



Artigo
Article

**PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA E SUA ASSOCIAÇÃO A
DOENÇA RENAL CRÔNICA E DISTÚRBO MINERAL ÓSSEO¹**

*ADVANCED GLICATION PRODUCTS AND ITS ASSOCIATION WITH CHRONIC RENAL
DISEASE AND BONE MINERAL DISTURBANCE*

Ana Mirella Germano²
Maria Luiza da Silva Gomes³
Jenifer Kristina Alves de Almeida⁴

RESUMO: A Doença Renal Crônica (DRC) é uma doença que progride de forma lenta e silenciosa, causando lesão e perda da função renal e é considerado um grave problema de saúde pública com aumento no seu índice nos últimos anos. Dentre as suas complicações, pode-se destacar o desenvolvimento da Doença Mineral Óssea (DMO). Ambos são agravados pelo acúmulo dos produtos de glicação avançada (AGE's), que são toxinas urêmicas encontradas em elevados níveis em portadores de DRC, devido o aumento na sua produção e a falha em sua excreção. A presente revisão buscou correlacionar o avanço da DRC – DMO paralelo ao acúmulo dos AGE's no organismo, suas causas, formação e consequências. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Lilacs, Scielo e Google acadêmico, onde foram selecionados artigos em um intervalo de 11 anos. O estudo concluiu que as pesquisas comprovam a correlação da ingestão de AGE's com a progressão da DRC-DMO. Porém, é importante que haja futuras investigações, profundas e consistentes a respeito da vinculação dos AGEs com a DRC-DMO. **Palavras-chave:** Doença renal crônica. Produtos de glicação avançada. Doença mineral óssea.

¹ Artigo apresentado à Universidade Potiguar – UnP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Nutrição, no ano de 2019.

² Graduada em Nutrição pela Universidade Potiguar- E-mail: nut.mirellagermano@gmail.com

³ Graduada em Nutrição pela Universidade Potiguar- E-mail: luizagomes1108@gmail.com.

⁴ Mestra em ciências do envelhecimento. Docente da Universidade Potiguar – RN. E-mail-jenifer.almeida@unp.br

ABSTRACT: Chronic Kidney Disease (CKD) is a disease that progresses slowly and silently, causing injury and loss of kidney function and is considered a serious public health problem with an increase in its index in recent years. Among its complications, we can highlight the development of Bone Mineral Disease (BMD). Both are aggravated by the accumulation of advanced glycation products (AGEs), which are uremic toxins found at high levels in patients with CKD, due to increased production and failure to excrete. The present review sought to correlate the progression of CKD - BMD parallel to the accumulation of AGEs in the body, their causes, formation and consequences. We used the PubMed, Lilacs, Scielo and Google Academic databases, where articles were selected at an interval of 11 years. The study found that research shows the correlation of AGE intake with CKD-BMD progression. However, it is important that there are future, deep and consistent investigations regarding the linkage of AGEs with CKD-DMO. **Keywords:** Chronic renal disease. Advanced glycation products. Bone mineral disease.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica é reconhecida como uma das principais doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e apesar dos avanços no gerenciamento dessa doença, o índice de DRC em todo o mundo ainda é alto (Tain e Hsu, 2017). Estudos associaram os padrões de consumo alimentar ao desenvolvimento e declínio da função renal, porém, ainda inconsistentes (Foster, 2015). Os dados ainda são limitados sobre como o estilo de vida afeta a função renal, geralmente as pesquisas concentraram-se ao longo do tempo em nutrientes de forma isolada ou em determinado alimento (Lin, 2011). Para tanto, observou-se que padrões alimentares em oposição aos nutrientes ou um alimento de maneira individual, possuem bastante relevância clínica (Ajarapu, 2019).

Com a mudança nos hábitos alimentares, produtos cada vez mais industrializados fazem parte da refeição. Na composição desses alimentos existe um composto potencialmente patogênico, denominado Produto Avançado de Glicação ou AGE (Clarke, 2016). Os AGE's (acrônimo em inglês para *Advanced Glycation End-Products*), em condições normais são excretados pelos rins.

