

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

***REPERCUSSÕES FISIOLÓGICAS DA INGESTÃO CRÔNICA DE DIETA
TERMOLIZADA ASSOCIADA A DIFERENTES NÍVEIS DE TIAMINA SOBRE O
TECIDO RENAL EM RATOS ADULTOS***

ROSE CAROLINNE CORREIA DA SILVA

MACEIÓ-2012

ROSE CAROLINNE CORREIA DA SILVA

***REPERCUSSÕES FISIOLÓGICAS DA INGESTÃO CRÔNICA DE DIETA
TERMOLIZADA ASSOCIADA A DIFERENTES NÍVEIS DE TIAMINA SOBRE O
TECIDO RENAL EM RATOS ADULTOS***

Dissertação apresentada à Faculdade
de Nutrição da Universidade Federal de
Alagoas como requisito à obtenção do
título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: **Prof^a Dra. Suzana Lima de Oliveira**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientadora: **Prof^a Dra. Terezinha da Rocha
Ataíde**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

**Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecária Responsável: Fabiana Camargo dos Santos

- S586r Silva, Rose Carolinne Correia da.
Repercussões fisiológicas da ingestão crônica de dieta termolizada associada a diferentes níveis de tiamina sobre o tecido renal em ratos adultos / Rose Carolinne Correia da Silva. ã 2012.
72 f. : il., color.
- Orientadora: Suzana Lima de Oliveira.
Co-orientadora: Terezinha da Rocha Ataíde.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) ã Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Maceió, 2012.
- Inclui bibliografias e anexo.
1. Glicação. 2. Dieta termolizada. 3. Rins. 4. Fisiologia. 5. Tiamina.
I. Título.

CDU: 612.396:612.46



MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO**

**“REPERCUSSÕES FISIOLÓGICAS DA INGESTÃO
CRÔNICA DE DIETA TERMOLIZADA ASSOCIADA A
DIFERENTES NÍVEIS DE TIAMINA SOBRE O TECIDO
RENAL EM RATOS ADULTOS”**

por

Rose Carolinne Correia da Silva

A Banca Examinadora, reunida no aos 12 dias do mês de março do
ano de 2012, considera a candidata **APROVADA**

Prof.ª. Dra. Suzana Lima de Oliveira
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientador)

Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima da Silva
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

Prof. Dr. Eúclides Maurício Trindade Filho
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas
(Examinador)

DEDICATÓRIA

Dedicado à minha amada mãe Maria Goretti, pelo amor e confiança incondicionais que têm dedicado a mim, pelo exemplo de força, determinação e perseverança que me inspiram desde sempre.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida que me concedeu, pela presença constante, por guiar meus passos, por ser minha inspiração e fortaleza.

À minha família pelo apoio e confiança incondicionais.

À minha orientadora prof^a Suzana Lima de Oliveira pela confiança e paciência, pelos ensinamentos que levarei para além da vida acadêmica, por ser um exemplo profissional e pessoal dignos, pela competência, seriedade e compromisso irrestritos com os quais orientou o presente trabalho. Pela dedicação à FANUT e à Ciência da Nutrição.

À minha co-orientadora Terezinha da Rocha Ataíde pelo exemplo de seriedade e respeito à Ciência, e pelos esforços dedicados ao desenvolvimento da FANUT e de todos que a integram.

À prof^a Luci Tojal e Seara por tudo que tem representado para mim desde a graduação. Pelas oportunidades que me concedeu, pela confiança, pelo amor à Ciência da Nutrição, pelo entusiasmo com que conduz todos os seus projetos.

Ao prof^o José Leão, pelos esforços direcionados para a melhoria da formação acadêmica e crítica de todos que integram a FANUT.

À prof^a Glaucevane, pelo exemplo de professora e de pesquisadora. Por enxergar as potencialidades de seus alunos e fazer a diferença na formação dos mesmos. Pelas palavras de incentivo e pelo apoio.

À Elisa Batista pela amizade e pelo esforço conjunto que proporcionou a conclusão do presente projeto.

À Monique Amaral, pelas palavras de sabedoria e pelo exemplo de responsabilidade e dedicação.

Ao profº Cyro Rego Júnior e à médica patologista Maria do Carmo Balwani pela disponibilidade e valiosa colaboração na avaliação estatística dos dados e na avaliação das lâminas histológicas respectivamente.

À Sara, Ísis, Fernanda e Elenita pela dedicação que demonstraram durante o desenvolvimento de todo o projeto

Aos meus fiéis amigos, pessoas raras que encontrei em minha breve caminhada, por tornarem minha vida mais alegre e suave.

À UFAL e a FANUT pelo aprendizado, desenvolvimento e amadurecimento que me proporcionaram. Concluo essa etapa acadêmica com a certeza de que poderei enfrentar novos desafios.

À todos que contribuíram para conclusão deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

AGEs (do inglês *advanced glycation end products*) são produtos finais de interações aminocarbonílicas cujas principais fontes exógenas são alimentos submetidos a altas temperaturas e calor seco. Apresentam propriedades antigênicas, pró-oxidantes, pró-inflamatórias, pró-fibróticas, pró-coagulantes e nefrotóxicas. O tecido renal torna-se um alvo particular por seu papel na depuração dessas substâncias, impedindo que se acumulem e evitando o aumento sustentado de seus níveis séricos, o que sofre a influência do envelhecimento, devido a diminuição da depuração renal naturalmente presente durante esse processo fisiológico. O acúmulo renal de AGEs pode resultar de seu aprisionamento quantitativo pela circulação, da geração local dessas substâncias, envolvendo proteínas pré-existentes, ou da diminuição patológica de sua depuração. A presença de AGEs em rins normais tem sido associada ao aparecimento de características histológicas semelhantes à glomerulosclerose diabética, com alargamento da membrana basal, aumento do volume glomerular, expansão da matriz mesangial extracelular, glomerulosclerose focal e albuminúria, além de estimular inflamação, fibrose e hipertrofia. As estruturas renais suscetíveis ao acúmulo de AGEs incluem membrana basal, células mesangiais e endoteliais, podócitos, e túbulos. Agentes antioxidantes e anti-glicantes como a vitamina tiamina podem prevenir os efeitos da exacerbada formação e acúmulo endógeno de AGEs. No presente protocolo experimental foi investigada a repercussão da ingestão crônica de dieta submetida a tratamento térmico (autoclavagem a 121,5°C, por 30 min) e diferentes níveis de tiamina sobre a fisiologia renal em ratos *Wistar* adultos saudáveis. Os resultados indicam que, após seis meses de tratamento, não foram encontradas alterações histológicas do tecido renal nem bioquímicas séricas entre os grupos estudados. O consumo crônico de dieta termolizada não promoveu o aparecimento de alterações morfo-funcionais no tecido renal de ratos adultos. Considera-se que a composição da dieta administrada tenha contribuído para o resultado observado.

