

**VIVIANE MARIA DE OLIVEIRA VITRAL**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA  
SÉRICOS E INCIDÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: ELSA-  
BRASIL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientadora: Leidjaira Juvanhol Lopes

Coorientadoras: Anissa Daliry, Helen Hermana Miranda Hermsdorff e Rosane Harter Griep

VIÇOSA – MINAS GERAIS

2024

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

V846a  
2024

Vitral, Viviane Maria de Oliveira, 1995-

Associação entre produtos finais de glicação avançada séricos e incidência de hipertensão arterial sistêmica : ELSA-Brasil / Viviane Maria de Oliveira Vitral. – Viçosa, MG, 2024.

1 dissertação eletrônica (65 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Orientador: Leidjaira Juvanhol Lopes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Nutrição e Saúde, 2024.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2024.537>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Produtos finais de glicosilação. 2. Pressão arterial. 3. Espectroscopia de fluorescência. I. Lopes, Leidjaira Juvanhol, 1988-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição. III. Título.

CDD 22. ed. 572.792

**VIVIANE MARIA DE OLIVEIRA VITRAL**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA  
SÉRICOS E INCIDÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: ELSA-  
BRASIL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

**APROVADA:** 07 de junho de 2024

Assentimento:

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** VIVIANE MARIA DE OLIVEIRA VITRAL  
Data: 29/08/2024 17:10:05-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Viviane Maria de Oliveira Vitral

Autor

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** LEIDJAIRA JUVANHOL LOPES  
Data: 02/09/2024 06:45:08-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Leidjaira Juvanhol Lopes

Orientador

*Aos meus pais,  
Mateus e Elediana  
Por me criarem com o amor mais puro e  
generoso.  
Por me passarem a confiança de que aonde  
quer que eu fosse, sempre estariam ao meu  
lado.  
A vocês dedico a conclusão dessa importante  
etapa da minha vida.  
É impossível descrever o quanto amo vocês.*

## AGRADECIMENTOS

Ao longo dos dois últimos anos foram muitos desafios enfrentados, houveram momentos de superação e muitos aprendizados. Portanto, quero deixar registrado meu agradecimento a todos que estiveram comigo nessa jornada.

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me guiado, protegido e sustentado em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais por serem amorosos, esforçados, dedicados e presentes. Se cheguei até aqui foi porque tive o amor e o apoio incondicional de vocês. Obrigada, por acreditarem em mim, independente do projeto em que eu esteja trabalhando.

Ao meu querido irmão que sempre me ouve, me apoia e acredita nos meus sonhos.

Ao meu marido, meu companheiro de vida, cujo amor, compreensão e constante incentivo foram fundamentais ao longo da minha jornada acadêmica.

À Leidjaira, minha querida orientadora, por sua extraordinária capacidade de inspirar, motivar, compartilhar conhecimento e simplificar conteúdos complexos. Obrigada, pelas conversas, conselhos e por me ensinar tanto! Foi um privilégio trabalhar sob sua orientação, sua contribuição para meu crescimento profissional e pessoal serão sempre lembrados com imenso carinho e gratidão. Você sempre será uma referência para mim.

À Anissa, Helen e Rosane pelas contribuições ao meu trabalho e principalmente por me fazerem refletir e entender o quanto a pesquisa é importante e que sempre surgirão novas perguntas para avançarmos e aprofundarmos em uma temática.

Agradeço à banca, membros e suplentes, por aceitarem o convite para contribuir com esta análise.

A todos que fazem parte do ELSA-Brasil pelo acolhimento e pelo compromisso com a ciência de qualidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição e à Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade de realizar a pós-graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

## RESUMO

VITRAL, Viviane Maria de Oliveira, M.Sc, Universidade Federal de Viçosa, junho de 2024. **Associação entre produtos finais de glicação avançada séricos e incidência de hipertensão arterial sistêmica: ELSA-Brasil** Orientadora: Leijdaira Juvanhol Lopes. Coorientadoras: Anissa Daliry, Helen Hermana Miranda Hermsdorff e Rosane Harter Griep

A elevação dos níveis séricos de produtos finais de glicação avançada (AGEs), bem como a interação com seu receptor celular (RAGE) que ativa o fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B), levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias e, subsequentemente, induzindo o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio. Estão relacionados com um conjunto de alterações deletérias podem contribuir para o desenvolvimento de diversas comorbidades, incluindo as doenças cardiovasculares, o diabetes, a obesidade, a aterosclerose, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e suas complicações. Entretanto, estudos sobre a relação entre as concentrações séricas de AGEs e a incidência de HAS são escassos. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação das concentrações séricas de AGEs com a incidência de HAS entre participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Tratou-se de um estudo longitudinal, onde foram utilizados dados da linha de base (2008-2010) e do primeiro seguimento (2012-2014) do ELSA-Brasil referentes à subamostra de participantes do centro de investigação do Rio de Janeiro. As concentrações séricas de AGEs fluorescentes foram determinadas por espectrofluorometria e expressas em unidades fluorescentes relativas, sendo categorizadas em baixas (tercil 1) *versus* intermediárias a altas (tercis 2 e 3 agrupados). A pressão casual foi aferida por meio de aparelho oscilométrico e a incidência de HAS foi definida por critérios padrão. Foram também coletados dados sociodemográficos e comportamentais, mediante aplicação de questionário semiestruturado, informações sobre o consumo alimentar por meio de um questionário de frequência de consumo alimentar, e medidas antropométricas e clínicas. As associações foram testadas por modelagem de Poisson com variância robusta, e foram estimados os riscos relativos (RR) brutos e ajustados por fatores de confusão. Ao longo de quatro anos de seguimento, foram identificados 135 casos novos de HAS no total de 974 participantes incluídos (13,9%). A incidência de HAS foi significativamente maior nos mais idosos, homens e indivíduos com obesidade e diabetes *melittus*. Além disso, concentrações séricas intermediárias a altas de AGEs fluorescentes foram associadas ao menor consumo de alimentos ultraprocessados e maior consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados. No modelo de regressão ajustado por variáveis sociodemográficas e comportamentais, consumo de alimentos ultraprocessados, índice de massa corporal e diabetes, as concentrações séricas intermediárias a altas de AGEs fluorescentes foram associadas à maior incidência de HAS (RR = 1,42, IC95% = 1,01-2,01).

Em conclusão, os AGEs séricos fluorescentes com valores intermediários a altos estão associados ao maior risco de desenvolver HAS ao longo de quatro anos de seguimento. Dessa forma, esses achados sugerem que as concentrações séricas de AGEs fluorescentes podem ser usadas como um marcador de risco para a HAS, viabilizando o planejamento de intervenções precoces para a redução da morbimortalidade por doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Produtos finais de glicosilação; Pressão Arterial; Espectroscopia de fluorescência.

## ABSTRACT

VITRAL, Viviane Maria de Oliveira, M.Sc, Universidade Federal de Viçosa, June 2024. **Serum Concentrations of Fluorescent Advanced Glycation End Products and Incidence of Systemic Arterial Hypertension: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)**. Adviser: Leidjaira Juvanhol Lopes. Co-advisers: Anissa Daliry, Helen Hermana Miranda Hermsdorff and Rosane Harter Griep

The increase in serum levels of advanced glycation end products (AGEs) and the interaction with their cellular receptor (RAGE) activates the nuclear transcription factor kappa B (NF- $\kappa$ B), which leads to the release of pro-inflammatory cytokines and subsequently induces increased production of reactive oxygen species. This series of deleterious changes can contribute to the development of several comorbidities, including cardiovascular disease, diabetes, obesity, atherosclerosis, systemic arterial hypertension (SAH) and its complications. However, studies on the relationship between serum concentrations of AGEs and the incidence of SAH are scarce. Therefore, the aim of this dissertation was to investigate the association between serum concentrations of AGEs and the incidence of SAH among participants of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). This was a longitudinal study that used data from the baseline (2008-2010) and the first follow-up (2012-2014) of ELSA-Brazil, which referred to the subsample of participants from the Rio de Janeiro Research Center. Serum concentrations of fluorescent AGEs were determined by spectrofluorimetric detection and expressed in arbitrary units, categorizing them as low (tertile 1) versus moderate to high (tertiles 2 and 3 combined). Casual pressure was measured using an oscillometric device and the incidence of SAH was defined using standard criteria. In addition, sociodemographic and behavioral data were collected using a semi-structured questionnaire, food consumption information using a food consumption frequency questionnaire, and anthropometric and clinical measurements were determined. Associations were tested using Poisson modeling with robust variance and crude and adjusted relative risks (RR) were estimated. During four years of follow-up, 135 new cases of SAH were identified in a total of 974 participants (13.9%) included in the study. The incidence of hypertension was significantly higher in older people, men and people with overweight/obesity and diabetes *mellitus*. Furthermore, moderate to high serum concentrations of fluorescent AGEs were associated with lower consumption of ultra-processed foods and higher consumption of fresh and minimally processed foods. In the regression model adjusted for sociodemographic and behavioral variables, consumption of ultra-processed foods, body mass index, and diabetes, medium to high serum concentrations of fluorescent AGEs were associated with a higher incidence of SAH (RR = 1.42, 95% CI = 1.01-2.01). In conclusion, serum fluorescent AGEs with moderate to high levels are associated with a higher risk of

developing hypertension over four years of follow-up. These results therefore suggest that serum concentrations of fluorescent AGEs can be used as risk markers for hypertension, allowing the planning of early interventions to reduce morbidity and mortality from cardiovascular disease.

**Keywords:** Glycosylation end products; Blood pressure; Spectroscopy fluorescence.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGEs	Do inglês, <i>Advanced Glycation End-Products</i>
CML	Ne-(carboximetil)lisina
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
dAGEs	Do inglês, <i>Dietary Advanced Glycation End-Products</i>
DRC	Doença Renal Crônica
ELISA	Do inglês, <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
esRAGE	Do inglês, <i>Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-Products</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada A1c
IMC	Índice de Massa Corporal
NADPH	Do inglês, <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Reduced</i>
NF-kB	Do inglês, <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
PA	Pressão Arterial
RAGE	Do inglês, <i>Receptor for Advanced Glycation End-Products</i>
ROS	Do inglês, <i>Reactive Oxygen Species</i>
RR	Risco Relativo
sAGEs	Do inglês, <i>Serum Advanced Glycation End-Products</i>
sRAGE	Do inglês, <i>Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Products</i>
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Produtos finais de glicação avançada .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Papel dos AGEs e da via AGEs-RAGE no desenvolvimento das doenças cardiometabólicas .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Hipertensão arterial sistêmica.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>AGEs e sua relação com a HAS.....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>ELSA-Brasil .....</b>	<b>26</b>
<b>5.2</b>	<b>Desenho e população do estudo .....</b>	<b>27</b>
<b>5.3</b>	<b>Aspectos Éticos.....</b>	<b>27</b>
<b>5.4</b>	<b>Coleta de Dados .....</b>	<b>27</b>
<b>5.4.1</b>	<b>Concentrações Séricas de AGEs Fluorescentes .....</b>	<b>27</b>
<b>5.4.2</b>	<b>Pressão Arterial.....</b>	<b>28</b>
<b>5.4.3</b>	<b>Covariáveis .....</b>	<b>28</b>
<b>5.5</b>	<b>Análise dos Dados .....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>53</b>
	<b>ANEXO A - Aprovação do ELSA-Brasil na CONEP .....</b>	<b>62</b>
	<b>ANEXO B - Aprovação do protocolo de pesquisa da onda 1 no CEP Fiocruz-IOC .....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXO C - Aprovação do protocolo de pesquisa da onda 2 no CEP Fiocruz-IOC.....</b>	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs, do inglês, *advanced glycation end-products*) são formados a partir de reações não enzimáticas entre açúcares redutores ou lipídios oxidados com grupos amino livres em proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (CHEN et al., 2018). Os AGEs podem ser formados endogenamente no organismo, como também podem ser encontrados em alguns alimentos, tais como, alimentos processados, especialmente, aqueles submetidos a altas temperaturas, calor seco e baixa umidade (ZHANG; WANG; FU, 2020).

Quando as concentrações séricas de AGEs estão elevadas, é possível observar a ocorrência de alteração da estrutura e disfunção proteica devido a ligações cruzadas (*crosslink*) anormais entre proteínas, dentro e fora das células (FISHMAN et al., 2018). Quando essas ligações cruzadas ocorrem com a elastina e o colágeno, ocasionam danos teciduais, levando, consequentemente, à fibrose cardíaca e à rigidez arterial e miocárdica (HEGAB et al., 2012).

Além disso, a interação dos AGEs com seu receptor celular (RAGE) pode ativar o fator nuclear kappa-beta (NF-kB, do inglês, *nuclear fator kappa B*), promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento, moléculas de adesão e estímulo pró-coagulante e vasoconstritor (TSIREBOLOS et al., 2023). Esse conjunto de alterações deletérias pode resultar em um aumento da inflamação, estresse oxidativo, resistência à insulina, danos teciduais e fibrose e, com isso, contribuir para o desenvolvimento de diversas comorbidades, incluindo as doenças cardiovasculares (DCV), diabetes, aterosclerose, doença renal crônica (DRC), doenças hepáticas, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e suas complicações (LUÉVANO-CONTRERAS et al., 2017; PRASAD; MISHRA, 2017; TAVARES et al., 2020; YUAN et al., 2019; PEREIRA et al, 2021).

Com relação ao aumento da pressão arterial (PA), sabe-se que a ativação do eixo AGE-RAGE, o estresse oxidativo e a inflamação, bem como, o acúmulo de AGEs no soro e nos tecidos estão associados a complicações micro e macro vasculares que podem provocar disfunção endotelial, a qual está associada à gênese da HAS (FUHR et al., 2022). Nesse sentido, tem sido demonstrado que as concentrações séricas de AGEs são mais elevadas em indivíduos com HAS (SEMBA et al., 2015), enquanto os níveis de seu receptor solúvel (sRAGE) e de RAGE secretor endógeno (esRAGE) são reduzidos (PRASAD; MISHRA, 2017). Essas variantes do RAGE estão presentes na circulação, atuando como sequestradores de moléculas

de AGEs (TSIREBOLOS et al., 2023). De modo semelhante, uma dieta com alto conteúdo de AGEs também tem sido associada a níveis mais elevados de PA (MIRMIRAN et al., 2018).

Apesar dessas evidências, estudos longitudinais sobre a associação entre AGEs e HAS ainda são escassos (HUANG et al., 2022). Nesse sentido, torna-se relevante o desenvolvimento de investigações sobre o possível papel dos AGEs séricos no aumento do risco de HAS, uma vez que, ainda não se sabe se eles apenas estão aumentados nessa condição ou se há uma possível relação de causa e efeito.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Produtos finais de glicação avançada

Ao observar que o aquecimento de misturas de aminoácidos e açúcares resultavam na formação de uma gama de compostos com aroma, sabor e cor diversificados, Louis Camille Maillard, em 1912, descreveu pela primeira vez as reações de glicação não enzimáticas de grupos amino livres em proteínas, ácidos nucleicos ou lipídeos oxidados com grupos carbonila de açúcares redutores (MAILLARD, 1912). Os AGEs são uma classe de moléculas pertencentes a um grupo complexo e heterogêneo de compostos estáveis, que podem ser formados a partir de diferentes mecanismos precursores por meio de reações químicas e rearranjos moleculares, sendo formados endogenamente e em fontes exógenas (TWARDA-CLAPA et al., 2022).

