

ANDRÉ LUIS ALVES DE LEMOS

**EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DOS PRODUTOS FINAIS DA
GLICAÇÃO AVANÇADA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA
NEFROPATIA DIABÉTICA.**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola
Paulista de Medicina, para obtenção
do Título de Mestre em Ciências

São Paulo

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ANDRÉ LUIS ALVES DE LEMOS

**EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DOS PRODUTOS FINAIS DA
GLICAÇÃO AVANÇADA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA
NEFROPATIA DIABÉTICA**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do Título
de Mestre em Ciências

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Elisa Mieko Suemitsu Higa

São Paulo

2007

Lemos, André Luis Alves de

Efetividade dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada na prevenção da progressão da nefropatia diabética: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados / André Luis Alves de Lemos — São Paulo, 2007.
xiv, 62 f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Título em inglês: Advanced glycation end product (AGE) inhibitors for preventing the progression of diabetic kidney disease.

1-. Diabetes Mellitus. 2. Complicações do diabetes. 3. Falência renal crônica.
4. Produtos finais da glicosilação.

DADOS DO PÓS-GRADUANDO

Nome: André Luis Alves de Lemos

Nome para publicação: Lemos, André Luis Alves de

Endereço residencial: Luis de Camões, 158

Santos- SP CEP : 11015-400

Telefones: (13) 9787-4243 / 3011-0446

E-mail: docandre.lemos@gmail.com

FORMAÇÃO

Curso de graduação: Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Severino Sombra

Período: 1994 - 2000

Especialização: Clínica Médica

Título de especialista SBCM/AMB/CRM em 2003

Pós-graduação *lato sensu*

Instituição: Universidade metropolitana de Santos

Período:2001-2003

Especialização

Instituição: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos

Período: 2000 - 2002

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**DISCIPLINA DE MEDICINA DE URGÊNCIA E MEDICINA
BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA E TERAPÊUTICA

Chefe do Departamento: Profa. Dra. Emília Inoue Sato

Coordenador do Programa de Pós-graduação: Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

ANDRÉ LUIS ALVES DE LEMOS

**EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DOS PRODUTOS FINAIS DA
GLICAÇÃO AVANÇADA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA
NEFROPATIA DIABÉTICA**

BANCA EXAMINADORA

TITULARES

PROF^a. DR^a. MARIA STELLA PECIN

PROF. DR. MAURO DINATO

PROF. DR. VIRGILIO ALEXANDRE NUNES DE AGUIAR

SUPLENTE

PROF. DR. HUMBERTO SACONATO

Aprovada em: 31/10/2007

Dedicatória

À Maria Celisa, minha amiga e companheira, pela inestimável presença e infindável compreensão.

Agradecimentos

Aos professores do programa de pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica pela abnegada orientação;

Aos funcionários do programa que tanto colaboraram nos trâmites burocráticos;

Aos colegas, que com seu companheirismo, ajudaram a suavizar tão dura jornada;

À minha família pelo suporte.

Epígrafe

“Ser universalmente aclamado como um perito pelo triunfo em batalha não é o auge da habilidade, pois derrubar um outono não exige grande força; distinguir o sol da lua não corresponde a um teste de visão; escutar um trovejar não indica que se tem audição aguda.”

(Sun Tzu, 400 A.C.?)

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	VII
AGRADECIMENTOS	VIII
EPÍGRAFE	IX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XI
LISTA DE FIGURAS	XII
RESUMO.....	XIII
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.2 PERGUNTA	5
1.3 HIPÓTESES	5
1.4 OBJETIVOS	5
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
3 MÉTODOS	12
3.1 DESENHO DO ESTUDO	13
3.2 LOCAL	13
3.3 AMOSTRA	13
3.3.1 <i>Tamanho da amostra</i>	13
3.3.2 <i>Critérios de inclusão</i>	13
3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA	14
3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	18
3.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	18
3.7 EXTRAÇÃO DE DADOS	18
3.8 ANÁLISE DOS DADOS	18
4 RESULTADOS.....	19
5 DISCUSSÃO	23
6 CONCLUSÃO	28
7 ANEXOS	30
8 REFERÊNCIAS.....	40
ABSTRACT	44
BIBLIOGRAFIAS CONSULTADAS	46

Lista de abreviaturas

AII	Angiotensina II
AGE	<i>Advanced glycation end products</i>
AGEi	<i>Advanced glycation end products inhibitors</i>
BRA	Bloqueador do receptor AT1 da Angiotensina II
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECR	Ensaio clínico randomizado
ESRD	<i>End-stage renal disease</i>
IC	Intervalo de confiança
IECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
Hb	Hemoglobina
ND	Nefropatia diabética
PFG	Produtos finais da glicação avançada
PFGr	Receptores dos produtos finais da glicação avançada
RR	Risco relativo
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SNC	Sistema nervoso central
TGF-B	<i>Transforming growth factor - Beta</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

Lista de Figuras

Figura 1 – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	4
Figura 2 - Ações dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina	4
Figura 3 - Caminhos da glicose	8
Figura 4 - Papel dos produtos finais da glicação avançada na nefropatia diabética.....	11
Figura 5 – Gráfico representativo da duplicação da creatinina plasmática.....	21
Figura 6 – Gráfico representativo da doença renal terminal.....	21
Figura 7 - Gráfico representativo da mortalidade.....	22

RESUMO

Objetivo: O propósito desta revisão sistemática foi avaliar a progressão da nefropatia diabética em indivíduos recebendo inibidores dos produtos finais da glicação avançada.

Métodos: Tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados; tipos de participantes: pacientes com nefropatia diabética (estágios 1 a 4); intervenção: uso dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada associado à terapia convencional (inibidores da enzima conversora de angiotensina e/ou antagonistas do receptor da angiotensina II e/ou qualquer outra droga anti-hipertensiva); desfechos: duplicação dos valores da creatinina sérica, retardo na indicação de diálise, mortalidade, *clearance* da creatinina, proteinúria, albuminúria e taxa de filtração glomerular. Estratégia de busca: a) bases de dados eletrônicas: EMBASE; LILACS; MEDLINE; *Cochrane library*; b) busca manual; c) comunicação pessoal; d) contactos com indústria farmacêutica.

Resultados: foram encontrados quatro estudos, porém somente um preencheu os critérios de inclusão. O desfecho principal deste estudo foi a duplicação da creatinina sérica, favorável ao grupo experimental, porém estatisticamente não significante, risco relativo (RR) de 0,78, intervalo de confiança (IC) de 0,55 a 1,03. No desfecho mortalidade não houve redução com significância estatística entre os grupos, RR de 1,33 e IC de 0,58 à 3,07. No desfecho retardo na indicação da diálise também não houve redução com significância estatística com RR de 1,06 e IC de 0,71 à 1,59.

Conclusão: Nos dados apresentados não existem evidências para utilização dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada na prevenção da progressão da nefropatia diabética.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fundamentos

O diabetes é a causa mais comum da insuficiência renal terminal nos EUA, respondendo por aproximadamente 35% de todas as causas⁽¹⁾. Aparece aproximadamente 15 anos após o início do diabetes⁽²⁾, sendo a prevalência nos diabéticos tipo 1 e 2 de aproximadamente 30-40% e 10-40% respectivamente⁽³⁾. No diabetes mellitus tipo 2 é mais comum em negros, razão de 4:1, e no diabetes tipo 1 em indivíduos caucasianos⁽²⁾.

A nefropatia diabética aumenta em cem vezes a mortalidade no diabetes tipo 1, sendo sua principal causa de mortalidade⁽⁴⁾. No diabetes tipo 2 embora a mortalidade seja atribuída principalmente ao componente macrovascular, a proteinúria aumenta o risco de morte⁽⁵⁾.

O bom controle glicêmico e manutenção de ótimos níveis pressóricos, diminuem a progressão da nefropatia diabética, como demonstrados em estudos^(4,5). O tabagismo, uma alta ingestão proteica e a hipercolesterolemia também estão implicados na sua gênese⁽⁶⁾.

