SEVEN
publicações acadêmicas

PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA (AGEs) E AS COMPLICAÇÕES TARDIAS NO DIABETES

https://doi.org/10.56238/sevened2025.013-005

Rafael Alves de Oliveira
http://lattes.cnpq.br/0952211920930078
Graduando de Medicina da Universidade Brasil

Larissa Cristina Bento
http://lattes.cnpq.br/0298844365145784
Graduanda de Medicina da Universidade Brasil

Julio de Almeida Cury Uetsuki
http://lattes.cnpq.br/1493867740177293
Graduando de Medicina da Universidade Brasil

Alba Regina de Abreu Lima
http://lattes.cnpq.br/0802737766517359
Docente Faculdade de Medicina FAMERP

Jessica Gisleine de Oliveira
http://lattes.cnpq.br/8901490678564304
Docente de Medicina Universidade Brasil e Centro Universitário Santa Fé do Sul

Uderlei Doniseti Silveira Covizzi
http://lattes.cnpq.br/3432578311647024
Docente Universidade Brasil, Centro Universitário de Votuporanga, Centro Universitário do Norte de São Paulo UNORTE

RESUMO

A condição fisiopatológica de hiperglicemia encontrada nos pacientes diabéticos promove significativas alterações no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios. O aumento significativo na disponibilidade de glicose no meio intracelular afeta diretamente a metabolização da glicose, desviando alguns de seus intermediários para rotas alternativas, gerando níveis elevados de produtos finais que normalmente são produzidos em pequenas quantidades durante o metabolismo normal. O maior impacto de ação como resposta do organismo à hiperglicemia é a produção de uma classe de moléculas heterogêneas conhecidos como produtos finais de glicação avançada (AGEs). A hiperglicemia persistente tem como consequência a glicação não enzimática progressiva dos componentes intra e extracelulares como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, os AGEs, com um papel central nas complicações tardias encontradas no diabetes. Por estarem localizados na interface entre o sangue e os tecidos, o endotélio apresenta importante papel na manutenção da fisiologia sistêmica, sendo extremamente susceptível estímulos patogênicos que levam a senescência celular. As células do endotélio são secretoras de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo com várias patologias cardiovasculares e metabólicas, principalmente que envolvem as células capilares da retina, células de Schwann nos nervos periféricos, glomérulo renal e neurônios. O acúmulo de AGEs nas células causam glicação anormal das proteínas, levando ao seu dobramento incorreto e agregação anormal, além de aumentar o estresse oxidativo e eventos pró-inflamatório. Esses eventos induzem a complicações

crônicas na micro e microcirculação, resultando em danos progressivos ao endotélio e estão associados a oclusão capilar, isquemia e falência dos órgãos.

Palavras-chave: Diabetes. Glicação de biomoléculas. Radicais livres. Angiopatia diabética.

1 INTRODUÇÃO

A ocorrência de diabetes na sociedade contemporânea é considerada uma das principais ameaças à saúde humana, impactando significativamente a qualidade de vida e a longevidade das pessoas. O *diabetes mellitus* constitui um grupo heterogêneo de doenças que têm como denominador comum a hiperglicemia decorrente da resistência à ação da insulina, secreção insuficiente deste hormônio, ou ambos. É também associado a distúrbios do metabolismo lipídico e proteico. É um distúrbio prevalente, acometendo cerca de 7% da população brasileira (≅15,1 milhões de pessoas) (Fráguas *et al.*, 2009). Tal incidência, excessivamente alta, evidencia a importância clínica e relevância da enfermidade na sociedade contemporânea.

Essa é a principal doença associada ao metabolismo da glicose, que se divide em dois tipos: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A DM1 é uma doença autoimune de elevada morbilidade, sendo caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina (Lucier, Mathias, 2025). A DM2 é uma síndrome heterogênea que tem como origem os defeitos da secreção e ação da insulina, onde fatores ambientais e genéticos estão envolvidos nesse tipo de doença (Demir, *et al*. 2021).

2 METABOLISMO ALTERNATIVO NA HIPERGLICEMIA

A hiperglicemia é a condição fisiopatológica na qual os níveis de açúcar no sangue se encontram acima da normalidade e, na maior parte dos casos, está diretamente associada a todos os subtipos de diabetes. A priori, o que pode parecer inofensivo, se torna altamente prejudicial conforme a progressão da doença, visto que suas complicações resultam em danos severos nas funções metabólicas e hormonais, culminando no desarranjo do metabolismo proteico, lipídico e enzimático do organismo (Sanches, et al. 2023).

O diabetes vem se tornando uma das maiores preocupações das autoridades em saúde, devido às complicações vasculares que causa e, principalmente, pelos danos celulares e teciduais que são consequências da doença. Além disso, o fator que possui maior impacto de ação como resposta do organismo à hiperglicemia é o desvio das rotas metabólicas convencionais para as rotas alternativas que geram uma classe de moléculas heterogênea, os produtos finais de glicação avançada (AGEs), (Vlassara, Uribarri, 2014).

2.1 FORMAÇÃO DOS AGES

Os AGEs são produtos que tem sua ocorrência natural no organismo, porém em proporções ínfimas, afetando, de acordo com Barbosa et al. (2008), moléculas que possuem meia-vida longa como o colágeno por exemplo, exercendo sua ação no processo do envelhecimento natural. Todavia, em

condições hiperglicêmicas, as concentrações séricas de AGEs em indivíduos diabéticos são significativamente mais altas quando comparadas aos não-diabéticos. Ademais, os AGEs são "considerados importantes mediadores patogênicos das complicações diabéticas, capazes de modificar, irreversivelmente, as propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas". A hiperglicemia persistente tem como consequência a glicação não enzimática progressiva dos componentes intra e extracelulares como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, gerando frações químicas, os AGEs, com um papel central nas complicações tardias encontradas no diabetes (Khalid, et al., 2022)

Segundo Mohamadizadeh e colaboradores (2004), a hiperglicemia crônica também é uma das fontes primárias para geração dos EROs (espécies reativas de oxigênio), que por sua vez são elementos contribuintes para o estresse oxidativo e então, ao ser somado com o fator hiperglicêmico, induz uma disfunção em células beta e provoca aumento na resistência à insulina, além de potencializar o aumento de mais AGEs. Esses são formados como uma consequência normal do metabolismo ou são absorvidos pela dieta. Esses níveis aumentados contribuem para as anormalidades no metabolismo, como observada pela dieta ocidental, rica em alimentos processados. Embora os AGEs sejam produtos da hiperglicemia diabética, eles comprometem a sinalização da insulina e o funcionamento das células beta pancreáticas. Além disso, os AGEs contribuem também na inflamação hipotalâmica, interrompendo o controle central do equilíbrio energético (Sergi, et al., 2021)

Ainda, os níveis séricos elevados em glicose promoverão um desvio nas rotas bioquímicas corpóreas, causando as fisiopatologias conhecidas do diabetes, como "via do poliol, via da hexosamina, via dos AGEs e via da proteína quinase C" (Barbosa et al., 2008)

