Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Impactos da glicação no risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Impacts of glycation on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus

Impactos de la glicación en el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Marcos Pereira Machado[1], Ana Letícia Teixeira Couto[1], Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho[1,2].

RESUMO

Objetivo: Descrever a relação entre a glicação avançada e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), enfatizando mecanismos fisiopatológicos, biomarcadores, métodos de avaliação e estratégias de prevenção e tratamento. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada nas bases MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Embase e Scopus, incluindo estudos publicados, preferencialmente, no período do ano de 2020 a 2025, em português, inglês ou espanhol. A seleção foi conduzida por dois revisores independentes, seguida de análise descritiva das evidências. **Resultados/Discussão:** As evidências demonstram que os produtos finais de glicação avançada (AGEs) promovem inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e remodelamento vascular, principalmente pela ativação do eixo AGE–RAGE, favorecendo aterosclerose e maior risco cardiovascular. Biomarcadores como CML (Nε-carboximetil lisina), MG-H1, sRAGE, índice de glicação da hemoglobina e autofluorescência cutânea mostraram potencial para estratificação do risco, embora ainda existam limitações relacionadas à padronização dos métodos e à predominância de estudos observacionais. **Considerações finais:** A glicação avançada constitui importante mecanismo associado ao risco cardiovascular no DM2. Entretanto, são necessários estudos prospectivos e protocolos padronizados para validar a aplicação clínica dos biomarcadores e ampliar sua utilização na prevenção e no manejo das complicações cardiovasculares.

Palavras-chave: Glicação, Diabetes mellitus tipo 2, Doenças cardiovasculares, Risco cardiovascular.

ABSTRACT

Objective: To describe the relationship between advanced glycation and the development of cardiovascular diseases in patients with type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), emphasizing pathophysiological mechanisms, biomarkers, assessment methods, and prevention and treatment strategies. **Methods:** This is an integrative literature review conducted using the MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Embase, and Scopus databases. Studies published preferably between 2020 and 2025 in Portuguese, English, or Spanish were included. Study selection was performed independently by two reviewers, followed by a descriptive analysis of the evidence. **Results/Discussion:** The evidence demonstrates that advanced glycation end products (AGEs)

[1] Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia – GO.
[2] Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO.

SUBMETIDO EM: 8/2026 | ACEITO EM: 9/2026 | PUBLICADO EM: 11/2026

promote inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and vascular remodeling, primarily through activation of the AGE–RAGE axis, thereby contributing to atherosclerosis and increasing cardiovascular risk. Biomarkers such as Nε-carboxymethyl lysine (CML), methylglyoxal-derived hydroimidazolone-1 (MG-H1), soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), the hemoglobin glycation index (HGI), and skin autofluorescence have shown potential for cardiovascular risk stratification. However, their clinical application remains limited by the lack of standardized assessment methods and the predominance of observational studies. **Final considerations:** Advanced glycation is an important mechanism associated with increased cardiovascular risk in patients with T2DM. However, prospective studies and standardized protocols are still needed to validate the clinical application of these biomarkers and to expand their use in the prevention and management of cardiovascular complications.

Keywords: Glycation, Type 2 diabetes mellitus, Cardiovascular diseases, Cardiovascular risk.

RESUMEN

Objetivo: Describir la relación entre la glicación avanzada y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfatizando los mecanismos fisiopatológicos, los biomarcadores, los métodos de evaluación y las estrategias de prevención y tratamiento. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura realizada en las bases de datos MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Embase y Scopus. Se incluyeron estudios publicados, preferentemente, entre los años 2020 y 2025, en portugués, inglés o español. La selección de los estudios fue realizada por dos revisores independientes, seguida de un análisis descriptivo de la evidencia. **Resultados:** La evidencia demuestra que los productos finales de glicación avanzada (AGEs) promueven la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y el remodelado vascular, principalmente mediante la activación del eje AGE–RAGE, favoreciendo la aterosclerosis y un mayor riesgo cardiovascular. Biomarcadores como la Nε-carboximetillisina (CML), la hidroimidazolona-1 derivada del metilglioxal (MG-H1), el receptor soluble para los productos finales de glicación avanzada (sRAGE), el índice de glicación de la hemoglobina (HGI) y la autofluorescencia cutánea han mostrado potencial para la estratificación del riesgo cardiovascular. Sin embargo, su aplicación clínica aún presenta limitaciones relacionadas con la falta de estandarización de los métodos de evaluación y el predominio de estudios observacionales. **Consideraciones finales:** La glicación avanzada constituye un importante mecanismo asociado al riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. No obstante, se requieren estudios prospectivos y protocolos estandarizados para validar la aplicación clínica de estos biomarcadores y ampliar su utilización en la prevención y el manejo de las complicaciones cardiovasculares.

Palabras clave: Glicación, Diabetes mellitus tipo 2, Enfermedades cardiovasculares, Riesgo cardiovascular.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa importante desafio para a saúde pública mundial devido à elevada prevalência e às complicações associadas. Em 2021, estimou-se que 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos viviam com diabetes, com projeção de 783 milhões até 2045 (PINTO RS, et al., 2022). As doenças cardiovasculares (DCV) destacam-se entre suas complicações. Aproximadamente metade dos óbitos em indivíduos com DM2 relaciona-se a complicações cardiovasculares, reforçando a relevância desse risco aumentado (REUREAN-PINTILEI D, et al., 2024).

Nesse contexto, a glicação avançada destaca-se como processo relacionado à lesão cardiovascular no DM2. Consiste na modificação não enzimática de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos por açúcares redutores, culminando na formação dos produtos finais de glicação avançada (Advanced Glycation End Products – AGEs). Esses compostos acumulam-se nos tecidos e podem persistir mesmo após melhora do controle glicêmico, contribuindo para complicações crônicas do diabetes (MAURELLI M, et al., 2023).

A relação entre AGEs e DCV envolve mecanismos interdependentes, como estresse oxidativo, disfunção endotelial, ativação de vias inflamatórias mediadas pelo receptor RAGE e aceleração da aterosclerose. Assim, a glicação não representa apenas consequência da hiperglicemia prolongada, mas também mecanismo envolvido na manutenção e progressão da lesão vascular. Além disso, produtos da glicação têm sido investigados como potenciais biomarcadores para identificação e estratificação do risco cardiovascular no DM2 (GIGLIO RV, et al., 2021).

Apesar dessas evidências, a aplicação clínica dos AGEs permanece limitada pela heterogeneidade dos biomarcadores, ausência de padronização dos métodos de quantificação e necessidade de maior validação prognóstica. Essa variabilidade dificulta determinar qual método melhor representa o impacto cardiovascular da glicação, pois marcadores circulantes refletem alterações metabólicas mais recentes, enquanto medidas teciduais podem representar seu acúmulo crônico. Portanto, torna-se relevante sintetizar criticamente as evidências sobre mecanismos fisiopatológicos, biomarcadores e sua relação com o risco cardiovascular no DM2, buscando esclarecer a aplicabilidade clínica e as lacunas existentes na literatura.

