

REAÇÃO DE MAILLARD – PRODUTOS FINAIS DA GLICAÇÃO AVANÇADA (AGEs) E A RELAÇÃO COM O ENVELHECIMENTO DA PELE: UMA REVISÃO

Juliana dos Santos¹, Rafaela Ceron², Michelli Aparecida Bertolazo da Silva³

Resumo

A reação de Maillard (RM) ocorre através de uma ligação não enzimática entre açúcares redutores e biomoléculas disponíveis, gerando os produtos finais da glicação avançada (AGEs). A formação dos AGEs chamada de glicação é um fator que a longo prazo influencia no envelhecimento da pele, a partir do acúmulo de AGEs no tecido, decorrentes de reações não enzimáticas. A hiperglicemia é considerada um fator agravante nesta desordem, pois sua condição eleva o índice de glicação, mas este estado pode ser controlado diminuindo a ingestão de alimentos ricos em AGEs e através dos cuidados durante o preparo e o cozimento. As proteínas de meia vida longa são as mais susceptíveis aos AGEs, ocorrendo entre elas uma ligação não enzimática de característica irreversível, causando danos no tecido o que contribui negativamente, de forma lenta e progressiva no processo de envelhecimento da pele. O acúmulo de AGEs contribui com o estresse oxidativo gerando um processo inflamatório nos tecidos, alterando a função celular e estimulando a liberação de radicais livres, podendo ao longo da vida se tornar um processo crônico por se tratar de uma reação irreversível. O envelhecimento é um fator que ocorre naturalmente com o avanço da idade, ou seja, é cumulativo e crônico, seu progresso ocorre de acordo com hábitos e estilo de vida, o que varia de acordo com cada pessoa. Neste processo de envelhecimento natural há também a influência dos AGEs, ocorre tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos hiperglicêmicos, porém nestes de forma mais acelerada pela maior presença de açúcares redutores favorecendo a glicação, causando degeneração do tecido pelo processo não enzimático irreversível, levando a disfunção das proteínas de colágeno e elastina. A metodologia utilizada no desenvolvimento deste artigo foi revisão de literatura sobre Produtos da Glicação Avançada (AGEs).

Palavras-chave: Hiperglicemia. Glicação. Diabetes *Mellitus*. Envelhecimento. Metabolismo.

Abstract

Maillard's reaction (RM) occurs through a non-enzymatic bond between reducing sugars and available biomolecules, generating the final products of advanced glycation (AGEs). The formation of AGEs called glycation is a factor that in the long term influences the ageing of the skin, from the accumulation of AGEs in the tissue, resulting from non-enzymatic reactions. Hyperglycemia is considered an aggravating factor in this disorder, because its condition raises the glycation index, but this state can be controlled by decreasing the intake of foods rich in AGEs and through the care during the preparation and the cooking. Long-life proteins are the most susceptible to AGEs, occurring among them a non-enzymatic bond of irreversible characteristic, causing tissue damage which negatively contributes, in a slow and progressive way in the skin aging process. The accumulation of AGEs is contributing to oxidative stress, generating an inflammatory process in the tissues, altering the cell function and stimulating the release of free radicals, and can throughout life become a chronic process because it is an irreversible reaction. Aging is a naturally occurring factor with advancing age, i.e. it is cumulative and chronic, their progress occurs according to habits and lifestyle, what varies according to each person. In this process of natural ageing There is also the influence of AGEs, occurs both in healthy individuals and in hyperglycemic individuals, but in these in a more accelerated way by the greater presence of reducing sugars favoring the glycation, causing tissue degeneration by the non-enzymatic irreversible process, leading to the dysfunction of collagen and elastin proteins. The methodology used in the development of this article was the literature review on Advanced Glycation products (AGEs).

Keywords: Hyperglycemia. Glycation. Diabetes *Mellitus*. Aging. Metabolism.

1 Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. julianasantos.estetica@hotmail.com

2 Biomédica, professora Mestranda, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

3 Farmacêutica, professora Doutoranda, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. michelli.silva@utp.br

1. Introdução

A Reação de Maillard ocorre através de uma cascata de respostas ao aquecimento desencadeadas em alimentos, levando a alterações desses produtos. Quando ocorre *in vivo* a reação é denominada glicação e envolve tecidos e corpos fluidos, o que está diretamente relacionado a condições fisiopatológicas que envolvem os produtos finais da glicação avançada (AGEs) (FRANCISQUINI *et al.*, 2017).

