

A Geração de Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs) durante o preparo ou processamento de alimentos e seus efeitos nas complicações do Diabetes Mellitus

Luciene Oliveira Avelino
Adriana de Oliveira Christoff

Resumo:

O Diabetes Mellitus (DM) é caracterizado pela perda progressiva da secreção ou resistência à insulina e hiperglicemia frequente que podem levar às complicações crônicas com sérias consequências ao paciente. Além disso, outro fator que contribui às complicações crônicas do diabetes é o alto consumo de AGEs, produtos altamente reativos, provenientes principalmente de açúcares redutores e lipídeos. Esses produtos são amplamente utilizados na indústria alimentícia, mas também podem se formar em alimentos preparados em casa. Sendo assim, esta pesquisa tem como objetivo revisar algumas técnicas culinárias com intuito de diminuir a concentração endógena destes produtos e seus efeitos principalmente nas complicações crônicas do DM. Para tanto, foram analisados artigos disponíveis nas bases de dados Lilacs, Medline, Scielo de trabalhos originais e de revisão publicados de janeiro de 2001 a agosto de 2016 relacionados com o tema: AGEs no diabetes e formas de preparo que reduzem a sua formação. Listas quantitativas de AGEs foram organizadas visando classificar esses alimentos em sua melhor forma de preparo. Com a análise das revisões pode-se observar que os efeitos de uma dieta rica em AGEs estão associadas ao aumento circulatório de biomarcadores inflamatórios e fatores de risco para doenças crônicas. Em alimentos testados, métodos de preparo que utilizam temperaturas elevadas potencializam a formação de AGEs enquanto que os de cocção apresentaram conteúdos menores de AGEs dietéticos. Finalmente, mostra-se a importância de mais estudos em relação a determinação dos limites diários seguros para a ingestão dessas glicotoxinas para melhor monitoramento das complicações do paciente diabético.

Palavras-chave: AGEs; glicação avançada; estresse oxidativo; diabetes; N³-carboximetilamina; metilglioxal.

Introdução:

O Diabetes Mellitus (DM) pode ser classificado, entre outros tipos específicos, como Tipo 1 com destruição da célula-beta, geralmente levando a deficiência absoluta de insulina e do Tipo 2, caracterizada pela perda progressiva da secreção de insulina ou de resistência à insulina. Ambas ocorrem em adultos e crianças. O diabetes do Tipo 1, autoimune, é sempre tratada com insulina, medicamentos, planejamento alimentar e atividades físicas para ajudar a controlar o nível de glicose no sangue. Acomete entre 5 e 10% do total de pessoas com diabetes sendo a influência genética o principal fator de risco para esse tipo. Embora de etiologia desconhecida, o diabetes tipo 2 acomete cerca de 90-95% dos casos e engloba indivíduos que tem resistência relativa a ação da insulina e a obesidade na região abdominal é muito comum nesses pacientes. (ADA, 2016; SBD, 2016).

Nos dois tipos de diabetes o estado hiperglicêmico é comum e pode ser considerado o principal fator iniciador de danos nas células endoteliais, capilares da retina, células mesangiais no glomérulo renal, neurônios e células de schwann nos nervos periféricos. Essas células estão mais vulneráveis ao surgimento das complicações crônicas do diabetes, pois, não possuem um sistema de transporte de glicose eficiente intra-extra celular permanecendo constantemente com sua concentração de glicose interna elevada (Brownlee,2005; Barbosa,2008; Foss-Freitas,2003).

Essa relação entre hiperglicemia e dano celular envolve quatro mecanismos intracelulares onde um deles resulta no aumento da formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) do inglês *Advanced Glycation End Products* (Brownlee,2005; Barbosa,2008; Olmos,2012).

Além do processo hiperglicêmico, outra forma de aumentar a concentração endógena desses compostos é através da alimentação. Os AGEs estão presentes principalmente nos alimentos de origem animal crus e, dependendo da sua forma de preparo, podem ao final do processo de fritar, assar ou grelhar apresentar de 10 a 100 vezes mais AGEs em sua composição. Importante destacar que os métodos de preparo que utilizam temperaturas elevadas, acima de 170⁰C, por curto período de tempo, potencializam

a formação de AGEs enquanto que os métodos de cocção com temperaturas mais brandas em tempos mais longos apresentaram, em testes, conteúdos menores em AGEs dietéticos (Goldberg, 2004; Uribarri, 2010; Clarke, 2016).

A maioria desses métodos de preparo utiliza o fenômeno de escurecimento não enzimático, mais conhecido por reação de Maillard, caracterizado pela a formação de cor marrom, denominada melanoidinas para conferir odor e sabor característicos aos alimentos. Em 1981, Monnier e Cerami, demonstraram que esta reação de Maillard também gera uma variedade de compostos de glicação e peroxidação, os AGEs, em sistemas biológicos, causando estresse oxidativo alterações metabólicas do envelhecimento, doenças crônicas degenerativas além do diabetes, mal de Alzheimer, insuficiência renal e aterosclerose (Olmos, 2009; Barbosa, 2016).