MÉTODOS

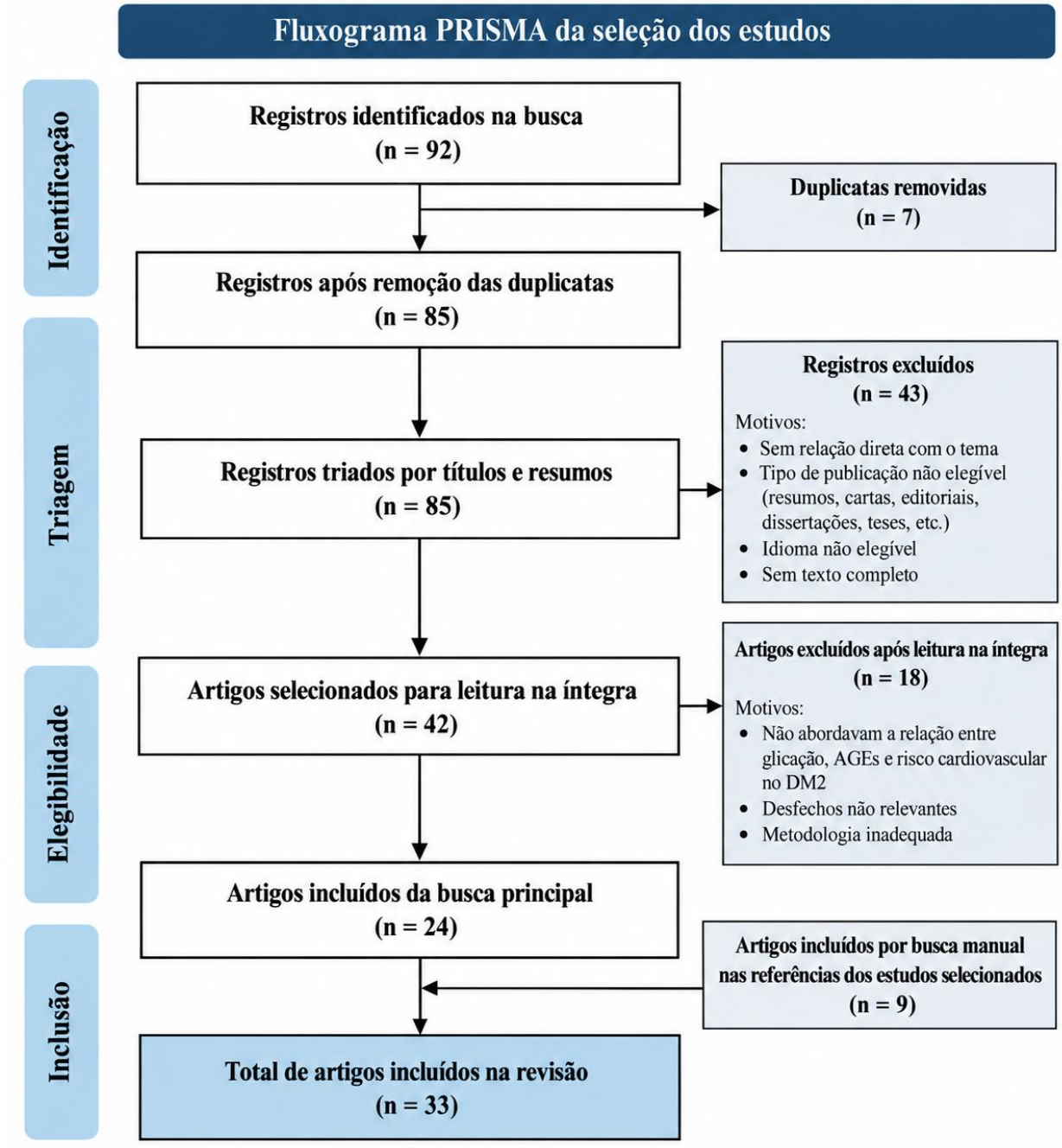
Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa sobre a relação entre a glicação e o risco cardiovascular em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A busca foi realizada nas bases MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Embase e Scopus, utilizando descritores DeCS/MeSH combinados pelos operadores booleanos AND e OR, por meio da estratégia: ("Advanced Glycation End Products" OR "Glycation") AND ("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Risk") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Type 2 Diabetes Mellitus"), com adaptações às especificidades de cada base. A busca inicial identificou 92 estudos. Após a remoção de sete duplicatas, permaneceram 85 registros para triagem. Aplicados os critérios de elegibilidade, 42 artigos foram submetidos à leitura na íntegra.

Foram incluídos estudos publicados, especialmente, no período de 2020 a 2025, em português, inglês ou espanhol, com texto completo disponível e que abordassem a relação entre glicação, produtos finais de glicação avançada (AGEs) e doenças cardiovasculares no DM2. Consideraram-se estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes.

Excluíram-se estudos duplicados, sem texto completo, em idiomas não elegíveis, sem relação direta com o tema, além de resumos de eventos, cartas, editoriais, dissertações e teses. Complementarmente, realizou-se busca manual nas referências dos artigos selecionados, permitindo a inclusão de estudos relevantes anteriores a 2020.

Ao final, 33 artigos compuseram a amostra. A seleção foi realizada por dois revisores independentes, mediante triagem de títulos, resumos e leitura integral, com extração de dados referentes aos autores, ano, delineamento e principais achados, seguida de síntese crítica das evidências. A **Figura 1**, a seguir, apresenta o fluxograma modelo PRISMA representativo da seleção de estudos.

Figura 1 - Fluxograma da metodologia de seleção dos estudos baseado no modelo PRISMA.



Fonte: Machado MP, et al., 2026. Elaborado com base nas recomendações do PRISMA 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A formação dos AGEs ocorre por meio de reações não enzimáticas entre açúcares redutores e grupos amino livres de proteínas, lipídios ou ácidos nucleicos, processo conhecido como reação de Maillard (LEE J, et al., 2022; PINTO RS, et al., 2022).

