

## Artigo

## A Química dos Produtos Finais de Glicação Avançada

Torres, N. M. P. O.; Xavier, J. A.; Goulart, M. O. F.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.\*

Rev. Virtual Quim., 2018, 10 (2), 375-392. Data de publicação na Web: 2 de abril de 2018

<http://rvq.sbg.org.br>

## The Chemistry of Advanced Glycation End-products

**Abstract:** Glycation is the most general IUPAC term used to describe a non-enzymatic reaction between a sugar and another biomolecule. Moreover, the term glycation describes not only the reaction *per se* but also the sequence of non-enzymatic reactions in which reducing sugars, such as glucose and fructose, react with nucleophilic groups of amino acids in proteins, lipids or nucleic acids generating Advanced Glycation End-Products (AGEs). These products are also formed by other metabolic routes and are associated with various physiological dysfunctions such as atherosclerosis, osteoporosis, asthma, arthritis, sarcopenia, Alzheimer's disease, cancer and various diabetic complications. Due to these biological actions, the search for molecules that inhibit the formation of AGEs is extremely important. The present review intends to relate some important chemical aspects for the formation, action and inhibition of AGEs.

**Keywords:** glycation; advanced glycation end-products (AGEs); reactive carbonyl species; antiglycation; anti-AGEs.

## Resumo

A glicação é o termo IUPAC mais geral usado para descrever uma reação não enzimática entre açúcares e outras biomoléculas. Entretanto, o termo glicação é também muito frequentemente usado para descrever não a reação *per se*, mas a sequência de reações não enzimáticas que se inicia quando açúcares redutores como glicose e frutose reagem com grupos nucleofílicos de aminoácidos constituintes de proteínas, lipídeos ou ácidos nucleicos, gerando os chamados produtos de glicação avançada (AGEs, acrônimo em inglês para *Advanced Glycation End-Products*). Estes produtos, também formados por outras rotas metabólicas, estão associados a diversas disfunções fisiológicas no organismo como a aterosclerose, a osteoporose, a asma, a artrite, a sarcopenia, a doença de Alzheimer, o câncer e diversas complicações diabéticas. Devido aos efeitos biológicos já relatados, a busca por moléculas que inibam a formação dos AGEs é de extrema importância. A presente revisão pretende mostrar os aspectos químicos relacionados com a formação, atuação e inibição dos AGEs.

**Palavras-chave:** glicação; produtos finais de glicação avançada (AGEs); compostos carbonílicos reativos; antiglicante; anti-AGEs.

\* Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.

✉ [rossipfreitas@gmail.com](mailto:rossipfreitas@gmail.com)

DOI: [10.21577/1984-6835.20180029](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180029)

## A Química dos Produtos Finais de Glicação Avançada

Natália M. P. de O. Torres,<sup>a</sup> Jadriane de A. Xavier,<sup>b</sup> Marília O. F. Goulart,<sup>b</sup>  
Rosemeire B. Alves,<sup>a</sup> Rossimiriam P. de Freitas<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.

<sup>b</sup> Universidade Federal de Alagoas, Instituto de Química e Biotecnologia, Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, CEP 57072-970, Maceió-AL, Brasil.

\* [rossipfreitas@gmail.com](mailto:rossipfreitas@gmail.com)

*Recebido em 30 de outubro de 2017. Aceito para publicação em 25 de março de 2018*

1. A química para formação dos produtos de glicação avançada
2. AGEs e doenças relacionadas
3. Agentes antiglicantes
  - 3.1. Substâncias sintéticas e seu mecanismo de ação antiglicante
  - 3.2. Produtos naturais
4. Conclusões

### 1. A química para formação dos produtos de glicação avançada

A glicação é uma reação não enzimática, que se dá no meio biológico ou em alimentos, e que ocorre entre açúcares e grupos nucleofílicos de biomoléculas.<sup>1</sup> O termo glicação pode também se referir à sequência de reações não enzimáticas que se inicia quando açúcares redutores como glicose e frutose reagem com grupos nucleofílicos de aminoácidos constituintes de proteínas, lipídeos ou ácidos nucleicos, gerando os chamados produtos de glicação avançada (AGEs, acrônimo em inglês para *Advanced Glycation End-Products*).<sup>2</sup> Descrita primeiramente em 1912 por Louis Camille Maillard (1878-1936) em seus estudos sobre reações entre carboidratos e aminoácidos, o

fenômeno da glicação, responsável pelo escurecimento e odor característico no cozimento de alimentos, ficou conhecido também por reação de Maillard.<sup>3</sup>

Os primeiros estudos para elucidar o mecanismo da reação de glicação foram feitos pelo italiano Mario Amadori (1886-1941), em 1920. A reação de glicação inicia-se com a adição de uma amina primária a um açúcar redutor (glicose, por exemplo), formando uma carbinolamina intermediária, como mostrado no Esquema 1 (rota destacada em verde). Esta por sua vez sofre desidratação, produzindo uma base de Schiff instável que sofre o chamado rearranjo de Amadori, levando a compostos mais estáveis, os “produtos de Amadori”, cuja característica principal consiste na geração da função  $\alpha$ -amino-carbonila, nos açúcares. Estes intermediários podem sofrer enolização, que

pode ser seguida por uma série de reações de desidratação e hidrólise formando espécies carbonílicas altamente reativas (RCS, acrônimo em inglês para *Reactive Carbonyl Species*), como os compostos  $\alpha,\beta$ -dicarbonílicos, 1-desoxiglicosona (1DG) e 3-desoxiglicosona (3DG).<sup>4-5</sup> Os compostos dicarbonílicos formados neste processo reagem com o grupo amino de aminoácidos para a formação dos AGEs.

Embora a reação inicial de glicação seja bem estabelecida como desencadeadora da formação dos AGEs, todas as reações que levam à formação de compostos  $\alpha,\beta$ -dicarbonílicos no organismo contribuem para a formação dos AGEs. Assim, podem ser formados *in vivo* por outras vias além da reação de Maillard, como pela reação de glicólise ou pela oxidação de açúcares, de lipídios e de aminoácidos, nas reações de glicoxidação, lipoxidação e nos processos inflamatórios, respectivamente. A reação de lipoxidação forma os chamados produtos finais de lipoxidação avançada (ALEs, acrônimo em inglês para *Advanced Lipoxidation End-products*) que incluem uma variedade de adutos covalentemente gerados por reação não enzimática de RCS com resíduos nucleofílicos de macromoléculas. AGEs e ALEs apresentam propriedades semelhantes.<sup>1,4</sup>

A glicólise é uma reação enzimática e uma das principais fontes de ATP (trifosfato de adenosina) na célula. Inicia-se com a fosforilação da glicose, dando origem à glicose-6-fosfato, que sofre isomerização reversível, catalisada por enzima, para frutose-6-fosfato. Em seguida, ocorre uma segunda fosforilação formando frutose-1,6-bisfosfato que sofre quebra para formação do gliceraldeído-3-fosfato, que é facilmente convertido em di-hidroxiacetona-fosfato. Essa, por sua vez, sob ação da enzima MGO sintase, é transformada no composto dicarbonílico metilgloxal (MG) (Esquema 1, rota destacada na cor laranja)<sup>4</sup> que, ao reagir com o grupo amino de aminoácidos, forma os AGEs.

O processo de oxidação de açúcares, quando catalisado por metais, é chamado

“oxidação de Wolff”. A oxidação de Wolff é uma oxidação radicalar catalisada por metais e ocorre na forma enólica da glicose (Esquema 1, rota destacada na cor roxa), no produto de Amadori e também no glicolaldeído, um dos produtos da retroaldolização da glicose. A retroaldolização da glicose forma eritritol e glioxal (Esquema 1, rota destacada na cor rosa) ou eritrose e glicolaldeído (Esquema 1, rota destacada na cor marrom). Neste último caso, a oxidação de Wolff forma o glioxal (GO).<sup>6-7</sup>

O mecanismo da oxidação de Wolff inicia-se com um cátion metálico que abstrai um elétron da forma enólica da glicose, formando um intermediário radicalar que reage com o oxigênio formando compostos  $\alpha$ -dicarbonílicos como a glicosona ou a 3-desoxiglicosona, e oxigênio molecular. O catalisador metálico é regenerado ao reagir com peróxido de hidrogênio, formado pela reação de dismutação entre duas moléculas de radical ânion superóxido, processo que, a seguir, pode resultar em radicais hidroxila, pela reação de Haber Weiss ou Fenton. A 3-desoxiglicosona formada está em equilíbrio com a sua forma enólica e esta pode sofrer uma retroaldolização formando gliceraldeído e um ceto-enol que está em equilíbrio ceto-enólico com o MG, (Esquema 1, rota destacada na cor roxa).<sup>6-7</sup> A oxidação de Wolff do produto de Amadori resulta também na formação do GO.

