

# A reação de Maillard à mesa: mais um vilão para a sua saúde?

**N**as últimas décadas, vários vilões têm sido apontados à mesa. Isso tem um efeito dinâmico, já que, nas pesquisas científicas, conhecimentos novos se incorporam à prática, anulando ou renovando decisões anteriores e incorporando novos conceitos. Mas isso tem, também, um efeito contraditório: negativo porque, ao se incorporarem à prática, mantêm conceitos que, se não renovados, perpetuam como verdadeiros apesar de evidências novas; positivo porque têm fundamentos científicos, mesmo que ultrapassados. Quem não se lembra, na década de 80, das enfáticas recomendações de abolir o uso da manteiga, rica em gorduras saturadas, trocando-a pela margarina que, logo em seguida, no final da década de 90, devido às gorduras trans, foi condenada?

Em algumas doenças, a restrição parcial ou total de alguns alimentos é recomendada. O diabetes melito é o exemplo ideal porque, na sua evolução, induz aos pacientes não controlados complicações vasculares que predominam no território cardíaco, nefrológico, oftálmico e vascular periférico. Dentre essas complicações, a nefropatia diabética evidencia-se como altamente comprometedor da qualidade e tempo de vida. A terapia farmacológica é uma das partes do tratamento e a restrição dietética, a atividade física e a diminuição do peso são partes complementares fundamentais. Nem todos os pacientes com diabetes melito desenvolvem a nefropatia, sugerindo que a participação de fatores genéticos e ambientais atuam como fatores independentes.<sup>1</sup>

Recentemente vários estudos demonstraram que a formação dos produtos finais da glicação avançada podem ter um papel deletério ao organismo de uma maneira geral, particularmente no paciente diabético, susceptível às variações alimentares qualitativas e quantitativas.<sup>2</sup> Os produtos finais da glicação avançada são um grupo heterogêneo de moléculas pró-inflamatórias e oxidativas, formadas

através de reação não-enzimática de açúcares reduzidos com proteínas, lipídios ou ácidos nucleicos, que formam as bases de Schiff. Essas bases sofrerão um rearranjo para formar os produtos de Amadori, que são as formas predominantes das proteínas glicadas circulantes nos pacientes diabéticos, como a bem conhecida hemoglobina glicada A<sub>1c</sub>.<sup>3</sup> Esse processo foi identificado pela primeira vez em 1912, sendo conhecido como reação de Maillard.<sup>1</sup> As proteínas glicadas sofrem um lento processo de desidratação e oxidação que culminam na formação dos produtos finais da glicação avançada.<sup>4</sup> As reações iniciais são potencialmente reversíveis, dependendo principalmente das concentrações das substâncias envolvidas. Se os níveis de glicose forem persistentemente elevados, a reação torna-se irreversível, formando os produtos finais da glicação avançada, que

podem alterar a estrutura e função de proteínas de matriz celular, membrana basal e endotélio vascular.<sup>5</sup> O papel dos produtos finais da glicação avançada na promoção da doença microvascular se dá principalmente pela disfunção vascular, incluindo o espessamento da membrana, aumento da permeabilidade

vascular e a diminuição do fluxo sanguíneo, levando a um estado favorável aos eventos trombóticos.<sup>4</sup>

Na doença macrovascular, verificou-se que altos níveis de produtos finais da glicação avançada estão associados com doença arterial coronariana em diabéticos tipo 2. Pode estar associada com a promoção da aterosclerose de várias maneiras, incluindo a disfunção vascular, altos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL), desestabilização das plaquetas, proliferação da íntima vascular e diminuição da capacidade de regeneração vascular após sofrer qualquer tipo de lesão. Ao gerar estresse oxidativo, os produtos finais da glicação avançada promovem vasoconstrição, inflamação e a ativação de genes favoráveis à trombose, resultando em disfunção endotelial. Há também a ativação de citocinas

## Os produtos finais de glicação avançada são vilões atuais contidos em inúmeros alimentos

inflamatórias, angiotensina II, endotelina e diminuição da atividade do óxido nítrico, promovendo um círculo vicioso e agravando ainda mais o processo de aterosclerose.<sup>1,4,5</sup>