Nos primeiros estudos, como defendido por Mohamadizadeh e colaboradores (2004), acreditava-se que os AGEs eram formados devido ao processo Maillard, consistindo em uma série de reações não enzimáticas nas quais grupos cetonas (carbonilas) de moléculas de glicose ou aldeídos reagiam com os grupos amino de proteínas, lipídios, aminoácidos e ácidos nucleicos, ou seja, elementos extracelulares. Outros estudos apontam que o evento iniciador primário da formação dos AGEs é a alta concentração de glicose intracelular, devido à maior reatividade dos precursores dicarbonílicos derivados da glicose, gerados intracelularmente (glioxal, metilglioxal e 3-deoxiglicosona), que culminam na formação dos AGEs intra e extracelulares (Barbosa et al., 2008). Portanto, os AGEs continuam sendo elementos formados a partir de reações aminocarbonilo de natureza não-enzimática, que ocorrem aceleradamente no estado hiperglicêmico do diabetes, na qual ainda se mantém a ideia de que níveis aumentados de glicose circulante, precursores de AGE e estresse oxidativo levam à formação de AGE em pacientes com diabetes (Mohamadizadeh et al., 2004). Resumidamente, o processo ocorre a partir da pós-tradução dessas proteínas modificadas, na qual são englobadas duas etapas sucessivas, se iniciando com a formação de uma aldimina (base de Schiff -

proveniente da ligação de carbonilas e grupos amino), sendo seguida por um processo de isomerização (rearranjo de Amadori), formando uma cetoamina estável (Christidis et al. 2024).

O metabolismo alternativo na hiperglicemia se associa então à via do “estresse carbonílico”, sendo a via que gera compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos através da oxidação de lipídios e/ou açúcares, com potência de reação 20 mil vezes maior quando comparados a glicose (e por isso são os principais elementos intermediários para formação dos AGEs), como por exemplo metilglioxal e glioxal, provenientes de glicólise e a autoxidação de glicose, que ao interagirem com aminoácidos formam os AGEs. Por sua vez, devido a essas reações supramencionadas, os AGEs também podem ser chamados de produtos da lipoxidação ou da glicoxidação avançada. Ainda, deve-se ressaltar também a produção das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que intensificam o estresse oxidativo e os danos estruturais e funcionais causados ao organismo (Barbosa et al. 2008). Concomitante à ocorrência dessas reações, a formação dos AGEs ainda pode envolver neutrófilos, monócitos e macrófagos, onde a mieloperoxidase e a NADPH oxidase envolvidas no processo inflamatório, produz outros AGEs a partir da oxidação de aminoácidos.

Como mecanismo de defesa primário, o organismo possui sistemas enzimáticos que atuam de forma protetora sobre o acúmulo degenerativo dos AGEs. Esses sistemas são embasados no balanço cinético (pool endógeno) entre a somatória da formação endógena e obtenção exógena dos AGEs, e a degradação e eliminação dos mesmos através de sistemas especializados. As enzimas envolvidas nesse sistema de defesa incluem a oxaldeído redutase e a aldose redutase, que são eficientes na detoxificação destes intermediários dicarbonílicos reativos. Conforme Barbosa e colaboradores (2008), alguns dos sistemas enzimáticos conhecidos são a glioxilase I e II, frutosamina-3-cinase e frutosamina oxidase, sendo que esses também são responsáveis por cessar as reações de glicação em estágios diferenciados. Ainda assim, em situações patológicas como no diabetes (hiperglicemia), em insuficiência renal, hiperlipidemia e em casos de alta ingestão exógena de AGEs, na qual ocorra o excesso do mesmo dentro do organismo, esses sistemas enzimáticos de defesa podem ser vencidos. Em suma, é fundamental diagnosticar e monitorar o diabetes para seu tratamento e, como Christidis et al. (2024) afirma, sendo que o monitoramento de hemoglobina glicada (HbA1c) o padrão ouro para tal finalidade.

O organismo possui sistemas capazes de promover a remoção tecidual de níveis específicos de AGEs no corpo, se utilizando de meios como proteólise extracelular ou pelos receptores scavenger que ativam os macrófagos para realizarem a endocitose e a degradação intracelular dos AGEs, por fim liberando na circulação pequenos peptídeos solúveis (nomeados como "segunda geração de AGEs") que, mesmo ainda podendo haver intermediários altamente reativos, seus efeitos são limitados pela excreção renal e posteriormente serão excretados na urina. Dessa forma, Barbosa et al. (2008) afirma seguramente que “a eficiência dos sistemas de remoção de AGEs depende, em última instância, da eficiência do *clearance* renal”, sendo que a falha da remoção de AGEs circulantes e seu consequente

acúmulo no sangue e tecidos é devido a disfunção renal diagnosticada em indivíduos portadores de nefropatia, por exemplo.

3 PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA FORMADOS

De maneira sucinta, devem ser destacados alguns dos principais produtos formados a partir das reações de glicação avançada previamente descritas, diante da patologia do diabetes. É importante relembrar que tanto fatores endógenos quanto exógenos são capazes de produzir os AGEs, resultando na alteração fisiológica de proteínas e lipídios. A proteína albumina é a mais afetada na interação do processo de formação dos AGEs, uma vez que possui alta tendência à glicação devido ao contato com lisina e arginina, que alteram irreversivelmente sua estrutura, originando um tipo de AGE conhecido como albumina sérica humana. Essa ligação é relativamente aceitável e comum em cerca de 10% da albumina presente no organismo, porém, em indivíduos diabéticos, essa ligação tende a ser cerca de 2 a 3 vezes maior.

Em situações endógenas, proveniente da hiperglicemia ou de processos relacionados ao estresse oxidativo, também conhecido como mecanismos de “estresse carbonílico”, tem-se a obtenção de grupos amino livres vindos de proteínas e ácidos nucléicos, além de grupos carbonilas vindos de açúcares redutores, metabólitos reativos e lipídeos oxidados, que geram por resultado compostos como os AGEs e EROs, já identificados como pentosidina e carboximetil-lisina (CML), sendo os tipos mais frequentes em humanos, de acordo com Rosas (2015) apud (Barbosa, *et al*., 2008).

Em situações exógenas, os AGEs provêm comumente de compostos relacionados à alimentação e fumo. Tem-se por estudos a informação que alimentos expostos a altas temperaturas em processo de cozimento e processos térmicos são fontes de AGEs. Nos casos do fumo, a formação dos produtos finais de glicação avançada está associada ao processo de combustão, fazendo as biomoléculas serem volatilizadas nos pulmões, interagindo então com proteínas plasmáticas e desencadeando os mecanismos dos AGEs.