Porém, no caso da DRC, com o declínio progressivo da função renal, os AGE's, também chamados de toxinas urêmicas, tendem a aumentar a produção e se acumulam devido à falha na excreção. Isso interfere negativamente em várias funções biológicas e principalmente, afetando o quadro renal (Barreto et al., 2014).

Junto ao declínio da função renal, acentuado pelo acúmulo dos AGE's, destacam-se também possíveis efeitos negativos na estrutura óssea, sendo a taxa de formação óssea um índice avaliativo na qualidade da remodelação do tecido em pacientes com DRC. A Doença Mineral Óssea (DMO) é uma das constantes complicações que se desenvolve no início da DRC, e se caracteriza pelas alterações bioquímicas e ósseas (França et al., 2017). É característico também da DMO a elevação dos níveis de fósforo, cálcio e vitamina D, uma vez que os mesmos sofrem desregulação devido a falha de filtração glomerular, que ocasiona disfunção hormonal e complicações na liberação de substâncias reguladoras (Jorgetti, 2010).

Nessa perspectiva, o objetivo deste estudo foi investigar se a ação dos produtos de glicação avançada está correlacionada à progressão da Doença Renal Crônica e, conseqüentemente, ao distúrbio mineral ósseo. Realizamos uma revisão bibliográfica a partir de artigos publicados no intervalo de 11 anos, mais precisamente de 2008 até 2019, relacionados aos produtos de glicação avançada na doença renal crônica e distúrbio mineral ósseo. Utilizou-se, para tanto, as bases de dados *Scielo*, *PubMed*, *Lilacs*

e *Google Acadêmico*. Os descritores empregados na busca foram: produtos de glicação avançada; doença mineral óssea; Doença Renal Crônica.

A realização do estudo justifica-se pela importância do aprofundamento nas pesquisas e estudos sobre os produtos de glicação avançada, tendo em vista a necessidade de melhora do quadro clínico de pacientes com DRC, além da preocupação referente a ação dos AGE's na doença associada a um distúrbio na estrutura óssea do paciente.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

A Doença Renal Crônica (DRC) consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina), estando ela intimamente ligada à idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, distúrbios renais primários, diabetes mellitus (DM) e doença cardiovascular (DCV). Esta última é a principal causa de morbimortalidade, pois a DRC aumenta o risco de DCV (Hill, 2016).

Assim, a DRC trata-se da perda da função renal de forma lenta e silenciosa, na qual os rins não conseguem efetuar suas funções normais, levando a complicações de outros sistemas (Marçal, 2019). A principal função do rim é manter o equilíbrio homeostático, relacionado a eletrólitos, líquidos e solutos orgânicos, devido à variedade de água e íons que é eliminado na urina. Excreta também, produtos finais do metabolismo e são responsáveis por secretar e produzir algumas enzimas e hormônios (Zambra, 2010).

A DRC é considerada um grave problema de saúde pública, seu índice aumentou nos últimos anos, considerando que na maioria das vezes o diagnóstico só é realizado quando a mesma encontra-se nos estágios finais (Machado, 2014). O diagnóstico se dá com a presença de lesão renal ou Taxa de Filtração Glomerular <60 ml/min por $1,73\text{m}^2$ por ≥ 3 meses, independente da causa, classificando-se em cinco estágios (Levey, 2011).

A proteinúria, o alto índice de proteína excretada pela urina de forma persistente, é um dos principais marcadores de lesão renal em paciente com DM, HAS e doença glomerular (Bastos, 2010; De Oliveira, 2019). A concentração elevada de proteína na urina pode resultar de etiologias diferentes, cada um associado à proteinúria de características qualitativas e quantitativas. A albuminúria presente, por exemplo, significa algum dano glomerular, já as proteínas com moléculas de baixo peso expressam doença no túbulo intersticial (Alegre et al, 2013).