Esse tipo de reação foi denominado reação de glicação, trata-se de uma reação irreversível e pode ocorrer por três vias: reação de Maillard (via clássica), estresse carbonílico e poliol. A reação de Maillard inicia-se com a formação de bases de Schiff altamente instáveis entre o grupamento carbonila da glicose e outros açúcares redutores (manose, frutose, xilose e galactose) e os grupos amino livres de proteínas, resultando nos produtos de Amadori (hemoglobina glicada (HbA1c) e frutosamina), que são estruturas estáveis. Esses produtos possuem grupos carbonilas reativos que reagem com grupos de amins primárias, gerando os AGEs. Por sua vez, quando lipídios ou açúcares são oxidados, a via do estresse carbonílico é ativada, produzindo compostos dicarbonílicos reativos, como metilglioxal e glioxal (SCHALKWIJK; STEHOUWER, 2020). Estes compostos combinam-se com aminoácidos para produzir AGEs, por exemplo, pentosidina ou carboximetilisina (CML). Além disso, a formação de AGEs pode ocorrer através da via do poliol. O processo começa quando a glicose se transforma em sorbitol catalisado pela aldose redutase, eventualmente transformada em frutose pela sorbitol desidrogenase. A interação entre monoácidos e  $\alpha$ -oxaldeídos, originários do metabolismo da frutose, também forma os AGEs (ZHANG et al., 2009; TWARDA-CLAPA et al., 2022). Dentre os diversos compostos AGEs presentes no organismo, a CML, a pentosidina e os AGEs derivados do metilglioxal são mais estudados, sendo utilizados como biomarcadores clínicos (WAUTIER; GUILLAUSSEAU; WAUTIER, 2017).

Os AGEs podem ser categorizados por suas características químicas e fisiológicas. Alguns AGEs possuem propriedades fluorescentes (por exemplo, pentosidina, pentolidisina, os

*crosslines*, AGE-XI, e a vesperlisina); outros, são não fluorescentes, sendo alguns incapazes de promover a reticulação de proteínas (por exemplo, carboximetil lisina, carboxietil lisina, pirralina) e outros reticulados não fluorescentes (por exemplo, ligações cruzadas de dímero de metilglioxal-lisina e de dímero de glioxal-lisina). Os AGEs também podem variar em peso molecular e composição quanto a aminoácidos, peptídeos e proteínas (REYNAERT; VANFLETEREN; PERKINS, 2023).

Dentre as proteínas mais susceptíveis à glicação, encontra-se a albumina devido à presença de resíduos de lisina e arginina em sua composição (PINTO et al., 2012). A albumina é a proteína mais abundante no organismo humano e desempenha um papel importante na manutenção do plasma, fluidos intersticiais e transporte de substâncias. Estima-se que 10% da albumina seja glicada em indivíduos fisiologicamente saudáveis, mas esse valor é duas a três vezes maior em estado hiperglicêmico (VETTER, 2015).

O processo de glicação endógena ocorre de forma lenta em níveis fisiológicos de glicose, afetando proteínas importantes, como o colágeno tipo I, o que contribui para acelerar o envelhecimento (NATARAJAN et al., 2020). No entanto, em condições que estimulam a formação de dicarbonilas, como ocorre na inflamação, estresse oxidativo e hiperglicemia, esse processo acontece de forma acelerada. Nessas condições, bem como no envelhecimento, os sistemas de depuração e desintoxicação dos AGEs também estão afetados (LEE; YUN; KO, 2022).

Os AGEs são derivados, principalmente, de fontes endógenas, no entanto, apesar de ainda não haver consenso entre os resultados obtidos com relação a absorção e o metabolismo dos AGEs, alguns estudos sugerem que cerca de 10% dos AGEs ingeridos na dieta são absorvidos e apenas um terço são excretados pela urina e fezes. As concentrações séricas de AGEs parecem ser diretamente influenciadas pela dieta e pela capacidade do organismo de eliminar AGEs (KOSCHINSKY et al., 1997; ANGOORANI et al., 2016; SNELSON; COUGHLAN, 2019; NIE et al., 2022). Assim, os AGEs da alimentação somam-se aos AGEs endógenos aumentando significativamente o *pool* circulante dessas substâncias e acumulando-se nos tecidos (CAI et al., 2012).

Os AGEs dietéticos (dAGEs do inglês, *dietary advanced glycation end products*) são formados quando os açúcares redutores reagem com proteínas por meio de reações não enzimáticas. Essas reações podem agregar sabor e odor atrativos ao paladar, porém, conferem consequências nutricionais negativas, como a formação de compostos nocivos à saúde e a perda

de aminoácidos essenciais (BARBOSA et al., 2016). Essa formação ocorre principalmente em alimentos submetidos a altas temperaturas e com tempo de processamento prolongado, além disso, a disponibilidade de água, concentração de reagentes e o pH também são fatores importantes para a reação de Maillard (DELGADO-ANDRADE et al., 2010). Além disso, os AGEs estão naturalmente presentes em alguns alimentos, como os alimentos de origem animal, ricos em gordura e proteínas, que podem formar novos AGEs durante a cocção a altas temperaturas com calor seco. Níveis mais elevados de dAGE foram observados em carne bovina, queijos, aves, suínos, peixes e ovos. Por outro lado, legumes, verduras, frutas, grãos e leite contêm pequenas quantidades de AGEs, mesmo após a cocção (SCHEIJEN et al., 2016).

Outro grupo com elevado teor de dAGEs são os alimentos processados e ultraprocessados, amplamente presentes nas dietas ocidentais, como nas carnes vermelhas processadas, grãos refinados, bolos/biscoitos, produtos de confeitaria e produtos lácteos (AMES, 2007). A maioria desses produtos passa por tratamentos térmicos intensivos que visam a segurança e/ou melhoria do sabor, cor e aroma, o que aumenta concentrações de AGEs (GOLDBERG et al., 2004). Além disso, esses alimentos podem conter quantidades significantes de açúcares, gorduras e proteínas adicionadas, bem como, aditivos alimentares que podem contribuir para a formação de AGEs durante o processamento (DI PINO et al., 2016).

Outros fatores que podem contribuir para a formação dos AGEs nos alimentos processados e ultraprocessados são os procedimentos industriais aos quais são submetidos incluindo os processos de esterilização, embalagem e armazenamento prolongado (ZHANG; WANG; FU, 2020). As reações de glicação podem continuar ocorrendo de forma lenta ao longo do tempo, mesmo em temperaturas mais baixas resultando em acúmulo a longo prazo (URIBARRI et al., 2013).

Além da alimentação, outros fatores podem contribuir de maneira significativa para um aumento das concentrações séricas dos AGEs, como o tabagismo. Substâncias chamadas glicotoxinas estão presentes em extratos aquosos de tabaco e na fumaça do cigarro, e podem desencadear a formação acelerada de AGEs *in vivo* (CERAMI et al., 1997; REYNOLDS et al., 2012). Estudos também demonstraram uma relação entre ser fisicamente inativo e apresentar maiores valores de AGEs séricos (YOSHIKAWA; MIYAZAKI; FUJIMOTO, 2009; DRENTH et al., 2018). Embora os resultados ainda sejam conflitantes, o Índice de Massa Corporal (IMC) parece influenciar nas concentrações séricas de AGEs, visto que, no tecido adiposo, ocorre o

acúmulo, a degradação e o catabolismo dos AGEs (SEMBA et al., 2011; REZAEI et al., 2022). Resultados de uma revisão sistemática apontam que intervenções para o controle do peso corporal demonstraram resultados positivos para redução das concentrações séricas de AGEs (TAVARES et al., 2020). No entanto, os resultados de uma meta-análise apontam uma associação inversa entre as concentrações séricas de AGEs e o IMC, um dos mecanismos que poderia explicar seria a captura dos AGEs pelo tecido adiposo reduzindo os AGEs da corrente sanguínea (TURKI JALIL et al., 2022).

Dentre as estratégias utilizadas para inibir a formação de AGEs, reduzir o acúmulo, a ativação do eixo AGE-RAGE e a expressão de RAGE, bem como suas vias *in vivo*, está a utilização de compostos capazes de quebrar as ligações cruzadas, como os adsorventes de AGE, medicamentos anti-hipertensivos, antidiabéticos, estatinas e bifosfanatos, respectivamente (YAMAGISHI et al., 2008). Também já foi demonstrado que a aminoguanidina previne a formação de novos AGEs (CORMAN et al., 1998) e que o cozimento com calor úmido, baixa temperatura, curta duração e com ingredientes ácidos, como limão ou vinagre, reduzem significativamente sua formação (URIBARRI et al., 2010). Dentre os inibidores diretos de AGEs estão a piridoxamina e eparalrestat, capazes de inibir a formação de dicarbonilas reativas, como o metilglioxal, um importante precursor de AGEs (SOURRIS; WATSON; JANDELEIT-DAHM, 2021). Ademais, uma revisão sistemática de ensaios clínicos demonstrou que o consumo de uma dieta mediterrânea rica em ácidos graxos monoinsaturados e pobre em AGEs dietéticos bem como a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 contribuíram para a redução das concentrações séricas de AGEs (MENDES; RIBEIRO; ALFENAS, 2021). Os polifenóis da uva, segundo uma revisão sistemática, reduziram as concentrações de frutossamina e metilglioxal, porém não afetaram a concentração sérica de AGEs (COELHO; RIBEIRO; ALFENAS, 2021). Em um estudo transversal os níveis séricos de pentosidine e CML foram inversamente associados com o índice de qualidade alimentar internacional (FOROUMANDI; ALIZADEH; KHEIROURI, 2020).

## **2.2 Papel dos AGEs e da via AGEs-RAGE no desenvolvimento das doenças cardiometabólicas**

Os AGEs devem ser considerados um dos principais fatores de risco cardiometabólico (FUHR et al., 2022). Visto que, podem causar danos nos tecidos diretamente, por meio da

ligação cruzada com proteínas, ou indiretamente, mediante a ligação aos seus receptores específicos (RAGE). Em geral, o dano tecidual ocorre a partir de três mecanismos distintos. No primeiro, há modificação de proteínas intracelulares ou extracelulares pelos AGEs. O segundo ocorre pela alteração da composição da matriz extracelular após os precursores de AGE se difundirem para fora da célula, levando a modificações na sinalização célula-matriz. O terceiro mecanismo, por sua vez, é caracterizado pela ligação de proteínas circulantes modificadas aos receptores de AGEs, ativação de vários tipos celulares, incluindo células endoteliais, células mesangiais e macrófagos, e por uma cascata de respostas que levam à expressão de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, associados a complicações vasculares relevantes (BROWNLEE, 2001).

O RAGE é um receptor que apresenta múltiplos ligantes, pertencente à superfamília de imunoglobulinas de moléculas de superfície celular. Ele está presente em diversos tipos celulares, incluindo células endoteliais e imunes. Em situações fisiológicas, a expressão do RAGE é baixa, mas em condições de distúrbios cardiometabólicos, pode haver um aumento significativo na sua expressão (PIRAS et al., 2016; YAN; RAMASAMY; SCHMIDT, 2010).

Os compostos irreversíveis AGEs também podem se ligar a outros receptores além do receptor de membrana RAGE. Como, por exemplo, receptor AGE R1, galactina-3, receptor de membrana CD36, sRAGE e esRAGE (OTT et al., 2014; RAMYA; CORAL; BHARATHIDEVI, 2021). Ao contrário do RAGE, o sRAGE e o esRAGE parecem não apresentar efeitos deletérios à saúde (RAUCCI et al., 2008; TSIREBOLOS et al., 2023). O sRAGE é formado a partir da clivagem proteolítica da forma completa de RAGE. Ligando-se aos seus ligantes no espaço extracelular, o sRAGE é capaz de inibir completamente a ativação do RAGE (DONATO, 2007). O esRAGE, por sua vez, é formado a partir do *splicing* alternativo que promove a deleção dos domínios transmembrana citosólico, atuando por meio da eliminação de seus ligantes; sua expressão parece atenuar alguns efeitos provocados pelo RAGE (SUGIHARA et al., 2012).

Atualmente, sabe-se que a interação entre AGEs e os receptores celulares RAGE resulta em uma cascata patogênica intracelular que pode levar à disfunção celular (BIERHAUS et al., 2005). Isso ocorre porque a interação entre os AGEs e o receptor RAGE é um fator determinante na ativação sustentada das vias de sinalização intracelular responsáveis pela formação de radicais livres e liberação de citocinas pró-inflamatórias (OTT et al., 2014). Dessa forma, de

acordo com Van Nguyen (2006), quando há ligação dos AGEs com o RAGE, ocorrem efeitos deletérios à saúde.

Dentre as vias ativadas pela ligação AGEs-RAGE, têm-se as proteínas quinases ativadas por mitógenos, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH, do inglês *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced*) e um complexo de enzimas que intensificam a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*). Essas cascatas de sinalização promovem a ativação e translocação do NF-κB do citoplasma para o núcleo, que, por sua vez, desencadeia a transcrição de genes para várias citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 alfa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa), moléculas de adesão intercelular-1, molécula de adesão de células vasculares-1, endotelina-1, fator de crescimento endotelial vascular e fatores de crescimento celular. Essas citocinas e moléculas de adesão desempenham funções tanto na inflamação quanto na disfunção endotelial, e a interação AGE-RAGE promove a constância e aumento do sinal com uma indução estabilizada da resposta inflamatória, da atividade pró-trombótica e da expressão de moléculas de adesão (YUAN et al., 2019).

Esse processo pode estimular a angiogênese, estresse oxidativo, proliferação celular e apoptose, que podem aumentar o risco do desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares e de diabetes mellitus tipo 2 (YOZGATLI et al., 2018). Além disso, foi encontrada uma expressão elevada de RAGE na placa aterosclerótica, sugerindo um papel ativo do RAGE na formação e progressão dessa lesão (RAMASAMY; YAN; SCHMIDT, 2012). O acúmulo de AGEs no interior dos vasos sanguíneos também pode resultar em hiperatividade do NADPH, o que leva à geração de ROS; como consequência, há aumento na atividade da ciclooxigenase e geração de tromboxano A2, o que afeta a atividade e a agregação das plaquetas, favorecendo a formação de trombos (YUAN et al., 2019).

Outro mecanismo são as ligações cruzadas de proteínas da matriz extracelular induzidas pelos AGEs, a glicação do colágeno resulta na formação de moléculas resistentes à digestão proteolítica e com capacidade de se ligar a outras proteínas presentes no meio extracelular, levando à perda da flexibilidade das paredes dos vasos e, conseqüentemente, à rigidez vascular. Já a glicação da elastina e da laminina na membrana basal prejudica a adesão e a migração das células endoteliais, interrompendo os locais de fixação das células. Essas alterações nas interações entre célula e matriz estão associadas a uma diminuição na produção de óxido nítrico induzida por estresse pelas células endoteliais, o que pode prejudicar a vasodilatação devido à

rigidez arterial, prejudicando a fisiologia de múltiplos sistemas orgânicos e contribuindo para hipertensão e insuficiência cardíaca (YAMAGISHI, 2012). Com a idade, o acúmulo de AGEs contribui para as alterações na função e estrutura do sistema circulatório, como enrijecimento vascular, diminuição da complacência das artérias, irregularidades miocárdicas, formação de ateromas e disfunção do endotélio, as quais podem ser potencializados pela presença de diabetes *mellitus*, HAS e DRC (PEPPA; URIBARRI; VLASSARA, 2004). Os AGEs também podem causar disfunção cardíaca, estimulando a inflamação e o estresse oxidativo quando se ligam ao RAGE (KOSMOPOULOS et al., 2019; VAN DER BRUGGEN et al., 2021).

Em seu estudo *in vivo*, Soro-Paavonen et al. (2010) observaram que os AGEs induzem a disfunção vascular por meio da supressão da síntese de óxido nítrico pela óxido nítrico sintase endotelial. Em concordância com o exposto, uma mini-revisão propõe que os AGEs compõem o “solo comum” que afeta doenças vasculares e metabólicas (RUIZ; RAMASAMY; SCHMIDT, 2020).