Existem três vias mais conhecidas geradoras dos produtos finais de glicação avançada, que são Reação de Maillard, Via de Estresse Carbonílico e Via dos Polióis. Na Reação de Maillard, os produtos obtidos são os da hemoglobina glicada e a frutosamina (produtos de Amadori), sendo considerados produtos de estruturas estáveis, mas que possuem grupos carbonilas altamente reativos, que geram grupos de aminas primárias resultando nos AGEs, como descrito por Rosas (2015) apud (Bierhaus *et al*.,1998). Já na Via do Estresse Carbonílico ocorre a oxidação de lipídios e/ou açúcares, gerando compostos dicarbonílicos também altamente reativos, conhecidos como metilglioxal e glioxal, por exemplo, que ao se unirem com aminoácidos, formam os AGEs pirrilina, carboximetilisina (CML) e pentosidina. Por último, mas tão importante quanto, tem-se a Via dos Polióis, extremamente favorável à formação dos AGEs devido a promover a conversão da glicose em sorbitol, através da enzima aldose

redutase, e posteriormente promover a conversão do sorbitol em frutose, se utilizando da enzima sorbitol-desidrogenase. Por resultado, tem-se os metabólitos da frutose sendo convertidos em α-oxaldeídos, que ao interagirem com monoácidos, formam os AGEs (Rosas, 2015 apud Contreras, 2010).

O acúmulo de metilglioxal, um dicarbonílico altamente reativo, relaciona-se com a patogênese do diabetes e outras doenças inflamatórias crônicas como as cardiovasculares, câncer e distúrbios do sistema nervoso central, associadas à idade (Schalkwijk, Stehouwer, 2020)

Outro fator que também tem alta responsabilidade na ativação das reações em cadeia é a própria interação dos AGEs com os RAGEs, que são o início da sinalização das vias que ativarão posteriormente as proteínas quinases (como ERK1 / 2, JNK, Akt e p38), e a via da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3-K) que ativará o fator nuclear kappa B (NF-κB).

4 RECEPTORES DE AGES

O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) é um membro da superfamília das imunoglobulinas. É composto por uma porção extracelular, uma parte transmembrana e um domínio intracelular. A região extracelular é constituída por um domínio variável (V) e dois domínios constantes (C1 e C2). O domínio variável e o V-C1 são importantes para a interação dos ligantes com o RAGE. Os primeiros ligantes identificados de RAGE foram produtos de glicoxidação não enzimáticas denominados produtos finais de glicação avançada (Neeper, 1992).

Além do fl-RAGE, recentemente, numerosas isoformas da proteína RAGE de ocorrência natural também foram descritas. O transcrito primário RAGE sofre splicing alternativo e clivagem proteolítica de fl-RAGE sob o controle de vias ainda desconhecidas para produzir RAGE truncado (Jiang *et al.* 2018; Hudson *et al.*, 2008; Sterenczak *et al.*, 2013). O truncamento N -terminal não possui o domínio de ligação ao ligante e é incapaz de envolver produtos finais glicados. O truncamento C-terminal forma principalmente um pool de RAGE solúvel (sRAGE), incluindo RAGE secretora endógena (esRAGE) gerado a partir de splicing alternativo e RAGE clivado (cRAGE) derivado da proteólise de fl-RAGE ligado à membrana por metaloproteases (Jiang *et al*., 2018; Chuah *et al*., 2023). O fl-RAGE ligado à membrana é responsável pela sinalização intracelular de RAGE em resposta a ligantes extracelulares que levam à ativação dos eventos pró-inflamatórios (Garay-Sevilla *et al.*, 2021).

O gene RAGE humano está localizado no cromossomo 6, próximo ao complexo principal de histocompatibilidade III (MHC classe III), o que indica seu envolvimento nas respostas imunes (Hudson *et al*., 2008). É expresso em vários tipos celulares como, por exemplo, endotélio vascular, monócitos, macrófagos, musculatura lisa, células do epitélio glomerular e neurônios; porém, em baixos níveis em homeostase. No entanto, em situações de aumento da atividade celular (metabolismo) ou em

resposta a estresse, inflamação e doença de Alzheimer, a expressão do RAGE é aumentada nas células afetadas, tornando-se um marcador dos processos inflamatórios (Schmidt *et al*. 2000).

Durante o diabetes crônico, a hiperglicemia persistente leva a níveis elevados de AGEs na corrente sanguínea, que pelo envolvimento com RAGE induz uma série de eventos de sinalização. A interação AGEs/RAGE desencadeia uma variedade de efetores a jusante, incluindo proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), p38, proteína quinase ativada por estresse/c-Jun N-terminal quinase (SAPK/JNK), quinase regulada por sinal extracelular mediada por Ras (ERK1 / 2) e transdutor de sinal Janus quinase e via ativadora de transcrição (JAK / STAT) que, por sua vez, levará a fatores de transcrição de ativação sustentada, como NF-κB, STAT3, HIF-1α e AP-1 (Sergi *et al*. 2021; Gasiowski *et al*., 2018).

A carga de AGEs induzida por hiperglicemia no pâncreas contribui para a toxicidade das células beta através da ativação de cascatas inflamatórias e estresse oxidativo (Le Bagge *et al*. 2020). Altos níveis de AGEs regulam positivamente a expressão de RAGE em ilhotas pancreáticas, como observado em vários estudos. O eixo AGEs / RAGE desencadeia a transdução de sinal intracelular e ativa a transcrição de NF-κB, resultando em inflamação crônica, disfunção mitocondrial, comprometimento de células beta e apoptose (Khalid *et al*., 2021; Guan *et al*., 2016; Zhu *et al*., 2011).

A ativação de JNK promove a fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS-1) em resíduos de serina que leva à regulação negativa da transdução do sinal da insulina e induz resistência à insulina (Sutherland *et al*., 2004).

5 EFEITOS DOS AGES

5.1 INTRA E EXTRACELULAR

Os Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs) exercem efeitos significativos tanto no ambiente intracelular quanto extracelular, impactando diversos processos biológicos.

5.1.1 AGEs intracelulares

Os produtos finais da glicação avançada (AGEs) acumulam-se progressivamente durante o envelhecimento, como consequência das atividades metabólicas normais e do processo de glicação. Esse acúmulo de AGEs, originado tanto de fontes endógenas quanto exógenas, pode comprometer o funcionamento de diversas células no corpo, resultando em uma variedade de reações celulares e, eventualmente, em danos e degeneração celular. Quando os AGEs se acumulam dentro das células, eles podem causar glicação anormal das proteínas, provocar o dobramento incorreto dessas proteínas e a formação de agregados proteicos anômalos ou oligoméricos, além de aumentar o estresse oxidativo e a inflamação. Esses fatores também podem ativar as vias de sinalização que levam à apoptose,

resultando em disfunção proteica, estresse no retículo endoplasmático, problemas nas mitocôndrias, morte celular e danos em órgãos (Chan et al., 2016; Yamabe et al., 2013).

No sistema nervoso, por exemplo, a acumulação de AGEs pode modificar proteínas-chave, como a α-sinucleína e a TAU, resultando em disfunções proteicas e na formação de agregados prejudiciais. Esses agregados proteicos estão associados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e Parkinson, reforçando a importância do controle dos níveis de AGEs intracelulares (Kontaxi et al., 2017).

5.1.2 AGEs extracelulares

Os AGEs são moléculas de longa duração que se formam de maneira irreversível e podem ser encontradas tanto na circulação quanto nos tecidos, especialmente em estruturas com proteínas de vida longa, como as cristalinas do olho, a cartilagem, a membrana basal glomerular e a matriz extracelular (SINGH, 2014). A ligação dos AGEs com proteínas da matriz extracelular, como a laminina, a elastina e o colágeno, pode alterar a elasticidade e o funcionamento dos tecidos. De fato, níveis elevados de AGEs interligados são frequentemente observados em modelos animais experimentais, bem como em amostras de tecidos de autópsias de indivíduos que estão envelhecendo ou que apresentam condições como câncer, obesidade ou complicações diabéticas (Turner, 2015).

