

Nutrição Brasil 2016;15(4):219-228

REVISÃO

Produtos de glicação avançada e desenvolvimento da aterosclerose

Advanced glycation end products and development of atherosclerosis

Elisa Batista Oliveira e Silva, M.Sc.*, Luci Tojal e Seara, M.Sc.**, Rose Carolinne Correia da Silva, M.Sc.*

**Nutricionista, Mestra em Nutrição, subárea de Nutrição e Desenvolvimento Fisiológico, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), **Nutricionista, Mestra em Ciências dos Alimentos, Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Trabalho desenvolvido na Universidade Federal de Alagoas Maceió/ AL (UFAL) para obtenção do grau de Nutricionista*

Recebido 19 de novembro de 2015; aceito 15 de março de 2016

Endereço para correspondência: Elisa Batista Oliveira e Silva, Universidade Federal do Alagoas (UFAL)/ Faculdade de Nutrição, Campus A. C. Simões - Av. Lourival Melo Mota, s/n, 104 Norte, Km 97, Cidade Universitária Tabuleiro do Martins 57072-970 Maceió AL, E-mail: Elisa Batista Oliveira e Silva: elisanut@gmail.com, Luci Tojal e Seara: lucitojal@gmail.com, Rose Carolinne Correia da Silva: carolinne_correia@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Esta revisão objetiva investigar a contribuição dos Produtos de Glicação Avançada (AGEs) dietéticos na aterosclerose para a otimização da dietoterapia. **Metodologia:** O presente estudo realizou um levantamento bibliográfico sobre estudos publicados nos bancos de dados Medline, PubMed, Periódicos CAPES, ScienceDirect e SciELO no período de 1997 a 2015. **Síntese dos dados:** Os AGEs dietéticos são absorvidos e se juntam aos AGEs endógenos, exercendo atividades pró-oxidantes e pró-inflamatórias, concorrendo para a inflamação, o estresse oxidativo e a lesão vascular, através do aumento da glicação de proteínas e da interação AGE-receptor. A glicação de lipoproteínas, ligações cruzadas entre AGEs e proteínas da parede dos vasos e o aumento da vasoconstrição estimulam o desenvolvimento da aterosclerose. **Conclusão:** A glicação de proteínas e seus produtos atuam claramente no desenvolvimento da aterosclerose. A ingestão dos AGEs dietéticos deve ser reduzida na abordagem terapêutica da aterosclerose. Alimentos submetidos a técnicas culinárias como ferver, cozinhar e ensopar devem ser preferencialmente ingeridos. Alimentos fontes de lipídeos e proteínas processados a altas temperaturas são fontes de AGEs e devem ser evitados. Juntas, essas estratégias contribuem para a redução do pool de AGEs no organismo.

Palavras-chave: produtos finais de glicosilação, dieta, aterosclerose, doenças cardiovasculares.

Abstract

Objective: This review aims to investigate the contribution of dietary Advanced glycation end products (AGEs) to atherosclerosis and their role in the optimization of dietotherapy. **Methodology:** The present study performed a literature review in databases Medline, PubMed, Periódicos CAPES, ScienceDirect e SciELO in the period 1997-2015. **Data synthesis:** Dietary AGEs are absorbed and join the endogenous AGEs, exerting pro-oxidant and pro-inflammatory activities, competing to inflammation, oxidative stress and vascular injury by increasing glycation of proteins and AGE-receptor interaction. Lipoproteins's glycation, cross-links between AGEs and proteins from the vessel wall and increased vasoconstriction stimulate the development of atherosclerosis. **Conclusion:** Glycation of proteins and its products contribute in a clear way to the development of atherosclerosis. The intake of dietary AGEs must be reduced in the atherosclerosis's therapeutic approach. Therefore, food subjected to cooking techniques such as boiling, steaming and soaking should be preferred. Food sources of lipids and proteins, processed at high temperatures, considered sources of AGEs, should be avoided. Together, these strategies help to reduce the pool of AGEs in the body.

Key-words: glycosylation end products, advanced; diet, atherosclerosis, cardiovascular diseases.

Introdução

No Brasil, as doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte, destacando-se as atribuíveis à aterosclerose. A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, inicia-se pela agressão ao endotélio vascular, ocorrendo disfunção endotelial e predisposição ao infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e doenças vasculares periféricas [1,2].

O processo de transição nutricional brasileiro é um dos determinantes desse panorama, pelo aumento do consumo de gorduras saturadas, trans e açúcar em detrimento do consumo de alimentos fontes de fibras [3]. A dieta é a principal fonte exógena dos compostos denominados glicotoxinas (AGEs, Advanced Glycation Endproducts), formados através de reações não enzimáticas, a partir de interações aminocarbonílicas, entre dicarbonilas de açúcares redutores, produtos de oxidação de carboidratos, aminoácidos, lipídeos e ácido ascórbico, com aminas de aminoácidos, proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos [4].