Podemos identificar clínica e laboratorialmente cinco estágios na evolução da nefropatia diabética⁽⁷⁾: 1) Fase inicial: há hipertrofia renal e hiperfiltração glomerular; 2) Fase silenciosa: ocorre microalbuminúria apenas após os exercícios; 3) Fase da nefropatia incipiente: a microalbuminúria já é persistente; 4) Fase da nefropatia clínica: albuminúria (há aumento marcante da pressão arterial); 5) Fase da doença renal em estágio terminal: há proteinúria franca, hipertensão arterial e geralmente *clearance* da creatinina menor que 10 ml/min.

Recentemente, na década de noventa, vários estudos demonstraram a importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (figura 1) na gênese e progressão da nefropatia diabética (ND) e conseqüentemente que o seu bloqueio, através dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e dos bloqueadores do receptor At1 da angiotensina II (BRA), diminuem a progressão da ND ⁽⁸⁾.

Alguns dos possíveis efeitos renoprotetores dos IECA e dos BRA são:

-Hemodinâmicos: redução da pressão intraglomerular, através da dilatação da arteríola eferente, relaxamento da musculatura lisa mesangial, diminuição da permeabilidade dos capilares glomerulares ⁽³⁾;

-Não hemodinâmicos: inibição da angiotensina II, diminuem seus efeitos deletérios ao atuar prevenindo um aumento na proliferação celular, como um fator de crescimento renal ⁽³⁾ (figura 2).

Figura 1 – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

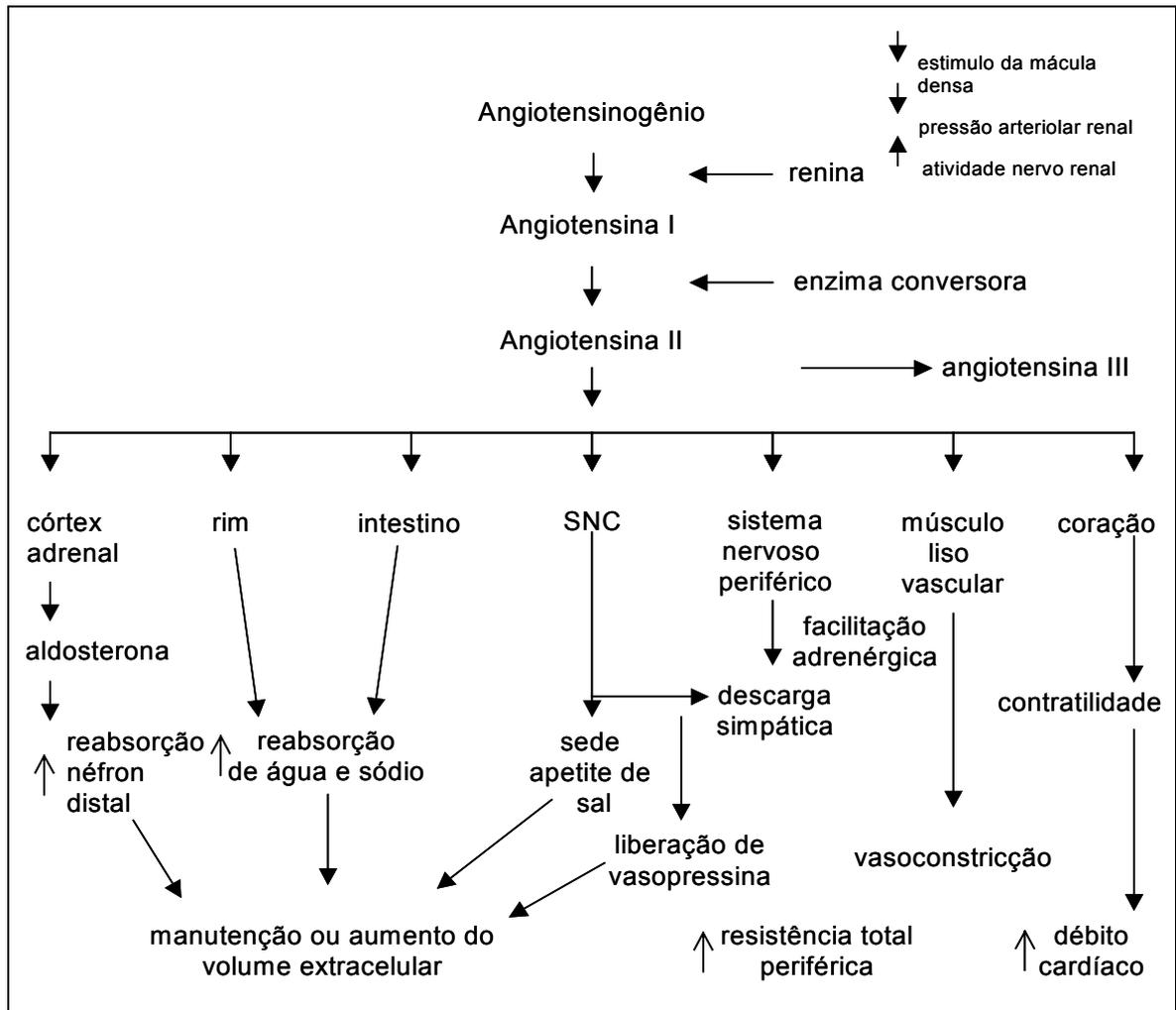
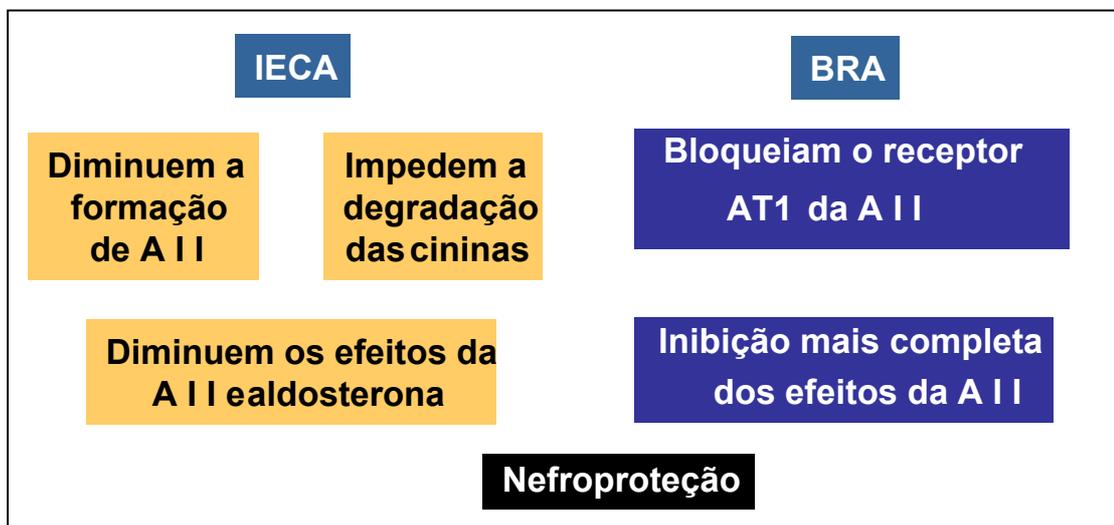


Figura 2 - Ações dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II



Nem todos pacientes com diabetes mellitus desenvolvem a nefropatia, sugerindo que a participação de fatores genéticos e ambientais, atuam como fatores independentes ⁽⁹⁾. Recentemente vários estudos demonstraram que a formação dos produtos finais da glicação avançada (PFG) desempenham papel importante na nefropatia diabética ⁽⁷⁾.

Nós empreendemos uma revisão sistemática dos estudos elegíveis em que indivíduos com nefropatia diabética receberam inibidores dos produtos finais da glicação com a finalidade de prevenir a progressão da nefropatia diabética.

1.2 Pergunta

Os inibidores dos produtos finais da glicação avançada podem retardar a progressão da nefropatia diabética?

1.3 Hipóteses

H1 A associação dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada à terapia convencional é mais efetiva em retardar a progressão da nefropatia diabética.