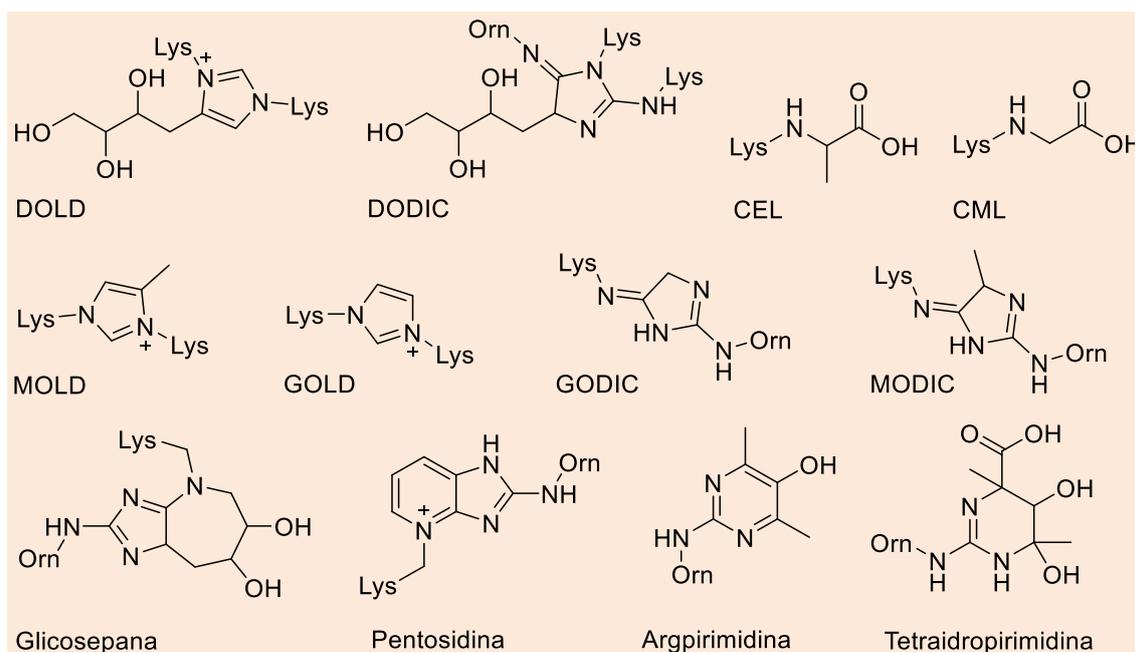
Além dos processos de oxidação, os compostos  $\alpha,\beta$ -dicarbonílicos podem ser produzidos a partir da hidrólise da base de Schiff formada a partir da reação de glicação inicial, em um processo chamado de “rota de Namiki” (Esquema 1, rota destacada na cor azul), no qual ocorre inicialmente a formação da eritrose e de uma alquilamina. O tautômero ceto GO mono-alquilamina pode sofrer adição de uma amina e a hidrólise da diimina formada leva à formação do GO.<sup>8</sup>

Os mecanismos mostrados ocorrem em qualquer açúcar redutor em sua forma aberta, sendo a frutose mais reativa que a glicose. A reatividade de monossacarídeos parece estar relacionada com a abundância

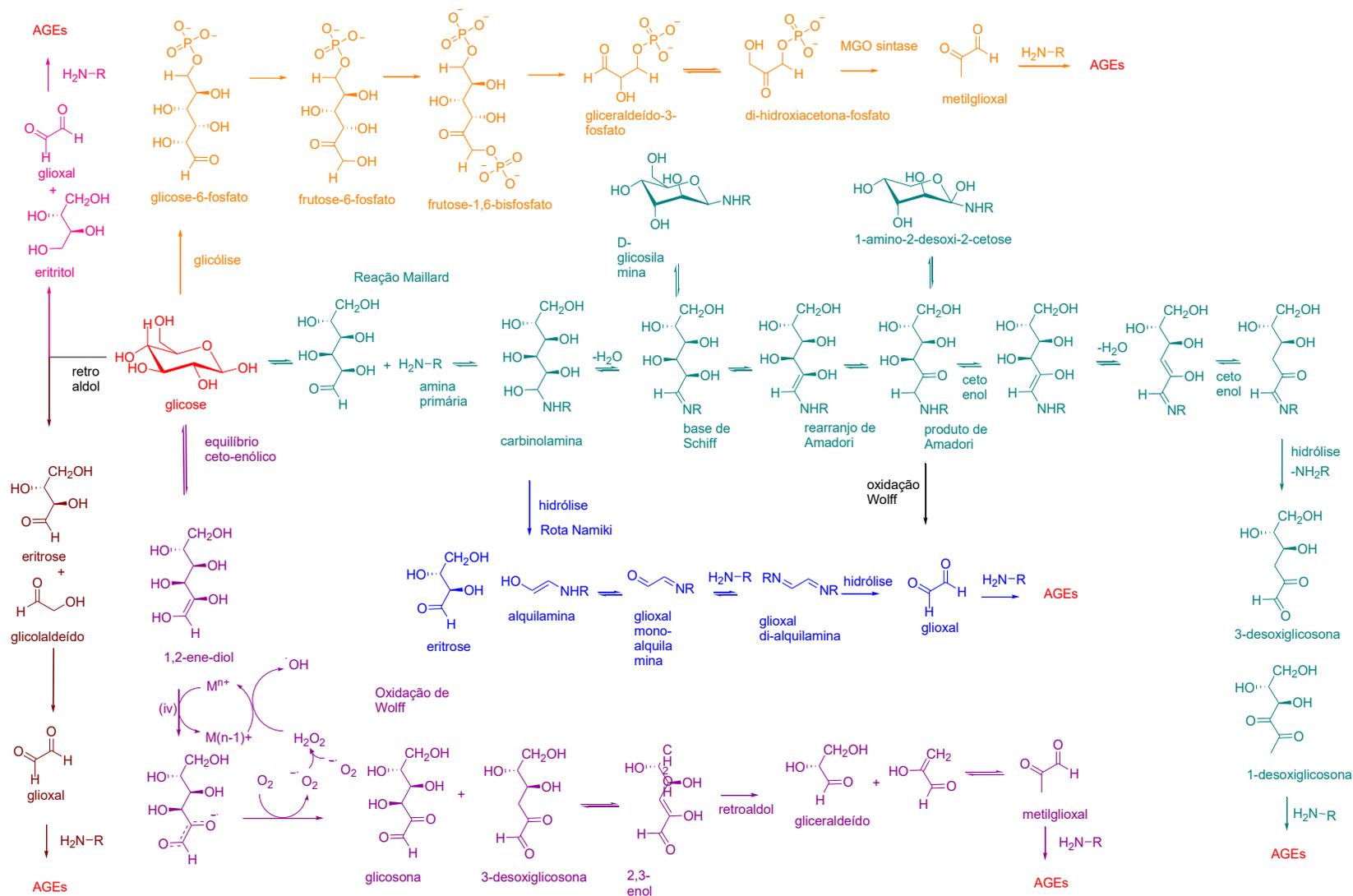
de sua forma aberta no equilíbrio, a qual varia de 0,0002% para a glicose até 0,7% para a frutose (devido à maior estabilidade da forma piranosídica da glicose).<sup>4</sup> Alguns estudos de comparação entre vegetarianos e onívoros sugerem que uma maior ingestão de frutose, provinda de um maior consumo de frutas, devida à dieta alternativa, aumenta os níveis de AGEs no organismo.<sup>9</sup> Embora a carbonila da glicose (aldose) apresente um maior caráter eletrofílico do que a da frutose (cetose) e um menor impedimento estérico, no estado de transição no qual leva ao produto de adição, a principal causa para a diferença da reatividade é a diferença na quantidade de espécies na forma aberta, no equilíbrio.

A formação dos AGEs é principalmente endógena e ocorre em condições fisiológicas em todos os tecidos e fluidos corporais e são introduzidos no organismo de forma exógena, via dieta e/ou fumo. Os AGEs afetam sobretudo moléculas de tempo de meia-vida longo, como o colágeno, e pode exercer uma importante função no processo natural do envelhecimento e contribui para o aparecimento ou agravamento de diversas doenças.<sup>1</sup>

Existem poucos AGEs que foram claramente estudados e identificados, sendo os mais comuns derivados dos compostos dicarbonílicos GO, MG e 3-desoxiglicossina.<sup>10</sup> Alguns exemplos dos AGEs, já identificados, são encontrados na Figura 1.



**Figura 1.** Estruturas de alguns AGEs. Lys = lisina; Orn = ornitina; DOLD = dímero de 3-desoxiglicossina-lisina; DODIC=produto da condensação cruzada entre lisina, arginina e 3-desoxiglicossina; CEL= Ne-carboxietilisina; CML = Ne-carboximetilisina; MOLD = dímero de lisina-metilgloxal; GOLD = dímero de lisina-gloxal; GODIC = produto da condensação cruzada entre lisina-arginina e gloxal; MODIC = produto da condensação cruzada entre lisina-arginina<sup>10</sup>



Esquema 1. Principais etapas na formação dos AGEs (*Advanced Glycated End-Products*)

## 2. AGEs e doenças relacionadas

Os AGEs possuem a capacidade de modificar as propriedades químicas e funcionais de diversas estruturas biológicas devido à geração de radicais livres, formação de ligações cruzadas com proteínas ou de interações com receptores celulares.<sup>11</sup> Em consequência disso, eles causam inúmeras disfunções fisiológicas no organismo que estão esquematizadas na Figura 2.