Os Produtos de Glicação Avançada (AGEs) são formados principalmente no organismo, através de precursores dicarbonílicos – glioxal (G), metilglioxal (MG) e 3-deoxiglicosona (3-DG) – derivados da glicose produzidos intracelularmente. Os AGEs assim produzidos, juntam-se aos AGEs formados fora da célula, constituindo o pool corporal de AGEs [5] em seres humanos, o qual é determinado, ainda, pela ingestão alimentar desses compostos, por sua excreção renal (ocorre aumento do pool corporal pelo comprometimento da função renal), pela produção de AGEs via hiperglicemia e estresse oxidativo e pela redução da defesa anti-AGE do organismo humano, associado ao envelhecimento. Os AGEs dietéticos, assim como os gerados no organismo, promovem carga glicoxidante sistêmica, estresse oxidativo e inflamação vascular, através de mecanismos dependentes e independentes de receptores específicos [4,6]. Esses processos associados à dislipidemia, à hipertensão arterial sistêmica e ao tabagismo promovem a aterosclerose [2,7]. Portanto, os AGEs apresentam propriedades pró-oxidantes e pró-inflamatórias. Os AGEs dietéticos, adicionados a outros fatores da dieta, conduzem a desordens no sistema cardiovascular, aumentando o risco para aterosclerose, severidade de eventos cardiovasculares mais complexos e consequentemente índices significativos de morbimortalidade [2,4,8].

Objetivo

Esta revisão objetiva investigar a contribuição dos AGEs dietéticos no desenvolvimento da aterosclerose para otimização da dietoterapia.

Métodologia

Para esta revisão bibliográfica, procedeu-se a pesquisa em artigos científicos publicados no período de 1997 a 2015, nos Bancos de Dados Medline, PubMed, Periódicos CAPES, ScienceDirect e SciELO.

Os descritores em saúde utilizados foram: 'produtos finais de glicosilação', 'dieta', 'aterosclerose' e 'doenças cardiovasculares', seus respectivos sinônimos em inglês – 'glycosylation end products, advanced', 'diet', 'atherosclerosis' e 'cardiovascular diseases'.

Foram selecionados 48 artigos científicos, considerando estudos publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, englobando artigos de revisão, ensaios clínicos e experimentais, que compreenderam mecanismos de formação e ação de AGEs, seu metabolismo, considerando, ainda, os AGEs potencialmente presentes na alimentação, sua repercussão para o desenvolvimento da aterosclerose e as perspectivas de utilização de antiglicantes.

Formação de AGEs

Os AGEs são formados por várias vias, através dos intermediários dicarbonílicos reativos, como a 3-DG, o G e o MG, que podem ocorrer no processo clássico via reação de Maillard (1ª via), até a formação de produtos de Amadori ou produtos iniciais da glicação [9]. Estes agentes de glicação se condensam a grupos aminas primários acessíveis formando AGEs [4,10]. Os compostos dicarbonílicos originam-se, também, da auto-oxidação da glicose e de lipídios a glioxal intracelular (2ª e 3ª vias). O metilglioxal, composto dicarbonílico mais

reativo, é formado principalmente pela β -eliminação não-enzimática do grupo fosfato das trioses fosfato, derivadas da glicólise (4ª via). Estes compostos dicarbonílicos intracelulares reativos reagem com o grupamento amina de proteínas intracelulares e extracelulares para formar AGEs [4,5,11,12]. Assim, os AGEs diferem dos produtos da reação de Maillard, contrário ao afirmado por Förster, Kühne, Henle [13].

Os mecanismos alternativos da formação de AGEs in vivo incluem as reações que conduzem ao estresse carbonílico, nos quais a oxidação de açúcares e/ou lipídios produz intermediários dicarbonílicos que se ligam a aminoácidos. As vias da formação de AGEs não dependentes de glicose envolvem neutrófilos, monócitos e macrófagos, que através de estímulo inflamatório excessivo desencadeado pelo receptor de AGE (RAGE), produzem as enzimas mieloperoxidase e a NADPH oxidase, induzindo à formação de AGEs pela oxidação de aminoácidos (5ª via) [4,11].

O RAGE - receptor multiligante para AGE - é um membro da superfamília das imunoglobulinas de moléculas de superfície celular que, pela via NADPH oxidase e associado à sinalização inflamatória intracelular, à geração de espécies reativas de oxigênio e ao estresse oxidativo, promove a formação adicional de AGEs (6ª via) [4,10,14,15].

Através da via do poliol, mediada pela aldose redutase, a glicose pode formar AGEs diretamente pela 3-deoxiglicosona (7ª via), causando a depleção de NADPH e glutatona, aumentando o estresse oxidativo e a formação de AGEs [4].

A produção intracelular dos agentes de glicação G, MG e 3-DG prejudica as células por três mecanismos gerais: alteração da função de proteínas intracelulares modificadas por AGEs; modificação dos componentes da matriz extracelular, provocando sinalização e disfunção celular; e modificação de proteínas plasmáticas pela ligação com o RAGE sobre células endoteliais, células mesangiais e macrófagos, induzindo à produção de espécies reativas de oxigênio [5]. A formação de espécies reativas de oxigênio também pode ser aumentada por AGEs, independente de RAGE, através da diminuição de antioxidantes ou por derivados glicosidantes formados intracelularmente, gerando estresse oxidativo [4], causando a fragmentação proteica, alteração da imunogenicidade e da atividade enzimática [10].