H2 A associação dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada à terapia convencional é menos efetiva em retardar a progressão da nefropatia diabética.

1.4 Objetivos

Avaliar a progressão da nefropatia diabética em indivíduos recebendo inibidores dos produtos finais da glicação avançada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A formação dos PFG desempenha papel importante na nefropatia diabética ^(10,11). Seu papel têm sido estudado nos últimos quinze anos, e embora muito tenha sido descoberto, seu mecanismo exato ainda não é conhecido.

Os inibidores dos produtos finais da glicação avançada são um grupo heterogêneo de moléculas pró-inflamatórias e oxidativas, formadas através da reação não enzimática de açúcares reduzidos com proteínas, lipídios ou ácidos nucleicos, formando as bases de Schiff ⁽¹²⁾. Estas bases sofrem um rearranjo para formar os produtos de Amadori que são as formas predominantes das proteínas glicadas circulantes nos pacientes diabéticos, como a bem conhecida hemoglobina glicada A_{1c}. Este processo foi identificado pela primeira vez em 1912, sendo conhecido como reação de Maillard ⁽⁹⁾. Estas proteínas glicadas sofrem um lento processo de desidratação e oxidação que culminam na formação dos PFG ⁽¹³⁾.

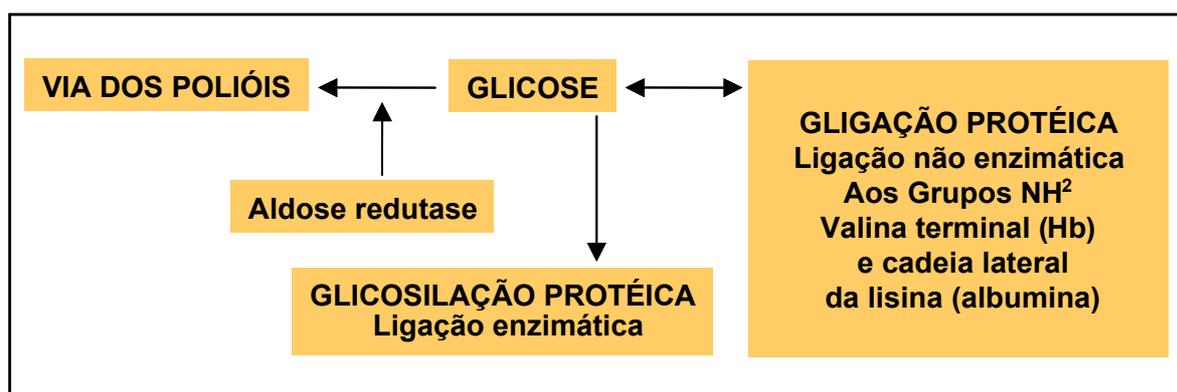
As reações iniciais são potencialmente reversíveis, dependendo principalmente das concentrações das substâncias envolvidas. Se os níveis de glicose forem persistentemente elevados, a reação torna-se irreversível, formando os PFG que podem alterar a estrutura e função de proteínas de matriz celular, membrana basal e endotélio vascular (figura 3). Fontes externas como o tabaco e a manipulação de produtos alimentícios (principalmente o aquecimento) podem contribuir de maneira importante para o aumento de seus níveis ⁽¹¹⁾

Em seres humanos, independentemente de ter ou não diabetes, uma única refeição que tenha grande quantidade de produtos finais da glicação avançada já é suficiente para elevar seus níveis séricos, quando comparados à uma refeição com baixos níveis de PFG ⁽¹²⁾.

Aproximadamente 10 % dos PFG ingeridos são absorvidos sendo dois terços deles retidos pelo corpo ⁽¹²⁾. Em contraposição às altas temperaturas sofridas pelos alimentos (frituras, assados, grelhados etc.), e que elevam os PFG, cozinhar alimentos em baixas temperaturas durante períodos mais curtos e com grande quantidade de água, incorporam menos PFG a estes alimentos ⁽¹⁴⁾ Em modelos animais diabéticos, os níveis de PFG avançados estavam inversamente correlacionados à capacidade de cicatrização ⁽¹²⁾.

A hiperglicemia crônica e o stress oxidativo no diabético levam à formação e acúmulo dos PFG que possuem uma ampla gama de efeitos químicos, teciduais e celulares que contribuem principalmente para o desenvolvimento da nefropatia diabética. Através de receptores específicos, os receptores dos produtos finais da glicação avançada (PFG_r), interferem na expressão renal de fatores de crescimento e citocinas, implicados no desenvolvimento da nefropatia diabética ⁽¹¹⁾.

Figura 3 - Caminhos da glicose



Os PFG parecem atuar sinergicamente em outras situações como a hipertensão arterial sistêmica, o stress oxidativo e a própria ativação do SRAA, que tanto podem ser ativadas pelos PFG como podem

promover a produção de PFG, levando a um círculo vicioso que promove lesão renal progressiva ⁽¹²⁾.

O papel dos PFG na promoção da doença microvascular se dá principalmente pela disfunção vascular, incluindo o espessamento da membrana, aumento da permeabilidade vascular e a diminuição do fluxo sanguíneo levando a um estado favorável aos eventos trombóticos ⁽¹³⁾.

Na doença macrovascular verificou-se que altos níveis de PFG estão associados com doença arterial coronariana em diabéticos tipo 2. Sua associação com a promoção da aterosclerose pode estar associada de várias maneiras, incluindo a disfunção vascular, altos níveis de LDL, desestabilização das plaquetas, proliferação da íntima vascular e diminuição da capacidade de regeneração vascular após sofrer qualquer tipo de lesão. Ao gerar stress oxidativo, os PFG promovem vasoconstrição, inflamação e a ativação de genes favoráveis à trombose resultando em disfunção endotelial. Há também a ativação de citocinas inflamatórias, angiotensina II, endotelina e diminuição da atividade do óxido nítrico, promovendo um círculo vicioso e agravando ainda mais o processo de aterosclerose ^(9,12,13).

Estudos em modelos animais demonstraram que, sem influenciar diretamente o controle glicêmico, os inibidores dos PFG podem retardar a progressão da nefropatia diabética, levando-nos a supor que no futuro, associado ou não às terapias convencionais, esta nova classe terapêutica possa ter um importante papel na prevenção de sua progressão ⁽¹⁴⁾.

A pimagedina foi a primeira droga testada com o propósito de inibir as reações que levam à formação de PFG, sendo seguido pela piridoxamina e alagebrium, drogas que atuam neles já formados ^(14,15). Várias drogas já incorporadas ao arsenal terapêutico do dia-a-dia têm demonstrado atuar também na inibição da formação dos produtos finais

da glicação avançada, como a metformina, os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II e até alguns inibidores da enzima conversora de angiotensina, como o temocaprilat.