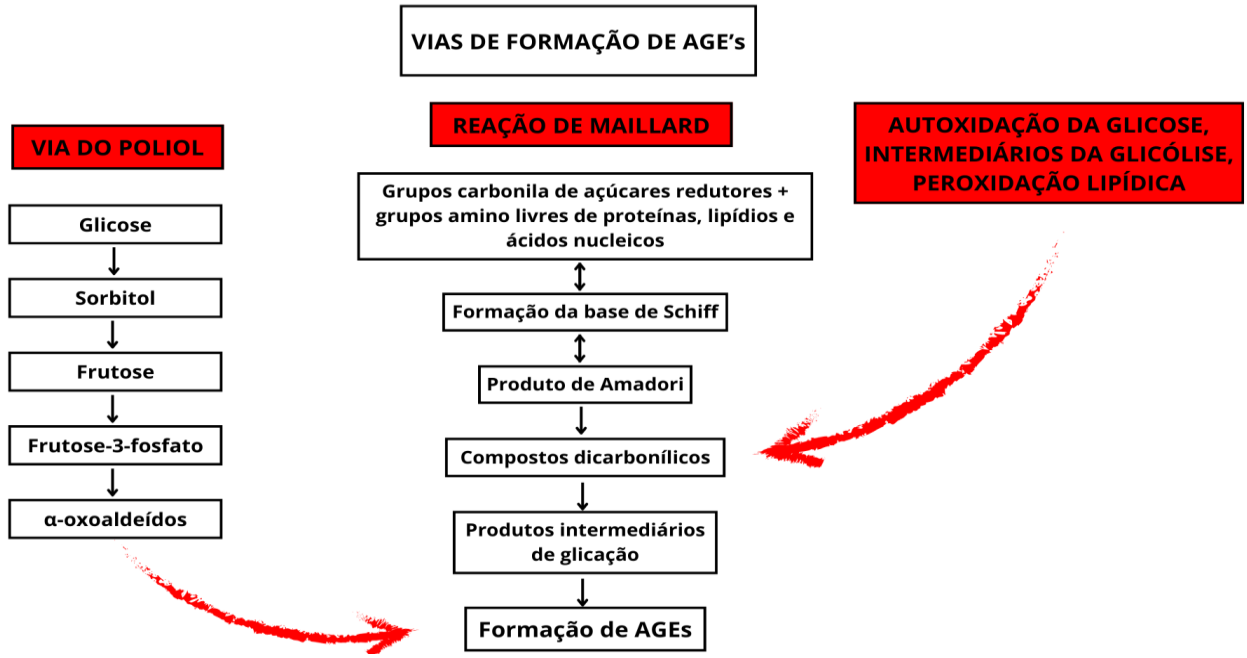
O processo inicia-se quando a carbonila de um açúcar redutor, como a glicose, reage com grupos amino de resíduos de lisina ou arginina presentes em proteínas, formando inicialmente uma base de Schiff uma estrutura instável e reversível. Posteriormente, essa base sofre um rearranjo molecular, originando os produtos de Amadori, que representam intermediários mais estáveis da glicação (BANSAL S, et al., 2023; LEE J, et al., 2022).

A partir desses intermediários, por meio de reações adicionais de oxidação, desidratação e fragmentação, ocorre a formação de compostos altamente reativos conhecidos como dicarbonílicos reativos, como metilglioxal, glioxal e 3-desoxiglucosona. Esses compostos apresentam elevada reatividade química e podem reagir novamente com proteínas e outras macromoléculas, formando modificações estruturais irreversíveis que originam os AGEs (VEKIC J, et al., 2023; KIM Y, 2023).

De forma geral, a formação dos AGEs pode ocorrer por três principais vias metabólicas. A primeira é a via clássica da reação de Maillard, na qual açúcares redutores reagem diretamente com proteínas formando base de Schiff, produtos de Amadori e, posteriormente, AGEs estáveis (LEE J, et al., 2022). A segunda via envolve a formação de intermediários dicarbonílicos reativos derivados do metabolismo da glicose, especialmente durante a glicólise, nos quais compostos como o metilglioxal são gerados e reagem rapidamente com proteínas, acelerando a formação de AGEs (VEKIC J, et al., 2023). A terceira via está associada à autoxidação da glicose e à peroxidação lipídica, processos que geram compostos carbonílicos altamente reativos capazes de modificar macromoléculas e contribuir para a formação dos AGEs (KIM Y, 2023; PLANAS A, et al., 2022).

Como resultado dessas reações, formam-se moléculas heterogêneas denominadas AGEs, caracterizadas por ligações cruzadas entre proteínas, elevada estabilidade química e resistência à degradação. Entre os AGEs mais descritos na literatura destacam-se a N-carboximetilisina (CML), a pentosidina e diferentes hidroimidazolonas derivadas de metilglioxal (PLANAS A, et al., 2022). A formação e o acúmulo desses compostos são intensificados em condições de hiperglicemia e estresse oxidativo, contribuindo para alterações estruturais e funcionais em proteínas e tecidos (BANSAL S, et al., 2023; KIM Y, 2023). A **Figura 2**, a seguir, representa, de forma sintética, as principais vias de formação dos AGEs.

Figura 2 - Processo de formação e acumulação dos AGEs



Nota: Imagem construída por meio do software Canva. Fundamentado em: Lee J et al., 2022; Planas A, et al., 2022; Bansal S e Burman A, 2023; Vekic J, et al., 2023; Pinto RS et al., 2022; Kim Y, 2023.
Fonte: Machado MP, et al., 2026.

Mecanismos fisiopatológicos da glicação e sua relação com as DCV

A hiperglicemia crônica favorece a formação e o acúmulo de AGEs, que contribuem para a lesão cardiovascular por mecanismos interligados de inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e remodelamento vascular. Os estudos convergem ao apontar o eixo AGEs–RAGE como importante elo entre as alterações metabólicas e a progressão da aterosclerose (BANSAL S, et al., 2023; KIM Y, 2023).

A ligação dos AGEs ao receptor RAGE ativa vias intracelulares, especialmente o NF-κB, aumentando citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão endotelial, como ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina. Paralelamente, ocorre aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), favorecendo inflamação, vasoconstrição, trombogenicidade e disfunção endotelial. A convergência desses achados demonstra que os AGEs não provocam apenas alterações estruturais, mas também desencadeiam uma resposta inflamatória e oxidativa capaz de perpetuar a lesão vascular (LEE J, et al., 2022; BANSAL S, et al., 2023; KADOWAKI T, et al., 2022; KIM Y, 2023).

Além da sinalização pelo RAGE, os AGEs atuam diretamente sobre a estrutura vascular. A glicação do colágeno e da elastina promove ligações cruzadas que reduzem a elasticidade e aumentam a rigidez arterial, enquanto a modificação da LDL aumenta seu potencial aterogênico. Dessa forma, os achados sugerem a atuação de mecanismos complementares, dependentes e independentes do RAGE, que convergem para remodelamento vascular e progressão da aterosclerose (PLANAS A, et al., 2022; VAN DER BRUGGEN MM, et al., 2025; VEKIC J, et al., 2023).

A relevância clínica desse processo é sustentada pela associação dos AGEs com diferentes alterações cardiovasculares, incluindo a relação entre níveis elevados de Nε-carboximetilisina (CML) e pior circulação colateral coronariana, além de associações com dislipidemia e neuropatia autonômica cardiovascular (LI L-Y, et al., 2022; DUQUE A, et al., 2021; VEKIC J, et al., 2023). Contudo, por se tratarem predominantemente de associações, esses achados não comprovam isoladamente causalidade. Em conjunto, as evidências indicam que os AGEs participam de uma rede multifatorial de lesão cardiovascular, na qual inflamação, estresse oxidativo e alterações estruturais se potencializam e contribuem para o desenvolvimento e progressão das DCV. O **Quadro 1**, a seguir, apresenta, de forma sintetizada, os principais mecanismos fisiopatológicos dos AGES nas DCVs.