Os AGEs têm sido encontrados no soro, no coração, no rim, na urina e nos alimentos. Por causa de suas características de heterogeneidade e fluorescência ou não fluorescência, os AGEs podem ser detectados por vários métodos analíticos. A exemplo de medidas de CML (carboximetilissina), pelo método de ELISA (ensaio de imunoabsorbância ligado à enzima), usando anticorpos monoclonais específicos para cada tipo de amostra dificulta sua utilização no Brasil por haver disponível apenas Kit para análise em sangue. Os métodos por HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência) e por GC-MS (cromatografia gasosa-espectrometria de massa) baseados em mensurações de BSA (albumina sérica bovina) modificada pela glicose, CML-BSA sintética e MG-BSA [16] precisam de tratamentos específicos para a extração das amostras. Outro método para mensurar AGEs é a fluorescência, mas a natureza da fluorescência pode ser muito heterogênea e não relacionada aos produtos de glicação [11].

Estudos em humanos demonstraram correlação significativa entre a ingestão aumentada de AGEs, seus níveis no sangue e o aumento de marcadores inflamatórios [7]. Em experimento com animais, a CML ingerida aumentou sua concentração plasmática 1-4 horas após sua ingestão [17]. Assim, é preciso mais atenção ao efeito da absorção de AGEs dietéticos sobre o perfil de saúde e doença no Brasil e no mundo.

Absorção, ação e eliminação de AGEs

Os AGEs ingeridos podem ser absorvidos pelo intestino ou degradados pela microbiota intestinal para serem excretados nas fezes. Embora a excreção fecal de AGEs seja influenciada por sua ingestão [18], a absorção de AGEs é significativa e tem sido alvo de intensa investigação. Koschinsky et al. [19] trataram deste assunto em humanos, relatando que aproximadamente 10% dos AGEs ingeridos resistem ao processo digestivo, são transportados para a corrente sanguínea como adutos de glicação, junto a peptídeos pequenos e aminoácidos presentes na digestão e 2/3 destes AGEs absorvidos são retidos. O epitélio intestinal absorve os produtos de Amadori, os AGEs (adutos livres) e os aminoácidos glicosados [6,12,18,19]. Alguns AGEs dietéticos isolados, como a pirralina, podem ser absorvidos em até 80% [13], diferindo dos resultados encontrados por Koschinsky et al. [19] para o total de AGEs.

Considerando que os AGEs são um grupo de compostos heterogêneos, vários fatores interferem em sua absorção, tais como a solubilidade após a digestão gastrointestinal, o peso molecular e a forma livre ou ligada à proteína [6]. Ainda não é possível concluir o percentual de

AGEs dietéticos realmente absorvido pelo trato gastrointestinal, que porção deste sistema seria responsável por essa absorção e quais mecanismos estariam envolvidos neste processo.

Os AGEs em baixas concentrações são toleráveis, mas quando em excesso são patogênicos [20]. Os AGEs realizam ligações cruzadas intra e intermoleculares, formando estruturas estáveis com proteínas estruturais e com proteínas intracelulares, afetando principalmente proteínas de meia-vida biológica longa. No entanto, compostos de meia-vida curta também são glicosados, como a lipoproteína de baixa densidade (LDL), facilitando a oxidação de proteínas e lipídios, a perda da conformação molecular, a alteração das funções proteicas, resultando em não reconhecimento pelos receptores e clearance anormal [4,10,14,15,16,21]. Há dois grandes mecanismos de ação dos AGEs, um deles depende da ativação de RAGE, o que determina a disfunção celular e endotelial [14].

A expressão de RAGE está aumentada durante a inflamação em células do músculo liso e endoteliais, macrófagos e linfócitos, contribuindo para a aterosclerose [10,22,23]. Sugere-se que AGEs também estão associados a uma cascata ligando inflamação, redução de glioxalase-1, acúmulo de metilglioxal e AGEs e subsequente apoptose, além de estarem associados ao fenótipo humano de placas ateroscleróticas propensas a ruptura [24].

O turnover de AGEs é regulado em parte por receptores, que participam da degradação de proteínas modificadas pela glicação, provocando sua excreção renal. Entretanto, esses receptores são ineficientes em condições de estresse oxidativo [4,16,19,21].

Os receptores relacionados à detoxificação de AGEs e à supressão do estresse oxidativo e da inflamação, representados por AGER1, AGER2, AGER3 são considerados receptores scavenger. Entretanto, AGER2 e AGER3 têm sido menos investigados [4].

