

## GLICAÇÃO NÃO ENZIMÁTICA DE PROTEÍNAS NA GÊNESE DA NEFROPATIA DIABÉTICA

### *GLYCATION END PRODUCTS OF PROTEINS IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY*

Natasha Ohana Bastos Amorim, Hugo Roberto Kurtz Lisboa, Luciano de Oliveira Siqueira

#### RESUMO

Realizou-se uma pesquisa em base de dados para avaliar os produtos finais da glicação de proteínas na patogênese da nefropatia diabética. Diabetes melito é uma doença crônico-degenerativa, com uma incidência crescente em todo o mundo. Sua principal característica é a hiperglicemia, que está associada com complicações micro e macrovasculares aumentando o risco de morte cardiovascular, nefropatia, retinopatia e neuropatia. A nefropatia diabética afeta até 40% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 e tipo 2 e é a principal causa de insuficiência renal crônica e necessidade de diálise. Os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento são predisposição genética, falta de controle da glicemia e hipertensão. Nesta revisão, aponta-se os produtos de glicação avançada (AGEs) produzidos pela falta de controle glicêmico como sendo um fator de risco adicional atuando em conjunto com os tradicionais. Os AGEs podem causar esclerose glomerular, fibrose intersticial e atrofia tubular. Novos tratamentos que visam a prevenir a formação e deposição de AGEs pode ser uma nova alternativa para a prevenção ou tratamento da nefropatia diabética.

*Palavras-chave:* Produtos finais de glicação avançada; diabetes melito; hiperglicemia; complicações do diabetes

#### ABSTRACT

A search in medical data banks for glycation end products of proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy was done. Diabetes Mellitus is a chronic degenerative disorder with an increasing incidence throughout the world. Its main feature is hyperglycemia that is associated with micro and macrovascular complications increasing the risk of cardiovascular death, nephropaty, retinopathy and neuropathy. Diabetic nephropathy affects up to 40% of patients with Diabetes Mellitus Type 1 and type 2 and is the leading cause of chronic renal failure and need of dialysis. The main risk factors for its development are genetic predisposition, poor glycemic control and hypertension. In this review, the advanced glycation end products (AGEs) produced by poor glycemic control was found to be an additional risk factor acting together with the traditional ones. The AGEs can cause glomerular sclerosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy. New treatments aiming prevent formation and deposition of AGEs could be an new alternative for prevention or treatment of diabetic nephropathy.

*Keywords:* Advanced glycation end-product; diabetes mellitus; hyperglycemia; diabetes complications

Revista HCPA. 2013;33(2):135-141

Universidade de Passo Fundo  
Passo Fundo, RS, Brasil.

#### Contato:

Luciano de Oliveira Siqueira  
lsiqueirabr@yahoo.com  
Passo Fundo, RS, Brasil

Devido ao aumento da prevalência de diabetes na última década, há uma previsão de que até 2025 teremos cerca de 300 milhões de pessoas no mundo com a doença (1), além disso, é a principal causa de doença renal terminal nos EUA, representando 40% dos casos, com os custos para o tratamento excedendo 9 bilhões de dólares anuais (2). Uma vez instalada a insuficiência renal terminal, a sobrevivência dos pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) é de apenas 50% em dois anos (3).

Um dos fatores mais importantes para o aparecimento e progressão das complicações crônicas do diabetes melito é a hiperglicemia (1). Glicemias em jejum iguais ou maiores a 100 mg/dL, denominada intolerância à glicose em jejum, estão associadas ao aumento do risco de doença cardiovascular e de desenvolvimento futuro de diabetes. Aproximadamente 7,6% da população adulta brasileira entre 30 e 69 anos e 0,3% das gestantes desenvolvem a doença, sendo que cerca de 50% dos portadores de diabetes desconhecem o diagnóstico (4).

É amplamente conhecido que a hiperglicemia está relacionada com as complicações crônicas do diabetes melito (DM), pois acarreta danos celulares e teciduais (5) envolvendo alterações micro e macrovasculares (1), que, quando instaladas, comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos (6). Dessa forma, o controle glicêmico é o principal objetivo para evitar as complicações crônicas do DM (1).