Na pele, a formação dos produtos finais da glicação (AGEs) acontece via reações de glicação da matriz extracelular na derme. Tal fato é apontado como um dos principais responsáveis pela diminuição da elasticidade da pele, bem como a deficiência no processo de cicatrização desta, afetando diretamente a vascularização desses tecidos. Alguns dos eventos que contribuem de forma progressiva e irreversível com o envelhecimento envolvem reações oxidativas e inflamatórias, que levam a flacidez do tecido. Tais alterações podem estar relacionadas com hiperglicemia, visto que o excesso de glicose livre permite sua ligação a outras moléculas, que não seus receptores específicos, formando glicotoxinas que desencadeiam alterações nas estruturas celulares, impedindo que realizem sua correta funcionalidade (SOUZA *et al.*, 2012; NGUYEN e KATTA, 2015; BARBOSA *et al.*, 2016; PENNACCHI, 2016).

Sabe-se que o envelhecimento é um processo natural relacionado a um estado inflamatório crônico de baixo grau, caracterizado pela diminuição progressiva da capacidade regenerativa do tecido conjuntivo somado ao acúmulo dos produtos finais da glicação. A nível molecular, o envelhecimento ocorre através do acúmulo gradual de proteínas que sofreram alterações pela ação não enzimática da glicação (GAUTIERI *et al.*, 2013; VAN PUVELDE *et al.*, 2014; FARRAR, 2016).

Tendo em vista que o número de pessoas idosas é crescente na atualidade, observa-se que a busca por uma aparência mais jovem e pele com aspecto mais saudável, firme e macia leva a um aumento significativo na busca pelos procedimentos estéticos de rejuvenescimento, principalmente pelo público feminino. Essa preocupação em manter a pele com aparência mais jovial está relacionada à busca por amenizar as linhas de expressão e rugas causadas pelo envelhecimento (TESTON, NARDINO e PIVATO, 2010; SOUZA *et al.*, 2012).

Sendo assim, o objetivo desta revisão de literatura foi evidenciar e discutir a influência do processo de glicação com acúmulo de AGEs como um marcador do envelhecimento da pele.

2. Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre Produtos da Glicação Avançada (AGEs) e suas consequências no organismo, onde as bases de dados consultadas foram: *Scielo*, *Bireme*, *Science Direct*, *Pubmed*, *bibliotecs* e, para selecionar os artigos e textos, foram utilizados como os seguintes descritores: glicação, envelhecimento, produtos da glicação avançada, AGEs, diabetes mellitus, metabolismo de açúcares, hiperglicemia, colágeno, pele e seus respectivos

termos correspondentes na língua inglesa. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre agosto de 2019 a setembro de 2019 e a revisão contou com trabalhos dos últimos dez anos.

3. Discussão

3.1 Reação de Maillard e a Glicação

A reação de Maillard é a ligação de açúcares redutores com um grupo amino, que esteja disponível em aminoácidos ou então na presença de seus resíduos em proteínas. Esta reação gera produtos, os AGEs, que promovem ligações não controladas por enzimas, ligando esses açúcares a biomoléculas disponíveis. Grande parte dos alimentos consumidos é submetida a temperaturas elevadas, o que permite que ocorram diversas alterações estruturais, como degradação de substâncias tóxicas, a inativação de enzimas, interferência na cor, aroma e sabor desses alimentos. Esta reação foi descoberta em 1912 por Louis Camille Millard, quando realizava uma experiência com a síntese de peptídeos, em condições fisiológicas (SHIBAO e BASTOS, 2011).

