

Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes

Dietetics advanced glycation end-products and chronic complications of diabetes

Júnia Helena Porto BARBOSA¹

Suzana Lima de OLIVEIRA¹

Luci Tojal e SEARA¹

RESUMO

A geração dos produtos de glicação avançada é um dos principais mecanismos desencadeadores das doenças associadas ao *diabetes mellitus*, que incluem cardiopatia, retinopatia, neuropatia e nefropatia. Esta revisão tem como objetivo analisar o papel dos produtos de glicação avançada presentes na alimentação como mediadores das complicações diabéticas e apresentar estratégias de redução de sua ingestão. Para tanto, foram realizados levantamentos em bancos de dados de publicações da área, dos últimos 15 anos, considerando-se artigos de revisão, estudos clínicos e experimentais. Os produtos de glicação avançada são um grupo heterogêneo de moléculas formadas a partir de reações não enzimáticas entre grupamentos amino e carbonilo, sendo a carboximetilisina e a pentosidina exemplos de produtos de glicação avançada identificados em alimentos e *in vivo*. Os produtos de glicação avançada ingeridos são absorvidos, somando-se aos endógenos no surgimento e na progressão das diversas complicações do diabetes, existindo uma correlação direta entre o consumo e a concentração sanguínea. Sua restrição na alimentação se correlaciona à supressão dos níveis séricos de marcadores de doença vascular e de mediadores inflamatórios diretamente envolvidos no desenvolvimento das degenerações diabéticas. As atuais orientações dietéticas centram-se na proporção em nutrientes e na restrição energética, sem considerar o risco da ingestão de produtos de glicação avançada formados durante o processamento dos alimentos. Recomendações simples, como a utilização de temperaturas baixas por períodos mais curtos, em presença de água, no preparo de alimentos, exercem efeitos importantes na prevenção das complicações do diabetes. O estudo dos mecanismos envolvidos na geração de produtos de glicação avançada e das propriedades anti-glicação de compostos presentes nos alimentos podem contribuir com a conduta terapêutica, concorrendo para a melhoria da qualidade de vida dos portadores dessa enfermidade.

Termos de indexação: Diabetes *mellitus*. Dieta. Produtos finais de glicosilação.

ABSTRACT

The generation of advanced glycation end products is one of the principal mechanisms that lead to the pathologies associated with diabetes mellitus, which include cardiopathy, retinopathy, neuropathy and

¹ Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição. Campus A.C. Simões, BR 104 Norte, Km 97, Cidade Universitária, 57072-970, Maceió, AL, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.T. SEARA. E-mail: <lucitojal@uol.com.br>.

nephropathy. The objective of this revision is to analyse the role of the advanced glycation end products present in food as intermediaries of diabetic complications, presenting strategies to reduce their ingestion. For this purpose, research was carried out in databases of publications of the area, for the last 15 years, taking into account revision, experimental and clinical studies. Advanced glycation end products are a heterogenous group of molecules coming from non-enzymatic reactions between amino and carbonyl groups, examples being carboxymethyllysine and pentosidine found in food and in vivo. The advanced glycation end products ingested are absorbed and, along with endogenous advanced glycation end-products, promote the progression of the complications of diabetes. There is a direct correlation between advanced glycation end products consumption and blood concentration. Their restriction in food results in the suppression of serum levels of the markers of vascular disease and the intermediaries of inflammation directly involved in the development of diabetic degenerations. The current dietary orientations are concentrated on the proportion of nutrients and on energetic restriction. The risk of ingestion of advanced glycation end products formed during the processing of food should be taken in consideration. It is simply recommended that in the preparation of food, the use of low temperatures for short periods, in the presence of water, has important effects in the prevention of the complications of diabetes. The study of the mechanisms involved in the generation of advanced glycation end products and the antiglycation properties of compounds presented in foods can contribute to a therapeutic practice and an improvement in the quality of life of people with this disease.

Indexing terms: Diabetes mellitus. Diet. Glycosylation end-products, advanced.

INTRODUÇÃO

A incidência crescente do *Diabetes Mellitus* tipo 2 constitui-se em uma das principais ameaças à saúde humana. Acredita-se que mudanças pronunciadas no meio ambiente e no comportamento humano justifiquem esse fenômeno e estima-se que no ano 2010 haja cerca de 221 milhões de pessoas diagnosticadas em todo o mundo¹. A severa morbidade e a taxa de mortalidade, associadas ao quadro, representam enorme impacto social e econômico em diferentes grupos etários e regiões geográficas².

O desenvolvimento de doença microvascular específica na retina, no glomérulo renal e nos nervos periféricos, bem como a doença macrovascular aterosclerótica acelerada, que afeta as artérias que irrigam coração, cérebro e extremidades, caracterizam as complicações do diabetes dos tipos 1 e 2^{3,4}. A hiperglicemia é o fator primário desencadeador dessas complicações micro e macrovasculares, sendo a formação endógena dos produtos de glicação avançada, também chamados (AGEs) - *advanced glycation end-products*, um dos principais mecanismos responsáveis pelos danos celulares e teciduais observados nessa doença⁵⁻⁷.