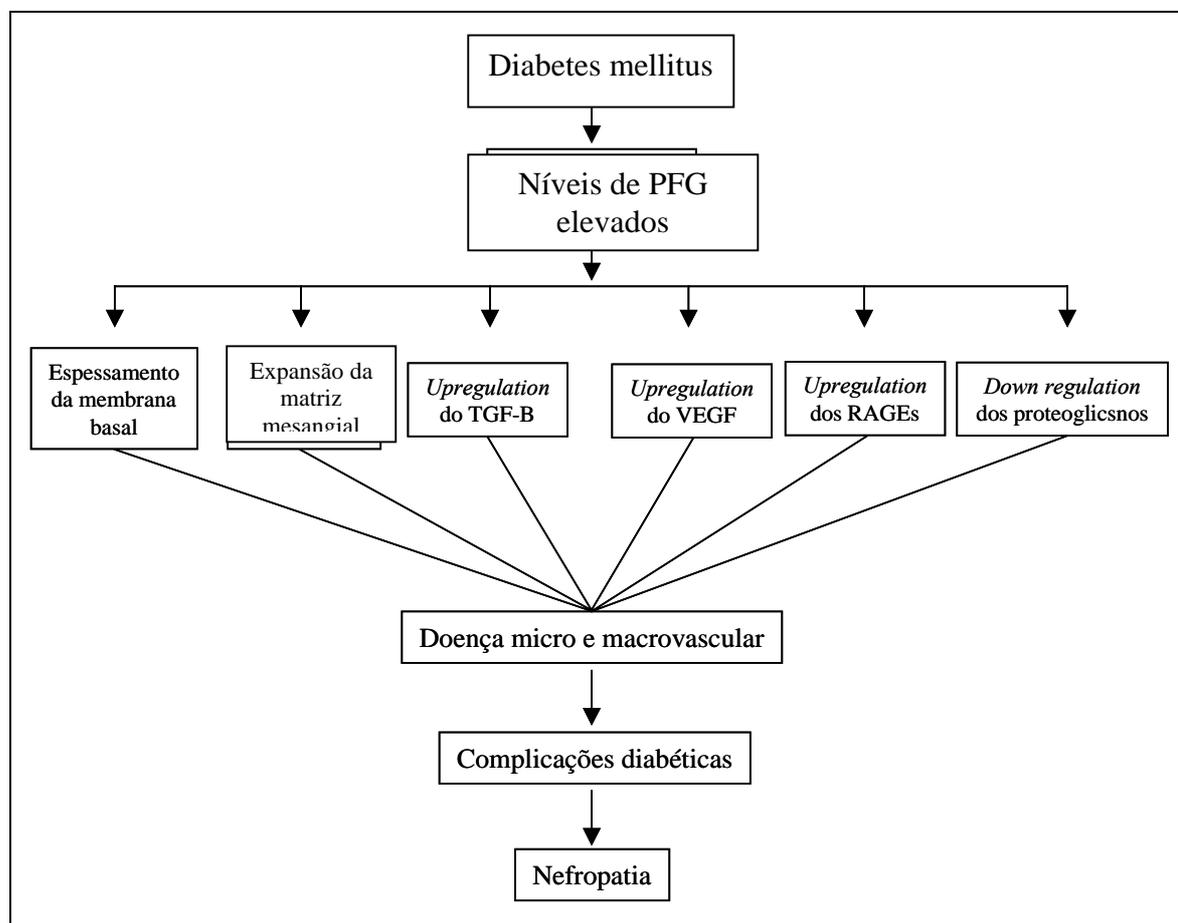
A inibição dos PFG pela erva *Ilex paraguariensis* (erva-mate), em estudos *in vitro*, foi comparável àquela obtida com o uso da pimagedina ⁽¹⁶⁾.

Os metabólitos dos PFG pesquisados em seres humanos são: pentosidina e carboxi-metil-lisina, e acredita-se que seus níveis estão correlacionados com a gravidade das complicações. Podem ser encontrados nos tecidos, no sangue e no cristalino ⁽⁷⁾. Atualmente existem dezenas de inibidores dos PFG em desenvolvimento, muitos com potencial para uso clínico a médio prazo⁽¹⁵⁾.

Em conclusão, os produtos finais da glicação avançada compõem um grupo heterogêneo de substâncias que, em indivíduos diabéticos, promovem e aceleram lesões vasculares, contribuindo sobremaneira para as complicações micro e macrovasculares. Estudos avaliando novas opções terapêuticas que interfiram na sua formação como também na diminuição de sua ingestão alimentar estão sendo conduzidos e em um futuro próximo poderão esclarecer vários pontos à respeito dos PFG ainda pouco conhecidos. Até o momento, apresentam poucos resultados, porém favoráveis. A diminuição de PFG na dieta é uma medida aparentemente efetiva, fácil de ser realizada e não é discordante das atuais recomendações da Associação americana de diabetes (American Diabetes Association) em relação à dieta para os diabéticos de uma maneira geral ^(09,12). Na figura 4, abaixo, segue um resumo do papel dos PFG na nefropatia diabética.

.

Figura 4 - Papel dos Produtos finais da glicação avançada na nefropatia diabética



3.1 Desenho do estudo

Revisão sistemática da literatura mundial.

3.2 Local

Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo – SP.

Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica

Centro Cochrane do Brasil

3.3 Amostra

3.3.1 Tamanho da amostra

Amostra de conveniência. Foram incluídos todos os estudos encontrados com a estratégia de busca e que preencheram os critérios de inclusão.

3.3.2 Critérios de inclusão

3.3.2.1 Tipos de estudos

Estudos controlados randomizados (ECR) tipo A e B segundo os critérios descritos no *Cochrane Handbook*.

3.3.2.2 Tipos de participantes

Pacientes com diagnóstico de nefropatia diabética (I à IV) sem restrição quanto à idade e gênero, incluídos em estudos elegíveis.

3.3.2.3 Tipos de intervenção

Uso de inibidores dos produtos finais da glicação avançada associadas à terapia convencional na nefropatia diabética

3.3.2.4 Tipos de desfechos

Duplicação dos níveis séricos de creatinina, retardo na indicação de diálise, mortalidade, *clearance* da creatinina, proteinúria, albuminúria, taxa de filtração glomerular;

3.3.2.5 Critérios de exclusão

Estudos com indivíduos já em diálise.

3.4 Estratégia de busca

3.4.1 Busca eletrônica

Todas as buscas foram conduzidas sem restrição de idiomas ou datas. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: Medline (1966-2005), Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane (2005), Embase (1980-2005) e LILACS (1988-2005), para identificação de ensaios clínicos randomizados. Para cada base de dados específica foi utilizada a estratégia de busca padronizada para identificação de ensaios clínicos randomizados, associados aos termos específicos dessa revisão:

MEDLINE e LILACS

01. Glycosilation End Products, Advanced/
02. Glycosilation/
03. AGE inhibitor\$.tw.
04. (advanced glycation end product\$ or advanced glycation end product\$).tw.
05. (advanced glycosilation end product\$ or advanced glycosilation end product\$).tw.
06. or/1-5
07. Diabetic Nephropathies/
08. Diabetic nephropath\$.tw.
09. ((diabetic or diabetes) and (kidney\$ or renal\$ or nephro\$ or nephritis or glomerulo)).tw.
10. or /7-9
11. and/ 6, 10
12. Randomized controlled trial.pt.
13. controlled clinical trial.pt.
14. randomized controlled trials/
15. random allocation/
16. double blind method/
17. single blind method/
18. or/12-17
19. animals/ not (animals/ and human/)
20. 18 not 19
21. clinical trial.pt.
22. exp clinical trials/
23. (clinic\$ adj25 trial\$).ti,ab.
24. cross-over studies/
25. (crossover or cross-over or cross over).tw.
26. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
27. placebos/
28. placebo\$.ti,ab.
29. random\$.ti,ab.
30. research design/
31. or/21-30
32. 31 not 19
33. 20 or 32
34. and/11,33

EMBASE

01. Advanced Glycation End Product/
02. age inhibitor\$.tw.
03. (advanced glycation end product\$ or advanced glycation end product\$).tw.
04. (advanced glycosylation endproduct\$ or advanced glycosylation end product\$).tw.
05. or/1-4
06. Diabetic Nephropathy/
07. diabetic nephropath\$.tw.
08. ((diabetic or diabetes) and (kidney\$ or renal\$ or nephro\$ or nephritis\$ or glomerulo\$)).tw.
09. or/6-8
10. and/5,9
11. exp clinical trial/
12. evidence based medicine/
13. outcomes research/
14. crossover procedure/
15. double blind procedure/
16. single blind procedure/
17. prospective study/
18. major clinical study/
19. exp comparative study/
20. placebo/
21. "evaluation and follow up"/
22. follow up/
23. randomization/
24. or/11-23
25. controlled study/ not case control study/
26. or/24-25
27. (clinic\$ adj5 trial\$).ti, ab.
28. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
29. random\$.ti,ab.
30. placebo\$.ti,ab.
31. or/27-30
32. 26 or 31
33. limit 32 to human
34. and/10,33

BIBLIOTECA COCHRANE (Vol.2 / 2007)

- #1 Glycosylation End Products, Advanced, MeSH
- #2 advanced glycation endproduct*
- #3 advanced glycation end product*
- #4 "age inhibitor" or "AGE inhibitors"
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
- #6 Diabetic Nephropathies [MeSH]
- #7 diabetic nephropath*
- #8 (diabetic or diabetes) NEAR (kidney* or renal* or nephro* or nephritis* or glomerulo*)
- #9 (#6 OR #7 OR #8)
- #10 (#5 AND #9)

3.4.2 Comunicação pessoal

Contato com autores de trabalhos para tirar dúvidas ou esclarecimentos sobre dados omitidos, mas de presumível existência.