A falência renal causada pelo diabetes melito é chamada de nefropatia diabética (ND), definida tradicionalmente pela presença de proteinúria (maior que 0,5 g/24 horas). Atualmente, o parâmetro de referência para definir a presença e os estágios da ND é a medida da excreção urinária de albumina (EUA) na ausência de outras doenças renais (2). Conforme referido, cerca de 40% dos pacientes morrem no primeiro ano após serem colocados em terapia substitutiva renal (hemodiálise ou diálise peritoneal), principalmente por doença cardiovascular (7).

A ND tem três fases evolutivas que envolvem proteinúria e progridem para insuficiência: nefropatia incipiente ou fase de microalbuminúria, nefropatia clínica ou fase de macroalbuminúria e insuficiência renal terminal.

Os mecanismos associados à nefropatia diabética ainda não estão totalmente esclarecidos. Contudo, sabe-se que no estado hiperglicêmico

ocorre a formação dos produtos finais de glicação avançada, que contribuem de forma clara e relevante para o aparecimento e a progressão da nefropatia em pacientes diabéticos, sendo um alvo promissor de novas intervenções terapêuticas (5-7).

O aumento dos níveis de pressão arterial e a predisposição genética também são fatores de risco para o desenvolvimento da nefropatia diabética. Além disso, a literatura relata que não existe uma estratégia terapêutica específica que possa ser utilizada para a nefropatia diabética, sendo possível apenas controlar parcialmente os fatores associados à gênese e à progressão do diabetes (8).

O aumento prolongado da glicemia instaura um processo lento e silencioso de alterações estruturais e funcionais, sendo determinante para danos teciduais irreversíveis causados pelo diabetes, o que torna o controle glicêmico um dos mais importantes parâmetros fisiológicos, essencial para a prevenção das complicações crônicas diabéticas (8-10).

Esta revisão bibliográfica apresenta informações da literatura que descrevem a importância do papel dos AGEs (*Advanced Glycation End-Products*) como mediadores patológicos, que contribuem para o desenvolvimento e progressão das diversas complicações do diabetes melito, sobretudo a nefropatia diabética, que evolui para insuficiência renal terminal. Essa progressão leva a necessidade de diálise e o indivíduo nessa condição tem risco cardiovascular muito avançado. Serão discutidos as vias de formação de AGEs, assim como o seu metabolismo e os principais mecanismos de ação dessas substâncias no desencadeamento desses processos patológicos.

## METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão do conhecimento disponível na literatura científica, de artigos publicados entre 1999 e 2011, nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). Foram tomados para consulta às bases de dados os seguintes descritores: produtos finais de glicação avançada; diabetes mellitus; hiperglicemia; complicações do diabetes, nas línguas portuguesa e inglesa.

## DIABETES MELITO

O diabetes melito tipo 2, forma mais frequente, é uma doença crônico- degenerativa decorrente de um descompasso entre resistência à insulina e a déficit na secreção pancreática desse hormônio. Incide mais em pessoas após quinta década de vida e está relacionada a obesidade e sedentarismo na maioria das vezes. Tem base genética poligênica no seu desenvolvimento.

O diabetes mellitus tipo 1 é uma enfermidade basicamente imunológica, em que existem anticorpos que atuam contra componentes das células beta das ilhotas pancreáticas, o que resulta em uma deficiência severa na produção de insulina. Assim, sempre há necessidade de administração exógena desse hormônio. Embora, por mecanismos diferentes, ambas resultem na elevação da glicemia

Essas alterações levam ao surgimento de níveis elevados de glicose sanguínea e, atualmente, considera-se diabético o indivíduo com glicemia de jejum maiores ou iguais a 126 mg/dL, glicemia acima de 200 mg/dL duas horas após ingestão de 75 gramas de glicose por via oral ou este valor isoladamente com presença de sintomas (5-7). A hiperglicemia é o mais importante fator para o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares, como a nefropatia, a retinopatia, a neuropatia e a aterosclerose precoce (6,14).