Independentemente de o ser humano ter ou não diabetes, uma única refeição que tenha uma grande quantidade de produtos finais da glicação avançada já é suficiente para elevar os níveis glicêmicos, quando comparados a uma refeição com baixos níveis de produtos finais da glicação avançada.<sup>6</sup> Aproximadamente 10% dos produtos finais da glicação avançada ingeridos são absorvidos, sendo dois terços deles retidos pelo corpo.<sup>6</sup> Em contraposição às altas temperaturas sofridas pelos alimentos que elevam os produtos finais da glicação avançada (frituras, assados, grelhados etc.), cozinhar em baixas temperaturas durante períodos mais curtos e com grande quantidade de água incorpora menos produtos finais da glicação avançada a esses alimentos.<sup>7</sup>

Comidas cruas não têm quase nenhum produto final da glicação avançada. Pães torrados, biscoitos, chocolates e alguns cereais matinais modificados podem conter níveis altos de produto de Amadori. Leite aquecido e fórmulas de leite infantil são dois exemplos de bebidas que contêm lactulosilina (produto de Amadori). Biscoitos, café e chocolate contêm melanoïdinas; batatas fritas e café contêm acrilamida, e diversas outras comidas contêm carboximetilina. Fontes como o tabaco e a manipulação de produtos alimentícios (principalmente o aquecimento) podem contribuir de maneira importante para o aumento de seus níveis.<sup>4</sup> Em modelos animais diabéticos, os níveis de produtos finais da glicação avançada estão inversamente correlacionados à capacidade de cicatrização.<sup>6</sup>

Os metabólitos dos produtos finais da glicação avançada pesquisados em seres humanos são: pentosidina e carboximetilina, e acredita-se que seus níveis estão correlacionados com a gravidade das complicações. Podem ser encontrados nos tecidos, no sangue e no cristalino.<sup>2</sup> Atualmente existem dezenas de inibidores dos produtos finais da glicação avançada em desenvolvimento, muitos com potencial para desenvolvimento clínico a médio prazo.<sup>8</sup>

Estudos em modelos animais demonstraram que, sem influenciar diretamente o controle glicêmico, os inibidores dos produtos finais da glicação avançada podem retardar a progressão da nefropatia diabética, levando-nos a supor que no futuro, associado às terapias convencionais, esta nova classe terapêutica possa ter um importante papel na prevenção de sua progressão.<sup>7</sup> Atualmente existem três drogas já utilizadas em humanos como inibidores dos produtos finais da glicação avançada. A primeira a ser utilizada foi a pimagedina

(já retirada por possíveis efeitos adversos como glomerulonefrite crescente), posteriormente a piridoxamina e o alagebrium. Essas drogas atuam nos produtos finais da glicação avançada já formados. Os estudos com a piridoxamina ainda não foram publicados, porém os dados divulgados até agora do estudo de Bell<sup>9</sup> e de McGill<sup>10</sup> não demonstraram efeitos adversos importantes, assim como houve redução estatisticamente significativa da creatinina sérica e da microalbuminúria (dados divulgados). A terceira droga, alagebrium, está sendo testada em doenças cardiovasculares, e existe projeto para um estudo na nefropatia diabética. Em modelos animais os resultados foram promissores.<sup>1</sup> A erva *Ilex paraguariensis* (erva mate), que *in vitro* inibe a formação dos produtos finais da glicação avançada, deveria ser melhor investigada quanto a seus possíveis efeitos benéficos, pelo baixo custo e facilidade de encontrá-la.<sup>11</sup>

Em revisão sistemática recente, pesquisamos os efeitos de inibidores dos produtos finais da glicação avançada na prevenção da progressão da nefropatia diabética e identificamos apenas um estudo, pelos nossos critérios de inclusão. Não houve evidência de benefício até o momento, da inibição farmacológica da glicação avançada.<sup>12</sup>

## CONCLUSÃO

As evidências da efetividade e segurança do uso de inibidores dos produtos de glicação avançada até o presente inexistem. Diante disso, vale o bom senso e atuarmos na alimentação, preconizando que se evite o consumo diário e exagerado de alimentos ricos em produtos finais da glicação avançada, como frituras, grelhados, assados com “casquinha crocante”, além de recomendar o cessamento do tabagismo etc.