3.4.3 Contato com indústrias farmacêuticas

Os laboratórios que comercializam os inibidores dos produtos finais da glicação avançada foram pesquisados sobre a existência de ensaios clínicos que poderiam ter sido inclusos nesta revisão sistemática.

3.4.4 Busca manual

Revistas médicas em geral e específicas na área de Nefrologia e Endocrinologia.

3.5 Seleção dos estudos

Os estudos selecionados foram avaliados por dois revisores, independentemente, para seleção dos que preencheram os critérios de inclusão. As diferenças foram resolvidas por consenso.

3.6 Avaliação da qualidade

A qualidade metodológica avaliada foi feita usando os critérios do *Cochrane Handbook* ⁽¹⁷⁾ e somente os estudos classificados como A e B serão inclusos.

A: Baixo risco de viés (mascaramento de alocação adequado)

B: Moderado risco de viés (mascaramento de alocação não descrito).

3.7 Extração de dados

A extração de dados dos estudos selecionados foi feita de maneira padronizada: a) Identificação; b) Desenho do estudo; c) Intervenção; d) Participantes; e) Desfechos; f) Resultados.

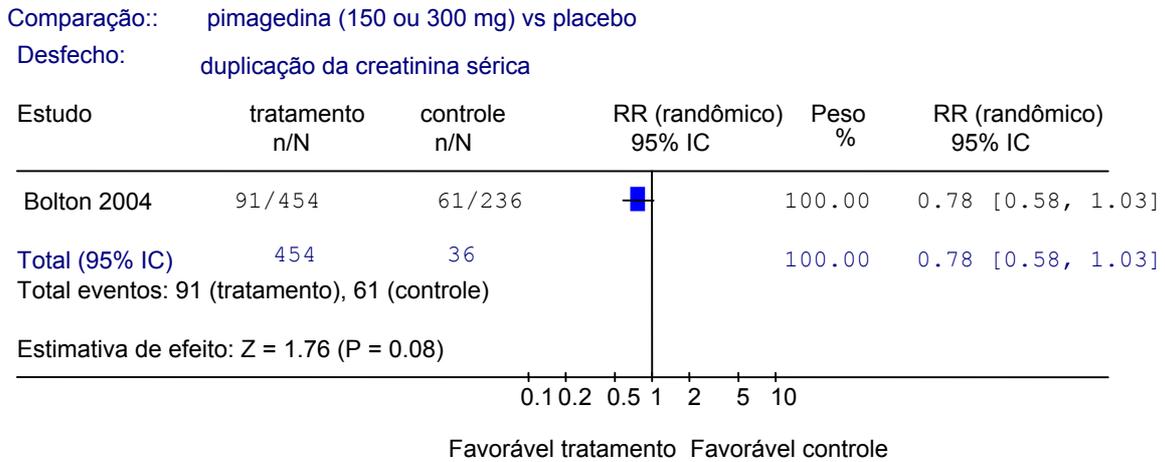
3.8 Análise dos dados

Os dados extraídos foram sumarizados em uma análise, utilizando-se o *software Review Manager* ⁽¹⁸⁾, da Colaboração Cochrane,

Após aplicar a estratégia de busca foram encontrados quatro estudos. Em dois deles, mesmo após contato com os autores não conseguimos detalhes da metodologia aplicada e dos resultados. Esses estudos são: *Investigation of the safety and efficacy of pyridoxamine in patients with diabetic nephropathy (pyr 206)*⁽¹⁹⁾ e *Design and Baseline characteristics for the aminoguanidine clinical trial in over type 2 diabetic nephropathy (ACTION II)*⁽¹⁷⁾. Outro estudo identificado, *A phase 2 clinical investigation of pyridoxamine in type 1 and type 2 diabetic patients with overt diabetic nephropathy (pyr205/207)*⁽¹⁹⁾; ainda está em andamento. O estudo incluído foi: *Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy*⁽¹⁸⁾ Bolton. Foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com placebo ou pimagedina 150 mg ou 300 mg, duas vezes ao dia durante dois a quatro anos. Esses pacientes continuaram com a terapia prévia com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina II. O desfecho primário foi a duplicação da creatinina sérica, e os secundários foram proteinúria, função renal e retinopatia.

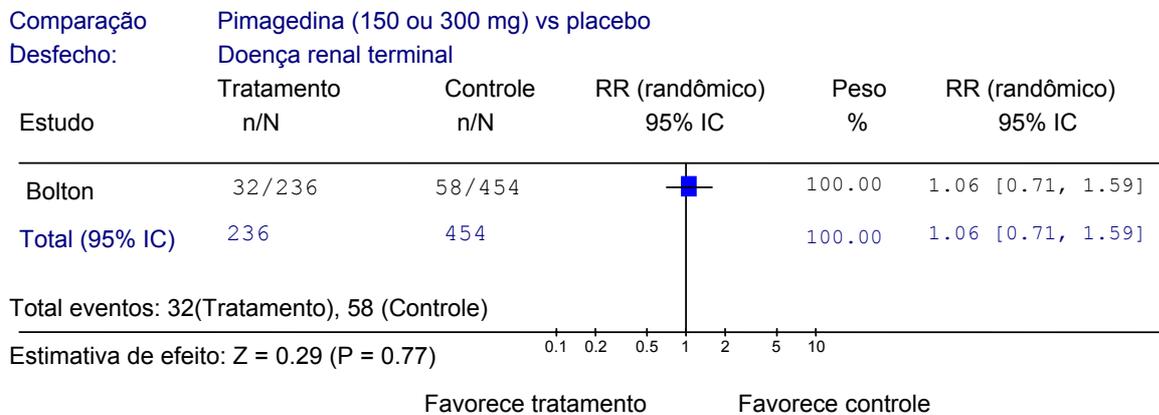
A qualidade metodológica do estudo incluído foi considerada como “A” de acordo com o *Cochrane Handbook*⁽¹⁷⁾. Foi um estudo duplo-cego e houve análise por intenção de tratar (*intention-to-treat analysis*) e trinta e um por cento dos participantes foram excluídos ou descontinuaram o seguimento. Houve o recrutamento de 690 pacientes com DM1 apresentando nefropatia e retinopatia. A intervenção foi o uso da droga pimagedina nas doses de 150 ou 300 mg ou placebo, com um seguimento de 2 a 4 anos. O desfecho principal foi a duplicação da creatinina sérica (figura 5), favorável ao tratamento porém sem significância estatística.

Figura 5 - Gráfico representativo da duplicação da creatinina plasmática



No desfecho doença renal terminal , não houve resultado com significância estatística, nem favorecimento a um dos grupos (figura 6).

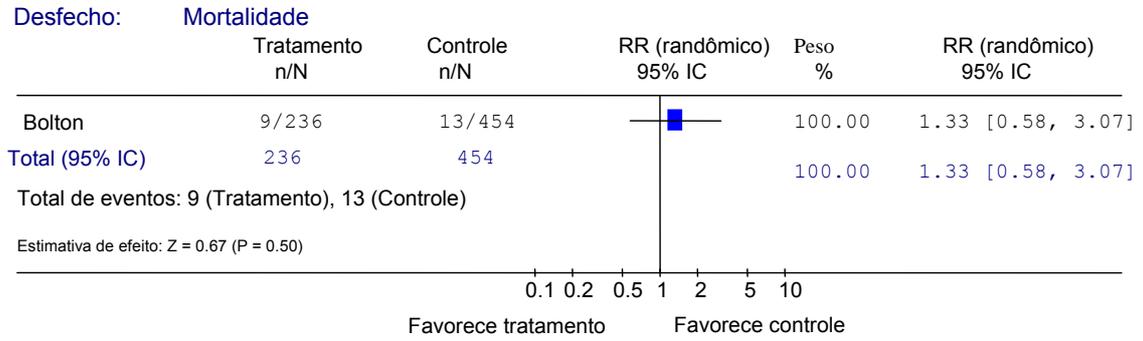
Figura 6 - Gráfico representativo da doença renal terminal



Também não encontramos resultado com significância estatística no desfecho mortalidade, nem favorecimento a um dos grupos, (figura 7).