Quadro 1 - Principais mecanismos fisiopatológicos dos AGEs nas DCVs

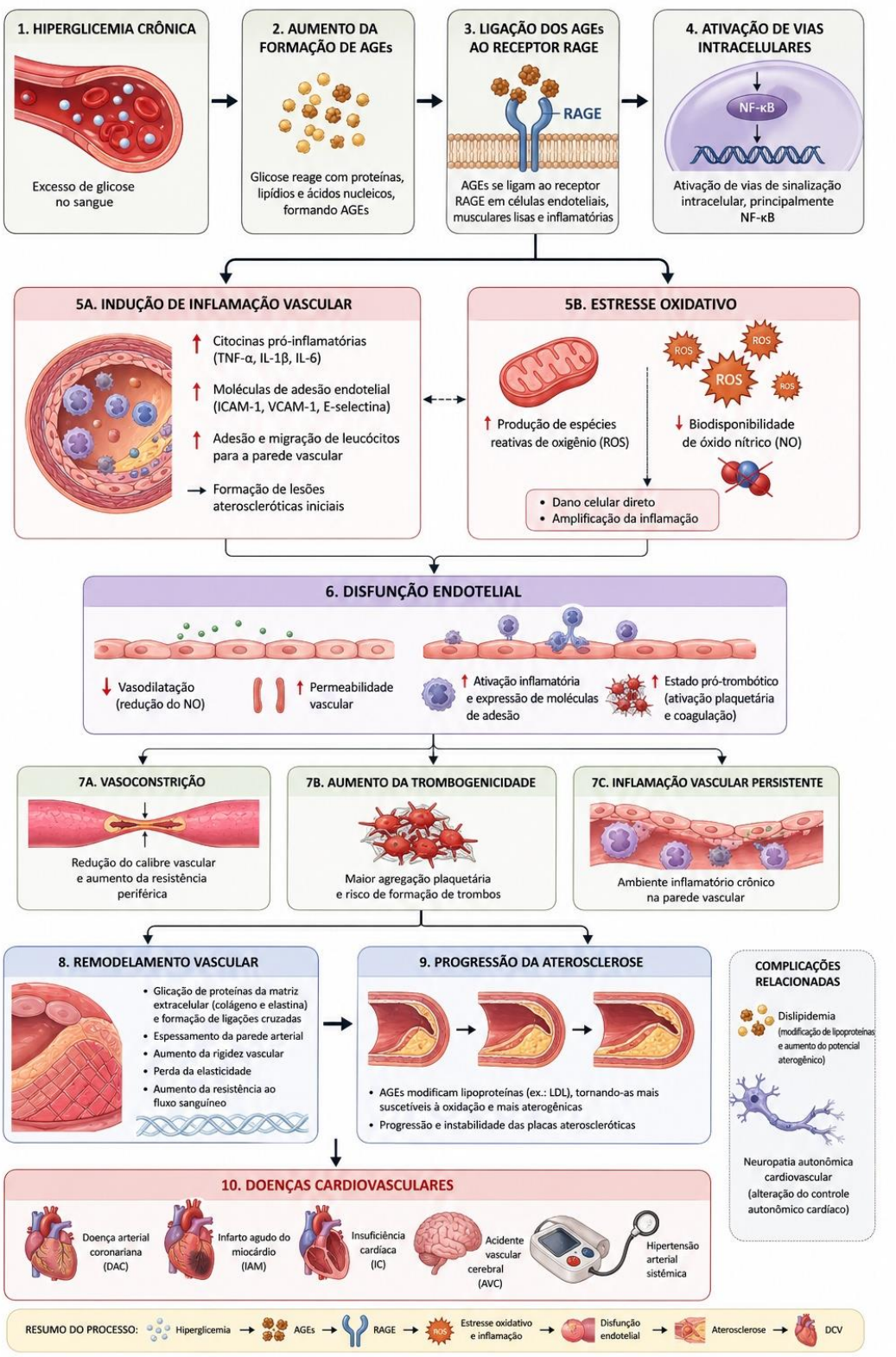
Mecanismo	Alteração celular	Consequência cardiovascular
Ativação do RAGE	Inflamação	Aterosclerose
ROS	Estresse oxidativo	Disfunção endotelial
Glicação do colágeno	Rigidez arterial	Hipertensão
Oxidação da LDL	Formação de placa	DAC

Fonte: Machado MP, et al., 2026. Fundamentado em: Lee J et al., 2022; Bansal S et al. 2023, Kim Y, 2023.

De forma integrada, a fisiopatologia pode ser descrita pela sequência: hiperglicemia levando ao aumento da formação de AGEs, seguida pela ativação do receptor RAGE, o que resulta em aumento do estresse oxidativo e da inflamação, culminando em disfunção endotelial, remodelamento vascular, progressão da aterosclerose e, consequentemente, no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (BANSAL S, et al., 2023; KIM Y, 2023; GUPTA A, et al., 2025). A **Figura 3**, a seguir, apresenta os principais mecanismos de ação dos AGES relacionados com a patogênese das DCV.

Dessa forma, os AGEs não apenas refletem alterações metabólicas, mas atuam diretamente como mediadores da lesão vascular, integrando mecanismos inflamatórios, oxidativos e estruturais que sustentam a progressão das doenças cardiovasculares.

Figura 3 - Principais mecanismos de ação dos AGES relacionados com a patogênese das DCV



Nota: Figura elaborada pelo autor com auxílio de inteligência artificial, por meio do **ChatGPT (OpenAI, GPT-5.6 Sol)**, e adaptada para fins acadêmicos.
Baseado em: Bansal S et al. (2023), Kim Y (2023), Lee J et al. (2022), Kadowaki T, et al. (2022), Planas A, et al. (2022), Van der Bruggen MM et al. (2025), Vekic J et al. (2023), Li L-Y et al. (2022), Duque A, et al. (2021) e Gupta A et al. (2025).
Fonte: Machado MP, 2026.

Evidências científicas do impacto da glicação no risco cardiovascular em DM2

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs) desempenham papel central na fisiopatologia das doenças cardiovasculares (DCV) em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), promovendo alterações estruturais na matriz extracelular por meio da glicação de proteínas como colágeno e elastina. Essas modificações aumentam a rigidez vascular, reduzem a elasticidade dos vasos e favorecem a progressão da aterosclerose, elevando o risco de eventos cardiovasculares (Lee J, et al., 2022; Reurean-Pintilei D, et al., 2024). Além disso, o DM2 constitui um fator de risco independente para acidente vascular cerebral, aumentando sua incidência em duas a três vezes, especialmente em populações asiáticas, nas quais representa o segundo principal fator de risco, atrás apenas da hipertensão arterial (KADOWAKI T, et al., 2022). O acúmulo de AGEs também está relacionado ao desenvolvimento de cardiomiopatia diabética e insuficiência cardíaca, evidenciando seu impacto na morbimortalidade cardiovascular (Lee J, et al., 2022; Li LY, et al., 2022).