Anos antes de ser atribuído qualquer significado biológico aos AGEs, sabia-se apenas

que durante o aquecimento dos alimentos eram formados compostos responsáveis por lhes conferir importantes características organolépticas, gerados pela clássica reação de Maillard^{8,9}. Estudos de biodisponibilidade realizados em humanos, porém, possibilitaram considerar a dieta como a principal fonte exógena de AGEs potencialmente prejudiciais à saúde, sendo a formação destes produtos nos alimentos afetada pela composição em nutrientes, temperatura e pelo método de tratamento térmico aplicado em sua preparação^{10,11}. Há evidências de que os AGEs dietéticos se somam ao *pool* de AGEs endógenos, favorecendo o surgimento e a progressão das diversas complicações do diabetes².

A terapia nutricional possui, papel relevante no tratamento do diabetes e na prevenção ou redução do ritmo de desenvolvimento de suas complicações¹². As estratégias nutricionais preconizadas atualmente centram-se na proporção em nutrientes e na restrição energética das dietas, mas não consideram o risco relacionado aos métodos de processamento dos alimentos¹⁰. A ingestão de AGEs dietéticos é um fator de risco associado às complicações diabéticas ainda pouco reconhecido².

Esta revisão, com o objetivo de avaliar o papel dos AGEs potencialmente presentes na alimentação no desenvolvimento das compli-

cações diabéticas, divide-se em três seções principais. Primeiramente, apresenta-se um panorama das reações químicas que levam à formação dos AGEs nos alimentos e nos sistemas biológicos. Em seguida, as bases fisiopatológicas que apontam os AGEs como importantes mediadores das complicações diabéticas são descritas. Finalmente, são reveladas diversas evidências que têm sugerido o importante papel dos AGEs presentes na alimentação como um novo fator de risco ambiental para os diabéticos.

Para alcançar tal propósito, procedeu-se a pesquisa de artigos científicos, publicados nos últimos 15 anos, nos bancos de dados *Medline*, *PUBMed*, Periódicos CAPES, *ScienceDirect* e SciELO. Referências obtidas de artigos originais e de revisão também foram utilizadas. As palavras-chave selecionadas para a pesquisa incluíram *advanced glycation end-products*, *Maillard reaction*, *protein glycation*, *glycooxidation*, *glycotoxins*, *absorption*, *metabolism*, *diabetes*, agrupadas de maneiras diversas para otimizar a busca. Foram considerados estudos publicados nas línguas inglesa, espanhola, portuguesa e francesa, compreendendo artigos de revisão, ensaios clínicos (estudos de coorte e caso-controle) e experimentais, que trataram dos mecanismos de formação e ação dos produtos de glicação avançada, de seu metabolismo, considerando, ainda, os AGEs potencialmente presentes na alimentação e sua repercussão para o desenvolvimento das complicações diabéticas e as perspectivas de terapias antiglicantes. Foram utilizados 57 artigos científicos com textos completos dentre os cerca de 450 consultados.

PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA (AGEs)

Os produtos de glicação avançada constituem uma grande variedade de moléculas formadas a partir de interações aminocarbonilo, de natureza não enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucléicos. Devido à comple-

xidade e à heterogeneidade das reações que podem ocorrer, apenas poucos AGEs foram claramente identificados e podem ser quantificados em estudos laboratoriais. A carboximetilisina (CML), a pirralina e a pentosidina são exemplos de AGEs bem caracterizados e amplamente estudados^{13,14}. Embora parte dos mecanismos que levam à formação dos AGEs permaneçam ainda desconhecidos, a química destas complexas reações pode ser esquematizada, como mostra a Figura 1.

A via clássica da Reação de Maillard inicia-se com a formação de uma base de Schiff instável, gerada pela condensação de um grupamento carbonila de um açúcar redutor, como a glicose, com um grupamento amina, oriundo, por exemplo, do aminoácido lisina, composto especialmente susceptível à reação. Na seqüência, a base de Schiff sofre rearranjos, tornando essa estrutura mais estável, o produto de Amadori, modernamente conhecido como *early Maillard reaction products*, (*early MRPs*) ou produtos iniciais da reação de Maillard. A hemoglobina glicosilada e a frutosa-mina são conhecidos exemplos de produtos de Amadori¹⁵. *In vivo*, a formação dos produtos de Amadori pode ocorrer em um período de dias e, uma vez formado, é praticamente irreversível. Os produtos de Amadori gerados ainda possuem grupos carbonilas reativos, que se condensam com grupos aminas primários acessíveis, dando origem aos produtos avançados da reação de Maillard AGEs^{2,16}.

Mecanismos alternativos de formação de AGEs incluem a chamada via do estresse carbonílico, na qual a oxidação de lipídeos ou de açúcares gera compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos¹⁷. A glicólise e a autooxidação de glicose, por exemplo, produzem metilgloxal e glioxal, os quais interagem com aminoácidos para formar AGEs. Estes compostos dicarbonílicos chegam a ser 20 mil vezes mais reativos do que a glicose e são os principais intermediários durante a formação de AGEs *in vivo* e nos alimentos¹⁸.