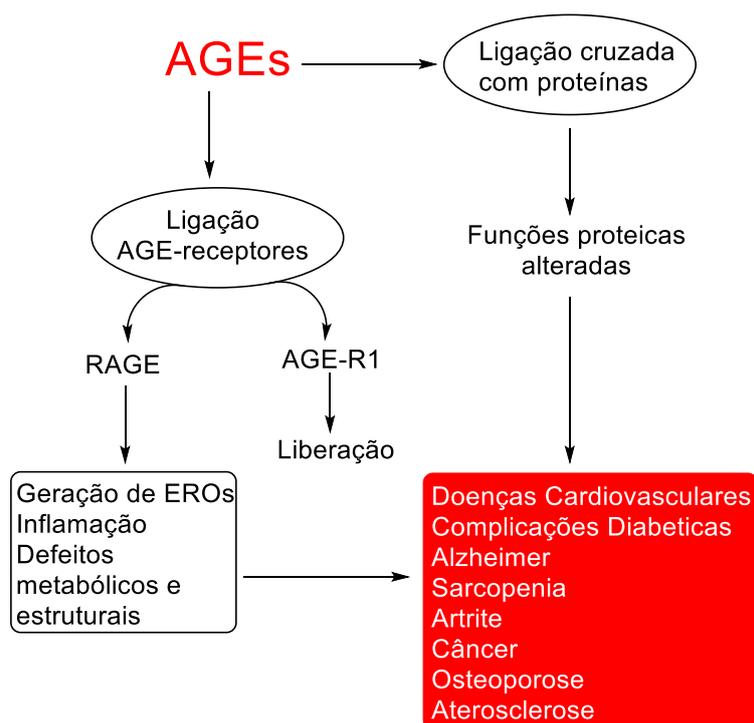
A formação de ligação cruzada dos AGEs com proteínas ocorre principalmente em moléculas de tempo de meia vida longo presentes na matriz extracelular (MEC), o que acarreta o aumento de sua espessura, e em lipoproteínas de baixa densidade (LDL), mas também ocorre dentro da célula e altera as funções celulares.<sup>12</sup>

Os AGEs são os principais mediadores patogênicos das complicações diabéticas, como a retinopatia diabética (deterioração da visão), a nefropatia diabética (declínio da função renal) e a neuropatia diabética (degeneração dos neurônios). O excesso de glicose presente no sangue do paciente diabético aumenta a formação dos AGEs e de compostos dicarbonílicos. Assim, pacientes diabéticos apresentam de duas a três vezes mais modificações nos resíduos de lisina e arginina que uma pessoa normal, uma vez que aminoácidos que apresentam grupo amino nas cadeias laterais reagem preferencialmente.<sup>3</sup> Alguns estudos demonstram também que proteínas ricas em resíduos de cisteína reagem com compostos dicarbonílicos, devido à alta reatividade dos grupos tiois.<sup>13</sup> A albumina, por exemplo, que é a proteína mais abundante do plasma humano e que apresenta grande quantidade de cisteína em sua estrutura, corresponde a 80% do total de proteínas glicadas na

circulação sanguínea.<sup>14</sup> A albumina glicada está relacionada à nefropatia diabética<sup>14</sup> e ao processo inflamatório que está associado ao desenvolvimento de aterosclerose.<sup>15</sup>

A interação dos AGEs com o receptor RAGE (acrônimo em inglês para *Receptor for Advanced Glycation End-products*) é a mais estudada e caracterizada atualmente, tendo sido descoberta por Vlassara e colaboradores, em 1985.<sup>16</sup> O receptor RAGE pertence à superfamília das imunoglobulinas (proteínas ligadas às membranas), e controla a ativação do fator nuclear- $\kappa$ - $\beta$  responsável pela resposta inflamatória.<sup>11</sup> A interação AGE-RAGE provoca o processo inflamatório, o estresse oxidativo e a formação das espécies reativas de oxigênio (EROs ou ROS, do inglês *Reactive Oxygen Species*) nas células e está associada a diversas disfunções fisiológicas como aterosclerose, osteoporose, asma, artrite, sarcopenia, doença de Alzheimer,<sup>1,3,11</sup> câncer<sup>17</sup> e complicações diabéticas.<sup>17,18</sup>

O receptor RAGE também pode se ligar a outros ligantes além dos AGEs como o peptídeo  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ), interação esta que leva ao aumento da inflamação, ao estresse oxidativo, à disfunção neuronal e consequentemente acelera os sintomas da doença de Alzheimer (DA).<sup>19</sup> Foram detectados AGEs no cérebro de pacientes com a doença de Alzheimer, estando os mesmos presentes juntamente com placas senis extracelulares e novos neurofibrilares.<sup>19,20</sup> As placas senis são compostas pelo peptídeo  $A\beta$ , e os emaranhados neurofibrilares pela proteína tau defeituosa. Os AGEs atuam como neurotoxinas, promovendo lesões inflamatórias e levando à apoptose das células neuronais, prejudicando a função cerebral e agilizando o processo da demência.<sup>20</sup>



**Figura 2.** A interação dos AGEs com o receptor RAGE, R1 e proteínas e consequências fisiológicas, incluindo doenças relacionadas

Além do receptor RAGE podemos citar outros receptores para os AGEs como os da família *scavenger* classe A (SR-A)<sup>21</sup> e B (SR-BI),<sup>22</sup> CD-36,<sup>23</sup> galectina-3,<sup>24</sup> FEEL-1 e 2<sup>25</sup> e os receptores para AGE dos tipos 1, 2 e 3 (AGE-R1, AGE-R2 e AGE-R3).<sup>26</sup> Os receptores AGE-R1, AGE-R2 e AGE-R3 são pertencentes à superfamília das imunoglobulinas<sup>11</sup> e estão associados à desintoxicação dos AGEs. O organismo apresenta outros mecanismos de defesa contra os AGEs, além dos receptores, como as enzimas oxaldeído redutase e aldose redutase, as quais reagem com os derivados dicarbonílicos reativos, e as glioxilases I e II que interrompem as reações de glicação em diferentes estágios. Porém esses mecanismos são inibidos na presença de excesso dos AGEs,<sup>18</sup> principalmente em pacientes diabéticos, por isso, a busca por substâncias que inibem a formação dos AGEs é muito importante.

### 3. Agentes antiglicantes

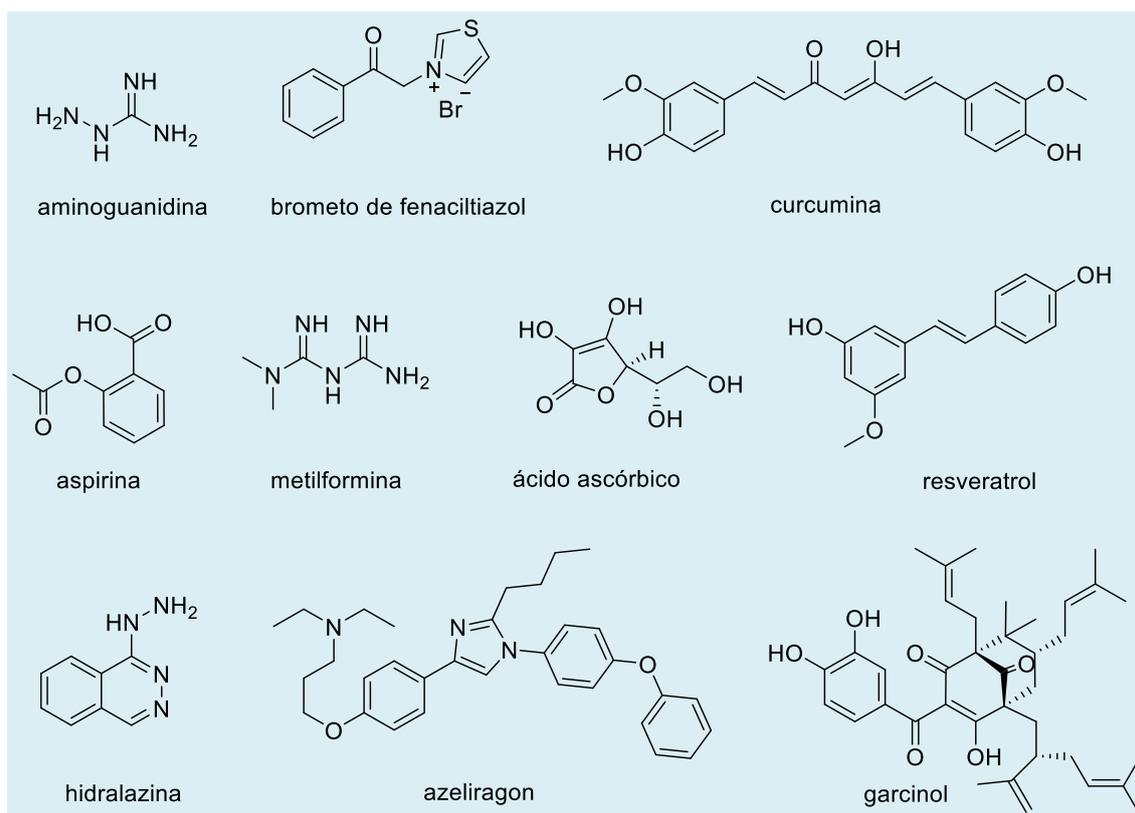
A atividade antiglicante é a capacidade de inibir a formação dos AGEs. Há muitas metodologias descritas na literatura para a avaliação da atividade antiglicante de uma substância e isso se deve à complexidade do mecanismo de formação e a existência de várias rotas possíveis para formação dos AGEs ou compostos dicarbonílicos, como discutido anteriormente.