Entre os biomarcadores de glicação, a Nε-carboximetillisina (CML) destaca-se pelo potencial prognóstico. Em pacientes com DM2 e oclusão total crônica da artéria coronária, concentrações séricas elevadas de CML associaram-se à pior formação de circulação colateral coronariana, sendo observados níveis significativamente maiores nos indivíduos com baixa colateralização em comparação aos que apresentavam circulação colateral adequada (Li LY, et al., 2022). Esses achados sugerem que a CML pode atuar não apenas como marcador de dano vascular, mas também como indicador da redução da capacidade de reparo miocárdico, reforçando sua relevância na estratificação do risco cardiovascular em pacientes diabéticos (Li LY, et al., 2022).

As evidências demonstram que a glicação avançada exerce papel muito além de um marcador da hiperglicemia crônica, participando ativamente dos mecanismos que culminam na disfunção vascular e na progressão das doenças cardiovasculares. O acúmulo de AGEs promove alterações estruturais permanentes na parede arterial e contribui para a aterogênese, justificando a elevada incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos com DM2, mesmo na presença de controle glicêmico satisfatório (Lee J, et al., 2022; Reurean-Pintilei D, et al., 2024). Nesse contexto, a utilização de biomarcadores específicos, como a CML, pode complementar a avaliação clínica tradicional, permitindo uma estratificação mais precisa do risco cardiovascular.

Entretanto, embora os resultados apontem associação consistente entre níveis elevados de AGEs e piores desfechos cardiovasculares, sua incorporação à prática clínica ainda enfrenta limitações relacionadas à ausência de padronização dos métodos de quantificação, à heterogeneidade dos biomarcadores disponíveis e à escassez de estudos prospectivos que validem seu impacto na tomada de decisão terapêutica. Dessa forma, são necessárias pesquisas que estabeleçam valores de referência, protocolos diagnósticos e evidências sobre a utilidade clínica dos AGEs como biomarcadores prognósticos e alvos terapêuticos na prevenção das complicações cardiovasculares do DM2. O **Quadro 2**, a seguir, sintetiza as principais evidências científicas que correlacionam os AGEs e o estado glicêmico a desfechos cardiovasculares.

Quadro 2 - Caracterização dos estudos incluídos sobre marcadores de glicação e eventos cardiovasculares.

Autor/Ano/País	Tipo de Estudo	Amostra	Principais achados	Limitações do estudo
Nakamura T, et al. (2023). Japão	Estudo longitudinal (Modelos de Cox)	138 pacientes com DM2 mal controlado	Níveis séricos continuamente baixos de MG-H1 (< 2,8 µg/mL) reduziram em 50% o risco de eventos cardiovasculares combinados (HR: 0,50), incluindo doença cardíaca, AVC e morte.	Estudo pequeno, unicêntrico e observacional
Li LY, et al. (2022). China	Estudo clínico e angiográfico	242 pacientes com DM2 e oclusão total crônica	Níveis de LMC significativamente mais altos no grupo com baixa circulação colateral (110,0 ± 83,35 ng/ml) vs. grupo com boa circulação (62,95 ± 58,83 ng/ml). A LMC foi determinante independente para a má colateralização.	Estudo transversal, portanto não estabelece se CML elevada causa pior circulação colateral
Kadowaki T, et al. (2022). Japão	Revisão narrativa		DM2 aumenta o risco de AVC em 2 a 3 vezes. Em asiáticos, é o segundo maior fator de risco para AVC.	Revisão narrativa, com possível viés de interpretação, e seu foco japonês limita a generalização
WU C, et al. (2025). China	Revisão sistemática e meta-análise de estudos de coorte		O Índice de Glicação da Hemoglobina (IGH) é superior à HbA1c para avaliar o status da glicose e o prognóstico em eventos agudos de estresse, como o infarto do miocárdio.	Baseado em estudos observacionais e com heterogeneidade elevada
Dinesh Shah A, et al., (2015). Inglaterra	Coorte	1,9 milhão de pessoas	Identificou o DM2 como fator de risco significativo para AVC, insuficiência cardíaca, aterosclerose e infarto do miocárdio.	Estudo observacional; possibilidade de fatores de confusão residuais e ausência de inferência causal.
Benjamin EJ, et al., (1994). Estados Unidos	Coorte		Risco aumentado de fibrilação atrial no diabetes (OR de 1,4 para homens e 1,6 para mulheres).	Coorte observacional; possível confusão residual e população predominantemente norte-americana.
Kaneko H, et al., (2021). Japão	Epidemiológico	1,2 milhão de japoneses (20-49 anos)	Diabetes associado a um aumento de quase 70% no risco de fibrilação atrial (HR 1,69).	Uso de dados administrativos, sujeito a erros de registro e limitada avaliação de fatores clínicos.
Movahed MR, et al., (2005). Estados Unidos	Clínico		Diabetes associado de forma independente à fibrilação atrial (OR 2,13).	População predominantemente masculina e retrospectiva, limitando a generalização.
Huxley RR, et al., (2011). Estados Unidos	Meta-análise	Pacientes ocidentais e japoneses	Aumento geral de 40% no risco de fibrilação atrial em pacientes diabéticos.	Heterogeneidade entre os estudos incluídos e diferenças metodológicas.

