

REAÇÃO DE MAILLARD E PRODUTOS DA GLICAÇÃO AVANÇADA : EFEITOS À SAÚDE

Larissa Viveiro Damaceno

(Graduada em Química pelo Centro Universitário de Paulínia-Unifacp.
larissa.damaceno@bol.com.br)

Maria do Carmo Santos Guedes

(Mestre e Doutora em Ciência de Alimentos pela Universidade Estadual de Campinas. Professora do Curso de Química do Centro Universitário de Paulínia e dos cursos de Química e Farmácia do Centro Universitário de Campo Limpo Paulista
maria.guedes@facp.com.br)

RESUMO

A Reação de Maillard é uma reação de escurecimento não enzimático que ocorre em alimentos termicamente processados. A Reação de Maillard também ocorre *in vivo*, denominada de glicação, produzindo os produtos finais da glicação avançada (AGEs), por via glicoxidação, glicosilação oxidativa ou estresse oxidativo. A formação endógena de AGEs/ALEs ocorre em todos os tecidos e fluidos corporais sob condições fisiológicas, afetando predominantemente moléculas de meia-vida longa e exercendo importante função no processo natural do envelhecimento e na etiologia de doenças como a diabetes e doenças cardiovasculares. O consumo de produtos da Reação de Maillard formados em alimentos contribui para o aumento de produtos finais da glicação avançada que estão associados a essas patologias.

Palavras-chave: Reação de Maillard; Glicação; Produtos finais da glicação; Diabetes; Envelhecimento.

SUMÁRIO : 1) Introdução; 2) Carboidratos e Açúcares redutores; 3) Reação de Maillard ; 3.1) Estágios e mecanismo de reação; 3.2) Degradação de Strecker; 3.3) Melanoidinas; 3.4) Marcadores; 4) Considerações finais; 5) Referências

1-INTRODUÇÃO

A reação de Maillard ou Glicação é uma reação não enzimática, irreversível, ocorrendo através de uma série de reações paralelas e subsequentes que levam à formação dos chamados produtos de glicação (AGEs, do inglês *Advanced Glycation Endproducts*) e de lipoxidação (ALEs, do inglês *Advanced Lipoxidation Endproducts*) avançados.

A Reação de Maillard (RM) ocorre entre açúcares redutores e seus metabólitos reativos ou lipídeos oxidados e proteínas ou ácidos nucleicos. Os AGEs são formados endógena (hiperglicemia e estresse oxidativo) e exogenamente (alimentos e fumo), e podem ser acumulados em vários tecidos causando efeitos deletérios em diversas patologias relacionadas a idade e a diabetes. Uma de suas principais ações é gerar estresse oxidativo através do aumento da expressão de mediadores inflamatórios (ROSAS, 2015).

Os produtos finais da glicação avançada (AGEs) são um grupo heterogêneo de moléculas pró-inflamatórias e oxidativas, conhecidos como glicotoxinas, formados predominantemente através da via glicoxidativa, ou ainda, através glicosilação oxidativa, reação de compostos α -dicarbonílicos (como glioxal, metilglioxal e 3-deoxyglucosone) com resíduos lisil e arginil de proteínas. Esses intermediários altamente reativos são continuamente gerados em organismos vivos através de degradação oxidativa de açúcares, catabolismo lipídico, via poliol e da conversão não enzimática de intermediários triosofosfatos oriundos da glicólise. A formação dos AGEs está esquematicamente ilustrada na Figura 1. Assim, os produtos de glicação inicial (compostos de Amadori e de Heyns) e da glicação avançada representam dois grupos derivados, diferindo em sua estrutura, origem e efeitos fisiológicos (SOBOLEVA, 2017).

Estudos vêm demonstrando que a formação dos produtos finais da glicação avançada pode ter um papel nocivo ao organismo, principalmente aos indivíduos com Diabetes, susceptível às variações alimentares qualitativas e quantitativas (HATFIELD, 2007).

As proteínas glicadas sofrem um lento processo de desidratação e oxidação que culminam na formação dos produtos finais da glicação avançada (VLASSARA *et al.*, 2006). 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 (WALTIER ; GUILAUSSEAU, 2001).