Além de afetar proteínas duradouras, os AGEs também se ligam a proteínas de vida curta, como a albumina sérica. Essa interação ativa receptores específicos, como os RAGEs (Receptores para Produtos Finais de Glicação Avançada), que desencadeiam respostas inflamatórias e resultam em disfunção proteica e danos celulares (Rondeau, Bourdon 2011). A ativação dos RAGEs está associada à amplificação do estresse oxidativo e inflamação crônica, o que agrava patologias como a aterosclerose e o diabetes.

5.2 NAS CÉLULAS DO ENDOTÉLIO

As células demasiadamente afetadas devido a estados hiperglicêmicos são aquelas as quais são relativamente incapazes de lidarem com a regulação do transporte de glicose em seu interior, e por isso, se tornam vulneráveis aos altos índices de açúcares no sangue. Por localizarem na interface entre o sangue e os tecidos, o endotélio apresenta importante papel na manutenção da fisiologia sistêmica, sendo extremamente susceptível estímulos patogênicos que levam a senescência celular. As células do endotélio são secretoras de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo com várias patologias cardiovasculares e metabólicas (Bloom *et al.*, 2023).

Em consonância com Barbosa *et al*. (2008), as estruturas conhecidas que sofrem tal influência são as células endoteliais dos capilares da retina, células de *Schwann* nos nervos periféricos, células mesangiais do glomérulo renal e os neurônios.

O espessamento da membrana basal glomerular visualizado na nefropatia diabética, por exemplo, se dá devido ao aumento da liberação de fatores de crescimento β (TGF-β), influenciado pelos AGEs através dos RAGEs (receptores para produtos finais de glicação avançada), na qual é estimulada a síntese dos elementos da matriz do colágeno. Além das células endoteliais da membrana basal, também estão envolvidas nesse processo "as células mesangiais, os podócitos e as células tubulares renais" (Barbosa *et al*., 2008).

Outro impacto dos AGEs pela via dos RAGEs, somado ao acúmulo de EROs nas células endoteliais vasculares, é a disfunção endotelial vascular, ao passo que ocorre a inibição da dilatação das artérias dependentes do endotélio, que é causada através dos canais de K^+, que por sua vez são ativados por Ca^{2+} e possuem grande condutância nas artérias. Essa inibição se dá pelo fato de que as EROs possuem interação com o NO (óxido nítrico), elemento necessário para a vasodilatação dependente do endotélio. Essa interação forma o peroxinitrito, usando assim toda fonte disponível de NO, além de também desacoplar os dímeros ativos evitando a formação de mais NO, promovendo um excesso na carga sérica de EROs. A preocupação com esse fator é alta devido a vasodilatação dependente do endotélio ser fundamental para regulação do fluxo sanguíneo no corpo e controle do tônus microvascular, como discorrido por Naser *et al*. (2024).

5.3 PATOLOGIAS RELACIONADAS AOS AGES

Os AGEs constituem o fator principal das causas fisiopatológicas das complicações vasculares em indivíduos diabéticos, uma vez que em estados hiperglicêmicos, a formação de AGEs aumenta de forma significativa, levando à um desequilíbrio na homeostase vascular corporal e refletindo em diversas complicações tardias, como os quadros de aumento da rigidez arterial, alterações endoteliais, estresse oxidativo, inflamação, aumento da trombogenicidade, hiperpermeabilidade vascular e redução do vasorelaxamento, fatores esses que aumentam o risco de ocorrência da hipertensão em indivíduos diabéticos, como pontuado por Fuhr et al. (2022). Seus efeitos patológicos se dão uma vez que os AGEs possuem capacidade de modificar propriedades químicas e funcionais do organismo, de maneira praticamente irreversível dependendo do seu grau de progressão. No diabetes, a ativação das vias alternativas de utilização da glicose gera danos a célula endotelial, acompanhado pela violação de suas funções. Distúrbios metabólicos produzem estresse oxidativo, contribuindo para a progressão da disfunção endotelial e complicações vasculares (Ilkhomovich, 2024).

Os AGEs, sob condições de estresse oxidativo, estão envolvidos em uma série de patologias, incluindo diabetes, aterosclerose, doença de Alzheimer, bem como estágios secundários de lesão cerebral traumática. Esses AGEs quando fazem ligações cruzadas intra e interproteínas, desativam enzimas, exacerbando a progressão da doença. A ligação aos RAGEs também pode resultar em mais

eventos pró-inflamatórios, sendo que a superexpressão desses receptores está envolvida em doenças neurodegenerativas como Alzheimer e esclerose lateral aminiotrófica (Reddy et al., 2022)

As consequências mais estudadas da hiperglicemia persistente com a produção de AGEs, estão associadas às complicações crônicas em condições micro e macrovasculares, classificadas como micro e macroangiopatias, na qual possuem efeitos indesejados que afetam de maneira negativa a qualidade de vida de seus portadores. As microangiopatias de caráter diabético se associam a modificações da função dos leitos microvasculares, resultando em danos progressivos ao endotélio e células associadas, culminando por exemplo em oclusão capilar, isquemia e falência de órgãos. A microangiopatia parece estar relacionada ao mecanismo de senescência celular devido ao ambiente com alta concentração de glicose encontrada no diabetes. A senescência celular é um estado de permanente parada do ciclo celular e está envolvido em muitas lesões vasculares (Liu et al., 2024).

Já as macroangiopatias diabéticas se associam a danos em tecidos cardiovasculares, que por sua vez são potencializados por casos de hipertensão, constituindo a principal causa de mortalidade e morbidade em portadores de diabetes. A macroangiopatia diabética é uma complicação grave e prevalente, contribuindo significativamente para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes afetados. A patogênese da macroangiopatia envolve mecanismos moleculares relacionados com uma intrincada interação entre mecanismos inflamatórios, estresse oxidativo, disfunção endotelial e angiogênese desregulada (Yin, et al., 2024).

5.3.1 Cicatrização comprometida

Uma das características mais conhecidas do diabetes é a cicatrização cutânea prejudicada, o que leva a ser também a principal causa do número alto de amputações relacionados à doença, refletindo no aumento da taxa de morbimortalidade associada a mesma. Sabe-se que o processo natural para cicatrização de uma ferida inicia-se com a migração de células específicas para o local em questão, seguido de uma inflamação, proliferação de células necessárias, angiogênese, produção de componentes da matriz extracelular, remodelamento tecidual e por fim, fechamento da lesão. Essa resposta inflamatória é o ponto chave para rápida cicatrização da ferida, e é justamente nesse ponto que os AGEs interferem.