Em um estudo caso-controle onde foram avaliados 50 participantes com DCV e 50 controles, as concentrações séricas médias de AGEs no primeiro grupo foram significativamente maiores do que nos últimos ( $2,74 \pm 0,25$  ng/ml *versus*  $0,85 \pm 0,04$  ng/ml,  $p = 0,001$ ) (RASOOL et al., 2019). Esse resultado corrobora com o encontrado no estudo de Kilhovd et al. (2004), que observaram concentrações séricas de AGEs aumentadas na doença coronariana.

De acordo com um estudo prospectivo realizado com dados das coortes *Cardiovascular Health Study* e *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, os AGEs circulantes foram identificados como preditores independentes de DCV em adultos mais velhos, mas não em indivíduos mais jovens. Esses resultados sugerem que a contribuição dos AGEs para o risco de DCV pode ser afetada pela idade e comorbidades associadas, porém, os autores apontaram que mais pesquisas são necessárias para confirmar essa relação (LAMPREA-MONTEALEGRE et al., 2022).

### **2.3 Hipertensão arterial sistêmica**

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) foram responsáveis por cerca de 74,4% das mortes globais por todas as causas em 2019, ultrapassando os óbitos por causas externas e doenças infecciosas (BAI et al., 2023). Além de resultarem em mortes prematuras, as DCNT também impactam negativamente a qualidade de vida das pessoas e trazem consequências

sociais e econômicas (BHATTACHARYA et al., 2020). As DCV, por sua vez, são responsáveis por de 45% de todos os óbitos por DCNT no mundo, o que equivale a mais de 17 milhões de mortes por ano (OLIVEIRA et al., 2022). Dentre os fatores de risco, a HAS é o que tem maior impacto para o desenvolvimento de DCV, afetando um a cada seis adultos em países de renda baixa ou média no continente americano (WHO, 2023).

No Brasil, as DCNT representam 72% de todas as mortes, sendo que 30% delas são causadas por DCV (NASCIMENTO et al., 2018). Em 2017, o país registrou 141.878 óbitos relacionados à HAS ou a causas atribuíveis a ela. Esse número alarmante equivale a cerca de 388,7 mortes por dia ou 16,2 mortes por hora. A maioria dessas mortes poderiam ser evitadas, e 37% delas ocorreram precocemente, ou seja, em pessoas com menos de 70 anos de idade (BRASIL, 2019).

A HAS é uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo aumento sustentado da PA. A HAS afeta o sistema vascular e envolve disfunção endotelial, supressão da biodisponibilidade de óxido nítrico, aumento de células musculares lisas, alteração dos canais de cálcio, espessamento das paredes dos vasos e aumento da resistência vascular periférica (SCHIFFRIN, 2020; LACOLLEY et al., 2017, LAURENT et al., 2022). A PA pode ser aferida utilizando método direto (técnica intra-arterial), considerado padrão-ouro, o qual envolve a inserção de um cateter em uma artéria conectada a um transdutor, permitindo o registro contínuo e preciso da PA. No entanto, este método é invasivo e, devido à sua complexidade e custo, é raramente utilizado na prática clínica. Alternativamente, as medidas da PA podem ser realizadas por métodos indiretos, por meio de técnica auscultatória ou oscilométrica (VISCHER; BURKARD, 2017). Dentre os métodos indiretos, a medida casual, realizada usualmente em consultório, corresponde ao procedimento mais utilizado para mensuração da PA. Para esta medida, são considerados com HAS os indivíduos que apresentam PA sistólica  $\geq$  140 mmHg e/ou PA diastólica  $\geq$  90 mmHg (BARROSO et al., 2021).

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, em 2019, 23,9% da população brasileira com 18 anos ou mais referiu diagnóstico médico de HAS, o que equivale a 38,1 milhões de pessoas; destas, 72,2% informaram ter recebido assistência médica no período, sendo que 46,6% foram atendidos por unidades básicas de saúde (IBGE, 2020). Dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), por sua vez, indicaram uma prevalência de HAS autorreferida em adultos de 26,3%, sendo mais

frequente em mulheres do que em homens (27,1% e 25,4%, respectivamente), na população mais idosa e de menor escolaridade (BRASIL, 2022).

Conforme apontado por Veras (2011), a HAS não apenas traz malefícios à saúde, mas também implicações econômicas importantes, pois pode afetar a produtividade no trabalho, levar à aposentadoria precoce e aumentar os custos do sistema de saúde. Segundo estudo realizado por Nilson et al. (2018) com dados do Sistema Único de Saúde no Brasil, em 2018, a HAS foi responsável por 59% dos gastos diretos com hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos, totalizando mais de R\$ 2 bilhões anualmente aos cofres públicos, além de ter sido a causa de 1.829.779 internações por doenças associadas à HAS, como o diabetes *mellitus*, obesidade e DRC.

Com o aumento da expectativa de vida e com adoção de estilo de vida pouco saudável, espera-se uma crescente prevalência de condições como a HAS. Em nível populacional, sabe-se que uma redução da PA é capaz de reduzir a incidência de DCV em qualquer idade, mesmo com o crescimento e envelhecimento populacional (PICKERSGILL et al., 2022).

Embora a gênese exata da HAS ainda permaneça indefinida, são conhecidos alguns fatores de risco para sua ocorrência, como a idade, sexo, etnia, diabetes *mellitus*, dislipidemia, sobrepeso/obesidade, apneia obstrutiva do sono, estresse psicoemocional, aspectos socioeconômicos e genéticos. Dentre os fatores de risco, destacam-se ainda os associados ao estilo de vida, como o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, ingestão elevada de sódio, tabagismo, sedentarismo e consumo alimentar inadequado (BARROSO et al., 2021). Dessa forma, estratégias de controle e prevenção da HAS, bem como o conhecimento sobre seus fatores determinantes, são importantes alvos para as políticas públicas de saúde.

## **2.4 AGEs e sua relação com a HAS**

Evidências crescentes têm confirmado a relação entre maiores valores de AGEs séricos e a elevação da PA. Estudos experimentais com animais demonstraram uma correlação entre os AGEs e o aumento do escore de cálcio na artéria coronária total, alteração da PA sistólica e aumento da velocidade da onda de pulso (BIRUKOV et al., 2021; DI PINO et al., 2017; HANGAI et al., 2016). Em indivíduos com HAS, as concentrações plasmáticas de AGEs são elevadas, enquanto os níveis de sRAGE e de esRAGE são reduzidos (PRASAD; MISHRA, 2017).

Recentemente, no estudo de coorte realizado por Huang et al. (2022) com a população chinesa, que contou com a participação de 1.051 indivíduos de ambos os sexos, foi encontrada uma associação entre os AGEs séricos e a PA diastólica elevada. Além disso, esse estudo mostrou que as concentrações plasmáticas de AGEs foram positivamente associadas à PA sistólica central e que a incidência de HAS foi significativamente mais alta no maior quintil de AGEs séricos, após acompanhamento de 4,4 anos.

No *The Maastricht Study*, que avaliou 862 participantes de ambos os sexos com idade média de 60 anos, foi observada uma associação da autofluorescência cutânea (que estima a presença de AGEs nos tecidos) e da pentosidina plasmática com uma maior velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (standardized  $\beta$  [ $s\beta$ ]= 0,  $e10$  e IC95%= 0,03-0,17; e  $s\beta$ = 0,10 e IC95%= 0,04-0,16, respectivamente) e pressão de pulso central ( $s\beta$ = 0,08 e IC95%= 0,01-0,15; e  $s\beta$ = 0,07 e IC95%= 0,01-0,13, respectivamente), sendo que essas associações foram ainda mais pronunciadas em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2. Segundo os autores, estes resultados reforçaram a hipótese de que o acúmulo de AGEs nos tecidos esteja envolvido no processo de enrijecimento arterial (VAN EUPEN et al., 2016).

Resultados semelhantes foram observados em análises transversais da coorte *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), que incluiu 3.535 participantes de ambos os sexos, com idade média de 67 anos. Nesse estudo, os AGEs medidos pela autofluorescência cutânea foram associados a importantes indicadores de enrijecimento vascular, independentemente da idade e de fatores de risco cardiometabólicos (BIRUKOV et al., 2021).

Em uma pesquisa realizada com 44 indivíduos normotensos e sem diabetes, foi demonstrado que a CML, utilizada como marcador para AGEs circulantes, foi positivamente correlacionada à pressão de pulso ( $r= 0,42$ ;  $p<0,05$ ) e negativamente correlacionada à PA diastólica ( $r = -0,51$ ;  $p<0,01$ ); no entanto, não foi encontrada correlação com a PA sistólica (SOURRIS et al., 2014).

Finalmente, um estudo de coorte com 1.775 participantes demonstrou que o risco de ocorrência de HAS foi maior no grupo de indivíduos pertencentes ao quartil com maior ingestão de AGEs na dieta. A partir dos resultados observados, os autores sugerem que limitar ou reduzir o consumo de AGEs na dieta pode ser uma estratégia para prevenir e controlar a HAS e suas complicações (MIRMIRAN et al., 2018).

Considerando essas evidências, destaca-se a relevância de mais pesquisas epidemiológicas para fundamentar e esclarecer a relação entre a glicação não enzimática de proteínas e o desenvolvimento e agravamento de desfechos cardiometabólicos, especialmente a HAS. Essa abordagem é crucial para prevenir e retardar complicações cardiovasculares (PEPPA; URIBARRI; VLASSARA, 2004).

### 3 JUSTIFICATIVA

Já é reconhecido na literatura que os AGEs estão relacionados à patogênese e progressão de diversas comorbidades, como o diabetes, aterosclerose, DCR, obesidade, dentre outras. No entanto, ainda existem importantes lacunas no conhecimento científico acerca dos efeitos dessas biomoléculas no aumento da PA, uma vez que as investigações sobre o tema são escassas, especialmente aquelas com delineamento longitudinal.

Os poucos estudos desenvolvidos até o momento apontam para uma relação entre maiores concentrações séricas de AGEs e PA elevada, mas, nenhuma causalidade. Portanto, mais evidências prospectivas são necessárias para esclarecer se os AGEs podem estar implicados no desenvolvimento da HAS, ou se estão aumentados em indivíduos com HAS em decorrência das suas complicações como, inflamação, estresse oxidativo, formação de placas, enrijecimento arterial e a disfunção endotelial.

Dessa forma, a presente investigação tem características inovadoras e visa gerar subsídios para uma maior compreensão da influência dos AGEs na gênese e progressão da HAS. Esses resultados contribuirão para direcionar intervenções visando evitar ou reverter as consequências e os impactos dessa doença na qualidade de vida e no bem-estar da população. Além disso, a espectrofluorometria é um método confiável, simples, rápido e econômico para identificação dos AGEs caracterizando-se como um potencial biomarcador.

Além disso, é válido destacar que o ELSA-Brasil é uma coorte com alto rigor metodológico que se propõe investigar associações entre as DCNT e fatores biológicos, comportamentais, sociais, ocupacionais e ambientais, tendo como objetivo fortalecer pesquisas nessa temática e com base nos resultados obtidos contribuir para que a gestão de saúde pública ocorra de forma direcionada e assertiva.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Avaliar a associação entre as concentrações séricas de AGEs fluorescentes e a incidência de HAS entre participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar a distribuição das concentrações séricas dos AGEs fluorescentes e a incidência de HAS segundo variáveis sociodemográficas, comportamentais, de consumo alimentar, antropométricas e clínicas;
- Investigar a associação entre as concentrações séricas de AGEs fluorescentes e a incidência de HAS;
- Analisar se o consumo de alimentos ultraprocessados atua como um modificador de efeito da relação entre as concentrações séricas de AGEs fluorescentes e a incidência de HAS.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 ELSA-Brasil

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte multicêntrico desenvolvido em seis instituições de ensino superior e pesquisa do Brasil (Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal do Espírito Santo, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo, Universidade Federal do Rio Grande do Sul), que tem como principal objetivo acompanhar e compreender a incidência e os fatores de risco das DCNT, com ênfase nas DCV e no diabetes. Foram considerados elegíveis para o estudo servidores públicos ativos e aposentados das referidas instituições, de ambos os sexos, com idade entre 35 e 74 anos. Os critérios de exclusão foram a intenção de sair da instituição em um futuro próximo, mulheres com gravidez atual ou que estiveram grávidas há menos de quatro meses, apresentar grave dificuldade cognitiva ou de comunicação e, se aposentado, residir fora da região metropolitana correspondente.

A coleta de dados da linha de base foi realizada entre 2008 e 2010 com 15.105 participantes, e incluiu entrevistas, aplicação de questionário multidimensional, realização de exames e aferição de medidas clínicas e antropométricas. O seguimento da coorte ocorre mediante o retorno periódico dos participantes aos centros de pesquisa para realização de novos exames e entrevistas a cada três ou quatro anos. Até o momento, além da avaliação da linha de base (Onda 1), foram concluídas as duas primeiras avaliações de seguimento (Onda 2: 2012-2014, n = 14.104; e Onda 3: 2016-2018, n = 12.636). A terceira avaliação de seguimento (Onda 4) encontra-se em fase de coleta de dados. Além disso, são realizadas ligações telefônicas anuais para o monitoramento de desfechos, em que são coletadas informações sobre novos diagnósticos de doenças, óbitos e hospitalizações que ocorreram desde o último contato com a equipe.

Descrição mais detalhada dos aspectos metodológicos do ELSA-Brasil pode ser encontrada em Aquino et al. (2013) e Schmidt et al. (2013).

## 5.2 Desenho e população do estudo

Para realizar o presente estudo, foram utilizados dados da linha de base e da primeira avaliação de seguimento do ELSA-Brasil referentes à subamostra de participantes do centro de pesquisa da Fiocruz.

Do total de 1.784 participantes do centro de pesquisa da Fiocruz que realizaram a avaliação de linha de base, foram incluídos aqueles com informações completas sobre as concentrações séricas de AGEs (n= 1.726). Desse quantitativo, foram excluídos indivíduos com diagnóstico de HAS na linha de base (n= 520), aqueles com dados faltantes nas variáveis do estudo (n= 31), indivíduos com DRC (razão albumina/creatinina urinária  $\geq 30$  mg/g e/ou taxa de filtração glomerular  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (BARRETO et al., 2015) (n= 96), e as perdas de seguimento (n= 61). Desse modo, a amostra final foi constituída por 974 participantes (Figura 1).

## 5.3 Aspectos Éticos

O ELSA-Brasil possui aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep – nº 13065; ANEXO A) e o protocolo desenvolvido no centro de pesquisa do Rio de Janeiro foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz (CEP Fiocruz/IOC - no 343/06; ANEXO B e ANEXO C). Todos os participantes incluídos no estudo receberam informações acerca dos procedimentos e riscos envolvidos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## 5.4 Coleta de Dados

### 5.4.1 Concentrações Séricas de AGEs Fluorescentes

A medição das concentrações séricas de AGEs fluorescentes na linha de base do ELSA-Brasil foi baseada na detecção espectrofluorimétrica (NAKAYAMA et al., 1993). O soro foi diluído 200 vezes com solução salina tamponada com fosfato (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,06 mmol/L, NaCl 155,10 mmol/L e Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O 2,97 mmol/L, pH 7,4) e homogeneizado usando um misturador de vórtice por 10 segundos, medido em um comprimento de onda de emissão de

445 nm e em um comprimento de onda de excitação de 370 nm (SpectraMax M5 ELISA Microplate Reader, Molecular Devices, Acton, MA, United States). Uma solução de BSA (1 mg/mL em 0,1 N NaOH) foi utilizada como referência e sua intensidade de fluorescência foi definida como uma unidade de fluorescência. A quantidade de fluorescência da amostra de soro do participante foi medida em uma concentração de proteína de 1 mg/mL e expressas em unidades arbitrárias após normalização com a preparação nativa de BSA (PEREIRA et al., 2021; RODRIGUES et al., 2018). As concentrações séricas de AGEs, foram classificadas em tercís e posteriormente dicotomizadas sendo categorizadas em baixas (tercil 1) *versus* intermediárias a altas (tercis 2 e 3 agrupados).