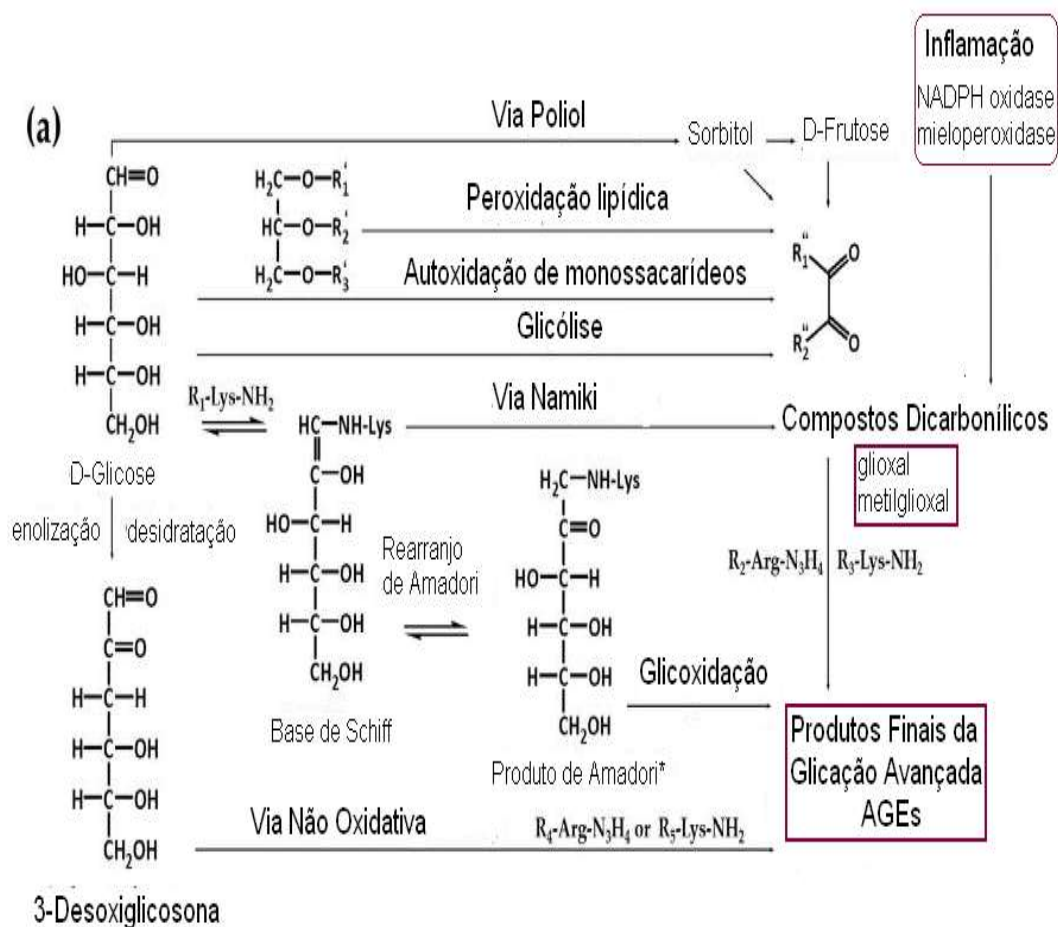


Figura 1 – Esquema de Formação dos AGEs e ALEs (Adaptado de SOBOLEVA, 2017).

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 (VLASSARA *et al.*, 2006). Na doença macrovascular, verificou-se que altos níveis de produtos finais da glicação avançada estão associados com doença arterial coronariana em diabéticos tipo II. 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 camada 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 inflamatórias, angiotensina II, endotelina e diminuição da atividade do óxido nítrico (neurotransmissor), promovendo um círculo vicioso e agravando ainda mais o processo de aterosclerose (VLASSARA, 2006).

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. Aproximadamente 10% dos produtos finais da glicação avançada ingeridos são absorvidos, sendo dois terços deles retidos pelo corpo (THOMAS *et al.*, 2005).

1.1 Reação de Maillard *in vivo*

A formação endógena de AGEs/ALEs ocorre em todos os tecidos e fluidos corporais sob condições fisiológicas, afetando predominantemente moléculas de meia-vida longa e exercendo importante função no processo natural do envelhecimento (HELLWIG ; HENLE ,2014).

A reação de Maillard *in vivo* tornou-se importante e reconhecida através da detecção de elevados níveis de hemoglobina no sangue de pacientes diabéticos. Posteriormente, evidenciou-se que os produtos finais da glicosilação avançada podiam estar envolvidos em complicações diabéticas e o envelhecimento (FATIMA *et al.*, 2008).

O termo “*Advanced Glycosylation (Glycation) Endproduct*” (AGE) destacou-se na literatura com a finalidade de descrever estruturas químicas amarronzadas, fluorescentes e que apresentam cruzamento covalente nas ligações entre as cadeias moleculares, resultando numa complexa rede polimérica e que são formados no estágio avançado da reação de Maillard entre açúcares e proteínas *in vivo* (MONIER *et al.*, 2002).

AGEs moldam-se por alteração dos vestígios de arginina e lisina, anexados nas proteínas, grupos amina de fosfolipídeos (fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina) e guanil nucleotídeos do DNA. Típicos AGEs são hidroimidazonas de proteínas e imidazopurinonas derivados do DNA (agentes de ligação cruzada de proteínas: GOLD, MOLD, e DOLD), vesperlisinas A, B e C, produtos fluorescentes de proteínas (pentosidina e argpirimidina), derivados N-(1-carboxalquil)amino (N-carboxi-metil-lisina e N-carboxetil-lisina de proteínas; N-carboximetilfosfatidiletanolamina de fosfolipídios; N-(1-carboxietil) desoxiguanilato do DNA, pirralina – um derivado pirrol de proteínas, entre outros.