Evidências dos efeitos de uma dieta rica em AGEs são associadas ao aumento circulatório de biomarcadores inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); interleucina-6 (IL-6); proteína C-reativa (PCR) de estresse oxidativo o (8-isopropano) e fatores de risco para doenças crônicas como fator de resistência à insulina, molécula de adesão celular (VCAM1) e intracelular (IVCAM1) e ainda níveis circulatórios de (CML) carboximetil-lisina, um dos tipos mais comuns de AGEs encontrado em alimentos (Clarke, 2016).

Sabendo-se que os AGEs contribuem para o aumento do estresse oxidativo e a inflamação no organismo e por estar muito presente nas dietas modernas que sofrem em grande parte tratamento térmico faz se necessário introduzir abordagens práticas para reduzir o seu consumo na vida diária dos diabéticos. Pesquisas publicadas com técnicas de preparo que inibem a formação de AGEs dos alimentos e o uso de agentes inibidores e antioxidantes na alimentação podem ser estratégias de defesa importantes contra o acúmulo dessas glicotoxinas afim de evitar o desenvolvimento e ou progressão das doenças degenerativas, em especial o diabetes (Uribarri, 2010; Barbosa, 2016). Desta forma o presente trabalho tem pode objetivo realizar uma revisão de literatura sobre formas de preparo de alimentos capazes de contribuir para a redução da concentração de AGEs e, desta maneira, reduzir as complicações crônicas no diabetes.

Método:

O presente estudo foi realizado através de revisão de literatura do tipo qualitativa. As bases de dados utilizadas foram Lilacs, Medline e Scielo. Foram selecionados trabalhos originais e de revisão publicados de janeiro de 2001 a agosto de 2016 relacionados com o tema: AGEs no diabetes em suas complicações e formas de preparo que reduzem a formação de AGEs presentes nos alimentos, na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Foram utilizados como critérios de exclusão os artigos que não vincularam AGEs com as complicações no diabetes e os que apresentaram somente resultados em modelos animais. Para tal, os descritores utilizados foram: AGEs, advanced glycation, oxidative stress, diabetes, N³-carboximetilisina; metilglioxal, bem como a combinação dessas palavras. Com a finalidade de orientar profissionais da saúde e os pacientes, foi organizada uma lista quantitativa de AGEs, a qual classifica os alimentos de acordo com sua melhor forma de preparo.

Revisão Bibliográfica

Através da revisão bibliográfica, foram encontrados 3.672 artigos originais e de revisão. Destes, foram selecionados apenas os que relacionaram AGEs ao diabetes e os que apresentavam quantidades de AGEs presentes nos alimentos restando apenas 25 artigos.

Processo hiperglicêmico e dano celular

A relação entre a hiperglicemia e o desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes envolvem três mecanismos intracelulares além da via de formação de AGEs: 1) a via polioliol, 2) a ativação da proteína quinase C (PKC), 3) a via de hexosamina (Brownlee, 2005; Barbosa, 2008; Olmos, 2012).

A via polioliol quando ativada diminui a capacidade na célula de reduzir aldeídos tóxicos aumentando a suscetibilidade intracelular ao estresse oxidativo. Na Via PKC ativada por hiperglicemia intracelular ocorre uma variedade de efeitos sobre a expressão gênica, alteração na expressão de fatores de crescimento, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator transformante de crescimento beta (TGF- β). Estas

alterações resultam em vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e comprometimento de fluxo sanguíneo que podem resultar em edema, hipóxia e estímulo para neovascularização. A Via hexosamina resulta em alterações patológicas na expressão gênica e ativação do fator de crescimento TGF- β envolvido na vasculopatia diabética. Sabe-se que em indivíduos diabéticos do tipo 2, as modificações de proteínas de células endoteliais por via hexosamina é significativamente aumentada (Federici, 2002; Corrêa-Giannella, 2008).