Conforme Alegre et al (2013), normalmente, um indivíduo saudável elimina entre 40 e 80 mg de proteína ao dia, sendo que destes valores, de 10 a 15 mg correspondem a albumina. Segundo Bastos (2011), a taxa de filtração glomerular é a melhor forma de observar a função renal e mais fácil de ser compreendida, tanto em pacientes saudáveis quanto aqueles com a doença em progressão. Porém, não deve ser utilizado de forma direta, pois, é sabido que a creatinina sérica sofre influência de acordo com sexo, idade, etnia e depende da massa corpórea, ingestão proteica, secreção tubular proximal, eliminação via trato gastrointestinal, além das variedades de métodos de dosagem, como já explicou De Oliveira (2019).

De acordo com a *National Kidney Foundation* (2002), pode-se determinar o estágio da doença renal de acordo com a presença de alterações na funcionalidade dos rins e na taxa de filtração glomerular (TFG), uma medida do nível em que se encontra a função renal. A função renal alterada com TFG < 90 caracteriza-se como estágio I, leves

reduções na TFG de 60 a 89 - estágio II, redução moderada entre 30 e 59 – estágio III, redução grave da TFG entre 15 e 29 – estágio IV e falência renal > 15 – estágio V.

DOENÇA MINERAL ÓSSEA

A doença mineral óssea (DMO) é uma das complicações mais frequentes que se desenvolve logo no início da DRC, e se caracteriza pelas alterações bioquímicas e ósseas. Esta síndrome está diretamente associada ao aumento da morbidade dos pacientes e as alterações dos níveis séricos de cálcio (Ca), fósforo (P), calcitriol (Vitamina D); disfunções ósseas e hormônio da paratireoide (PTH) que atua no tecido ósseo e nos rins, controlando a concentração sérica do cálcio e fósforo (Lehmkühl et al, 2009).

Na DRC não se observa somente defeito na mineralização óssea, mas alteração na remodelação óssea que, nesses pacientes, é influenciada pelos níveis de paratormônio. A taxa de formação óssea é um índice usado para avaliar o estado da remodelação do tecido nos pacientes com DRC (Jorgetti, 2010).

Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores, PTH e vitamina D, são alterados por diversos motivos e avançam à medida que a DRC progride (Custódio, 2013). Assim, devido à redução de filtração glomerular os níveis de P séricos são retidos no organismo e com isso incentiva a secreção de PTH, que atenua a reabsorção de P, e estimula a secreção de calcitriol. O PTH por sua vez, é responsável também por aumentar a produção do FGF-23 hormônio fosfatúrico produzido no osso, que em níveis elevados resulta no aumento da excreção renal de P e diminuição de calcitriol. Explicação apresentada por Ferrari (2012).

De acordo com Lima et. al (2011), se os níveis de FGF-23 e Calcitriol se correlacionam negativamente nos pacientes com DRC, é possível que o hormônio FGF-23 regule a glândula paratireoide, atuando diretamente na secreção de PTH. O FGF-23 pode ser regulado com a ingestão de quelantes de P como o acetato de cálcio, com base na probabilidade de que o uso de quelantes de P modula os seus níveis séricos.

Atualmente, o tratamento para a DMO-DRC baseia-se na restrição dietética de P, que é um fator importante no controle da hiperfosfatemia, correção de PTH e administração de calcitriol em sua forma ativa. No entanto, De Oliveira et al. (2010) chama atenção que grande parte dos alimentos são industrializados e ricos em conservantes, os quais são fontes de P inorgânico, altamente biodisponível aumentando a ingestão de fósforo.

PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA

A alimentação fora de casa tornou-se um hábito constante entre a população, com o alto consumo de alimentos industrializados, principalmente o tipo *fast food*. A maioria desses alimentos sofrem processos térmicos, que garantem a segurança microbiológica do produto e desenvolvem também substâncias responsáveis pelo aroma, sabor e cor, garantindo uma melhor qualidade ao paladar. No entanto, essas substâncias podem ser mais produzidas durante o processo térmico da reação de *Maillard* (responsável pelo escurecimento e odor característico do cozimento de alimentos) que por sua vez pode interferir nos processos nutricionais, alterando estruturas proteicas. Sobre isto nos chamou atenção Shibao (2011).

