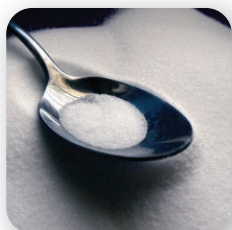


## Glycoxil® Beleza Antiaçúcar

INCI Name: Decarboxy Carnosine HCL.

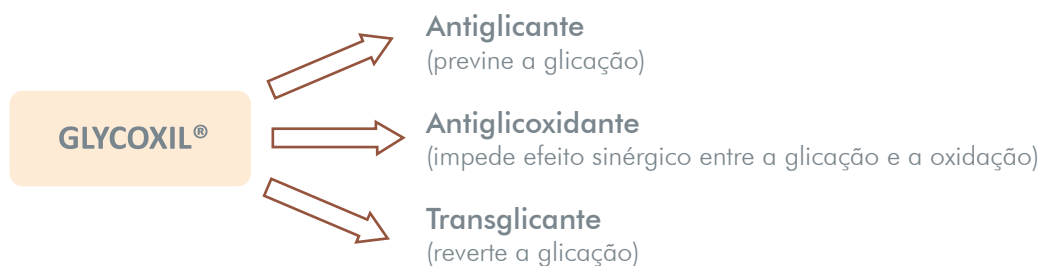


- Anti A.G.E
- Cicatrizante
- Antiglicoxidante
- Antiglicante Via Oral
- Diminui Fadiga Neuromuscular
- Suplementação Nutricional Esportiva

### 1 Descrição

Glycoxil® é um peptidomimético, de estrutura dipeptídica, patenteado pela Exsymol, capaz de exercer inúmeros benefícios à saúde, atuando na prevenção e tratamento coadjuvante de diversas desordens metabólicas e doenças associadas ao envelhecimento sistêmico. Glycoxil® apresenta propriedades antiglicação/glicoxidação, demonstradas em estudos *in vitro*, além de propriedades transglicantes.

(Courbebaisse et al., 1998; Carletto et al., 2000).



A carcinina é uma substância atualmente indicada por profissionais especializados em antienvhecimento e nutricionistas, devido aos seus benefícios a saúde isento de efeitos colaterais conhecidos e incompatibilidade com outras drogas.

Glycoxil® apresenta melhoras notáveis no processo de rejuvenescimento celular. As células em seu ciclo de divisão, ao chegar ao fim, é estabelecido o aspecto normal prolongando o período de vida celular.

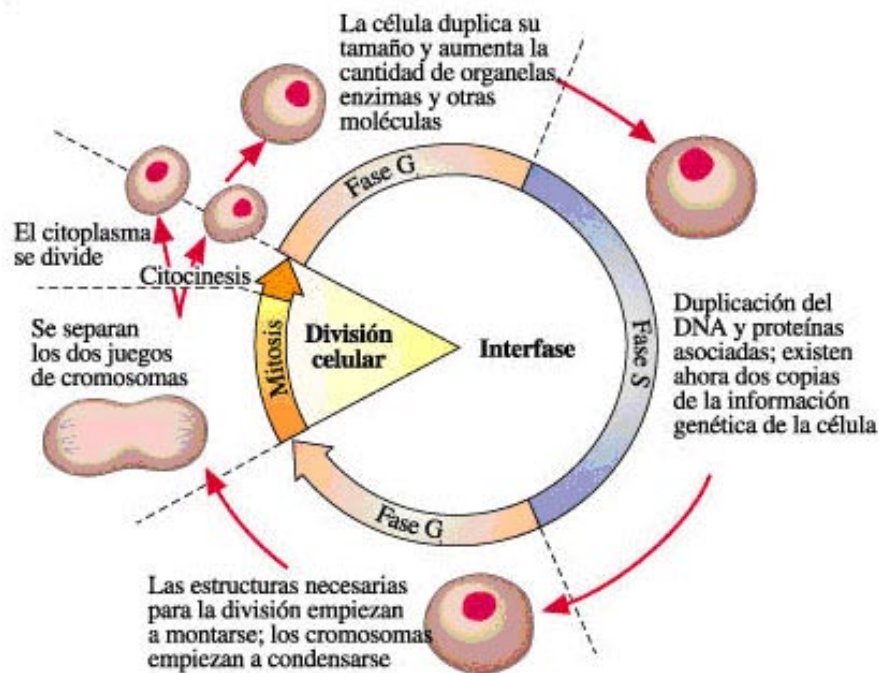


Figura 1: Processo de divisão celular.

O cientista russo W. S. Gulewich no começo do século XX, descobriu a estrutura molecular da carcinina, iniciando-se os estudos simplificados dos peptídeos biologicamente ativo, ou seja, um dipeptídeo que hoje compõe uma longa lista de proteínas naturais reguladoras do metabolismo.

Nas primeiras décadas os estudos foram dedicados a estrutura, distribuição e propriedades de combinação. O cientista concluiu que a carcinina atua na relação direta à função de tecidos excitáveis como músculos e cérebro.

(Gulewitsch, W, et al., 1990)

Em 1953 outro cientista russo, S. E. Severin demonstrou que a carcinina efetivamente armazena e elimina o ácido láctico, produzido por músculos em movimento, e que a suplementação de carcinina melhora substancialmente o desempenho e resistência dos músculos.

No metabolismo ativado, os músculos acumulam ácido láctico, o pH diminui e ocorre exaustão. Ao administrar carcinina os músculos responderam positivamente e sem apresentar exaustão. Este processo é conhecido como "fenômeno de Severin".

(Derave W. et al., 2007)

### 1.1 Carcinina vs. Carnosina

A L-carnosina e os dipeptídeos relacionados, como a carcinina, são compostos contendo histidina que ocorrem naturalmente. São encontrados em diversos tecidos, particularmente na musculatura esquelética.

(Gariballa SE. et al., 2000)

A carnosina é quimicamente definida como β-alanil-histidina, e está presente em concentrações milimolares nos mamíferos. Encontra-se distribuída em diferentes concentrações na musculatura esquelética e no cérebro, sendo a quantidade média presente no organismo vivo variável entre 150 a 200mg/Kg.

(Tanaka et al., 2002)

A carnosina vem sendo abordada na terapêutica como uma importante ferramenta para o controle de patologias de diferentes etiologias. Desde a sua descoberta em 1900 na Rússia, muitas teorias, ainda não completamente elucidadas, têm sido propostas para suas funções biológicas. Todavia, atribui-se à carnosina importante ação antioxidante, tamponante, imunoestimulante e neurotransmissora.

(Quinn PJ. et al., 1990; Gariballa Se. et al., 2000)

Apesar de apresentar propriedades antioxidantes, a atividade *in vivo* da carnosina é limitada pela hidrólise enzimática. A família dos peptidomiméticos contendo a histamina, como a carcinina, a N-acetilcarcinina e a L-prolilhistamina, os quais apresentam significativa resistência às dipeptidases, retêm a propriedade antioxidante, apresentando importante função inibitória da foto-oxidação das moléculas biológicas.

(Babizhayev et al., 1998)

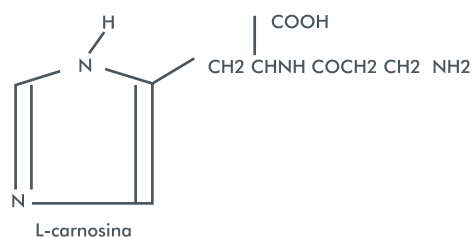


Figura 2: Estrutura química da Carnosina.

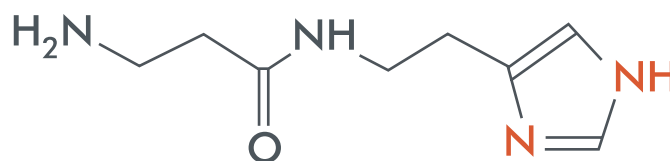


Figura 3: Estrutura química da Carcinina.

A carcinina ou decarboxicarnosina, cujo nome químico é  $\beta$ -alanil-histamina é um dipeptídeo imidazólico (Chen Z et al., 2004), metabolicamente relacionado à L-carnosina e resistente à hidrólise enzimática. É encontrada nas frações não-protéicas dos tecidos de mamíferos, especialmente nos tecidos ricos em histamina, tais como o coração, os rins, o estômago e no intestino (Mark A. et al., 1994). Sua principal característica é apresentar taxa de hidrólise enzimática desprezível (Pegova et al., 2000), tornando-se, portanto, uma excelente alternativa à Carnosina.

A carcinina foi descoberta no tecido cardíaco do crustáceo *Carcinus maenas* em 1973 e desde então tem sido identificada em outras espécies de crustáceos.

(Chen Z et al., 2004; Mark A et al., 1994)

A rápida incorporação de radioisótopos dentro das moléculas de carcinina, carnosina e histamina permite afirmar que existe um elo metabólico entre essas três moléculas e uma potencial função na síntese e na degradação da histamina. Dessa forma, a carcinina atua como um intermediário na via metabólica carnosina-histidina-histamina e pode representar uma alternativa para a síntese de histamina ou ainda ser um catabólito da histamina.

(Mark A. et al., 1994)

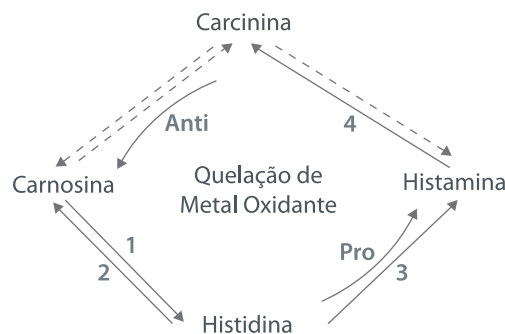


Figura 4: Envolvimento da carcinina na via metabólica carnosina-histidina-histamina. As enzimas correspondentes são: 1, carnosinase; 2, carnosina sintetase; 3, histidina descarboxilase e 4, carcinina sintetase.

Efeitos fisiológicos e farmacológicos da carcinina têm sido sistematicamente abordados. Segundo resultados de um estudo, a carcinina apresenta importante efeito antioxidante natural e regula o estresse e o choque, sendo seu efeito hipotensivo 1000 vezes menor que o da histamina, sugerindo que a carcinina pode apresentar uso terapêutico.

(Chen Z et al., 2004)

#### **Carcinina:**

- Previne a glicação e apresenta atividade transglicante;
- Antiglicoxidante;
- Varre os radicais livres, ânions superóxido e hidroxila;
- Suprime o oxigênio singlete;
- Quela metais;
- Atua como agente tamponante no citosol.

*(Gariballa SE et al., 2000; Babizhayev et al., 2009)*

#### **Mecanismo de Ação:**

Carcinina apresenta atividade antiglicante/glicoxidante e transglicante.

A carcinina, como outros derivados peptídicos da carnosina, previne a peroxidação lipídica, protegendo as membranas do estresse oxidativo. A inibição da oxidação lipídica se dá pela combinação da propriedade varredora de radicais livres e da propriedade quelante de metais.