Na Figura 2 estão ilustrados os produtos finais da glicação avançada através de modificações na cadeia lateral da arginina: imidazonas formadas via reação do glioxal (G-Arg), metilglioxal (MG-Arg) e desoxiglicosona (3DG-Arg) com cadeia lateral da arginina. Argpirimidina é formada pela reação de duas moléculas de metilglioxal e arginina ligada a peptídeo (THORNALLEY, 2000).

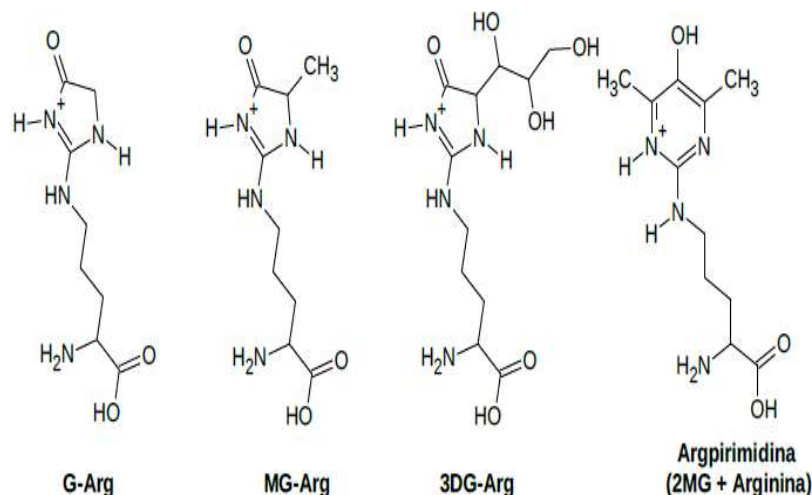


Figura 2 - Estrutura dos produtos finais da glicação (THORNALLEY, 2000)

Em adição aos produtos finais da glicação avançada que se formam no interior do corpo, existem os provenientes dos alimentos. A formação dos AGEs endógenos ocorre em baixas temperaturas quando comparados com vindos da dieta, existindo assim, uma menor quantidade de compostos formados *in vivo* quando comparados com os formados nos alimentos.

Normalmente a quantidade de AGEs ingeridos é maior do que a quantidade formada no plasma sanguíneo ou nos tecidos. As duas fontes principais, devido ao estilo de vida moderno, que fornecem uma oferta crescente de AGEs exógenos, são a alimentação e o tabagismo, sendo que da fração total absorvida cerca de dois terços são retidos no organismo e apenas um terço é excretado pela urina (POULSEN *et al.*, 2013).

1.2. Compostos dicarbonílicos *in vivo*

A RM também pode ocorrer *in vivo* pela via do estresse carbonílico, onde a oxidação de lipídeos ou de açúcares gera compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos. A glicólise e a autooxidação de glicose, produzem metilglioxal e glioxal, esses interagem com aminoácidos para formar produtos finais desta reação. Estes compostos dicarbonílicos chegam a ser 20 mil vezes mais reativos do que a glicose e estão presentes tanto *in vivo* quanto nos alimentos (BARBOSA *et al.*, 2008).

Os AGEs, quimicamente, são estruturas fluorescentes, apresentando ligações cruzadas entre as cadeias moleculares, resultando numa complexa rede polimérica. O termo AGE abrange uma ampla gama de produtos avançados da reação de Maillard, detectados na proteína dos tecidos, exemplificados por: MOLD (metilglioxal-lisina dímero, GOLD:glioxal-lisina dímero, e incluindo *N*(Carboximetil)-lisina (CML),

N(Carboximetil) hidroxilisina (CMhL), Crossline (um par de compostos epiméricos derivados da glicose por reação cruzada lisina-lisina) e pirralina, compostos que não apresentam cor ou fluorescência e nem cruzamento de ligações entre cadeias moleculares das proteínas. Os compostos GODIC, DoGDIC, MODIC são produtos da condensação cruzada (*cross-links*) de lisina-arginina: GODIC (condensação cruzada lisina-arginina + glioxal), MODIC (condensação cruzada de lisina-arginina + metilglioxal), DOGDIC (condensação cruzada de lisina-arginina + 3-desoxiglicosulose); Vesperlisinas A, B e C = condensação de duas moléculas de lisina e glicose (SILVAN *et al.*, 2006). As estruturas químicas dos AGEs citados estão ilustradas na Figura 3.

Os compostos CML e CMhL acumulam-se no colágeno com a idade, particularmente no colágeno da pele em diabéticos, onde ocorre em maior concentração, implicados com a patofisiologia da velhice. Não se sabe se a pirralina se acumula nas proteínas com a idade avançada, mas no diabético sua concentração na proteína plasmática encontra-se com índices elevados (CAVERO-REDONDO, 2018).