O primeiro agente antiglicante explorado em testes clínicos descrito na literatura foi a aminoguanidina (Pimagedine),<sup>27,28</sup> para a prevenção da retinopatia diabética. A Pimagedine chegou a testes clínicos de fase III (em humanos), porém não se obteve sucesso uma vez que apresentou efeitos colaterais associados ao seu uso crônico, como por exemplo, deficiência de vitamina B6,<sup>17</sup> perturbações gastrointestinais, anomalias nos testes de função hepática, sintomas gripais e vasculite rara. Mesmo tendo apresentado desenvolvimento de tumores em células renais dos ratos que se

encontravam sob tratamento com a aminoguanidina,<sup>29</sup> o que fez com que os testes clínicos fossem descontinuados, esse composto é até hoje utilizado como suplemento alimentar e constituinte de alguns cosméticos.

Atualmente, a busca por novos agentes antiglicantes que não apresentem efeitos colaterais está sendo muito explorada por grupos de pesquisa em todo o mundo. Existem vários mecanismos para o desenvolvimento de novas terapias anti-AGEs como: (i) impedir a formação dos AGEs, através do uso de substâncias que inibem a progressão da reação de Maillard, bloqueando uma de suas etapas,<sup>12</sup> como por exemplo o ácido ascórbico, a Aspirina®, a metformina<sup>30</sup> e a aminoguanidina;<sup>28</sup> (ii) promover a transglicação das bases de Schiff

e produtos de Amadori, utilizando fármacos como a hidralazina;<sup>31</sup> (iii) impedir a catálise das reações de oxidação por meio de radicais livres e metais,<sup>18</sup> por exemplo, através do uso do garcinol, um produto natural cuja atividade antiglicante é devida à quelação de metais;<sup>32</sup> (iv) promover a quebra da ligação cruzada entre AGE e proteínas, por exemplo, usando brometo de fenaciltiazol (PTB);<sup>33</sup> (v) usar bloqueadores de RAGE, como o Azeliragon® que está na fase III dos testes clínicos para a doença de Alzheimer<sup>34</sup> e (vi) impedir os efeitos adversos da formação dos AGEs, por exemplo, com resveratrol e curcumina que são produtos naturais.<sup>22</sup> As estruturas destas moléculas estão representadas na Figura 3 e os mecanismos de ação de alguns antiglicantes são mostrados na próxima seção.

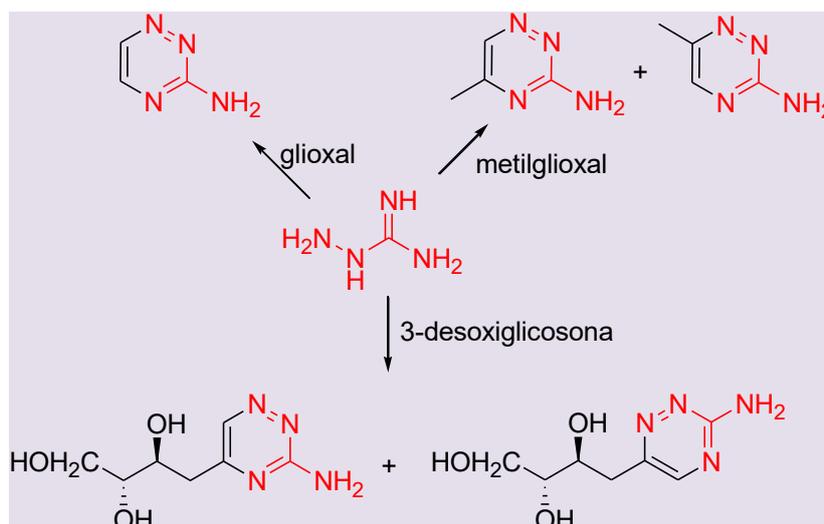


**Figura 3.** Substâncias que apresentam atividade antiglicante *via* diferentes mecanismos

### 3.1. Substâncias sintéticas e seus mecanismos de ação antiglicante

A aminoguanidina, como já dito, foi o primeiro agente antiglicante explorado em testes clínicos em humanos e é seletiva para compostos dicarbonílicos. Sua atividade se

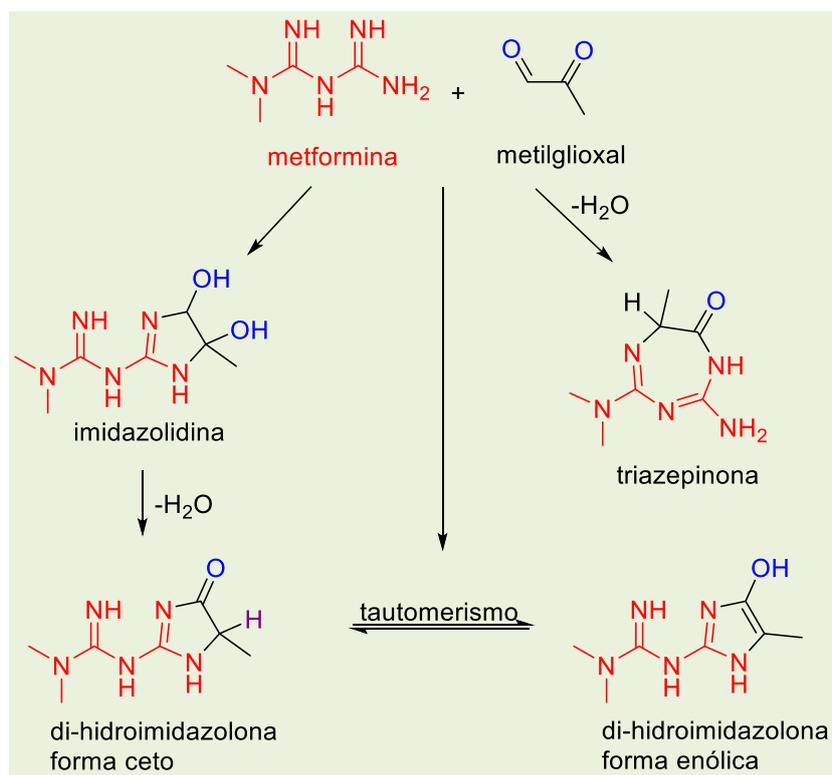
deve a reações com os compostos dicarbonílicos como o GO, formando triazinas<sup>28</sup> como mostrado no Esquema 2. As ações das triazinas formadas no organismo ainda não foram investigadas e podem ou não estar associadas aos efeitos colaterais deste composto.



Esquema 2. Reação da aminoguanidina com compostos dicarbonílicos<sup>28</sup>

A metformina (ou Glifage®) é um medicamento comercial para o tratamento de diabetes tipo II. Além de reduzir a glicemia, através da liberação hepática de glicose e aumento de sua captação nos tecidos periféricos,<sup>35</sup> a metformina diminui a

concentração de MG no sangue.<sup>36</sup> A metformina reage com o MG por meio de uma reação de condensação formando heterociclos como a imidazolidina, a di-hidroimidazolona e a triazepinona, como mostrado no Esquema 3.<sup>37</sup>