*(Ge QM. et al., 2010)*

## **1.2 Síntese e Metabolismo da L-carnosina**

A carnosina foi primeiramente isolada a partir de um extrato de carne e subsequentemente identificada como  $\beta$ -alanil-histidina. Desde então, vários aminoácidos, como os derivados metilados, anserina ( $\beta$ -alanil - metilhistidina), homocarnosina (gama-aminobutiril-histidina) e outros, como a carcinina ( $\beta$ -alanil-histamina), têm sido isolados de tecidos excitáveis.

A metilação da carnosina promove a formação da anserina e ofidina; sua hidrólise leva à formação de histidina e  $\beta$ -alanina. Durante a descarboxilação da histidina, a histamina é formada, a qual reage com a  $\beta$ -alanina para formar a carcinina. A  $\beta$ -alanina, além de ser um componente indispensável da coenzima A, é um produto de degradação da base pirimidina e pode apresentar função estimuladora da síntese de colágeno nos tecidos.

*(Pegova et al., 2000)*

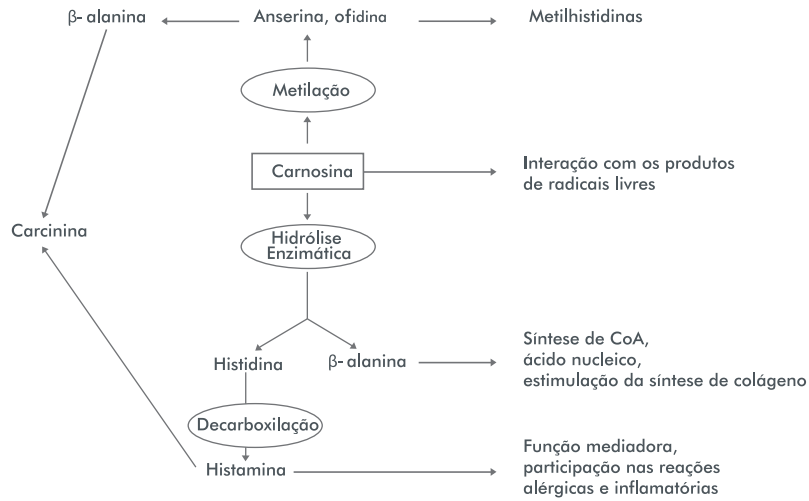


Figura 5: A figura mostra a cascata metabólica da carnosina e indica as diversas funções biológicas da carnosina e seus produtos de metabolismo (Gariballa e Sinclair, 2000).

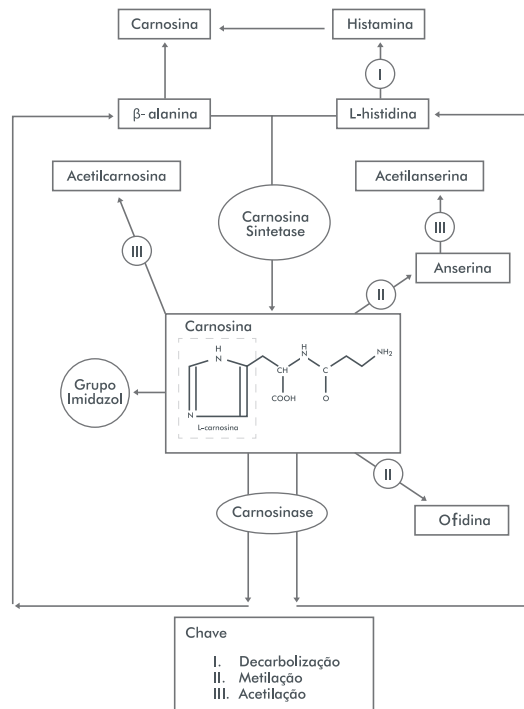


Figura 6: A figura mostra a cascata metabólica da carnosina e indica as reações de descarboxilação, metilação e acetilação (Boldyrev et al., 1990).

### 1.3 Carcinina: Um Derivado Ativo e mais Biodisponível que a Carnosina

(Manna P. et al., 2010)

A hidrólise da carnosina é efetuada pela enzima carnosinase. Segundo resultados de um estudo conduzido por Pegova et al., a taxa de hidrólise da carnosina foi 3 a 4 vezes maior quando comparada aos derivados anserina e ofidina. Já as taxas de hidrólise da carcinina, homocarnosina e N-acetilcarnosina foram desprezíveis. Os dados do estudo demonstraram que a metilação, descarboxilação ou a acetilação da carnosina aumenta a resistência da molécula frente à hidrólise enzimática. Com isso, a modificação metabólica da carnosina em carcinina ou outros derivados pode aumentar sua meia-vida nos tecidos.

*Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 2000 Dec;127(4):443-6*

Segundo Babizhayev e colaboradores, a mínima modificação estrutural da carnosina em carcinina, com a retirada do grupamento ácido carboxílico (-COOH) promove a resistência à hidrólise enzimática.

(Soro-Paavonen A. et al., 2009)

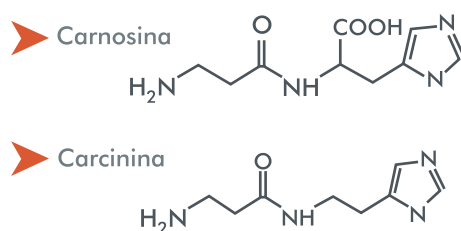


Figura 7: A modificação na estrutura da carnosina, com a retirada do grupo ácido carboxílico (-COOH), resulta em carcinina, promovendo a resistência às enzimas hidrofílicas.

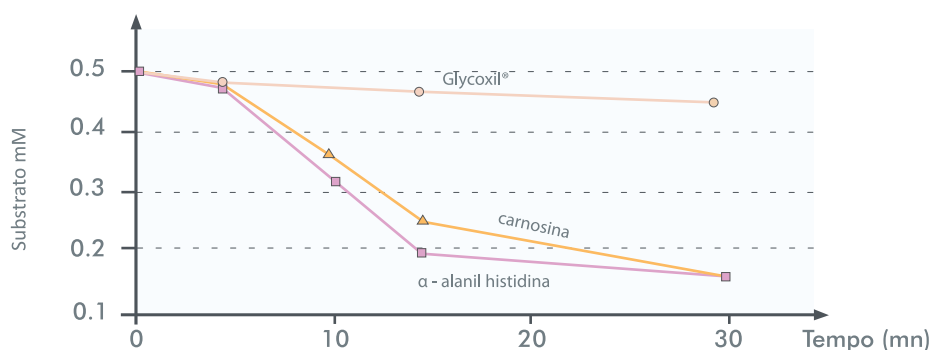


Figura 8: Comparação entre o metabolismo do carcinina, carnosina e α-alanil-histidina, mostrando a maior estabilidade da carcinina a desativação enzimática.

### **Carcinina vs. Carnosina: Vantagens da Carcinina sobre a Carnosina**

- Resistência à degradação enzimática promovida pelas carnosinases, promovendo biodisponibilidade significativamente superior.
- Maior tempo de meia-vida e tempo de atividade.
- Ausência de liberação de histidina, que reage com a histidina descarboxilase promovendo a liberação da histamina, que é um mediador das reações alérgicas no organismo.

*(Gariballa SE et al., 2000; Pegova et al., 2000; Chen Z et al., 2004; Exsymol, Mônaco. Age Ageing 2000; 29: 207-10. Nol Biol. 2000 Dec; 127 (4): 443-6. Br J Pharmacol. 2004 Nov; 143(5):573-80. Epub 2004 Oct. 4)*



## 2 O Açúcar e o Envelhecimento Cutâneo



Atualmente, depois dos radicais livres, do estresse oxidativo e dos raios UV, o novo alvo contra o envelhecimento é a glicação (Processo de ligação entre uma molécula de glicose maléfica com uma proteína saudável) e que resulta: os A.G.Es (*Advanced Glycation End Products*).

Ao ingerirmos açúcar, em nosso organismo várias substâncias são liberadas pelo corpo e entram em nossa corrente sanguínea. A sacarose aumenta a produção de serotonina e de dopamina, que são neurotransmissores responsáveis pelo humor e pela sensação de prazer.

*(Bellia F. Calabrese V. et al., 2009)*

O açúcar em excesso acumula-se no tecido adiposo e causa envelhecimento precoce. O açúcar branco passa por um processo de refinamento, não possui nutriente e é 100% calórico. A sacarose em nosso organismo aumenta rapidamente os níveis de glicose e faz disparar a produção de insulina. Quando ocorre acúmulo de insulina na corrente sanguínea, a gordura se acumula, o açúcar branco é o mais maléfico e seu acúmulo é responsável pela gordura visceral.

Além de causar o acúmulo de gordura, o açúcar em excesso também desregula o metabolismo, roubando cálcio e sais minerais. Prejudica a absorção de selênio, magnésio e zinco, agravando o envelhecimento precoce. O consumo exagerado deste alimento causa fermentação do sistema digestivo, destrói as bactérias intestinais e enfraquece o sistema imunológico.

Nem todos os açúcares são maléficos, devemos levar em consideração o índice glicêmico do alimento, como ilustra a tabela abaixo.

Alimentos de alto índice glicêmico (>85)  
 Alimentos de moderado índice glicêmico (60-85)  
 Alimentos de baixo índice glicêmico (<60)

ALIMENTO	IG	ALIMENTO	IG
Bolos	87	Cuscus	93
Biscoitos	90	Milho	98
Crackers	99	Arroz branco	81
Pão branco	101	Arroz integral	79
Sorvete	84	Arroz parboilizado	68
Leite integral	39	Tapioca	115
Leite desnatado	46	Feijão cozido	69
Iogurte com sacarose	48	Feijão manteiga	44
Iogurte sem sacarose	27	Lentilhas	38
All Bran	60	Ervilhas	68
Corn Flakes	119	Feijão de soja	23
Musli	80	Spaguete	59
Aveia	78	Batata cozida	121
Mingau de aveia	87	Batata frita	107
Trigo cozido	105	Batata doce	77
Farinha de trigo	99	Inhame	73
Maçã	52	Chocolate	84
Suco de maçã	58	Pipoca	79
Damasco seco	44	Amendoim	21
Banana	83	Sopa de feijão	84
Kiwi	75	Sopa de tomate	54
Manga	80	Mel	104
Laranja	62	Frutose	32
Suco de laranja	74	Glicose	138
Pêssego	67	Sacarose	87
Pêra	54	Lactose	65

A tabela abaixo diferencia os tipos de açúcares que temos disponíveis na nossa alimentação.

CLASSES	SUBGRUPO	COMPONENTES
Açúcares	Monossacarídeos	Glicose, Galactose e Frutose
	Dissacarídeos	Sacarose, Lactose e Trealose
	Poliois	Sorbitol e Manitol
Oligossacarídeos	Malto-oligossacarídeos	Maltodextrinas
	Outros	Rafinose, Frutooligossacarídeos e Estaquiase
Polissacarídeos	Amido	Amilose e Amido Modificado
	Não-amido	Celulose, Hemicelulose, Pectinas e Hidrocolóides.