Na lente do cristalino do olho humano atacado pela catarata, há níveis significativamente altos de MOLD e GOLD.

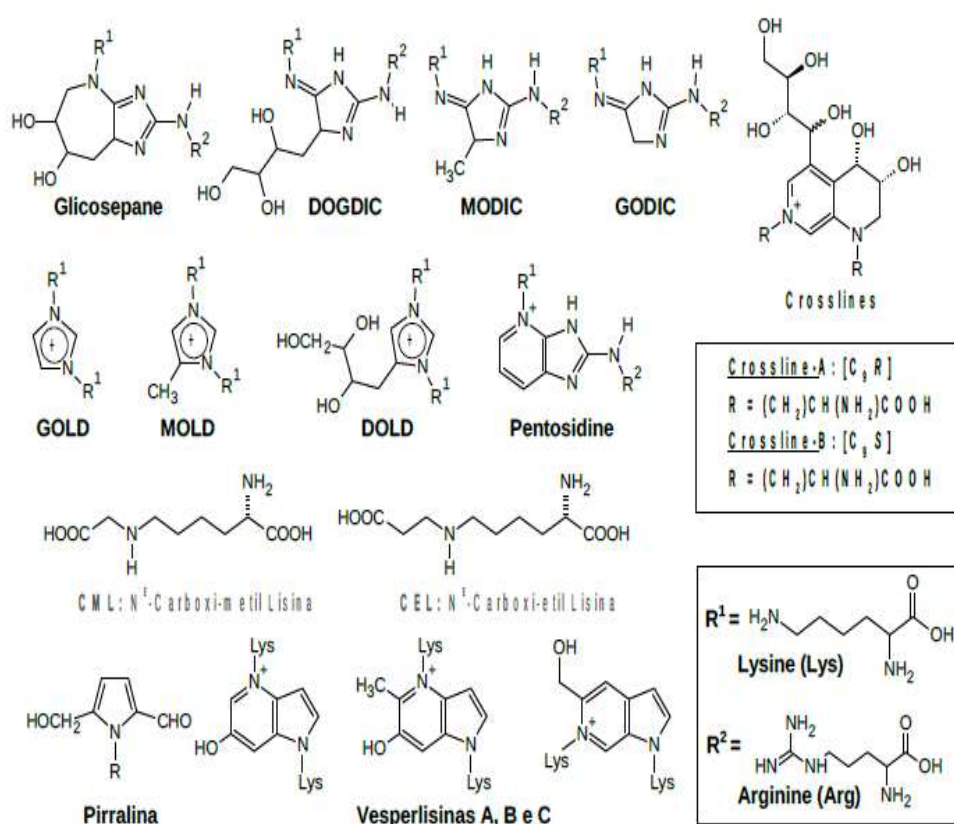


Figura 3 - Estrutura de ligações cruzadas covalentes com proteínas (COOPER, 1995)

A glicosilação e a formação de ligações covalentes cruzadas entre as cadeias moleculares das proteínas reduzem sua flexibilidade, sua elasticidade e a sua funcionalidade. Além disso, as modificações químicas nas proteínas resultantes da glicosilação e das ligações cruzadas podem disparar reações inflamatórias e autoimunes. A glicosilação foi observada no colágeno do tecido conectivo, no colágeno arterial, na membrana basal do glomérulo renal, na lente do cristalino ocular, na mielina das fibras nervosas e no LDL (*low density lipoprotein*) circulante do sangue (KARACHALIAS *et al.*, 2003).

O principal agente de condensação cruzada (*cross-links*) de proteínas, especialmente do colágeno de humanos idosos e do cristalino ocular, o Glicosepano (6-[2-[(4*S*)-4-amônio-5-óxido-5-oxopentil]amino-6,7-dihidroxi-6,7,8,8a-tetra-hidro-imidazo [4,5-*b*]azepin-4(5*H*)-il]-L-norleucinato, cuja reação de síntese está apresentada na Figura 4, é derivado da estrutura régio-isomérica *N*6-(2,3-diidroxi-5,6-dioxohexil)-L-lisina, demonstrado experimentalmente com D-Glicose marcada no C13. A glicose marcada no C1 reage com a lisina presente nas proteínas formando o produto de Amadori. Após sucessivos deslocamentos do grupo carbonila ao longo do esqueleto carbônico do açúcar, o intermediário α -dicarbonílico Didesoxiosona é formado.