De acordo com Silva (2017), os alimentos que são expostos ao cozimento ou processamento térmico são fontes de AGEs. Estudos realizados identificaram que as dietas ricas em gorduras e proteínas contribuem para a formação dos AGEs e que alimentos de origem animal possuem maior concentração.

Segundo Uribarri et al (2010), carnes bovinas e aves contêm altos níveis de AGEs quando cozidas em calor seco. Notou-se também que a carne de cordeiro possui relativamente baixa quantidade de AGEs em comparação a outras carnes. Porém, é importante salientar que, mesmo os alimentos crus ou não cozidos, de origem animal, como por exemplo, os queijos, leite, manteiga, margarina e maionese, podem conter grandes quantidades de AGEs, devido à pasteurização, seguido de óleo e nozes. Entretanto, queijos com baixo teor de gordura, como mussarela e queijo cottage, contêm menos AGEs.

Em comparação com a carne e os grupos de gordura, o grupo de carboidrato apresentou quantidades inferiores de AGEs. Os alimentos que foram detectados com alto níveis de AGEs foram aqueles processados com calor seco, tais como batatas fritas, biscoitos e cookies, devido a adição de manteiga ou óleo que conseqüentemente acelera a formação de AGEs. Então, nos lembra o autor supracitado que, a ingestão de tais alimentos pode ocasionar dano ao estado nutricional e uma elevação da hiperglicemia.

Como podemos perceber, os AGEs são capazes de modificar estruturas biológicas, causando disfunções fisiológicas no organismo e alterando funções celulares. Segundo Rosa (2015), essas disfunções celulares estão associadas também a interação dos AGEs com o receptor RAGE (acrônimo em inglês para *Receptor for Advanced Glycation End-products*), que por sua vez provoca processo inflamatório, gerando assim o chamado estresse oxidativo e formação de espécies reativas de oxigênio que podem acarretar em doenças como aterosclerose, osteoporose, asma, artrite, sarcopenia, Alzheimer, câncer, complicações diabéticas e renal.

A formação dos produtos de glicação inicia-se quando os açúcares redutores reagem com grupos de aminoácidos, proteínas ou lipídios oxidados. O processo ocorre quando há uma adição de amina a um açúcar redutor como a glicose, e logo após passa por um processo de desidratação, sofrendo alguns rearranjos, dando origem aos “produtos de Amadori”, que por sua vez consiste na formação de grupos carbonílas altamente reativas. E assim são gerados os Produtos de glicação, conforme Torres (2018).

Todas as reações que geram compostos dicarbonílicos no organismo contribuem para formação de AGEs. Mas há também outras vias, como a reação de glicólise, oxidação de açúcares, de lipídios e de aminoácidos, nas reações de glicoxidação, lipoxidação. Os macrófagos, neutrófilos, e monócitos, induzem a formação de AGEs por meio de oxidação de aminoácidos após passar por um processo inflamatório (ver Barbosa; Oliveira; Tojal, 2008).

Segundo Rosa (2015), os AGEs possuem basicamente formação endógena e ocorrem sob condições fisiológicas em praticamente todos os tecidos, no entanto a formação desses produtos se dá também através da dieta e uso de cigarro. Aproximadamente 10% dos AGEs são ingeridos através da dieta e absorvidos, sendo dois terços retidos no organismo e apenas um único terço excretado pela urina.

Ainda não há estudos específicos que possam determinar uma recomendação adequada de ingestão de AGEs para a população geral. Todavia, sabe-se que alimentos e preparações minimamente processados, e com baixo teor de gorduras,

consequentemente abrangem uma menor quantidade de AGEs no organismo, como nos afirma Almeida (2019).

AGE'S x DRC e DMO

Como já vimos, os Produtos de Glicação Avançada são toxinas urêmicas que se encontram em elevados níveis em portadores de Doença Renal Crônica, com o aumento na sua produção e a redução na excreção (França et. al, 2017). O acúmulo dos AGE's durante a DRC ocorre porque o dicarbonil e o estresse oxidativo aumentam à medida que há diminuição na função renal (Mcintyre, 2011).