A formação dos AGEs está diretamente ligada a elevada concentração de açúcar, mas em relação a temperatura, *in vivo*, o processo de glicação é mais longo, pois a temperatura do corpo não acelera esse processo, o que contribui para que a formação dos AGEs ocorra a longo prazo, principalmente relacionado as proteínas de meia vida longa, como colágeno e elastina (SHIBAO e BASTOS, 2011; OTT *et al.*, 2014; BARBOSA *et al.*, 2016; PINTO, 2016). Na matriz extracelular reage o colágeno e elastina, precipitando a apoptose de fibroblastos aumentando a rigidez da derme, ou seja, diminuindo sua flexibilidade, fazendo com que o colágeno tenha sua funcionalidade alterada ou interrompida pelo fortalecimento dessas ligações, o que acelera o processo de envelhecimento deste tecido. Os efeitos da glicação são lentos e produzem danos irreversíveis e começam a aparecer quando não há mais como regredir sua degradação (GASSER *et al.*, 2011; KATTA e DESAI, 2014; PAGEON *et al.*, 2014; COLLIER *et al.*, 2018).

A hiperglicemia acelera o processo de glicação e promove com maior intensidade o acúmulo dos AGEs, especialmente nos tecidos em que são independentes de insulina causando danos irreversíveis. Esses danos ocorrem através de alterações na função de proteínas pela mutação em sua morfologia, promovendo a formação de radicais livres, que gera uma resposta inflamatória como resultado da reticulação intra e extracelular causada pelos AGEs. Pode-se dizer que os AGEs gerados como consequência da hiperglicemia influenciam de forma mais acentuada os processos inflamatórios e oxidativos (DELGADO-ANDRADE, 2014; PAGEON *et al.*, 2014; SCHULMAN *et al.*, 2014).

3.2 Síndrome Metabólica e envelhecimento da pele

A síndrome metabólica se caracteriza por uma complexa alteração de fatores ligados a resistência à insulina, que leva a um distúrbio do metabolismo da glicose, dificultando sua correta

utilização, levando a um estado de hiperglicemia crônica e eventos de glicação, elevando riscos de transtornos cardiovasculares, tanto em pacientes diabéticos, como em indivíduos saudáveis (RODRIGUES, CANANI e GROSS, 2010; PAGEON *et al.*, 2014; SCHULMAN *et al.*, 2014; COLLIER *et al.*, 2018).

A alteração bioquímica que gera o processo de glicação se dá através da ligação de um açúcar redutor do grupo carbonila com uma proteína do grupo amino, como também pode ocorrer com a interação de aminoácidos com metilglioxal e glioxal, que são derivados da glicólise e da liberação radicais livres pela autooxidação da glicose, ambas sem a ação enzimática ou, ainda, podem ser derivados de uma reação não enzimática onde um grupo amino livres de proteína, aminoácidos e ácidos graxos ou lipídeos, interagem com um grupo cetona ou aldeído, neste caso ocorre em situações hiperglicêmicas e no estresse oxidativo. Essas reações não enzimáticas levam a produção de glicotoxinas, que são responsáveis por danos irreversíveis em diversas estruturas da pele, principalmente no colágeno do tipo I, que será degradado pelos resíduos de aminoácidos de lisina e arginina, como resultado do processo de glicação sobre a derme (SHIBAO e BASTOS, 2011; PINTO, 2016; LOBO *et al.*, 2017).

O distúrbio gerado pelo DM caracterizado pela hiperglicemia predispõe o aumento da velocidade das reações de glicação, uma vez que, sob condições fisiológicas, a formação dos produtos finais de glicação avançada se dá de forma lenta e progressiva. Os AGEs se depositam nos tecidos e suas concentrações não diminuem, ou seja, são irreversíveis, mesmo que ocorra a diminuição ou controle da hiperglicemia (AMORIM, LISBOA e SIQUEIRA, 2013; ALMEIDA, 2015; PENNACCHI, 2016). Na pele a interação desses AGEs com o RAGE, que é uma espécie de receptor para esses produtos, leva ao estresse oxidativo através de uma série de processos inflamatórios estimulando a secreção de citocinas (SHIBAO e BASTOS, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2013; NARDA, 2018). Este processo de interação AGE e RAGE também estimula a produção de fatores de crescimento, que levam o tecido a perda de função, pela alteração celular e respostas inflamatórias causadas no mesmo, atingindo diretamente a síntese de colágeno através da produção e liberação de radicais livres. Com o avanço da idade o acúmulo dos AGEs na matriz extracelular tende a se tornar crônico, sendo responsável pela reticulação do colágeno, causando endurecimento e perda de função dos tecidos (VAN PUYUELDE *et al.*, 2014; PINTO, 2016; LOBO, 2017).