Figura 7 - Gráfico representativo da mortalidade

Comparação: Pimaqedina (150 ou 300 mg) vs placebo



5 DISCUSSÃO

A nefropatia diabética é a principal causa de insuficiência renal terminal nos Estados Unidos de acordo com os dados do *United States renal data system* ⁽¹⁾. Estes dados podem ser extrapolados para os países desenvolvidos do Ocidente e, estima-se que em um futuro próximo também para os países em desenvolvimento ⁽⁰⁹⁾. Nunca é demais ressaltar que isto produz um grande impacto econômico, não somente em hospitalizações e procedimentos como a diálise, mas também na perda definitiva da capacidade laborativa ou afastamentos do trabalho e aposentadorias precoces, fatos que por si só são de extrema importância pública e econômica, não somente para os países desenvolvidos, mas principalmente para países em desenvolvimento, como é o nosso caso.

Atualmente os tratamentos disponíveis no dia-a-dia, sejam medidas higieno-dietéticas e/ou uso de drogas modificadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II, que visam a prevenção e tratamento da nefropatia diabética, não são considerados ideais, no que concerne a progressão da doença, levando a uma necessidade crescente de busca por terapias mais efetivas.

Dentre os complexos mecanismos implicados no desenvolvimento da nefropatia diabética, novos estudos tem demonstrado que a formação dos produtos finais da glicação avançada desempenham um papel importante na sua gênese e progressão. Isto está correlacionado com a hiperglicemia crônica, através de mecanismos que embora não estejam totalmente esclarecidos, têm avançado a passos largos, particularmente na década de 90 e nos últimos anos. Desta feita, a busca de sua inibição farmacológica tem se apresentado não somente como um desafio mas também como uma promessa emergente.

Atualmente existem dezenas de drogas que inibem os PFG, que estão sendo desenvolvidas em modelos animais, e três drogas que alcançaram o desenvolvimento clínico: pimagedina, pyridoxamina e alagebrium. Dentre estas a pimagedina já foi retirada do desenvolvimento por efeito adverso importante.

O principal ponto deste trabalho foi o mapeamento na literatura mundial, de estudos com boa qualidade científica e metodológica, do que realmente existe sobre a inibição farmacológica dos produtos finais da glicação avançada, e sua avaliação crítica e rigorosa, procurando minimizar vieses que não raramente acontecem com novas classes farmacológicas, como o de publicação, verificando seu real papel atualmente.

Convém ressaltar que os estudos identificados foram patrocinados por laboratórios da indústria farmacêutica com interesse em comercializar as drogas e que, alguns artigos sobre os PFG, foram escritos por pesquisadores vinculados com estes laboratórios ⁽⁹⁾.

Esta revisão sistemática responde parcialmente a questão formulada quanto à segurança e eficácia dos inibidores dos produtos finais de glicação avançada, devido ao pequeno número de estudos publicados, a qualidade dos mesmos, a falta de dados completos para análise adequada e também pela possibilidade de novas drogas alcançarem desenvolvimento clínico. É uma questão que ainda está longe de ser fechada.

Após aplicarmos a estratégia de busca, foram identificados quatro estudos, porém somente um preencheu os critérios de inclusão já anteriormente descritos. No único estudo incluído, a droga utilizada foi a pimagedina ⁽²²⁾. Foram encontrados resultados favoráveis ao grupo experimental no desfecho duplicação da creatinina sérica, porém não

houve significância estatística. Esta droga foi suspensa devido à ocorrência de efeitos adversos desde que três pacientes desenvolveram glomerulonefrite crescente. Os outros desfechos que nos propusemos a estudar (*clearance* da creatinina; albuminúria, proteinúria e taxa de filtração glomerular) não dispunham de dados para análise adequada, mesmo após contato com os autores, que nos informaram da indisponibilidade dos mesmos.

Os estudos com a piridoxamina ainda não foram publicados na íntegra, porém os dados divulgados até agora do estudo de Bell ⁽²¹⁾ e de McGill ⁽¹⁹⁾ não demonstraram efeitos adversos importantes. Foi relatado que nestes estudos houve redução discreta, porém estatisticamente significativa do aumento da creatinina sérica e redução da microalbuminúria no grupo tratado com piridoxamina. Nestes estudos não foram relatados efeitos adversos importantes, como ocorrido com o estudo em que a droga utilizada foi a pimagedina. Os dados ainda não foram disponibilizados para análise, mesmo após contato com os autores.

A terceira droga, alagebrium, está sendo testada em estudos para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, e segundo artigo de Williams ⁽⁹⁾ existe projeto para um estudo na nefropatia diabética. Em modelos animais os resultados relatados foram promissores.

A erva *Ilex paraguariensis* (erva mate), cujo seu extrato inibe a formação dos produtos finais da glicação avançada *in vitro*, segundo estudo recente ⁽¹⁶⁾, também poderia e deveria ser melhor investigada quanto a seus possíveis efeitos benéficos e também seus efeitos adversos, e se possível entrar em desenvolvimento clínico, pelo seu baixo custo e facilidade de encontrar a matéria-prima, que se apresenta em abundância, inclusive em nosso país.

Atualmente de acordo com o conhecimento que conseguimos adquirir, com base nos estudos identificados, em curto prazo, ainda é muito cedo para que possamos considerar a terapia com os inibidores dos produtos finais da glicação avançada na prevenção da progressão da nefropatia diabética como uma terapia segura e mais efetiva que os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou os bloqueadores do receptor de angiotensina II, que já possuem grande número de estudos publicados, apresentando um bom perfil de segurança, embora não sejam tão efetivas quanto gostaríamos que fossem.

A partir do momento que são observados efeitos favoráveis nos inibidores dos produtos finais da glicação avançada na prevenção da progressão da nefropatia diabética, em modelos animais, um grande esforço deveria ser feito para um melhor entendimento de suas ações no organismo, de seu papel exato na gênese e progressão da nefropatia diabética, para que novas drogas atinjam o desenvolvimento clínico.

Mais ensaios clínicos deveriam ser realizados com metodologia adequada, com número de participantes suficiente, disponibilidade de dados independentes de serem favoráveis ou não e com um perfil de segurança melhor para o seu desenvolvimento, para que com isso possamos tentar esclarecer o verdadeiro papel desta nova classe nesta nefropatia, diminuindo custos, otimizando tratamentos, e melhorando a qualidade de vida daqueles que padecem deste mal e também de seus familiares, que os acompanham e por muitas vezes são dependentes economicamente.

É bem provável que nos próximos anos, quiçá ainda nesta década, estas questões sejam respondidas integralmente, à julgar pelos

6 CONCLUSÃO

Implicações para a prática

Até o momento, de acordo com os estudos identificados, não existem evidências que suportem o uso clínico dos inibidores dos PFG na prevenção da progressão da nefropatia diabética.

Implicações para a pesquisa

A questão em relação à efetividade e segurança dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada na prevenção da progressão da nefropatia diabética permanece sem resposta e somente novos estudos com desenho adequado podem respondê-la. Inclusive, no que concerne sua segurança é necessário avaliar se a glomerulonefrite crescente observada com a pimagedina é limitada à droga e não à classe.