Via de formação de AGEs

A via de formação de AGEs, representada na Figura 1, inicia-se a partir da condensação de um grupamento amino, proveniente de aminoácidos, peptídeos, aminofosfolipídeos ou proteínas com um grupamento carbonílico, presente em açúcares redutores, produtos da oxidação de lipídeos, aminoácidos ou ácido ascórbico. Essa condensação dá origem aos AGEs através de três estágios não enzimáticos: no início formam-se compostos como a base de Schiff formada a partir da condensação desses dois grupamentos, carbonila de um açúcar redutor como a glicose e amina de um aminoácido, como exemplo, a lisina. Em seguida, a base de Schiff sofre rearranjos, mais estáveis, formando os produtos de Amadori, que podem ainda reagir e gerar compostos α -dicarbonílicos altamente reativos considerados os principais precursores de AGEs. Estes por sua vez, compartilham de natureza eletrofílica e são considerados reações de condensação entre reagentes nucleofílicos e eletrofílicos formando adutos covalentes. Outros exemplos de produtos de Amadori são a hemoglobina glicada (HbA1c) e a frutossamina. Nos outros estágios, dois e três, os quais são muito mais reativos, os produtos de Amadori, que possuem grupamentos carbonila se condensam com grupos amina primários acessíveis dando origem a forma irreversível de compostos insolúveis, os AGEs. Estes se acumulam no organismo e vão afetar estruturas celulares e as suas funções promovendo alterações na composição da matriz extracelular nos vasos e nos glomérulos e na expressão de fatores de crescimento por macrófagos e células endoteliais vasculares além de células mesangiais renais. A concentração de glicose e proteína, a meia vida da

proteína e a sua reatividade com os grupamentos amino é que vão regular os níveis dos produtos glicosilados in vivo. (Corrêa-Giannella, 2008; Bem, 2006; Barbosa, 2016).

Desde a formação da base de Schiff (figura 1) um conjugado de glicose e proteína, até a formação do produto Amadori, um agrupamento mais estável que pode ser formado em questão de horas, duas situações podem ocorrer. Se a hiperglicemia normaliza, o produto Amadori se desglicosila sem causar nenhum dano, dependendo da molécula. Se a glicemia não normaliza, a glicose se transforma em radicais livres violentamente oxidantes (Olmos 2009).

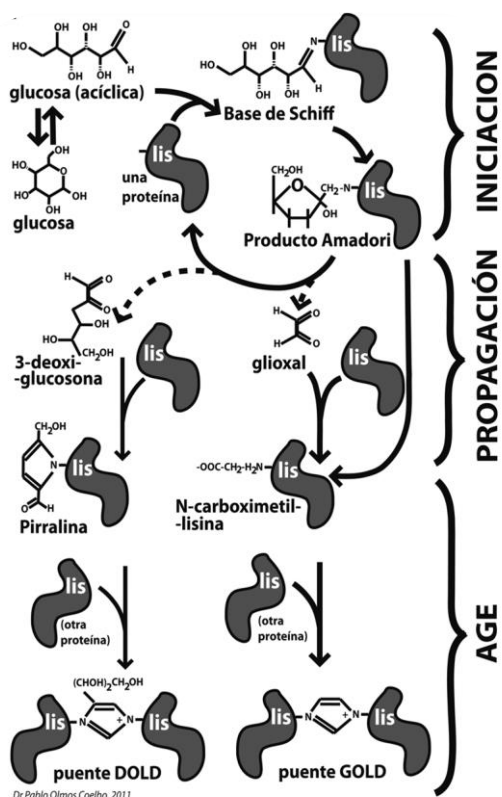
Os danos celulares causados pelos AGEs passam por três mecanismos, aos quais: ligação a macromoléculas, interação com receptores específicos e acúmulo intracelular. Todos estes mecanismos diferentes refletem um processo único induzido por hiperglicemia e tem efeito na superprodução de superóxido mitocondrial pela cadeia transportadora de elétrons. Estas células apresentam um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em células alvo de complicações diabéticas microvasculares (Brownlee, 2005; Lapolla, 2004).

Interessante saber que no processo natural do envelhecimento humano há formação fisiológica de AGEs onde alguns mecanismos contribuem para o acúmulo de proteínas glicosiladas tais como a fragmentação da base de Schiff, a degradação da frutossamina, a formação de compostos intermediários glicolíticos e da peroxidação lipídica e por isso, o total de AGEs nas proteínas corporais aumenta com a idade, por estresse oxidativo, mesmo na ausência de estados hiperglicêmicos. Em indivíduos normoglicêmicos, cerca de 2% das proteínas corporais, em média, possuem modificações por AGEs. Em indivíduos diabéticos esse número pode chegar a 6% em média (Uribarri, 2015; Barbosa, 2016).

É importante ressaltar que os AGEs são significativamente aumentado em pacientes diabéticos e na dislipidemia, muitas vezes ignorada como uma força patogênica nas complicações diabéticas. No entanto, as reações de peroxidação lipídica também podem formar uma classe de adutos covalentes gerados através de espécies carbonílicas reativas e

fosfolípídeos oxidados capazes de reagir com proteínas formando as bases de Schiff, como ocorre na oxidação da glicose (Stitt, 2010, Barbosa, 2016).