Os polissacarídeos com estrutura não-amídica representam as fibras e apresentam baixo índice glicêmico (IG). Já os polissacarídeos com estrutura amídica, assim como os monossacarídeos e dissacarídeos tendem a apresentar IG moderado a elevado.

### 3 Glicação e Produtos de Glicação Avançada (A.G.Es)

A glicose e outros açúcares redutores apresentam a capacidade de reagir não-enzimaticamente com as proteínas iniciando um processo de modificação pós-translacional conhecido como glicosilação não-enzimática ou glicação.

(Sasaki et al., 1998)

Essa reação, cujo nome é Reação de Maillard (Hartog et al., 2007), ocorre entre o grupamento aldeído da glicose, como o metilglioxal, glioxal ou glicolaldeído e as aminas nucleofílicas dos aminoácidos. A condensação que forma a Base de Schiff é seguida de uma série de rearranjos para produzir estruturas denominadas A.G.Es, produtos finais de glicação avançada (Moheimani et al., 2010; Lohwasser et al., 2005). Dos vários tipos de A.G.Es que podem ser formados, tem sido demonstrado que tanto os A.G.Es *cross-linked* quanto os não *cross-linked* são gerados.

(Ramasamy et al., 2005)

Nos alimentos, quando o leite e açúcar são submetidos a altas temperaturas é o processo de glicação que confere a mistura um tom dourado (caramelização das proteínas), as proteínas do leite foram glicadas tornando-se mais escurecidas e rijas.

(Jackson, M. C. et al.,)

No nosso corpo, algo semelhante acontece ao longo do tempo a incorporação de glicose as proteínas alteram e modificam as funções nos tecidos. A hemoglobina glicada, por exemplo, tem menor capacidade de transporte de oxigênio do que a hemoglobina comum. As proteínas glicadas que comemos também prejudicam a saúde, pois não temos capacidade de eliminá-las completamente no metabolismo.

Nos últimos anos, a glicação vem sendo apontada como um processo altamente lesivo à saúde, relacionado com altas concentrações de radicais livres. A glicação compõe uma das mais fortes teorias para explicar o envelhecimento, por seu poder de modificar de maneira permanente os processos metabólicos do organismo.

#### 3.1 Reação de Maillard

amina do aminoácido, formando a Base de Schiff. Essa reação ocorre de forma rápida e é reversível, dependendo das concentrações dos substratos. A Base de Schiff converte esse produto intermediário em um produto mais estável, o chamado produto de Amadori (por exemplo, a HbA1c, hemoglobina glicada e a frutossamina). O subsequente rearranjo dos produtos de Amadori leva à formação dos compostos estáveis e irreversíveis A.G.Es.

(Hartog et al., 2007)

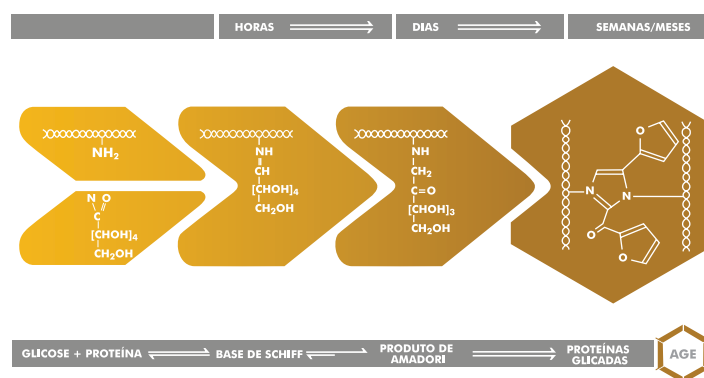


Figura 9: Reação de Maillard.

Adicionalmente a essa reação clássica, a oxidação das dicarbonilas catalisada pelos metais de transição exerce papel importante no processo de glicação. A glicoxidação, ou seja, a ação sinérgica entre a glicação e a oxidação, é responsável pela liberação de ROS (espécies reativas de oxigênio), compostos dicarbonílicos proteína-reativos e extensa degradação protéica/cross-linking.

(Hunt et al., 1993)

A cascata que forma os compostos dicarbonílicos, também conhecida como via do estresse carbonílico, na qual a oxidação de lipídios ou de açúcares geram compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos (Hartog et al., 2007), é extremamente importante neste processo, uma vez que os compostos dicarbonílicos chegam a ser 20 mil vezes mais reativos do que a glicose e são os principais intermediários durante a formação de A.G.Es *in vivo* e nos alimentos.

(Meade et al., 2003)

A formação dos A.G.Es está associada a alterações na estrutura e função de proteínas como o colágeno e, particularmente, em tecidos onde esses produtos são acumulados.

(Cárdenas-Léon et al., 2009)

### 3.1.1 A.G.Es e Implicações Clínicas

Os A.G.Es acumulam-se com o envelhecimento e o aumento desse acúmulo tem sido reportado em pacientes com diabetes.

(Hartog et al., 2007)

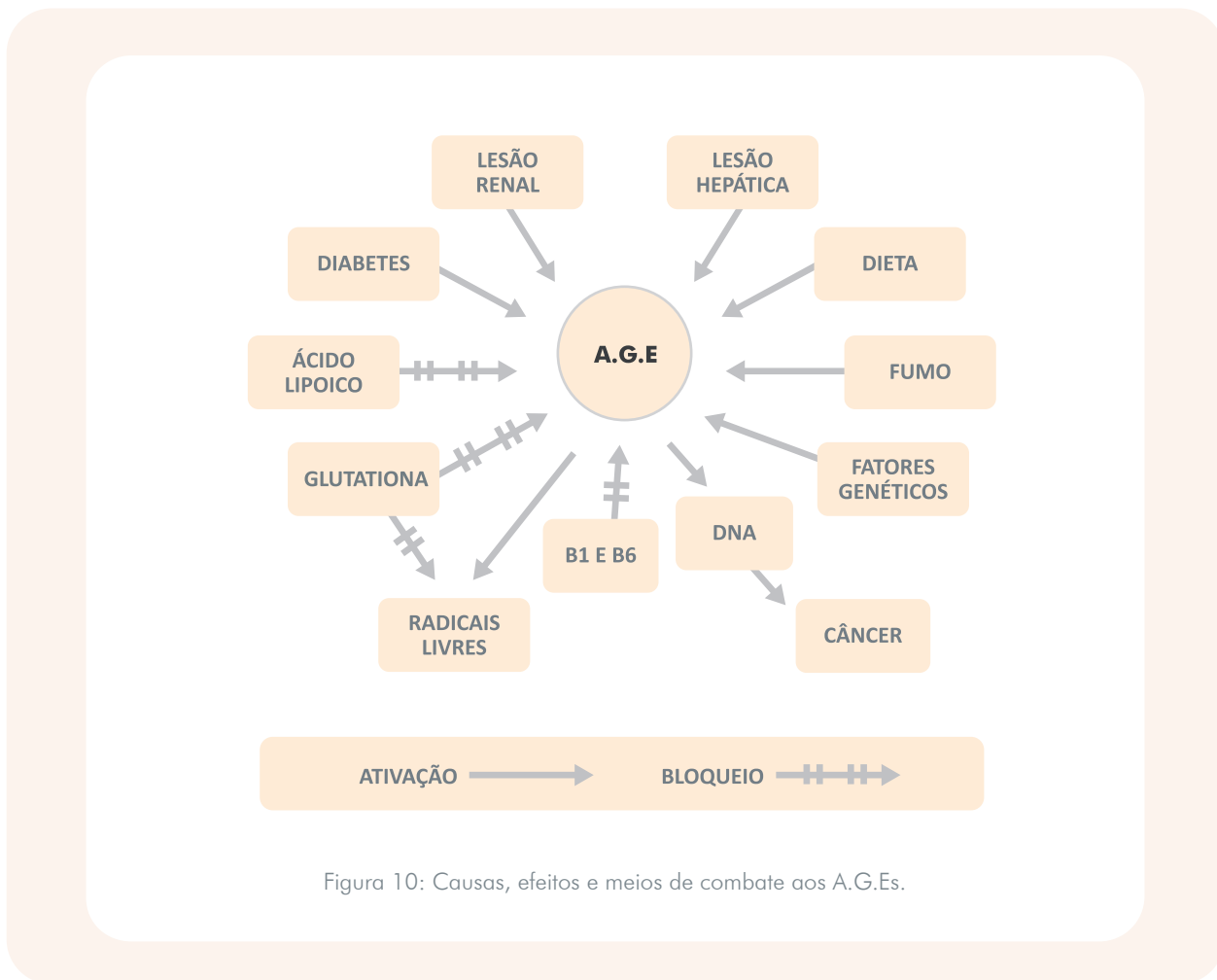


Figura 10: Causas, efeitos e meios de combate aos A.G.Es.

Os efeitos patológicos dos A.G.Es estão relacionados à capacidade destes compostos de modificar as propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas. Por meio de geração de radicais livres, da formação de ligações cruzadas com proteínas ou de interações com receptores celulares, os A.G.Es promovem, respectivamente, estresse oxidativo, alteração morfofuncionais e aumento da expressão de mediadores inflamatórios.

(Beckman, K. B.; et al., 1998)

Os mecanismos alternativos de formação de A.G.Es incluem a chamada via do estresse carbonílico, na qual a oxidação de lipídeos ou açúcares gera compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativo. A glicólise e a autooxidação de glicose, por exemplo, produzem metilglioxal e glioxal, que interagem com aminoácidos para formar A.G.Es.

Os A.G.Es formados a partir da oxidação de açúcares ou de lipídeos podem também ser denominados, respectivamente produtos de glicoxidação ou da lipoxidação avançada. Deve-se ressaltar que, durante algumas das reações que levam à formação de A.G.Es, espécies reativas do oxigênio (ROS) são geradas e concorrem paralelamente com o estresse oxidativo e com os danos estruturais e funcionais às macromoléculas.

(Blake, M. J., Udelsman, R. et al., 2005)

O acúmulo dos A.G.Es ocorre em várias partes do organismo, incluindo o tecido cutâneo, nervoso, vascular, renal e cardíaco, podendo ocorrer dentro ou fora da célula, no compartimento extracelular. A falência renal contribui para o aumento do acúmulo uma vez que decresce a depuração dos A.G.Es. O aumento concomitante do estresse oxidativo favorece o aumento do acúmulo dos A.G.Es. O tabagismo, assim como alimentos queimados ou tostados, são outras possíveis fontes de aumento do acúmulo de A.G.Es.

(Hartog et al., 2007)

A longa exposição à hiperglicemia tem sido associada ao desenvolvimento de doenças vasculares em pacientes portadores de diabetes. Muitos desses efeitos são mediados pela glicação das proteínas e a formação dos A.G.Es. Esse fenômeno é acelerado em condições cuja concentração de glicose está cronicamente elevada, como acontece no diabetes.