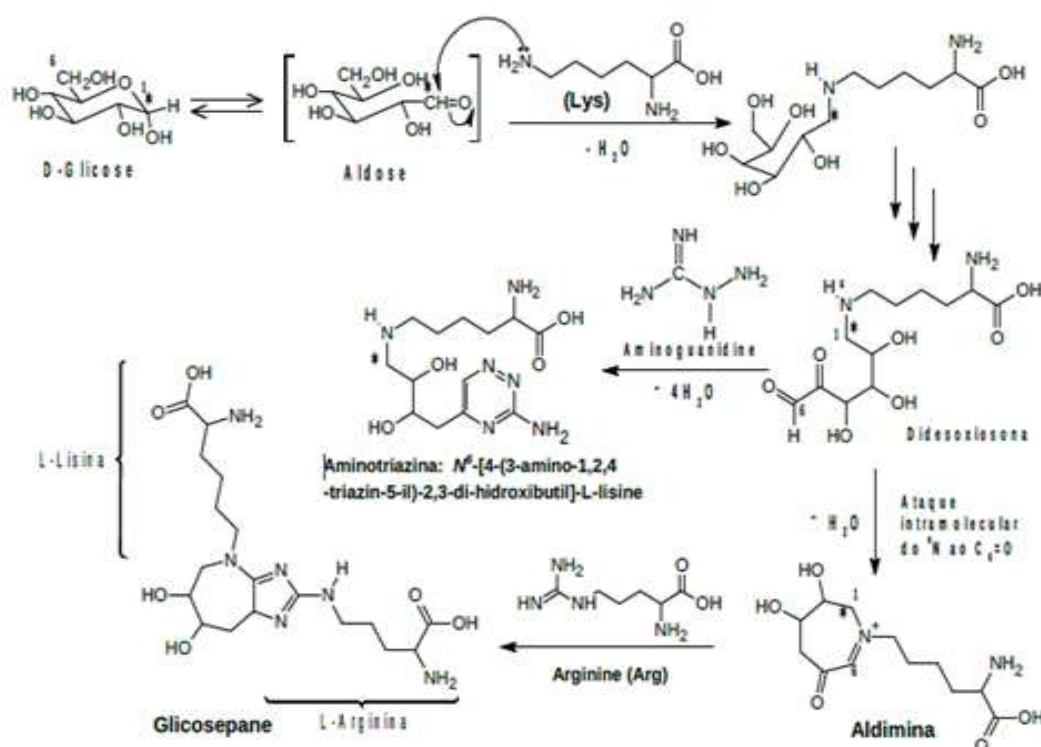


Figura 4 - Mecanismo de formação do glicosepano (baseado em SELL, 2005)

A Didesoxiosona tem sua existência experimentalmente confirmada através da reação com o reagente de captura aminoguanidina que produz a aminotriazina. O intermediário α -dicarbonílico sofre ataque intramolecular do N ao grupo carbonila em C6, dando a aldimina, um precursor possível para o agente de ligações cruzadas Lys-Arg-, glicosepano. O glicosepano é um AGE cuja formação confere enrijecimento contínuo de artérias, juntas e lente cristalina no diabético (SELL *et al.*, 2005).

O oxigênio é um poderoso catalisador das reações de Maillard entre glicose e proteína. Todos os PFGA conhecidos por se acumular na proteína dos tecidos (pentosidina, CML, CMhL) requerem condições autooxidativas (oxigênio molecular e catalise por íons de metais de transição) para sua formação a partir de glicose, nos modelos estudados em laboratório.

Na ausência do oxigênio, o processo de formação desses compostos é inibido, o mesmo ocorrendo em condições aeróbicas na presença de agentes quelantes, redutores e bloqueadores de radicais livres (antioxidantes). Por essa razão, esses produtos que requerem glicosilação e oxidação na sua formação foram designados produtos da “glicoxidação”. A glicoxidação é um complexo processo *in vitro*, envolvendo oxidação direta da glicose (glicoxidação autooxidativa) e autooxidação da base de Schiff e produtos de Amadori, rotas conhecidas como Wolff, Namiki e Hodge.

Na etapa inicial da reação de Maillard, forma-se a base de Schiff, muito susceptível a oxidação e produção de radicais livres, o que leva à formação de oxaldeídos, glioxal e metilglioxal, ou seja, a assim chamada rota de *Namiki* da reação de Maillard. Esta forma da glicoxidação também pode provir da autooxidação da glicose catalisada por metais, que leva a formação de glioxal e arabinose. D-glicosona se decompõe rapidamente em ribulose e por isso não é observada *in vivo*. Nesse processo, H_2O_2 é liberado. Essa é a chamada rota de *Wolff* da reação de Maillard e é um processo importante *in vitro*, observado durante incubação de longa duração de proteínas com açúcares redutores em tampão fosfato, atribuído a presença de íons dos sais de Cu^{2+} e Fe^{3+} (MONNIER, 2007).

Assim como a RM em alimentos, a glicação *in vivo* também pode ser dividida em estágios cinéticos. A primeira fase, chamada de *estressores*, é composta de agentes carbonílicos que podem dar início à reação. A segunda fase, chamada de *propagadores*, é formada de outros compostos carbonílicos reativos proveniente dos estressores anteriores. A última fase é a dos *produtos finais*, que ativam o processo de envelhecimento celular resultante da glicação (BARBOSA, 2009; MONNIER, 2007; NGUYEN, 2006).