Palavras-chave:

Glicação. Dieta termolizada. Rins. Fisiologia. Tiamina.

ABSTRACT

AGEs (advanced glycation end products) are end products of aminocarbonilics interactions exogenous sources whose main foods are subjected to high temperatures and dry heat. Have antigenic properties, pro-oxidant, proinflammatory, pro-fibrotic, pro-coagulants and nephrotoxic. The kidney tissue becomes a particular target for their role in the clearance of these substances, and preventing the accumulation preventing sustained increase in its serum levels, which is influenced by the aging due to the decreased renal clearance naturally present in the process physiological. The renal accumulation of AGEs may result from his imprisonment by the quantitative movement, local generation of these substances, proteins involving pre-existing pathological or decrease its clearance. The presence of AGEs in normal kidneys has been associated with the appearance of histological features similar to diabetic glomerulosclerosis, with enlargement of the basement membrane, increased glomerular volume, mensangial extracellular matrix expansion, focal glomerulosclerosis and albuminuria, and stimulate inflammation, fibrosis and hypertrophy. Kidney structures susceptible to the accumulation of AGEs include basement membrane, mesangial and endothelial cells, podocytes and tubules. Antioxidant and anti-glycantion agents as vitamin thiamine may prevent exacerbated the effects of endogenous formation and accumulation of AGEs. In this assay, we investigated the effect of chronic ingestion of diet subjected to heat treatment (autoclaving at 121.5°C for 30 min) with different levels of thiamine on renal physiology in healthy adult *Wistar* rats. The results indicate that after six months of treatment, there were no histological changes of renal tissue or serum biochemistry between the groups. The chronic consumption of diet termolized not promote the appearance of morphological and functional changes in kidney tissue of adult rats. It is considered that the diet composition administered may have contributed to the observed result.

Key words:

Glycation. Termolized diet. Kidneys. Physiology. Thiamine.

LISTA DE FIGURAS

2º artigo: artigo de resultados

Página

- Figura 1 Secção longitudinal representativa de uma amostra do rim esquerdo dos grupos experimentais Controle (A), Termolizada (B), Termolizada + tiamina nível 1 (C) e Termolizada + tiamina nível 2 (D).....

52

LISTA DE TABELAS

2º artigo: artigo de resultados

Página

Tabela 1	Parâmetros de qualidade das dietas e desenvolvimento dos animais experimentais submetidos às dietas Controle (comercial), Termolizada (controle autoclavada a 121,5°C/30 min), Termolizada + tiamina 1 (Termolizada + 6mg/kg de tiamina por dieta) e Termolizada + tiamina 2 (Termolizada + 120mg/kg de tiamina por dieta), por seis meses.....	50
Tabela 2	Análises bioquímicas séricas de glicose e de marcadores de função renal de ratos submetidos à dieta termolizada, com diferentes níveis de tiamina, por 23 semanas.....	51

Lista de abreviaturas

AGER1 – Receptor 1 para AGEs
AGEs – *Advanced glycation endproducts* (Produtos finais da glicação avançada)
ANOVA – Análise de Variância
CEA – Coeficiente de eficiência alimentar
CML – carboxi-metil-lisina
CTGF - Fator de Crescimento de Tecido Conectivo
EROs – Espécies reativas de oxigênio
HE – Hematoxilina-eosina
IgA – Imunoglobulina A
IL-1 – interleucina 1
IL-6 – interleucina 6
JAK2 – Janus Kinase 2
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
MG - metilglioxal
NF-kB – Fator nuclear Kappa B
RAGE – Receptor para AGEs
SCAP - Proteína ativadora de clivagem
sRAGE – RAGE (receptor para AGEs) solúvel
SREBP - Proteína ligadora do elemento regulado por esteróis
STAT - Transdutor de sinal e ativador de transcrição
TGF- β 1 – Fator beta 1 de transformação de crescimento
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
VCAM-1 - Molécula de adesão celular vascular 1

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL.....	13
2 COLETÂNEA DE ARTIGOS.....	17
2.1 Artigo de revisão Produtos da glicação avançada e fisiopatologia renal.....	18
2.2 Artigo de resultados Repercussões fisiológicas da ingestão crônica de dieta termolizada associada a diferentes níveis de tiamina sobre o tecido renal em ratos adultos.....	40
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	62
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
5 ANEXOS.....	72

A glicação constitui-se em uma série de reações não-enzimáticas que se processam através da interação inicial entre grupamentos carbonílicos, provenientes de açúcares redutores ou de seus produtos de oxidação ou de lipídios ou proteínas oxidados e aminas reativas, provenientes de proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos. As reações intermediárias desse complexo processo químico dão origem a compostos dicarbonílicos, potentes agentes de glicação -dentre os quais se destacam o glioxal e o metilglioxal, por sua alta reatividade- que irão desencadear, em uma etapa mais avançada, a formação dos produtos finais de glicação avançada (MONNIER, 2003; HUEBSCHMANN et al., 2006; THORNALLEY, 2008; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).

AGEs (do inglês *Advanced Glycation End Products*) ou produtos finais da glicação avançada, além da ocorrência nos ambientes intra e extracelular do organismo humano, podem ser formados nos alimentos durante seu processamento térmico, dependendo de sua composição em nutrientes e das condições do processamento aplicado em sua preparação (NUNES; BAPTISTA, 2001; GOLDBERG et al., 2002; VLASSARA et al., 2002). A literatura relata que o processo ocorre em temperatura de congelamento, mas de 40°C a 90°C é diretamente proporcional ao aumento da temperatura, sendo a velocidade da reação duplicada a cada elevação de 10°C; acima de 100°C, o aumento de 10°C pode aumentar 600 vezes a reação. Além disso, o processo é favorecido por condições como pH, na faixa de 6 a 8 (preferencialmente alcalino), atividade de água entre 0,3 e 0,7 (atividade de água de 0,7 corresponde a maior taxa de reação) e presença de cátions metálicos, como Cu^{2+} e Fe^{3+} , que podem catalisar a reação (MORALES; VAN BOEKEL, 1997). Por outro lado, componentes alimentares de propriedade

antioxidante ou antiglicante, a exemplo da vitamina tiamina, representam uma contraposição à formação de AGEs.