Adicionalmente, a formação de AGEs *in vivo* pode envolver neutrófilos, monócitos e

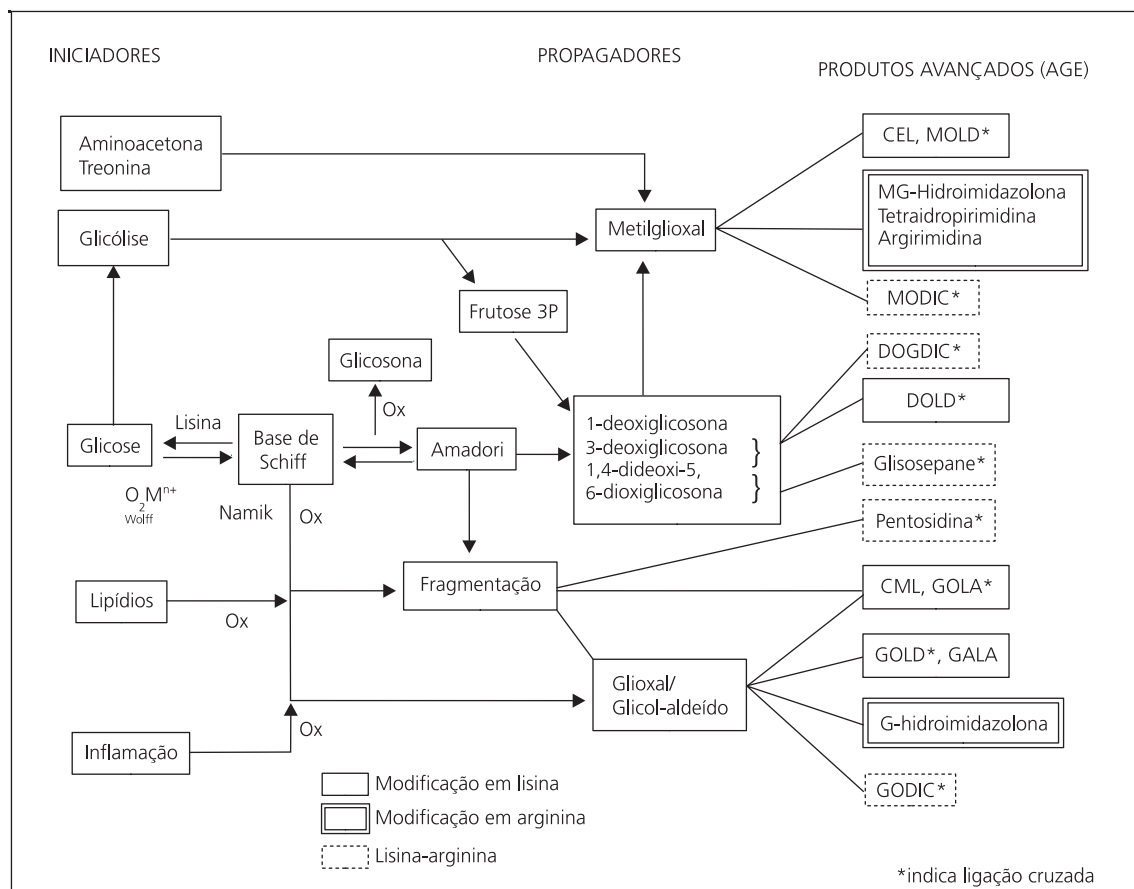


Figura 1. Rotas de formação e produtos finais de glicação avançada (AGE) de relevância à reação de Maillard *in vivo*.

Nota: CML: carboximetil lisina; carboxietil lisina (CEL); DOGDIC: ligação cruzada imidazolona derivada de 3-deoxiglicosona; DOLD: dímero de lisina e 3-deoxiglicosona; GOLA: glioxal lisina amida; GOLD: dímero de glioxal-lisina, GALA: ácido glioxílico lisina amida; GODIC: ligação cruzada imidazolona derivada de glioxal; MODIC: ligação cruzada imidazolona derivada de metil glioxal; MOLD: dímero de metilglioxal-lisina (adaptado¹⁵).

macrófagos, os quais, após estímulo inflamatório, produzem mieloperoxidase e a enzima NADPH oxidase, que induzem a formação de AGEs pela oxidação de aminoácidos¹⁷.

Os efeitos patológicos dos AGEs estão relacionados à capacidade destes compostos de modificar as propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas. A partir da geração de radicais livres, da formação de ligações cruzadas com proteínas ou de interações com receptores celulares, os AGEs promovem, respectivamente, estresse oxidativo, alterações morfofuncionais e aumento da expressão de mediadores inflamatórios, tais como TNF- α , IL-6, e IL-1 β . A contribuição dos produtos de glicação avançada e dos produtos iniciais da reação de

Maillard para o desenvolvimento e a progressão das complicações diabéticas encontra-se bem evidenciada na literatura^{7,13,16,17}.

PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA E COMPLICAÇÕES DIABÉTICAS

As altas concentrações plasmáticas de glicose, características do diabetes, conduzem ao desenvolvimento de degenerações crônicas como cardiopatia, nefropatia, retinopatia e neuropatia. Como consequência, essa doença é considerada a principal causa de cegueira, insuficiência renal, neuropatias debilitantes e doenças cardiovasculares em países desenvolvidos, constituindo-se

uma preocupação crescente para as autoridades de saúde em todo o mundo⁵. Dentre os mecanismos já reconhecidos pelos quais a hiperglicemia leva ao desenvolvimento das lesões vasculares associadas ao diabetes (via do poliol, via da hexosamina, via dos AGEs e via da proteína quinase C), a via de formação dos AGEs é considerada uma das mais importantes¹⁹.