Apenas cerca de 30% dos AGEs absorvidos são excretados pelos rins em até 48 horas nos pacientes diabéticos com função renal normal, mas na ocorrência simultânea de diabetes e insuficiência renal, essa excreção pode ser ainda menor, não alcançando 5% dos AGEs absorvidos [10,18,21]. Assim, uma fração importante dos AGEs dietéticos são acumulados em diferentes tecidos, tais como o cardíaco, o hepático e o renal [10,18].

Os níveis de AGEs circulantes refletem o balanço da ingestão oral, da formação endógena e do seu catabolismo, o qual depende da eliminação renal e da degradação tecidual [25]. Além dos receptores scavenger, sistemas protetores intracelulares (glioxalase e lisozima) também limitam o acúmulo de agentes de glicação, tais como o metilglioxal, formadores de AGEs [21]. Como consequência, a saturação desses mecanismos de detoxificação de AGEs estimula alterações no sistema cardiovascular que, associadas à cronicidade, contribuem para a aterosclerose.

AGEs e aterosclerose

No sistema cardiovascular, a interação AGE-RAGE pode mediar a ativação celular, levando ao estresse oxidativo; pode conduzir à inflamação prolongada e induzir à expressão de moléculas de adesão, em um modo dependente de RAGE [20,23].

A interação AGE-RAGE ativa a transcrição do fator nuclear- κ B (NF- κ B), que no núcleo celular aumenta a transcrição de selectina-E, endotelina-1, vascular endothelial growth factor (VEGF), moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) e mediadores inflamatórios (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6), aumentando também a expressão do próprio RAGE. Em humanos, a ingestão de AGEs tem proporção direta com os níveis sanguíneos de TNF- α e VCAM-1 [7,10,14,22].

No endotélio, a interação AGE-RAGE aumenta a permeabilidade das células e o trânsito de macromoléculas através da perda de estruturas organizadas de actina e alterações de morfologia celular. Além disso, depleta os mecanismos de defesa antioxidante celular (glutathiona e vitamina C) e induz à geração de espécies reativas de oxigênio intracelulares, associando-se à ativação do sistema NADPH oxidase [22,23]. Os efeitos da interação AGE-RAGE e da glicação de proteínas são ainda mais evidentes nas complicações macro e microvasculares de pacientes diabéticos [11].

Em indivíduos diabéticos, altos níveis de AGEs teciduais correlacionam-se aos AGEs plasmáticos e, independente dos fatores de risco cardiovascular, associam-se à morbimortalidade por eventos cardiovasculares [26].

No diabetes e no envelhecimento, ocorre acúmulo de produtos de glicação, resultando em elasticidade arterial diminuída e disfunção endotelial, através do aumento da ligação cruzada do AGE com o colágeno e a elastina vasculares [4,11,14,20,27].

Os AGEs também prejudicam a função vascular por diminuir o óxido nítrico (NO) e a prostaciclina e por induzir à expressão de endotelina-1, aumentando a proliferação das células

do músculo liso vascular e a rigidez do vaso, predispondo à vasoconstrição e à hipertensão arterial sistêmica [4,10,20,27,28].

O NO é sintetizado no endotélio a partir do aminoácido arginina pela enzima óxido nítrico sintase. O metilgloxal em excesso reage preferencialmente com a arginina, formando os AGEs argpirimidina e hidroimidazolona, identificáveis no soro e no rim humanos, diminuindo a arginina disponível para a síntese do NO [20].

Além de vasodilatador, o NO inibe a agregação plaquetária, a migração e a proliferação de células do músculo liso, a expressão de moléculas de adesão, a adesão de monócitos e atua na excreção de água e de sódio nos rins. Alteração nesse metabolismo do NO concorre para a disfunção endotelial, a hipertensão arterial sistêmica e a aterosclerose [20]. Além da inibição do NO, os AGEs estão envolvidos na glicação da LDL.

A glicação da LDL aumenta sua susceptibilidade às alterações oxidativas e funcionais em proporção direta à hiperglicemia e à ingestão de AGEs [7,22]. A glicação não enzimática de proteínas, lipoproteínas e componentes da matriz extracelular está associada à peroxidação lipídica, facilitando a dislipidemia [4].