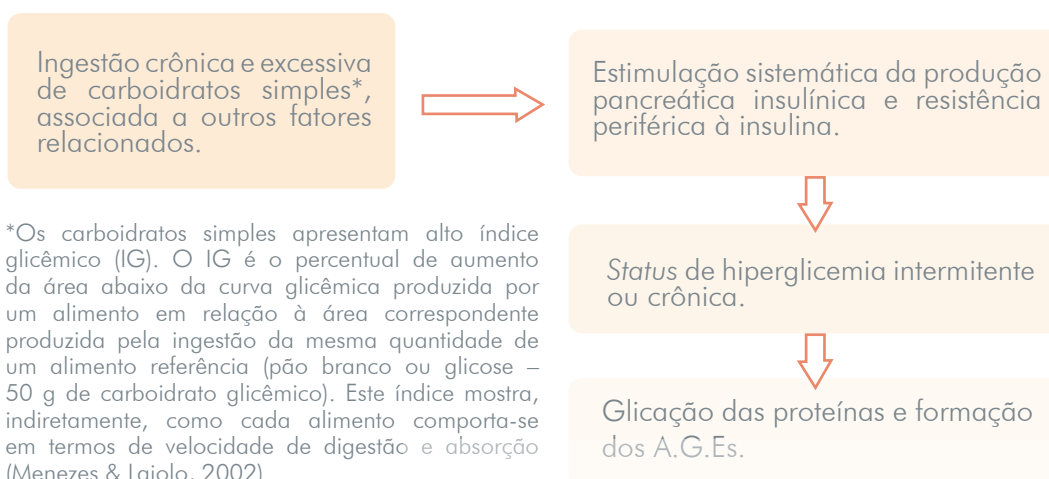
(Cárdenas-Léon et al., 2009)

O consumo crônico de açúcares, especialmente os carboidratos simples, podem promover um *status* de hiperglicemia, que resultará na formação acelerada dos A.G.Es.

(Barbosa et al., 2009)

Dentre os mecanismos já reconhecidos pelos quais a hiperglicemia leva ao desenvolvimento das lesões vasculares associadas ao diabetes (via do poliol, via da hexosamina, via dos A.G.Es e via da proteína quinase C), a via de formação dos A.G.Es é considerada uma das mais importantes.

(Barbosa et al., 2009)



Alguns dos A.G.Es detectados *in vivo* foram originalmente identificados em alimentos, como a CML (carboximetil lisina), um dos produtos finais de reações de glicoxidação e lipoxidação e um importante marcador monitorado em estudos laboratoriais. (Goldberg et al., 2004), avaliaram os efeitos dos diversos métodos de preparo no conteúdo de A.G.Es, determinando CML em 250 itens alimentares comumente consumidos pela população norte-americana. A lista com os resultados desta pesquisa foi publicada pelo American Diabetes Association e é parcialmente reproduzida no Anexo. A análise desse documento permite verificar a influência de diversos fatores na formação de A.G.Es em alimentos, mesmo que vários dos itens apresentados façam parte do hábito alimentar específico da população norte americana e os A.G.Es tenham sido mensurados por um único tipo, dentre os vários compostos possivelmente presentes nas amostras analisadas.

(Barbosa et al., 2009)

#### CONTEÚDO DE PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA (A.G.Es) EM ALIMENTOS\*

ALIMENTO	A.G.Es (U/g)*	ALIMENTO	A.G.Es (U/g)*
<b>Alimentos Gordurosos</b>		<b>Ovos</b>	
Mateiga	264 873	Clara cozida/10min	442
Margarina (60% de óleo vegetal)	175 192	Clara cozida/12min	573
Maionese	94 000	Gema cozida/12min	12 134
Maionese <i>light</i>	22 011	Gema cozida/12min	18 616
Óleo de Oliva	120 000	Ovo frito com margarina	27 494
<b>Carne Bovina</b>		<b>Cereais e Leguminosas</b>	
Linguça ( <i>frankfurter</i> ) grelhada/5min	112 697	Pão italiano, miolo	225
Linguça ( <i>frankfurter</i> ) cozida/7min	74 850	Pão italiano, casca	366
Roast beef (rosbife)	60 708	Pão baguete	1 075
Hamburguer ( <i>fast food</i> )	54 175	Pão baguete tostado	1 675
Almôndega cozida/1h	28 519	Barra de cereais com chocolate	5 068
Carne cozida/1h	22 305	Panqueca caseira	9 722
<b>Carne Suína</b>		Cereal com <i>flakes</i>	2 320
Bacon, microondas/3min	90 228	Biscoito de chocolate	16 837
Bife de lombo frito/7min	47 526	Granola	19 997
<b>Frango</b>		Sanduiche de queijo quente	43 327
Peito sem pele cru	7 686	Pizza (massa fina)	68 248
Peito sem pele cozido/1h	11 236	Feijão cozido/1h	2 983
Peito sem pele, microondas/5min	15 245	Macarrão cozido/12min	2 420
		Arroz branco cozido	316

Fonte: Barbosa et al., Rev. Nutr., Campinas, 22(1):113-124, jan./fev., 2009

Inúmeros estudos têm demonstrado que os A.G.Es atuam como mediadores, não apenas do desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes, mas também nas desordens relacionadas ao envelhecimento, à nefropatia, à doença de Alzheimer, à insuficiência cardíaca, entre outras.



A remoção dos A.G.Es formados nos componentes teciduais é realizada pela proteólise extracelular ou pelas células como os macrófagos, que endocitam A.G.Es via receptores e, após a degradação intracelular, liberam na circulação A.G.E-peptídeos solúveis e de baixo peso molecular, para serem excretados com a urina. Entre esses A.G.E-peptídeos, também denominados segunda geração de A.G.Es, pode haver intermediários altamente reativos, mas seus efeitos são limitados pela excreção renal. Assim, a eficiência dos sistemas de remoção de A.G.Es depende, em última instância, da eficiência do clearance renal. A disfunção renal que ocorre em pacientes portadores de nefropatia, por exemplo, resulta na falha de remoção dos A.G.Es circulantes e contribui consideravelmente para as altas concentrações de A.G.Es séricos e teciduais encontradas em pacientes.

### 3.1.2 A.G.Es, Estresse Oxidativo e Inflamação

**Implicações no envelhecimento, inflamação, neurodegeneração e complicações do diabetes.**

Os A.G.Es estão envolvidos em um ciclo vicioso de inflamação, geração de ROS, produção amplificada de A.G.Es, mais inflamação, e assim por diante.

*(Ramamany et al., 2005)*



Adicionalmente à ligação com os receptores de A.G.Es, os RAGE, os A.G.Es podem estar relacionados com o aumento da geração de ROS por múltiplos mecanismos, tais como, o decréscimo da atividade da superóxido dismutase (SOD) e da catalase, a diminuição dos estoques de glutatona e a ativação da proteína quinase C.

(Ramasamy et al., 2005)

A relação direta da inflamação e formação de A.G.Es foi sugerida por estudos nos quais a ativação das cascatas da mieloperoxidase (MPO) demonstrou gerar diretamente CML (carboximetil-lisina)-A.G.Es. Outra evidência do ciclo vicioso entre estresse oxidativo e produção de A.G.Es é o fato do malondialdeído (um produto da lipoperoxidação) causar um dano oxidativo secundário às proteínas.

(Ramasamy et al., 2005)

Foi hipotetizado por Ramasamy et al., que, estimulada pelo estresse oxidativo e geração de ROS, estímulo inflamatório, insulto físico, episódios intermitentes ou crônicos de hiperglicemia, a formação de A.G.Es seria a chave para explicar uma série de ocorrências lesivas. Uma vez formados, os A.G.Es amplificariam as cascatas de estresse e diminuiriam a remoção/detoxificação dos A.G.Es. No envelhecimento, por exemplo, a redução da defesa anti-A.G.Es contribui para o acúmulo de A.G.Es, que promove a upregulação dos RAGE e atração das células inflamatórias, como os polimorfonucleares e os linfócitos. Como as células inflamatórias estão envolvidas no processo de homeostasia, uma alteração na sua resposta pode promover uma série de mudanças importantes.

(Ramasamy et al., 2005)

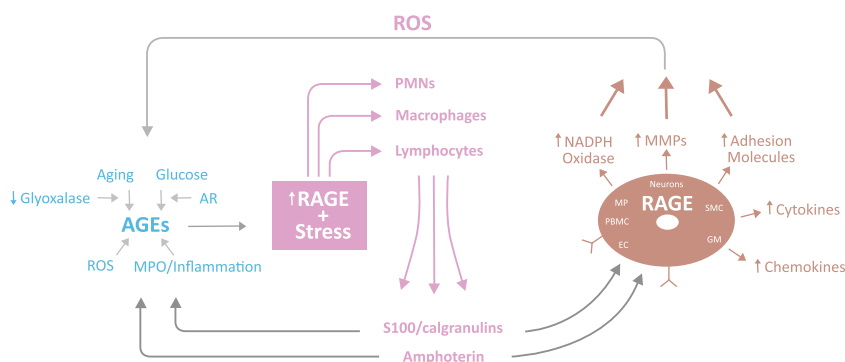


Figura 11: Ligação entre o receptor de A.G.E (RAGE) e os A.G.Es: A.G.E-RAGE e o ciclo vicioso de perturbação celular e insulto tecidual – implicações no envelhecimento, inflamação, neurodegeneração e complicações do diabetes.

### 3.1.3 A.G.Es e Complicações do Diabetes Mellitus

De acordo com Zimmet et al., a incidência crescente do Diabetes mellitus tipo 2 constitui-se em uma das principais preocupações à saúde humana. Acredita-se que mudanças importantes no meio ambiente e no comportamento humano justifiquem esse fenômeno e estima-se que no ano 2010 exista cerca de 221 milhões de pessoas diagnosticadas em todo o mundo.

A glicose plasmática exerce função chave nas complicações do diabetes mellitus, pois promove a formação da hemoglobina A1c (HbA1c), que é glicada e dos A.G.Es circulantes, que por sua vez exercem função central na fisiopatologia das complicações do diabetes.

As principais complicações do diabetes relacionadas às altas concentrações de A.G.Es são a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia e a insuficiência cardíaca.

(Zimmet et al., 2001; Leslie et al., 2009; Soro-Paavonen et al., 2010;)

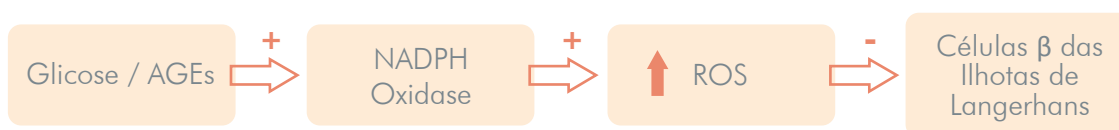
### 3.1.4 Mecanismo Fisiopatológicos Envolvendo a Glicação no Estado Hiperglicêmico

#### Aumento do Estresse Oxidativo Via Ativação da NADPH Oxidase

A glicose, assim como os A.G.Es podem induzir ao estresse oxidativo, tendo este, implicação importante na fisiopatologia do diabetes.