#### 5.4.2 Pressão Arterial

Na linha de base e na primeira avaliação de seguimento do ELSA-Brasil, foram realizadas três medidas casuais da PA com intervalo de dois minutos, utilizando-se equipamento oscilométrico validado (Omron, modelo 705CP-Intellisense®, Tóquio, Japão). As aferições foram realizadas pela manhã, com o participante em jejum, em um ambiente silencioso e climatizado (20 °C a 24 °C), no braço esquerdo, após, pelo menos, cinco minutos de repouso. O participante foi colocado na posição sentada, com os pés alinhados e repousados no chão, o braço posicionado na altura do coração e a palma da mão virada para cima (MILL et al., 2013; SCHMIDT et al., 2013). O valor da PA foi obtido através da média das duas últimas medidas. Foram adotados os seguintes critérios para definição de HAS: PA sistólica  $\geq 140$  ou PA diastólica  $\geq 90$  mmHg ou uso de anti-hipertensivos (BARROSO et al., 2021).

O desfecho do presente estudo foram os casos novos de HAS identificados na primeira avaliação de seguimento do ELSA-Brasil (Onda 2).

#### 5.4.3 Covariáveis

Foram usados dados da linha de base do ELSA-Brasil sobre as covariáveis de interesse. Informações sociodemográficas e comportamentais foram coletadas por meio de entrevistas face a face, realizadas por profissionais treinados e certificados, mediante a aplicação de um questionário multidimensional. Para o presente estudo, os dados sociodemográficos utilizados são: idade (contínua, em anos, e categorizada em: 35-44, 45-54, 55-64 e 65-74 anos), sexo

(feminino ou masculino), raça/cor (preta, parda, branca e outras), escolaridade (até ensino médio completo e ensino superior completo/pós-graduação).

Sobre os comportamentos, foram considerados: consumo excessivo de bebidas alcoólicas, avaliado pelo beber pesado episódico (sim ou não), o qual é definido pelo consumo de cinco ou mais doses de bebida alcoólica em um período de duas horas, mais de uma vez por mês (PATRICK; AZAR, 2018); tabagismo (nunca fumou, ex-fumante e fumante); e o nível de atividade física no lazer, obtido por meio da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), o qual é definido pela soma ponderada do tempo de atividade física por semana, em minutos metabólicos (MET-minutos), e classificados em atividades de intensidade fraca, moderada e vigorosa (IPAQ, 2005).

Foram também utilizados dados de consumo alimentar, obtidos através da aplicação do questionário de frequência de consumo alimentar, validado para a amostra do ELSA-Brasil (MOLINA et al., 2013), semiquantitativo, com 114 itens alimentares que visam avaliar o consumo alimentar regular nos últimos doze meses. A composição nutricional foi determinada usando o software Nutrition Data System for Research (NDSR; <http://www.ncc.umn.edu/products/>), da Universidade de Minnesota, e a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, da Universidade Estadual de Campinas (TACO, 2011). Para o presente estudo, considerou-se a ingestão calórica em quilocalorias, macronutrientes em gramas e quilocalorias por dia. Os alimentos foram classificados de acordo com a NOVA (MONTEIRO et al., 2016) e descrição detalhada pode ser obtida em publicação anterior (SIMÕES et al., 2018). O consumo alimentar de cada um dos grupos da NOVA foi classificado em quilocalorias e considerando o percentual de contribuição para as calorias totais.

Em relação aos dados antropométricos, foram utilizados o peso (kg) e a altura (cm), obtidos de acordo com técnica padrão (AQUINO et al., 2012). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso corporal pelo quadrado da altura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), e posteriormente classificado em em baixo peso/eutrofia ( $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), sobrepeso ( $25\text{-}29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), e obesidade ( $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) (WHO, 2000).

Para definição da presença de diabetes *mellitus*, foram utilizados os seguintes critérios: história médica prévia de diabetes *mellitus*, uso de medicamentos antidiabéticos e/ou avaliação clínica (glicemia de jejum  $\geq 126 \text{ mg}/\text{dL}$ , ou glicemia de duas horas após sobrecarga de glicose  $\geq 200 \text{ mg}/\text{dL}$ , ou HbA1C  $\geq 6,5\%$ ) (ADA, 2014).

## 5.5 Análise dos Dados

As características sociodemográficas, comportamentais, de consumo alimentar, antropométricas e clínicas foram apresentadas como medidas de frequência (absoluta e relativa) para variáveis categóricas e média (desvio-padrão) para variáveis contínuas. O teste qui-quadrado de Pearson foi adotado para comparar a incidência de HAS e a distribuição dos valores de AGEs segundo as covariáveis do estudo. Além disso, para comparar a distribuição das médias das variáveis de consumo alimentar segundo as categorias de concentrações séricas de AGEs fluorescente foi realizado o teste t de Student.

A associação entre as concentrações séricas de AGEs e a incidência de HAS foi testada por meio da regressão de Poisson, com variância robusta, bruta e ajustada. Os potenciais fatores de confusão foram definidos a partir da elaboração de um gráfico acíclico direcionado (*Directed Acyclic Graph* - DAG), no programa DAGitty (<https://www.dagitty.net/>). A partir do conjunto de variáveis de ajuste selecionadas, foram construídos quatro modelos: modelo bruto; modelo ajustado 1 - variáveis sociodemográficas; modelo ajustado 2 - variáveis sociodemográficas, comportamentais e de consumo alimentar; e modelo ajustado 3 - variáveis sociodemográficas, comportamentais, de consumo alimentar, antropométricas e clínicas.

Adicionalmente, a presença de interação entre as concentrações séricas de AGEs e o consumo de alimentos ultraprocessados na relação com a incidência de HAS foi investigada mediante a inserção de um termo de interação multiplicativa no modelo final (modelo ajustado 3).

A medida de associação adotada foi o risco relativo (RR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Todas as análises estatísticas foram realizadas no software STATA, versão 14.0, adotando-se nível de significância de 5%.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tópico de resultados e discussão deste trabalho serão apresentados no formato de artigo original, buscando atender aos objetivos propostos.

**Título:** Produtos finais de glicação avançada séricos fluorescentes são positivamente associados à incidência de hipertensão arterial (Coorte ELSA-Brasil)

**Resumo:**

**Introdução:** Produtos finais de glicação avançada séricos (sAGEs) elevados podem favorecer o desenvolvimento de alterações cardiometabólicas, mas investigações sobre a sua relação com a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são escassas, especialmente as longitudinais. Assim, nosso objetivo foi avaliar a associação entre os sAGEs fluorescentes e a incidência de HAS entre os participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Métodos:** Análise longitudinal utilizando dados da linha de base (2008-2010) e do primeiro seguimento (2012-2014) do ELSA-Brasil, incluindo 974 participantes de ambos os sexos, entre 35 e 74 anos. Os sAGEs foram avaliados por espectrofluorometria e categorizados em tercís. A incidência de HAS foi definida por critérios padrão. As associações foram testadas por modelagem de Poisson com variância robusta, e foram estimados os riscos relativos (RR) brutos e ajustados por fatores de confusão. **Resultados:** Ao longo de quatro anos de seguimento, foram identificados 135 (13,9%) casos novos de HAS. Concentrações intermediárias a altas de sAGEs fluorescentes (tercís 2 e 3 combinados) foram associadas à maior incidência de HAS (RR = 1,42, IC95% = 1,01-2,00), em comparação às baixas concentrações (tercil 1), independente de fatores sociodemográficos e comportamentais, consumo alimentar, índice de massa corporal e diabetes *mellitus*. **Conclusão:** Os sAGEs fluorescentes com valores intermediários a altos estão associados ao maior risco de desenvolver HAS ao longo de quatro anos de seguimento. Dessa forma, a quantificação dos sAGEs fluorescentes por espectroscopia pode ser utilizada como um biomarcador de risco para a HAS.

**Palavras-chave:** Produtos finais de glicação avançada. Pressão Arterial. Espectrofluorometria

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), caracterizada pelo aumento sustentado da pressão arterial (CAMPBELL et al., 2019), é considerada o principal fator de risco para doenças cardiovasculares que são importantes causas de morbimortalidade em todo o mundo (KARIO et al., 2024). Globalmente, a HAS atinge mais de 30% da população adulta (GEORGE et al., 2023) e, em 2019, níveis aumentados de pressão arterial sistólica foram responsáveis por 10,8 milhões de mortes, o que corresponde a 19,2% de todas as mortes que ocorreram naquele ano (MURRAY et al., 2020). Mesmo diante de seu impacto significativo para a saúde pública (CURADO et al., 2021), especialmente em países de baixa e média renda (ZHOU et al., 2021), observa-se um progresso lento nas ações de prevenção, controle e tratamento da HAS, o que destaca a crescente necessidade de estudos sobre o tema, incluindo seus determinantes (CAMPBELL et al., 2019; ZHOU et al., 2021).

Por sua vez os produtos finais de glicação avançada (AGEs do inglês *Advanced Glycation End Products*) são um grupo heterogêneo de compostos complexos bioativos, formados a partir da reação entre açúcares ou produtos de peroxidação lipídica com proteínas, lipídeos ou ácidos nucleicos (JOHN; LAMB, 1993). A formação dos AGEs endógenos é lenta, porém, quando sua produção excede a capacidade fisiológica de depuração, ocorre o acúmulo na circulação e nos tecidos, promovendo a inflamação e o estresse oxidativo celular (SIBBERSEN; JOHANNSEN, 2020).

Existe uma ampla gama de AGEs classificados de acordo com suas características químicas, que podem ser identificados por diferentes métodos (TWARDA-CLAPA et al., 2022). Os AGEs classificados como fluorescentes possuem a capacidade de absorver luz ultravioleta quando expostos a comprimentos de onda específicos, o que permite a sua detecção e quantificação em amostras biológicas e consequente utilização como marcadores de acúmulo nos tecidos e de danos oxidativos, além disso, método de detecção dos AGEs séricos (sAGEs) fluorescentes é não invasivo, mais simples e de menor custo, o que favorece a sua utilização em estudos com maiores amostras e aplicação como ferramenta de *screening* na prática clínica (PERRONE et al., 2020). Nesse sentido, os sAGEs fluorescentes vêm sendo investigados em relação à sua associação com diferentes desfechos em saúde, incluindo o diabetes tipo 2 (ALI; RAO, 2020), eventos cardíacos adversos (RAPOSEIRAS-ROUBÍN et al., 2013) e doença hepática gordurosa não alcoólica (PEREIRA et al., 2021).

Estudos demonstram que os AGEs também podem afetar a pressão arterial, pois aumentam a rigidez arterial através da ligação cruzada de proteínas da matriz extracelular, como o colágeno e elastina (ZIEMAN; MELENOVSKY; KASS, 2005; PRASAD; MISHRA, 2017), e pela interação com seu receptor celular (RAGE), promovem disfunção endotelial vascular (ZHANG et al., 2017), inflamação vascular, estresse oxidativo (BANSAL et al., 2013) e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (DHAR et al., 2014). Dessa forma, os AGEs podem atuar não apenas como marcadores, mas potencialmente como mediadores de complicações vasculares crônicas (BAUMANN, 2012).

Entretanto, estudos epidemiológicos sobre a associação entre os sAGEs fluorescentes e a HAS são ainda escassos e inconclusivos (SEMBA et al., 2015; PEKER; BOYRAZ, 2023; ALKHAMI et al., 2023), especialmente aqueles com delineamento prospectivo (HUANG et al., 2022). Nesse sentido, é importante o desenvolvimento de estudos longitudinais investigando sobre o possível papel dos sAGEs no aumento do risco de HAS, pois ainda não se sabe se eles estão apenas aumentados nessa condição ou se há uma relação causal. Assim, o objetivo deste estudo é investigar a associação entre os sAGEs fluorescentes e a incidência de HAS em quatro anos de seguimento dos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

## **METODOLOGIA**

### **Coorte ELSA-Brasil**

Este é um estudo longitudinal com dados do ELSA-Brasil, uma coorte multicêntrica composta por servidores públicos ativos ou aposentados de cinco universidades (Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal do Espírito Santo, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Universidade de São Paulo) e uma instituição de pesquisa (Fiocruz). Na linha de base (Onda 1: 2008-2010), foram incluídos 15.105 participantes, de ambos os sexos, com idade entre 35 e 74 anos. Na primeira avaliação de seguimento (Onda 2: 2012-2014), um total de 14.014 participantes retornaram aos centros de pesquisa para novas entrevistas e exames. A descrição detalhada dos aspectos metodológicos do estudo pode ser encontrada em publicações anteriores (AQUINO et al., 2012; SCHIMIT et al., 2015).

O estudo ELSA-Brasil foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP nº 13065) e nos comitês de ética em pesquisa de cada uma das instituições envolvidas. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## **População de Estudo**

Para o presente estudo, foram usados dados da linha de base e primeiro seguimento referentes à subamostra do ELSA-Brasil do centro de pesquisa da Fiocruz que dispunha de informações sobre as sAGEs (Figura 1). Para este estudo, foram adotados os seguintes critérios de exclusão: a) participantes com HAS na linha de base; b) participantes com dados incompletos nas variáveis de exposição, desfecho e/ou nas covariáveis de interesse; e c) indivíduos com doença renal crônica (razão albumina/creatinina urinária  $\geq 30$  mg/g e/ou taxa de filtração glomerular  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (BARRETO et al., 2015). A amostra final foi constituída por 974 participantes (Figura 1).

## **Variável Exposição: Concentração Sérica de Produtos Finais de Glicação Avançada Fluorescentes**

A medição dos sAGEs fluorescentes obtidas na linha de base do ELSA-Brasil foi baseada na detecção espectrofluorimétrica (NAKAYAMA et al., 1993). O soro foi diluído 200 vezes com solução salina tamponada com fosfato (KH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub> 1,06 mmol/L, NaCl 155,10 mmol/L e Na<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub> ·7H<sub>2</sub> O 2,97 mmol/L, pH 7,4) e homogeneizado usando um misturador de vórtice por 10 segundos, medido em um comprimento de onda de emissão de 445 nm e de excitação em 370 nm (SpectraMax M5 ELISA Microplate Reader, Molecular Devices, Acton, MA, United States). Uma solução de BSA (1 mg/mL em NaOH 0,1 N) foi utilizada como referência e sua intensidade de fluorescência foi definida como uma unidade de fluorescência. A quantidade de fluorescência da amostra de soro do participante foi medida em uma concentração de proteína de 1 mg/mL e expressas em unidades arbitrárias (UA) após normalização com a preparação nativa de BSA (PEREIRA et al., 2021). Os sAGEs foram classificados em tercís, e posteriormente dicotomizados em baixos (tercil 1) *versus* intermediários a altos (tercis 2 e 3 agrupados).

## **Variável Desfecho: Hipertensão Arterial Sistêmica**

Foram realizadas três medidas casuais da PA com intervalo de um minuto, utilizando-se equipamento oscilométrico validado (Omron, modelo HEM 705CPINT®). As aferições foram realizadas pela manhã, em um ambiente silencioso e climatizado (20 °C a 24 °C), no braço esquerdo, após, pelo menos, cinco minutos de repouso, com o participante sentado, pés alinhados e repousados no chão, o braço posicionado na altura do coração e a palma da mão virada para cima (MILL et al., 2013; SCHMIDT et al., 2013). O valor da PA casual foi obtido a partir da média das duas últimas medidas. Para classificação da HAS, considerou-se PA  $\geq$  140/90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos (BARROSO et al., 2021).