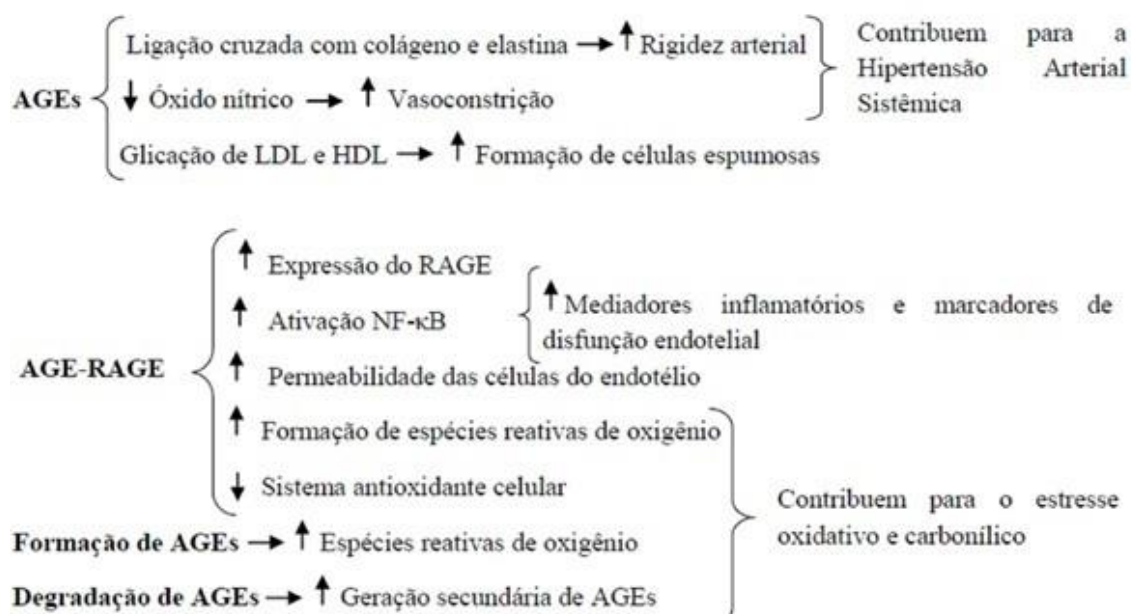
A LDL glicada sofre modificação em sua conformação e redução do reconhecimento por seus receptores hepáticos, aumentando os níveis séricos da LDL glicada e/ou oxidada. Esta LDL modificada é mais facilmente captada por receptores scavenger em macrófagos e células do músculo liso vascular, havendo resposta inflamatória, formação e acúmulo de células espumosas [4,21,23].

Pela presença da LDL modificada, há a quimiotaxia de monócitos às células endoteliais, a proliferação e o espessamento da íntima e a inibição do reparo vascular após a lesão, reduzindo a luz arterial, o que é agravado pelo comprometimento de sua capacidade vasodilatadora [4,21].

In vivo, os efeitos do crescimento das células do músculo liso são provavelmente mediados por citocinas ou fatores de crescimento induzidos por AGEs em fagócitos mononucleares [22].

In vitro, a lipoproteína de alta densidade (HDL) também é alvo da peroxidação lipídica e da glicação (Gly-ox-HDL). A glicação acarreta modificações nas propriedades físico-químicas, estruturais e funcionais da apolipoproteína da superfície da HDL [29]. Ao sofrer essas mudanças, a HDL perde suas propriedades citoprotetoras e anti-inflamatórias [30], suprimindo a captação do éster de colesterol da HDL pelo receptor scavenger B1 no fígado e o efluxo do colesterol das células periféricas mediado por este receptor [20].

As LDL e HDL glicadas ou oxidadas, a ligação cruzada dos AGEs com proteínas da parede do vaso, a redução do NO e a interação AGE-RAGE contribuem para a formação de lesões importantes para a aterogênese (figura 1).



AGEs = Produtos de glicação avançada; RAGE – Receptor para AGEs; LDL = Lipoproteína de baixa densidade; HDL = Lipoproteína de alta densidade; NF-κB = Fator nuclear kappa B.

Figura 1 – Efeito dos AGEs e da interação AGE-RAGE sobre a vasculatura.

A maioria dos eventos acima citados pode ocorrer como consequência da ingestão aumentada de AGEs dietéticos. Após as refeições e no diabetes, a ingestão aumentada de AGEs dietéticos associa-se ao aumento de AGEs séricos, de RAGE, de estresse oxidativo celular e de marcadores inflamatórios, diminuição de AGER1 e prejuízo da função endotelial, quando comparada a uma refeição com baixo teor de AGEs, que repercute em menos lesão vascular e renal [4,16,31].

AGEs dietéticos

A dieta, fonte exógena mais importante de AGEs, e o fumo têm impacto nas DCV. A temperatura e o método de cocção de alimentos, com perda de umidade, são fatores mais críticos para a formação dos AGEs que o tempo de processamento, contudo, estas condições são empregadas por conferir sabor e aroma agradáveis. Tais fatores influenciam a geração de AGEs em proporção direta à temperatura e à duração do aquecimento dos alimentos, à perda de umidade, à faixa de pH do neutro ao alcalino e à presença de grupos reativos na composição dos alimentos [10,11,12,32]. Os níveis de AGEs, expressos em teores de CML, pelo método ELISA, em alimentos submetidos a diferentes métodos de cocção, por calor seco, mostram uma tendência de maior teor de AGEs diretamente proporcional à temperatura e à desidratação, em alimentos contendo lipídeos e proteínas, na seguinte ordem: fritura a 230°C > fritura a 180°C; grelhado a 225°C > assados a 177°C. Alimentos cozidos a $\leq 100^\circ\text{C}$ por tempos curtos e com alto teor de água, como ferver e cozinhar a vapor, contêm menor quantidade de AGEs; por exemplo, um frango cozido a 100°C por 1 hora tem 5 vezes menos AGEs que o mesmo item processado a 230°C por 15 minutos [4,10,12,32].