Os AGEs tem sido implicados na fisiologia do envelhecimento e na patogênese de inúmeras doenças crônicas, dentre elas o diabetes mellitus, o câncer, a aterosclerose e a doença de Alzheimer. AGEs são substâncias antigênicas e dentre suas propriedades deletérias é possível citar suas capacidades pró-oxidante, pró-inflamatória, pró-trombótica, pró-coagulante e nefrotóxica. A literatura evidencia que AGEs circulantes aumentados são capazes de piorar o prognóstico de nefropatia diabética, insuficiência renal crônica e receptores de transplante renal (BOHLENDER et al, 2005; KANKOVA, 2008; DAROUX et al., 2010). Parte desses efeitos se deve a capacidade desses produtos em se ligar a proteínas corporais, produzindo nessas moléculas modificações estruturais e funcionais, enquanto são reconhecidos também os danos desencadeados por sua associação específica com receptores denominados RAGE (receptor para AGE). Em células suscetíveis, a presença extracelular de AGE pode rapidamente aumentar a expressão de RAGE, o que pode ser observado em podócitos glomerulares, em nefropatas diabéticos (SOULIS et al, 1997; TANJI et al, 2000; WENDT et al, 2003).

O rim é ao mesmo tempo um local para excreção de produtos finais de AGEs e alvo de seus intermediários precoces reativos. Quase todas as estruturas renais são suscetíveis a acumular AGEs, incluindo membrana basal, células mesangiais e endoteliais, podócitos, e túbulos (GUGLIUCCI & BENDAYAN, 1995). O aumento dos níveis plasmáticos de carboximetil lisina (CML), um marcador de formação de AGEs de importância reconhecida, tem sido associado a diversos processos patológicos, incluindo aqueles que comprometem a função renal (REDDY, BEYAZ, 2006; IKEDA et al., 1996; IMAI et al., 1997).

Considerando-se os prejuízos potenciais ao tecido renal da exposição aos produtos de glicação avançada e a contribuição da dieta para esse processo, realizou-se uma investigação da repercussão de uma dieta termolizada, como forma de promover o aumento da ingestão de AGEs, associada a diferentes concentrações de tiamina sobre o tecido renal de ratos *Wistar* adultos saudáveis, avaliando a morfologia do tecido e marcadores bioquímicos de função renal.

1º artigo: artigo de revisão

SILVA, RC; OLIVEIRA, SL; ATAÍDE, TR; SEARA, LT. Produtos da glicação avançada e doença renal.

RESUMO

AGEs (do inglês *advanced glycation endproducts*) são produtos de interações aminocarbonílicas não enzimáticas, que ocorrem nos ambientes intra e extracelular e nos alimentos preparados em condições de calor seco (altas temperaturas e baixa umidade). Esse grupo heterogêneo de moléculas possui propriedades pró-oxidantes, pró-inflamatórias, pró-fibróticas e pró-coagulantes, sendo associados à patogênese de inúmeras doenças crônicas. Os efeitos desencadeados pelos AGEs no organismo são mediados, em parte, por sua associação com receptores denominados RAGE. Todos os tecidos orgânicos podem sofrer os prejuízos ocasionados pelos AGEs, sendo o tecido renal um alvo particular, por seu papel no metabolismo dessas substâncias, depurando-as e impedindo que se acumulem, o que previne o aumento sustentado de seus níveis séricos. O envelhecimento contribui para o acúmulo de AGEs, devido à diminuição da depuração renal naturalmente presente durante esse processo fisiológico. A presença de AGEs em rins normais tem sido associada ao aparecimento de características histológicas semelhantes à glomerulosclerose diabética, com alargamento da membrana basal, aumento do volume glomerular, expansão da matriz mensangial extracelular, glomerulosclerose focal e albuminúria. A inibição da glicação, em investigação com animais diabéticos, tem resultado em melhora glomerular e dos índices de dano renal. Nesse cenário, as atuais evidências apontam para uma participação dos AGEs circulantes na patogênese renal, independente de outras causas. A repercussão dos AGEs em rins normais ainda é um campo de estudo escasso. Maiores esclarecimentos são necessários a fim de elucidar os mecanismos de ação dos AGEs no tecido renal, incluindo a participação daqueles veiculados pela dieta, sua principal fonte exógena, na determinação desse processo.

PALAVRAS-CHAVE

Glicação. Rim. Patogênese.

ABSTRACT

AGEs (advanced glycation endproducts) are products of nonenzymatic aminocarbonilics interactions that occur in intracellular and extracellular environments and foods prepared in a dry heat (high temperatures and low humidity). This heterogeneous group of molecules possesses pro-oxidant, proinflammatory, pro-fibrotic and pro-coagulants, being associated with the pathogenesis of many chronic diseases. The effects triggered by AGEs in the body are mediated in part by its association with receptors called RAGE. All tissues may suffer damages due to AGEs, being the renal tissue a particular target for his role in the metabolism of these substances, debugging them and preventing them from building up, which prevents the sustained increase of plasma levels. Aging contributes to the accumulation of AGEs, due to decreased renal clearance naturally present during this physiological process. The presence of AGEs in normal kidneys have been associated with the appearance of histologic features similar to diabetic glomerulosclerosis, with enlargement of the basement membrane, increased glomerular volume, expansion of extracellular matrix mensangial, focal glomerulosclerosis and albuminuria. Inhibition of glycation in diabetic animal research, has resulted in improved glomerular and indices of renal damage. In this scenario, the current evidence points to an involvement of circulating AGEs in the pathogenesis of renal failure, independent of other causes. The impact of AGEs in normal kidneys is still a sparse field of study. Further clarifications are needed to elucidate the mechanisms of action of AGEs in renal tissue, including the participation of those served by the diet, its main exogenous source, the determination of this process.

KEYWORDS

Glycation. Kidney. Pathogenesis.

INTRODUÇÃO

Os produtos da glicação avançada, conhecidos pela sigla AGEs (do inglês *advanced glycation endproducts*), são provenientes de interações aminocarbonílicas não enzimáticas que ocorrem em ambiente endógeno (intra e extracelular) e exógeno, sendo a principal fonte, neste último caso, a dieta submetida a calor seco (altas temperaturas e baixa umidade), processo que sofre a influência também da variável tempo (VLASSARA et al., 2002; MONNIER, 2003; CAI et al., 2004; URIBARRI et al., 2005; HUEBSCHMANN et al., 2006; STIRBAN et al., 2006; CAI et al., 2007; THORNALLEY, 2008; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010). AGEs, também conhecidos como glicotoxinas dietéticas, são um grupo heterogêneo de moléculas e possuem propriedades pró-oxidantes, pró-inflamatórias, pró-fibróticas, pró-coagulantes e nefrotóxicas, sendo associados à patogênese de inúmeras doenças crônicas, que representam um problema de saúde pública no Brasil e em todo o mundo (KANKOVA, 2008; DAROUX et al., 2010)

Embora seja razoável considerar que todos os tecidos orgânicos possam ser alvos dos efeitos deletérios dos AGEs, o tecido renal, por seu papel no metabolismo dessas substâncias, constitui-se em um alvo particular. Os rins normais são responsáveis pela depuração dessas moléculas, impedindo o seu acúmulo e, consequentemente, evitando o aumento sustentado de seus níveis séricos. No entanto, o processo fisiológico de envelhecimento implica comumente em diminuição da depuração renal, fenômeno que pode acelerar o acúmulo endógeno de substâncias tóxicas, inclusive os AGEs, configurando-se o que se denomina como estresse carbonílico. Dessa maneira, estabelece-se um quadro favorável à instalação ou progressão de uma lesão renal (REDDY, BEYAZ, 2006; IKEDA et al.,

1996; IMAI et al., 1997; RAJ et al., 2000). Dessa forma, a presente revisão objetiva informar sobre os efeitos dos AGEs sobre a fisiologia e fisiopatologia renal.