Em situações patológicas, como no diabetes, o processo de cicatrização já se inicia com retardo para a proliferação de células inflamatórias no local da lesão, porém, quando essas células em questão alcançam o local do ferimento, as mesmas iniciam o processo de inflamação crônica, impedindo que ocorra a chegada dos componentes da matriz extracelular e prejudicando todo o restante do processo, dificultando o fechamento da ferida. Esse processo inflamatório crônico ocorre devido a interação entre os AGEs e seus receptores, que promove a estimulação de moléculas pró-inflamatórias (como TNF-α e metaloproteinases) que causam a destruição da matriz extracelular, além de afetar também os

fibroblastos, prejudicando a atuação do colágeno no processo de cicatrização, como demonstrado por Barbosa et al. (2008).

5.3.2 Nefropatia

A nefropatia diabética é caracterizado por hiperfiltração e albuninúria nas fases iniciais, seguidas por um declínio progressivo da função renal, podendo variar com outras patologias glomerulares/tubulares e doença vascular periférica grave (Sagoo, Gnudi, 2020). As doenças renais em estágio terminal estão altamente associadas aos casos de nefropatia diabética, tendo por resultado condições como proteinúria (presença de proteína na urina), aumento da pressão sanguínea e claro, função renal prejudicada.

Como já visto, uma das fortes características da nefropatia diabética é o espessamento da membrana basal glomerular, devido ao aumento da síntese de componentes da matriz extracelular (colágeno tipo IV e suas respectivas proteínas), influenciado pelo fator de crescimento β (TGF-β) que é estimulado pelos AGEs através dos RAGEs. Além do espessamento da membrana basal, ainda se tem alterações na capacidade da filtração glomerular, uma vez que ocorra a compressão dos capilares de filtração e a diminuição da área de atuação, podendo culminar até na perda total da função glomerular (Barbosa et al., 2008).

5.3.3 Neuropatia

Como é induzido pelo próprio nome, as neuropatias diabéticas afetam diretamente segmentações neuronais, prejudicando funções cognitivas e motoras de seus portadores. Sua incidência em pacientes diabéticos é considerada alta.

A neuropatia diabética caracteriza-se por danos ocorridos em neurônios sensoriais, com síndromes neuropáticas centrais e periféricas de diferentes padrões, como dor e dormência. Clinicamente é mais comum encontrarmos a polineuropatia simétrica distal dos pés e mãos. Pelo menos 50% dos pacientes com diabetes desenvolvem neuropatia com o tempo. As células nervosas que tem capacidade limitada de receber glicose, como as células vasculares, de Schwann e neurônios centrais e periféricos. No estágio inicial do diabetes ocorre uma anormalidade no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular devido a hiperglicemia. Com o passar do tempo, o metabolismo alterado da glicose reduz os níveis intracelulares de NADPH e de mio-inositol, que é fundamental para o funcionamento nervoso. A neuropatia diabética geralmente é causada por um efeito direto da hiperglicemia nas células danificadas e um efeito indireto nas funções celulares. A degeneração microvascular ocorre em conjunto com a produção reduzida das células endoteliais e neuronais. Na condição de hiperglicemia, a glicose ou os intermediários da glicólise são desviados para outras rotas, consumindo NADPH, aumentando o estresse oxidativo que causam lesões mitocondriais permitindo o

retorno dos prótons sem a produção de ATP. Os axônios, ricos em mitocôndrias são suscetíveis a esses danos (Pang et al. 2020).

Devido a condição hiperglicêmica do diabetes, ocorre um aumento da glicação da mielina e, por sua vez, a mielina glicada é mais propensa à fagocitose por macrófagos que sofrem estímulos para secretar proteases, contribuindo ainda mais para a desmielinização do nervo. Somado a isso, os AGEs presentes na mielina glicada fazem ligações com proteínas plasmáticas (como IgG e IgM), estimulando reações imunes aumentadas para CML e RAGE, potencializando mais ainda a desmielinização neuronal. Estudos analisados por Barbosa et al. (2008) evidenciaram que essa disfunção neuronal se associa com a interação AGE-RAGE, o que resulta na ativação do NF-κB e na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-α. Ainda, os AGEs influenciam também no processo de isquemia vascular (atuante direta em alterações neurais), ao passo que eles promovem o espessamento dos vasos sanguíneos que irrigam o nervo em questão.

5.3.4 Retinopatia

A perda da visão causada pela retinopatia diabética pode ser um dos principais impactos para o paciente diabético. A retina é um tecido metabolicamente muito ativo, com interações de fotorreceptores com os neurônios, que transferem o sinal eletroquímico para o cérebro com o suporte da glia e tecido vascular. O diabetes impacta negativamente na barreira hemato-retiniana, afetando essas interações entra células, promovendo anormalidades vasculares, perda das barreiras sanguíneas e prejuízo na função neuronal. Alterações no fluxo sanguíneo retiniano e na permeabilidade, espessamento da membrana basal, perda de pericitos e formação de capilar acelular contribuem para lesões na retinopatia não proliferativa, clinicamente visíveis como microaneurismas, perolização venosa e anormalidades microvasculares. A grande influência dos AGEs se caracteriza por sua existência nos vasos sanguíneos, fazendo com que ocorra o aumento da permeabilidade das células endoteliais, o que intensifica a obstrução vascular. Ainda, a relação AGE-RAGE estimula intensamente a produção do fator de crescimento das células do endotélio vascular (VEGF), promovendo a angiogênese e a neovascularização. Células mesenquimais também possuem grande influência nesse processo, como por exemplo os pericitos, que expressam RAGEs. Com o aumento da isquemia os pacientes podem desenvolver retinopatia proliferativa, com risco de perda visual pelas complicações neovasculares com hemorragia vítrea ou deslocamento de retina (Antonetti et al., 2021).

6 DIAGNÓSTICO E TERAPIA

O aumento na quantidade de estruturas de AGEs tem sido detalhado em estudos, e medir esses compostos no soro ou nos tecidos de pacientes diabéticos pode ajudar na avaliação do risco de avanço da doença.

A Hemoglobina Glicada (HbA1c) é amplamente utilizada como um marcador indireto do controle glicêmico a longo prazo. A HbA1c reflete a média dos níveis de glicose no sangue ao longo dos últimos dois a três meses, sendo uma medida importante na gestão do diabetes. Embora não seja um marcador direto de AGEs, níveis elevados de HbA1c indicam uma maior exposição a glicose e, consequentemente, a formação de AGEs (Rohlfing *et al.*, 2002).

A alta variabilidade estrutural dos AGEs representa um desafio para a criação de um método único de quantificação para este grupo de moléculas. Alguns AGEs, como a carboximetil-lisina (CML) e a pentosidina, têm métodos de quantificação bem estabelecidos. A pentosidina pode ser medida utilizando cromatografia líquida de alta performance (HPLC), enquanto a carboximetil-lisina (CML) é frequentemente quantificada por espectrometria de massas. Além disso, ensaios imunoenzimáticos (ELISA) com anticorpos específicos são usados para quantificar AGEs, como a carboxietil-lisina (CEL) e a CML, que estão presentes em maior concentração no soro (Taneda; Monnier, 1994; Teerlink *et al*., 2004; Scheije *et al*., 2009). Esses ensaios oferecem uma abordagem menos invasiva e são úteis na avaliação da exposição a AGEs em longo prazo.