A dieta rica em alimentos fontes de lipídeos e proteínas, processados a altas temperaturas, como na cocção de carnes, promove a geração de AGEs por causa dos radicais livres formados em reações de lipoxidação [32,33]. Esta afirmativa é contestada por Assar et al. [34] que encontraram maiores teores de AGEs em alimentos com alto teor de carboidratos e proteínas, podendo ser uma questão de ordem analítica. Atualmente, diferentes metodologias direcionadas à avaliação de AGEs em alimentos estão disponíveis, não havendo consenso a respeito de que método seria capaz de identificar e quantificar de maneira fidedigna AGEs totais, AGEs específicos e intermediários potencialmente reativos para a formação de AGEs, presentes em diferentes tipos de amostras. Apesar disso, as características dietéticas que contribuem para o aumento da formação de AGEs em alimentos estão evidentes e bem consolidadas.

Em molhos e alimentos proteicos como o peixe, a oxidação lipídica e a reação de Maillard estão interligadas através da presença de proteínas, açúcares redutores – glicose e frutose – e produtos da oxidação de ácidos graxos poliinsaturados, associados ao aquecimento severo, aumentando a formação de AGEs [35].

O consumo diário de frituras e/ou grelhados, pelo alto teor de AGEs, facilita a aterogênese por saturar o mecanismo natural de defesa anti-AGE [4], podendo induzir a semanas ou meses de disfunção endotelial persistente e contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose [31]. Alimentos como hortaliças, frutas e cereais apresentam baixos níveis de AGEs, exceto quando processados com calor seco e com adição de ingredientes como manteiga, óleo, queijo, ovos e nozes, apresentando neste último caso maior quantidade de AGEs, contudo os teores de AGEs ainda estarão abaixo daqueles presentes em carnes [32]. As fórmulas infantis contêm níveis de AGEs 100 vezes maiores que o leite humano ou leite bovino [10,32,33]. No leite, o processo de pasteurização forma menos AGEs quando comparado aos processos de esterilização e desidratação [36]. Carnes, queijo parmesão, manteiga e margarina, pelo teor de AGEs e por representarem ingredientes para alimentação moderna no mundo ocidental, contribuem bastante para o consumo aumentado de AGEs [30]. Através do conhecimento das fontes dietéticas de AGEs, estratégias de redução do consumo desses produtos de glicação podem ser incorporadas nas intervenções terapêuticas para a aterosclerose.

Intervenções terapêuticas

A dietoterapia deve sempre ser adotada no tratamento da aterosclerose. As correções no estilo de vida – perda de peso, atividade física e cessação do tabagismo – também têm significativa influência nas DCV [2]. Estratégias de intervenção dietética têm sido centradas em nutrientes e restrição calórica. Mesmo sabendo que a restrição calórica reduz os níveis séricos de AGEs, há uma atual necessidade de estudos de longo prazo com maior amostra de pacientes utilizando dieta com restrição de AGEs para alívio do estado pró-inflamatório. Os achados científicos existentes mostram a restrição de AGEs e o controle dos métodos de processamento de alimentos como estratégias dietéticas promissoras, sendo preciso que essas estratégias sejam recomendadas [7,12,37,38].

As diretrizes atuais para prevenir a morbimortalidade associada às dislipidemias e à aterosclerose recomendam redução de açúcar simples, álcool, ácidos graxos saturados e trans, da relação ômega 6/ômega 3 e aumento do consumo de fibras, fitoesteróis, ácidos graxos mono e poli-insaturados, não se referindo às recomendações dietéticas dos produtos de glicação das proteínas. Os ácidos graxos essenciais ômega 3 têm propriedades hipotrigliceridêmicas, anti-inflamatórias e antitrombóticas quando consumidos em alimentos crus ou submetidos a temperaturas em torno de 100°C [2,3]. A American Heart Association e a American Diabetic Association aprovaram dietas com baixo teor de gordura e carboidrato, balanceadas com conteúdo vitamínico incluindo suplementos de tiamina, folato e vitamina B6 por causa de suas propriedades antioxidantes [7].

Apesar dos efeitos evidentes dos AGEs no comprometimento da saúde humana, as recomendações da restrição de AGEs são limitadas. Contudo, existe uma tendência para pesquisas sobre compostos anti-AGE e/ou antioxidantes alimentares, potenciais facilitadores do controle do pool corporal de AGEs, como ácido lipoico, vitaminas C e E [20], compostos fenólicos [20,39,40,41], carnosina [42], ácido gálico [43], cisteína [44], piridoxamina [45], café prata [46], óleo de oliva [47] e limoneno [48].

Os antioxidantes e os sequestradores de AGEs, para agirem no organismo, precisam ser hidrolisados e estar disponíveis para a absorção [30].