PRODUTOS FINAIS DA GLICAÇÃO AVANÇADA E FISIOPATOLOGIA RENAL

Os efeitos deletérios dos AGEs se devem a sua capacidade de interagir com uma família de diferentes receptores celulares de membrana e de promover ligações cruzadas com proteínas biologicamente ativas, comprometendo-as estrutural e funcionalmente (AHMED et al., 2002; JAKUS; RIETBROCK, 2004; BIERHAUS et al., 2005). Recentes estudos indicam que AGEs desempenham um papel crítico, através da alteração da função e da estrutura das proteínas da matriz tecidual, e proteínas modificadas por AGEs acionam uma variedade de respostas celulares, através de receptores de superfície celular específicos, resultando em expressão e ativação de mediadores patogênicos, como TGF- β 1, e estresse oxidativo, implicados no desenvolvimento e indução de nefropatia diabética (BOHLENDER et al, 2005). Tem sido bem explorada a associação entre AGEs, a nefropatia diabética e a insuficiência renal, assim como outras doenças renais.

Diversos estudos sugerem que AGEs estimulam a produção de EROs (espécies reativas de oxigênio), incluindo ânions superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila, em uma variedade de tipos de células. Em células tubulares renais, estimulam, também, a síntese de matriz extracelular. Adicionalmente, AGEs estimulam a síntese de laminina e a inflamação renal, promovendo além de hipertrofia, a fibrose e a esclerose glomerular, sendo identificados em muitas estruturas renais (vasos, glomérulos, túbulos e interstício) e desempenhando, portanto, um importante papel no acúmulo de matriz extracelular que pode estar envolvida no surgimento de lesão renal, acompanhada de glomerulosclerose

progressiva, associada ou não ao diabetes e ao envelhecimento (DAROUX et al., 2010; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).

O acúmulo de AGEs no rim pode ser resultante do seu aprisionamento quantitativo pela circulação, da geração local dessas substâncias, envolvendo proteínas pré-existentes, ou da diminuição patológica de sua depuração. O processo de captura renal de AGEs tem sido evidenciado pela infusão crônica intravenosa de albumina modificada por AGE (na forma de carboximetil lisina-CML) em ratos normais, sendo observado, após 5 meses de infusão, que o conteúdo renal de AGEs aumentou 50% em comparação com os animais controle; o grupo tratado com AGEs apresentou características histológicas semelhantes à glomerulosclerose diabética, com a presença de alargamento da membrana basal, aumento do volume glomerular, expansão da matriz mesangial extracelular, glomerulosclerose focal e albuminúria (VLASSARA et al, 1994). Esse trabalho constitui um dos poucos estudos indicando o efeito nefrotóxico do excesso de AGEs circulantes, em rins normais, e corrobora, parcialmente, investigações recentes que apontaram uma melhora glomerular e dos índices de dano renal, *in vivo*, em modelo de ratos diabéticos, através da inibição da glicação da albumina.

Torna-se possível inferir, a partir dessas e de outras investigações, que AGEs circulantes desempenham papel fundamental na patogênese renal, sendo capaz de precipitar complicações renais associadas ao diabetes, como a glomerulosclerose (COHEN et al, 1995; COHEN et al, 2000; WENDT et al, 2003). Quase todas as estruturas renais são suscetíveis a acumular AGEs, incluindo membrana basal, células mesangiais e endoteliais, podócitos, e túbulos (GUGLIUCCI & BENDAYAN, 1995).

AGEs são capazes de interagir com diferentes receptores de superfície celular, sendo o RAGE, uma proteína multiligante da família das imunoglobulinas, de reconhecida importância na mediação dos efeitos dos AGEs, o mais bem caracterizado entre eles (BROWNLEE, 2001). Existe um corpo crescente de evidências que mostra que AGEs são reguladores positivos da expressão celular de RAGE, causando maior interação AGE-RAGE. Em células tubulares renais, AGEs induziram expressivamente a síntese de RAGE (DAROUX et al., 2010; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).

Os efeitos deletérios mediados via RAGE, nos tecidos, são causados pela geração de estresse oxidativo, hiper-regulação de vias inflamatórias e pró-trombóticas, seguidas de injúria tecidual (KALOUSOVA et al, 2009), e estimulação de transdutores de sinais da Janus Kinase 2 (JAK2, uma tirosina quinase) e ativadores da via de transcrição (STAT). A esse respeito, tem sido demonstrado que AGEs induzem a proliferação de fibroblastos intersticiais, em rins de ratos normais, por ativação da via JAK2-STAT. Particularmente em fibroblastos mesangiais, os sinais mediados por RAGE convergem para STAT5 e p21waf, para controlar o ciclo celular. Desse modo, AGEs induzem a hipertrofia celular renal. Outro importante fator que contribui para a manutenção da hipertrofia é a diminuída depuração proteica celular causada pela inibição de proteases (BROWNLEE, 2001; HUANG et al, 2009), o que pode estar relacionado a presença de AGEs. Alguns trabalhos tem mostrado a capacidade de alguns antioxidantes reverterem o efeito fibrótico dos AGEs em culturas de células renais submetidas a altas concentrações de AGEs e glicose (HUANG et al, 2005; WILCOX, 2005; HUANG et al, 2009).

Nos rins, RAGE é altamente expresso em podócitos normais, nos quais a interação AGE-RAGE pode desencadear a produção de superóxido (TANJI et al., 2000; McCARTY, 2005). RAGE não promove a captação e a remoção de AGEs, mas a ligação AGE-RAGE influencia a expressão de fatores de crescimento e citocinas, incluindo TGF- β 1 e CTGF, e a ativação do fator de transcrição pró-inflamatório NF-kB, induzindo assim inflamação persistente e regulando o crescimento e a proliferação de vários tipos de células renais (BIERHAUS et al., 2005; FORBES; SOLDATOS; THOMAS, 2005; BIERHAUS; NAWROTH, 2009).