Os AGE's se acumulam nos tecidos devido à falha na sua excreção, pois unem-se a proteínas como o colágeno provocando um possível enrijecimento dos vasos sanguíneos e da pele. No caso de uma interação com receptores de AGE's (RAGE), via transdução intracelular, há uma liberação de citocinas causando um maior dano na DRC (Asrov, 2014).

França et. al (2017), afirmam que possivelmente o sistema vascular seja afetado, tratando-se do acúmulo dos AGE's em portadores da DRC, que além da rigidez arterial, induz a disfunção endotelial, formação de placas ateroscleróticas e a calcificação vascular (CV). O processo de excreção depende em grande parte da taxa de filtração glomerular e da função tubular, estas são severamente prejudicadas na DRC, tornando os portadores, propenso a níveis plasmáticos mais altos de AGE's (Gugliucci, 2014).

Ainda segundo Gugliucci (2014), portadores de DRC em terapia substitutiva tendem a conter uma elevada concentração de AGE's, devido a uma fonte além da endógena e exógena, denominada de α -oxoaldeídos, que estão presentes no líquido utilizado na diálise peritoneal. Esta consequência é gerada pelo fato da depuração renal está prejudicada.

A medição de AGE's na pele tem sido efetuada através do *AGE Reader*, que afere a autofluorescência (SAF) da pele de forma não invasiva. O aumento da SAF está ligado ao acúmulo de AGE's e à progressão de doenças crônicas como a renal (Mcintyre, 2011). Tanaka (2010) concluiu que a quantidade de AGE na pele, aferido com a SAF, aumenta à medida que a TFG diminui. O mesmo é afirmado por Oleniuc (2012) ao realizar uma pesquisa em pacientes com DRC, bem como por Arsov (2014), ao concluir uma revisão bibliográfica. Ambos afirmam que a SAF aumenta com o acúmulo de AGE's, devido à diminuição na TFG.

Outro ponto negativo, relacionado ao aumento dos AGE's devido à falha na sua excreção, é a modificação na qualidade óssea, podendo estar relacionado à patogênese da doença óssea dinâmica em pacientes com DRC, Inibindo a atividade osteoblástica e a secreção do paratormônio, sendo que ele pode atuar na taxa de renovação óssea através de vários mecanismos (França, et. al., 2017)

Os AGE's têm maior acúmulo e danificação em tecidos com baixa rotatividade. No caso, proteínas com tempo de meia-vida elevada tendem a ser mais propensas a glicação. O colágeno tipo I é o fator principal que contribui para a rigidez óssea, por ser importante componente na matriz óssea. As fibras do colágeno são formadas por conexões entre suas moléculas através de *crosslinks*. Estes por sua vez, dividem-se em enzimáticos e não enzimáticos, em que os enzimáticos contribuem para melhor resistência óssea (Esteves, 2017). *Crosslinks* não enzimáticos se dá como um processo constante de glicação. Os AGE's Pentosidina (PEN) e o carboximetil lisina (CML)

possuem resquícios de lisina e argininas, aminoácidos que encontram-se em fibras colágenas do tecido ósseo que terminam por serem substâncias precursoras na formação dos AGE's. Afetando assim, a resistência óssea (Quadros et al., 2017).

Finalmente, Quadros et al. (2017) afirmam que genes envolvidos no metabolismo ósseo evidenciam que AGEs acumulados na matriz óssea podem suprimir a osteogênese, fazendo com que haja uma disfuncionalidade na estrutura óssea e pôde comprovar em sua pesquisa encontrando níveis elevados de AGEs-sAF em pacientes com DRC e CV ou densidade mineral óssea reduzida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da pesquisa executada, pode-se evidenciar que a associação dos AGEs com a Doença renal crônica e suas complicações é de relevância científica, uma vez que os rins excretam produtos finais do metabolismo, e o acúmulo dos AGE's na DRC se dá justamente pelo aumento do estresse oxidativo que progride à medida que a função do TFG diminui, por falha de excreção.