**Hernani Pinto de Lemos Júnior.** Médico. Mestre e doutor em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Médico pesquisador do Centro de pesquisas em revisões sistemáticas do Centro Cochrane do Brasil. E-mail: hernani.jr@uol.com.br

**André Luis Alves de Lemos.** Médico. Mestrado em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina. Assistente de pesquisas do Centro Cochrane do Brasil. E-mail: docandre.lemos@gmail.com

## INFORMAÇÕES

Local onde foi produzido o manuscrito: Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina (Unifesp — EPM), Centro Cochrane do Brasil.

### Endereço para correspondência:

Centro Cochrane do Brasil  
Rua Pedro de Toledo, 598 — Vila Clementino  
São Paulo (SP) — CEP 04039-001  
Tel./Fax. (11) 5575-2970 — (11) 55790469  
E-mail: cochrane.dmed@epm.br

Fontes de fomento: nenhuma.

Conflito de interesse: nenhum.

## REFERÊNCIAS

1. Williams ME. Clinical studies of advanced glycation end product inhibitors and diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep.* 2004;4(6):441-6.
2. Hatfield J. Review: Advanced glycation end-products (AGEs) in hyperglycemic patients. *The Journal of Young Investigators.* 2007;17(1). Disponível em: <http://www.jyi.org/research/re.php?id=575>. Acessado em 2007 (23 jul).
3. Halliwell B. Free radicals, other reactive species and disease. In: Halliwell B, Gutteridge J, editors. *Free radicals in biology and medicine.* Oxford: Oxford University Press Inc; 1999. p. 639-45.
4. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1420-32.
5. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab.* 2001;27(5 Pt 1):535-42.
6. Thomas MC, Forbes JM, Cooper ME. Advanced glycation end products and diabetic nephropathy. *Am J Ther.* 2005;12(6):562-72.
7. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clinical Diabetes.* 2003;21:186-7. Disponível em: <http://clinical.diabetesjournals.org/cgi/content/full/21/4/186>. Acessado em 2007 (23 jul).
8. Rahbar S, Kumar Yernini K, Scott S, Gonzales N, Lalezari I. Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;262(3):651-6.
9. Bell DSH, Degenhardt TP, Szabo JR, Khalifah RG, Schotzinger RJ. Investigation of the safety and efficacy of Pyridox-amine in patients with diabetic nephropathy (PYR 206). *Diabetes.* 2004;53:Suppl 2 [abstract]. Disponível em: [http://aor.ca/int/abstracts/pyridox\\_amine.php](http://aor.ca/int/abstracts/pyridox_amine.php). Acessado em 2007 (23 jul).
10. McGill JB, Degenhardt TP, Szabo JR, Khalifah RG, Schotzinger RJ. A phase 2 clinical investigation of pyridox-amine in type 1 and type 2 diabetic patients with overt diabetic nephropathy (PYR 205-207). *Diabetes.* 2004;53:Suppl 2 [abstract]. Disponível em: [http://aor.ca/int/abstracts/pyridox\\_amine.php](http://aor.ca/int/abstracts/pyridox_amine.php). Acessado em 2007 (23 jul).
11. Lunceford N, Gugliucci A. Ilex paraguariensis extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. *Fitoterapia.* 2005;76(5):419-27.
12. Lemos ALA, Atallah AN, Lemos HP, Higa EMS. Advanced glycation end product (AGE) inhibitors for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006256. DOI: 10.1002/14651858. Disponível em: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD006256/frame.html>. Acessado em 2007 (23 jul).

Data de entrada: 18/7/2007

Data da última submissão: 08/10/2007

## RESUMO DIDÁTICO

- Os produtos finais de glicação avançada são vilões atuais contidos em inúmeros alimentos.
- Os produtos finais de glicação avançada têm seu potencial destrutivo vascular mais acentuado em diabéticos.
- Em experimentos animais, os inibidores dos produtos finais de glicação avançada mostram retardo na progressão da nefropatia diabética.
- Pacientes com alto risco de doença vascular podem se proteger dos efeitos agressivos dos produtos finais de glicação avançada, evitando alimentos que os contêm.
- Uma revisão sistemática sobre a ação farmacológica dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada não encontrou evidências de sua efetividade no retardo da progressão da nefropatia diabética.