Como a glicemia é variável, o uso da porcentagem de glicose que se liga a hemoglobina A hemoglobina glicada (HbA1c) é fundamental para avaliar o controle glicêmico dos pacientes, pois nos mostra informações retrospectivas dos últimos noventa dias da glicose plasmática, sendo, portanto, diretamente relacionada ao risco de complicações em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 (11). Mais recentemente tem sido recomendada como teste diagnóstico. Pacientes com mais de 6,5% de HbA1c são considerados diabéticos (7).

Tem sido demonstrado que o controle glicêmico intensivo previne o surgimento de complicações para pacientes DM tipo 1 e tipo 2 (20). O estudo clássico sobre controle intensivo no diabetes tipo 1, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), e sobre controle no DM tipo 2, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstraram que o melhor controle glicêmico, com uma HbA1c menor que 7% diminuía a incidência de lesões micro e, eventualmente, macrovasculares. O DCCT mostrou que o controle intensivo diminui a microalbuminúria em 39% e de albuminúria em até 54%, quando comparado com

o grupo com o controle glicêmico convencional da época (11).

## NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética está presente em 15 a 20% dos pacientes com DM tipo 2 e em 30 a 40% com DM tipo 1 durante a doença. É a principal causa de insuficiência renal crônica, sendo a causa responsável por 40% dos pacientes DM tipo 1 e tipo 2 que ingressam em programas de diálise (11). Esses indivíduos, como referido, tem um grande risco para mortalidade cardiovascular (12).

O rim é principal órgão excretor do corpo, elimina os produtos indesejáveis e, eventualmente, tóxicos do metabolismo através da urina e mantêm substâncias que devem ser mantidas no organismo, como as proteínas.

A hiperglicemia resulta em uma hiperfiltração glomerular que, quando mantida por muito tempo, provoca lesões da microcirculação que, por sua vez, evoluem para a esclerose glomerular, sendo esta uma das principais características da ND (14).

Com esta alteração glomerular começa haver perda de proteínas pela urina. (13).

A primeira fase da nefropatia diabética, conhecida como nefropatia incipiente ou fase de microalbuminúria é quando ocorre um aumento da excreção urinária de albumina (EUA), com valores entre EUA > 20 µg/min e < 199 µg/min. Na segunda fase, ou seja, a fase de nefropatia clínica ou fase de proteinúria, os pacientes apresentam EUA > 200 µg/min (macroalbuminúria) ou proteinúria > 500 mg/24h. Nessa fase, quando na ausência de intervenção específica, ocorre perda progressiva da função renal, identificada pela filtração glomerular de 1 ml/min/mês nos pacientes com DM tipo 1 e 0,5 ml/min/mês nos pacientes com DM tipo 2. E a terceira fase é a de insuficiência renal terminal, com necessidade de tratamento dialítico (7,10,12,15).

A base para prevenção e tratamento da ND e, conseqüentemente, da doença cardiovascular associada, é o tratamento intensivo da hiperglicemia, da hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias (16,17). O uso de anti-hipertensivos que bloqueiem o sistema renina-angiotensina-aldosterona diminui a EUA e a velocidade de queda da filtração glomerular em pacientes com ND. O grupo que tem um efeito mais reconhecido são os inibidores da enzima de conversora de angiotensina (IECA). No entanto, ainda uma parte significativa de pacientes continua apresentando uma perda

inexorável da função renal e acabam necessitando de tratamento dialítico. Portanto, seria necessária a intervenção antes do início da proteinúria. Talvez, para isso, identificar aqueles geneticamente mais predispostos e intervir mais intensamente nestes (15). Uma vez instalada a ND há uma taxa de progressão entre os estágios de 2 a 3% ao ano em pacientes com DM tipo 2 (10).

Além de hiperglicemia, hipertensão e predisposição genética (18), a obesidade (19), a dislipidemia e o tabagismo também estão envolvidos no desenvolvimento da ND (12).