Adicionalmente aos efeitos desencadeados pela associação com seu receptor, é válido considerar que os AGEs gerados intracelularmente pela peroxidação lipídica e pela fragmentação não oxidativa das trioses fosfatos derivadas da glicólise, exercem seus efeitos de maneira independente da interação com o RAGE, e esses efeitos parecem ser cruciais para o papel fisiopatológico no dano renal diabético associado aos AGEs. Os efeitos de AGEs independentes de RAGE incluem alteração da arquitetura da matriz extracelular pela glicação não enzimática de seus componentes e a formação de ligações cruzadas proteicas, enquanto o mecanismo dependente consiste na modulação das funções celulares através da ligação com um dos domínios extracelulares do receptor. Os AGEs formados no ambiente intracelular sofrem particular influência da hiperglicemia e, portanto, são importantes em pacientes diabéticos, devido à sobrecarga de glicose contribuir para formação expressiva de intermediários dicarbonílicos altamente reativos (NEEPER et al, 1992; TANJI et al, 2000).

Uma forma distinta do RAGE promove efeito diverso daquela envolvida nos danos desencadeados por AGEs. Um estudo sobre rim transplantado descreveu

uma correlação de sRAGE (RAGE solúvel) com o espessamento arteriolar hialino em enxerto, associando-se baixos níveis dessa proteína com risco aumentado de mortalidade em transplantados renais (GROSS et al, 2007). O sRAGE é um inibidor da ação AGE-RAGE, de ocorrência natural, e corresponde ao resultado da ação de metaloproteinases que promovem um “*splicing*” alternativo regulado, ou truncamento carboxiterminal na estrutura de RAGE, resultando em alteração de seus domínios extracelulares, do qual faz parte o domínio V – que se liga aos diversos ligantes, incluindo AGEs – e promove a cascata de eventos intracelulares mediados por RAGE. Portanto, a presença de sRAGE permite que todos os ligantes se liguem aos domínios extracelulares, mas impede que haja sinalização intracelular (KALOUSOVÁ et al, 2006).

A doença renal crônica está associada ao estresse oxidativo e carbonílico, microinflamação e, eventualmente, reação autoimune. Ambos, estresse carbonílico e oxidativo, causam danos a importantes moléculas biológicas -proteínas, carboidratos, lipídios e ácidos nucleicos-, influenciando a resposta inflamatória. O acúmulo de produtos da glicação, decorrente de condições como a insuficiência renal crônica, por exemplo, afeta a transcrição de genes que codificam citocinas, fatores de crescimento e moléculas de adesão, via interação AGE-RAGE, como já mencionado, e o subsequente aumento de reagentes clássicos de fase aguda (proteína C reativa), bem como estimula, por outro lado, mecanismos protetores como o do sistema da glioxalase I, fenômenos observados em uma variedade de doenças crônicas (KALOUSOVA et al., 2005).

AGEs têm sido descobertos em tecidos renais com nefropatia por IgA, nefrite lúpica, nefropatia hipertensiva, fibrose renal e rejeição crônica ao transplante.

Variantes genéticas do gene RAGE tem sido associados a risco de desordens renais (SUZUKI et al., 1999; DAROUX et al., 2010) e a formação de AGEs *in vitro* tem sido implicada no aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular intacta (COCHRANE; ROBINSON, 1995).

O aumento dos níveis plasmáticos de carboximetil lisina (CML), um marcador de formação de AGEs de importância reconhecida, tem sido associado a diversos processos patológicos, incluindo aqueles que comprometem a função renal (REDDY, BEYAZ, 2006; IKEDA et al., 1996; IMAI et al., 1997). Estudos mostram que uma elevada concentração sérica de CML está associada à doença renal crônica em homens e mulheres não diabéticos, configurando-se como um promissor biomarcador, tanto de estresse oxidativo, quanto de risco de doença renal (LESLIE et al., 2003; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010).

Considera-se que AGEs podem ser marcadores de insuficiência renal em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, uma vez que apresentam uma correlação positiva com outros parâmetros clínicos tradicionais, como a creatinina e a cistatina C, e correlação negativa com a taxa de filtração glomerular. Além disso, pacientes com insuficiência renal apresentam, em média, valores mais elevados de AGEs fluorescentes; dessa maneira, tais compostos apresentam-se como um marcador independente de insuficiência renal, como verificado através de análise multivariada (ROUBIN et al, 2011).

A associação dos AGEs como um dos fatores causais da nefropatia está bem estabelecida, porém o papel biomolecular desse grupo heterogêneo de moléculas sobre os eventos desencadeados permanecem sendo investigados. Particularmente no contexto do portador de diabetes, a nefropatia está associada ao acúmulo lipídico

glomerular. Em estudo *in vitro* de Yuan et al (2011), foi descoberto que CML aumenta o acúmulo lipídico por alterar a função da proteína ativadora de clivagem (SCAP) e da proteína ligadora do elemento regulado por esteróis (SREBP), em células humanas mesangiais; observou-se que CML aumentou o acúmulo de colesterol nessas células e a expressão e a translocação anormal de SCAP, mesmo na presença de alta concentração de LDL; a translocação de SCAP é responsável por promover o transporte de SREBP-2 para o complexo de Golgi, para a ativação de clivagens proteolíticas, aumentando a transcrição de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase e do receptor de LDL. A CML também foi capaz de aumentar a atividade de manosidase no complexo de Golgi, podendo aumentar a glicosilação da SCAP e, conseqüentemente, afetar sua atividade biológica, o que pode ser confirmado pela observação de que os efeitos da CML foram bloqueados por inibidores de manosidade no complexo de Golgi. É possível, através desse estudo, afirmar que a CML aumenta a síntese e captação/absorção de lipídios, causando formação de células espumosas, via aumento da transcrição e da glicosilação proteica de SCAP, em células mesangiais humanas, porém estudos adicionais devem ser realizados para confirmar a dinâmica desse processo, inclusive em outros modelos.

Ainda no contexto do diabetes, Beisswenger et al (1995), ao investigar a correlação de AGEs com complicações renais associadas à doença, encontrou um significativo aumento dos AGEs teciduais, com aumento de albumina urinária, durante a fase de pré-microalbuminúria da nefropatia, havendo, particularmente, uma correlação dos AGEs fluorescentes com a excreção de albumina. Berg et al (1997) se propuseram a investigar se AGEs circulantes eram capazes de predizer a progressão patológica em pacientes com nefropatia diabética. Nesta investigação foi encontrada uma correlação positiva entre os níveis séricos de AGE, no início do

estudo, e as mudanças durante o seguimento do protocolo, em relação à espessura da membrana basal e à relação matriz/fração de volume glomerular.