A velocidade da glicação é maior em estados de hiperglicemia, em que a glicose se liga a proteínas de tecidos independentes de insulina e de longa vida (VLASSARA,

2011). Os AGEs, por sua vez, são implicados no envelhecimento e na perda de funcionalidade de tecidos que não são dependentes de insulina e, por isso, encontram-se expostos a concentrações elevadas de glicose (como o cristalino, a membrana basal das arteríolas, as células nervosas e os tecidos intersticiais da pele). A catarata e aterosclerose, em alguma extensão, são patologias resultantes da glicação entre a glicose sanguínea com proteínas de longa duração presentes nesses tecidos (GLENN ; STITT, 2009).

Os AGE podem causar danos aos tecidos por: (1) modificar a função da proteína devido a alterações em sua estrutura/configuração; (2) modificar o tecido em si, devido às ligações cruzadas (*cross-links*) inter e intramolecular; (3) favorecer a formação de radicais livres; e (4) induzir resposta inflamatória após ligarem-se a receptores específicos RAGE (Receptor de Produtos da Glicação Avançada), receptores da membrana celular, cuja atividade aumenta proporcionalmente à concentração de AGE presentes. A interação AGE-RAGE modula vias pró-inflamatórias com ativação transcricional e expressão alterada de vários mediadores inflamatórios, como as citocinas, desencadeando reações (BUCALA *et al.*, 2002).

A ligação de AGE a tecidos como a retina, endotélio, mesênquima e células renais, favorece a disfunção endotelial (prejudicando a vasodilatação devido à diminuição da produção de monóxido de nitrogênio - NO), a ativação acelerada de macrófagos para as células espumosas, a diminuição da flexibilidade das células musculares lisas, comprometendo a complacência arterial, e torna a fração LDL-colesterol mais susceptível à oxidação (TAN *et al.*, 2002).

Os AGE estão associados a complicações renais, disfunções endoteliais e patologias neurodegenerativas, processo em que se observa elevada concentração desses compostos, o que possivelmente se relaciona à disfunção neuronal e, ainda, a fatores de risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares (URIBARRI *et al.*, 2005).

A associação entre diabetes e AGEs diz respeito ao fato de que a hiperglicemia aumenta o processo de glicação, em particular na insulina, onde não há restrição eficiente à entrada celular de glicose, como glóbulos vermelhos, células endoteliais, células do tecido nervoso periférico, lente do olho e células renais. Consequentemente, esses tecidos são predispostos a níveis elevados de glicação de células intracelulares (TESSIER, 2010).

Além disso, no diabetes, as enzimas envolvidas na remoção de proteínas envelhecidas ou danificadas também podem sofrer glicação, reduzindo a eficiência do catabolismo protéico e, eventualmente, um acúmulo de AGEs. Diversos estudos demonstraram que a progressão do diabetes é agravada por o consumo de AGEs. O

envolvimento de AGEs em doenças cardiovasculares parece estar relacionado ao aumento da reticulação com o colágeno em vasos sanguíneos pela glicação de aminoácidos livres ácidos. Esse fenômeno que pode ocorrer em pacientes diabéticos pode provocar enrijecimento arterial, relaxamento miocárdico anormalidades, formação de placa aterosclerótica e disfunção endotelial (LUEVANO-CONTRERAS ; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, 2010).

A exposição a AGEs, particularmente a CML, pode reduzir a atividade do óxido nítrico, neurotransmissor, que atua como vasodilatador no endotélio dos vasos diminuindo a sua síntese (XU *et al.*, 2014).

Uma dieta restritiva em PRMs pode prevenir complicações vasculares do diabetes como nefropatias e diminuir a incorporação de AGEs nos tecidos (LIN *et al.*, 2003).

1.3 Formação e efeitos da acrilamida

A acrilamida (Figura 5) é um importante produto da reação de Maillard, formada a partir de asparagina e açúcares redutores, durante o processamento térmico em elevadas temperaturas, acima de 120°C. O conhecimento do mecanismo de formação da acrilamida é essencial para reduzir seus níveis em alimentos, pois esta substância é um composto mutagênico e potencial carcinogênico (ZHANG *et al.*, 2018).

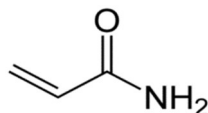


Figura 5-Estrutura da Acrilamida.

Devido ao potencial tóxico deste contaminante e, conseqüentemente, aos riscos que a sua ingestão através de alimentos poderia representar para a saúde humana, o Comitê do Codex sobre Aditivos e Contaminantes em Alimentos (CCFAC), em 2004, recomendou ao Comitê de Especialistas em Aditivos Alimentares da FAO/OMS (JECFA) que realizasse uma avaliação do risco da acrilamida e, eventualmente, estabelecesse limites para sua ingestão, já que esta substância nunca tinha sido avaliada anteriormente.