Figura 1: Las moléculas de proteína, representadas por las figuras grises en forma de gusano, pueden glicosilarse en los residuos épsilon-ámico del aminoácido lisina. Con el tiempo, la proteína glicosilada puede llegar a tomar la forma de al menos seis tipos de “productos de glicosilación avanzada, también llamados ‘AGE’, por sus siglas en inglés. Dos de los AGE se ven aquí (puente dold y puente Gold). *Ref. OLMOS, Pablo 2012.*



Alguns tipos de AGEs

Entre os AGEs mais estudados estão a N^ε-carboximetilisina (CML) e os produtos derivados do metilglioxal (MG). Ambos podem ser formados tanto por açúcares oxidados quanto por lipídeos oxidados (figura 2). São compostos dicarbonílicos precursores intermediários da autoxidação da glicose formados a partir da decomposição de produtos de Amadori a um α -oxoaldeído

ou a um 3-deoxiglucosona. O metilglioxal, um potente agente eletrofílico modificador de proteínas e DNA está associado a formação inicial da base de Schiff e grupos amino e sulfidril de aminoácidos como lisina, arginina e cisteína e posteriormente na formação de

AGEs. Entre os efeitos lesivos do metilglioxal estão: mutagenicidade, por ser capaz de reagir com DNA e RNA, citotoxicidade em culturas de linfócitos humanos, alteração da eletrofisiologia de células-beta do pâncreas induzindo o inchamento celular e à apoptose. Em indivíduos normais, a concentração plasmática de metilglioxal pode chegar a 500nM enquanto que em pacientes diabéticos do tipo 1 esse número pode ser elevado de 5 a 6 vezes mais e em pacientes diabéticos tipo 2 esse número pode ser 2 a 3 vezes maior (Uribarri,2010; Sartori,2010; Barbosa, 2016).

Já a N^ε-carboximetilisina (CML), é gerada a partir do glioxal (GO). É o mais abundantemente AGE encontrado no corpo humano em tecidos e na circulação sanguínea, podem se acumular em tecidos de renovação lenta, como o cristalino das lentes oculares e no tecido conectivo e apresentam alta capacidade de promover estresse oxidativo e inflamação, comumente observados em indivíduos diabéticos (Barbosa, 2016; Hull, 2011).

A CML e o MG são também encontrados em alimentos de origem animal que são ricos em gordura e proteína, alimentos farináceos altamente processados além de bebidas industrializadas à base de xarope de frutose. Em condições fisiológicas, os metabólitos da frutose chegam a ser 200 vezes mais reativos que a glicose no processo de glicação endógena dos alimentos (Uribarri, 2010; Barbosa, 2016).

Na presença de hiperglicemia por anos, a união de Produtos de Amadori, a pirralina e a N-carboximetil-lisina a outra proteína, formam pontes denominadas pontes de DOLD (dímero de 3-desoxiglicosona-lisina) e pontes de GOLD (dímero de lisina-glioxal), compostos altamente reativos, capazes de alterar irreversivelmente as estruturas terciárias e quaternárias das proteínas representadas na figura 2 (Olmos, 2009).

Figura 2:

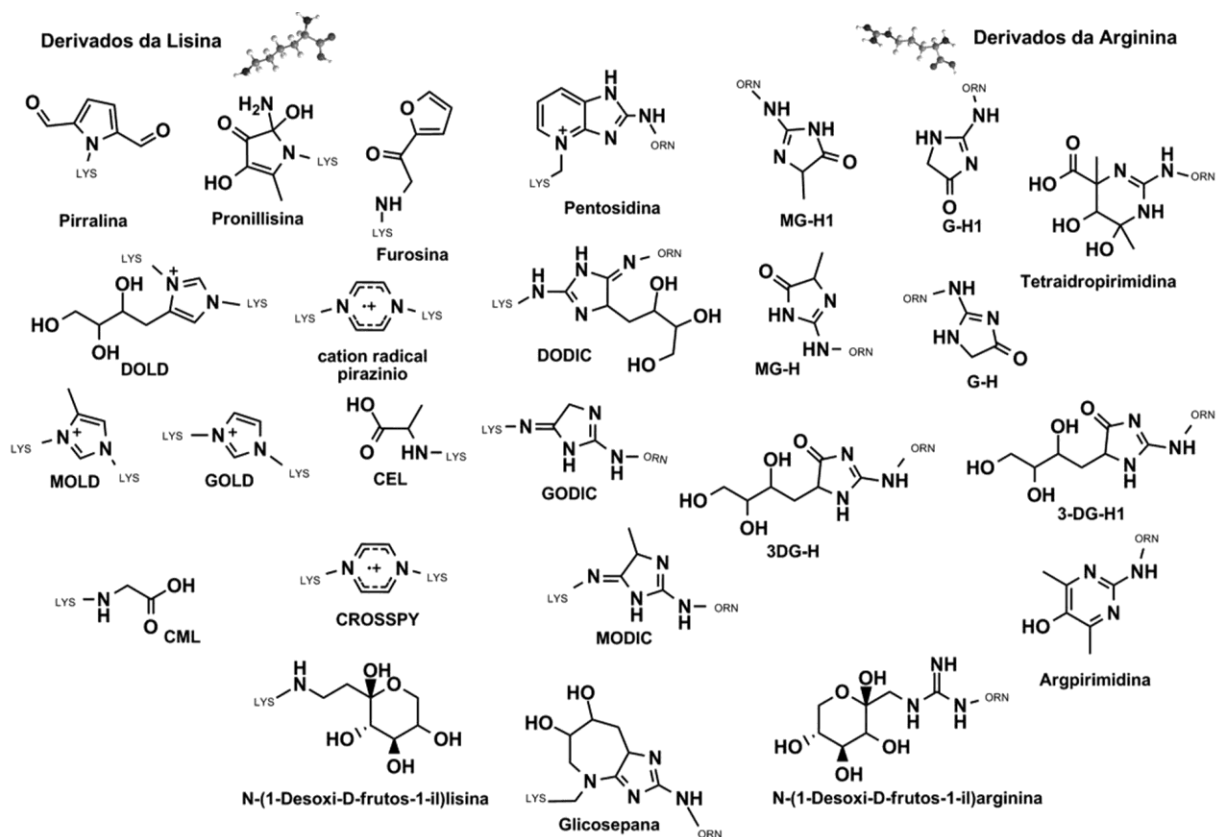


Figura 2: Estruturas de produtos finais de glicação avançada (AGEs) derivados dos aminoácidos lisina (LYS), arginina (ORN ~ resíduo ornitina), ou ambos. Os produtos intermediários iniciais de formação de AGE são mostrados na área elíptica meio em conjunto com a estrutura de açúcares redutores comuns e os seus produtos de degradação e de fragmentação. CEL: Nε-carboxietil lisina, CML: Nε-carboximetil lisina, CROSSPY: radical cátion 1,4-bis(5-amino-5-car-boxi-1-pentil)pirazino, DODIC: produto da condensação cruzada entre lisina, arginina e 3-desoxiglicosona, DOLD: dímero de 3-desoxiglicosona-lisina, G-H1: hidroimidazolona derivada de glicoxal, GODIC: produto da condensação cruzada entre lisina-arginina e glicoxal, GOLD: dímero de lisina-glicoxal, MG: metilglicoxal, MG-H1: hidroimidazolona derivada de metilglicoxal, MODIC: produto da

condensação cruzada entre lisina-arginina e metilglioxal, MOLD: dímero de lisina-metilglioxal. *Ref. BARBOSA, Júnia; 2016.*

Complicações crônicas microvasculares do DM e os AGEs

Retinopatia e AGEs

A homeostase da glicose na retina desempenha um papel importante na saúde e doença desse tecido visto ser altamente metabólica em glicose e oxigênio. Em pessoas com diabetes, o descontrole glicêmico conduz a anomalias bioquímicas nas células e tecidos levando a complicação microvascular mais comum nesta doença, a retinopatia diabética (RD) (Fong, 2004).

Na iniciação e na progressão da RD, os AGEs e a hiperglicemia têm uma ampla gama de efeitos deletérios. Em tempos de exposição mais longos, estes substratos lipídicos podem afetar células da retina, induzir efeitos tóxicos primeiramente sobre os pericitos, células alimentadoras que normalmente rodeiam os capilares retiniais, e posteriormente a parede capilar, cuja membrana basal está glicosilada aumentando sua permeabilidade, permitindo a saída de plasma rico em lipoproteínas denominadas exsudados céreos. Em seguida podem evoluir para microhemorragias e microaneurismas (Olmos, 2009).

Assim, ao longo do tempo, durante a progressão do diabetes, a taxa de formação de produtos glicosilados excedentes pode resultar em acúmulo de adutos em macromoléculas de longa vida. Estudos clínicos mostraram que os níveis de AGEs no soro, pele e da córnea se correlacionam com o aparecimento ou grau da retinopatia diabética onde o metilglioxal se associa como o principal agente causador, capaz de degradar proteínas do cristalino da retina em humanos (Sartori, 2010).

Nefropatia e AGEs

Caracterizada por albumina persistente, agravamento da proteinúria, hipertensão arterial e insuficiência renal progressiva, a nefropatia diabética (ND) é a principal causa de doença renal terminal em países desenvolvidos. A ND resulta de um aumento progressivo da matriz extracelular do mesângio glomerular e um espessamento das membranas basais

glomerulares com hiperfiltração ocasionando hipertrofia dos rins levando a insuficiência renal completa (Vlassara, 2002; Barbosa, 2008).