Novas estratégias de controle da aterogênese precisam ser focalizadas não só na redução da hiperglicemia, da hipertrigliceridemia, do estresse oxidativo e carbonílico, mas também na prevenção do aumento de AGEs séricos e da disfunção endotelial [2,3,9]. A diminuição de aproximadamente 50% na ingestão de AGEs dietéticos contribui para a redução do dano tecidual, da inflamação vascular e da aterogênese. Ao restringir o consumo dos alimentos processados a altas temperaturas, reduzem-se a ingestão de AGEs, os níveis de AGEs circulantes e teciduais e o estresse oxidativo sistêmico, resultando em preservação das reservas antioxidantes, redução dos níveis de citocinas inflamatórias, prevenção do aumento excessivo de peso e de doenças relacionadas ao envelhecimento como o diabetes, as DCV e a doença renal crônica [4,16,21]. A intervenção dietética consiste no consumo de alimentos com teor menor de AGEs e de lipídeos aterogênicos, na prevenção de picos hiperglicêmicos e no

uso de técnicas culinárias com menor produção de AGEs (ferver, cozinhar ou ensopar). Isto pode representar uma alternativa eficaz de prevenção de doenças crônicas, através da redução da formação de AGEs e da perda de vitaminas com propriedades antioxidantes e anti-AGE [7,11,31].

Concordando com diversos estudos, é indicado o consumo reduzido de alimentos ricos em lipídeos e proteínas como carnes submetidas a temperaturas acima de 120°C, evitando para tal frituras, assados, grelhados, queijo parmesão ralado, manteiga, margarina [12,32] e molhos contendo açúcares redutores por causa da oxidação lipídica e da reação de Maillard [33,35]; além da inclusão de frutas e hortaliças ricas em fibras, minerais, vitaminas e fitoquímicos [2,39]; e o consumo preferencial de leite e derivados desnatados, grãos integrais e peixes cozidos [33], que devem ser incluídos na intervenção terapêutica e na prevenção da aterosclerose.

Conclusão

A abordagem terapêutica na prevenção e no tratamento da aterosclerose tem apresentado avanços, apesar disso, existem aspectos relevantes para a doença que precisam ser considerados, a exemplo da glicação e seus produtos que atuam claramente no desenvolvimento dessa doença. O controle da ingestão dos produtos de glicação da dieta reduz o pool corporal de AGEs, a inflamação, o estresse oxidativo, a disfunção endotelial persistente e o desenvolvimento da aterosclerose, contribuindo para a menor morbimortalidade associada às complicações vasculares, geralmente relacionadas a doenças como diabetes e hipertensão arterial sistêmica. Dietas com reduzidos teores de AGEs constituem estratégias promissoras para a otimização das dietoterapias relacionadas à aterosclerose.

Referências

1. Soares GP, Klein CH, Silva NAS, Oliveira GMM. Evolução da mortalidade por doenças do aparelho circulatório nos municípios do Estado do Rio de Janeiro, de 1979 a 2010. *Arq Bras Cardiol* 2015;104(5):356-65.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4Supl1):1-22.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(1Supl3):1-40.
4. Monnier VM. Intervention against the Maillard reaction in vivo. *Arch Biochem Biophys* 2003;419(1):1-15.
5. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414(13):813-20.
6. Delgado-Andrade C. Maillard reaction products: some considerations on their health effects. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(1):53-60.
7. 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.
8. Kerkenia M, Weissb IS, Jaissonb S, Dandanad A, Addade F, Gilleryb P et al. Increased serum concentrations of pentosidine are related to presence and severity of coronary artery disease. *Thrombosis Research* 2014;134(3): 633-8.
9. Shibao J, Bastos DHM. Produtos da reação de Maillard em alimentos: implicações para a saúde. *Rev Nutr* 2011; 24(6):895-904.
10. Negrean M. Advanced glycation endproducts (AGE) and their role in the pathogenesis of chronic complications of diabetes mellitus. *MÆDICA A journal of clinical medicine* 2006;1(2):59-66.
11. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. O papel dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(6):940-50.
12. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. Produtos da glicação avançada (AGEs) dietéticos e as complicações do diabetes. *Rev Nutr* 2009;22(1):113-24.
13. Förster A, Kühne Y, Henle T. Studies on the absorption and elimination of dietary Maillard reaction products. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:474-81.