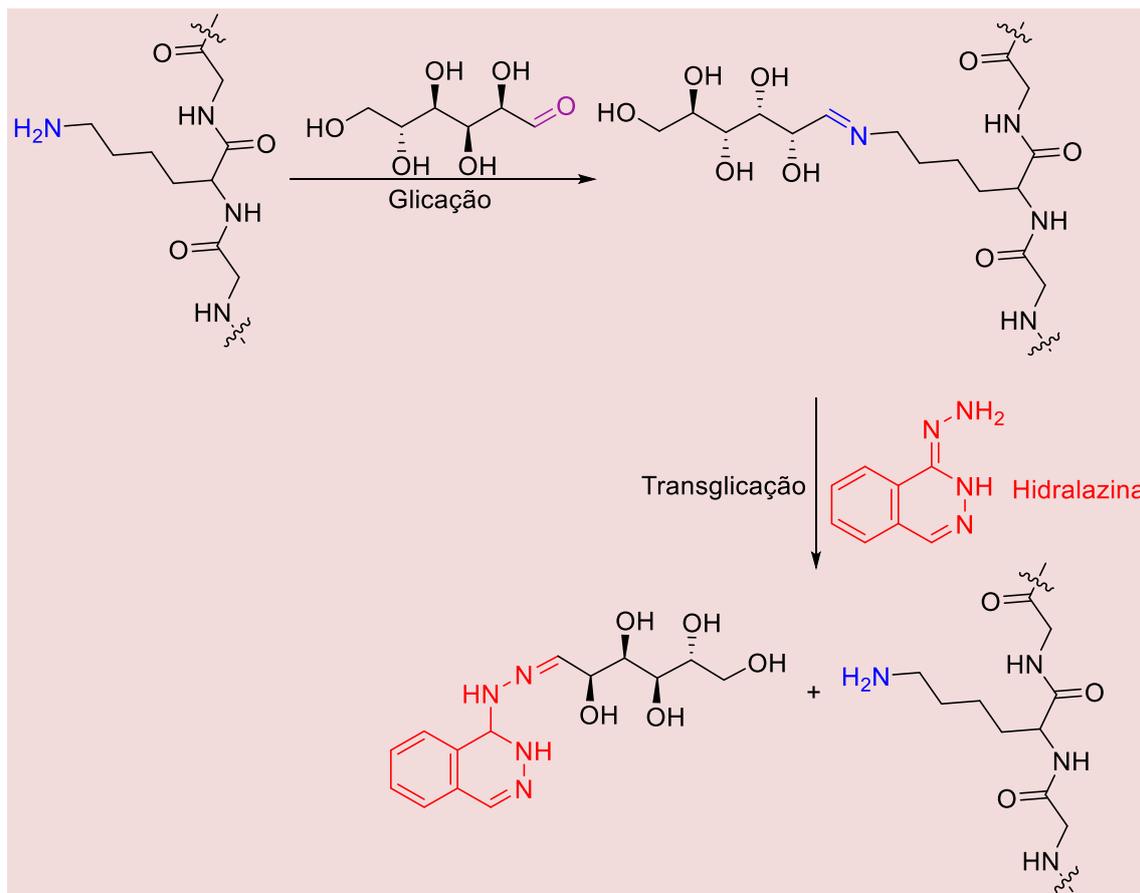
**Esquema 3.** Reação da metformina com compostos dicarbonílicos.<sup>36</sup>

A Aspirina® (ácido acetilsalicílico) é outro medicamento comercial que apresenta atividade antiglicante. O ácido acetilsalicílico, ao contrário da metformina e da aminoguanidina, não reage com os produtos da reação de glicação e sim com o grupo amino livre de biomoléculas. Assim, ao transferir um grupo acetila para um resíduo de lisina, o ácido acetilsalicílico impede que ocorra a reação de glicação com a glicose.<sup>29</sup>

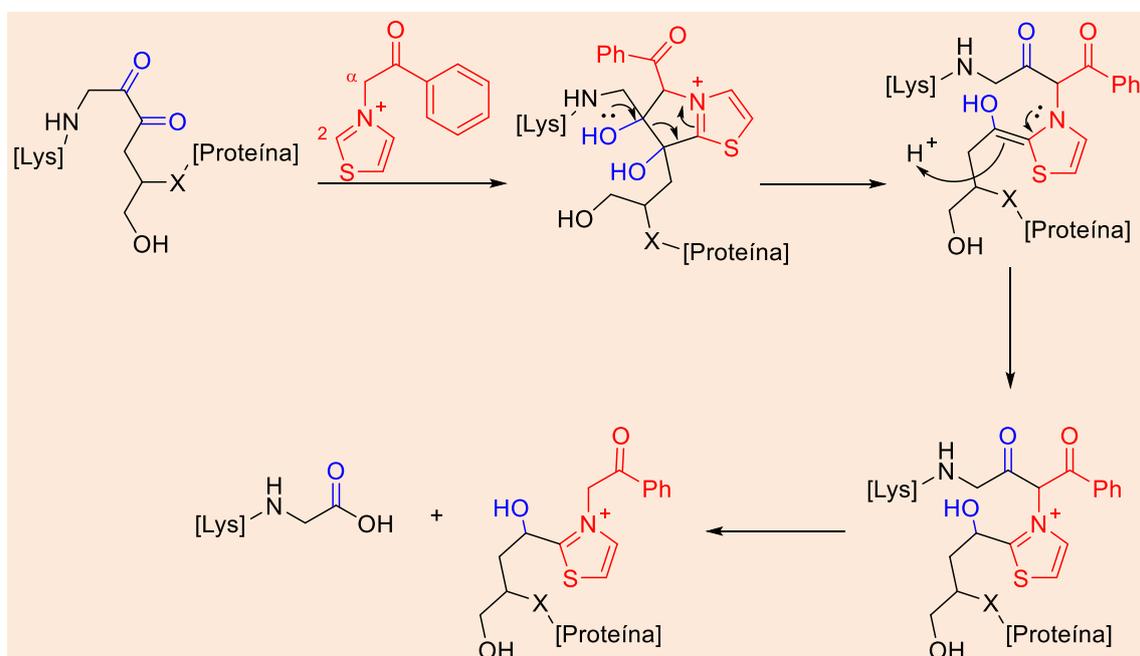
A hidralazina é um fármaco vasodilatador comercializado como Apresolina®, apresenta atividade antiglicante devido à capacidade de promover a transglicação das bases de Schiff e dos produtos de Amadori. A transglicação é uma reação em que ocorre a quebra da ligação entre a glicose e o grupo amino da biomolécula liberando a proteína recuperada e a glicose modificada, como mostrado no Esquema 4.<sup>31</sup>

Os derivados de 1,3-tiazol, tais como o brometo de *N*-fenil-1,3-tiazol (PTB) e o cloreto de *N*-fenacil-4,5-dimetil-1,3-tiazol

(cloreto de alagebrum ou ALT-711) possuem a propriedade de promover a quebra da ligação cruzada entre os AGEs e proteínas. Além disso, esses compostos atuam como agentes quelantes de íons de metais de transição, atenuando o processo catalítico da oxidação de Wolff.<sup>12</sup> O mecanismo de ação dos sais de tiazol ainda não está claro. A proposta mecanística de Vasan e colaboradores sugere que os centros nucleofílicos (na posição 2 do anel tiazol e na posição  $\alpha$  do *N*-substituído) devem reagir cada um com um grupo carbonílico formando um anel de cinco membros. O anel formado é facilmente quebrado, de forma espontânea em pH fisiológico,<sup>33</sup> como mostrado no Esquema 5. Os sais de fenaciltiazol foram analisados em testes clínicos fase II para hipertensão sistólica. Apesar da eficácia na diminuição da pressão arterial, os testes clínicos foram descontinuados devido à melhora pouco significativa na pressão arterial.<sup>36</sup>



Esquema 4. Transglicação de uma base de Schiff promovida pela hidralazina<sup>31</sup>



Esquema 5. Proposta mecanística para a quebra da ligação cruzada entre os AGEs e proteína promovida por PTB.<sup>36</sup>

### 3.2. Produtos Naturais

Os produtos naturais, desde a antiguidade, têm sido o pilar da medicina tradicional de várias partes do mundo, como a medicina tradicional chinesa. Atualmente, cerca de 40% da população mundial depende diretamente de algum produto natural para os seus cuidados de saúde.<sup>37</sup> Assim, não é uma exceção o uso de medicamentos alternativos para o tratamento de diabetes e suas complicações, sendo que muitos produtos naturais têm sido testados por diabéticos.<sup>30</sup>

Estudos comprovaram que vários extratos de plantas, frutas e vegetais que apresentam atividade antidiabética<sup>23</sup> apresentaram também atividade antiglicante<sup>20,38,39</sup> e contém bioativos como: (i) terpenoides, por exemplo, o lupeol, e o ácido ursólico;<sup>20,22,40</sup> (ii) flavonoides, como a apigenina e quercetina;<sup>41</sup> (iii) fenilpropanóides, como o eugenol<sup>30</sup> e derivados de cumarina;<sup>42</sup> (iv) fenóis e polifenóis, como o ácido gálico<sup>29</sup> e a epicatequina<sup>43</sup> e (v) vitaminas, como piridoxina,<sup>44</sup> vitamina E e o ácido lipoico.<sup>12</sup>

Os triterpenos são metabólitos secundários encontrados nas plantas como

ácidos livres ou agliconas e são agrupados de acordo com sua estrutura, em eufanos, taraxanos, oleananos, lupanos, ursanos e bacaranos. Além da atividade antiglicante possuem atividade anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, antitumoral, antiobesidade e antidiabética.<sup>20</sup> Não se sabe ao certo o mecanismo de inibição dos triterpenos na formação dos AGEs. O ácido ursólico, o ácido oleanólico e o lupeol reagem preferencialmente com açúcares, inibindo a reação de glicação, sendo que os ácidos se apresentaram mais ativos.<sup>40</sup> Já o ácido arjunólico inibe a formação de um importante produto de Amadori, a hemoglobina glicada (HbA<sub>1C</sub>),<sup>29</sup> que foi o primeiro produto de Amadori encontrado *in vivo*, por Samuel Rahbar em 1955, comprovando a ocorrência da reação de Maillard em meio fisiológico. Com elucidação da HbA<sub>1C</sub>, os estudos da reação de Maillard em sistemas fisiológicos tiveram início, com surgimento do termo “glicação”. Atualmente a HbA<sub>1C</sub> é utilizada como biomarcador para avaliar a concentração média de glicose no sangue no exame clínico de pacientes diabéticos.<sup>3</sup> As estruturas dos triterpenos citados são apresentadas na Figura 4.

