*). AGEs são moléculas resultantes de reações químicas, que acontecem na maior parte das vezes naturalmente em nosso organismo. Através de uma ampla revisão literária, mostramos por meio deste artigo, uma introdução madura para o entendimento de diversos aspectos destas moléculas, como suas origens, suas sínteses, suas consequências, e seus possíveis meios de controle. Concluímos que os produtos finais de glicação avançada são apontados como responsáveis diretamente e indiretamente pelo desenvolvimento de algumas doenças, principalmente doenças geriátricas. Há também importantes evidências que conectam a diabetes com a predisposição aos AGEs. Apesar de muitos fármacos e tecnologias em desenvolvimento para o controle dos AGEs, ainda não há um que tenha passado nos testes clínicos para uso

comercial.

Palavras-Chave: AGEs, Diabetes, Envelhecimento.

## INTRODUÇÃO

Chamamos de produtos finais de glicação avançada moléculas resultantes de reações químicas que acontecem no nosso organismo. Estas reações são consideradas fisiologicamente normais, já que são inevitáveis e ocorrem desde o nascimento até os últimos dias de vida. O irônico é que consideramos como patologias as consequências deste processo fisiologicamente “normal” (TORRES, 2018). Tais moléculas são referidas como AGEs (Advanced glycation end products). Com o avanço científico, ficou cada vez mais claro os papéis dos AGEs no surgimento de diversas doenças, principalmente doenças relacionadas ao envelhecimento, como Alzheimer, arteriosclerose, insuficiência cardíaca, presbiopia, e alguns tipos de catarata (BARBOSA, 2008; BARBOSA, 2009). A maior característica de tais moléculas é a capacidade de comprometer a elasticidade de muitos tecidos (BARBOSA, 2004). Devido à imensa possibilidade estrutural que os AGEs podem adquirir, não é sempre claro sua origem, sendo poucos tipos de AGEs já totalmente identificados e estudados, sendo a carboximetilisina (CML), a pirralina e a pentosidina as mais conhecidas (BARBOSA, 2008).

## MECANISMOS

Carboidratos são fontes essenciais para nossa energia e correto funcionamento do corpo, porém alguma parte de nosso açúcar circulante tende a tomar destinos intrigantes. A capacidade do açúcar de se ligar a aminoácidos e lipídios, formando estruturas de confusa e aparente inutilidade, é uma delas. Tal fenômeno é esclarecido pela reação de Maillard, na qual o médico e químico Louis Camille Maillard descreveu profundamente, sendo seus conceitos usados em diversas áreas nos mais diversos níveis pedagógicos (NUNES, 2001).

Entendendo a reação de Maillard podemos compreender como os AGEs são gerados em nosso organismo, já que é principalmente devido a cascada química de Maillard que tais moléculas são geradas. A reação se inicia quando o agrupamento carbonila de algum carboidrato redutor (aldeído), se liga ao agrupamento amino de algum aminoácido. A

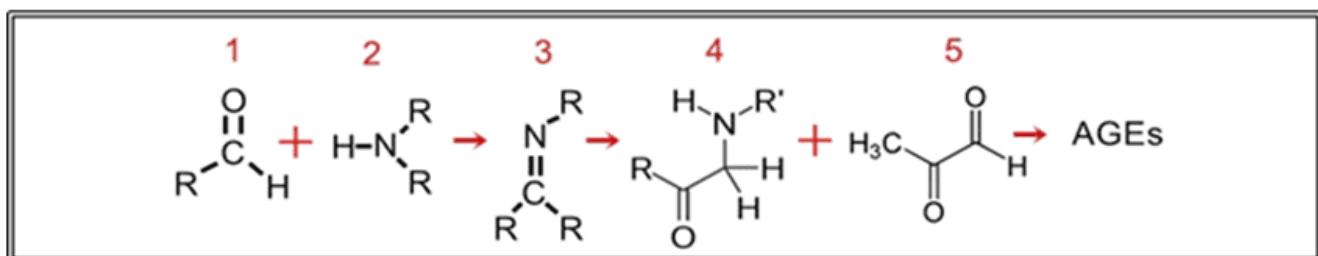
interação acontece por ataque nucleofílico, reação fundamental em química orgânica (FETT, 1996). Tal fusão gera estruturas chamadas de Bases de Schiff. A base de Schiff se deteriora espontaneamente na maioria das vezes, gerando moléculas de água. Porém na minoria das vezes, as bases de Schiff são capazes de se tornar estruturas mais estáveis com difícil deterioração, chamadas de produtos de Amadori. A hemoglobina glicada (exame comumente exigido em suspeitas de diabetes) é um exemplo de produto de Amadori (SHIBAO, 2011). É por ser de difícil deterioração que a hemoglobina glicada serve de referência de longa data, dando vestígios de picos glicêmicos passados.