Debate-se se a fase de microalbuminúria já é um estágio propriamente dito da doença renal, ou um fator de risco para nefropatia clínica (macroalbuminúria) e doença cardiovascular (20). Independentemente de definições, a detecção da microalbuminúria é fundamental para a identificação de indivíduos com maior risco de doença cardiovascular e com lesão renal passível de progressão para a insuficiência renal (17).

Os produtos finais de glicação avançada

Recentemente, vários estudos demonstraram que a formação dos produtos finais da glicação avançada (*advanced glycation end-product*, AGEs) podem ter um papel deletério ao organismo de maneira geral (21).

Os produtos finais da glicação avançada constituem uma grande variedade de moléculas formadas a partir de interações amino carbonilo, de natureza não enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos (1,5,9).

A glicação não enzimática de proteínas, também denominada reação de Maillard, inicia-se com a formação instável de base de Schiff, gerada pela condensação de grupamento carbonila de açúcar redutor, como a glicose, frutose, galactose, manose e xilose com um grupamento amina, proveniente, por exemplo, do aminoácido lisina (1,5,9,21,22). Como essa reação não requer a participação de enzimas, as variáveis que regulam os níveis dos produtos glicosilados *in vivo* são: a concentração de glicose e proteína, a meia-vida da proteína e sua reatividade com os grupamentos amino (21-23).

Sequencialmente, a base de Schiff sofre rearranjos que tornam a estrutura mais estável para formar os produtos iniciais da reação de Maillard (produtos de Amadori), como por exemplo, a hemoglobina glicada, cuja glicação ocorre na valina terminal da cadeia  $\beta$ , com alteração de sua carga elétrica de superfície (hemoglobina glicada –

HbA1c) e a frutossamina (5,9,10). Com a glicação, a capacidade da hemoglobina de liberar O<sub>2</sub> para os tecidos é prejudicada (1,8,11).

Os produtos de Amadori gerados possuem grupos carbonilas reativos, que se condensam com grupos aminas, dando origem aos produtos avançados da reação de Maillard – AGEs, ou seja, são degradados em compostos carbonil (glicoxal, metilglicoxal e deoxiglicoxona), os quais são muito mais reativos que os açúcares dos quais foram originados, agindo como propagadores de reações com grupamentos amino de várias proteínas, originando de forma irreversível os produtos finais de glicação avançada (AGEs). Estes se acumulam no organismo, sendo responsáveis pelas complicações crônicas do diabetes (9,11,23).

### **METABOLISMO DOS PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA**

O *pool* endógeno de AGEs reflete essencialmente o balanço cinético de dois processos opostos, sendo um a formação endógena e a absorção de AGEs exógenos e o outro, a degradação e a eliminação de AGEs por sistemas especializados (9,24,25). Os fatores genéticos podem influenciar a quantidade de AGEs nos indivíduos e, conseqüentemente, a predisposição para o desenvolvimento de outras doenças relacionadas à formação destes produtos, além do diabetes, tais como a aterosclerose, a artrite, a osteoporose e o mal de Alzheimer (8,9,24).

A formação de AGEs sob condições fisiológicas ocorre lentamente e exerce importante papel no processo de envelhecimento, pois compromete moléculas com meia-vida longa, como o colágeno (5), que se acumulam no transcorrer de toda a vida da parede vascular, levando ao aprisionamento de proteínas glicosiladas como: lipoproteínas de baixa densidade, imunoglobulinas e células do sistema complemento (19,26).

Entretanto, a formação de AGEs é acelerada sob condições de hiperglicemia ou estresse oxidativo, dessa forma, nos diabéticos as concentrações séricas de AGEs são expressivamente mais elevadas do que em não diabéticos (5). Os AGEs são estáveis e acumulam-se nos tecidos e nas paredes dos vasos e suas concentrações não retornam à normalidade, mesmo quando a hiperglicemia é corrigida (25-28).

A determinação dos produtos de glicação (produtos de Amadori) podem ser mensurados pela dosagem das concentrações séricas de

hemoglobina glicada (HbA1c) (9,11,19). Cerca de 4 a 6% do total de HbA1c encontra-se glicada em não diabéticos, enquanto que no diabético com glicemia descontrolada essa porcentagem pode aumentar duas a três vezes acima do normal, sendo que valores acima de 7% estão associados a risco progressivo de complicações crônicas (11).