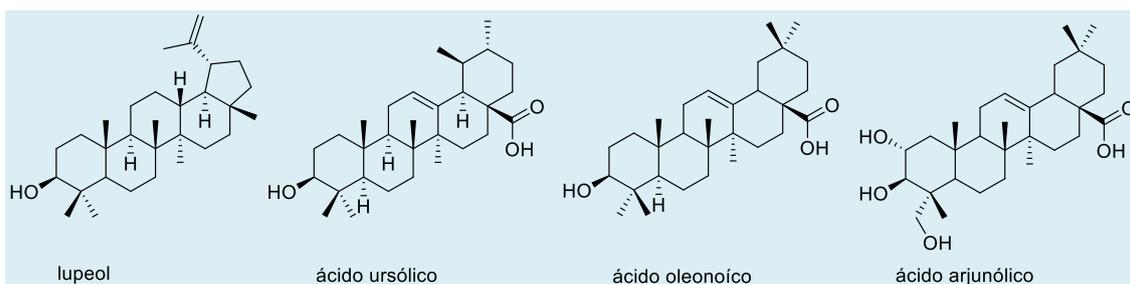


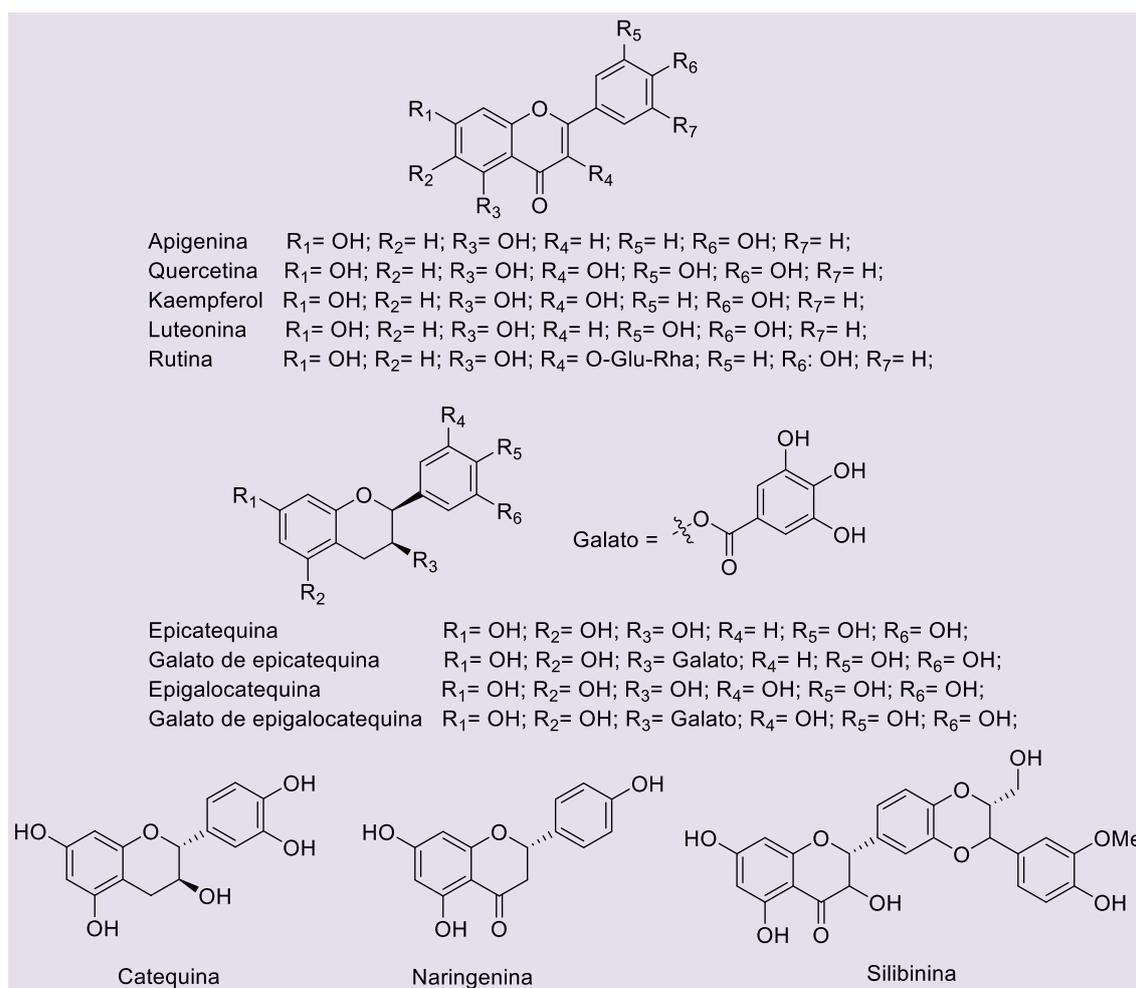
Figura 4. Triterpenos que apresentam atividade antiglicante

Os flavonoides são metabólitos secundários encontrados principalmente em frutas, em vegetais, no vinho tinto e no chá.<sup>12</sup> Eles apresentam atividade antioxidante e inibem a glicoxidação e, conseqüentemente, a formação dos AGEs.<sup>12,27,45</sup> A atividade antiglicante de dez flavonoides (rutina, kaempferol, quercetina, catequina,

epicatequina, galato de epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, naringenina e luteolina) foi estudada por Wu e colaboradores.<sup>45</sup> No estudo, foram utilizados vários modelos de triagem *in vitro*<sup>45</sup> para a identificação de inibidores para cada fase da formação dos AGEs. Os flavonoides luteolina, rutina e

quercetina foram identificados como inibidores de formação da HbA<sub>1c</sub>. A luteolina e rutina foram também eficazes ao reagir com MG. Além disso, a luteolina foi identificada como um inibidor potente do estágio avançado do processo de glicação por inibir tanto a formação dos AGEs, quanto a quebra da ligação cruzada entre AGEs e

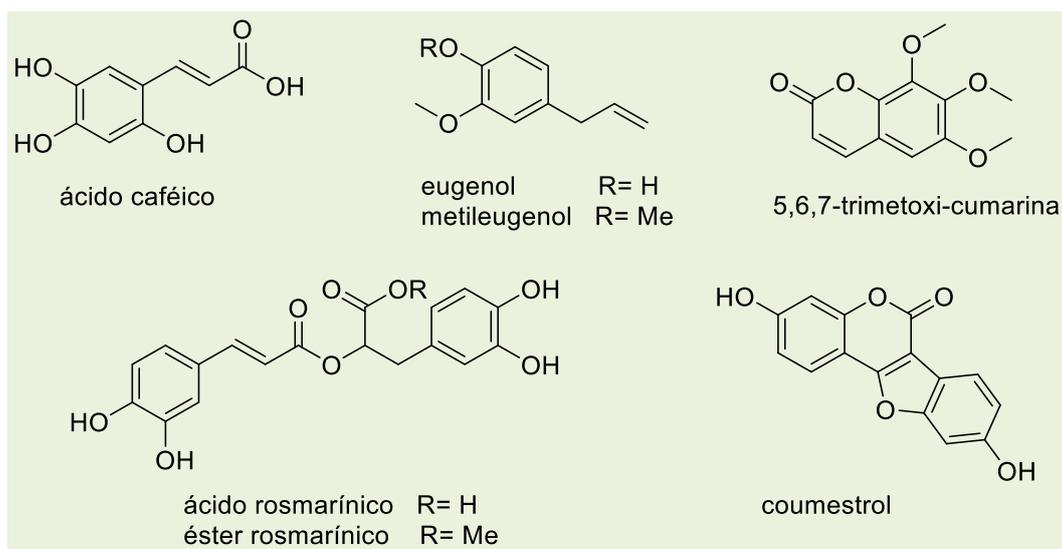
proteínas.<sup>45</sup> Outros estudos na literatura mostram a atividade antiglicante de flavonoides, como a silibinina que atua como um bloqueador de RAGE, além de apresentar atividade antiglicante *in vitro* e *in vivo*.<sup>29</sup> As estruturas dos flavonoides citados estão apresentadas na Figura 5.