A literatura revela que há acúmulo plasmático e tecidual de AGEs com o avançar da idade, evidenciando que sejam potenciais toxinas urêmicas e que atuem na patogênese de complicações vasculares e renais associadas ao envelhecimento, sendo corriqueiramente acompanhada por perda da função renal (RAJ et al., 2000).

O envelhecimento acarreta aumento da inflamação, estresse oxidativo e é um dos fatores responsáveis pela redução da função renal em indivíduos normais, ainda que, segundo estudos, a função renal não decline em alguns indivíduos. Devido a propriedade dos AGEs de induzir processo inflamatório e estresse oxidativo e de se acumularem com a idade, principalmente por serem excretados pelos rins, suspeita-se que diminuir a exposição do organismo a essas substâncias, durante o envelhecimento, poderia resultar em redução da função renal menos expressiva; de modo recíproco, a preservação da função renal adequada é fundamental para manter os níveis corporais de AGEs em níveis não tóxicos, já que este órgão é o principal sítio de excreção dessas substâncias (KOSCHINSKY et al, 1997; VLASSARA et al, 2009). Dessa forma, o acúmulo de AGEs devido a diminuição lenta e progressiva da função renal, no envelhecimento, pode induzir a liberação de mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio, antes de haver uma manifestação clínica evidente e mensurável de diminuição da função renal, sendo ambos – inflamação e estresse oxidativo – fatores de risco para o envelhecimento renal (KOSCHINSKY et al, 1997; OBERG et al, 2004).

Como apontado anteriormente, o rim é ao mesmo tempo um local para excreção de produtos finais de AGEs e alvo de seus intermediários precoces

reativos. Esses intermediários ligados a pequenos peptídeos podem ser filtrados pelo glomérulo e reabsorvidos pelo túbulo proximal através do filtrado, ou podem ser diretamente reabsorvidos para o sangue, nos capilares peritubulares. O túbulo proximal pode também metabolizar AGEs a produtos não-reativos, sendo este órgão portanto um dos reguladores mais importantes do metabolismo dessas substâncias durante o envelhecimento (KOSCHINSKY et al, 1997; VLASSARA et al, 2002; OBERG et al, 2004; URIBARRI et al, 2007; LINDEN et al, 2008). Na verdade, o envelhecimento está associado à baixa excreção urinária de produtos de Amadori da albumina glicada. Em ratos jovens e velhos foi observado que a ligação de albumina glicada em vesículas da borda em escova da membrana renal é dependente de concentração, saturável e reversível, observando-se também que parecem existir sítios de ligação diferentes para a albumina glicada e a albumina nativa (VERBEKE et al, 1996).

Uma clara ligação entre a dieta e o papel dos AGEs na inflamação e no estresse oxidativo subjacentes a doenças crônicas tem sido observada em estudos com ratos. Demonstrou-se que a diminuição da ingestão de AGEs reduz a doença renal crônica no envelhecimento. Esses dados suportam o papel dos AGEs no desenvolvimento de lesões renais em ratos envelhecidos e revelam que AGEs dietéticos são contribuintes muito importantes para a instalação dessas lesões, uma vez que se correlacionam diretamente com os níveis de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, e inversamente como a depuração de creatinina (BIERHAUS et al., 2005; LINDEN et al, 2008; BIERHAUS; NAWROTH, 2009).

Dieta e AGEs

O significado do acúmulo de AGEs pelo organismo tem sido verificado pela observação de que a restrição de AGEs dietéticos é tão eficiente na prevenção de lesões renais relacionadas com o envelhecimento, quanto a restrição calórica. O conteúdo dietético de AGEs determina os seus níveis séricos e urinários, bem como os níveis de mediadores inflamatórios, tanto em indivíduos normais, como em portadores de insuficiência renal crônica, sendo a redução da ingestão de AGEs capaz de controlar essas mudanças, em ambos os casos (LI et al, 1996).

Por outro lado, estudos indicam os danos promovidos pela exposição a quantidades elevadas de AGEs dietéticos. Em ratos alimentados com dieta de alto teor em AGEs, foram detectados aumento da concentração plasmática e da excreção urinária de AGEs, bem como ganho de peso, aumento da excreção proteica renal e da expressão renal de citocina pró-fibrótica (VLASSARA et al., 2002; URIBARRI et al., 2005; KANKOVA, 2008). Em roedores diabéticos, dietas consideradas de elevado teor em AGEs aceleraram o desenvolvimento de nefropatia e de ateroma, em comparação com dietas com teor de macronutrientes similar, porém de baixo teor nesses compostos (McCARTY, 2005).

Em ratos, foram encontradas mudanças glomerulares aos 18-20 meses de idade, antes de serem reconhecidas alterações tubulointersticiais, e esses animais desenvolveram albuminúria e diminuição da função renal, migrando progressivamente para a morte, aos 30 meses de idade. Observou-se que a redução do consumo dietético de AGEs bloqueou o desenvolvimento de doença renal crônica

associada ao envelhecimento, o que consequentemente refletiu-se em sobrevivência prolongada (ZHENG et al, 2004; ZHENG et al, 2005; CAI et al, 2007).

Em camundongos alimentados com uma dieta com restrição calórica, e cujo conteúdo de AGEs foi aumentado por tratamento térmico breve, foram encontrados níveis elevados de 8-isoprostanos, AGEs, RAGE e p66^{shc}, nos animais envelhecidos, associados a baixo AGER1 (Receptor 1 para AGE) – o qual aumenta a depuração de AGEs e regula negativamente RAGE -, marcada fibrose renal e tempo de vida encurtado, enquanto os animais submetidos apenas à restrição calórica apresentaram resultados contrários no que se refere a todos esses parâmetros. Sugere-se que os efeitos benéficos de uma dieta restrita em calorias se devem, parcialmente, à diminuída oferta de oxidantes através da alimentação – incluindo AGEs - e que este é certamente um dos determinantes do estado oxidante no envelhecimento em camundongos, em vez da diminuição da ingestão energética (CAI et al, 2007).