## **Covariáveis**

Informações da linha de base sobre as seguintes covariáveis foram consideradas: idade (contínua, em anos, e categorizada em 35-44, 45-54, 55-64 e 65-74 anos); sexo (feminino e masculino); raça/cor autorreferida (preta, parda, branca e outras); escolaridade (até ensino médio completo e ensino superior completo/pós-graduação); atividade física de lazer (fraca, moderada e vigorosa), avaliada por meio do módulo de atividade física no lazer da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ, 2005); tabagismo (nunca fumou, ex-fumante e fumante); e beber pesado episódico (*binge drinking*) (sim ou não), definido como o consumo de cinco ou mais doses de bebida alcoólica em um período de duas horas, mais de uma vez por mês, nos últimos 12 meses (PATRICK; AZAR, 2018).

O consumo alimentar foi avaliado mediante a aplicação de um questionário de frequência de consumo alimentar, validado para a amostra do ELSA-Brasil (MOLINA et al., 2013), semiquantitativo, com 114 itens alimentares, que avaliaram o consumo alimentar regular nos últimos 12 meses. A composição nutricional foi determinada usando o software Nutrition Data System for Research (NDSR; <http://www.ncc.umn.edu/products/>), da Universidade de Minnesota, e a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) (TACO, 2011). Os alimentos foram também classificados de acordo com a NOVA (MONTEIRO et al., 2016) e descrição detalhada pode ser obtida em

publicação anterior (SIMÕES et al., 2018). O consumo alimentar de cada um dos grupos da NOVA foi avaliado em quilocalorias e como percentual de contribuição para as calorias totais.

Em relação aos dados antropométricos, foram utilizados o peso (kg) e a altura (cm), obtidos de acordo com técnica padrão (AQUINO et al., 2012; SCHMIDT et al., 2013). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso corporal pelo quadrado da altura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), e posteriormente classificado em baixo peso/eutrofia ( $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), sobrepeso (25-29.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), e obesidade ( $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) (WHO, 2000).

Para definição da presença de diabetes *mellitus*, foram utilizados os seguintes critérios: história médica prévia de diabetes *mellitus*, uso de medicamentos antidiabéticos e/ou classificação pela avaliação clínica (glicemia de jejum  $\geq 126 \text{ mg}/\text{dL}$ , ou glicemia de duas horas após sobrecarga de glicose  $\geq 200 \text{ mg}/\text{dL}$ , ou HbA1C  $\geq 6,5\%$ ) (ADA, 2014).

## **Análise Estatística**

As características sociodemográficas, comportamentais, antropométricas, clínicas e de consumo alimentar foram apresentadas como medidas de frequência (absoluta e relativa) para variáveis categóricas e média (desvio-padrão) para variáveis contínuas. O teste qui-quadrado de Pearson foi adotado para comparar a incidência de HAS e a distribuição dos valores de sAGEs segundo as covariáveis do estudo. Para comparar a distribuição das variáveis de consumo alimentar segundo as categorias de sAGES, foi empregado o teste t de Student.

A associação entre sAGEs e a incidência de HAS foi testada por meio da regressão de Poisson, com variância robusta, bruta e ajustada. Os potenciais fatores de confusão foram definidos a partir da elaboração de um gráfico acíclico direcionado (*Directed Acyclic Graph* - DAG) no programa DAGitty (<https://www.dagitty.net/>) (Figura 2). A partir do conjunto de variáveis de ajuste selecionadas, foram construídos quatro modelos: modelo bruto; modelo ajustado 1 - variáveis sociodemográficas; modelo ajustado 2 - variáveis sociodemográficas, comportamentais e de consumo alimentar; e modelo ajustado 3 - variáveis sociodemográficas, comportamentais, de consumo alimentar, antropométricas e clínicas.

Adicionalmente, a presença de interação entre sAGEs e o consumo de alimentos ultraprocessados na relação com a incidência de HAS foi investigada mediante a inserção de um termo de interação multiplicativa no modelo final (modelo ajustado 3). A medida de

associação adotada foi o risco relativo (RR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Todas as análises estatísticas foram realizadas no software STATA, versão 14.0, adotando-se nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Um total de 641 participantes foram classificados com sAGEs fluorescentes intermediários a altos na linha de base do ELSA-Brasil e, ao longo de quatro anos de seguimento, foram identificados 135 (13,9%) casos novos de HAS. A população de estudo foi composta, em sua maioria, por participantes com idade entre 45 e 54 anos, do sexo feminino, que se autodeclararam como brancos, com ensino superior completo/pós-graduação, com nível de atividade física de lazer fraco, não fumantes e sem consumo pesado episódico de álcool. A prevalência de diabetes *mellitus* foi de 8% e 41,9% e 16,7% da amostra foram classificados com sobrepeso e obesidade respectivamente. A incidência de HAS, por sua vez, foi significativamente maior nos participantes mais idosos, do sexo masculino, e com obesidade e diabetes *mellitus*. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre sAGEs fluorescentes segundo as características sociodemográficas, comportamentais, antropométricas e clínicas analisadas (Tabela 1).

O consumo de alimentos ultraprocessados foi significativamente maior nos participantes com baixos sAGEs fluorescentes, tanto quando avaliado em kcal quanto em % da ingestão calórica total. Por sua vez, o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados foi maior nos participantes com sAGEs fluorescentes de intermediários a altos, considerando o % de contribuição para as calorias totais (Tabela 2).

No modelo de regressão ajustado por potenciais fatores de confusão, possuir sAGEs fluorescentes de intermediários a altos foram associados a um aumento de 42% no risco de HAS, em comparação com baixos sAGEs (RR = 1,42, IC95% = 1,01-2,00) (Tabela 3).

A análise de interação não revelou diferenças na associação entre sAGEs fluorescentes e a incidência de HAS segundo o consumo de alimentos ultraprocessados, tanto em kcal ( $p$  para interação = 0,698), quanto em % de contribuição para as calorias totais ( $p$  para interação = 0,910).

## DISCUSSÃO

A partir de dados de servidores públicos brasileiros participantes de um grande estudo de coorte, nossos resultados revelaram que sAGEs fluorescentes intermediários a altos estão associados à maior incidência de HAS após quatro anos de seguimento, mesmo após ajustes por um amplo conjunto de potenciais confundidores incluindo fatores demográficos e comportamentais, consumo alimentar, índice de massa corporal e diabetes *mellitus*.

Embora os estudos epidemiológicos sobre o tema sejam escassos na literatura, especialmente longitudinais, nossos achados concordam com os de outros autores. Em um estudo de coorte com mediana de acompanhamento de 4,4 anos, a incidência de HAS foi significativamente maior em participantes do quintil superior de sAGEs comparados àqueles que se encontravam nos demais quintis agrupados (Q5= 61,5% vs. Q1-Q4 = 28,3%,  $p=0,02$ ). De modo interessante, esse resultado foi observado em participantes que apresentaram excreção urinária de NaCl  $\leq 6$ g em 24 horas, mas, não nos que apresentaram excreção  $>6$ g. Após ajustes por potenciais confundidores, observou-se que o risco de desenvolvimento de HAS foi maior nos participantes do quintil superior de AGEs do que nos participantes dos quintis 1-4 (HR = 3,73; IC95% = 1,17-11,9) (HUANG et al., 2022). Por sua vez, em um estudo caso-controle, que comparou 88 casos com HAS resistente com o mesmo número de controles com HAS controlada, os níveis de AGEs medidos pelo método de autofluorescência cutânea foram significativamente mais elevados no primeiro grupo [2,1 (1,9-2,2) vs. 2,8 (2,5-3,2) UA;  $p<0,001$ ] (PEKER; BOYRAZ, 2023). Outro estudo, de delineamento transversal, com indivíduos hospitalizados por diabetes *mellitus* não controlado ou com complicações, observou maiores níveis de AGEs autofluorescentes cutâneos nos participantes que apresentavam HAS comparados aos normotensos ( $2,7 \pm 0,6$  vs  $2,6 \pm 0,6$  UA;  $p = 0,016$ ) (ALKHAMI et al., 2023). Finalmente, um estudo também transversal realizado com idosos identificou maiores chances de HAS entre participantes do tercil mais alto (OR = 1,32, IC95% = 1,06-1,60) e intermediário (OR = 1,27, IC95% = 1,05-1,53) de carboximetil-lisina (CML) em comparação com o tercil mais baixo, após ajuste por fatores de confusão. A CML é um dos AGEs mais abundantes no organismo e pertence ao grupo dos AGEs não fluorescentes (SEMBA et al., 2015).

Até o momento, o mecanismo mais estudado sobre o potencial papel dos AGEs no desenvolvimento de doenças cardiometabólicas está relacionado à ativação da via AGE-RAGE, em que os AGEs se ligam ao RAGE e promovem uma cascata de sinalização celular, levando

à ativação permanente do fator de transcrição NF-KB. Como consequência, há um aumento na secreção de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, o recrutamento de células inflamatórias (CHUAH et al., 2013). O acúmulo de AGEs no organismo promove, ainda, rigidez arterial, através da ligação cruzada de colágeno no meio vascular (PRASAD; MISHRA, 2017) e induzem o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio que interagem com o óxido nítrico, levando à eliminação ou redução da sua biodisponibilidade (BUCALA et al., 1991). Sabe-se que o óxido nítrico exerce um papel crítico no desenvolvimento da HAS, visto que, a sua bioatividade prejudicada leva à diminuição da vasodilatação dependente do endotélio, inflamação, estresse oxidativo, ativação crônica do sistema nervoso simpático, desregulação do sistema renina-angiotensina, disfunção endotelial e rigidez arterial (HERMANN; FLAMMER; LUSCHER, 2006; WO et al., 2020). Além disso, um estudo transversal realizado com indivíduos com diagnóstico recente de HAS, ainda não tratada, e sem diabetes *mellitus*, observou que aqueles com baixas concentrações de receptor solúvel de AGE (sRAGE), que é uma variante de *splicing* do RAGE, apresentavam maior pressão arterial sistólica de 24 horas ( $140 \pm 8$  vs.  $134 \pm 7$  mmHg,  $p < 0,001$ ) e maior velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral ( $8,3 \pm 1,5$  vs.  $7,8 \pm 1,1$  m s<sup>-1</sup>,  $p = 0,003$ ), sugerindo que o sRAGE também esteja envolvido na proteção contra dano vascular hipertensivo (DIMITRIADIS et al., 2013).

Outro mecanismo proposto pelo estudo de Huang et al. (2022) para explicar a possível influência dos AGEs no aumento dos níveis pressóricos seria que o acúmulo de sAGEs estaria associado ao aumento da reabsorção de sódio nos túbulos renais, levando à elevação da pressão arterial, mesmo em indivíduos que apresentam baixa ingestão de sódio pela dieta. Essas conclusões corroboram com os resultados de um estudo experimental com animais realizado por Chang et al. (2007), que havia demonstrado que os AGEs estimulavam a captação de sódio nas células do ducto cortical renal em camundongos, via indução de aumento da expressão de canais de sódio.

Em nosso estudo, um resultado não esperado foi o maior consumo de alimentos ultraprocessados em participantes com baixos sAGEs. Além disso, não observamos interação entre o consumo desses alimentos e os sAGEs em relação à incidência de HAS. Os alimentos ultraprocessados caracterizam-se por apresentar altos níveis de AGEs dietéticos (dAGEs), devido ao alto conteúdo de carboidratos e proteínas e ao processamento industrial ou domiciliar com calor seco em altas temperaturas que leva à reação de Maillard (RAVICHANDRAN et al., 2019). Alimentos com alto grau de processamento, como as batatas fritas, biscoitos, cereais,

bolos, e produtos lácteos, estão entre as principais fontes de dAGEs (PIPERI, 2017; CORDOVA et al., 2020).

Atualmente, sabe-se que os dAGEs são biodisponíveis e absorvidos e que parte deles é excretada, porém, o destino metabólico da maioria dos dAGEs ainda é desconhecido (LUÉVANO-CONTRERAS et al., 2017). Uma análise transversal realizada com os dados do estudo *Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM)* observou que uma maior ingestão de CML, N $\epsilon$ -carboxietil-lisina (CEL) e N $\delta$ -(5-hidro-5-metil-4-imidazol-2-il)-ornitina (MG-H1), frequentemente usados como biomarcadores do processo de glicação, foi significativamente associada a concentrações mais elevadas de seus correspondentes séricos ( $\beta_{\text{CML}} = 0,253$ , IC 95% = 0,086 - 0,415;  $\beta_{\text{CEL}} = 0,194$ , IC 95% = 0,040 - 0,339; e  $\beta_{\text{MG-H1}} = 0,223$ , IC 95% = 0,069 - 0,373) após ajustes para idade, sexo, glicemia, perímetro da cintura, função renal, ingestão calórica, tabagismo, atividade física, ingestão de álcool, lipoproteína de baixa densidade e marcadores de estresse oxidativo (SCHEIJEN et al., 2018). Entretanto, conforme apontado, os mecanismos específicos de absorção dos dAGEs ainda não estão totalmente elucidados e, até o momento, alguns estudos sugerem que apenas 10% dos dAGEs sejam absorvidos pela circulação sanguínea (KOSCHINSKY, et al., 1997; HE et al., 2001). Uma revisão recente sugere que o processamento térmico pode levar a desnaturação das proteínas nos alimentos, reduzindo a sensibilidade dos AGEs com alto peso molecular à degradação das enzimas gastrointestinais, o que leva a redução da absorção dos AGEs pelas células intestinais (NIE et al., 2022). Estes fatores podem explicar, ao menos em parte, nossos resultados.

Além disso, em nosso estudo, quantificamos os sAGEs fluorescentes e embora a pentosidina (AGE fluorescente) já tenha sido quantificada em diversos alimentos (HENLE; SCHWARZENBOLZ; KLOSTERMEYER, 1997), a quantificação da CML (AGE não fluorescente) vem sendo mais frequentemente adotada para investigação da relação entre os dAGEs e seu correspondente sérico (SCHEIJEN et al., 2018; CHAO et al., 2010).

Em nosso estudo, a associação entre sAGEs e incidência de HAS foi fortalecida e tornou-se estatisticamente significativa apenas no modelo final ajustado, e análises adicionais revelaram que a variável responsável por esse efeito foi o IMC. Esse fato se justifica porque, em nossa população de estudo, o IMC se associou de forma direta com a incidência de HAS, mas a sua associação com as sAGEs, embora não significativa, tendeu a ser inversa. Desse modo, o IMC parece atuar com um confundidor negativo da relação entre sAGEs e HAS, e a remoção desse efeito confundidor, por meio do ajuste do modelo, tende a aumentar a magnitude

da medida de associação (SZKLO; NIETO, 2014). Em linha com nossos achados, um dos primeiros estudos a demonstrar que o excesso de peso tende a se associar a menores sAGEs foi o de Sebeková et al. (2009), em seu estudo os sAGEs fluorescentes eram significativamente mais baixos nas crianças e adolescentes com obesidade quando comparados aquelas com peso normal ( $223 \pm 37$  (UA) vs.  $318 \pm 64$ ,  $p < 0.01$ ). Rezaei et al. (2022) também demonstraram que participantes com diabetes *mellitus* tipo 2 com peso normal apresentaram maiores sAGEs comparados aos seus pares com sobrepeso e obesidade ( $77,79 \pm 11,89$  vs  $75,78 \pm 12,45$  vs  $72,36 \pm 13,22$ ;  $p=0,016$ ). Ainda, as concentrações séricas de CML foram inversamente associadas ao perímetro da cintura ( $\beta = -0.357$ , IC 95% =  $-0.414 - -0.301$ ) e ao IMC ( $\beta = -0.279$ , CI 95% =  $-0.332 - -0.226$ ] em um estudo com 293 participantes com diabetes *mellitus* tipo 2, sugerindo que baixos níveis séricos de CML em indivíduos com obesidade pode ser usado como um marcador de acúmulo/sequestro de CML pelo tecido adiposo e, dessa forma, contribuir para processos pró-inflamatórios característicos da obesidade (GAENS et al., 2015).