Por outro lado, a falha de excreção dos AGE's compromete a qualidade óssea causando alterações na secreção do paratormônio, que por sua vez atua na taxa de renovação óssea, e na atividade osteoblástica. Os AGE's possuem resquícios de lisina e argininas, ou seja, aminoácidos que se encontram em fibras colágenas do tecido ósseo, que são substâncias precursoras na formação dos AGE's que afetam a resistência óssea.

Podemos concluir que os objetivos do presente artigo foram alcançados, uma vez que estudos comprovaram a correlação da ingestão de AGE's com a progressão da DRC-DMO. Ademais, torna-se primordial uma investigação mais profunda e consistente a respeito da vinculação dos AGEs com a DRC-DMO, visando obter um melhor prognóstico para pacientes com DRC, e recomendações adequadas a respeito da ingestão de AGE's para a população geral.

REFERÊNCIAS

Abreu, L. A. et al. (2019). Importância do diagnóstico precoce da Doença Renal Crônica: uma revisão de literatura. *Revista Atenas Higeia*, 1.2: 19-23.

Alegre, J., Alles, A., Angerosa, M., Bianchi, M., Dorado, E., Etchegoyen, M., Villagra, A. (2015). Importancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Sociedad Argentina de Nefrología*, pp.8-9. Recuperado de http://san.org.ar/2015/docs/Proteinuria_ABA-FBACUBRA-SAN.30.08.2013.pdf

AJJARAPU, Aparna S. et al. (2019). Dietary Patterns and Renal Health Outcomes in the General Population: A Review Focusing on Prospective Studies. *Nutrients*, v. 11, n. 8, p. 1877.

Arsov S., Graaff R., Van Oeveren W., Stegmayr B., Sikole A., Rakhorst G., et al. (2014). Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin Chem Lab Med*; 52(1):11-20.

Barbosa, J.; Oliveira, S.; Tojal, L. (2007). *O papel dos produtos finais de glicação avançada no Desencandimento das complicações vasculares do diabetes*. 950 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas, Maceio.

Barreto, F. C. et al. (2014). The quest for a better understanding of chronic kidney disease complications: an update on uremic toxins. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, [s.l.], v. 36, n. 2, p.221-235. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140033>.

Bastos, M. G., Kirsztajn, G.M. (2011). Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem inter-disciplinar estruturada para a melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*; 33(1): 93-108.

Bastos, M. G; Bregman, R.; Mastroianni Kirsztajn, G. (2010). Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Revista da Associação Médica Brasileira*.

Custódio, M. R. et al. (2013). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*.

Clarke, R. E. et al. (2016). Dietary advanced glycation end products and risk factors for chronic disease: a systematic review of randomised controlled trials. *Nutrients*, 8.3: 125.

De Oliveira, C. M. et al. (2019). A importância do médico de atenção primária no rastreamento e diagnóstico precoce da doença renal crônica. *Revista Ciências em Saúde*, v. 9, n. 2, p. 3-8.

Esteves, A. B. A. et al. (2017). Avaliação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) medidos por autofluorescência da pele e sua associação com doença cardiovascular e distúrbio mineral e ósseo em pacientes com doença renal crônica categorias 3 e 4.

Ferrari, G. O. (2012). *Efeito da associação do carbonato de magnésio com acetato de cálcio (OSVAREN®) no controle do fósforo, no hiperparatireoidismo secundário e no remodelamento ósseo em ratos urêmicos*. PhD Thesis. Universidade de São Paulo.

Foster, M. C. et al. (2015). Lifestyle factors and indices of kidney function in the Framingham Heart Study. *American Journal of Nephrology*, v. 41, n. 4-5, p. 267-274.

França, R. Al. et al. (2017). Acúmulo dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) na pele: relações com o distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 39, n. 3, p. 253-260.

França, R. Al. et al. (2017). Avaliação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) medidos por autofluorescência da pele e sua associação com doença cardiovascular e distúrbio mineral ósseo em pacientes em hemodiálise.