14. Goh S, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1143-52.
15. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does Accumulation of Advanced Glycation End Products Contribute to the Aging Phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65A(9):963-75.
16. Cai W, He JC, Zhu L, Chen X, Zheng F, Striker GE et al. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. *Am J Pathol* 2008;173(2):327-36.
17. Alamir I, Niquet-Leridon C, Jacolot P, Rodriguez C, Orosco M, Anton PM et al. Digestibility of extruded proteins and metabolic transit of N^ε-carboxymethyllysine in rats. *Amino Acids* 2013; 44:1441-9.
18. Roncero-Ramos I, Delgado-Andrade C, Tessier FJ, Niquet-Léridon C, Strauch C, Monnier VM et al. Metabolic transit of N^ε-carboxymethyl-lysine after consumption of AGEs from bread crust. *Food Funct* 2013;4:1032-9.
19. Koschinsky T, He C, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(12):6474-9.
20. Vasdev S, Gill V, Singal P. Role of advanced glycation end products in hypertension and atherosclerosis: therapeutic implications. *Cell Biochem Biophys* 2007;49:48-63.
21. Vlassara H, Palace MR. Glycooxidation: The menace of diabetes and aging. *Mt Sinai J Med* 2003;70(4):232-41.
22. Basta G, Schmidt AM, Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63(4):582-92.
23. Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: from basics mechanisms to clinical implications. *Atherosclerosis* 2008;196:9-21.
24. Hanssen NMJ, Wouters K, Huijberts MS, Gijbels MJ, Sluimer JC, Scheijen JLJM et al. Higher levels of advanced glycation endproducts in human carotid atherosclerotic plaques are associated with a rupture-prone phenotype. *Eur Heart J* 2014;35(17):1137-46.
25. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Current Diabetes Reports* 2004;4:31-6.
26. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I, Schalkwijk CG, Prins MH, Parving H et al. Higher plasma levels of advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:442-7.
27. Sourris KC, Lyons JG, Dougherty SL, Chand V, Straznicki NE, Schlaich MP, et al. Plasma advanced glycation end products (AGEs) and NF-κB activity are independent determinants of diastolic and pulse pressure. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(1):129-38.
28. Huang Q, Sheng C, Liu M, Li F, Li Y, Wang J. Arterial stiffness and wave reflections in relation to plasma advanced glycation end products in a chinese population. *Am J Hypertens* 2013;26(6):754-61.
29. Ferretti G, Bacchetti T, N`Egre-Salvayre A, Salvayre R, Dousset N, Curatola G. Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis* 2006;184:1-7.
30. Bengmark S, Gil A. Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. *Nutr Hosp* 2007;22(6):625-40.
31. Negrean M, Stirban A, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1236-43.
32. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010;110:911-6.
33. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J et al. Advanced glycooxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004;104(8):1287-91.

34. Assar SH, Moloney C, Lima M, Magee R, Ames JM. Determination of N^ε-(carboxymethyl)lysine in food systems by ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Amino Acids* 2009;36:317-26.
35. Chao P, Hsu C, Yin M. Analysis of glycative products in sauces and sauce-treated foods. *Food Chemistry* 2009;113:262-6.
36. Andrade KQ, Ferreira RC, Seara LT. Danos proteicos durante o processamento do leite e sua repercussão na saúde. *Nutrição Brasil* 2014;13(1):48-54.
37. Kellow NJ, Savige GS. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition* 2013;67:239-48.
38. Rodríguez JM, Balich LL, Concha MJ, Mizón C, Barnett DB, Acevedo GB, et al. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2511-7.
39. Liu L, Xie Y, Song Z, Shang S, Chen X. Influence of dietary flavonoids on the glycation of plasma proteins. *Mol BioSyst* 2012;8:2183-7.
40. Harsha PSCS, Lavelli V, Scarafoni A. Protective ability of phenolics from white grape vinification by-products against structural damage of bovine serum albumin induced by glycation. *Food Chemistry* 2014;156:220-6.
41. Vlassopoulos A, Lean MEJ, Combet E. Protein-phenolic interactions and inhibition of glycation – combining a systematic review and experimental models for enhanced physiological relevance. *Food Funct* 2014;5:2646-55.
42. Brown BE, Kim CHJ, Torpy FR, Bursill CA, McRobb LS, Heather AK et al. Supplementation with carnosine decreases plasma triglycerides and modulates atherosclerotic plaque composition in diabetic apo E₂/E₃ mice. *Atherosclerosis* 2014;232:403-9.
43. Umadevi S, Gopi V, Elangovan V. Regulatory mechanism of gallic acid against advanced glycation end products induced cardiac remodeling in experimental rats. *Chem Biol Interact* 2014;208:28-36.
44. Mahdavifarda S, Bathaiea SZ, Nakhjavanib M, Heidarzadeh H. L-cysteine is a potent inhibitor of protein glycation on both albumin and LDL, and prevents the diabetic complications in diabetic-atherosclerotic rat. *Food Research International* 2014;62:909-16.
45. Sadowska-Bartosz I, Bartosz G. Prevention of Protein Glycation by Natural Compounds. *Molecules* 2015;20:3309-34.
46. Mesías M, Navarro M, Martinez-Saez N, Ullate M, Castillo MD, Morales N et al. Antiglycative and carbonyl trapping properties of the water soluble fraction of coffee silverskin. *Food Research International* 2014;62:1120-6.
47. Navarro M, Fiore A, Fogliano V, Morales FJ. Carbonyl trapping and antiglycative activities of olive oil mill wastewater. *Food Funct* 2015;6:574-83.
48. Joglekar MM, Panaskar SN, Chougale AD, Kulkarni MJ, Arvindekar AU. A novel mechanism for antiglycative action of limonene through stabilization of protein conformation. *Mol BioSyst* 2013;9:2463-72.