Alguns AGEs apresentam fluorescência em comprimentos de onda específicos, permitindo sua quantificação por meio dessa propriedade. Embora os métodos baseados em fluorescência estejam bem caracterizados, eles geralmente possuem baixa especificidade (Makita *et al*., 1992). Uma abordagem inovadora nos experimentos clínicos envolve a utilização de um leitor de autofluorescência (AFR, do inglês *autofluorescence reader*), que permite a quantificação não invasiva do acúmulo de AGEs na pele. Esta tecnologia, recentemente validada, tem demonstrado correlações significativas entre autofluorescência da pele, idade, controle glicêmico e função renal em estudos preliminares com pacientes diabéticos. Já foi demonstrada uma correlação positiva entre a AF e as concentrações de CML, CEL e pentosidina (Meerwaldt *et al*., 2004). A AF mostrou-se maior em indivíduos com microalbuminúria, um indicador de lesão renal precoce, e disfunção endotelial, em comparação com indivíduos saudáveis. Estudos indicam que a AF é mais elevada em pacientes diabéticos do que em não diabéticos (Gerrits *et al*., 2008; Genevieve *et al*., 2013). Este método tem a vantagem de ser simples, rápido e não invasivo, embora esteja sujeito a múltiplas interferências (Bos, *et al.* 2011; De Ranitz-Greven *et al*., 2012).

A detecção e a quantificação dos AGEs desempenham um papel essencial na avaliação das complicações tardias associadas ao diabetes. Para monitorar essas complicações, diversos exames complementares também são utilizados para avaliar a gravidade e a progressão das condições clínicas. A retinopatia diabética, a nefropatia diabética e a neuropatia diabética são complicações comuns que podem ser avaliadas por meio de exames específicos.

O exame oftalmológico completo incluindo a oftalmoscopia (direta e indireta) e a biomicroscopia da retina sob midríase medicamentosa é fundamental para a detecção (86%) e

estadiamento da retinopatia. A documentação fotográfica (retinografia) também é importante para a detecção, ou seja, a avaliação da progressão da doença e dos resultados do tratamento (Ferris, 1993).

O diagnóstico precoce da neuropatia diabética (ND) é realizado por meio da quantificação da microalbuminúria, um exame que detecta a presença de pequenas quantidades de albumina na urina, começando a ser liberada a partir do estágio 2 da ND. Em estágios mais avançados da ND, pode-se observar um aumento nos níveis de creatinina e ureia no sangue, alterações na depuração da creatinina, e a presença de proteínas na urina coletada ao longo de 24 horas (Brito *et al.* 2016).

A avaliação da neuropatia diabética é realizada por meio de uma série de testes clínicos e exames neurológicos. A condução nervosa, que mede a velocidade e a amplitude da condução dos impulsos elétricos ao longo dos nervos, é um método fundamental para avaliar a presença e a gravidade da neuropatia. Além disso, testes de sensibilidade, como o teste de monofilamento e a avaliação dos reflexos do tendão, são utilizados para identificar a deterioração sensorial e motora associada à neuropatia. A monitorização periódica desses testes é essencial para detectar precocemente a neuropatia diabética e para orientar a implementação de estratégias de manejo apropriadas, garantindo uma abordagem eficaz para a gestão da condição (Pop-Busui, *et al.*, 2017).

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs) desempenham um papel crucial no desenvolvimento e agravamento das complicações associadas ao diabetes, sendo considerados alvos promissores para novas terapias. Atualmente, diversos agentes com propriedades anti-AGE estão em investigação e podem atuar de diferentes formas, tais como: reduzir a absorção de AGEs, diminuir o estresse oxidativo, neutralizar e desintoxicar intermediários dicarbonílicos, e interromper vias bioquímicas que afetam os níveis de AGEs. Esses agentes incluem medicamentos, suplementos e intervenções dietéticas.

A aminoguanidina, também conhecida como Pimagedina, foi um dos primeiros inibidores da formação de AGEs a ser estudado (Brownlee, 1986). Acredita-se que ela atue como uma armadilha nucleofílica para intermediários carbonílicos. Estudos com animais demonstraram que a aminoguanidina previne várias complicações vasculares diabéticas, incluindo a melhora da proteinúria, da elasticidade dos vasos e a prevenção da retinopatia diabética. Ensaios clínicos mostraram uma redução nos níveis de hemoglobina AGE, independentemente da redução da HbA_1c (Bucala, Vlassara, 1995). No entanto, efeitos colaterais associados ao uso crônico, como maior incidência de glomerulonefrite e deficiência de vitamina B6, têm levado os pesquisadores a buscar uma dosagem segura para sua aplicação terapêutica em pacientes com diabetes (Mceniery, 2006; Goldin, 2006).

Pesquisas também revelaram que a piridoxamina, derivado da vitamina B6, pode antagonizar o aumento de AGEs induzido pela angiotensina II, além de proteger contra hipertrofia renal e retenção de sal (Thomas, 2005). Ela tem mostrado benefícios na prevenção de lesões vasculares retinianas

causadas por diabetes. Experimentos em animais sugerem que a piridoxamina pode reduzir a creatinina plasmática e a albuminúria, o que a torna promissora para o tratamento da nefropatia diabética (Degenhardt, *et al.*, 2002). Ensaios clínicos iniciais em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 indicaram que a piridoxamina pode ser eficaz na redução de AGEs, embora também tenham surgido preocupações sobre a segurança de seu uso (Williams, *et al.*, 2007).

Em experimentos in vitro, o LR-90 mostrou-se eficiente na interação com compostos carbonílicos reativos e apresentou uma capacidade de complexação de metais superior em relação à piridoxamina e à aminoguanidina. No contexto de estudos com ratos diabéticos, o LR-90 foi capaz de reduzir os níveis de albumina e creatinina e os AGEs circulantes, sem afetar o controle glicêmico. Os ratos tratados com este composto também demonstraram um aumento no peso corporal em comparação com os não tratados, sugerindo que esta substância possa ter algum outro efeito metabólico ainda desconhecido. Além disso, o LR-90 preveniu a glomeruloesclerose, a degeneração tubular e a deposição de colágeno nos rins, e levou a uma redução na reticulação por AGEs e na fluorescência do colágeno da cauda. O tratamento com LR-90 também diminuiu o acúmulo de AGEs nos glomérulos renais e a deposição de nitrotirosina no córtex renal (Figarola, *et al.*, 2003).

O GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1) é um hormônio produzido no intestino que desempenha um papel crucial na regulação da glicose. Recentemente, o GLP-1 tem sido identificado como potencial terapia para diabetes tipo 2, uma vez que estimula a liberação de insulina e inibe a secreção de glucagon. Além de seu efeito no controle dos níveis de glicose, o GLP-1 também oferece proteção contra os danos causados pelos AGEs, promovendo um aumento nas defesas antioxidantes e bloqueando o efeito de feedback positivo dos AGEs na expressão do receptor RAGE (Puddu, *et al.*, 2013).