Os produtos de glicação avançada podem danificar as células por meio de três mecanismos básicos. O primeiro consiste na modificação de estruturas intracelulares, incluindo aquelas envolvidas com a transcrição gênica. O segundo mecanismo envolve a interação de AGEs com proteínas da matriz extracelular, modificando a sinalização entre as moléculas da matriz e a célula, gerando uma disfunção. O terceiro mecanismo, por fim, refere-se à modificação de proteínas ou lipídeos sanguíneos. As proteínas e os lipídeos circulantes modificados podem, então, se ligar a receptores específicos, promovendo a produção de citocinas inflamatórias e de fatores de crescimento, os quais, por sua vez, contribuem para a doença vascular^{15,19}.

A correlação direta dos diferentes tipos de AGEs na patogênese das complicações diabéticas é ainda pouco conhecida. Surpreendentemente, nenhum produto de glicação avançada foi claramente associado a um efeito biológico específico no plano molecular ou celular¹⁴. Têm-se apenas algumas associações indiretas como, por exemplo, o fato de os níveis séricos de carboximetilistatina estarem aumentados em pacientes diabéticos com retinopatia, embora esse efeito não seja observado naqueles com nefropatia. Sabe-se também que os níveis plasmáticos de pentosidina são altos em ambos os grupos¹³.

O *pool* endógeno de AGEs reflete basicamente o balanço cinético de dois processos opostos: a taxa de formação/ingestão de AGEs e a taxa de degradação/eliminação destes produtos por sistemas especializados⁵. Além disso, fatores genéticos podem influenciar os níveis de AGEs nos indivíduos e, conseqüentemente, a predisposição para o desenvolvimento de outras doenças

relacionadas a estes compostos, além do diabetes, tais como a aterosclerose, a artrite, a osteoporose e o mal de Alzheimer²⁰.

O organismo possui defesas naturais responsáveis pela remoção e eliminação dessas glicotoxinas. Os AGEs formados nos componentes teciduais, por exemplo, são degradados a partir da proteólise extracelular ou por células *scavenger*, como os macrófagos teciduais, que endocitam AGEs via receptores (específicos ou não) e, posteriormente, os liberam como AGE-peptídeos pequenos e solúveis para serem excretados pelos rins^{15,21,22}. A lisozima é, atualmente, alvo de intensa investigação por suas propriedades anti-AGEs, que incluem o aumento do *turnover* de AGEs efetuado pelos macrófagos, a supressão de eventos proinflamatórios mediados por estas substâncias e o aumento do seu *clearance* renal²³.

A taxa de formação de AGEs pode exceder a capacidade do organismo em degradá-los e, ao longo do tempo, mesmo modestas hiperglicemias podem resultar em significativo acúmulo de AGEs, especialmente em macromoléculas de meia-vida longa, como o colágeno. Isto pode ser bem ilustrado pela progressiva modificação pós-translacional das lentes do cristalino causada por AGEs, levando à formação de catarata, durante o processo de envelhecimento ou, de maneira acelerada, no próprio diabetes. Na presença de hiperglicemia, as reações de glicação ocorrem mais rápida e intensivamente, comprometendo, inclusive, o metabolismo de moléculas de meia-vida curta, como proteínas e lipídeos plasmáticos^{23,24}. Os níveis da ApoB-AGE, por exemplo, são, aproximadamente, quatro vezes mais altos em indivíduos diabéticos. A glicação da ApoB, componente da lipoproteína de baixa densidade (LDL), contribui ativamente para a aterosclerose, pela redução do *clearance* da LDL e da deposição da LDL-AGE na parede vascular²⁵.

Os AGEs também podem ser introduzidos no organismo pela dieta, possivelmente em quantidades que excedem a formação endógena. Os AGEs dietéticos contribuem para os altos níveis circulantes de AGEs observados nos portadores

de diabetes, somando-se aos formados endogenamente na modificação de proteínas nativas, na indução da formação de espécies reativas do oxigênio (ROS), na supressão das reservas antioxidantes e na produção de citocinas²⁶. Estudos em animais sugerem que a restrição de AGEs na dieta pode exercer diversos efeitos protetores, como preservação da estrutura morfológica das ilhotas de Langerhans e melhora da sensibilidade à insulina^{27,28}, aumento da concentração sérica das lipoproteínas de alta densidade (HDL colesterol)²⁸, melhora da cicatrização de feridas no diabetes²⁴ e prevenção da aterosclerose²⁹, da nefropatia³⁰, da restenose após angioplastia³¹ e do desenvolvimento do diabetes tipo 1³². Assim, o controle da ingestão de AGEs, associado ao adequado controle glicêmico, tem emergido como uma estratégia promissora na terapia desses indivíduos².

ALIMENTAÇÃO COMO FONTE DE PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA

A dieta constitui-se na principal fonte exógena de AGEs e pode exercer uma importante influência no desenvolvimento de diversos quadros patológicos, especialmente do diabetes³³.

A possível interferência dos AGEs presentes nos alimentos na fisiologia humana foi ignorada por muito tempo, devido à suposição de que a absorção intestinal destes compostos seria negligenciável. No presente, porém, considerando-se estudos em animais e evidências clínicas, estima-se que o impacto degenerativo dos AGEs derivados da dieta para os tecidos vascular e renal, por exemplo, compete ou até mesmo excede aqueles causados pela hiperglicemia ou pela hiperlipidemia. A dieta é considerada atualmente a mais importante fonte exógena do AGEs^{26,34,35}.