O benefício da redução da ingestão de AGEs também pode ser verificado em contexto clínico. Dietas com baixa teor de glicotoxinas promoveram a redução dos níveis séricos de AGEs, em portadores de diabetes, bem como, especificamente os níveis de CML, em pacientes com falha renal, em 40% e 30% respectivamente. AGEs, portanto, contribuem para o declínio da função renal, em um ciclo vicioso de metabolização e acúmulo pelos rins, amplificando os danos gerados por essas moléculas. Embora a redução da depuração renal e o aumento do estresse oxidativo possam ser as mais importantes causas de altos níveis de AGEs, em pacientes com doença renal crônica, a dieta parece ser uma importante fonte dessas substâncias altamente reativas (CHUNG et al., 2007). Adicionalmente, estudos *in vivo* e *in vitro*

demonstram seu papel essencial na patogênese da nefropatia diabética e na progressão e complicações da insuficiência renal (RAJ et al., 2000; SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010), sendo o uso de quelantes e inibidores de AGEs capaz de melhorar a função renal, em pacientes diabéticos e modelos animais (SEMBA; NICKLETT; FERRUCCI, 2010). Em cerca de 300 humanos saudáveis, a investigação da presença de CML e de um intermediário altamente reativo e menos estável - o metilglioxal (MG) - no soro, mostrou que ambos são mais elevados em indivíduos mais velhos, que os níveis de AGEs (CML) estão correlacionados com marcadores inflamatórios circulantes, como 8-isoprostanos, TNF- α (fator de necrose tumoral α), VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular 1) e proteína C reativa, e, por fim, que AGEs (CML) são preditores independentes de estresse oxidativo em indivíduos saudáveis (VLASSARA, 1996; URIBARRI et al, 2007).

Além disso, o desenvolvimento desse protocolo permitiu concluir que a ingestão dietética de AGEs correlaciona-se com os níveis de intermediários dicarbonílicos altamente reativos e marcadores de estresse oxidativo, indicando que a alta ingestão crônica e sustentada desses compostos pode se sobrepor a capacidade de defesas antioxidantes e detoxificantes responsáveis por conter seu acúmulo no organismo, removendo-os ou neutralizando-os. Dessa forma, é possível afirmar, também, que o consumo crônico de AGEs pode, independente da idade, estimular o estresse oxidativo e contribuir, portanto, para a patogênese da maioria das doenças crônicas. Estes resultados apoiam a ligação entre a exposição a cargas exógenas de oxidantes e o processo inflamatório. O impacto da restrição de AGEs foi também avaliado em indivíduos com doença renal crônica não relacionada ao envelhecimento, sendo encontrada uma redução da inflamação entre 40-60%,

semelhante aos indivíduos saudáveis (VLASSARA, 1996; URIBARRI et al, 2003; URIBARRI et al, 2007; VLASSARA et al, 2009).

CONCLUSÃO

Há um corpo crescente de evidências que apontam para uma associação entre o acúmulo de AGEs no organismo e inúmeras doenças crônicas, incluindo aquelas que afetam os rins, como a nefropatia diabética e a insuficiência renal crônica, dentre outras. Por outro lado, são escassos os modelos que investigam os efeitos dos AGEs sobre a fisiologia renal, independente de um quadro patológico ou condição fisiológica particular, como o envelhecimento, através de modelos biológicos saudáveis. Adicionalmente, no que se refere aos prejuízos fisiológicos desencadeados pelos AGEs, deve-se ponderar que o consumo dietético dessas substâncias nefrotóxicas pode acelerar a perda de função renal, repercussão que ganha especial importância, quando se considera que os rins consistem em importante sítio de metabolização dos AGEs. O esclarecimento das vias envolvidas nos efeitos deletérios dos AGEs sobre o sistema renal torna-se necessário, a fim de se compreender a extensão do dano promovido por esse grupo de compostos e, conseqüentemente, de modo a orientar a elaboração de medidas preventivas e terapêuticas para o adequado controle da doença renal.

REFERÊNCIAS

- AHMED, N. et al. Assay of advanced glycation endproducts (AGEs): surveying AGEs by chromatographic assay with derivatization by 6-aminoquinolyl-Nhydroxysuccinimidyl-carbamate and application to Ne-carboxymethyl-lysine and Ne-(1-carboxyethyl)lysine-modified albumin. **Biochem. J.** v. 364, p. 1-14, 2002.
- BEISSWENGER, P. J. et al. Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes. **Diabetes.** v. 7, p. 824-9, 1995.
- BERG, T. J. et al. Advanced glycation end products in serum predict changes in the kidney morphology of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Metabolism.** v. 6, p. 661-5, 1997.
- BIERHAUS, A. et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end Products. **J Mol Med.** v. 83, p. 876–886, 2005.
- BIERHAUS, A.; NAWROTH, P. P. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications. **Diabetologia.** v. 52, p. 2251–2263, 2009.
- BOHLENDER, J. M. et al. Advanced glycation end products and the kidney. **Am J Physiol Renal Physiol.** v. 289, p. 645-659, 2005.
- BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature.** v. 414, p. 813-820, 2001.
- CAI, W. et al. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. **Am J Pathol.** v. 173, p. 327-336, 2004.
- CAI, W. et al. Reduced Oxidant Stress and Extended Lifespan in Mice Exposed to a Low Glycotxin Diet: Association with Increased AGER1 Expression. **American Journal of Pathology.** v. 170, p. 1893-1902, 2007.
- CAI, W. et al. Reduced Oxidant Stress and Extended Lifespan in Mice Exposed to a Low Glycotxin Diet: Association with Increased AGER1 Expression. **American Journal of Pathology.** v. 170, p. 1893-1902, 2007.
- CHUNG, S. H. et al. Identifying and managing malnutrition stemming from different causes. **Peritoneal Dialysis International.** v. 27, p. 239-244, 2007.
- COCHRANE, S. M.; ROBINSON, G. B. *In vitro* glycation of glomerular basement membrane alters its permeability: a possible mechanism in diabetic complications. **FEBS Letters.** v. 375, p. 41-44, 1995.
- COHEN, M. P. et al. Prevention of diabetic nephropathy in *db/db* mice with glycated albumin antagonists: a novel strategy. **J Clin Invest.** v. 95, p. 2338–2345, 1995.

COHEN, M. P. et al. Inhibiting albumin glycation ameliorates diabetic nephropathy in the *db/db* mouse. **Exp Nephrol.** v. 8, p. 135–143, 2000.

DAROUX, M. et al. Advanced glycation end-products: Implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. **Diabetes & Metabolism.** v. 36, p. 1–10, 2010.

FORBES, J. M.; SOLDATOS, G.; THOMAS, M. C. Advanced Glycation End Products that Detour “around the side: Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycaemic control in diabetes? **Clin Biochem Rev.** v. 26, p. 123–134, 2005.

GROSS, S. et al. Low levels of sRAGE are associated with increased risk for mortality in renal transplant recipients. **Transplantation.** v. 5, p. 659–63, 2007.

GUGLIUCCI, A., BENDAYAN, M. Reaction of advanced glycation endproducts with renal tissue from normal and streptozotocin-induced diabetic rats. An ultrastructural study using colloidal gold cytochemistry. **J Histochem Cytochem.** v. 43, p. 591–600, 1995.

HUANG, J. S. et al. Effect of nitric oxide/GMP-dependent protein kinase activation on advanced glycation endproduct-induced proliferation in renal fibroblasts. **J. Am. Soc. Nephrol.** v. 16, p. 2318–2329, 2005.