Gugliucci, A., Menini, T. (2014). The axis AGE-RAGE-soluble RAGE and oxidative stress in chronic kidney disease. In: *Oxidative Stress and Inflammation in Non-communicable Diseases-Molecular Mechanisms and Perspectives in Therapeutics*. Springer, Cham. p. 191-208.

Hill, N. R. et al. (2016). Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 11.7: e0158765.

Jorgetti, V. (2010). Visão geral da doença óssea na doença renal crônica (DRC) e nova classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 30, n. Supl 1, p. 4-5.

Lehmkuhl, A. M., Alfredo J. M., Machado, M. O. (2009). Estudo da prevalência de óbitos de pacientes com doença renal crônica associada à doença mineral óssea. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 31, n. 1, p. 10-7.

Levey, A. S. et al. (2011). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International*, v. 80, n. 1, p. 17-28.

Lima, E. M., Gesteira, M. F., Bandeira, M. F. (2011). Diretrizes do distúrbio do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica da criança. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 33.2: 189-247.

Machado, A. G. (2018). Avaliação do efeito dos produtos finais de glicação avançada sobre a autofagia no infarto agudo do miocárdio em modelo animal.

Machado, A. D., Bazanelli, A. P., Simony, R. F. (2014). Avaliação do consumo alimentar de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. *Revista Ciências da Saúde*, v. 7, n. 2, p. 76-84.

Marçal, G. R., Rêgo, A.S., Paiano M., Radovanovic C.A.T. (2019). Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em hemodiálise. *Revista Fun Care Online*. jul/set; 11(4):908-913. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i4.908-913>.

Mcintyre, N. J. et al. (2011). Skin autofluorescence and the association with renal and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease stage 3. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 6, n. 10, p. 2356-2363.

National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI clinical practice guide-lines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*; 39 (2Suppl1): S1-266.

Oliveira, R. B., Moysés, R. M. A. (2010). FGF-23: state of the art. *Brazilian Journal of Nephrology (Jornal Brasileiro de Nefrologia)*, 32.3: 323-331.

Quadros, K. R. S. et al. (2017). Avaliação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) e sua associação com doença cardiovascular e distúrbio mineral ósseo em pacientes com doença renal crônica.

Rosa, E. P. (2015). *Efeito dos produtos finais de glicação avançada sobre a produção de óxido nítrico e a viabilidade celular em macrófagos*. 2015. 84 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

Shibao, J., Bastos, D. H. M. (2011). Produtos da reação de Maillard em alimentos: implicações para a saúde. *Revista de Nutrição*, 24.6: 895-904.

Silva, L. F. (2017). Relação entre ingestão alimentar, estado nutricional e produtos de glicação avançada (AGEs) em pacientes com tuberculose ativa.

Tain, Y.L., Hsu CN. (2017). Origens do desenvolvimento da doença renal crônica: devemos nos concentrar no início da vida? *Int. J. Mol. Sci.* 11 de fevereiro de; 18 (2): 381. Doi: 10.3390 / ijms18020381. PMID: 28208659; PMCID: PMC5343916.

Tanaka, K. et al. (2010). Skin autofluorescence is associated with renal function and cardiovascular diseases in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 26, n. 1, p. 214-220.

Torres, N. M. P. O., Xavier, J.A., Goulart, M. O. F., Alves, R. B., Freitas, R. A. (2018). Química dos Produtos Finais de Glicação Avançada.

Uribarri, J. et al. (2010). Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 110.6: 911-916. e12.

Werneque, I. C. et al. (2019). Alimentação e hábito de vida na doença renal crônica. *Cadernos da Medicina - UNIFESO*, v. 2, n. 2.

Zambra, B., Huth, A. (2010). Terapia nutricional em pacientes portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise. *Revista Contexto & Saúde*, v. 10, n. 19, p. 67-72.

Cronologia do Processo Editorial *Editorial Process Chronology*

Recebido em: 03/06/2023
Aprovado em: 24/08/2023

Received in: June 03, 2023
Approved in: August 24, 2023