**Figura 5.** Flavonoides que apresentam atividade antiglicante

Os fenilpropanoides são metabólicos secundários derivados do aminoácido fenilalanina, encontrados em extratos de folhas, frutos, vegetais e fungos e em óleos essenciais de plantas.<sup>29,30</sup> O ácido caféico, eugenol, metileugenol, ácido rosmarínico e seu respectivo éster apresentam atividade antiglicante. Estudos sobre a atividade antiglicante do eugenol especulam que a atividade é devida à hidroxila fenólica, uma vez que existe grande diferença de atividade

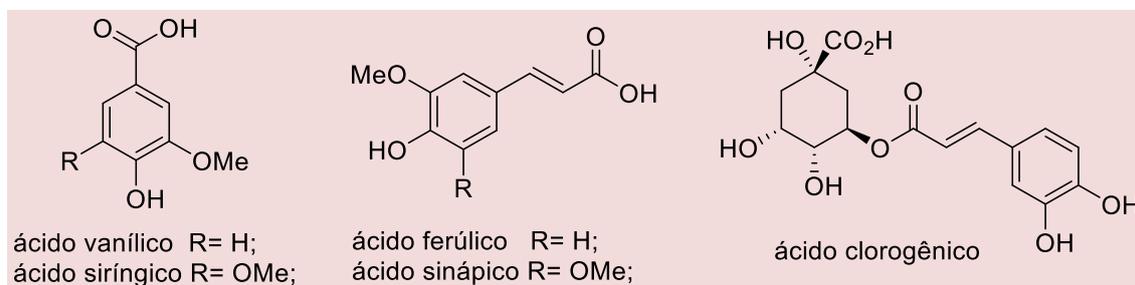
entre o eugenol e o metileugenol.<sup>31</sup> Derivados de cumarinas apresentam atividade antiglicante, entre eles, a 5,6,7-trimetoxicumarina, o coumestrol.<sup>29</sup> Estudos sobre a atividade antiglicante da 5,6,7-trimetoxicumarina especulam que a mesma se deve à sua atividade antioxidante, o que inibe a oxidação de Wolff.<sup>42</sup> As estruturas de alguns fenilpropanoides que apresentam atividade antiglicante são apresentadas na Figura 6.



**Figura 6.** Fenilpropanoides que apresentam atividade antiglicante

Os fenóis são encontrados em plantas em uma maior concentração que os flavonoides e os polifenóis. Os fenóis ácidos, como os ácidos vanílico, clorogênico, ferúlico, sinápico e siríngico (Figura 7), apresentam atividade antiglicante pós-Amadori.<sup>20</sup> Substâncias

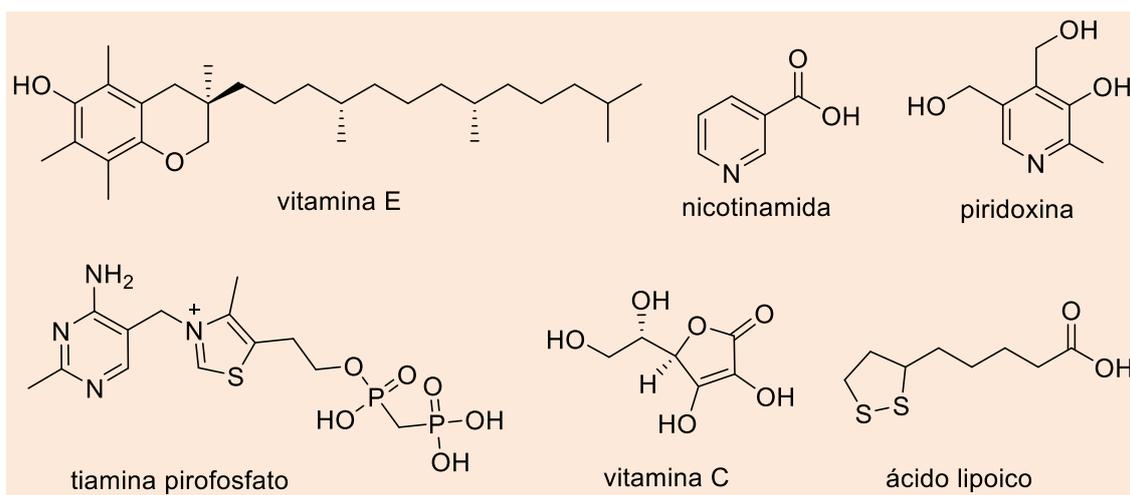
chamadas pós-Amadori ou Amadorins, como o próprio nome já diz, inibem a reação de glicação posterior à formação dos produtos de Amadori,<sup>29</sup> pela interação com o mesmo ou com a amina livre da biomolécula.



**Figura 7.** Fenóis e polifenóis que apresentam atividade antiglicante

O primeiro pós-Amadori identificado foi a piridoxina, ou vitamina B<sub>6</sub>.<sup>20</sup> A piridoxina é eficaz para o tratamento de nefropatia e neuropatia diabética em testes pré-clínicos e clínicos em ratos e humanos.<sup>44</sup> Outras vitaminas apresentam atividade antiglicante, como a vitamina E, C (ácido ascórbico), a nicotinamida, a tiamina pirofosfato e o ácido lipoico (Figura 8).<sup>27</sup> A vitamina E e o ácido

lipoico apresentam propriedades antioxidantes,<sup>28</sup> o que está relacionado com a atividade antiglicante destes, e são eficazes no tratamento das complicações diabéticas.<sup>36</sup> O próprio ácido lipoico já é comercializado como fármaco (Thioctacid®) para o tratamento dos sintomas da polineuropatia diabética periférica.<sup>12,46</sup>



**Figura 8.** Vitaminas que apresentam atividade antiglicante

#### 4. Conclusões

Embora todo o processo de formação dos AGEs *in vivo* seja complexo e ainda não totalmente elucidado, sabe-se que estes são formados pela reação entre compostos dicarbonílicos e um grupo amino livre de biomoléculas. Também é comprovado que os AGEs contribuem para o processo natural do envelhecimento e em doenças muitas vezes relacionadas com esse processo, como aterosclerose, osteoporose, asma, artrite, sarcopenia, doença de Alzheimer, câncer e complicações diabéticas.

A procura por moléculas que inibam a formação dos AGEs e as disfunções fisiológicas resultantes são de extrema importância. Na literatura são encontradas diversas moléculas sintéticas ou de origem natural que apresentam atividade antiglicante, porém clinicamente o número de fármacos encontrados com atuação específica e eficaz é muito pequeno. Trata-se de uma área relativamente pouco explorada no meio científico, o que prejudica a qualidade e expectativa de vida de idosos e pacientes diabéticos, que são os mais afetados pela reação de glicação.

O avanço na pesquisa nesse campo pode contribuir para a abertura de novas possibilidades de diagnóstico, monitoramento, prevenção e tratamento de

diversas patologias, papel essencial da química contemporânea.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento desta pesquisa.

#### Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Barbosa, J. H. P.; Souza, I. T.; Santana, A. E. G.; Goulart, M. O. F. A determinação dos produtos avançados de glicação (AGES) e de lipoxidação (ALES) em alimentos e em sistemas biológicos: avanços, desafios e perspectivas. *Química Nova* **2016**, *39*, 608. [CrossRef]
- <sup>2</sup> Zhang, Q.; Ames, J. M.; Smith, R. D.; Baynes, J. W.; Metz, T. O. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *Journal of*

- Proteome Research* **2008**, *8*, 754. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>3</sup> Hellwing, M.; Henle T. Baking, Ageing, Diabetes: A Short History of the Maillard Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 10316. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>4</sup> Vistoli, G.; De 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 Research* **2013**, *47*, 3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>5</sup> Damodaran, S.; Parkin, K. L.; Fennema, O. R. Fennema's food chemistry. *CRC press*, 4<sup>a</sup> Edição, **2007**, cap. 3.
- <sup>6</sup> Thornalley, P. J.; Langborg, A.; Minhas, H. S. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochemical Journal* **1999**, *344*, 109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>7</sup> Wolff, S. P.; Dean, R. T. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochemical Journal* **1987**, *247*, 243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>8</sup> Namiki, M.; Tateki, H. A new mechanism of the Maillard reaction involving sugar fragmentation and free radical formation. *American Chemistry Society Symposium Series* **1983**, *215*, 21. [[CrossRef](#)]
- <sup>9</sup> Semchyshyn, H. M. Fructation In Vivo: Detrimental and Protective Effects of Fructose. *BioMed Research International* **2013**, *1*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>10</sup> Poulsen, M. W.; Hedegaard, R. V.; Andersen, J. M.; Courten, B.; Bugel, S.; Nielsen, J.; Skibsted, L. H.; Dragsted, L. O. Advanced glycation end products in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology* **2013**, *60*, 10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>11</sup> Abate, G.; Delbarba, A.; Marziano, M.; Uberti, D. Advanced Glycation End Products (AGEs) in Food: Focusing on Mediterranean Pasta. *Journal of Nutrition & Food Sciences* **2015**, *5*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>12</sup> Jahan, H.; Choudhary, M. I. Glycation, carbonyl stress and AGEs inhibitors: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2015**, *25*, 1267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>13</sup> Mostafa, A. A.; Randell, E. W.; Vasdev, S. C.; Gill, V. D.; Han, Y.; Gadag, V.; Raouf, A. A.; El Said, H. Plasma protein advanced glycation end products, carboxymethyl cysteine, and carboxyethyl cysteine, are elevated and related to nephropathy in patients with diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry* **2007**, *302*, 35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>14</sup> Cohen, M. P. Intervention strategies to prevent pathogenetic effects of glycated albumin. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2003**, *419*, 25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>15</sup> Karner, G.; Perktold, K. Effect of endothelial injury and increased blood pressure on albumin accumulation in the arterial wall: a numerical study. *Journal of Biomechanics* **2000**, *33*, 709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>16</sup> Vlassara, H.; Brownlee, M.; Cerami, A. High-affinity-receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: a potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1985**, *82*, 5588. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>17</sup> Golbidi, S.; Badran, M., Laher, I. Diabetes and alpha lipoic acid, *Frontiers in Pharmacology* **2011**, *2*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>18</sup> Barbosa, J. H. P.; Oliveira, S. L.; Seara, L. T. O Papel dos Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs) no Desencadeamento das Complicações Vasculares do Diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* **2008**, *52*, 940. [[CrossRef](#)]
- <sup>19</sup> Srikanth, V.; Maczurek, A.; Phan, T.; Steele, M.; Westcott, B.; Juskiw, D.; Münch, G. Advanced glycation end products and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* **2011**, *32*, 763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>20</sup> Yin, M. Anti-glycative potential of triterpenes: A mini-review. *BioMedicine* **2012**, *2*, 2. [[CrossRef](#)]
- <sup>21</sup> Horiuchi, S.; Unno, Y.; Usui, H.; Shikata, K.; Takaki, K.; Koito, W.; Sakamoto, Y.-I.; Nagai, R.; Makino, K.; Sasao, A.; Wada, J.; Makino, H. Pathological Roles of Advanced Glycation End Product Receptors SR-A and CD36. *Annals of*