Os inibidores da ECA e os antagonistas da angiotensina II têm demonstrado reduzir a formação de AGEs, conforme evidenciado por uma série de estudos in vitro e em modelos animais de diabetes. Esses agentes também parecem promover a expressão de sRAGE, conforme observado em pesquisas in vitro, pré-clínicas e clínicas, fornecendo um mecanismo adicional para inibir a lesão orgânica induzida pelos AGEs (Forbes, *et al.*, 2005).

Agentes hipoglicemiantes orais, como a metformina e a pioglitazona, não só reduzem a formação de AGEs ao controlar a hiperglicemia, mas também demonstraram, em estudos in vitro, a capacidade de prevenir a formação e reticulação de AGEs (Rahbar, *et al.*, 2000), independentemente de seus efeitos diretos sobre os níveis de glicose.

A comunidade científica tem se empenhado bastante em encontrar alternativas terapêuticas para reduzir os efeitos prejudiciais dos Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs) em humanos, como demonstrado pela ampla quantidade de pesquisas realizadas nesse campo. Embora a maioria desses estudos esteja ainda em fase pré-clínica, há uma expectativa crescente de que, em breve,

antagonistas da formação e/ou ação dos AGEs possam ser integrados à prática clínica para tratar doenças relacionadas, especialmente o diabetes mellitus (Goh, Cooper, 2008).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exposição prolongada à hiperglicemia resulta em uma elevação significativa na produção de Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs), os quais estão fortemente vinculados às complicações tardias do diabetes. O eixo AGE-RAGE desempenha um papel crucial ao intensificar a inflamação, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial, fatores que agravam problemas vasculares, renais, neuropáticos e retinopáticos (Vlassara, Palace, 2002).

Nesse sentido, os AGEs devem ser considerados um fator relevante nas complicações crônicas do diabetes. O controle eficaz da glicemia e a implementação de estratégias terapêuticas direcionadas à redução dos AGEs são essenciais para a prevenção e gestão dessas complicações (Neves, et al., 2023).

A pesquisa contínua sobre a modulação dos AGEs será fundamental para aprimorar as abordagens terapêuticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes diabéticos, ao direcionar a glicação avançada como uma estratégia para reduzir complicações diabéticas.

REFERÊNCIAS

Barbosa, J. H. P., Oliveira, S. L., Seara, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, p. 940-950, 2008.

Bloom, S. I., Islam, M. T., Lesniewski, L. A., Donato, A. J. (2023). Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. Nature Reviews Cardiology, 20(1), 38-51.

Bos, D. C., De Ranitz-Greven, W. L., De Valk, H. W. Advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence and diabetes complications: a systematic review. Diabetes technology & therapeutics, v. 13, n. 7, p. 773-779, 2011.

Brito, T. N. S., Araújo-Oliveira, A. R., Silva, A. K. C. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. RBAC, v. 48, n. 1, p. 7-12, 2016.

Brownlee, M.D. Glicosilação avançada de proteínas no diabetes e no envelhecimento. Revisão anual da medicina, 1995.

Brownlee, M.D. et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. Science, v. 232, n. 4758, p. 1629-1632, 1986.

Bucala, R., Vlassara, H. Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease. American journal of kidney diseases, v. 26, n. 6, p. 875-888, 1995.

Chan, C.M. et al. Methylglyoxal induces cell death through endoplasmic reticulum stress-associated ROS production and mitochondrial dysfunction. Journal of cellular and molecular medicine, v. 20, n. 9, p. 1749-1760, 2016.

Christidis, G. et al. Skin advanced glycation end-products as indicators of the metabolic profile in diabetes mellitus: correlations with glycemic control, liver phenotypes and metabolic biomarkers. BMC Endocrine Disorders, v. 24, n. 1, p. 31, 2024.

Chuah, Y.K. et al. Receptor para produtos finais de glicação avançada e seu envolvimento em doenças inflamatórias. Jornal internacional de inflamação, v. 2013, 2013.

Degenhardt, T.P. et al. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. Kidney international, v. 61, n. 3, p. 939-950, 2002.

Demir, S., Nawroth, P. P., Herzig, S., & Ekim Üstünel, B. (2021). Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. Advanced Science, 8(18), 2100275.

De Ranitz-Greven, W. L. et al. Advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, at diagnosis in gestational diabetes mellitus compared with normal pregnancy. Diabetes technology & therapeutics, v. 14, n. 1, p. 43-49, 2012.

Ferris, F. L. How effective are treatments for diabetic retinopathy?. Jama, v. 269, n. 10, p. 1290-1291, 1993.

Figarola, J. L. et al. LR-90 a new advanced glycation endproduct inhibitor prevents progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-diabetic rats. Diabetologia, v. 46, p. 1140-1152, 2003.

Forbes, J. M. et al. Modulation of soluble receptor for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology, v. 16, n. 8, p. 2363-2372, 2005.

Fráguas, R., Soares, S.M.S.R., Bronstein, M.D. Depressão e diabetes mellitus. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 36, p. 93-99, 2009.

Fuhr, J.C. et al. Relação dos produtos finais de glicação avançada na hipertensão de pacientes com diabetes: uma revisão sistemática. Brazilian Journal of Nephrology, v. 44, p. 557-572, 2022.

Garay-Sevilla, M.E. et al. AGEs dietéticos como estimuladores exógenos da inflamação. Nutrientes, v. 13, n. 8, pág. 2802, 2021.

Gasiorowski, K. et al. RAGE-TLR crosstalk sustains chronic inflammation in neurodegeneration. Molecular neurobiology, v. 55, p. 1463-1476, 2018.

Genevieve, M. et al. Skin autofluorescence is associated with past glycaemic control and complications in type 1 diabetes mellitus. Diabetes & metabolism, v. 39, n. 4, p. 349-354, 2013.

Gerrits, E. G. et al. Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. Diabetes care, v. 31, n. 3, p. 517-521, 2008.

Goh, S.-Y., Cooper, M. E. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 93, n. 4, p. 1143-1152, 2008.

Goldin, A. et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation, v. 114, n. 6, p. 597-605, 2006.

Guan, S.-S. et al. The pathological role of advanced glycation end products-downregulated heat shock protein 60 in islet β-cell hypertrophy and dysfunction. Oncotarget, v. 7, n. 17, p. 23072, 2016.

Hartog, J. W.L. et al. Accumulation of advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, in renal disease. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1043, n. 1, p. 299-307, 2005.

Hudson, B. I. et al. Identificação, classificação e expressão de variantes de splice do gene RAGE. A Revista FASEB , v. 22, n. 5, pág. 1572-1580, 2008.

Ilkhomovich, A. N. (2024). The Role of Diabetes Mellitus in the Occurrence and Development of Endothelial Dysfunction. Journal of Intellectual Property and Human Rights, 3(3), 129-136.

Jiang, X. et al. RAGE e seu papel emergente na patogênese da doença de Parkinson. Cartas de neurociência, v. 672, p. 65-69, 2018.

Khalid, M. et al. Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance. International journal of molecular sciences, v. 22, n. 16, p. 8590, 2021.

Khalid, M.; Petroianu, G.; Adem, A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and perspectives. Biomolecules 2022, 12, 542.