Produtos de Amadori estão sujeitos à diversas situações, como modificação ou degradação de sua estrutura básica (ROCHA, 2006), inserção de outras moléculas como oxoaldeídos em sua estrutura, e ataques de radicais livres (TORRES, 2018; MANSO, 1992).

São tais estruturas, derivadas das mais diversas possibilidades de modificação, que chamamos de produtos finais da glicação avançada ou AGEs. Se um produto de Amadori, como a hemoglobina glicada, é considerada uma molécula de longa vida, os AGEs são muito mais que isso, são moléculas muitas vezes para a vida toda (TORRES, 2018; DE'GREY 2018).

A síntese de um AGE está demonstrada na figura 1. Observamos que a cascada de reações químicas se inicia com a junção de um grupo carbonila aldeído (1) com um grupo amino (2), onde formam a base de Schiff (3), que, devido a interações químicas, se torna um produto de Amadori (4), no qual estará sujeito a ligações com oxoaldeídos (5), formando um produto final de glicação avançada (AGE).

Figura 1: Formação de AGEs através da junção do produto de Amadori com o oxoaldeído methylglyoxal.



Fonte: Imagem original.

A síntese de AGEs por proteínas, lipídios, e carboidratos circulantes, não é regra, estas estruturas podem se formar também em regiões específicas no organismo, por moléculas que já estão presentes e simplesmente se modificam por influências, como por exemplo, de radicais livres, formando uma nova estrutura. As placas senis nos cérebros dos pacientes com mal de Alzheimer podem ser exemplos de AGEs provindos de mecanismos atípicos, onde as beta-amilóides, proteínas provindas da membrana gordurosa que envolve as células nervosas, se agrupam, formando as estruturas descritas como placas (TAKEUCHI, 2004).

Moléculas como metilgioxal e gioxal são geradas naturalmente na glicólise e na autoxidação, e muitos estudos evidenciaram que tais moléculas possuem imensa tendência à interação com aminoácidos para formação de AGEs, sendo 20 mil vezes mais predispostos do que as moléculas de glicose (BARBOSA, 2008). Além disso, durante a formação dos AGEs, espécies reativas de oxigênio são liberadas, podendo ser também responsáveis aos danos estruturais de outras moléculas (BARBOSA, 2008; HITOMI, 2006). Neutrófilos, monócitos, e macrófagos, possuem também relação com alguns tipos de AGEs, devido a capacidade de tais leucócitos produzirem mieloperoxidase e NADPH oxidase em processos inflamatórios, estas substâncias induzem a formação de AGEs por meio da oxidação de aminoácidos (FERREIRA, 2011).

## DIABETES E ALIMENTAÇÃO

A razão das doenças relacionadas aos AGEs serem as mesmas relacionadas aos diabéticos, se deve ao fato de os diabéticos estarem mais propensos ao estado hiperglicêmico crônico, onde tendem a formar reações aminocarbonilo de natureza não-enzimática. É por consequência de tais reações que os portadores de diabetes apresentam concentrações séricas de AGEs significativamente mais altas que os indivíduos não-diabéticos (BARBOSA, 2008; BARBOSA, 2009; ROCHA, 2006; DE'GREY, 2018).

Estudos envolvendo fontes de AGEs exógenas, como alimentos, têm mostrado evidências que botam em dúvida a qualidade das dietas com baixa ingestão de carboidratos, que, apesar de ser fundamental ao diabético em conjunto com a necessidade ou não da aplicação de insulina, podem ser substituídas por dietas que propiciam ainda maior acúmulo de AGEs. Dietas contendo produtos lácteos e carnes processadas podem ser exemplos, são classes de

alimentos apontadas com frequência como grandes fontes de AGEs exógenos (BARBOSA, 2016).

O controle do diabetes previne e desacelera o acúmulo de AGEs endógenos, porém dietas normalmente adequadas ao diabético nem sempre são também adequadas no combate aos AGEs, isto porque, além do alimento em si, a forma de preparo também influênciaria a disposição das moléculas de AGEs (PEPPA, 2002). O ato de aquecer e cozinhar alimentos demonstrou aumento na geração dessas moléculas em diversos estudos, tal aumento se demonstrou maior em alimentos submetidos a temperaturas altas em curto prazo de tempo, e menor em alimentos submetidos a baixas temperaturas em grande prazo de tempo (PEPPA, 2002; PEPPA 2003). Devido a isso, outros estudos propuseram demonstrar a capacidade intestinal do organismo de humanos e animais absorverem os AGEs presentes nos alimentos, demonstrando aproximadamente uma absorção de 10% de todo AGE ingerido, onde 2/3 do absorvido permanece retido no organismo sem a possibilidade de excreção pela urina (BARBOSA, 2016). A pirralina é um exemplo de glicotoxina identificada como presente principalmente em alimentos lácteos e cereais, identificada por um estudo com concentrações de 3700 mg/kg em cascas de pão (BARBOSA, 2016; FERREIRA, 2017).