3.3 Influência da alimentação na formação de AGEs

A alimentação é tida como relevante quando se trata de fonte externa de AGEs, onde a ingestão de produtos alimentícios ricos em gorduras e proteínas está associada a alterações de disfunção metabólica, porém a taxa de AGEs varia de acordo com diversos fatores, como tempo e temperatura de preparo, quantidade de água e reagentes, bem como o pH, que degradam as proteínas influenciando diretamente no índice da reação de Maillard (CONTRERAS e NOVAKOFSKI, 2010; BARBOSA *et al.*, 2016).

O preparo de alimentos sob exposição a altas temperaturas desencadeia uma série de reações que irão influenciar no aspecto físico e químico desses alimentos, dentre eles o menor risco microbiológico, inativação de enzimas, eliminação de substâncias tóxicas, alterando cor, aroma e sabor, mas também entre essas alterações ocorre a reação de Maillard, que tem como produtos finais os AGEs (LIMA, 2018).

Para diminuir a formação dos AGEs durante o processamento e preparo dos alimentos é importante que o tempo e a temperatura de cozimento sejam reduzidos, mas vale ressaltar que a quantidade de AGEs presentes nos alimentos também pode ser influenciada por outros fatores, como o volume de água durante o processamento, pois a baixa umidade promove aumento da formação dos AGEs, enquanto a alta umidade inibe a formação e o pH elevado interage com o açúcar, elevando assim a reação e formação de AGEs (NOVOTNY *et al.*, 2018).

O estilo de dieta alimentar está diretamente relacionado com os níveis de glicose no sangue, pois os hábitos diários são determinantes para a influência sobre o processo metabólico do organismo, quando há presença de hiperglicemia gera o aumento do estresse intra e extra celular, ocasionando um processo de desequilíbrio entre produtos oxidantes e defesa antioxidante, ou seja, o aumento dos níveis de AGEs leva a alterações nas proteínas, colágeno e elastina, acelerando o processo de envelhecimento (OTT *et al.*, 2014).

Estabelecer uma dieta balanceada é avaliado como uma excelente estratégia para limitar os efeitos negativos dos AGEs, pois a hiperglicemia proveniente de uma dieta não equilibrada influencia diretamente na formação desses produtos, levando em consideração a variedade dos produtos introduzidos na alimentação, bem como a forma de processamento desses alimentos. Os alimentos onde são encontradas maiores quantidades de AGEs são os ricos em proteínas e gordura, bem como os cereais, em contrapartida as frutas e verduras estão entre os que tem baixa quantidade de AGEs, os carboidratos também se encontram nesse grupo, mas podem apresentar aumento de AGEs quando submetidos a elevadas temperaturas durante o cozimento (SOUZA *et al.*, 2012; ANDRADE, 2014; NOVOTNY *et al.*, 2018).

3.4 Aspectos gerais do envelhecimento e a relação com a glicação

O envelhecimento ocorre de forma progressiva, caracterizado pela diminuição da função do tecido, onde a pele sofre perda de seus componentes, principalmente o colágeno, afetando diretamente sua elasticidade. Este processo é natural e fisiológico, podendo ser influenciado por diversos fatores intrínsecos, como processos fisiológicos, bioquímicos e morfológicos, ou fatores extrínsecos, pelos hábitos de vida e influências ambientais que podem interferir negativa ou positivamente ao longo da vida (TESTON, NARDINO e PIVATO 2010; DAWALIBI *et al.*, 2013; PAGEON, *et al.*, 2014).

Os resultados do envelhecimento intrínseco na pele caracterizam-se pelo aparecimento de rugas finas, alterações de pigmentação e perda de elasticidade. O envelhecimento cutâneo resulta

de um declínio das funções fisiológicas, em nível dérmico e epidérmico, do tecido cutâneo, onde a formação dos AGEs tem um papel importante em relação ao envelhecimento, visto que em condições fisiológicas normais se dá de forma lenta, se acumulando progressiva e irreversivelmente, atingindo e comprometendo as proteínas de colágeno em relação ao seu mecanismo. Além disso, outros fatores que influenciam de forma acelerada, direta e inconversível, a deposição destes AGEs sobre a pele, estão relacionados com a hiperglicemia e o estresse oxidativo, podendo estar distribuídos em todo o organismo, com níveis mais elevados em casos de DM, atuando de forma fisiopatológica no processo de envelhecimento e nos distúrbios metabólicos (FARRAR, 2016; GUILBAND *et al.*, 2016; COLLIER *et al.*, 2018; LIMA, 2018).