De acordo com os resultados de um estudo recentemente publicado por pesquisadores da Faculdade de Medicina de Shanghai, China, que conduziram um estudo *in vitro* expondo um tipo celular a várias concentrações de glicose ou A.G.Es, a viabilidade celular decresceu significativamente e a produção de ROS (espécies reativas de oxigênio), via ativação da NADPH oxidase, aumentou de forma bastante pronunciada. Ainda segundo os pesquisadores, o estresse oxidativo pode prejudicar a função das células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans do pâncreas e contribuir para o aparecimento do diabetes.

(Manna P. et al., 2010)



+ Ativação, - Prejuízo.

### Indução da Resistência ao Óxido Nítrico (NO)

Resultados de um estudo publicado no Journal of Hypertension, em fevereiro de 2010, comprovam que a exposição de células endoteliais aos A.G.Es promove significativa redução da resposta vasodilatadora à acetilcolina e da expressão dos mediadores “downstream” da GMPc-PKG-1. Além disso, foi observado que os A.G.Es reduzem a produção de NO no endotélio, assim como a expressão da NO sintase endotelial, *in vitro*.

(Mark A. et al., 1994)

### Ativação do PARP e das Cascatas Dependentes da Mitocôndria

Segundo resultados de um estudo publicado no renomado periódico Free Radical Biology Medicine, em fevereiro de 2010, a hiperglicemia causa a super-expressão de PARP, a redução intracelular de NAD assim como dos níveis de ATP e aumenta a fragmentação do DNA em tecido hepático de animais portadores do diabetes.

(Cárdenas-Léon M. et al., 2009)

### 3.1.5 A.G.Es e Doenças Neurodegenerativas

Os níveis de A.G.Es no cérebro são aumentados com o envelhecimento. Interessantemente, experimentos têm demonstrado que na presença da demência vascular ou de Alzheimer, os níveis aumentam ainda mais.

(Ramasamy et al., 2005)

Múltiplos estudos têm demonstrado que os A.G.Es são neurotóxicos em cultura de neurônios. Os A.G.Es e seus precursores (metilglioxal e glioxal) podem aumentar a agregação e a citotoxicidade dos fragmentos carboxi-terminais da proteína beta-amilóide. Essas considerações permitem ressaltar que os A.G.Es podem ser centrais na exacerbação da demência e no aumento do risco de acidente vascular cerebral.

(Ramasamy et al., 2005)

Um estudo conduzido por Girones et al., sugeriu que o acúmulo de um tipo de A.G.E, o CML (carboximetil lisina) é maior em pacientes com diabetes e demência de Alzheimer associada quando comparado aos pacientes portadores apenas da doença de Alzheimer. Entretanto, a relação entre o déficit cognitivo, o diabetes e a doença de Alzheimer ainda não está clara.

(Ramasamy et al., 2005)

Uma estreita relação é observada entre a demência vascular e de Alzheimer, especialmente na presença de fatores de risco vascular conhecidos. Conectando as informações, pode-se dizer que os A.G.Es atuam no estresse neuronal e com isso, exacerbam o envelhecimento e o processo ativo de neurodegeneração do cérebro.

(Ramasamy et al., 2005)

### 3.1.6 A.G.Es e Doenças Cardiovasculares

A insuficiência cardíaca é caracterizada por uma desordem cardíaca estrutural e funcional, que resulta na inabilidade do coração em exercer suas funções vitais.

(Hartog et al., 2007)

Os A.G.Es contribuem para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca através de dois mecanismos:

- 1) Afetam as propriedades fisiológicas das proteínas na matriz extracelular por promover a formação dos *cross-links*;
- 2) Causam múltiplas mudanças vasculares e miocárdicas via interação com os receptores dos A.G.Es (RAGE).

O resultado é a indução da disfunção vascular sistólica e diastólica. Subsequentemente, essas anormalidades resultam no desenvolvimento e na progressão da insuficiência cardíaca.

(Hartog et al., 2007)

#### A.G.Es e as Disfunções Diastólica e Sistólica

O *cross-linking* das proteínas da matriz extracelular é essencialmente um fenômeno fisiológico, pois fortalece o tecido, assegurando a integridade, sem comprometer a flexibilidade. Os A.G.Es, entretanto, podem ligar-se covalentemente a outros A.G.Es e formar *cross-links* adicionais entre as proteínas da matriz, colágeno, elastina e laminina. O excesso de *cross-links* causado pelo acúmulo de A.G.Es destrói a flexibilidade da matriz extracelular. O aumento da rigidez pode promover a disfunção diastólica (Figura A). Outra via possível para promover a disfunção diastólica é a ativação do RAGE, que induz a fibrose via upregulação do TGF- $\beta$  (Figura B).

#### A ativação do RAGE pelos A.G.Es promove ainda:

- Redução da concentração do cálcio nos miócitos.
- Aterosclerose, trombose e vasoconstrição.
- Influência negativa sobre o metabolismo do LDL, aumentando o risco de aterosclerose e subsequente infarto do miocárdio. O LDL modificado pelos A.G.Es é mais susceptível à captação pelos macrófagos, através dos receptores dos A.G.Es, formando as *foam cells*.
- Disfunção vascular por reduzir a biodisponibilidade do vasodilatador óxido nítrico (NO) e aumentar a produção de endotelina-1, um potente vasoconstritor.

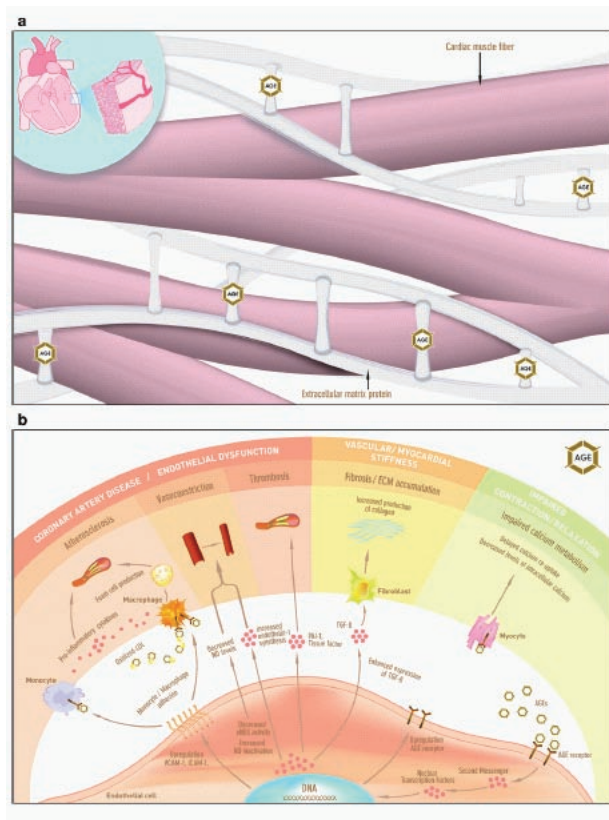


Figura A: Cross-links causados pelo acúmulo de A.G.E.s entre as proteínas da matriz extracelular;  
 Figura B: Ativação do RAGE.

#### 4 Glycoxil®: Um Peptidomimético Anti-A.G.Es

Muitos produtos antiglicantes têm sido introduzidos no mercado nos últimos anos. Estes geralmente atuam como competidores nucleofílicos e limitam a iniciação da glicação por opor-se ao primeiro passo da condensação entre os grupamentos carbonilas dos açúcares e as amins nucleofílicas dos aminoácidos. No entanto, a estratégia mais interessante consiste na interrupção das etapas iniciais dos processos de rearranjos, antes que os *cross-links* irreversíveis ocorram, mecanismo exercido pelo Glycoxil®.

Glycoxil® é uma substância natural, descoberta na Rússia, considerada atualmente, como um dos mais importantes nutracêuticos no combate a glicação.

Glycoxil® é da família dos aminoácidos, este dipeptídeo revela-se fundamental para todo o organismo, com efeito, anticarbonilação protéica, anticarbonilação fosfolipídica, *anti-cross-linking* e antiglicosilação.

A degradação das proteínas é um dos principais mecanismos do envelhecimento. As proteínas são essenciais para o funcionamento do organismo, contudo, são destruídas por glicação e/ou por oxidação (radicais livres).

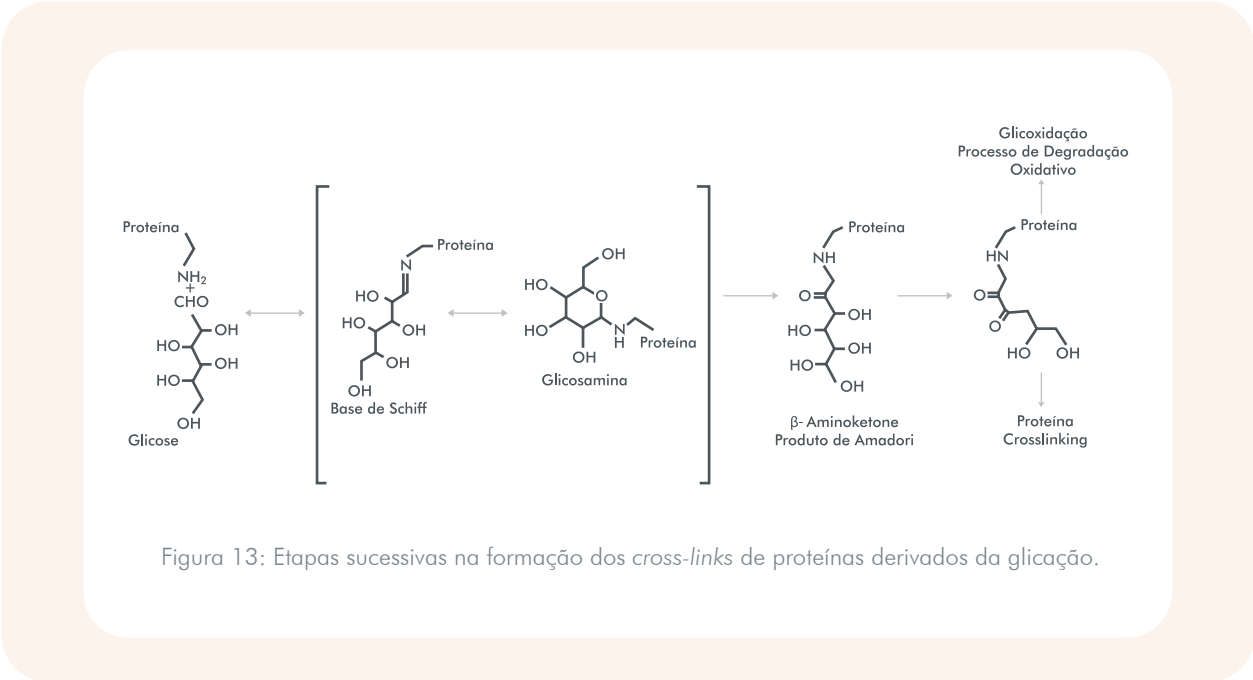
O envelhecimento da pele é o sinal mais visível da degradação protéica, manifestando-se por rugas, perda de elasticidade e menor capacidade de cicatrização. Contudo, a pele reflete alterações que afetam todo o organismo e dizem respeito aos músculos, aos vasos sanguíneos, aos olhos, ao cérebro e a muitos outros órgãos. Quando as proteínas se tornam glicadas e deixam de ser funcionais, o corpo torna-se alvo das doenças degenerativas e envelhece prematuramente.