Este estudo apresenta como forças o uso de dados coletados com alto rigor metodológico e o delineamento longitudinal. Além disso, até onde foi possível constatar, existem poucos estudos na literatura analisando a associação dos AGEs séricos com a incidência de HAS, sendo este o primeiro a explorar o possível papel modificador de efeito do consumo de alimentos ultraprocessados nessa relação. Dentre as limitações, destacamos que, devido à complexa heterogeneidade molecular e estrutural dos AGEs, ainda não existe um método padrão-ouro para quantificação das suas concentrações séricas nem mesmo uma unidade de medida padrão reconhecida internacionalmente (PERRONE et al., 2020), o que dificulta a comparação dos nossos resultados com os de outros estudos. Além disso, o método de quantificação de AGEs utilizado no presente estudo não é capaz de detectar os AGEs não fluorescentes e pode sofrer influência de fluóforos não AGEs. No entanto, trata-se de um método simples, rápido e de menor custo o que favorece a sua aplicação na prática clínica e em estudos com grandes amostras. Assim sendo, destacamos a relevância deste estudo ao observar associação entre as sAGEs fluorescentes e a incidência de HAS, a qual pode se apresentar ainda mais forte ao se utilizarem métodos capazes de medir um conjunto mais amplo de moléculas, incluindo os AGEs não fluorescentes.

Em conclusão, este estudo demonstrou que os sAGEs fluorescentes são positivamente associados ao risco de desenvolver HAS entre servidores públicos brasileiros ao longo de quatro anos de seguimento. Esses achados sugerem que os sAGEs fluorescentes podem ser usados como um marcador de risco para a HAS, viabilizando o planejamento de intervenções precoces

para a redução da morbimortalidade por doenças cardiovasculares. Mais estudos são necessários para uma maior compreensão da relação entre as concentrações séricas dos AGEs e a HAS, incluindo a avaliação dos sAGEs não fluorescentes e o possível papel dos dAGEs nesta relação.

## REFERÊNCIAS

- ALKHAMI, F. et al. Comment on Peker, T.; Boyraz, B. The Relationship between Resistant Hypertension and Advanced Glycation End-Product Levels Measured Using the Skin Autofluorescence Method: A Case–Control Study. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 6606. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 24, p. 7562, 2023.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes — 2014. **Diabetes care**, v. 37, n. Supplement\_1, p. S14-S80, 2014.
- AQUINO, E. M. L. et al. Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): objectives and design. **American journal of epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315-324, 2012.
- BANSAL, S. et al. A study on serum advanced glycation end products and its association with oxidative stress and paraoxonase activity in type 2 diabetic patients with vascular complications. **Clinical Biochemistry**, v. 46, n. 1-2, p. 109-114, 2013.
- BARRETO, Sandhi M. et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **J epidemiol community health**, 2015.
- BARROSO, W. K. S. et al. Brazilian guidelines of hypertension–2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.
- BASTA, G; SCHMIDT, A. M.; DE CATERINA, R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. **Cardiovascular research**, v. 63, n. 4, p. 582-592, 2004.
- BAUMANN, M. Role of advanced glycation end products in hypertension and cardiovascular risk: human studies. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 6, n. 6, p. 427-435, 2012.
- CAMPBELL, N. R. C. et al. São Paulo call to action for the prevention and control of high blood pressure: 2020. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 21, n. 12, p. 1744-1752, 2019.
- CHANG, C. et al. Enhancement of epithelial sodium channel expression in renal cortical collecting ducts cells by advanced glycation end products. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 22, n. 3, p. 722-731, 2007.

- CHAO, P. et al. Association of dietary AGEs with circulating AGEs, glycated LDL, IL-1 $\alpha$  and MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. **European journal of nutrition**, v. 49, p. 429-434, 2010.
- CHOU, P-S. et al. Effect of advanced glycation end products on the progression of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 72, n. 1, p. 191-197, 2019.
- CHUAH, Y. K. et al. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. **International journal of inflammation**, v. 2013, 2013.
- CURADO, D. S. P. et al. Direct cost of systemic arterial hypertension and its complications in the circulatory system from the perspective of the Brazilian public health system in 2019. **PloS one**, v. 16, n. 6, p. e0253063, 2021.
- CORDOVA, R. et al. Dietary intake of advanced glycation end products (AGEs) and changes in body weight in European adults. **European journal of nutrition**, v. 59, p. 2893-2904, 2020.
- DHAR, I. et al. Methylglyoxal, a reactive glucose metabolite, increases renin angiotensin aldosterone and blood pressure in male Sprague-Dawley rats. **American journal of hypertension**, v. 27, n. 3, p. 308-316, 2014.
- DIMITRIADIS, K. et al. Soluble receptor for advanced glycation end-product levels are related to albuminuria and arterial stiffness in essential hypertension. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 23, n. 4, p. 382-388, 2013.
- GAENS, K. H. J. et al. Protein-bound plasma N $\epsilon$ -(carboxymethyl) lysine is inversely associated with central obesity and inflammation and significantly explain a part of the central obesity-related increase in inflammation: The Hoorn and CODAM studies. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 35, n. 12, p. 2707-2713, 2015.
- GEORGE A, M. et al. Carga Global de Doenças e Riscos Cardiovasculares, 1990-2022. 2023.
- HE, C. et al. Presence of diabetic complications in type 1 diabetic patients correlates with low expression of mononuclear cell AGE-receptor-1 and elevated serum AGE. **Molecular medicine**, v. 7, p. 159-168, 2001.
- HENLE, T.; SCHWARZENBOLZ, U.; KLOSTERMEYER, H. Detection and quantification of pentosidine in foods. **Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und-Forschung A**, v. 204, p. 95-98, 1997.
- HERMANN, M.; FLAMMER, A.; LÜSCHER, T. F. Nitric oxide in hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 8, p. 17-29, 2006.
- HUANG, Q. et al. Clinic and ambulatory blood pressure in relation to the interaction between plasma advanced glycation end products and sodium dietary intake and renal handling. **Hypertension Research**, v. 45, n. 4, p. 665-674, 2022.
- IPAQ, R. C. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. [http://www. ipaq. ki. se/scoring. pdf](http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf), 2005.
- JOHN, W. G.; LAMB, E. J. The Maillard or browning reaction in diabetes. **Eye**, v. 7, n. 2, p. 230-237, 1993.

- KOSCHINSKY, T. et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 12, p. 6474-6479, 1997.
- LUÉVANO-CONTRERAS, C. et al. Dietary advanced glycation end products and cardiometabolic risk. **Current diabetes reports**, v. 17, p. 1-11, 2017.
- MONTEIRO, C. A. et al. NOVA. The star shines bright. **World Nutrition**, v. 7, n. 1-3, p. 28-38, 2016.
- MILL, J. G. et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. **Revista de saude publica**, v. 47, p. 54-62, 2013.
- MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 223-237, 2020.
- MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1223-1249, 2020.
- NIE, C. et al. Advanced glycation end products in food and their effects on intestinal tract. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 11, p. 3103-3115, 2022.
- PAL, R.; BHADADA, S. K. AGEs accumulation with vascular complications, glycemic control and metabolic syndrome: A narrative review. **Bone**, p. 116884, 2023.
- PATRICK, M. E.; AZAR, B. High-intensity drinking. **Alcohol research: current reviews**, v. 39, n. 1, p. 49, 2018.
- PRASAD, K.; MISHRA, M. Do advanced glycation end products and its receptor play a role in pathophysiology of hypertension?. **International Journal of Angiology**, v. 26, n. 01, p. 001-011, 2017.
- PEKER, T.; BOYRAZ, B. The Relationship between Resistant Hypertension and Advanced Glycation End-Product Levels Measured Using the Skin Autofluorescence Method: A Case–Control Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 20, p. 6606, 2023.
- PEREIRA, E. N. G. S. et al. Advanced glycation end product: A potential biomarker for risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease in ELSA-Brasil study. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 29, p. 4913, 2021.
- PERRONE, A. et al. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, 2020.
- PIPERI, C. Dietary advanced glycation end-products: molecular mechanisms and preventive tools. **Current nutrition reports**, v. 6, p. 1-8, 2017.
- RABBANI, N.; THORNALLEY, P. J. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. **Kidney international**, v. 93, n. 4, p. 803-813, 2018.
- RAPOSEIRAS-ROUBÍN, S. et al. Fluorescent advanced glycation end products and their soluble receptor: the birth of new plasmatic biomarkers for risk stratification of acute coronary syndrome. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e74302, 2013.

RAVICHANDRAN, G. et al. Food advanced glycation end products as potential endocrine disruptors: An emerging threat to contemporary and future generation. **Environment international**, v. 123, p. 486-500, 2019.

REZAEI, M. et al. The association between advanced glycation end products (AGEs) and ABC (hemoglobin A1C, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol) control parameters among patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2022.

RUIZ, H. H.; RAMASAMY, R.; SCHMIDT, A. M. Advanced glycation end products: building on the concept of the “common soil” in metabolic disease. **Endocrinology**, v. 161, n. 1, p. bqz006, 2020.

ŠEBEKOVÁ, K. et al. Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 4, n. 2, p. 112-118, 2009.

SEMBA, R. D. et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with arterial stiffness in older adults. **Journal of hypertension**, v. 33, n. 4, p. 797-803, 2015.

SCHEIJEN, J. L. J. M. et al. Dietary intake of advanced glycation endproducts is associated with higher levels of advanced glycation endproducts in plasma and urine: the CODAM study. **Clinical nutrition**, v. 37, n. 3, p. 919-925, 2018.

SCHMIDT, M. I. et al. Cohort profile: longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **International journal of epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 68-75, 2015.

SEMBA, R. D. et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with arterial stiffness in older adults. **Journal of hypertension**, v. 33, n. 4, p. 797-803, 2015.

SIBBERSEN, C.; JOHANNSEN, M. Dicarbonyl derived post-translational modifications: chemistry bridging biology and aging-related disease. **Essays in Biochemistry**, v. 64, n. 1, p. 97-110, 2020.

SIMÕES, B. S. et al. Consumption of ultra-processed foods and socioeconomic position: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. **Cadernos de saude publica**, v. 34, p. e00019717, 2018.

SZKLO, M.; NIETO, F. J. **Epidemiology: beyond the basics**. Jones & Bartlett Publishers, 2014.

TACO. Tabela brasileira de composição de alimentos. NEPA-UNICAMP. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: NEPA-UNICAMP. 2011. 161p.

WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000.

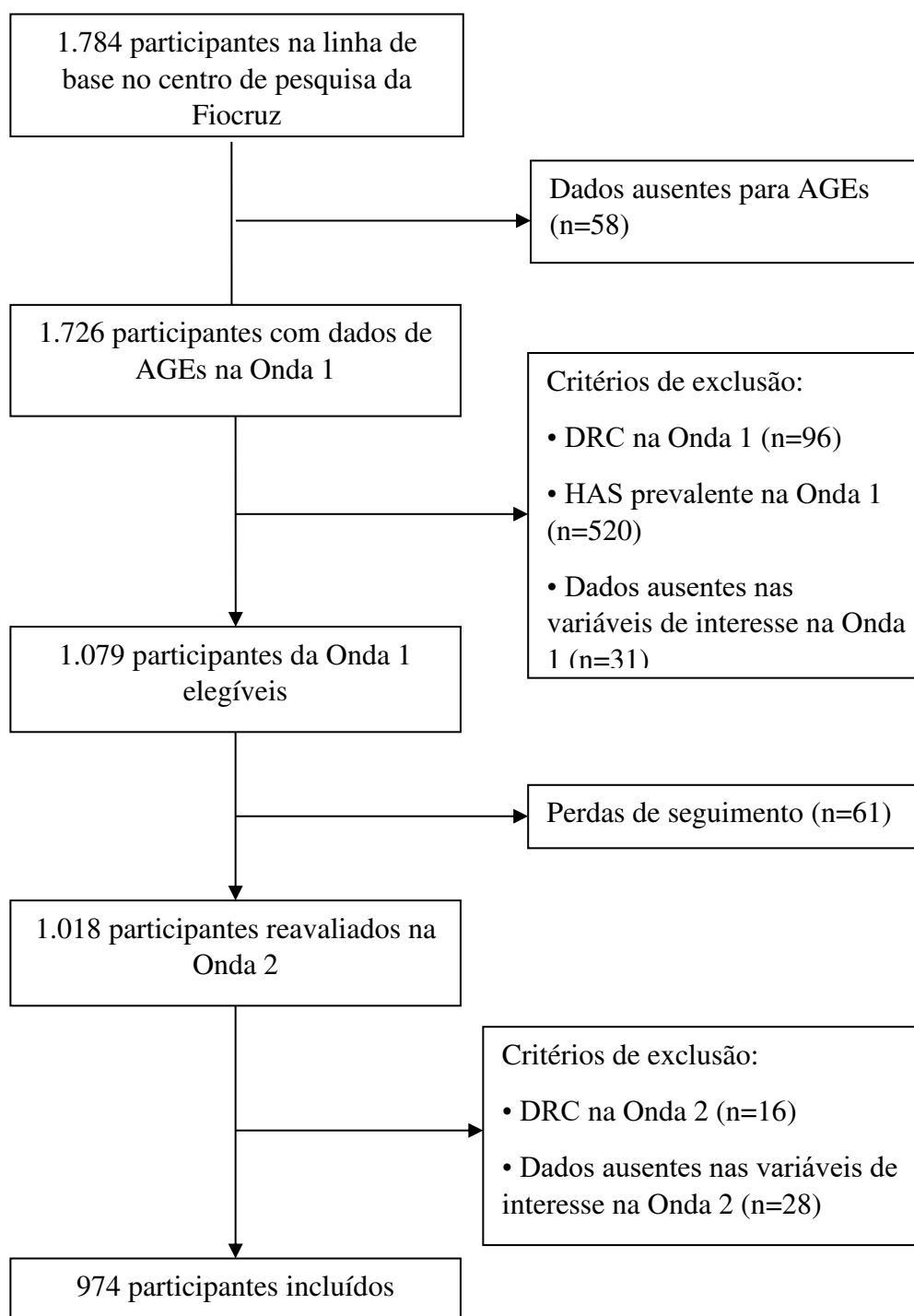
WU, Y. et al. Oxidative stress, GTPCH1, and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in hypertension. **Antioxidants & redox signaling**, v. 34, n. 9, p. 750-764, 2021.

XIE, X. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 435-443, 2016.