Os AGEs tem participação ativa na evolução de doenças relacionadas com o avanço da idade, são capazes de provocar danos quando se ligam com receptores celulares, levando a morte dessas células, fazendo com que ocorra ligações cruzadas irreversíveis com o colágeno cutâneo, promovendo sua degradação. Esse processo de glicação é um dos fatores intrínsecos e cronológicos do envelhecimento cutâneo, que se inicia por volta dos 20 (vinte) anos de idade, tanto em indivíduos saudáveis, como em hiperglicêmicos, que neste caso o processo é mais acelerado (NGUYEN e KATTA, 2015; PINTO, 2016).

Todos esses danos causados pela glicação aumentam no curso do envelhecimento e consequente acúmulo de AGEs influenciam em relação a fragilidade, perda de função e envelhecimento dos tecidos, efeitos agravados principalmente quando há presença de DM, sendo a pele muito susceptível aos AGEs devido a sua composição, pela presença de proteínas de vida longa, perde gradualmente sua resistência quando submetida a algum estímulo ou estresse mecânico, bem como alterações de estrutura e diminuição na capacidade de cicatrização e regeneração e por se tratar de um acúmulo progressivo, de acordo com o avanço da idade ou pelo excesso de AGEs, participando no processo de envelhecimento, causando danos irreversíveis gerados pela cascata de reações inflamatórias (PAGEON *et al.*, 2014; DELGADO-ANDRADE, 2014; ROCA *et al.*, 2014; PIRELLON *et al.*, 2017).

3.5 Prevenção do acúmulo de AGEs

A partir da identificação das alterações bioquímicas que promovem o acúmulo destes produtos da glicação em diversos tecidos, principalmente da presença de AGEs na pele, proporcionou a pesquisa e desenvolvimento de tratamentos Anti-AGE, com o uso de cosmecêuticos ou nutricosméticos, com propriedades antiinflamatórias, antioxidantes, antiglicantes e antireticulação de proteínas, com objetivo de prevenir e combater os AGEs prevenindo o envelhecimento da pele. Podem ser apresentados em diversas formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas, para uso interno e como em cremes para uso tópico (LONNI *et al.*, 2014; NARDA *et al.*, 2018).

Dentre os ativos presentes na composição destes cosmecêuticos se destaca a carnosina, que é um dipeptídeo resistente a hidrólise enzimática, com propriedades antienvhecimento através

do controle de atividades enzimáticas, impedindo que ocorram reações oxidativas e contribuindo na eliminação dos radicais livres, com capacidade de estimular colágeno e dificultar a atuação da glicação na sua reticulação (LONNI *et al.*, 2014; GARRE *et al.*, 2017). Os nutricosméticos e cosmecêuticos para prevenção do envelhecimento servem como objeto de estudo e de desenvolvimento de novos produtos para este fim, pois a busca pelos tratamentos antienvelhecimento é constante e crescente (SOUZA *et al.*, 2012; GARRE *et al.*, 2017).

Conclusão

Pode-se dizer que o acúmulo dos produtos finais da glicação é irreversível e contribui de forma progressiva para o envelhecimento da pele, principalmente quando relacionado com doenças como o Diabetes *Mellitus* e com maus hábitos alimentares e de estilo de vida, que são fatores que intensificam o processo de glicação e como consequência contribuem para que ocorra de forma acelerada o envelhecimento da pele.

O biomédico, entre suas áreas de atuação, possui conhecimento técnico e pode colaborar para que pacientes sejam orientados e submetidos a tratamentos preventivos, bem como na melhoria da qualidade de vida e hábitos alimentares, para que possam evitar ou retardar o processo de glicação, desacelerando de forma significativa o envelhecimento intrínseco.

Pesquisas relacionando o processo de glicação e acúmulo de AGEs ao envelhecimento da pele é um assunto relativamente novo e crescente. Novas pesquisas deverão ser realizadas com o intuito de desenvolver procedimentos que possam colaborar para que esta reação não enzimática seja reduzida ou desacelerada e, desta forma, não se torne tão nociva a este processo natural de envelhecimento.