HUANG, J. S. et al. Effects of Nitric Oxide and Antioxidants on Advanced Glycation End Products-Induced Hypertrophic Growth in Human Renal Tubular Cells. **Toxicological Sciences.** v. 1, p. 109–119, 2009.

HUEBSCHMANN, A. G. et al. Diabetes and Advanced Glycoxidation End Products. **Diabetes Care.** v. 29, p. 1420–1432, 2006.

IKEDA, K. et al. N-(Carboxymethyl)lysine Protein Adduct Is a Major Immunological Epitope in Proteins Modified with Advanced Glycation End Products of the Maillard Reaction. **Biochemistry.** v. 35, p. 8075–8083, 1996.

IMAI, N. et al. Histological Localization of Advanced Glycosylation End Products in the Progression of Diabetic Nephropathy. **Nephron.** v. 76, p. 153–160, 1997.

JAKUŠ, V.; RIETBROCK, N. Advanced Glycation End-Products and the Progress of Diabetic Vascular Complications. **Physiol. Res.** v. 53, p. 131–142, 2004.

KALOUSOVA, M. et al. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases—clinical chemistry and genetic background. **Mutation Research.** v. 579, p. 37–46, 2005.

KALOUSOVÁ, M. et al. RAGE polymorphisms, renal function and histological finding at 12 months after renal transplantation. **Clinical Biochemistry.** v. 42, p. 347–352, 2009.

KALOUSOVÁ, M. et al. Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Patients With Decreased Renal Function. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 47, p. 406-411, 2006.

KANKOVA, K. Diabetic threesome (hyperglycaemia, renal function and nutrition) and advanced glycation end products: evidence for the multiple-hit agent? **Proceedings of the Nutrition Society**. v. 67, p. 60–74, 2008.

KOSCHINSKY, T. et al. Orally absorbed reactive glycation products (glicotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 94, n. 12, p. 6476-6479, 1997.

LESLIE, R. D. G. et al. Level of an Advanced Glycated End Product Is Genetically Determined A Study of Normal Twins. **Diabetes**. v. 52, p. 2441-2444, 2003.

LI, Y. M. et al. Prevention of cardiovascular and renal pathology of aging by the advanced glycation inhibitor aminoguanidine. **Proc Natl Acad Sci U S A**. v. 93, p. 3902-7, 1996.

LINDEN, E. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 3, p. 691-8, 2008.

MCCARTY M. F. The low-AGE content of low-fat vegan diets could benefit diabetics – though concurrent taurine supplementation may be needed to minimize endogenous AGE production. **Medical Hypotheses**. v. 64, p.394–398, 2005.

MCCARTY, M. F. The low-AGE content of low-fat vegan diets could benefit diabetics – though concurrent taurine supplementation may be needed to minimize endogenous AGE production. **Medical Hypotheses**. v. 64, p.394–398, 2005.

MONNIER, V. M. Intervention against the Maillard reaction *in vivo*. **Arch Biochem Biophys**. v. 419, p. 1-15, 2003.

NEEPER, M. et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. **J Biol Chem**. v. 267, p.14998–15004, 1992.

OBERG, B. P. et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. **Kidney Int**. v. 65, p. 1009-16, 2004.

RAJ, D. S. C. et al. Advanced Glycation End Products: A Nephrologist's Perspective. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 35, p. 365-380, 2000.

REDDY, V. P.; BEYAZ, A. Inhibitors of the Maillard reaction and AGE breakers as therapeutics for multiple diseases. **Drug Discovery Today**. v. 11, p. 646-54, 2006.

ROUBIN, S. R. et al. Productos de glicación avanzada: nuevo marcador de disfunción renal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. **Medicina clínica**, v. 136, p. 513-521, 2011.

SEMBA, R. D.; NICKLETT, E. J.; FERRUCI, L. Does Accumulation of Advanced Glycation End Products Contribute to the Aging Phenotype? **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. v. 65, p. 963-975, 2010.

STIRBAN, A. et al. Benfotiamine prevents macro and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. **Diabetes Care**. v. 29, p. 2064-71, 2006.

SUZUKI, D. et al. Immunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesion. **J Am Soc Nephrol**. v. 10, p. 822–832, 1999.

TANJI, N. et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. **J Am Soc Nephrol**. v. 11, p. 1656–1666, 2000.

THORNALLEY, P. J. Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems--role in ageing and disease. **Drug Metabol Drug Interact**. v. 23, p. 125-150, 2008.

URIBARRI, J. et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. v. 62, p. 427-33, 2007.

URIBARRI, J. et al. Diet-derived Advanced Glycation End Products are Major Contributors to the Body's AGE Pool and Induce Inflammation in Health Subjects. **Ann N Y Acad Sci**. v. 1043, p. 461-6, 2005.

URIBARRI, J. et al. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. **J Am Soc Nephrol**. v. 14, p. 728-31, 2003.

VERBEKE, P. et al. Effect of glycation of albumin on its binding to renal brush-border membrane vesicles: influence of aging in rats. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes**. v. 1282, p. 93-100, 1996.

VLASSARA, H. et al. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 91, p. 11704–11708, 1994.

VLASSARA, H. et al. Identifying Advanced Glycation End Products as a Major Source of Oxidants in Aging: Implications for the Management and/or Prevention of Reduced Renal Function in Elderly Persons. **Seminars in Nephrology**, v. 29, p. 594-603, 2009.

VLASSARA, H. et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. **Proc Natl Acad Sci**. v. 99, p. 15596-601, 2002.

VLASSARA, H. et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. **Proc Natl Acad Sci**. v. 99, p. 15596-601, 2002.

VLASSARA, H. et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low AGE intake; role of a new antiinflammatory AGE-receptor-1. **Endocrinology**. 2009. In press.

VLASSARA, H. Protein glycation in the kidney: role in diabetes and aging. **Kidney Int.** v. 49, p. 1795-804, 1996.

WENDT, T. et al. Glucose, glycation and RAGE: implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy. **J Am Soc Nephrol.** v. 14, p. 1383–1395, 2003.

WILCOX, C. S. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: A critical link to hypertension? **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** v. 289, p. 913–935, 2005.

YUAN, Y. et al. Advanced glycation end products (AGEs) increase human mesangial foam cell formation by increasing Golgi SCAP glycosylation in vitro. **Am J Physiol Renal Physiol.** v. 1, p. 236-43, 2011.

ZHENG, F. et al. Glomerular aging in females is a multi-stage reversible process mediated by phenotypic changes in progenitors. **Am J Pathol.** v. 162, p. 355-63, 2005.

ZHENG, F. et al. The glomerulosclerosis of aging in females: contribution of the proinflammatory mesangial cell phenotype to macrophage infiltration. **Am J Pathol.** v. 165, p. 1339-48, 2004.