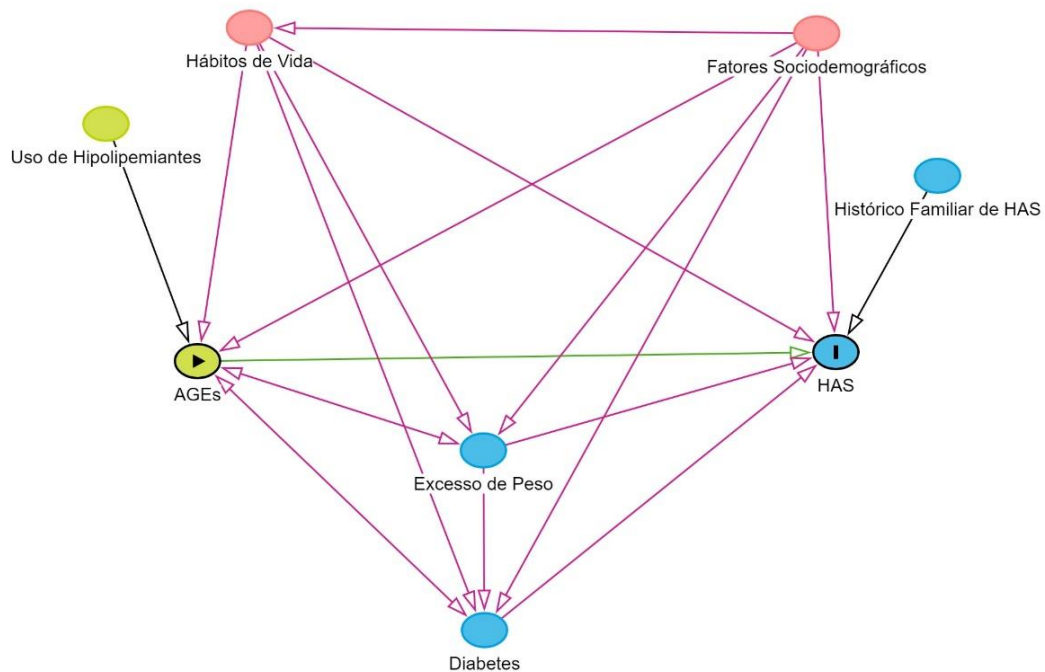
ZHOU, B. et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, n. 11, p. 785-802, 2021.

ZIEMAN, S. J.; MELENOVSKY, V.; KASS, D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 25, n. 5, p. 932-943, 2005.

## ILUSTRAÇÕES



**Figura 1.** Fluxograma de inclusão dos participantes.



**Figura 2.** Diagrama acíclico dirigido (DAG). Fatores sociodemográficos (idade, sexo, raça/cor e renda); Hábitos de vida (atividade física, consumo de bebidas alcólicas, tabagismo, consumo de alimentos ultraprocessados). AGEs – Produtos finais de glicação avançada. HAS – Hipertensão arterial sistêmica. DM – Diabetes *Mellitus*.

**Tabela 1.** Caracterização da amostra, distribuição das concentrações séricas dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) e incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) segundo as covariáveis do estudo. ELSA-Brasil, 2008-2010 e 2012-2014 (n = 974).

Variáveis	N (%)	Concentrações Séricas de AGEs		Incidência de HAS (n=135)
		Baixas (0,55-0,80 UA, n = 333)	Intermediárias a altas (0,81-1,63 UA, n = 641)	
<u>Faixa etária</u>				
35 a 44 anos	377 (38,7)	136 (36,1)	241 (63,9)	<b>35 (9,3)***</b>
45 a 54 anos	445 (45,7)	138 (31,1)	307 (68,9)	73 (16,4)
55 a 64 anos	141 (14,5)	54 (38,3)	87 (61,7)	24 (17,0)
65 a 74 anos	11 (1,1)	5 (45,5)	6 (54,5)	3 (27,3)
<u>Sexo</u>				
Masculino	428 (43,9)	149 (34,8)	279 (65,2)	<b>77 (17,9)***</b>
Feminino	546 (54,1)	184 (33,7)	362 (66,3)	58 (10,6)
<u>Raça/Cor</u>				
Preta	93 (9,6)	27 (29,1)	66 (70,9)	17 (18,3)
Parda	285 (29,3)	98 (34,4)	187 (65,6)	45 (15,8)
Branca	566 (58,1)	196 (34,6)	370 (65,4)	71 (12,5)
Outras	30 (3,08)	12 (40,0)	18 (60,0)	2 (6,7)
<u>Escolaridade</u>				
Até ensino médio completo	228 (23,4)	71 (21,3)	262 (78,7)	40 (17,6)
Superior completo/pós-graduação	746 (76,6)	157 (24,5)	484 (75,5)	95 (12,7)
<u>Atividade física de lazer</u>				
Fraca	714 (73,3)	244 (34,2)	470 (65,8)	96 (13,5)
Moderada	142 (14,6)	52 (36,6)	90 (63,4)	24 (16,9)
Vigorosa	118 (12,1)	37 (31,4)	81 (68,6)	15 (12,7)
<u>Tabagismo</u>				
Nunca fumou	603 (61,9)	207 (34,3)	396 (65,7)	79 (13,1)
Ex-fumante	257 (26,4)	87 (33,8)	170 (66,2)	41 (15,9)
Fumante	114 (11,7)	39 (34,2)	75 (65,8)	15 (13,2)

<u>Beber Pesado Episódico</u>				
Não	821 (84,3)	285 (34,7)	536 (65,3)	124 (13,6)
Sim	153 (15,7)	48 (31,4)	105 (68,6)	11 (18,0)
<u>Classificação do IMC</u>				
Eutrofia	403 (41,4)	130 (32,3)	273 (67,7)	<b>38 (9,4)***</b>
Sobrepeso	408 (41,9)	147 (36,1)	261 (63,9)	59 (14,5)
Obesidade	163 (16,7)	56 (34,4)	107 (65,6)	38 (23,3)
<u>Diabetes <i>mellitus</i></u>				
Não	896 (92,0)	303 (33,8)	593 (66,2)	116 (12,9)
Sim	78 (8,0)	30 (38,5)	48 (61,5)	<b>19 (24,4)***</b>

Dados expressos como n (%). \*Valores de p, de acordo com o teste Qui-Quadrado de Pearson. IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica. AGEs: produtos finais de glicação avançada. UA: Unidades Arbitrárias. \*\*\* $p < 0,001$

**Tabela 2.** Consumo alimentar segundo as concentrações séricas dos produtos finais de glicação avançada (AGEs). ELSA-Brasil, 2008-2010 e 2012-2014 (n = 974).

Variáveis	Concentrações Séricas de AGEs		Valor $p^*$
	Baixas	Intermediárias a altas	
	(0,55-0,80 UA, n = 333)	(0,81-1,63 UA, n = 641)	
	Média (DP)	Média (DP)	
Ingestão Calórica (Kcal/d)	2746,2 (1044,73)	2681,1 (989,6)	0,339
Lipídeos (g/d)	96,3 (40,6)	93,5 (38,3)	0,288
Carboidratos (g/d)	320,6 (134,9)	314,2 (126,8)	0,462
Proteínas (g/d)	144,3 (59,8)	140,3 (56,2)	0,305
In Natura/Minimamente Processado (Kcal/d)	1670,5 (698,2)	1664,1 (671,8)	0,888
Processados (Kcal/d)	331,2 (217,1)	327,9 (231,8)	0,835
Ultraprocessados (Kcal/d)	748,0 (377,5)	692,7 (390,7)	<b>0,034</b>
In Natura/Minimamente Processado (% DEI)	60,8 (9,9)	62,2 (10,8)	<b>0,046</b>
Processados (% DEI)	12,1 (6,7)	12,2 (6,8)	0,707
Ultraprocessados (% DEI)	27,4 (9,1)	25,8 (9,7)	<b>0,013</b>

Dados expressos como média (DP: desvio-padrão). \*Valores de p, de acordo com o teste t de Student. AGEs: produtos finais de glicação avançada. DEI: *daily energy intake*. UA: Unidades Arbitrárias

**Tabela 3.** Associação entre as concentrações séricas de AGEs (intermediárias a altas vs. baixas) e incidência de HAS. ELSA-Brasil, 2008-2010 e 2012-2014 (n = 974).

Modelos	Concentrações Séricas de AGEs	
	Baixas (0,55-0,80 UA)	Intermediárias a altas (0,81-1,63 UA)
	RR(IC95%)	RR(IC95%)
Modelo Bruto	1 (Ref.)	1,38 (0,97 - 1,96)
Modelo Ajustado 1 (idade, sexo, raça/cor, escolaridade)	1 (Ref.)	1,38 (0,97 - 1,95)
Modelo Ajustado 2 (modelo 1 + atividade física, beber pesado episódico, tabagismo, consumo de alimentos ultraprocessados)	1 (Ref.)	1,38 (0,97 - 1,96)
Modelo Ajustado 3 (modelo 2 + IMC e diabetes <i>mellitus</i> )	1 (Ref.)	<b>1,42 (1,01 - 2,00)</b>

Dados expressos por meio do risco relativo (95%CI) obtidos pela regressão de Poisson, com variância robusta. IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica. AGEs: produtos finais de glicação avançada. RR: risco relativo. IC95%: intervalo de confiança. UA: Unidades Arbitrárias

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho apontam que, as concentrações séricas de AGEs fluorescentes com valores intermediários a altos estão associados ao maior risco de desenvolver HAS entre servidores públicos brasileiros ao longo de quatro anos de seguimento, mesmo após ajustes por um amplo conjunto de potenciais confundidores.

Esses achados sugerem que as concentrações séricas de AGEs fluorescentes podem ser utilizadas como um potencial biomarcador plasmático de risco para HAS, viável de ser implementado na prática clínica por ser um método simples e de baixo custo possibilitando o planejamento de intervenções terapêuticas precoces para redução da morbimortalidade cardiovascular.

Considerando que os AGEs desempenham um papel fundamental na patogênese da HAS e suas complicações, estudos adicionais explorando inibidores de AGEs e moléculas que possam atuar no bloqueio da via AGE-RAGE podem contribuir para novos tratamentos com maior efetividade. Além disso, mais estudos são necessários para uma maior compreensão da relação entre as concentrações séricas dos AGEs e a HAS incluindo a avaliação dos AGEs não fluorescentes e o possível papel dos dAGEs nesta relação.

## 8 REFERÊNCIAS

- ALI, S.; RAO, N. L. Correlation of serum fluorescence of advanced glycation end products with diabetes duration and glycemic control in type 2 diabetic patients. **Biomedical Research and Therapy**, v. 7, n. 8, p. 3933-3938, 2020.
- AMES, J. M. Evidence against dietary advanced glycation endproducts being a risk to human health. **Molecular nutrition & food research**, v. 51, n. 9, p. 1085-1090, 2007.
- ANGOORANI, P. et al. Dietary consumption of advanced glycation end products and risk of metabolic syndrome. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 67, n. 2, p. 170–176, 17 fev. 2016.
- AQUINO, E. M. L. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **American journal of epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315–324, 15 fev. 2012.
- AQUINO, E. M. L. et al. Participants recruitment in ELSA Brasil (Brazilian longitudinal study for adult health). **Revista de Saude Publica**, v. 47, n. 2, p. 10–18, 2013.
- BAI, J. et al. Global epidemiological patterns in the burden of main non-communicable diseases, 1990–2019: Relationships with socio-demographic index. **International Journal of Public Health**, v. 68, p. 1605502, 2023.
- BARBOSA, J. H. P. et al. Determination of advanced glycation (AGES) and lipoxidation (ALES) end products in foods and biological systems: advances, challenges and perspectives. **Química Nova**, v. 39, p. 608-620, 2016.
- BARRETO, S. M. et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **J epidemiol community health**, 2015.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.
- BHATTACHARYA, S. et al. Non-communicable diseases viewed as “collateral damage” of our decisions: Fixing accountabilities and finding solutions in primary care settings. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 9, n. 5, p. 2176-2179, 2020.
- BIERHAUS, A. et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. **Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)**, v. 83, n. 11, p. 876–886, nov. 2005.
- BIRUKOV, A. et al. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals: a cross-sectional study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 20, n. 1, 1 dez. 2021.
- BRASIL, M. DA S. **Hipertensão é diagnosticada em 24,7% da população, segundo a pesquisa Vigitel — Ministério da Saúde**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt->

br/assuntos/noticias/2019/maio/no-brasil-388-pessoas-morrem-por-dia-por-hipertensao>.  
Acesso em: 6 maio. 2023.

BRASIL, M. S. **Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 813–820, 13 dez. 2001.

CAI, W. et al. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 39, p. 15888–15893, 25 set. 2012.

CERAMI, C. et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 25, p. 13915, 12 dez. 1997.

CHEN, J. et al. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. **Nutrition & metabolism**, v. 15, n. 1, p. 72, 2018.

COELHO, O. G. L.; RIBEIRO, P. V. M.; ALFENAS, R. C. G. Can grape polyphenols affect glycation markers? A systematic review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 63, n. 9, p. 1208-1218, 2023.

CORMAN, B. et al. Aminoguanidine prevents age-related arterial stiffening and cardiac hypertrophy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 3, p. 1301-1306, 1998.

CRAIG, C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 35, n. 8, p. 1381–1395, 1 ago. 2003.

DELGADO-ANDRADE, C. et al. Development of the Maillard reaction in foods cooked by different techniques. Intake of Maillard-derived compounds. **Food Chemistry**, v. 122, n. 1, p. 145–153, set. 2010.

DI PINO, A. et al. High intake of dietary advanced glycation end-products is associated with increased arterial stiffness and inflammation in subjects with type 2 diabetes. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 27, n. 11, p. 978–984, 1 nov. 2017.

DI PINO, Antonino et al. Low advanced glycation end product diet improves the lipid and inflammatory profiles of prediabetic subjects. **Journal of clinical lipidology**, v. 10, n. 5, p. 1098-1108, 2016.

DONATO, R. RAGE: A Single Receptor for Several Ligands and Different Cellular Responses: The Case of Certain S100 Proteins. **Current Molecular Medicine**, v. 7, n. 8, p. 711–724, 1 dez. 2007.

DRENTH, H. et al. Advanced glycation end products are associated with physical activity and physical functioning in the older population. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 73, n. 11, p. 1545-1551, 2018.

FISHMAN, S. L. et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. **Molecular medicine (Cambridge, Mass.)**, v. 24, n. 1, 23 nov. 2018.

FOROUMANDI, E.; ALIZADEH, M.; KHEIROURI, S. Dietary quality index is negatively associated with serum advanced glycation end products in healthy adults. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 36, p. 111-115, 2020.

FUHR, J. C. et al. Relationship of advanced glycation end-products in hypertension in diabetic patients: a systematic review. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, n. 4, p. 557–572, 21 out. 2022.

GOLDBERG, T. et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 104, n. 8, p. 1287–1291, 1 ago. 2004.

HANGAI, M. et al. Association of Advanced Glycation End Products with coronary Artery Calcification in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes as Assessed by Skin Autofluorescence. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 23, n. 10, p. 1178, 10 out. 2016.

HEGAB, Z. et al. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. **World journal of cardiology**, v. 4, n. 4, p. 90, 2012

HUANG, Q.-F. et al. Clinic and ambulatory blood pressure in relation to the interaction between plasma advanced glycation end products and sodium dietary intake and renal handling. **Hypertension Research**, v. 45, n. 4, p. 665–674, 3 abr. 2022.

IBGE, I. B. DE G. E. E. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal**. Disponível em: <<https://www.pns.icict.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/02/liv101764.pdf>>. Acesso em: 17 maio. 2023.

IPAQ, R. C. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>, 2005.

KILHOVD, B. K. et al. High serum levels of advanced glycation end products predict increased coronary heart disease mortality in nondiabetic women but not in nondiabetic men: a population-based 18-year follow-up study. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 25, n. 4, p. 815-820, 2005.

KOSCHINSKY, T. et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 12, p. 6474–6479, 10 jun. 1997.

KOSMOPOULOS, M. et al. Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1865, n. 3, p. 611–619, 1 mar. 2019.