Estudos demonstram que carnosina é o antioxidante mais eficaz contra o radical hidroxil (inimigo número um das proteínas) e o mais potente inibidor conhecido do processo de glicação que carameliza as proteínas por "ligações cruzadas". Os estudos mostram igualmente que, aos 70 anos de idade, a taxa de carnosina nos músculos diminui mais de 63%, o que poderia explicar uma parte da fusão muscular associada ao envelhecimento. A redução da presença de carnosina no organismo, associada a um *stress* oxidativo crescente e a hábitos alimentares que privilegiam os açúcares, torna-se desejável ou mesmo indispensável a injeção de nutracêuticos.

## 5 Glicoxyl®: Um Peptidomimético Transglicante

Os inibidores pós-produto de Amadori têm sido estudados e tem sido proposto que estes não recuperam a estrutura original da proteína; no entanto, impedem a formação dos *cross-links* irreversíveis, assim como dos produtos da glicoxidação. De forma alternativa, é possível interromper a formação da glicosilamina, um produto intermediário entre a Base de Schiff e o Produto de Amadori (figura 13) e reverter a glicação. Esse processo é denominado transglicação. **Glicoxil®** apresenta atividade transglicante.

(Courbebaisse et al., 1998; Carletto et al., 2000; Szwergold et al., 2005; Exsymol)



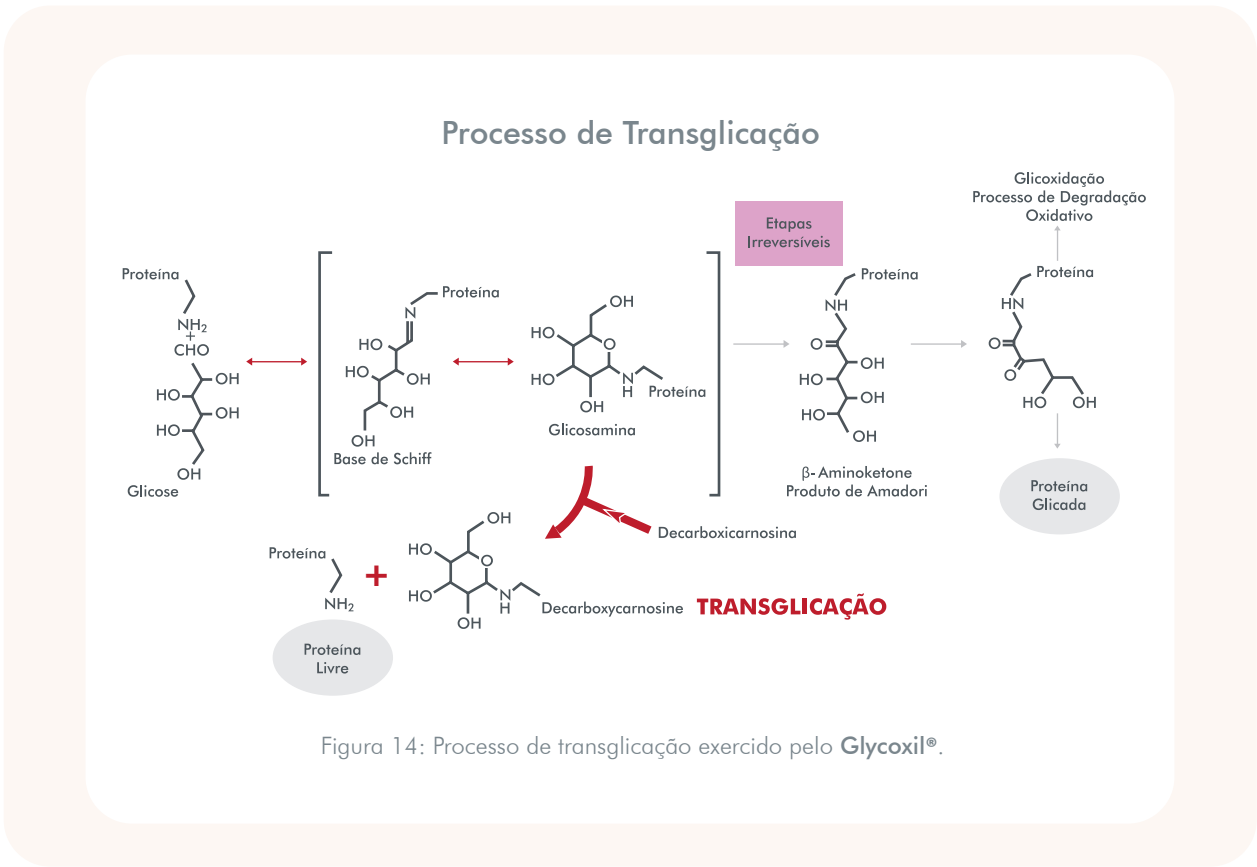


Figura 14: Processo de transglicação exercido pelo Glycoxil®.

A transglicação resulta na transferência de uma molécula aceitadora, o Glycoxil®, à molécula intermediária glicosilamina, revertendo essa etapa na reação de Maillard e consequentemente, a glicação (Figura 14).

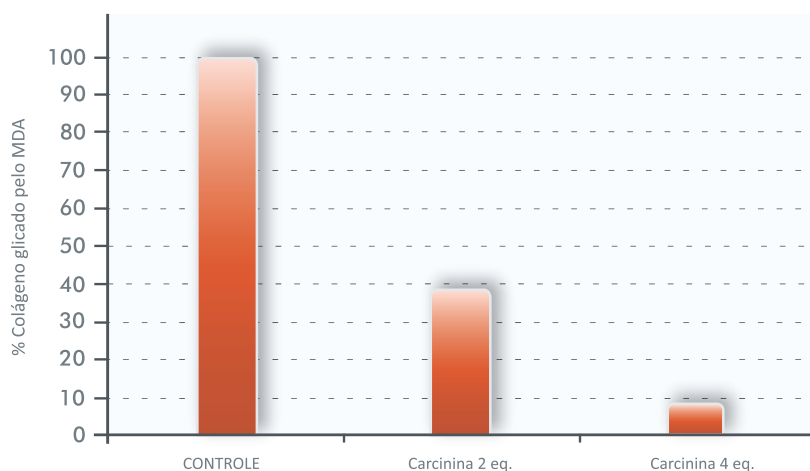
(Courbebaisse et al., 1998; Carletto et al., 2000; Szwergold et al., 2005)



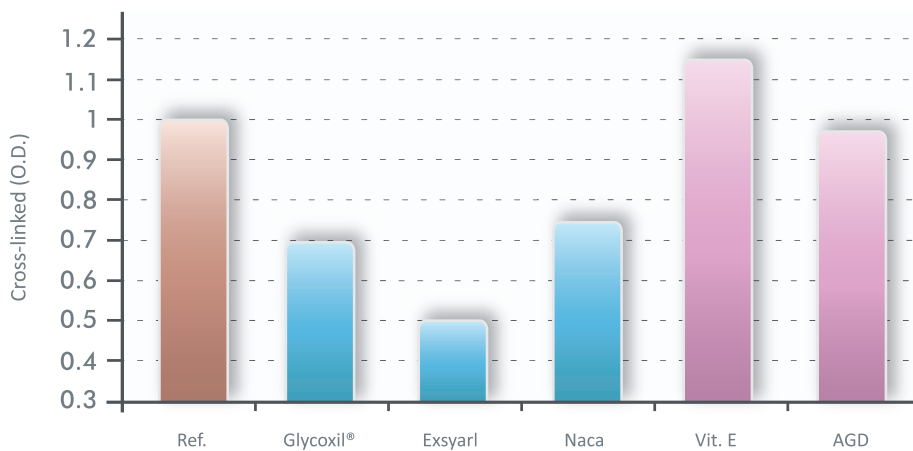
## 6 Glycoxil®: Um Peptidomimético Antiglicante/Glicoxidante

O grupamento amina do anel imidazólico do Glycoxil® participa do efeito antiglicoxidação devido a sua particular reatividade com os produtos de oxidação dos açúcares.

(Cheng et al., 1992)



Glycoxil® promove redução significativa e dose-dependente do cross-linking do colágeno.

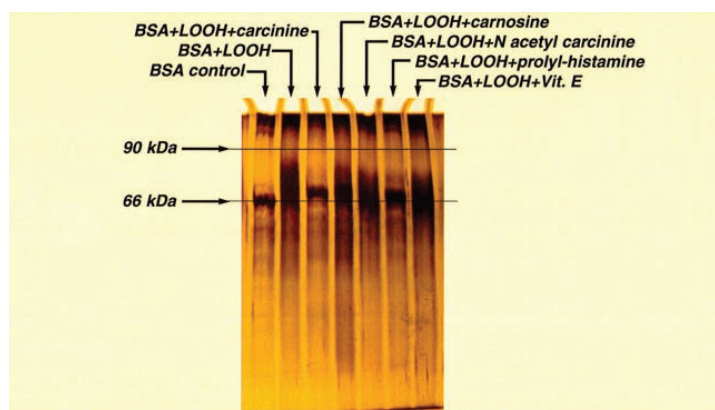


Glycoxil® promove redução significativa e superior à vitamina E e à aminoguanidina do cross-linking.

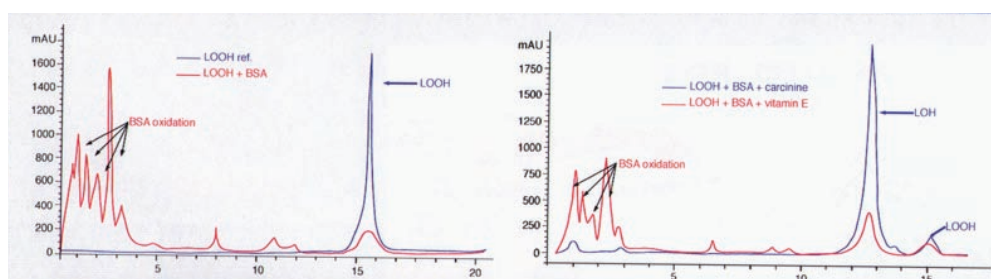
## 7 Glycoxil®: Um Peptidomimético Multifuncional

Glycoxil® apresenta atividade anti-peroxidação lipídica, além de atuar como um varredor de radicais livres. Glycoxil® inibe a ativação das hidropoxidases lipídicas, prevenindo e reduzindo o acúmulo de produtos oxidados a partir da peroxidação lipídica (LPO) das membranas biológicas como mostram os testes abaixo:

### Correlação entre a Redução de Lipídeo Peróxido e Proteção da Proteína



Glycoxil®, como a carnosina e a vitamina E, previne a degradação protéica por reduzir os peróxidos lipídicos (Eletróforese da BSA, albumina sérica bovina, na presença do LOOH, um peróxido lipídico).