Desta forma, nos diabéticos marcados por hiperglicemia constante, na célula mesangial uma parte significativa do metabolismo da glicose se desvia pela síntese *de novo* do diacilglicerol (DG), que como sabe-se é um conhecido ativador da proteína quinase C (PKC). No núcleo destas células, a PKC estimula a expressão dos genes de proteínas da matriz mesangial e também do fator de transcrição genica (FTG- β) que ativam as proteínas reguladoras (p21 e p27), as que detém o ciclo reprodutivo da célula mesangial duplicando várias vezes seu volume citoplasmático, em preparação para mitose que não ocorre. Assim acontece a hipertrofia celular e acumulação da matriz mesangial que não termina estrangulando os capilares glomerulares e levando a insuficiência renal (Olmos 2009).

Os primeiros dez anos do início das manifestações clínicas do diabetes são acompanhados por várias alterações morfológicas e bioquímicas nos rins incluindo a acumulação de AGEs. Estudos histoquímicos em ratos indicaram que os peptídeos AGEs podem ser reabsorvidos pelas células tubulares renais proximais podendo levar à esclerose glomerular, independente da disfunção generalizada do diabetes (Vlassara, 2002; Barbosa, 2008).

Efeitos citotóxicos associados ao metilglioxal também aparecem na nefropatia diabética. Em células mesangiais glomerulares foi relatada morte celular induzida por metilglioxal através da via de ativação do mitógeno p-38 e da proteína *heat-shock* 27 e por estresse oxidativo (Sartori, 2010).

Neuropatia e AGEs

Neuropatia Periférica

A neuropatia diabética (ND) é a complicação mais frequente tanto no diabetes do tipo 1 quanto no diabetes do tipo 2 com manifestações principalmente nas extremidades inferiores. Na hiperglicemia, a glicose que entra no axônio e na célula de Schwann causa hiperosmolaridade e edema. Esse aumento no metabolismo glicídico, ativa a proteína quinase-C (PKC) que induz a produção dos mediadores TGF- β 1 (*transforming-growth*

fator beta 1) e NF- κ B (*Nuclear Factor Kappa beta*) estimulantes de inflamação e fibrose. Como visto anteriormente, os AGEs se acumulam mais intensamente em pessoas diabéticas descompensadas, mas especificamente nas proteínas de longa vida, como no cristalino do olho e no colágeno das membranas basais e no caso da neuropatia, também no componente proteico da mielina e no sistema nervoso periférico causando as manifestações clínicas da doença como dores intensas e perda da sensibilidade podendo levar às amputações dos membros inferiores (Olmos 2012).

Em especial, Olmos *et al.* em 2012 demonstrou que a insulina estimula fatores de crescimento neural (NGF) interagindo com dois tipos de receptores nos neurônios Trk-A e P75-NTR, regulando seu crescimento, desenvolvimento e reparação do sistema nervoso periférico. Portanto, já há sinais de neuropatia periférica, no momento que há diminuição da produção de insulina, antes de se desencadear o processo hiperglicêmico.

Neuropatia Autonômica

Em contraste com a doença microvascular diabética, a hiperglicemia não é o principal determinante da doença macrovascular. Uma grande parte do risco de doença cardiovascular (DCV) é devido à resistência à insulina, pois representa um aumento do fluxo de ácidos graxos livres a partir de adipócitos em células arteriais resultando num aumento do fluxo de oxidação pelas mitocôndrias. Este aumento oxidativo causa superprodução de ROS pelo mesmo mecanismo descrito pelo processo hiperglicêmico, ativando da mesma forma as quatro vias prejudiciais e seus efeitos danosos (Brownlee, 2005; Amorim, 2013).

Alimentação e AGEs:

No momento não há recomendações em torno do consumo de alimentos ricos em AGEs, no entanto, uma estimativa realizada com base em inquéritos alimentares em adultos norte-americanos, alcançaram uma média de 20.000 U/AGE/dia quando a dieta era rica em alimentos termicamente processados, grelhados e fritos e concentrados em açúcares. Por outro lado, uma dieta a base de alimentos de origem vegetal ou a base de carnes preparadas

com color úmido, essas pessoas poderiam estar consumindo metade dessa ingestão diária visto nesse estudo de coorte (Clarke, 2016; Barbosa, 2016; Uribarri, 2010).

O organismo possui sistemas de defesa antioxidantes altamente eficientes que incluem moléculas degradadoras de ROS (ROS *scavengers*) como os macrófagos que endocitam AGEs e liberam na circulação AGEs-peptídios solúveis e de baixo peso molecular para serem excretados pela urina. Além dos macrófagos o ácido úrico, α -tocoferol, moléculas que contém sulfidril, enzimas como a catalase, glutathione peroxidase (GPx) e superóxido redutase reduzem o acúmulo de AGEs no organismo. Assim a eficiência desse sistema depende da *clearance* renal (Reis, 2008; Barbosa, 2016).