Kontaxi, C., Piccardo, P., Gill, A. C. Lysine-directed post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease and related tauopathies. Frontiers in molecular biosciences, v. 4, p. 56, 2017.

Le Bagge, S. et al. Targeting the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in type 1 diabetes. Medicinal research reviews, v. 40, n. 4, p. 1200-1219, 2020.

Liu, J.; Guo, B.; Liu, Q.; Zhu, G.; Wang, Y.; Wang, N.; Yang, Y.; Fu, S. Cellular Senescence: A Bridge Between Diabetes and icroangiopathy. Biomolecules 2024, 14, 1361.

Lucier J, Mathias PM. Type 1 Diabetes. [Updated 2024 Oct 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/

Makita, Z. et al. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. Journal of Biological Chemistry, v. 267, n. 8, p. 5133-5138, 1992.

Maynard, J. D. et al. Noninvasive type 2 diabetes screening: superior sensitivity to fasting plasma glucose and A1C. Diabetes Care, v. 30, n. 5, p. 1120-1124, 2007.

Mceniery, C. M. Novel therapeutic strategies for reducing arterial stiffness. British Journal of Pharmacology, v. 148, n. 7, p. 881, 2006.

Meerwaldt, R. et al. Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1043, n. 1, p. 290-298, 2005.

Mohamadizadeh, M. et al. Effectiveness of date seed on glycemia and advanced glycation end-products in type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Nutrition & Diabetes, v. 14, n. 1, p. 37, 2024.

Naser, N. et al. Advanced glycated end-products inhibit dilation through constitutive endothelial RAGE and Nox1/4 in rat isolated skeletal muscle arteries. Microcirculation, v. 31, n. 1, p. e12837, 2024.

Neeper, M. et al. Clonagem e expressão de um receptor de superfície celular para produtos finais de glicosilação avançada de proteínas. Revista de química biológica, v. 267, n. 21, pág. 14998-15004, 1992.

Neves, C. et al. Diabetes Mellitus Tipo 1. Revista Portuguesa de Diabetes, v. 12, n. 4, p. 159-167, 2017.

Neves, R. G. et al. Complicações por diabetes mellitus no Brasil: estudo de base nacional, 2019. Ciência & Saúde Coletiva, v. 28, p. 3183-3190, 2023.

Pop-Busui, R. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes care, v. 40, n. 1, p. 136, 2017.
Puddu, A. et al. An emerging role of glucagon-like peptide-1 in preventing advanced-glycation-end-product-mediated damages in diabetes. Mediators of inflammation, v. 2013, n. 1, p. 591056, 2013.

Rahbar, S. et al. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. Clinica chimica acta, v. 301, n. 1-2, p. 65-77, 2000.

Reddy, V. P., Aryal, P., & Darkwah, E. K. Advanced Glycation End Products in Health and Disease. Microorganisms, 10(9), 1848. 2022.

Reis, A. F.; Velho, G. Bases genéticas do diabetes mellitus tipo 2. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, p. 426-432, 2002.

Rohlfing, Curt L. et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes care, v. 25, n. 2, p. 275-278, 2002.

Rondeau, P., Boudon, E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. Biochimie, v. 93, n. 4, p. 645-658, 2011.

Sagoo, M.K., Gnudi, L. (2020). Diabetic Nephropathy: An Overview. In: Gnudi, L., Long, D. (eds) Diabetic Nephropathy. Methods in Molecular Biology, vol 2067. Humana, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9841-8_1

Schalkwijk, C. G., Stehouwer, C. D. A.. "Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases."Physiological reviews 100.1 (2020): 407-461.

Rosas, E. P. Efeitos dos Produtos Finais de Glicação Avançada sobre a Produção de Óxido Nítrico e a Viabilidade Celular em Macrófagos. 2015. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

Sanches, J. M., Zhao, L. N., Salehi, A., Wollheim, C. B., & Kaldis, P. (2023). Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk.The FEBS Journal, 290(3), 620-648.

Scheijen, J.L.J.M. et al. Measurement of pentosidine in human plasma protein by a single-column high-performance liquid chromatography method with fluorescence detection. Journal of Chromatography B, v. 877, n. 7, p. 610-614, 2009.

Schmidt, A.M. et al. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, v. 1498, n. 2-3, p. 99-111, 2000.

Sergi, D., Boulestin, H., Campbell, F. M., & Williams, L. M. (2021). The role of dietary advanced glycation end products in metabolic dysfunction. Molecular Nutrition & Food Research, 65(1), 1900934.

Sergi, D. et al. O papel dos produtos finais da glicação avançada na dieta na disfunção metabólica. Nutrição Molecular e Pesquisa Alimentar, v. 1, pág. 1900934, 2021.

Singh, V. P. et al. Produtos finais de glicação avançada e complicações diabéticas. The Korean journal of physiology & pharmacology: jornal oficial da Korean Physiological Society e da Korean Society of Pharmacology, v. 18, n. 1, p. 1, 2014.

Sterenczak, K. A., Nolte, I., Escobar, H. M. Variantes de splicing RAGE em mamíferos. Proteínas de ligação ao cálcio e RAGE: dos princípios estruturais às aplicações clínicas, p. 265-276, 2013.

Sutherland, J.P. Mckinley, B., Eckel, R. H. The metabolic syndrome and inflammation. Metabolic syndrome and related disorders, v. 2, n. 2, p. 82-104, 2004.

Taneda, S., Monnier, V. M. ELISA of pentosidine, an advanced glycation end product, in biological specimens. Clinical chemistry, v. 40, n. 9, p. 1766-1773, 1994.

Teerlink, T. et al. Measurement of N ε-(carboxymethyl) lysine and N ε-(carboxyethyl) lysine in human plasma protein by stable-isotope-dilution tandem mass spectrometry. Clinical Chemistry, v. 50, n. 7, p. 1222-1228, 2004.

Thomas, M. C. et al. Interactions between renin angiotensin system and advanced glycation in the kidney. Journal of the American society of nephrology, v. 16, n. 10, p. 2976-2984, 2005.

Turner, D. P. Advanced glycation end-products: a biological consequence of lifestyle contributing to cancer disparity. Cancer research, v. 75, n. 10, p. 1925-1929, 2015.

Vlassara, H., Palace, M. R. Diabetes and advanced glycation endproducts. Journal of internal medicine, v. 251, n. 2, p. 87-101, 2002.

Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? Curr Diab Rep. 2014 Jan;14(1):453.

Williams, M. E. et al. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. American journal of nephrology, v. 27, n. 6, p. 605-614, 2007.

Yamabe, S. et al. Intracellular accumulation of advanced glycation end products induces apoptosis via endoplasmic reticulum stress in chondrocytes. The FEBS journal, v. 280, n. 7, p. 1617-1629, 2013.

Yin, J., Fu, X., Luo, Y. et al. A Narrative Review of Diabetic Macroangiopathy: From Molecular Mechanism to Therapeutic Approaches. Diabetes Ther 15, 585–609 (2024).

Zhu, Y. et al. A inibição do receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) protege as células β pancreáticas. Comunicações de pesquisa bioquímica e biofísica, v. 404, n. 1, pág. 159-165, 2011.