7.1 – Quadro dos Estudos Excluídos

Características dos estudo excluídos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Razões p/ exclusão
Bell DSH	Randomizado Duplo-cego Controlado com placebo Seguimento de 06 meses	599 pacientes com diabetes tipo 2	Aminoguanidina e placebo idêntico por 06 meses	Duplicação da creatinina sérica	Publicado Somente o resumo
Freedman BI	Randomizado Duplo-cego Controlado com placebo Seguimento de 18 meses	120 participantes entre diabéticos tipo 1 e 2	Pyridoxamina 50 mg e placebo idêntico	1ª duplicação da creatinina sérica 2ª mortalidade, proteinúria, albuminúria, efeitos adverso, níveis urinários de PFG.	Faltam informações sobre metodologia e resultados
McGill JB	Randomizado Duplo-cego Controlado com placebo Seguimento de 06 meses	81 (17 tipo 1 e 64 tipo 2)	Pyridoxamina 250 mg e placebo idêntico	Duplicação da creatinina sérica	Estudo em andamento

7.2 Comitê de Ética



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 22 de setembro de 2006
CEP 1369/06

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) **ANDRÉ LUIS ALVES DE LEMOS**
Co-Investigadores: Hernani Pinto de Lemos Jr; Alvaro Nagib Atallah (orientador)
Disciplina/Departamento: Medicina de Urgência/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Revisão sistemática sobre a efetividade dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada em prevenir a progressão da nefropatia diabética”.**

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: estudo de revisão sistemática de literatura mundial.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem contato com pacientes.

OBJETIVOS: O propósito dessa revisão sistemática é avaliar a progressão da nefropatia diabética em indivíduos recebendo inibidores dos produtos finais da glicação avançada.

RESUMO: Serão incluídos no levantamento todos os estudos encontrados com a estratégia de busca e que preencha os critérios de inclusão (nefropatia diabética - fase I a IV segundo os dados clínicos laboratoriais) serão analisados e descritos tipos de estudo, tipos de participantes, tipos de intervenção e tipos de desfechos. As estratégias de busca do estudo serão: busca eletrônica com as seguintes bases de dados: Medline, registro de ensaios controlados da Colaboração Cochrane, Embase e Lilacs para identificação de ensaios clínicos randomizados. Os dados coletados serão analisados quando possível serão sumarizados em uma metanálise, utilizando-se o software Review Manager, da Colaboração Cochrane.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: estudo dos inibidores dos produtos finais da glicação avançada na nefropatia diabética.

MATERIAL E MÉTODO: descritos os instrumentos que serão utilizados para coleta de dados.

TCLE: não se aplica.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento específico R\$ 4004,60.

CRONOGRAMA: 06 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 17/09/2007 e 11/09/2008.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

7.3 Publicação

Advanced glycation end product (AGE) inhibitors for preventing the progression of diabetic kidney disease [Protocol]

ALA Lemos, AN Atallah, HP Lemos, EMS Higa

Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2

Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD006256 This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006

Date of Most Recent Substantive Amendment: 10 July 2006

This record should be cited as: ALA Lemos, AN Atallah, HP Lemos, EMS Higa. Advanced glycation end product (AGE) inhibitors for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006256. DOI: 10.1002/14651858.CD006256.

Abstract

This is the protocol for a review and there is no abstract. The objectives are as follows:

This review aims to look at the benefits and harms of AGE inhibitors in DKD.

Background

Kidney disease associated with diabetes mellitus is the leading cause of end-stage kidney disease (ESKD) in the United States (US) and Europe (Kasper 2005; USRDS 2005). It appears approximately 15 years after the onset of diabetes (Kasper 2005; Remuzzi 2002) and the prevalence ranges from 10% to 40% (Ajzen 2002). There are five stages in the evolution of diabetic kidney disease (DKD); 1) initial - renal hypertrophy and glomerular hyperfiltration, 2) silent - microalbuminuria after physical activity, 3) incipient nephropathy - persistent microalbuminuria, 4) clinical nephropathy - raised blood levels, gross proteinuria, and 5) ESKD - a great decrease at creatinine clearance (CrCl).

Macrovascular disease is the main cause of death in type 2 diabetes, however proteinuria also increases the risk of death. Optimal glycaemic and tight blood pressure control can retard the onset or slow the progression of DKD (UKPDS 2006). As the disease evolves dialysis or kidney transplantation will be needed, which leads to an enormous increase in costs. On a global level more than US\$16 billion/year is spent on all treatment modalities for ESKD in US, and the cost for patients with diabetes is approximately US\$7 billion (USRDS 2005).

Drugs that antagonise the renin-angiotensin system favourably interfere with the onset and progression of DKD. Although not completely understood, not all individuals with diabetes will develop kidney disease, suggesting genetics, environmental and possibly biochemical pathways (e.g. formation of advanced glycation end products (AGEs)), play an important role in the onset of DKD (Makita 1991; Wautier 2001). AGEs are a heterogeneous group of oxidative, pro-inflammatory molecules formed from the non-enzymatic reaction of reducing sugars with free amino groups of proteins, lipids and nucleic acids. These initial reactions are reversible depending on the concentration of the various reactants. However if there are persistently high levels of glucose for example (as in the case of hyperglycaemia), a series of subsequent reactions lead to the formation of AGEs. Several compounds (e.g. N-carboxymethyl-lysine, pentosidine or methylglyoxal derivatives) serve as examples of well-characterised and widely studied AGEs. Certain reactive or precursor AGEs have the ability for covalent crosslink formation between proteins, which alters their structure and function, as in cellular matrix, basement membranes, and vessel-wall components. Other major features of AGEs relate to their interaction with a variety of cell-surface AGE-binding receptors, leading either to endocytosis and degradation or to cellular activation and pro-oxidant, pro-inflammatory events. A large body of evidence suggests that AGEs are important pathogenetic mediators of almost all diabetes complications. AGEs can also be found in external sources such as tobacco smoke and food processing (mainly heating).

Aminoguanidine was the first drug designed to inhibit glycation reactions by inhibiting the conversion of early products to AGEs. There are also under investigation drugs that disrupt already formed AGEs (e.g. AGE-breakers) (Peppas 2003; Rahbar 2000).

The aim of this review is to investigate the use of AGE inhibitors for preventing the progression of DKD.

Objectives

This review aims to look at the benefits and harms of AGE inhibitors in DKD.

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

All randomised controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs (RCTs in which allocation to treatment was obtained by alternation, use of alternate medical records, date of birth or other predictable methods) looking at individuals with DKD receiving AGE inhibitors. The first period of randomised cross-over studies shall also be included.

Types of participants

Inclusion criteria

All individuals (type 1 and type 2 diabetes) with DKD (stage 1 to 4), with no restriction with respect to gender, race, age or the use of drug therapy.

Exclusion criteria

Patients with DKD already in dialysis.

Types of intervention

AGE inhibitors associated with standard therapy (angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) and/or angiotensin II receptors antagonists (ARIIA) and/or any other anti-hypertensive drug)

Types of outcome measures

- 1). Mortality
- 2). CrCl
- 3). Doubling of serum creatinine (SCr)
- 4). Albuminuria
- 5). Proteinuria
- 6). Glomerular filtration rate (GFR)
- 7). Rate of decline of GFR
- 8). Onset of dialysis

Search methods for identification of studies

See: Renal Group methods used in reviews.

Relevant trials will be obtained from the following sources:-

- 1). The Cochrane Renal Group's specialised register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in *The Cochrane Library*, (most recent) which will be searched using the following terms:-
 - #1 Glycosylation End Products, Advanced, MeSH
 - #2 advanced glycation endproduct*
 - #3 advanced glycation end product*
 - #4 "age inhibitor" or "AGE inhibitors"
 - #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)

- #6 Diabetic Nephropathies [MeSH]
- #7 diabetic nephropath*
- #8 (diabetic or diabetes) NEAR (kidney* or renal* or nephro* or nephritis* or glomerulo*)
- #9 (#6 OR #7 OR #8)
- #10 (#5 AND #9)

2). MEDLINE (1966 to most recent) using the optimally sensitive strategy developed for the Cochrane Collaboration for the identification of RCTs (Dickersin 1994) with a specific search strategy developed with input from the Cochrane Renal Group Trial Search Coordinators.