Outro aspecto importante é a presença de compostos com propriedades antiglicação ou antioxidantes tais como a piridoxina, alilcisteína (componente do alho), compostos fenólicos, vitaminas C e E, tiamina, taurina e carnosina que podem ser inseridos numa alimentação preventiva aos AGEs (Reis, 2008; Barbosa, 2008; Olmos, 2012).

Outros fatores, além do consumo de alimentos ricos em glicotoxinas e o processo hiperglicêmico vão interferir na concentração endógena desses produtos. A insuficiência renal compromete a taxa de excreção dos adutos de glicação e a cirrose hepática o catabolismo fisiológico de albumina. Estes podem ser exemplos de condições metabólicas que contribuem para o aumento de AGEs circulatórios (Barbosa, 2016).

Nos últimos anos, a restrição dietética de AGEs tem emergido como uma nova recomendação tanto para pacientes diabéticos como para população em geral, enquanto que amostras de alimentos estão sendo constantemente analisadas e documentadas procurando estudar seus efeitos deletérios a saúde (Uribarri, 2010).

Revisões sistemáticas internacionais de literatura vêm associando positivamente os AGEs às complicações diabéticas. Em vários trabalhos ficou evidente a capacidade destes compostos de se modificar promovendo radicais livres e estresse oxidativo.

Goldberg *et al.* (2004) avaliaram o conteúdo de 250 alimentos de consumo habitual na população norte americana e determinaram os conteúdos de CML e MG por porção. Verificaram que os alimentos que mais apresentaram AGEs em sua composição eram os alimentos cárneos e queijos gordurosos que alimentos como cereais, leguminosas o que

sugere a grande influência das reações de oxidação lipídica dos alimentos além de apresentar o vinagre e o limão como agentes inibidores desse processo.

Em 2010, Sartori e Bechara correlaciona o metilglioxal às principais complicações crônicas do DM além de ser capaz de reagir com DNA e RNA e por isso poderia ser considerado um agente mutagênico para as células.

Em estudo mais recente Clarke *et al.* (2016) sugeriu que uma dieta rica em produtos industrializados como leites tratados termicamente e cereais ultra processados aumenta os níveis circulantes de AGEs em indivíduos saudáveis e em indivíduos com doenças crônicas. Nesse mesmo ano, Barbosa *et al.* avaliou os métodos de quantificação de AGEs nos alimentos descrevendo as vantagens e desvantagens dos principais métodos existentes e concluiu que ainda não há um método confiável que possibilite a mensuração de estruturas nos fluidos ou tecidos corporais e nos alimentos, de maneira sensível, específica, rápida e não muito dispendiosa.

Com base nos resultados dos estudos, o calor seco promove a formação de novos AGEs principalmente nos produtos cárneos durante o cozimento enquanto que o seu preparo em temperaturas mais baixas por tempos mais longos reduzem a geração de novos AGEs. A tabela 1, anexa, classifica em ordem crescente os valores de AGEs dos alimentos conforme sua forma de preparo.

Através da análise dos artigos que apresentaram tabelas com valores de AGEs para os alimentos, verificou-se que para alguns alimentos houve divergências entre os valores nas porções. Por essa razão foram calculadas as médias dos valores e o desvio padrão de cada valor.

Considerações Finais

As formas de preparo dos alimentos influenciam na geração dos AGEs e são padrões importantes além do conhecimento do valor nutricional. Através de técnicas de preparo simples é possível reduzir a geração de AGEs e contribuir para a redução das complicações do diabetes. É de fundamental importância que mais estudos sejam realizados, principalmente no que tange o desenvolvimento de métodos laboratoriais que

possam quantificar os AGEs tanto nos alimentos quanto os seus níveis plasmáticos. Ainda existem evidências da possibilidade de fármacos que sejam capazes de inibir a ação dos AGEs no organismo como também a determinação dos limites diários seguros para a ingestão dessas glicotóxicas não esquecendo, acima de tudo, do controle glicêmico e do acompanhamento multidisciplinar para melhor monitoramento das complicações do paciente diabético.

Referências:

ADA. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care** 2016; v39 (Suppl.1):S13–S22 | DOI: 10.2337/dc16-S005.

AMORIM, Natasha Ohana Bastos; LISBOA, Hugo Roberto Kurtz; SIQUEIRA, Luciano de Oliveira. Glicação não enzimática de proteínas na gênese da nefropatia diabética. **Revista HCPA**. vol.33(2):p135-141. Passo Fundo, RS, Brasil; 2013.

BARBOSA, Júnia H. P.; OLIVEIRA, Suzana L.; SEARA, Luci Tojal. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo: v52, n.6, p. 940-950, 2008.