Autor/Ano/País	Tipo de Estudo	Amostra	Principais achados	Limitações do estudo
Lin Z, et al. (2024) China	Estudo de coorte observacional	11.921 pacientes (DM + DAC)	Relação em formato de "U" entre HGI e MACE em 3 anos. Níveis baixos (Q1) e altos (Q4/Q5) de HGI aumentam o risco de morte CV.	Estudo observacional; associação não implica causalidade e população chinesa.
Wang Y, et al. (2023) China	Coorte multicêntrica	9.791 participantes	Correlação em formato de "U" entre HGI e risco de MACE a 5 anos; HGI baixo ou alto atua como preditor de risco.	Observacional; possível viés residual e limitada generalização.
Xu S, et al. (2022) China	Coorte retrospectiva	918 pacientes	O aumento do HGI foi um fator de risco independente para a incidência de MACE em pacientes submetidos à intervenção coronária.	Retrospectivo, centro único e suscetível a vieses de seleção.
Reurean-Pintilei D, et al. (2024) Romênia	Transversal	885 pacientes com DM2	Níveis elevados de SAF associados a maior risco CV; corte de 2,35 identificado para prever risco cardiovascular muito alto.	Transversal; não permite estabelecer causalidade.
Boersma HE, et al. (2021) Países Baixos	Coorte (Lifelines Study)	2.349 pessoas com DM2	A SAF previu fortemente eventos de DCV e mortalidade (OR 2,59), mantendo significância independente de HbA1c e pressão arterial.	Coorte observacional; SAF pode sofrer influência de características individuais.
Gupta A, et al. (2025) Índia	Transversal	75 participantes (3 grupos glicêmicos)	O sRAGE sérico demonstrou maior capacidade de detectar alto risco de DCV a 10 anos do que marcadores inflamatórios convencionais.	Pequena amostra e delineamento transversal.
Stirban A, et al. (2013). Alemanha	Ensaio clínico randomizado	19 participantes	A administração de uma única proteína modificada por AGE prejudicou a função macrovascular.	Pequena amostra e avaliação de efeito agudo.
De Vos LC, et al. (2014). Países Baixos	Coorte prospectiva	252 participantes	Níveis de AGE medidos por SAF correlacionaram-se significativamente com mortalidade por todas as causas e doença vascular periférica.	Amostra moderada e possibilidade de fatores de confusão.
Yozgatli K, et al. (2018). Países Baixos	Coorte multicêntrica	563 participantes	AGEs associados ao desenvolvimento de eventos macrovasculares.	Observacional; não comprova causalidade.
De la Cruz-Ares S, et al. (2020) Espanha	Estudo transversal	540 sujeitos	Níveis de AGEs e espessura íntima-média da carótida maiores em pacientes com DCV e DM2 estabelecido.	Transversal; impossibilita inferência temporal.
Linkens AMA, et al. (2021) Países Baixos	Observacional transversal (Maastricht Study)	2.255 participantes	Ingestão habitual de AGEs dietéticos (CML, CEL, MG-H1) não foi associada à rigidez arterial (cfPWV) em adultos.	Estudo observacional; associação não implica causalidade
Kadowaki T, et al. (2022) Japão	Registro ambulatorial	~530.000 indivíduos com DM2	A coexistência de insuficiência cardíaca no DM2 está associada a uma mortalidade 10 vezes maior; DM2 aumenta o risco de IC em 2 a 4 vezes.	Dados de registro; possíveis vieses de informação e ausência de randomização.

Fonte: Machado MP, et al., 2026.

A análise desses estudos reforça que os AGEs, ao interagirem com o receptor RAGE, desencadeiam estresse oxidativo e inflamação, estabilizando trombos e promovendo a formação de placas ateroscleróticas através da glicação de LDL (Lee J, et al., 2022). Portanto, a quantificação de AGEs como o MG-H1 e a LMC oferece uma ferramenta valiosa para a estratificação do risco cardiovascular além do monitoramento convencional da hemoglobina glicada. (Li LY, et al., 2022; Nakamura T, et al., 2023).

A análise dessas evidências reforça que, embora a ingestão dietética de AGEs ainda gere debates quanto ao seu impacto direto na rigidez arterial (Linkens AMA, et al., 2021), o acúmulo endógeno — refletido pela SAF e pelo HGI — é um preditor consistente de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade

(GUPTA A, et al., 2025) (Boersma HE, et al., 2021) (Reurean-Pintilei D, et al., 2024). A utilização clínica desses biomarcadores permite um cuidado personalizado, ajudando a identificar pacientes com DM2 que apresentam risco elevado de complicações macrovasculares além do que é captado apenas pela medição da HbA1c. (Lin Z, et al., 2024) (Boersma HE, et al., 2021)

Métodos de avaliação dos AGEs e marcadores de glicação

A avaliação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) é uma ferramenta importante para a estratificação do risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), pois esses compostos refletem a exposição prolongada à hiperglicemia e ao estresse oxidativo, representando a chamada "memória metabólica" de forma mais abrangente que a hemoglobina glicada (HbA1c) (Planas A, et al., 2022). Devido à heterogeneidade dos AGEs, sua mensuração pode ser realizada por métodos laboratoriais, como a dosagem plasmática de biomarcadores específicos, ou por técnicas não invasivas, como a autofluorescência cutânea (SAF) (Vekic J, et al., 2023).

Entre os biomarcadores plasmáticos, destacam-se o Índice de Glicação da Hemoglobina (IGH), que reflete a variabilidade glicêmica e apresenta utilidade prognóstica em eventos cardiovasculares agudos (Wu C, et al., 2025), além da Nε-carboximetil lisina (CML), pentosidina e do receptor solúvel para AGEs (sRAGE). Enquanto a CML e a pentosidina estão associadas à progressão da aterosclerose e da insuficiência cardíaca (Planas A, et al., 2022), níveis reduzidos de sRAGE relacionam-se a maior risco cardiovascular por reduzirem a neutralização dos AGEs circulantes (Gupta A, et al., 2025; Ragazzi E, et al., 2023). A autofluorescência cutânea (SAF), por sua vez, destaca-se como método rápido, não invasivo e capaz de refletir o acúmulo tecidual de AGEs em proteínas de longa duração, apresentando associação com a duração do diabetes, rigidez arterial e maior risco de complicações macrovasculares e mortalidade cardiovascular (Planas A, et al., 2022; CHOI LS, et al. 2022; Reurean-Pintilei D, et al., 2024).

Os diferentes métodos apresentam vantagens e limitações. A SAF possui baixo custo e facilidade de aplicação, porém sofre interferência de fatores como idade, pigmentação da pele e adiposidade, além de não detectar AGEs não fluorescentes (Pinto RS, et al., 2022; Vekic J, et al., 2023). As técnicas cromatográficas oferecem elevada sensibilidade e especificidade para compostos como CML e CEL, mas apresentam alto custo e complexidade operacional (Vekic J, et al., 2023; Pinto RS, et al., 2022). Já os métodos imunoquímicos, como ELISA e Western Blot, são relativamente simples e aplicáveis à prática laboratorial, embora apresentem limitações quanto à especificidade dos epítopos detectados (Vekic J, et al., 2023; Pinto RS, et al., 2022).

As evidências indicam que nenhum método isolado é capaz de refletir integralmente o impacto biológico da glicação no risco cardiovascular. Enquanto biomarcadores plasmáticos fornecem informações sobre a atividade metabólica recente e mecanismos específicos da glicação, a SAF representa o acúmulo crônico de AGEs nos tecidos, aproximando-se do conceito de memória metabólica e apresentando maior potencial para estimar o dano vascular acumulado (Planas A, et al., 2022; Reurean-Pintilei D, et al., 2024). Assim, a combinação dessas abordagens pode ampliar a capacidade de identificação precoce de pacientes com maior risco de complicações cardiovasculares.

Entretanto, a incorporação rotineira desses biomarcadores na prática clínica ainda é limitada pela ausência de padronização dos métodos, pelos custos elevados de algumas técnicas e pela influência de fatores individuais sobre determinados exames, especialmente a SAF (Vekic J, et al., 2023; Pinto RS, et al.,

2022). Dessa forma, embora os resultados sejam promissores, são necessários estudos prospectivos e consensos metodológicos que definam valores de referência e estabeleçam o real papel desses marcadores na estratificação do risco cardiovascular e no acompanhamento clínico de pacientes com DM2.