O epitélio intestinal é capaz de absorver os produtos iniciais da reação de Maillard - produtos de Amadori -, bem como os produtos interme - diários - os AGEs. Sabe-se, inclusive que mono, di ou tripeptídeos-AGE podem ser transportados através da parede intestinal, embora os

mecanismos exatos envolvidos nessa absorção permaneçam desconhecidos^{17,36}. Uma única refeição rica em AGEs é capaz de causar elevação nas concentrações séricas destes compostos em indivíduos saudáveis ou portadores de diabetes³⁷. Aproximadamente 10% dos AGEs ingeridos com a dieta são absorvidos. Da fração absorvida, cerca de 2/3 são retidos no organismo e apenas 1/3 é excretado pela urina, dentro de 48 horas, por indivíduos com função renal normal³⁷. Em quadros de nefropatia, ocorre o comprometimento da detoxificação dos AGEs pelos rins e o conseqüente aumento das concentrações séricas dessas glicotoxinas¹⁴. Para esses pacientes a restrição dietética de AGEs representa importante fator de proteção, desde que sua persistência no plasma pode aumentar a susceptibilidade às outras complicações diabéticas^{38,39}.

A excreção urinária de AGEs é claramente influenciada pela dieta. Mais de 90% da frutossilina, furosina e pirralina presentes na urina, por exemplo, são de origem dietética⁴⁰. Até a presente data, no entanto, as informações sobre absorção, biodistribuição e eliminação de AGEs dietéticos são limitadas; a maior parte dos estudos detalha os efeitos da dieta nas concentrações de AGEs, *in vivo*, com base apenas em técnicas imunológicas ou medidas fluorescentes inespecíficas, as quais não revelam dados quantitativos de compostos individuais^{14,40}.

Diversos fatores afetam a formação de AGEs no alimento, sendo a composição em nutrientes e o processamento (método, duração e temperatura) os principais determinantes do seu conteúdo em AGEs^{9,10}. O tempo e a temperatura de cozimento podem aumentar em até cinco vezes o conteúdo de AGEs no alimento, expresso em carboximetilamina¹⁰. Apesar da imensa variedade de compostos que podem se formar, poucos têm sido identificados e quantificados em alimentos, limitando as informações sobre o seu conteúdo na alimentação¹⁴. Alguns dos AGEs detectados *in vivo* foram originalmente identificados em alimentos, como a CML, um dos produtos finais de reações de glicoxidação e

lipoxidação e um importante marcador monitorado em estudos laboratoriais⁴¹.

Goldberg *et al.*¹⁰ avaliaram os efeitos dos diversos métodos de preparo no conteúdo de AGEs, determinando CML em 250 itens alimentares comumente consumidos pela população norte americana. A lista com os resultados desta pesquisa foi publicada pelo *American Diabetes Association* e é parcialmente reproduzida no Anexo. A análise desse documento permite verificar a influência de diversos fatores na formação de AGEs em alimentos, mesmo que vários dos itens apresentados façam parte do hábito alimentar específico da população norte americana e os AGEs tenham sido mensurados por um único tipo, dentre os vários compostos possivelmente presentes nas amostras analisadas.

A composição em nutrientes influencia de maneira evidente os valores dessas glicotoxinas nos alimentos. Observa-se que aqueles ricos em lipídios, como a manteiga, a margarina e o queijo parmesão, apresentam as maiores concentrações de AGEs. Sugere-se que os produtos gerados pela reação de oxidação lipídica catalisem a formação dessas substâncias, até mesmo em produtos nos quais o conteúdo protéico é negligenciável; nestes casos, a presença de grupamentos amino dos fosfolipídeos pode justificar a presença de AGEs. Outro componente que pode acelerar a formação de AGEs, considerando o papel das espécies reativas de oxigênio no processo, é o ferro; apenas um exemplo permitiria uma análise comparativa nesse sentido, que seria o da carne de frango escura grelhada, entretanto além de consistir em um único caso, foi submetida a um processo de desidratação por uma hora.

Verifica-se, ainda, que o grupo dos alimentos protéicos, como carnes e queijos, apresenta proporcionalmente mais AGEs que os grupos dos alimentos mais abundantes em carboidratos, como cereais, leguminosas e algumas bebidas, o que sugere uma influência importante das reações de oxidação lipídica para a formação de AGEs nos alimentos. Nos grupos dos alimentos ricos em carboidratos, por sua vez, evidencia-se o fato de

que alguns produtos industrializados, como cereais matinais, biscoitos e batatas do tipo *chips* ou *fast food* apresentam os maiores conteúdos em AGEs. No grupo das bebidas, os sucos naturais e o leite desnatado apresentam proporcionalmente mais baixo teor de AGEs, em contraposição aos altos valores encontrados na fórmula láctea infantil. Deve-se considerar que diversas técnicas de processamento empregadas pela indústria podem promover a formação de AGEs nos alimentos, especialmente quando relacionadas à desidratação e ao aquecimento a altas temperaturas.

Métodos de preparo que utilizam temperaturas superiores a 170°C, como fritar, assar e grelhar, potencializam a formação de AGEs, enquanto a cocção dos alimentos sob temperaturas mais brandas, em torno de 100°C, por períodos curtos de tempo e em presença de umidade, como o cozimento em água ou em vapor, contribui para o menor conteúdo dietético em AGEs. Verifica-se, no entanto, em todos os grupos, que a temperatura e o método de cocção foram mais críticos para a geração de AGEs que o tempo empregado no processamento. Isto é evidente, por exemplo, nos valores mais altos de AGEs das amostras de peito de frango frito por 8 minutos (73 896 U/g), quando comparadas com amostras cozidas por 1 hora (11 236 U/g).