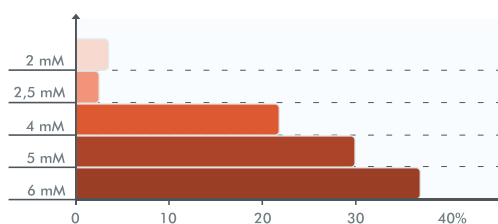
Evidência da redução das hidropoxidases lipídicas promovida pelo Glycoxil® (método realizado por HPLC).

### Teste: Proteção do DNA



	Células Controle	Células Irradiadas	Células Irradiadas + Carcinina 2,5mM	Células Irradiadas + Carcinina 5mM
d1/d2	1,028	1,719	1,019	1,106
+/-DS	0,59	0,59	0,23	0,38

Carcinina + U.VB.



**Glycoxil®** protege contra o dano oxidativo ao DNA, prevenindo a fragmentação do mesmo frente à radiação UVB ("Método Cometa" e morte celular, por ELISA).

### Benefícios do Glycoxil®:

- Reduz a concentração de TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, marcador de peroxidação lipídica) e é um antioxidante fisiológico, por ligar-se aos metais de transição e aos hidroperóxidos.
- Inibe duas das mais deletérias ROS (espécies reativas de oxigênio): o radical hidroxila e o oxigênio singleto.
- Protege o DNA, por inibir o dano oxidativo e apresenta atividade anti-apoptótica.
- Reverte o déficit energético celular, revitalizando e melhorando as divisões celulares.
- Reverte o envelhecimento sistêmico.
- Aumenta a atividade locomotora, pois é essencial para o tecido muscular e nervoso
- Reduz o déficit cognitivo.
- Previne e reverte as complicações do diabetes, devido a presença de A.G.Es.
- Reduz a pressão arterial e o índice de resistência vascular sistêmica.

(Babizhayev et al., 1994; Steinberg & Notterman; 1996; Chen et al., 2004; Babizhayev, 2006; Babizhayev & Kasus-Jacobi, 2009; Exsymol, Mônaco)

## 8 Glycoxil®: Aplicações Clínicas

- Complicações do Diabetes Mellitus (nefropatia, neuropatia, retinopatia e insuficiência cardíaca).
- Processos inflamatórios e oxidativos sistêmicos.
- Desordens de disfunção endotelial (aterosclerose).
- Combate a formação de A.G.Es devido as síndromes metabólicas.
- Envelhecimento sistêmico.
- Evita a fadiga e melhora a exaustão ligados ao deficit locomotor e cognitivo.

## 9 Avaliação Oral da Toxicidade do Glycoxil® em Ratos

### 9.1 Introdução

A Empresa monegasca Exsymol investigou a toxicidade da substância de ensaio *Carcinine Dihydrochloride* em ratos após uma administração oral repetida durante 28 dias consecutivos.

Este estudo foi realizado em observância da Orientação Regulamentar (OCDE Guideline N° 407 adaptada em 27 de julho de 1995) e as boas práticas e princípios laboratoriais.

### 9.2 Os Testes

O primeiro teste estudo foi realizar uma administração diária repetida de 3 doses da substância *Carcinine* e do veículo, por via oral a vários grupos de ratos da espécie Sprague Dowley (40 machos e 40 fêmeas) durante um período de 28 dias.

#### Critérios Avaliados:

- Durante este período, os animais foram examinados diariamente, a fim de registrar qualquer sinal de toxicidade e mortalidade. Ganho de peso e o consumo de alimentos foram determinados ao longo deste período.
- Os exames oftalmológicos foram realizados antes do inicio do tratamento e no final do estudo.
- Análise de sangue (hematologia, química clinica, coagulação...) e urinária foram feitos no final do estudo.
- No final do período de teste, os animais sobreviventes foram autopsiados. Um exame macroscópico e microscópico foi conduzido em todos os órgãos.

### 9.3 Resultados

Nas condições deste estudo, os seguintes resultados foram obtidos:

#### 9.3.1 Mortalidade

Durante os estudos, foi observado a morte de 2 machos e 1 fêmea tratados com doses mais elevadas de 4000mg/Kg.

Nestes três casos, a morte ocorreu após o ato de gavagem (prática alimentar contra a sua vontade).

A autópsia e os sintomas clínicos indicaram que a mortalidade deve-se a dificuldade de administração do produto, a solução possui características organolepticas devido a alta dose da substância em que acidentalmente a solução foi para a rota dos pulmões.

Esta mortalidade observada não está relacionado com o tratamento.

Não houve mortes nas doses de 1000 a 2000mg/Kg

#### 9.3.2 Peso Corpóreo

Em comparação aos grupos controle, a administração da substância de ensaio *Carcinine Dihydrochloride* causa uma significativa redução (aproximadamente 14%) na perda de peso dos machos tratados com a administração da dose de 4000mg/Kg. No grupo de ratos fêmeas não foram observados os mesmos relatos.

Nenhuma modificação foi observado nos grupos tratados com as dosagens de 100 a 2000mg/Kg.

#### 9.3.3 Consumo de Alimentos

A análise estatística do consumo alimentar indica uma diminuição dose-dependente do consumo. A primeira semana de tratamento, para machos e fêmeas tratados com doses de 2000mg/Kg (-10%) e 4000mg/Kg (-60%)

Nenhuma modificação foi encontrado para os grupos tratados com 1000 a 2000mg/Kg.

##### 9.3.3.1 Observação Clínica

O principal sintoma observado revelado durante este estudo, foi caracterizada em doses mais elevadas de 4000mg/Kg a presença de inflamações no abdômen e fezes moles que parecia ser mais forte para os machos do que para fêmeas.

Esses sintomas parecem ser menos importantes após uma semana de tratamento.

Nenhum sinal de toxicidade foi gravada para a dosagem de 1000 a 2000mg/Kg aos grupos tratados.

#### 9.3.4 Exames Oftalmológicos

Nenhuma modificação das estruturas dos olhos em relação ao tratamento foi observado após o tratamento.

#### 9.3.5 Análises Hematológica

A análise estatística dos parâmetros de coagulação, indicavam uma ligeira diminuição do tempo cephaline ativado e um ligeiro aumento do tempo de protrombina para os machos e fêmeas, tratados com doses de 4000mg/Kg.

As outras alterações dos parâmetros hematológicos foram significativos um aumento do número de leucócitos para machos tratados com as doses mais elevadas de 4000mg/Kg. Este aumento foi relacionado ao tratamento com a solução teste de carcinina.

Algumas outras estatísticas foram observadas aumentos significativos para a formula leucocitária.

Machos tratados com as doses de 4000mg/Kg, ocorreu um aumento significativo no número de neutrófilos, linfócitos e monócitos.

Para as fêmeas administrados as doses de 2000mg/Kg, ocorreu um aumento no número de linfócitos e monócitos. Essa diferenças foram consideradas em relação ao tratamento.

Nenhuma modificação significativa foi observado nos parâmetros hematológicos no grupo tratado com as doses de 1000mg/Kg.

##### 9.3.5.1 Química Clínica

###### Ratos Fêmeas

Foi relatado um aumento significativo nos níveis de triglicérides (+153%) administrado dosagens de 4000mg/Kg, uma multiplicação do nível de AST (43%) e da ALP (56%) com esta mesma dose, um aumento do nível de ALT nas doses de 2000mg/Kg (+39%) e 4000mg/Kg (+19,5%), estas alterações estão relacionadas ao tratamento com a substância *Carcinine Dihydrochloride*.

###### Ratos Machos

A análise estatística revelou um aumento significativo no nível de ALT para animais tratados com doses de 2000mg/Kg (86%) e 4000mg/Kg (+90%).

Outras modificações estatísticas foram relatadas, como o aumento do nível de glicose nas doses de 4000mg/Kg (+29%), uma diminuição do nível de proteínas totais (-17%) e do nível de albumina (-16%). Estas alterações se da ao uso da substância de ensaio.

### 9.3.6 Peso dos Orgãos

- Coração (-26%) do peso absoluto para animais tratados com doses de 4000mg/Kg.
- Baço (-18%) com doses de 2000mg/Kg e (-37%) com doses de 4000mg/Kg.
- Timus (-54%) pra animais tratados com dose de 4000mg/Kg.

O tratamento com *Carcinine Dihydrochloride* resulta em uma diminuição significativa do peso de órgãos como coração, baço e timus. Algumas outras diferenças significativas, que não são atribuídas ao tratamento, foram observadas, isto envolveu os pesos relativos dos rins direito e esquerdo, o testículo renal esquerdo e direito com administração de doses a mais elevadas de 4000mg/Kg.

Resultados que não estavam atribuídos ao tratamento foram observados com os pesos relativos dos rins direito e esquerdo, o testículo renal esquerdo e direito, administrados com doses de 4000mg/Kg.

#### Ratos Fêmeas

A análise estatística indicou um aumento significativo para o peso absoluto e relativo:

- Fígado com administração de doses de 2000mg/Kg (+16%) e doses de 4000mg/Kg (+18%).
- Rins nas doses de 2000mg/Kg (+13%) e 4000mg/Kg (+16%).
- Glândulas renais nas doses de 4000mg/Kg.
- Fígado (+16%) com administração de doses de 2000mg/Kg.

Estes aumentos significativos dos pesos dos órgãos, podem ser atribuídos ao tratamento com a substância teste, acredita-se que possa ser uma resposta adaptável fisiológica dos órgãos ao nível de dose elevado de tratamento.

Em comparação com o grupo controle, notou-se uma diminuição significativa (-27%) para o absoluto e o relativo peso do timo para os demais tratados com as doses de 4000mg/Kg. Esta diferença significativa pode igualmente ser atribuída ao tratamento com a substância teste.

Um aumento significativo (+21%) do peso adequado do ovário das fêmeas tratadas com doses de 2000mg/Kg foram observados, mas não foi considerado esta relação com o tratamento. Esta diferença significativa não era dependente da dose.

Nenhuma modificação significativa do peso do órgão foi observada para os grupos do macho e da fêmea tratados com doses de 1000mg/Kg.