Estratégias de prevenção e controle da glicação e do risco cardiovascular no DM2

O controle rigoroso da hiperglicemia permanece como a principal estratégia para prevenir a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e reduzir o risco cardiovascular no diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente quando instituído precocemente. A exposição prolongada à hiperglicemia ativa vias metabólicas deletérias, como as da hexosamina, do poliol e da proteína quinase C (PKC), intensificando o estresse oxidativo e perpetuando o conceito de memória metabólica, no qual alterações moleculares persistem mesmo após a normalização glicêmica (Pinto RS, et al., 2022; Takemasa Omachi T, et al., 2023).

Entre as estratégias farmacológicas, a metformina permanece como terapia de primeira linha, reduzindo a formação de AGEs, protegendo o miocárdio e minimizando a glicação de lipoproteínas plasmáticas (Bansal S, et al., 2023; Vekic J, et al., 2023). Os agonistas do receptor de GLP-1 e os inibidores de SGLT2 destacam-se pelos benefícios cardiovasculares, decorrentes da redução do estresse oxidativo, da modulação do eixo AGE-RAGE e da melhora do controle metabólico (Takemasa Omachi T, et al., 2023; Nakamura T, et al., 2023). Além disso, inibidores da DPP-4, tiazolidinedionas e estatinas apresentam efeitos complementares, reduzindo marcadores inflamatórios, aumentando os níveis de sRAGE e limitando a ação dos AGEs (Bansal S, et al., 2023; Ragazzi E, et al., 2023; Vekic J, et al., 2023). Terapias emergentes, como o alagebrium e aptâmeros anti-AGE, demonstram potencial na quebra das ligações cruzadas dos AGEs e no bloqueio da interação AGE-RAGE, embora ainda dependam de maior validação clínica (Bansal S, et al., 2023; Li LY, et al., 2022).

As intervenções não farmacológicas também exercem papel fundamental na redução da carga de AGEs. Dietas com baixo teor desses compostos, especialmente o padrão mediterrâneo, associam-se à redução da autofluorescência cutânea (SAF), dos níveis circulantes de AGEs, do estresse oxidativo e da expressão do receptor RAGE, além de favorecerem a eliminação dessas moléculas (Planas A, et al., 2022; Kim Y, 2023; Reurean-Pintilei D, et al., 2024). A prática regular de atividade física, o controle do peso corporal e a cessação do tabagismo contribuem para diminuir a formação e o acúmulo de AGEs, preservando níveis mais elevados de sRAGE e reduzindo a inflamação vascular, embora alguns efeitos, como a regressão dos AGEs já depositados nos tecidos, ainda sejam limitados (Vekic J, et al., 2023; Ragazzi E, et al., 2023; Nakamura T, et al., 2023).

As evidências demonstram que a prevenção das complicações cardiovasculares no DM2 depende de uma abordagem multifatorial que ultrapassa o controle da glicemia. Embora a redução da hiperglicemia seja essencial para limitar a formação de AGEs, o conceito de memória metabólica evidencia que intervenções tardias podem não ser suficientes para reverter o dano vascular previamente estabelecido (Pinto RS, et al., 2022). Dessa forma, o tratamento deve ser iniciado precocemente e direcionado não apenas ao controle glicêmico, mas também à modulação das vias inflamatórias e oxidativas relacionadas ao eixo AGE-RAGE.

Os avanços terapêuticos ampliaram significativamente as possibilidades de proteção cardiovascular. Fármacos como metformina, agonistas do GLP-1 e inibidores de SGLT2 demonstram benefícios que extrapolam a redução da glicose, atuando sobre mecanismos fisiopatológicos diretamente envolvidos na formação e nos efeitos dos AGEs (Bansal S, et al., 2023; Nakamura T, et al., 2023). Contudo, terapias específicas anti-AGE, como o alagebrium e os aptâmeros, permanecem restritas ao âmbito experimental, sendo necessária a realização de ensaios clínicos robustos que comprovem sua eficácia e segurança em desfechos cardiovasculares de longo prazo.

Paralelamente, as intervenções no estilo de vida continuam sendo componentes indispensáveis da prevenção cardiovascular. A adoção da dieta mediterrânea, associada à prática regular de atividade física, controle ponderal e cessação do tabagismo, reduz a exposição exógena aos AGEs e melhora o perfil inflamatório e metabólico (Planas A, et al., 2022; Reurean-Pintilei D, et al., 2024). Entretanto, a heterogeneidade dos estudos e a limitada reversibilidade dos AGEs já acumulados reforçam que a

prevenção primária e a intervenção precoce permanecem as estratégias mais eficazes para reduzir a progressão das complicações cardiovasculares no DM2. O **Quadro 3**, a seguir sintetiza as principais estratégias de prevenção e controle da glicação no DM2.

Quadro 3 - Síntese dos principais achados sobre as estratégias de prevenção e controle da glicação e do risco cardiovascular no DM2

Estratégia	Principais mecanismos relacionados à glicação	Potenciais benefícios cardiovasculares/metabólicos	Considerações sobre a evidência
Controle precoce e sustentado da hiperglicemia	Redução da formação de AGEs e da ativação das vias do poliol, hexosamina e PKC; redução do estresse oxidativo	Prevenção do dano vascular e redução do risco cardiovascular	Estratégia fundamental; maior benefício quando iniciada precocemente. A memória metabólica pode limitar a reversão de danos já estabelecidos
Metformina	Redução da formação de AGEs e da glicação de lipoproteínas	Melhora do controle metabólico e possível proteção miocárdica	Terapia consolidada e frequentemente utilizada como primeira linha
Agonistas do receptor de GLP-1	Melhora do controle metabólico; modulação do eixo AGE-RAGE e do estresse oxidativo	Redução do risco cardiovascular e melhora metabólica	Evidência clínica favorável, com benefícios que extrapolam o controle glicêmico
Inibidores de SGLT2	Melhora metabólica e possível modulação de mecanismos oxidativos e do eixo AGE-RAGE	Proteção cardiovascular e metabólica	Evidência clínica favorável para proteção cardiovascular
DPP-4, tiazolidinedionas e estatinas	Redução de marcadores inflamatórios; aumento de sRAGE e/ou limitação dos efeitos dos AGEs	Atenuação da inflamação e do dano vascular	Efeitos complementares; o benefício cardiovascular varia conforme a classe e o fármaco
Terapias anti-AGE emergentes	Alagebrium: quebra de ligações cruzadas dos AGEs; aptâmeros: potencial bloqueio da interação AGE-RAGE	Potencial redução do dano vascular associado aos AGEs	Evidência experimental; requer confirmação em ensaios clínicos e desfechos cardiovasculares de longo prazo
Dieta mediterrânea e redução da ingestão de AGEs	Redução da exposição exógena aos AGEs; redução do estresse oxidativo e da expressão de RAGE	Redução de AGEs circulantes e da autofluorescência cutânea (SAF); melhora do perfil metabólico e inflamatório	Estratégia não farmacológica relevante, embora exista heterogeneidade entre os estudos
Atividade física regular	Redução da formação/acúmulo de AGEs e melhora metabólica	Redução da inflamação vascular e melhora do risco cardiometabólico	Componente essencial da abordagem multifatorial
Controle do peso corporal	Melhora do metabolismo e redução de fatores associados à glicação	Redução do risco cardiovascular e metabólico	Deve ser integrado ao tratamento global do DM2
Cessação do tabagismo	Redução de estímulos oxidativos e inflamatórios relacionados ao dano vascular	Redução do risco cardiovascular e da progressão do dano vascular	Medida essencial de prevenção cardiovascular
Abordagem multifatorial e intervenção precoce	Atua simultaneamente sobre hiperglicemia, AGEs, estresse oxidativo e inflamação	Maior potencial para prevenir ou retardar complicações cardiovasculares	Princípio central: o controle glicêmico isolado é insuficiente; a prevenção deve ser precoce e multidimensional