É importante destacar a função determinante dos métodos de preparo no conteúdo de glicotoxinas da dieta. Estudos clínicos em humanos comprovaram uma associação positiva entre o consumo de alimentos fritos, assados ou grelhados e as concentrações séricas de AGEs, de marcadores inflamatórios e de AGE-LDL^{11,42-44}.

Outro aspecto que tem atraído o interesse dos pesquisadores é a presença de compostos que apresentam propriedades de antiglicação e/ou antioxidantes nos alimentos, os quais podem oferecer potencial terapêutico para os portadores de diabetes ou de outras doenças associadas ao acúmulo degenerativo de AGEs. Embora nenhum alimento ou componente alimentar seja ainda especificamente indicado como um redutor de AGEs *in vivo*, algumas substâncias demonstraram

efeitos anti-AGE importantes e merecem investigações adicionais, tais como piridoxamina^{16,45}, alilcisteína (componente do extrato de alho)⁴⁶, compostos fenólicos⁴⁷⁻⁵³, vitaminas C e E⁴⁷, tiamina⁵⁴, taurina⁵⁵ e carnosina^{56,57}.

A influência da carnosina, no contexto apresentado, merece um comentário adicional, uma vez que encerra um paradoxo interessante: é um peptídeo a que se atribui um potencial efeito de antiglicação encontrado nas carnes que, por sua vez, pelas características de seu preparo, podem consistir em uma das principais fontes de AGEs na alimentação. O conteúdo em carnosina, inclusive, decresce com o tratamento térmico⁵⁷. De qualquer modo, seja para reduzir a formação de AGEs, seja para preservar o conteúdo em carnosina, o cozimento a temperaturas mais brandas continua sendo a recomendação mais apropriada.

Nos últimos anos, estudos intervencionais em humanos têm demonstrado uma importante associação entre o conteúdo alimentar de AGEs e o desenvolvimento das complicações do diabetes. Verificou-se, por exemplo, que o mais baixo consumo de AGEs, determinado não por diferença de composição da dieta, mas pela variação do tempo e temperatura de preparo dos alimentos, promoveu a redução dos níveis circulantes de AGEs, dos níveis séricos de mediadores inflamatórios¹¹ e de LDL glicada ou oxidada⁴³, em pacientes diabéticos, e dos níveis circulantes de AGEs, em portadores de insuficiência renal⁴². Estima-se que em uma refeição ocidental convencional (rica em proteína e em gordura, preparada sob altas temperaturas) haja entre 12 e 22 milhões de unidades de produtos de glicação avançada, os quais podem ser parcialmente absorvidos e distribuídos pelo sistema circulatório nos diversos tecidos, contribuindo para o estado pró-inflamatório associado ao diabetes¹¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As informações apresentadas nesta revisão apontam para o fato de que os produtos de glicação avançada presentes na alimentação

constituem importantes determinantes do *pool* endógeno desses produtos e, conseqüentemente, da toxicidade associada a esses compostos no contexto das complicações crônicas do diabetes. A restrição dietética de AGEs, portanto, tem emergido como uma nova recomendação para os portadores dessa enfermidade, inserido no princípio do bom controle glicêmico, objetivo já bem estabelecido da terapia nutricional do paciente diabético.

O processamento dos alimentos a altas temperaturas (>170°C) potencializa a formação dos AGEs e alterações relativamente simples, como adotar o cozimento a temperaturas próximas de 100°C, em presença de água, por curto período de tempo, como forma de preparo, podem ter uma repercussão significativa na progressão desta doença e na melhoria da qualidade de vida desses indivíduos, devendo ser previstas em seu planejamento alimentar.

Adicionalmente, a implicação do estresse oxidativo na formação de AGEs e os benefícios já reconhecidos dos antioxidantes naturais para a saúde humana reforçam a recomendação do consumo de alimentos vegetais, preferencialmente crus. Nesse quadro, investigações adicionais das propriedades de antiglicação de compostos presentes nos alimentos podem oferecer novas perspectivas no tratamento do diabetes.

Os desafios que permanecem presentes na modulação dietética dos AGEs incluem, ainda, a detecção e a caracterização das diferentes substâncias formadas nos alimentos, bem como a exata contribuição de cada composto na patogênese das diversas complicações do diabetes. Por extensão, a definição de métodos de identificação confiáveis que possibilitem a mensuração dessas estruturas nos fluidos ou nos tecidos corporais e nos alimentos, permitiria o estabelecimento de biomarcadores sensíveis no monitoramento do paciente diabético.