Produtos à base de batata, como batatas fritas e batatas chips, torradas, biscoitos, cereais matinais e café apresentaram os maiores teores de acrilamida. Observou-se ainda que estes níveis variavam significativamente dentro de uma mesma categoria de

alimento, sendo sugerido que o modo de preparo dos alimentos poderia interferir no teor de acrilamida formada (FAO/WHO, 2002).

Os riscos associados à acrilamida não são recentes e, provavelmente, a população tem sido exposta a esta substância por algumas gerações. Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), acrilamida é classificada como uma substância provavelmente carcinogênica em humanos e, além disso, pode ser tóxica ao sistema nervoso e reprodutivo de homens e animais em determinadas doses (IARC, 1994).

1.4 Biodisponibilidade, Biotransformação e produtos finais da glicação

Nas últimas décadas, os hábitos alimentares da população brasileira mudaram, e observa-se, com preocupação, o aumento do consumo das refeições feitas fora de casa, em sistemas do tipo *fastfood*, e de alimentos industrializados. Antes de consumidos os alimentos, a maior parte deles sofre processamento térmico, o que garante a segurança microbiológica, a inativação de algumas enzimas, a degradação de substâncias tóxicas e, ainda, o desenvolvimento de substâncias responsáveis pelo aroma, cor e sabor, melhorando a sua palatabilidade, os já discutidos produtos da reação de Maillard (PRM) (FINOT, 2005). O consumo de PRM pode interferir em processos nutricionais importantes, como diminuir a biodisponibilidade de minerais e o valor biológico de proteínas, pelo comprometimento, na reação, de resíduos de aminoácidos essenciais, com consequentes alterações da estrutura proteica ou, ainda, inibição de enzimas digestivas (NUNES., BAPTISTA, 2014).

Os alimentos presentes no grupo “gorduras” apresentam teores maiores de PRM, devido ao favorecimento de reações entre as aminas e os produtos da oxidação lipídica.

Como e quais PRM e/ou seus metabólitos são absorvidos e metabolizados é ainda um tema controverso na literatura. Estudos com ratos indicam que 20% dos PRM são absorvidos pelo trato gastrointestinal, por difusão passiva. Destes, 30% são excretados pelos rins e cerca de 3% pelas fezes. Cerca de 70% dos PRM metabolizados acumulam-se em vários tecidos, como pâncreas, fígado e, principalmente, rins; já os PRM que não foram absorvidos são degradados pelas bactérias no intestino ou eliminados. Enquanto há evidências de que altas concentrações de PRM no intestino aumentam a concentração local de nitrogênio, favorecendo o desenvolvimento de doenças intestinais como colite, alguns PRM, por outro lado, apresentam efeito probiótico, indicando que o tema é controverso e pouco se conhece sobre a biotransformação desses compostos pela microbiota intestinal (FOSTER *et al.*, 2005).

1.5 Compostos dicarbonílicos e produtos da glicação no desenvolvimento de complicações na diabetes

O diabetes tipo II (*diabetes mellitus*) tem aumentado em um ritmo alarmante e é considerado uma das principais ameaças à saúde humana. Um conjunto de evidências derivados de dois estudos de referência, o Teste de Controle de Diabetes e Complicações (DCCT) e o Estudo de Diabetes Prospectivo do Reino Unido (UKPDS), indicam que a hiperglicemia crônica compõe um importante iniciador de complicações diabéticas microvasculares, com várias teorias pesquisadas de como a hiperglicemia crônica pode levar à doença micro ou macrovascular no diabetes, incluindo a teoria do produto final da glicação avançada (AGE) (PEPPA *et al.*, 2004).

Muitos estudos *in vitro* e *in vivo*, mas também estudos usando agentes anti-AGE demonstraram que esses compostos quimicamente heterogêneos são conhecidos por terem uma ampla gama de efeitos químicos, celulares e teciduais implicados no desenvolvimento e progressão de complicações diabéticas. Embora esse processo ocorra continuamente dentro do corpo durante o envelhecimento, é extremamente acelerado no diabetes.

Os AGE têm sido considerados importantes mediadores patogênicos nas complicações relacionadas ao diabetes, agrupados convencionalmente como micro ou macroangiopatia. O termo microangiopatia diabética envolve um amplo espectro de alterações disfuncionais nos leitos microvasculares, como retinas e rins, e uma ampla gama de tecidos, como nervos periféricos e pele. A nefropatia diabética é hoje uma das principais causas de doença renal em estágio terminal diabética. Os AGEs induzem citocinas, moléculas de adesão, quimiocinas, fatores de crescimento e produção de estresse oxidativo que estão envolvidos na patogênese da nefropatia diabética (OLDFIELD *et al.*, 2001).