### 9.3.7 Histologia

Todas as modificações microscópicas observadas ao termo são aquelas registradas geralmente como mudanças espontâneas para o rato, e não foram consideradas ser de nenhuma importância toxicológica.

Em circunstâncias experimentais, nenhuma lesão histológica relevante foi relacionada ao tratamento de *Carcinine Dihydrochloride* administrado com doses de 4000mg/Kg no período de um mês.

## 10 Mutagenicidade

Segundo o teste de AMES, **Glycoxil®** não apresenta mutagenicidade.

## 11 Conclusão

Nas condições deste estudo, a administração oral diária do *Carcinine Dihydrochloride* durante dias consecutivos em ratos Sprague Dawley, macho e fêmea, com doses de 1000mg/Kg não mostrou qualquer sinal evidente de toxicidade. Esta dose representa cerca de 1000 vezes a dose estimada proposta em humanos.

Para as doses de 2000mg/Kg, algumas alterações foram observadas, como uma redução no consumo de alimento para macho e fêmea, em um aumento do nível da aminotransferase da alanina para machos e fêmeas, e em um aumento do peso do fígado para fêmeas e do peso do baço para os machos.

Na administração com doses de 2000mg/Kg, foram observadas alterações na redução de consumo de alimento em ratos machos e fêmeas. Ocorreram aumento de peso do fígado das fêmeas e do baço dos ratos machos comparados ao grupo controle com administração de doses de 4000mg/Kg foram observados:

- Uma redução no ganho de peso para o sexo masculino e uma redução do consumo de alimentos para os machos e as fêmeas.
- Uma modificação da função digestiva caracterizada por uma inflamação no abdômen e da presença de fezes moles (este efeito foi observado mais forte nos machos do que em fêmeas).
- Uma modificação dos parâmetros de coagulação para machos e fêmeas ( uma ligeira diminuição do tempo de tromboplastina parcial ativado e um ligeiro aumento do tempo de protrombinal, uma diminuição da quantidade de plaquetas), aumento no número de leucócitos apenas para o sexo masculino.



- Aumento da diurese para o macho e a fêmea.
- Aumento do tamanho do ceco para alguns machos e fêmeas.
- Algumas alterações de peso de órgãos (diminuição do peso do coração, baço e timo dos machos, aumento do peso do fígado, rins, glândulas supra-renais e uma diminuição do peso do timo para fêmeas), sem alterações fisiológicas.

Mediante os resultados observados nos testes com *Carcinine Dihydrochloride* foi avaliado como seguro e sem efeitos adversos as dosagens de 1000mg/Kg.


Nas doses de 2000mg/Kg foi considerado como efeito adverso leve. A tolerância máxima com efeitos adversos permitidos como seguro é para as dosagens de 4000mg/Kg.

## Especificações Farmacotécnicas

INCI Name	Decarboxy Carnosine HCL.
APARÊNCIA	Pó branco.
FORMULAÇÃO	Hidrossolúvel. Incorporar abaixo de T: 50°C
DOSAGEM	100 a 500mg/dia.
INDICAÇÃO	Sem restrição de horário.
ARMAZENAMENTO	Bem fechado ao abrigo de luz e umidade.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130  
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam

## Referências Bibliográficas

Babizhayev MA, Kasus-Jacobi A. **State of the art clinical efficacy and safety evaluation of N-acetylcarnosine dipeptide ophthalmic prodrug. Principles for the delivery, self-bioactivation, molecular targets and interaction with a highly evolved histidyl-hydrazide structure in the treatment and therapeutic management of a group of sight-threatening eye diseases.** *Curr Clin Pharmacol.* 2009 Jan;4(1):4-37.

Babizhayev MA, Lozovskaya EL, Makareyeva EN, Lul'kin YA, Sapezhinskii II. **Photoprotector and antioxidant properties of histamine-containing peptidomimetics in the photooxidation of glycytryptophan.** *Biochemistry (Mosc).* 1998 May;63(5):523-8.

Barbosa, J. H; Oliveira, S. L; Seara, L. T. **Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes.** *Rev. Nutr., Campinas,* 22(1):113-124, jan./fev., 2009.

Beckman, K. B., and Ames, B. N., **The Free Radical Theory of Aging** *Matures, Physiological Reviews* 78 (2): 547-581, 1998).

Boldyrev, A. A.; Stvolinsky, S. L.; Fedorova, T. N.; Suslina Z. A. **Rejuvenation Research.** -Not available-, ahead of print. doi:10.1089/rej.2009.0923.

Boldyrev, A.A., and S.E. Severin. **The histidine-containing dipeptides, carnosine and anserine: distribution, properties and biological significance.** *Adv. Enzyme. Regul.* 30: 175-194, 1990.

Blake, M. J.; Udelsman, R., Feulner, G. J., Norton, D. D., and Holbrook, N. J. **Stress-Induced HSP70 Expression in Adrenal Cortex A glucocorticoid Sensitive, AGE-Dependent Response,** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87: 846-850, 1991.

Cárdenas-León M, Díaz-Díaz E, Argüelles-Medina R, Sánchez-Canales P, Díaz-Sánchez V, Larrea F. **[Glycation and protein crosslinking in the diabetes and ageing pathogenesis]** *Rev Invest Clin.* 2009 Nov-Dec;61(6):505-20.

Carletto C, Nicolaÿ JF, Courbebaisse Y. **Oxidative stress and cutaneous ageing: the 'toxic second messengers' concept and an interesting family of products, 'pseudodipeptides'.** *Int J Cosmet Sci.* 2000 Oct;22(5):361-70.

Chen Z, Sakurai E, Hu W, Jin C, Kiso Y, Kato M, Watanabe T, Wei E, Yanai K. **Pharmacological effects of carnosine on histaminergic neurons in the brain.** *Br J Pharmacol.* 2004 Nov;143(5):573-80. Epub 2004 Oct 4.

Derave W; Ozdemir M. S; Harris R. C; Pottier A; Reyngoudt H; Koppo K; Wise J. A; Achten E. **J Appl Physiol;** 103(5): 1736-43, 2007 Nov.

Elizabete Wenzel de Menezes y Franco Lajolo. **INDICE GLICÊMICO: CRITÉRIO DE SELEÇÃO DE ALIMENTOS.** Seminario "Índice glicémico en salud y alimentación humana". INCIENSA: Costa Rica, 12 de setiembre 2002.

Exsymol, Mônaco.

Gariballa, S. E.; Sinclair, A. L. **Carnosine: Physiological properties and therapeutic potential.** *Age and Aging,* 2000,29:207-21.

Ge QM, Dong Y, Su Q. **Effects of glucose and advanced glycation end products on oxidative stress in MIN6 cells.** *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2010 Feb 9;56 Suppl:OL1231-8.

Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al.,. **Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods.** *J Am Diet Assoc.* 2004; 104(8):1287-91.

Guiotto A, Ruzza P, Babizhayev MA, Calderan A. **Malondialdehyde scavenging and aldose-derived Schiff bases' transglycation properties of synthetic histidyl-hydrazide carnosine analogs.** *Bioorg Med Chem.* 2007 Sep 15;15(18):6158-63. Epub 2007 Jun. 20.

Gulewitsch, W. and Amiradzibi, S. (1990) **Deutsch. Chem. Ges.** 33, 1902-1903.

Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. **Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications.** *Eur J Heart Fail.* 2007 Dec;9(12):1146-55.

Hunt JV, Bottoms MA, Mitchinson MJ. **Oxidative alterations in the experimental glycation model of diabetes mellitus are due to protein-glucose adduct oxidation. Some fundamental differences in proposed mechanisms of glucose oxidation and oxidant production.** *Biochem J.* 1993 Apr 15;291 ( Pt 2):529-35.

Jackson, M. C.; Lenney, J. F. **The distribution of carnosine and related dipeptides in rat and human tissues,** *Inflamm Res* 1996,45 (3): 132-5.

Leslie RD, Cohen RM. **Biologic Variability in Plasma Glucose, Hemoglobin A1c, and Advanced Glycation End Products Associated with Diabetes Complications.** J Diabetes Sci Technol. 2009 Jul 1;3(4):635-643.

Lohwasser C, Neureiter D, Weigle B, Kirchner T, Schuppan D. **The receptor for advanced glycation end products is highly expressed in the skin and upregulated by advanced glycation end products and tumor necrosis factor-alpha.** J Invest Dermatol. 2006 Feb;126(2):291-9.

Manna P, Das J, Ghosh J, Sil PC. **Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, IkappaBalpha/NF-kappaB, MAPKs and mitochondria dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid.** Free Radic Biol Med. 2010 Feb 24. [Epub ahead of print].

Mark A. Babizhayev, \*§ Marie-Christine Seguin, Jean Gueynej, Rima P. Evstigneeva, \*\* Elena A. Ageyevat and Galina A. Zheltukhinai. **L-Carnosine (-alanyl-L-histidine) and carbinine f-alanylhistamine) act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities.** \*Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia, Exsymol S.A.M., Monaco, Principaute de Monaco, and \*\* M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Russia. Biochem. J. (1994) 304, 509-516.

Meade SJ, Miller AG, Gerrard JA. **The role of dicarbonyl compounds in non-enzymatic crosslinking: a structure-activity study.** Bioorg Med Chem. 2003; 11(6):853-62.

Pegova A, Abe H, Boldyrev A. **Hydrolysis of carnosine and related compounds by mammalian carnosinases.** Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 2000 Dec;127(4):443-6.

Peppia M, Uribarri J, Vlassara H. **Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works.** Clin Diabetes. 2003; 21(4):186-7.

Quinn PJ, Bilydyrev AA, Formazuyk VE. **Carnosine: its properties, function and potential therapeutic applications.** Mol Aspects Med 1990; 13: 379-84.

Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. **Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation.** Glycobiology. 2005 Jul;15(7):16R-28R. Epub 2005 Mar 10.

Sedifa, Mònaco.

Soro-Paavonen A, Zhang WZ, Venardos K, Coughlan MT, Harris E, Tong DC, Brasacchio D, Paavonen K, Chin-Dusting J, Cooper ME, Kaye D, Thomas MC, Forbes JM. **Advanced glycation end-products induce vascular dysfunction via resistance to nitric oxide and suppression of endothelial nitric oxide synthase.** J Hypertens. 2010 Feb 24.

Steinberg C, Natterman DA. **Hemodynamic effects of carbinine in the anesthetized, instrumented, open-chest rat.** Crit Care Med. 1996 Dec;24(12):2042-5.

Szwergold BS. **Carnosine and anserine act as effective transglycating agents in decomposition of aldose-derived Schiff bases.** Biochem Biophys Res Commun. 2005 Oct 14;336(1):36-41.

Tanaka, R.A. **Avaliação do efeito radioprotetor da carnosina ( $\beta$ -alanil 1-histidina) na reparação tecidual em ratos.** Dissertação de Mestrado. Unicamp 2002.

Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. **Global and societal implications of the diabetes epidemic.** Nature. 2001; 414(13):782-7.