Os produtos de Amadori gerados possuem grupos carbonilas reativos que se condensam com grupos amins através da chamada via do estresse carbonílico. A oxidação de lipídeos (lipoxidação avançada) ou de açúcares (glicoxidação) gera compostos dicarbonílicos intermediários (metilglioxal, glioxal e 3-deoxiglicosona) os quais interagem com aminoácidos para formar os produtos avançados da reação de Maillard – AGEs (9-11,29)

Acreditava-se, inicialmente, que os AGEs eram formados a partir de reações não enzimáticas entre glicose e proteínas extracelulares (9-11). Porém, devido à reatividade dos compostos dicarbonílicos formados intracelularmente, que chegam a ser 20 mil vezes mais reativos do que a glicose, que são os principais intermediários durante a formação de AGEs *in vivo* e nos alimentos (5,9,21) a alta concentração de glicose intracelular é considerada atualmente fato iniciador de AGEs *intra* e *extracelulares* (9,29).

Deve-se destacar que espécies reativas de oxigênio (ROS) são formadas durante algumas das reações que levam à formação de AGEs, que contribuem paralelamente com o estresse oxidativo e causando danos estruturais e funcionais às macromoléculas (25). Adicionalmente, a formação de AGEs *in vivo* pode envolver neutrófilos, monócitos e macrófagos, os quais, após estímulo inflamatório, produzem mieloperoxidase e a enzima NADPH oxidase, que induzem a formação de AGEs pela oxidação de aminoácidos (5,9,10).

Predominantemente, a formação de AGEs é endógena, no entanto, podem ser inseridos no organismo através de fontes exógenas, como por exemplo, pelo fumo durante a combustão do tabaco, porque espécies reativas de AGEs são volatilizadas e assim, absorvidas pelos pulmões e podem interagir com proteínas séricas, fato este acentuado devido às concentrações séricas de AGEs e de AGE-apoproteína B estarem significativamente mais elevadas em fumantes e também pela dieta, pela ingestão de AGEs (5,9,21).

A terapia nutricional têm papel relevante no tratamento do diabetes e na prevenção ou redução do ritmo de desenvolvimento de suas complicações

(5), pois durante o aquecimento dos alimentos ocorre a formação de compostos responsáveis por lhes conferir importantes características organolépticas, gerados pela clássica reação de Maillard (9,21).

A quantidade proteica ingerida e os tipos de aminoácidos que compõem essas proteínas – principalmente na carne vermelha – podem intervir na hemodinâmica renal e ter um papel no desenvolvimento da ND (21,25,27). O tempo e a temperatura de cozimento podem aumentar em até cinco vezes o conteúdo de AGEs no alimento, expresso em carboximetilisina (CML) (9,21).

O método de preparo que utilizam temperaturas superiores a 170 °C, como fritar, assar e grelhar, potencializam a formação de AGEs, enquanto a cocção dos alimentos sob temperaturas mais brandas, em torno de 100 °C, por períodos curtos de tempo e em presença de umidade, como o cozimento em água ou em vapor, contribui para o menor conteúdo dietético em AGEs (9,21)

Cerca de 10% dos AGEs ingeridos com a dieta são absorvidos. Da fração absorvida, aproximadamente 2/3 são armazenados no organismo e apenas 1/3 é eliminado pela urina por indivíduos com função renal normal, dentro de 48 horas. Em quadros de nefropatia, sucede o comprometimento da detoxificação dos AGEs pelos rins e o conseqüente aumento das concentrações séricas dessas glicotoxinas (5,9,21).