Fonte: Machado MP, et al., 2026.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências analisadas indicam que a glicação avançada está associada ao maior risco cardiovascular no DM2, sobretudo pelo acúmulo de AGEs e ativação do eixo AGE–RAGE, que integram estresse oxidativo, inflamação, disfunção endotelial e alterações estruturais vasculares. Adicionalmente, biomarcadores de

glicação demonstram potencial para complementar a estratificação do risco cardiovascular. Entretanto, a heterogeneidade dos marcadores e métodos de mensuração, a ausência de padronização e a predominância de evidências associativas ainda limitam sua aplicação clínica e a definição de causalidade, reforçando a necessidade de estudos prospectivos e protocolos validados.

REFERÊNCIAS

1. BANSAL S, et al. Advanced glycation end products: Key mediator and therapeutic target of cardiovascular complications in diabetes. World Journal of Diabetes, 2023; 14(8): 1146-1162.
2. BENJAMIN EJ, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA, 1994; 271(11): 840-844.
3. BOERSMA HE, et al. Skin autofluorescence predicts new cardiovascular disease and mortality in people with type 2 diabetes. BMC Endocrine Disorders, 2021; 21(1): 14.
4. CHOI LS, et al. Skin accumulation of advanced glycation end products and cardiovascular risk in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. Heliyon, 2022; 8(6): e09571.
5. DE LA CRUZ-ARES S, et al. Endothelial dysfunction and advanced glycation end products in patients with newly diagnosed versus established diabetes: From the CORDIOPREV Study. Nutrients, 2020; 12(1):238.
6. DE VOS LC, et al. Skin autofluorescence is associated with 5-year mortality and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2014; 34(4):933-8.
7. DINESH SHAH A, et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. The Lancet, 2015; 385: S86.
8. DUQUE A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. World Journal of Diabetes, 2021; 12(6): 855-867.
9. GIGLIO RV, et al. Novel molecular markers of cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2021; 1867(8): 166148.
10. GUPTA A, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and its role in cardiovascular risk assessment in hyperglycemia - A study in North India. Journal of Family Medicine and Primary Care, 2025; 14(4): 1325-1332.
11. HUXLEY RR, et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. The American Journal of Cardiology, 2011; 108(1): 56-62.
12. KADOWAKI T, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2022; 24(12): 2283-2296.
13. KANEKO H, et al. Fasting plasma glucose and subsequent cardiovascular disease among young adults: Analysis of a nationwide epidemiological database. Atherosclerosis, 2021.
14. KIM Y. Blood and Tissue Advanced Glycation End Products as Determinants of Cardiometabolic Disorders Focusing on Human Studies. Nutrients, 2023; 15(8): 2002.
15. LEE J, et al. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. Nutrients, 2022; 14(15): 3086.
16. LI LY, et al. High serum levels of N-epsilon-carboxymethyllysine are associated with poor coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion of coronary artery. BMC Cardiovascular Disorders, 2022; 22(1): 282.
17. LIN Z, et al. Hemoglobin glycation index and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and coronary artery disease: insights from a large cohort study. Nutrition & Diabetes, 2024; 14(1): 69.
18. LINKENS AMA, et al. Habitual Intake of Dietary Advanced Glycation End Products Is Not Associated with Arterial Stiffness of the Aorta and Carotid Artery in Adults: The Maastricht Study. The Journal of Nutrition, 2021; 151(7): 1886-1893.
19. MOVAHED MR, et al. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. International Journal of Cardiology, 2005; 105(3): 315-318.

20. NAKAMURA T, et al. Continuous low serum levels of advanced glycation end products and low risk of cardiovascular disease in patients with poorly controlled type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology, 2023; 22(1): 147.
21. OMACHI T, et al. Comparison of Effects of Injectable Semaglutide and Dulaglutide on Oxidative Stress and Glucose Variability in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Preliminary Study. Diabetes Therapy, 2024; 15(1): 111-126.
22. PLANAS A, et al. Advanced Glycations End Products in the Skin as Biomarkers of Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(11): 6234.
23. PINTO RS, et al. Advanced Glycation End Products: A Sweet Flavor That Embitters Cardiovascular Disease. International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(5): 2404.
24. RAGAZZI E, et al. Anti-diabetic combination therapy with pioglitazone or glimepiride added to metformin on the AGE-RAGE axis: a randomized prospective study. Frontiers in Endocrinology, 2023; 14: 1163554..
25. REUREAN-PINTILEI D, et al. Associations between Skin Autofluorescence Levels with Cardiovascular Risk and Diabetes Complications in Patients with Type 2 Diabetes. Biomedicines, 2024; 12(4): 890.
26. REUREAN-PINTILEI D, et al. Skin Autofluorescence as a Potential Adjunctive Marker for Cardiovascular Risk Assessment in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. International Journal of Molecular Sciences, 2024; 25(7): 3889.
27. STIRBAN A, et al. Acute macrovascular dysfunction in patients with type 2 diabetes induced by ingestion of advanced glycated β-lactoglobulins. Diabetes Care, 2013; 36(5): 1278-1282.
28. VAN DER BRUGGEN MM, et al. Plasma Reactive Dicarbonyls Are Not Independently Associated With Arterial Stiffness: The Maastricht Study. American Journal of Hypertension, 2025; 38(10): 777-787.
29. VEKIC J, et al. The Role of Advanced Glycation End Products on Dyslipidemia. Metabolites, 2023; 13(1): 77.
30. WANG Y, et al. Association between hemoglobin glycation index and 5-year major adverse cardiovascular events: the REACTION cohort study. Chinese Medical Journal, 2023; 136(20): 2468-2475.
31. WU C, et al. Glycemic variability of glycated hemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus and the risk of cardiovascular diseases: a latest systematic review and meta-analysis. Frontiers in Endocrinology, 2025; 16: 1698360.
32. XU S, et al. The hemoglobin glycation index predicts the risk of adverse cardiovascular events in coronary heart disease patients with type 2 diabetes mellitus. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022; 9: 992252.
33. 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, 2018; 35(9), 1242-1248.