A retinopatia diabética ocorre em três quartos de todas as pessoas com diabetes após mais de 15 anos da doença, e é considerada a causa mais comum de cegueira. Vários estudos mostraram um aumento no acúmulo de vários produtos de glicosilação na pele em diabetes, o que altera sua estrutura físico-química. Além disso, o AGE tem sido implicado na patogênese da cicatrização retardada de feridas no diabetes (PEPPA *et al.*, 2004).

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Reação de Maillard ocorre em alimentos e uma grande diversidade de produtos finais (AGEs) são formados através de diversas reações e caminhos. Os AGEs são moléculas de diferentes classes químicas, em geral, heterocíclicas, pró-inflamatórias e oxidativas, conhecidos como glicotoxinas, formados predominantemente através da via glicoxidativa, ou ainda, através glicosilação oxidativa, reação de compostos α -dicarbonílicos (como glioxal, metilglioxal e 3-deoxyglucosone) com resíduos lisil e arginil de proteínas. A ingestão dos AGEs formados durante o processamento do alimento (*in vitro*) contribui para o surgimento de diabetes tipo II, além de acelerar patologias como doenças cardiovasculares e envelhecimento precoce. A glicação também ocorre *in vivo*, pela formação de intermediários dicarbonílicos que reagem com moléculas endógenas contendo grupos amino, produzindo produtos finais de glicação avançada como a carboximetilisina, um dos marcadores da reação de Maillard *in vivo*. Os produtos finais da glicação avançada estão associados às patologias diversas, com agravamentos das condições do paciente diabético, estando ligados ao surgimento da catarata. Ainda, AGEs estão envolvidos em doenças cardiovasculares, pelo aumento da reticulação com o colágeno em vasos sanguíneos pela glicação de aminoácidos livres ácidos. Esse fenômeno que pode ocorrer em pacientes diabéticos pode provocar enrijecimento arterial, relaxamento miocárdico anormalidades, formação de placa aterosclerótica e disfunção endotelial problemas na retina, dificuldades renais, entre outros.

5. REFERÊNCIAS

BARBOSA, JHP; OLIVEIRA, SL; SEARA, LT. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. **Rev Nutr.** 22(1), p.113-124, 2009.

CAVERO-REDONDO, I; SORIANO-CANO, A; ÁLVAREZ-BUENO, C.; CUNHA, P.G.; MARTÍNEZ-HORTELANO, J.A. ; GARRIDO-MIGUEL, M.; BERLANGA-MACÍAS, C.; MARTÍNEZ-VIZCAÍNO, V. Skin Autofluorescence-Indicated Advanced Glycation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. **J Am Heart Assoc.** v.18, n.7, p. 18-22, 2018.

FATIMA, S.; JAIRAJPURI, D. S.; SALEEMUDDIN, M.: A procedure for the rapid screening of Maillard reaction inhibitors, **J Biochem. Biophys. Methods**, **70**, p. 958-965, 2008.

FINOT, P.A. Historical perspective of the Maillard reaction in food science. **ANN NY ACAD SCI.** 1043, p.1-8, 2003.

GLENN, J.V.; STITT, A.W. The role of advanced glycation end products in retinal ageing and disease. **Biochim Biophys Acta.** 790, p.1109-1116, 2009.

ROSAS, Emanuela P. **Efeitos dos Produtos Finais de Glicação Avançada sobre a Produção de Óxido Nítrico e a Viabilidade Celular em Macrófagos.** Dissertação (Mestrado), 2015, 85f., Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE.

SOBOLEVA, Alena.; VIKHNINA, MARIA; GRISHINA, Tatiana.; FROLOV, Andrej. Probing Protein Glycation by Chromatography and Mass Spectrometry: Analysis of Glycation Adducts. **Int. J. Mol. Sci.** v.18, n.12, p. 2557- 2561, 2017.

TESSIER, F.J. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. **Pathol Biol**, 58, p.214 –219, 2010.

THORNALLEY, P. J. Biochemistry of Advanced Glycation Endproduct generation and its inhibition, in: **SYMPOSIUM “Advances Glycation End Products (AGEs)”** May 12-14, 2000, Jena, Germany.

URIBARRI, J.; WOODRUFF. S.; GOODMAN, S.; *et al.* Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. **J Am Diet Assoc.**; 110, p.911-916, 2010.

VISTOLI, G.; MADDIS, D.; CIPAK, A.; ZARKOVIC, N.; CARINI, M.; ALDINI, G.; Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. **Free Radical Res**, v.47, n.1, p.3-27, 2013.

VLASSARA, H.; STRIKER, G. E.; AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. **Nat. Rev. Endocrinol.** 7, p. 526-539, 2011.

ZHANG, Y.; KAHL, D.H.W.; BIZIMUNGU, B.; LU, Z.X. Effects of blanching treatments on acrylamide, asparagine, reducing sugars and colour in potato chips. **J Food Sci Technol.** v.55, n.10, p.4028-4041, 2018.