BARBOSA, Júnia H. Porto; SOUZA, Isis T.; SANTANA, Antônio E. G. e GOULART, Marília O. F. A determinação dos produtos avançados de glicação (AGEs) e de lipoxidação (ALEs) em alimentos e em sistemas biológicos: avanços, desafios e perspectivas. Universidade Federal de Alagoas, 57072-970 Maceió – AL, Brasil. **Quim. Nova**, Vol. XY, No. 00, 1-13, 2016.

BARONE, Bianca; RODACKI, Melaine; CENCI, Maria Claudia Peixoto; ZAJDNVERG, Lenita; MILECH, Adolpho; OLIVIERA, José Egidio P. Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. **Arq Bras Endocrinol Metab**; vol.51/9:p.1434-1447. 2007.

BEM, A. F. & KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **J Bras Patol Med Lab**; v42 n.3 p.185-191, 2006.

BROWNLEE, M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism; **American Diabetes Association**; 54(6):1615-25, 2005.

CLARKE, Rachel E.; DORDEVIC, Aimee L.; TAN, Sih Min; RYAN, Lisa and COUGHLAN, Melinda T. Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for

Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. **Rev. Nutrients** 8(3), 125; Basel, Switzerland, 2016.

CORRÊA-Giannella, Maria Lúcia, VIEIRA, Suzana Maria. A predisposição genética para o desenvolvimento da microangiopatia no DM1. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2008;52(2):375-386.

FONG, Donald S.; AIELLO, Lloyd p.; FERRIS, Frederick; KLEIN, Ronald. Diabetic Retinopathy.

Diabetes Care, vol.27, n.10; 2004.

FOSS Freitas, Maria C.; FOSS C. Milton. Cetoacidose Diabética e Estado Hiperglicêmico Hiperosmolar. **Rev. fmrp/USP** 2003; v36 n2/4c.5.

FEDERICI, M; MENGHINI, R; MAURIELLO, A; HRIBAL, ML; FERRELLI, F; LAURO, D *et al.* Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. **Circulation**; 106:466–472, 2002.

GOLDBERG, T; CAI, W; PEPPA, M; DARDAINE, V; BALIGA, BS; URIBARRI, J. *et al.* Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. **J Am Diet Assoc**; 104(8):1287-91, 2004.

HULL, George L.J.; WOODSIDE, Jayne V.; CUSKELLY, Jennifer M.; AMES, 131. **Elsevier**. Vol. 131 p.170–174; 2011.

LAPOLLA, Annunziata; FEDELE, Domenico; REITANO, Rachele; ARICÒ, Nadia Concetta; SERAGLIA, Roberta; TRALDI, Pietro, *et al.* Enzymatic digestion and mass spectrometry in the study of advanced glycation and products/peptides. **J Am Mass Spectrom**; v.15, p.496-509; 2004.

MARINI, Mario Roberto Ramos. Actualización en el manejo de la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglicémico en adultos. **Rev. Med Hondur**, vol.79, n.2; 2011.

OLMOS, Pablo; ARAYA-Del-Pino, Andrea; GONZÁLEZ, Cristián; LASO, Pablo; IRRIBARRA, Verónica; RUBIO, Lorena. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. **Rev Méd Chile**; 137: 1375-1384; 2009.

OLMOS, Pablo R.; NIKLITSCHKEK, Sergio; OLMOS, Roberto I.; FAÚNDEZ, Jorge I.; QUEZADA, Thomas A.; BOZINOVIC, Milan A. *et al.* Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. **Rev. méd. Chile**, Santiago; v140, n. 12, p1593-1605; 2012.

REIS, Janice Sepúlveda; VELOSO, Clara Araújo; MATTOS, Rafael Teixeira; PURISH, Saulo; NOGUEIRA-Machado, José Augusto. Estresse oxidativo: revisão da sinalização

metabólica no diabetes tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 7, p. 1096-1105, 2008.

SARTORI, Adriano & BECHARA, Etelvino José Henriques. Metilglioxal: uma toxina endógena? **Quimica Nova**, SP vol.33, No.10,2193-2201, 2010.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes** 2015/2016.

URIBARRI, Jaime; WOODRUFF, Sandra; GOODMAN, Susan; CAI, Weijing; CHEN, Xue; PYZIK, Renata *et al.* Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 110, p.911-916 e 12,

URIBARRI, Jaime; CASTILLO, María Dolores del; MAZA, María Pía de la; FILIP, Rosana; GUGLIUCCI, Alejandro; LUEVANO-Contreras, Claudia *et al.* Dietary Advanced Glycation End Products and Their Role in Health and Disease. **American Society for Nutrition**. v.6p.461-173; 2015.

VLASSARA, H & PALACE, M.R. Diabetes and advanced glycation end products. **Journal of Internal Medicine**; v.251:p.87/101; 2002.