Um mecanismo capaz de influenciar o pool endógeno de AGEs, ou seja, de defender o organismo contra o acúmulo são as enzimas oxaldeído redutase e a aldose redutase que detoxificam de compostos intermediários reativos dicarbonílicos. Os sistemas enzimáticos glioxilase I e II, a frutossamina-3-cinase e a frutossamina oxidase (amadoriase) também são responsáveis por cessar as reações de glicação em diferentes estágios, mas em situações de excesso de AGEs, como no diabetes, hiperlipidemia, insuficiência renal e consumo de AGEs da dieta, esses sistemas podem ser ultrapassados (1-3,6,10,12).

A proteólise extracelular ou as células scavenger, como os macrófagos, fazem a retirada dos AGEs formados nos tecidos pela endocitose de AGEs via receptores e que, após a degradação intracelular, liberam na circulação AGE-peptídeos, também denominados “segunda geração de AGEs” solúveis e de baixo peso molecular, posteriormente eliminados na urina, dessa forma, a eficácia da remoção de AGEs depende do clearance renal. Assim, em pacientes com nefropatia, resulta

na falha do sistema de remoção e contribui adicionalmente ao acúmulo de AGEs séricos e teciduais (5,9,21,23,25).

Atualmente, a lisozima é alvo de intensa investigação devido as suas propriedades anti-AGEs, que incluem o aumento do turnover de AGEs efetuado pelos macrófagos, a supressão de eventos pró-inflamatórios mediados por estas substâncias e o aumento do seu clearance renal (25-29).

### MECANISMO DE AÇÃO DOS AGES

Os efeitos dos AGEs no diabetes podem ser classificados como independentes ou dependentes de receptores, podendo atuar de modo intracelular ou por meio de ligação com a superfície celular por intermediário de receptores. O RAGE (*receptors for advanced glycation end products*), receptor para produtos finais da glicação avançada, quando ligados a monócitos/macrófagos iniciam processos importantes para o remodelamento do tecido normal (26,28,30).

Os AGEs, por meio da interação com o seu receptor, ativam uma via de transdução de sinais secundária, como a proteína cinase C (PKC). O alvo principal da sinalização dos AGEs é o fator de ativação nuclear NF- $\kappa$ B, que é translocado para o núcleo, resultando no aumento da transcrição de numerosas proteínas (26,28,30).

O RAGE solúvel endógeno (sRAGE) é uma porção variante do receptor completo e pode ser detectável no plasma. O sRAGE não possui o terminal COOH nem domínios transmembrana, podendo competir com outros ligantes e prevenir sua interação com a superfície celular do receptor, bloqueando a sinalização celular (26,28,30).

### Glicação não enzimática e a patogênese da nefropatia diabética

A glicação não enzimática de proteínas ou reação de Maillard é um mecanismo relacionado à hiperglicemia crônica, a qual ocasiona uma série de alterações fisiológicas importantes no desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes.

A formação dos produtos finais de glicação avançada está aumentada em pacientes diabéticos com controle glicêmico deficiente. Esses produtos finais de glicação avançada são capazes de induzir respostas celulares específicas ao interagirem com os seus receptores e podem ligar-se de forma não específica às membranas basais e modificar as propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas.

Reconhece-se que produtos finais de glicação avançada estão envolvidos nas alterações estruturais da nefropatia crônica, por ser indutor de esclerose glomerular, fibrose intersticial e atrofia tubular.

Os efeitos receptor-dependentes dos AGEs são mediados via interação com diversas proteínas que se demonstraram ligantes com estes compostos químicos. Os AGEs geralmente se acumulam no meio intracelular e participam de forma significativa ativando vias de sinalização ou modificando a função de proteínas. Todas as vias relacionadas com as complicações diabéticas representam perspectivas no tratamento de pacientes com controle glicêmico deficiente.

Estudos de medicações que atuem nos produtos finais da glicação avançada podem ser uma nova via para a prevenção e para evitar a progressão da nefropatia diabética.