COLABORAÇÃO

L.T. SEARA concebeu a idéia, participou da elaboração do projeto de pesquisa, da busca

bibliográfica, da discussão dos resultados e da elaboração do artigo. S.L. OLIVEIRA participou da busca bibliográfica, da discussão dos resultados e da elaboração do artigo. J.H.P. BARBOSA participou da elaboração do projeto de pesquisa, da busca bibliográfica, da redação inicial, da discussão dos resultados e da elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

- Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414(13):782-7.
- Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clin Diabetes*. 2003; 21(4):186-7.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414(13):813-20.
- Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl*. 2000; 58(77):26-30.
- Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res*. 2004; 53(2):131-42.
- Baynes JW. The Maillard hypothesis on aging: time to focus on DNA. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 959:360-7.
- Monnier VM, Sell DR, Genuth S. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1043:567-81.
- Martins SIFS, Jongen WMF, Boekel MAJSV. A review of Maillard reaction in food and implications to kinetic modelling. *Trends Food Sci Technol*. 2000; 11(9-10):364-73.
- Nunes CS, Baptista AO. Implicações da reação de Maillard nos alimentos e nos sistemas biológicos. *Rev Port Ciên Vet*. 2001; 96(538):53-9.
- 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.
- Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci*. 2002; 99(24):15596-601.
- American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl 1):S61-78.
- Ahmed N. Advanced glycation end-products-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 67(1):3-21.
- Henle T. AGEs in food: do they play a role in uremia? *Kidney Int Suppl*. 2003; 63(84):145-7.
- Monnier VM. Intervention against the Maillard reaction *in vivo*. *Arch Biochem Biophys*. 2003; 419(1):1-15.
- Bierhaus A, Hofman MA, Ziegler R, Nauroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and *diabetes mellitus*. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res*. 1998; 37(3):586-600.
- Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JEB. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006; 29(6):1420-32.
- Meade SJ, Miller AG, Gerrard JA. The role of dicarbonyl compounds in non-enzymatic crosslinking: a structure-activity study. *Bioorg Med Chem*. 2003; 11(6):853-62.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54(6):1615-25.
- Leslie RDG, 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; 52(9):2441-4.
- Kim W, Hudson BI, Moser B, Guo J, Rong LL, Qu W, et al. Receptor for advanced glycation end products and its ligands: a journey from the complications of diabetes to its pathogenesis. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1043:553-61.
- Lapolla A, Fedele D, Reitano R, Bonfante L, Pastori G, Segraglia R, et al. Advanced glycation end products/peptides. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1043:1-9.
- Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation end-products. *J Intern Med*. 2002; 251(2):87-101.
- Peppas M, Brem H, Ehrlich P, Zhang J, Cai W, Li Z, et al. Adverse effects of dietary glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes*. 2003; 52(11):2805-13.
- Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci*. 1994; 91(9):9441-5.
- Vlassara H. Advanced glycation in health and disease. Role of the modern environment. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1043:452-60.

27. Sandu O, Song K, Cai W, Zheng F, Uribarri J, Vlassara H. Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotxin intake. *Diabetes*. 2005; 54(8):2314-19.
28. Hofmann S, Dong HJ, Li Z, Cai W, Altomonte J, Thung SN, *et al.* Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in db/db mouse. *Diabetes*. 2002; 51(7):2082-9.
29. Lin R, Choudhury RP, Cai W, Lu M, Fallon JT, Fisher EA, *et al.* Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):213-20.
30. Zheng F, He C, Cai W, Hattori M, Steffes M, Vlassara H. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002; 18(3):224-37.
31. Lin R, Reis ED, Dore AT, Lu M, Ghodsi N, Fallon JT, *et al.* Lowering of dietary advanced glycation endproducts (AGE) reduces neointimal formation after arterial injury in genetically hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis*. 2002; 163(2):303-11.
32. Peppia M, He C, Hattori M, McEvoy R, Zheng F, Vlassara H. Fetal or neonatal low-glycotxin environment prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2003; 52(6):1441-8.
33. Vlassara H, Palace MR. Glycoxidation: the menace of diabetes and aging. *Mt Sinai J Med*. 2003; 70(4): 232-41.
34. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppia M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in health subjects. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1043:461-6.
35. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest*. 1997; 27(2):97-108.
36. Grunwald S, Krause R, Bruch M, Henle T, Brandsch M. Transepithelial flux of early and advanced glycation compounds across Caco-2 cell monolayers and their interaction with intestinal amino acid and peptide transport systems. *Br J Nutr*. 2006; 95(6):1221-8.
37. Koschinsky T, He C, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, *et al.* Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci*. 1997; 94(12):6476-9.
38. Schwenger V, Morath C, Schonfelder K, Klein W, Weigel K, Deppisch R, *et al.* An oral load of the early glycation compound lactuloselysine fails to accumulate in the serum of uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(2):383-8.
39. Cooper ME. Importance of advanced glycation end products in diabetes-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Hypertens*. 2004; 17(12 Pt 2): 31-8.
40. Förster A, Kühne Y, Henle T. Studies on absorption and elimination of dietary Maillard reaction products. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1043:474-81.
41. Thorpe SR, Baynes JW. CML: a brief history. *Int Congr Ser*. 2002; 1245:91-9.
42. Uribarri J, Peppia M, Cai W, Goldberg T, Lu M, He C, *et al.* Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(3):728-31.
43. Cai W, He JC, Zhu L, Peppia M, Lu C, Uribarri J, *et al.* High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients. *Circulation*. 2004; 110(3):285-91.
44. Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Gotting C, *et al.* Benfotiamine prevents macro and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(9):2064-71.
45. Reddy VP, Beyaz A. Inhibitors of the Maillard reaction and AGE breakers as therapeutics for multiple diseases. *Drug Discov Today*. 2006; 11(13/14):646-54.
46. Ahmad MS, Ahmed N. Antiglycation properties of aged garlic extract: possible role in prevention of diabetic complications. *J Nutr*. 2006; 136(3 Suppl): S796-9.
47. Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1043: 440-51.
48. Babu PVA, Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Green tea impedes dyslipidemia, lipid peroxidation, protein glycation and ameliorates Ca²⁺-ATPase and Na⁺/K⁺-ATPase activity in the heart of streptozotocin-diabetic rats. *Chem Biol Interact*. 2006; 162(2):157-64.
49. Bousová I, Martin J, Jahodár R, Dusek J, Palicka V, Drsata J. Evaluation of *in vitro* effects of natural substances of plant origin using a model of protein glycoxidation. *J Pharm Biomed Anal*. 2005; 37(5): 957-62.
50. Higdon JV, Frei B. Tea catechins polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidants functions. *Crit Rev in Food Sci Nutr*. 2003; 43(1):89-143.