Referências

- ALMEIDA, M. E. S., Papel da glicação do colágeno I e da alta concentração de glicose sobre a migração de fibroblastos. 23 p. Área de Biologia Celular e Tecidual – Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.
- AMORIM, N. O. B., LISBOA, H. R. K. e SIQUEIRA, L. O. Glicação não enzimática de proteínas na gênese da nefropatia diabética. *Revista HCPA*, v 33, n. 2, p. 135-141, 2013.
- ANDRADE, C. D., Maillard reaction products: some considerations on their health effects. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. v 52, n 1, p 53-60, 2014.
- BARBOSA, J. H. P., SOUZA, I. T., SANTANA, A. E. G., GOULART, M. O. F. A determinação dos produtos avançados da glicação (AGEs) e de lipoxidação em alimentos e em sistemas biológicos: avanços, desafios e perspectivas. *Química Nova*, v 39, n. 5, p. 608-620, 2016.
- CONTRERAS, C. L., NOVAKFOSKI, K. C., Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*, v 2, p 1247-1265, USA, 2010.
- DALAWABI, N. W., ANACLETO, G. M. C., WITTER, C., GOULART, R. M. M. e AQUINO, R. C. Envelhecimento e qualidade de vida: análise da produção científica da SciELO. *Estudos de Psicologia*, v 30, n. 3, 2013.

DELGADO-ANDRADE, C. Maillard reaction products: some considerations on their health effects. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. v 52, n. 1, 2014.

FARRAR, M., D. Advanced Glycation end products in skin ageing and photoageing: what are the implications for epidermal function?. *Experimental Dermatology*. v 25, p. 947-948, 2016.

FRANCISQUINI, J., MARTINS, E., SILVA, P. H. F., SCHUCK, P., PERRONE, I. T. e CARVALHO, A. F., Reação de Maillard: uma revisão. *Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes*. v 72, n. 1, p. 58-57, 2017.

GARRE, A. MASANA, G. M., CASALS, J. P. e GRANGER, C. Redefining face contour with a novel anti-aging cosmetic product: an open-label, prospective clinical study. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. v 10, p. 473-482, 2017.

GASSER, P., ARNOLD, F., PENO-MAZZARINO, L., BOUZOU, D., LUU, M. T., LATI, E. e MERCIER, M. Glycation induction and antiglycation activity of skin care ingredients on living human skin explants. *Internacional journal of cosmetic science*. v 33, n. 4, p 366-370, 2011.

GAUTIERI, A., READELLI, A., BUEHLER, M. J. e VESENTINI, S., Age – and diabetes-related nonenzymatic crosslinks in collagen fibrils: Candidate amino acids involved in advanced glycation end-products. *Matrix Biology*, v 34, p. 89-95, 2014.

GUILBAND, A., NIQUET-LERIDON, C., BOULANGER, E. TESSIER, F. J. Of advanced glycation end-products in the human body. *Reviews Food*, v 5, n. 4, 2016.

KEHM, R., KONIG, J., NOWOTNY, K. JUNG, T., DEUBEL, S., GOHLKE, S., SCHULZ, T. J. e HOHN, A. Age – related oxidative changes in pancreatic islets are predominantly located in the vascular system. *Redox Biology*. v 15, p. 387-393, 2018.

LIMA, F. P. P., Envelhecimento cutâneo da pele: relação entre o excesso de carboidratos e a Reação de Maillard na formação de produtos de glicação avançada (AGES). *Revista Scire Salutis*. v 8, n. 1, p. 1-7, 2019.

LOBO, J. P., BRESCANSIN, C. P., WEISS, I. C. R. S., WELTER, M., SOUZA, E. M., REGO, F. G. M., PICHETH, G. e ALBERTON, D. Serum fluorescent advanced glycation end (F-AGE) products in gestacional diabetes patients. Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Departamento de Análise Clínica – Universidade Federal do Paraná, Curitiba. *Arch Endocrinol Metab*. v 61, n. 3, p 233-237, 2017.