### REFERÊNCIAS

1. Silva NR, Costa CEM. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares do Diabetes Mellitus. Arq Ciênc Saúde Unipar, 2008;12(3):265-70.
2. Alves CMP, Lima CS, Oliveira FJL. Nefropatia diabética: avaliação dos fatores de risco para o seu desenvolvimento. Rev Bras Clin Med. 2011;9(2):97-100.
3. Muriss, M, Coester A, Gross JL. Nefropatia diabética no diabete mellito Tipo 2: fatores de risco e prevenção. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2003;47(3):207-19.
4. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL. Diabetes Mellito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002;46(1):16-26.
5. Barbosa JH, Oliveira SL, Seara LT. O Papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(6):940-50.
6. Murussi M, Murussi N, Campagnolo N. Detecção precoce da nefropatia diabética. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(3):442-51.

7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl):S11-66.
8. Ferreira LT, Savioli IH, Valenti VE. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Arq Bras Ciê Saúde*. 2011;36(3):182-8.
9. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. *Rev Nutr*. 2009;22(1):113-24.
10. Lagranha CJ, Fiorino P, Casarin DE. Bases moleculares da glomerulopatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(6):901-12.
11. Bem AF, Kunde J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. *J. Bras Patol Med Lab*. 2006;42(3):185-91.
12. Mello VDF, Azevedo MJ, Zelmanovitz T. Papel da dieta como fator de risco e progressão da nefropatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(4):485-94.
13. Fráguas G, Soares SM, Silva PAB. A família no contexto do cuidado ao portador de nefropatia diabética: demanda e recurso. *Esc Anna Nery*. 2008;12(2):271-7.
14. Oliveira FC, Campos ACS, Alves MDS. Autocuidado do nefropata diabético. *Rev Bras Enferm*. 2010;63(6):946-9.
15. Leitão CB, Canani LH, Bolson PB. Que valores devem ser adotados para o diagnóstico de microalbuminúria no diabetes melito? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):322-6.
16. Gross JL, Silveiro SP, Canani LH. Nefropatia diabética e doença cardíaca. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(2):244-56.
17. Zanella MT. Microalbuminúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):313-21.
18. Zanatta CM, Canani LH, Silveiro SP. Papel do sistema endotelina na nefropatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(4):581-8.
19. Lima WA, Glaner MF. Principais fatores de risco relacionados às doenças cardiovasculares. *Rev Bras de Cineantropom Desempenho Hum*. 2006;8(1):96-104.
20. Pereira JL, Ferreira NA, Gabriel D. Microalbuminúria: aviso de alertas às nefropatias diabéticas. *Rev Bras Análises Clínicas*. 2010;42(1):43-7.
21. Júnior HPL, Lemos ALA. A reação de Maillard à mesa: mais um vilão para a sua saúde?. *Diagn Tratamento*. 2007;12(4):171-3.
22. Kanwar YS, Wada J, Lin S, Ping X, Wallner EI, Chen S, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med*. 2008;233(1):4-11.
23. Ma H, Li SY, Xu P, Babcock SA, Dolence EK, Brownlee M, et al. Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8B):1751-64.
24. Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-Induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE Ligands. *Diabetes*. 2010;59(1):249-55.
25. Brownlee M. The Pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
26. Tan AL, Sourris KC, Harcourt BE, Thallas-Bonke V, Penfold S, Andrikopoulos S, et al. Disparate effects on renal and oxidative parameters following RAGE deletion, AGE accumulation inhibition, or dietary AGE control in experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(3):F763-70.
27. Faria JBL. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: patogênese da nefropatia diabética. *J Bras Nefrol*. 2001;23(2):121-9.
28. Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, Watanabe T, Tanaka N, Li H, et al. The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8 Suppl 3):S259-63.
29. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107:1058-70.
30. Naso FC, Dias AS, Marroni NAP. Aspectos moleculares das complicações crônicas do diabetes mellitus: estudo de revisão. *Ciência em Movimento*. 2010;24(2):7-15.
31. Nakamura S, Li H, Adijiang A, Pischetsrieder M, Niwa T. Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(8):2165-74.
32. Waanders F, Van Den Berg E, Nagai R, Van Veen I, Navis G, Van Goor H. Renoprotective effects of the AGE-inhibitor pyridoxamine in experimental chronic allograft nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):518-24.

*Recebido: 18/01/2013*

*Aceito: 30/05/2013*