51. Lunceford N, Gugliucci A. *Ilex paraguayensis* extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. *Fitoterapia*. 2005; 76(5):419-27.
52. Pari L, Venkateswaran S. Effect of an aqueous extract of *Phaseolus vulgaris* on the properties of tail tendon collagen of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36(7):861-70.
53. Mustata GT, Rosca M, Biemel KM, Reihl O, Smith MA, Viswanathan A, *et al.* Paradoxical effects of green tea (*Camellia sinensis*) and antioxidant vitamins in diabetic rats. *Diabetes*. 2005; 54(2): 517-26.
54. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes*. 2003; 52 (8):2110-20.
55. McCarty MF. The low-AGE content of low-fat vegan diets could benefit diabetics - though concurrent taurine supplementation may be needed to minimize endogenous AGE production. *Med Hypotheses*. 2005; 64(2):394-8.
56. Hobart LJ, Seibel I, Yeargans GS, Seidler NW. Anti-crosslinking properties of carnosine: significance of histidine. *Life Sci*. 2004; 75(11):1379-89.
57. Bauchart C, Rémond D, Chambon C, Mirand PP, Savary-Auzeloux I, Reynès C, *et al.* Small peptides (<5 kDa) found in ready-to-eat beef meat. *Meat Sci*. 2006; 74(4):658-66.

Recebido em: 7/4/2006

Versão final reapresentada em: 14/5/2008

Aprovado em: 8/9/2008

ANEXO

CONTEÚDO DE PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA (AGES) EM ALIMENTOS*.

Alimento	AGES (U/g)*	Alimento	AGES (U/g)*
Alimentos gordurosos		Ovos	
Manteiga	264 873	Clara cozida/10min	442
Margarina (60% de óleo vegetal)	175 192	Clara cozida/12min	573
Maionese	94 000	Gema cozida/10min	12 134
Maionese <i>light</i>	22 011	Gema cozida/12min	18 616
Óleo de Oliva	120 000	Ovo frito com margarina	27 494
Carne bovina		Cereais e leguminosas	
Lingüiça (<i>frankfurter</i>) grelhada/5min	112 697	Pão italiano, miolo	225
Lingüiça (<i>frankfurter</i>) cozida/7min	74 850	Pão italiano, casca	366
<i>Roast beef</i> (rosbife)	60 708	Pão baguete	1 075
Hamburguer (<i>fast food</i>)	54 176	Pão baguete tostado	1 675
Almôndega cozida/1h	28 519	Barra de cereais com chocolate	5 068
Carne cozida/1h	22 305	Panqueca caseira	9 722
Carne suína		Cereal <i>corn flakes</i>	2 320
Bacon, microondas/3min	90 228	Biscoito de chocolate	16 837
Bife de lombo frito/7min	47 526	Granola	19 997
Frango		Sanduíche de queijo quente	43 327
Peito sem pele cru	7 686	Pizza (massa fina)	68 248
Peito sem pele cozido/1h	11 236	Feijão cozido/1h	2 983
Peito sem pele, microondas/5min	15 245	Macarrão cozido/12min	2 420
Peito sem pele grelhado/15min	58 281	Arroz branco cozido	316
Peito com pele assado/45min	60 203	Hortaliças	
Peito sem pele frito/8min	73 896	Cenoura em conserva	103
Peito (<i>nuggets</i> de frango)	86 271	Tomate cru	234
Peito com pele milanesa frito	99 617	Cebola crua	358
Frango parte escura grelhada por 1 hora	82 992	Milho enlatado	195
Peixe		Batata cozida/25min	174
Salmão cru	5 718	Batata assada/45min	2 180
Salmão empanado e grelhado/10min	14 973	Batata frita caseira	6 939
Peixe cozido/90min	7 606	Batata frita fast food	15 219
Truta assada/25min	21 383	Batata <i>chips</i>	28 818
Truta grelhada com soja/10min	51 133	Bebidas	
Queijos		Suco de laranja (natural)	3
Tofu	7 875	Suco de laranja (caixinha)	56
Cottage (1% de gordura)	14 532	Leite desnatado	5
Mussarela <i>light</i>	16 777	Leite integral	48
Cream cheese	118 843	Leite humano	52
Parmesão ralado	169 029	Leite fórmula infantil	4 861
Frutas		Suco de maçã natural	20
Banana	87	Café tradicional (infusão)	15
Maçã	127	Café com leite e açúcar	24
Abacate	15 772	Café instantâneo	53
		Refrigerante tipo cola <i>diet</i>	12
		Refrigerante tipo cola tradicional	65
		logurte de morango <i>diet</i>	40

* Adaptada de Goldberg *et al.*¹⁰

**AGES em U/g: unidade medida por imunoreatividade para carboximetilina (CML) por grama de alimento.