O destino da pirralina e outros AGEs após a absorção intestinal é desconhecida, não se sabe por quais moléculas possam ter afinidade. Alguns estudos feitos com animais mostraram que AGEs, no geral, tendem a ser encontrados em maiores concentrações no fígado e nos rins nas primeiras 72 horas, e em menores concentrações em muitos outros tecidos (BARBOSA, 2016). AGEs exógenos, no geral, tanto de alimentos como de outras fontes, como da fumaça do tabaco, podem ser citados como glicotoxinas, apesar de não ser uma referência tão propagada por artigos brasileiros. Tal nome foi sugerido por autores de um renomado artigo publicado em 1997 sobre toxinas da fumaça do tabaco (CERAMI, 1997).

## CONTROLE DOS NÍVEIS DE AGEs

A formação de AGEs é, na maior parte das vezes, endógena, acontecendo naturalmente com o decorrer da vida (BARBOSA, 2008; BARBOSA, 2009). Porém há também os AGEs adquiridos de forma exógena, através de dietas e fumo. No fumo, espécies de AGEs são volatilizadas e absorvidas pelos pulmões. Estudos já evidenciaram uma significativa maior presença de

AGEs-apoproteína B em fumantes do que em não-fumantes (BARBOSA, 2009). Infelizmente não há ainda um fármaco já liberado para uso comercial que possa servir de tratamento para algum AGE específico, fazendo com que qualquer mínimo cuidado seja nosso suporte contra tais moléculas. Adquirindo bons hábitos já servimos de grande assistência ao nosso organismo, que, por si só, já possui capacidade de se livrar de alguns tipos de AGEs. Oxaldeído redutase, aldose redutase, glioxilase I e II, a frutosamina-3-cinase e a frutosamina oxidase, são exemplos de moléculas do nosso organismo que impedem muitas etapas da formação de AGEs (BARBOSA, 2008; REIS, 2008).

Alguns leucócitos também contribuem para a homeostase do nosso organismo relacionado aos AGEs. Os leucócitos com receptores *scavenger*, por exemplo, são capazes de endocitar AGEs, degradá-los, e libera-los na circulação em uma estrutura química solúvel e pronta para ser excretada pela urina (BIERHAUS, 1998). Por conta da capacidade de se excretar AGEs pela urina, alguns estudos tentaram averiguar se problemas renais poderiam resultar no aceleramento e surgimento de doenças relacionadas aos AGEs, e concluíram que disfunções renais, como a nefropatia, influenciaram de forma considerável as concentrações de AGEs teciduais e séricos (NAKAMURA, 2003).

Apesar de não haver fármacos para tais problemas, há muitos sendo desenvolvidos com grandes perspectivas para o futuro. Quanto aos mecanismos de ação dos fármacos, são os mais diversos, como a diminuição da absorção de AGEs pelo organismo, a inibição de produtos de Amadori, a inibição das moléculas atuantes na fase entre Amadori e AGE, controle do estresse oxidativo, detoxificação de intermediários dicarbonílicos, entre outros. A proteína lisozima é um exemplo de perspectiva, muitos estudos mostraram que sua atuação tem influência direta e indireta na excreção renal de alguns tipos de AGEs, sendo um candidato em potencial no combate aos mesmos (HUEBSCHMANN, 2006). Fármacos como a aminoguanidina, OBP 9195, ALT-946, ALT-711, metformina e bloqueadores de receptor da angiotensina-II, também estão na visão dos pesquisadores no combate aos AGEs (MONNIER, 2003).