- LACOLLEY, P. et al. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease. **Physiological reviews**, v. 97, n. 4, p. 1555-1617, 2017.
- LAMPREA-MONTEALEGRE, J. A. et al. Plasma Levels of Advanced Glycation Endproducts and Risk of Cardiovascular Events: Findings From 2 Prospective Cohorts. **Journal of the American Heart Association J Am Heart Assoc**, v. 11, p. 24012, 2022.
- LAURENT, S. et al. Microcirculation and macrocirculation in hypertension: a dangerous cross-link?. **Hypertension**, v. 79, n. 3, p. 479-490, 2022.
- LEE, J.; YUN, J. S.; KO, S. H. **Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus**. **Nutrients** MDPI, , 1 ago. 2022.
- LUEVANO-CONTRERAS, C.; CHAPMAN-NOVAKOFSKI, K. Dietary advanced glycation end products and aging. **Nutrients**, v. 2, n. 12, p. 1247-1265, 2010.
- LUÉVANO-CONTRERAS, C. et al. Dietary Advanced Glycation End Products and Cardiometabolic Risk. **Current Diabetes Reports**, v. 17, n. 8, p. 1–11, 1 ago. 2017.
- MAILLARD, L. C. Action des acides amines sur les sucres; formation des melanoidies par voie methodique. **CR. Acad. Sci.**, v. 154, p. 66–68, 1912.
- MALTA, D. C. et al. Social inequalities in the prevalence of self-reported chronic non-communicable diseases in Brazil: national health survey 2013. **International Journal for Equity in Health**, v. 15, n. 1, 17 nov. 2016.
- MIRMIRAN, P. et al. Advanced glycation end products and risk of hypertension in Iranian adults: Tehran lipid and glucose study. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 43, 2018.
- MOLINA, M. DEL C. B. et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 379–389, fev. 2013.
- MONTEIRO, C. A. et al. NOVA. The star shines bright. **World Nutrition**, v. 7, n. 1-3, p. 28-38, 2016.
- NAKAYAMA, H. et al. Immunochemical detection of advanced glycation end products in lens crystallins from streptozocin-induced diabetic rat. **Diabetes**, v. 42, n. 2, p. 345–350, 1993.
- NASCIMENTO, B. R. et al. Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 6, p. 500, 1 jun. 2018.
- NATARAJAN, V. et al. Mitochondrial Dysfunction in Age-Related Metabolic Disorders. **PROTEOMICS**, v. 20, n. 5–6, p. 1800404, 1 mar. 2020.
- NIE, C. et al. Advanced glycation end products in food and their effects on intestinal tract. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 11, p. 3103-3115, 2022.

- NILSON, E. A. F. et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 10 abr. 2020.
- OLIVEIRA, G. M. M. et al. Estatística Cardiovascular–Brasil 2021. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 118, p. 115-373, 2022.
- OTT, C. et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox Biology**, v. 2, n. 1, p. 411, 2014.
- PATRICK, M. E.; AZAR, B. High-intensity drinking. **Alcohol research: current reviews**, v. 39, n. 1, p. 49, 2018.
- PEPPA, M.i; URIBARRI, J.; VLASSARA, H. Aging and glycoxidant stress. **Hormones**, v. 7, n. 2, p. 123-132, 2008.
- PEPPA, M.i; URIBARRI, J.; VLASSARA, H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. **Current Diabetes Reports**, v. 4, n. 1, p. 31-36, 2004.
- PEREIRA, E. N. G. D. S. et al. Advanced glycation end product: A potential biomarker for risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease in ELSA-Brasil study. **World journal of gastroenterology**, v. 27, n. 29, p. 4913–4923, 7 ago. 2021.
- PICKERSGILL, S. J. et al. Modeling global 80-80-80 blood pressure targets and cardiovascular outcomes. **Nature medicine**, v. 28, n. 8, p. 1693-1699, 2022.
- PINTO, R. DE S. et al. Inhibition of Macrophage Oxidative Stress Prevents the Reduction of ABCA-1 Transporter Induced by Advanced Glycated Albumin. **Lipids**, v. 47, n. 5, p. 443–450, 21 maio 2012.
- PIPERI, C. Dietary advanced glycation end-products: molecular mechanisms and preventive tools. **Current nutrition reports**, v. 6, p. 1-8, 2017.
- PIRAS, S. et al. RAGE Expression and ROS Generation in Neurons: Differentiation versus Damage. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.
- PRASAD, K.; MISHRA, M. Do Advanced Glycation End Products and Its Receptor Play a Role in Pathophysiology of Hypertension? **International Journal of Angiology**, v. 26, n. 01, p. 001–011, 3 fev. 2017.
- RAMASAMY, R.; YAN, S. F.; SCHMIDT, A. M. Advanced glycation endproducts: From precursors to RAGE: Round and round we go. **Amino Acids**, v. 42, n. 4, p. 1151–1161, 19 abr. 2012.
- RAMYA, R.; CORAL, K.; BHARATHIDEVI, S. R. RAGE silencing deters CML-AGE induced inflammation and TLR4 expression in endothelial cells. **Experimental Eye Research**, v. 206, p. 108519, 2021.
- RASOOL, M. et al. Implications of advanced oxidation protein products (AOPPs), advanced glycation end products (AGEs) and other biomarkers in the development of cardiovascular diseases. **Saudi journal of biological sciences**, v. 26, n. 2, p. 334-339, 2019.

- RAUCCI, A. et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). **The FASEB Journal**, v. 22, n. 10, p. 3716–3727, out. 2008.
- REYNAERT, N. L.; VANFLETEREN, L. E. G. W; PERKINS, T. N. The AGE-RAGE Axis and the Pathophysiology of Multimorbidity in COPD. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 10, p. 3366, 2023.
- REYNOLDS, P. R. et al. Receptor for advanced glycation end-products signals through Ras during tobacco smoke-induced pulmonary inflammation. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 45, n. 2, p. 411-418, 2011.
- REZAEI, M. et al. The association between advanced glycation end products (AGEs) and ABC (hemoglobin A1C, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol) control parameters among patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2022.
- RODRIGUES, K. L. et al. Influence of Physical Exercise on Advanced Glycation End Products Levels in Patients Living With the Human Immunodeficiency Virus. **Frontiers in physiology**, v. 9, 6 dez. 2018.
- RUIZ, H. H.; RAMASAMY, R.; SCHMIDT, A. M. Advanced glycation end products: building on the concept of the “common soil” in metabolic disease. **Endocrinology**, v. 161, n. 1, p. bqz006, 2020.
- SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. D. A. Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases. **Physiological reviews**, v. 100, n. 1, p. 407-461, 2020.
- SCHEIJEN, J. L. J. M. et al. Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. **Food Chemistry**, v. 190, p. 1145–1150, 1 jan. 2016.
- SCHIFFRIN, E. L. How structure, mechanics, and function of the vasculature contribute to blood pressure elevation in hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 36, n. 5, p. 648-658, 2020.
- SCHMIDT, M. I. et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. **Revista de Saude Publica**, v. 47, n. 2, p. 105–112, 2013.
- SEMBA, Richard D. et al. Fat mass is inversely associated with serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, in adults. **The Journal of nutrition**, v. 141, n. 9, p. 1726-1730, 2011.
- SEMBA, R. D. et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with arterial stiffness in older adults. **Journal of hypertension**, v. 33, n. 4, p. 797-803, 2015.
- SIMÕES, B. S. et al. Consumption of ultra-processed foods and socioeconomic position: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. **Cadernos de saude publica**, v. 34, p. e00019717, 2018.

- SINGH, R. et al. Advanced glycation end-products: A review. **Diabetologia**, v. 44, n. 2, p. 129–146, 2001.
- SNELSON, M.; COUGHLAN, M. T. Dietary advanced glycation end products: digestion, metabolism and modulation of gut microbial ecology. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 215, 2019.
- SORO-PAAVONEN, A. et al. Advanced glycation end-products induce vascular dysfunction via resistance to nitric oxide and suppression of endothelial nitric oxide synthase. **Journal of hypertension**, v. 28, n. 4, p. 780-788, 2010.
- SOURRIS, K. C. et al. Plasma advanced glycation end products (AGEs) and NF-κB activity are independent determinants of diastolic and pulse pressure. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 52, n. 1, p. 129–138, 1 jan. 2014.
- SOURRIS, K. C.; WATSON, A.; JANDELEIT-DAHME, K. Inhibitors of advanced glycation end product (AGE) formation and accumulation. **Reactive Oxygen Species: Network Pharmacology and Therapeutic Applications**, p. 395-423, 2021.
- SUGIHARA, T. et al. Endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products inhibits amyloid-β 1-42 uptake into mouse brain. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 28, n. 3, p. 709-720, 2012.
- TACO. Tabela brasileira de composição de alimentos. NEPA-UNICAMP. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: NEPA-UNICAMP. 2011. 161p.
- TAVARES, J. F. et al. Can advanced glycation end-products and their receptors be affected by weight loss? A systematic review. **Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 21, n. 6, 1 jun. 2020.
- TSIREBOLOS, G. et al. Emerging markers of inflammation and oxidative stress as potential predictors of coronary artery disease. **International journal of cardiology**, v. 376, p. 127–133, 1 abr. 2023.
- TURKI JALIL, A. et al. Circulating and dietary advanced glycation end products and obesity in an adult population: A paradox of their detrimental effects in obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 966590, 2022.
- TWARDA-CLAPA, A. et al. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. **Cells**, v. 11, n. 8, 1 abr. 2022.
- URIBARRI, J. et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 110, n. 6, p. 911, 2010.
- VAN DER BRUGGEN, M. M. et al. The putative role of methylglyoxal in arterial stiffening: A review. **Heart, Lung and Circulation**, v. 30, n. 11, p. 1681-1693, 2021.
- VAN EUPEN, M. G. A. et al. Skin Autofluorescence and Pentosidine Are Associated With Aortic Stiffening: The Maastricht Study. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 68, n. 4, p. 956–963, 1 out. 2016.

- VAN NGUYEN, C. Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction: On the relationship of food-AGEs and biological-AGEs. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 50, n. 12, p. 1140–1149, 1 dez. 2006.
- VERAS, R. P. Estratégias para o enfrentamento das doenças crônicas: um modelo em que todos ganham. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 14, n. 4, p. 779–786, 2011.
- VETTER, S. W. Glycated Serum Albumin and AGE Receptors. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 72, p. 205–275, 1 jan. 2015.
- VISCHER, A. S.; BURKARD, T. Principles of Blood Pressure Measurement - Current Techniques, Office vs Ambulatory Blood Pressure Measurement. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 956, p. 85–96, 2017.
- WAUTIER, M. P.; GUILLAUSSEAU, P. J.; WAUTIER, J. L. Activation of the receptor for advanced glycation end products and consequences on health. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 11, n. 4, p. 305–309, 1 out. 2017.
- WHO, World Health Organization. Global report on hypertension: the race against a silent killer Geneva, Switzerland: World Health Organization; p. 1–276, 2023.
- WHO, World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
- YAMAGISHI, S.-I. et al. Agents that block advanced glycation end product (AGE)-RAGE (receptor for AGEs)-oxidative stress system: a novel therapeutic strategy for diabetic vascular complications. 2008.
- YAMAGISHI, S.-I. Potential clinical utility of advanced glycation end product cross-link breakers in age-and diabetes-associated disorders. **Rejuvenation Research**, v. 15, n. 6, p. 564-572, 2012.
- YAN, S. F.; RAMASAMY, R.; SCHMIDT, A. M. The RAGE Axis: a Fundamental Mechanism Signaling Danger to the Vulnerable Vasculature. **Circulation research**, v. 106, n. 5, p. 842, 3 mar. 2010.
- YUAN, T. et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. **Redox Biology**, v. 20, p. 247, 1 jan. 2019.
- YOSHIKAWA, T.; MIYAZAKI, A.; FUJIMOTO, S. Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 15, n. 6, p. PH65-73, 2009.
- YOZGATLI, K. et al. Accumulation of advanced glycation end products is associated with macrovascular events and glycaemic control with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v. 35, n. 9, p. 1242–1248, 1 set. 2018.

ZHANG, Q. et al. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. **Journal of proteome research**, v. 8, n. 2, p. 754-769, 2009.

ZHANG, Q.; WANG, Y.; FU, L. Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 19, n. 5, p. 2559-2587, 2020.

## ANEXO A - Aprovação do ELSA-Brasil na CONEP

Fls. nº 109  
Rubrica f



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

**CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS**

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

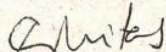
Fls. nº 110  
Rubrica F

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente ,



**CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS**  
Secretária Executiva da  
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria

→ Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa  
Cordenadora Comitê de Ética em Pesquisas  
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP  
Av. Profº Lineu Prestes, 2565  
Cidade Universitária São Paulo  
Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS

## ANEXO B - Aprovação do protocolo de pesquisa da onda 1 no CEP Fiocruz-IOC



Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

### PARECER

**Título do Projeto:** "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"

**Protocolo CEP:** 343/06

**Pesquisador Responsável:** Dora Chor

**Instituição:** ENSP

**Deliberação:** APROVADO

Trata-se de uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, pioneiro no Brasil, multicêntrico e com um grande número de sujeitos envolvidos (15.000).

O estudo objetiva investigar os fatores que estejam relacionados a essas doenças em qualquer estágio de desenvolvimento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento.

O CEP da USP já aprovou o referido projeto de pesquisa no último dia 19 de maio do corrente ano assim como já fez o correspondente encaminhamento ao CONEP, conforme declaração anexa assinada pela coordenação do CEP-USP.

Os pesquisadores envolvidos no Rio de Janeiro apresentam currículos experientes, os capacitando plenamente para a realização do estudo no estado do Rio de Janeiro.

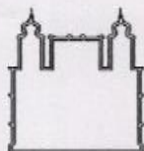
Após análise das respostas às pendências emitidas no parecer datado de 19/06/2006 por este colegiado, tendo por referência as normas e diretrizes da Resolução 196/96 foi decidido pela APROVAÇÃO do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/FIOCRUZ.

Marlene Braz  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz

## ANEXO C - Aprovação do protocolo de pesquisa da onda 2 no CEP Fiocruz-IOC



Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 29 de outubro de 2012.

### PARECER: EMENDA APROVADA

Título do Projeto: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto – ELSA**".  
Protocolo CEP: 343/06  
Pesquisador Responsável: Dora Chor  
Instituição: ENSP

Foram submetidos à apreciação do CEP Fiocruz/IOC e APROVADOS, a emenda ao "**Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto**" (ELSA-Brasil), na qual os novos procedimentos são apresentados e justificados para execução na segunda fase de coleta de dados do estudo, além do TCLE versão definitiva. Em sua 176ª Reunião Ordinária, realizada em 29.10.2012, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC), de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se por aprovar a emenda e o TCLE submetidos para avaliação do CEP Fiocruz/IOC.

Informamos que deverão ser apresentados relatórios parciais e relatório final do projeto de pesquisa. Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/Fiocruz.

José Henrique da Silva Pilotto  
Matrícula SIAPE 0627357  
CRM 52.37829-7

*José Henrique da Silva Pilotto*

**José Henrique da Silva Pilotto**  
Coordenador  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
(CEP Fiocruz-IOC)

### INTEGRA O CEP FIOCRUZ-IOC OS SEGUINTE MEMBROS Parecer deliberado na 176ª reunião ordinária deste Comitê, realizada em 29.10.2012.

Adalberto Rezende Santos - <b>Membro</b>	José Henrique da Silva Pilotto - <b>Coordenador</b>
Adriana Lima Vallochi - <b>Membro</b>	Kycia Maria Rodrigues Do Ó - <b>Membro</b>
Carlos Augusto Ferreira Andrade - <b>Membro</b>	Marcelle Coelho do Rosário - <b>Membro</b>
Carlos Norberto Varaldo - <b>Rep. Usuários.</b>	Márcia de Cássia Cassimiro - <b>Coordenadora Adjunta</b>
Catarina Macedo Lopes - <b>Membro</b>	Marcos Adriano Lessa - <b>Membro</b>
Dumith Chequer Bou-Habib - <b>Membro</b>	Maria Regina Reis Amendoira - <b>Coordenadora Adjunta</b>
Gerson Rosenberg - <b>Membro</b>	Vera Bongertz - <b>Membro</b>
	Yara Hahr Marques Hökerberg - <b>Membro</b>