LONNI, A. S. G., RUIZ, B. F. N., CARREIRA, C. M., PALMA, G. H. D., GONÇALVES, V. F., RUIZ, K. F. Nutricosméticos: um conceito inovador. *Visão Acadêmica – Núcleo Intersdisciplinar de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas da UFPR - Vol. 15, n. 2 - Curitiba, 2014.*

NARDA, M., MAZZARINO, L. P., KRUTMANN, J., TRULLAS, C., GRANGER, C. Novel facial cream containing carnosine inhibits from action of advanced glycation end-products in human skin. *Skin Pharmacol Physi*. v 31, p. 324-331, 2018.

NGUYEN, H. P., KATTA, R. Sugar sag: glycation and the role of diet in aging skin. *Skin Therapy Lett*. v 20, n. 6, p. 1-5, 2015.

NOWOTNY, K., CASTRO, J. P., HUGO, M., BRAUNE, S., WEBER, D., PIGNITTER, M., SOMOZA, V., BORNHORST, J., SCHUWERDTTLE, T., GRUNE, T. Oxidants produced by methylglyoxal – modified collagen trigger stress and apoptosis in skin fibroblasts. *Free Radical Biology and Medicine*. v 120, p. 102-113, 2018.

NOWOTNY, K., SCHOTER, D., SCHEINER, M. e GRUNT, T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Research*. v 47, p. 55-66, 2018.

OTT, C., JACOBS, K., HAUCKE, E., SANTOS, A. N., GRUNE, T. e SIMM, A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biology*. v 2, p 411-429, 2014.

PAGEON, H., ZUCCHI, H., ROUSSET, F., MONIER, V. M. e ASSELINEAU, D. Skin aging by glycation: lessons from the reconstructed skin model. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. v 52, n. 1, 2013.

PENNACHI, P. C., Desenvolvimento de pele humana reconstruída contendo equivalente dérmico glicado na avaliação da eficácia e toxicidade de compostos anti-glicação. 147 p. Programa de Pós-Graduação em Farmácia – Área de análises clínicas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2016.

PINTO, L. P., Análise in vivo de presença de produtos finais da glicação avançada (AGEs) na derme humana em mulheres jovens, idosas normoglicêmicas e portadoras de diabetes mellitus, através da espectroscopia ramam oficial – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos – São Paulo, 2016.

PIRELLON, S., RAJAABELINA, K., TEGUO, M. T., DARTIGUES, J-F., HELMER, C., DELCOURT, C., RIGALLEAU, W. FEART, C. Accumulation of advanced glycation end products evaluated by skin autofluorescence and incident frailty in olden adults from the Bordeaux Three-City cohort. *Journal Plos One*. v 12, n. 10, 2017.

ROCA, F., GROSSIN, N., CASSAGNE, P., PUISIEUX, F. e BOULANGER, E. Glycation: the angiogenic paradox in aging and age-related disorders and diases. *Ageing Research Reviews*. v 15, p. 146-160, 2014.

RODRIGUES, T. C., CANANI, L. H., GROSS, J. L. Metabolic syndrome, insuli resistance and cardiovascular disease in type-1 Diabetes Mellitus. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. v 94, n.1, p. 125-130, 2010.

SCHULMAN, C. I., URIBARRI, J., CAI, W., MANNING, R., LANDY, D. C., GALLARDO, M., CASTILHO, A., NAMIAS, N., STRIKER, G. E., LIVINGSTONE, A. e VLASSARA, H. Increased circulating advanced glycation end products (AGEs) in acute trauma patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. v 52, n. 1, p. 103-108, 2014.

SHIBAO, J., BASTOS, D. . M. Produtos da reação de maillard em alimentos: implicação para a saúde. *Revista de Nutrição*. v 24, n. 6, p. 985-904, 2011.

SOUZA, S.F., ARAÚJO, K., ISENSEE, D. e MARTIN, A. A., Revisão de literatura sobre o envelhecimento da pele através da glicação. Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Biomédica – Universidade do Vale do Paraíba, 4 p., 2012.

TESTON, A. P., NARDINO, D. e PIVATO, L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. *Revista Uningá Review*. v 1, n. 1, 2010.

VAN PUYUELDE, K., METS, T., NJEMINI, R., BEYER, I e BAUTMANS, I. Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: a systematic review. *Nutrition Reviews*. v 72, n. 10, p. 638-650, 2014.