- the *New York Academy of Sciences* **2005**, *1043*, 671. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>22</sup> Iwashima, Y.; Eto, M.; Hata, A.; Kaku, K.; Horiuchi, S.; Ushikubi, F.; Sano, H. Advanced glycation end products-induced gene expression of scavenger receptors in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2000**, *277*, 368. [[CrossRef](#)]
- <sup>23</sup> Ohgami, N.; Nagai, R.; Ikemoto, M.; Arai, H.; Kuniyasu, A.; Horiuchi, S.; Nakayama, H. Cd36, a member of the class b scavenger receptor family, as a receptor for advanced glycation end products. *Journal of Biological Chemistry* **2001**, *276*, 3195. [[CrossRef](#)]
- <sup>24</sup> Vlassara, H.; Li, Y. M.; Imani, F.; Wojciechowicz, D.; Yang, Z.; Liu, F. T.; Cerami, A. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex. *Molecular Medicine* **1995**, *1*, 634. [[PubMed](#)]
- <sup>25</sup> Tamura, Y.; Adachi, H.; Osuga, J. I.; Ohashi, K.; Yahagi, N.; Sekiya, M.; Okazaki, H.; Tomita, S.; Iizuka, Y.; Shimano, H.; Nagai, R.; Kimura, S.; Tsujimoto, M.; Ishibashi, S. FEEL-1 and FEEL-2 are endocytic receptors for advanced glycation end products. *Journal of Biological Chemistry* **2003**, *278*, 12613. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>26</sup> Vlassara H.; Palace MR. Diabetes and advanced glycation end products. *Journal of Internal Medicine* **2002**, *251*, 87. [[PubMed](#)]
- <sup>27</sup> Wu, C.; Huang, S.; Lin, J.; Yen, G.; Inhibition of advanced glycation end product formation by food stuffs. *Food Function* **2011**, *2*, 224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>28</sup> Thornalley, P. J. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation end products. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2003**, *419*, 31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>29</sup> Chinchansure, A. A.; Korwar, A. M.; Kulkarni, M. J.; Joshi, S. P. Recent development of plant products with anti glycation activity: a review. *Royal Society of Chemistry Advances* **2015**, *5*, 31113. [[CrossRef](#)]
- <sup>30</sup> Singh, P.; Jayaramaiah, R. H.; Agawane, S. B.; Vannuruswamy, G.; Korwar, A. M.; Anand, A.; Dhaygude, V. S.; Shaikh, M. L.; Joshi, R. S.; Boppana, R.; Kulkarni, M. J.; Thulasiram, H. V.; Giri, A. P.; Potential Dual Role of Eugenol in Inhibiting Advanced Glycation End Products in Diabetes: Proteomic and Mechanistic Insights. *Scientific Reports* **2016**, *6*, 18798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>31</sup> Kesavan, S. K.; Bhat, S.; Golegaonkar, S. B.; Jagadeeshaprasad, M. G.; Deshmukh, A. B.; Patil, H. S.; Bhosale, S. D.; Shaikh, M. L.; Thulasiram, H. V.; Boppana, R.; Kulkarni, M. J. Proteome wide reduction in AGE modification in streptozotocin induced diabetic mice by hydralazine mediated transglycation. *Scientific Reports* **2013**, *3*, 2941. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>32</sup> Yamaguchi, F.; Ariga, T.; Yoshimura, Y.; Nakazawa, H.; Antioxidanteanda Anti Glycation activity of garcinol form *Garcinia indica* fruit Rind. *Journal of Agricultural Food Chemistry* **2000**, *48*, 180. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>33</sup> Vasan, S.; Zhang, X.; Zhang, X.; Kapurniotu, A.; Bernhagen, J.; Teichberg, S.; Basgen, J.; Wagle, D.; Shih, D.; Terlecky, I.; Bucala, R.; Cerami, A.; Ega, J.; Ulrich, P. An agent cleaving glucose-derived protein cross links in vitro and in vivo. *Nature* **1996**, *382*, 275. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>34</sup> Godyn, J.; Jonczyk, J.; Panek, D.; Malawska, B.; Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacological Reports* **2016**, *68*, 127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>35</sup> Alves da Conceição, R.; Nogueira da Silva, P.; Barbosa, M. L. C. Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro. *Revista Virtual de Química* **2017**, *9*, 514. [[CrossRef](#)]
- <sup>36</sup> Nursten, H. E. The Maillard reaction: chemistry, biochemistry and implications. *Royal Society of Chemistry* **2007**, cap. 14.
- <sup>37</sup> Kaufman, T. S. The Multiple Faces of Eugenol. A Versatile Starting Material and Building Block for Organic and Bio-Organic Synthesis and a Convenient Precursor Toward Bio-Based Fine Chemicals. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2015**, *26*, 1055. [[CrossRef](#)]

- <sup>38</sup> Xavier, J. A.; Valentim, I. B.; Camatari, F. O. S.; Almeida, A. M. M.; Goulart, H. F.; Ferro, J. N. S.; Barreto, O. E.; Cavalcanti, B. C.; Bottoli, C. B. G.; Goulart, M. O. F. Polyphenol profile by UHPLC-MS/MS, anti-glycation, antioxidant and cytotoxic activities of several samples of propolis from the northeastern semi-arid region of Brazil, *Pharmaceutical Biology* **2017**, *55*, 1884. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>39</sup> Melo, I. S. V.; Santos, A. F.; Lemos, T. L. G.; Goulart, M. O. F.; Sant'Ana, A. E. G. Oncocalyxone A Functions As An Anti-Glycation Agent In vitro, *PLoS One* **2015**, *10*, e0131222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>40</sup> Raza, R.; Ilyas, Z.; Ali, S.; Nisar, M.; Khokhar, M. Y.; Iqbal, J. Identification of Highly Potent and Selective-Glucosidase Inhibitors with Antiglycation Potential, Isolated from *Rhododendron arboreum*. *Records of Natural Products* **2015**, *2*, 262. [[Link](#)]
- <sup>41</sup> Choi, J. S.; Islam, M. N.; Ali, M. Y.; Kim, E. J., Kim, Y. M., Jung, H. A. Effects of C-glycosylation on anti-diabetic, anti-Alzheimer's disease and anti-inflammatory potential of apigenin. *Food and Chemistry Toxicology* **2014**, *64*, 27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>42</sup> Asgarpanah, J.; Amin, G.; Parviz, M.; In vitro antiglycation activity of *Eremurus persicus* (Jaub. Et Sp.) Boiss. *African Journal of Biotechnology* **2011**, *10*, 11287. [[CrossRef](#)]
- <sup>43</sup> Kato, N.; Kawabe, S.; Ganeko, N.; Yoshimura, M.; Amakura, Y.; Ito, H. Polyphenols from flowers of *Magnolia coco* and their antiglycation effects. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **2017**, *81*, 1285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>44</sup> Voziyan, P. A.; Hudson, B. G. Pyridoxamine: The Many Virtues of a Maillard Reaction Inhibitor. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2005**, *1043*, 807. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>45</sup> Wu, C. H.; Yen, G. C. Inhibitory effect of naturally occurring flavonoids on the formation of advanced glycation end products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2005**, *53*, 3167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>46</sup> Moura, F. A.; Andrade, K. Q.; Santos, J. C. F.; Goulart, M. O. F. Lipoic Acid: Its Antioxidant and Anti-Inflammatory Role and Clinical Applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2015**, *19*, 458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]