## CONCLUSÃO

Por razão das diversas evidências científicas que apontam os AGEs como moléculas

responsáveis direta e indiretamente por muitas doenças crônicas e irreversíveis, concluímos que é fundamental o desenvolvimento de tecnologias e fármacos para o controle de tais moléculas, principalmente em diabéticos, que estão mais propensos aos danos gerados pelos AGEs. Além disso, se mostra importante maiores pesquisas relacionadas a alguns AGEs em específico, os quais suas origens e suas consequências ainda são desconhecidas, além também da continuidade das pesquisas para identificação de novos tipos de AGEs. Apesar de ser um campo novo, ainda sendo explorado, é evidente que a descoberta dos AGEs e seus mecanismos será fundamental na luta contra doenças terríveis como o Alzheimer. Quanto a literatura, foi nítido a escassa quantidade de artigos científicos sobre o assunto, com grandes intervalos de tempo entre pesquisas publicadas, muitas vezes até pelas mesmas equipes científicas, tornando as poucas fontes e referências valiosas, mesmo algumas sendo de décadas passadas. Em contrapartida, as pesquisas se mostraram todas bem estruturadas, com metodologias eficientes, muitas vezes de longas durações, fornecendo dados extensos e valiosos. Sabendo disso, concluímos que há sim bastante atenção ao assunto, porém por equipes científicas bem restritas, que dão integra atenção à causa, deixando pouco evidente a atuação de pesquisadores e equipes amadoras independentes.

## REFERÊNCIAS

BARBOSA, Júnia; et al. A determinação dos Produtos Avançados de Glicação (Ages) e de Lipoxidação (Ales) em alimentos e em sistemas biológicos: Avanços, desafios e perspectivas. Quim. Nova, Vol. 39, No. 5, março de 2016.

BARBOSA, Júnia; et al. O papel dos Produtos Finais da Glicação Avançada (Ages) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. Arq Bras Endocrinol Metab, março de 2008.

BARBOSA, Júnia; et al. Produtos da glicação avançada, dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. Rev. Nutr. vol.22 no.1, Campinas, fevereiro de 2009.

BIERHAUS A; et al. Ages and their interaction with age-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. Cardiovasc Res. 37(3):586-600. 1998.

CERAMI, Covan. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. The Picower

Institute for Medical Research, Manhasset, NY 11030, USA, 1997.

DE'GREY, Aubrey. O fim do envelhecimento: os avanços que poderiam reverter o envelhecimento humano durante nossa vida. Editora: NTZ; Edição: 1, junho de 2018.

FERREIRA, Cláudia de Souza. O sistema NADPH oxidase de neutrófilos e a formação de Ages (Produtos Finais de Glicação Avançada) em ratos diabéticos. Universidade Federal de Alfenas, 2011.

FERREIRA, Genildo Cavalcante Junior. Análise simultânea de carboximetilisina, pentosidina e pirralina em derivados lácteos por lc-ms/esi (q-tof) após purificação e concentração em fase sólida (spe) por troca iônica. Universidade Federal de Alagoas em parceria com o Instituto Multidisciplinar Hubert Curien (Estrasburgo), Theses.fr, 2017.

FETT, Roseane. Estudos de reações de cetonas e aldeídos modelos da reação de Maillard. Universidade Federal De Santa Catarina, 1996.

HITOMI, Jay; et al. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. Free Radic Biol Med. 40(2):183-92, 2006.

HUEBSCHMANN, AG; et al. Diabetes and glicoxidation end products. Diabetes Care, 29(6):1420-32, 2006.

MANSO, Carlos; et al. Envelhecimento e radicais livres. Acta Médica Portuguesa, 1992.

MONNIER, VM; et al. Intervention against the Maillard reaction in vivo. Arch Biochem Biophys, 419(1):1-15, 2003.

NAKAMURA, S. et al. Immunohistochemical detection of an Age, a ligand of macrophage receptor, in peritoneum of capd pacients. Kidney Int Suppl, (84):S152-7, 2003.

NUNES; et al. Implicações da reacção de Maillard nos alimentos e nos sistemas biológicos. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, nº 96, 2001.

PEPPA, Melpomeni; et al. Content of glycoxidation and lipoxidation substances in common

healthy diets (abstract). *Diabetes* 51 (Suppl. 2): A2491, 2002.

PEPPA, Melpomeni; et al. Glycotoxins: a missing link in the “relationship of dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2003 Oct; 25(10): 1898-1899.

REIS, Janice Sepúlveda; et al. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. Centro de Pesquisa em Endocrinologia da Santa Casa de Belo, junho de 2008.

ROCHA, Fabíola; et al. Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos. *Rev. Bras. Farm.*, 87(2): 49-54, maio de 2006.

SHIBAO, José. Produtos da reação de Maillard em alimentos: implicações para a saúde. *Revista de Nutrição*, 2011.

TAKEUCHI, Masayoshi; et al. Involvement of advanced glycation end-products (Ages) in Alzheimer's disease. US National Library of Medicine, fevereiro de 2004.

TORRES, Olegário; et al. A química dos produtos finais de glicação avançada. *Revista Virtual de Química*, n°2, volume10, abril de 2018.

<sup>[1]</sup> Graduando em Biomedicina.

<sup>[2]</sup> Mestre em educação.

Enviado: Julho, 2020.

Aprovado: Março, 2021.