1. Glycosylation End Products, Advanced/
2. Glycosylation/
3. AGE inhibitor\$.tw.
4. (advanced glycation end product\$ or advanced glycation endproduct\$).tw.
5. (advanced glycosylation end product\$ or advanced glycosylation endproduct\$).tw.
6. or/1-5
7. Diabetic Nephropathies/
8. diabetic nephropath\$.tw.
9. ((diabetic or diabetes) and (kidney\$ or renal\$ or nephro\$ or nephritis or glomerulo)).tw.
10. or/7-9
11. and/6,10
12. randomized controlled trial.pt.
13. controlled clinical trial.pt.
14. randomized controlled trials/
15. random allocation/
16. double-blind method/
17. single blind method/
18. or/12-17
19. animals/ not (animals/ and human/)
20. 18 not 19
21. clinical trial.pt.
22. exp clinical trials/
23. (clinic\$ adj25 trials\$.ti,ab.
24. cross-over studies/
25. (crossover or cross-over or cross over).tw.
26. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
27. placebos/
28. placebo\$.ti,ab.
29. random\$.ti,ab.
30. research design/
31. or/21-30
32. 31 not 19
33. 20 or 32
34. and/11,33

3). EMBASE (1980 to most recent) using a search strategy adapted from that developed for the Cochrane Collaboration for the identification of RCTs (Lefebvre 1996) together with a specific search strategy developed with input from the Cochrane Renal Group Trial Search Coordinators.

1. Advanced Glycation End Product/
2. age inhibitor\$.tw.
3. (advanced glycation end product\$ or advanced glycation end products).tw.
4. (advanced glycosylation end product\$ or advanced glycosylation end products).tw.
5. or/1-4
6. Diabetic Nephropathy/
7. diabetic nephropath\$.tw.
8. ((diabetic or diabetes) and (kidney\$ or renal\$ or nephro\$ or nephritis\$ or glomerulo\$)).tw.
9. or/6-8
10. and/5,9
11. exp clinical trial/
12. evidence based medicine/
13. outcomes research/
14. crossover procedure/

15. double blind procedure/
16. single blind procedure/
17. prospective study/
18. major clinical study/
19. exp comparative study/
20. placebo/
21. "evaluation and follow up"/
22. follow up/
23. randomization/
24. or/11-23
25. controlled study/ not case control study/
26. or/24-25
27. (clinic\$ adj5 trial\$).ti,ab.
28. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
29. random\$.ti,ab.
30. placebo\$.ti,ab.
31. or/27-30
32. 26 or 31
33. limit 32 to human
34. and/10,33

4). Reference lists of nephrology textbooks, review articles and relevant trials.

5). Letters seeking information about unpublished or incomplete trials to investigators known to be involved in previous trials.

Methods of the review

Included and excluded studies

The review will be undertaken by two reviewers (AL, HP). The search strategy described will be used to obtain titles and abstracts of studies that may be relevant to the review. The titles and abstracts will be screened independently by (AL) and (HP), who will discard studies that are not applicable, however studies and reviews that might include relevant data or information on trials will be retained initially. Reviewers (AL) and (HP) will independently assess retrieved abstracts and, if necessary the full text, of these studies to determine which studies should be included in the review. Data extraction will be carried out by the same reviewers independently using standard data extraction forms. Studies reported in non-English language journals will be translated before assessment. Where more than one publication of one trial exists, only the publication with the most complete data will be included. Any further information required from the original author will be requested by written correspondence and any relevant information obtained in this manner will be included in the review. Disagreements will be resolved in consultation with (AA).

Study quality

The quality of studies to be included will be assessed independently by (AL) and (HP) without blinding to authorship or journal using the checklist developed for the Cochrane Renal Group. Discrepancies will be resolved by discussion with AA. The quality items to be assessed are allocation concealment, blinding (participants, investigators, outcome assessors and data analysis), intention-to-treat analysis and completeness of follow-up.

Quality checklist

Allocation concealment

- A. Adequate - Randomisation method described that would not allow investigator/participant to know or influence intervention group before eligible participant entered in the study
- B. Unclear - Randomisation stated but no information on method used is available
- C. Inadequate - Method of randomisation used such as alternate medical record numbers or unsealed envelopes; any information in the study that indicated that investigators or participants could influence intervention group

Blinding

- Blinding of investigators: Yes/No/not stated
 Blinding of participants: Yes/No/not stated
 Blinding of outcome assessor: Yes/No/not stated

Blinding of data analysis: Yes/No/not stated

The above are considered not blinded if the treatment group can be identified in > 20% of participants because of the side effects of treatment.

Intention-to-treat

Yes - Specifically reported by authors that intention-to-treat analysis was undertaken and this was confirmed on study assessment.

Yes - Not stated but confirmed on study assessment

No - Not reported and lack of intention-to-treat analysis confirmed on study assessment. (Patients who were randomised were not included in the analysis because they did not receive the study intervention, they withdrew from the study or were not included because of protocol violation)

No- Stated but not confirmed upon study assessment

Not stated

Completeness to follow-up

Per cent of participants excluded or lost to follow-up.

Statistical assessment

For dichotomous outcomes (dialysis onset and death) results will be expressed as relative risk (RR) with 95% confidence intervals (CI). Data will be pooled using the random effects model but the fixed effects model will also be analysed to ensure robustness of the model chosen and susceptibility to outliers. Where continuous scales of measurement are used to assess the effects of treatment (CrCl, doubling of SCr, proteinuria, albuminuria, GFR, rate of decline of GFR) the weighted mean difference (MD) will be used, or the standardised mean difference (SMD) if different scales have been used. Heterogeneity will be analysed using a chi-squared test on N-1 degrees of freedom, with an alpha of 0.05 used for statistical significance and with the I² test (Higgins 2003).

Subgroup analysis will be used to explore possible sources of heterogeneity (e.g. participants, treatments and study quality). Heterogeneity among participants could be related to age and renal pathology. Heterogeneity in treatments could be related to prior agent(s) used and the agent, dose and duration of therapy. Adverse effects will be tabulated and assessed with descriptive techniques, as they are likely to be different for the various agents used. Where possible, the risk difference with 95% CI will be calculated for each adverse effect, either compared to no treatment or to another agent.

Potential conflict of interest

None known.

Sources of support

External sources of support

- No sources of support supplied

Internal sources of support

- No sources of support supplied

Cover Sheet

Title	Advanced glycation end product (AGE) inhibitors for preventing the progression of diabetic kidney disease
Author(s)	Lemos ALA, Atallah AN, Lemos HP, Higa EMS
	Writing of protocol and review - AL, HP, AA, EH

Contribution of author(s)	Screening of titles and abstracts - AL, HP Assessment for inclusion - AL, HP Quality assessment - AL, HP Data extraction - AL, HP Data entry into RevMan - AL Data analysis - AL, HP, AA, EH Disagreement resolution - AA
Issue protocol first published	2006 Issue 4
Date of most recent amendment	February 8, 2007
Date of most recent SUBSTANTIVE amendment	July 10, 2006
Contact address	Dr Andre Luis Lemos Brazilian Cochrane Center Federal University of São Paulo São José Santos São Paulo BRAZIL 11040-200 E-mail: docandre.lemos@gmail.com Tel: +55 13 32219494 Fax: +55 11 5579469
DOI	10.1002/14651858.CD006256
Cochrane Library number	CD006256
Editorial group	Cochrane Renal Group
Editorial group code	HM-RENAL

References

Additional references

Ajzen 2002

Ajzen H, Schor N. Diabetic nephropathy. *Guia de nefrologia*. 2nd Edition. Manole Publishing Company, 2002:365-70.

Dickersin 1994

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;**309** (6964):1286-91. [MedLine: 7718048].

Higgins 2003

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;**327** (7414):557-60. [MedLine: 12958120].

Kasper 2005

Kasper DL, Harrison TR. Glomerular diseases. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th Edition. New York: McGraw-Hill, 2005:1688-9.

Lefebvre 1996

Lefebvre C, McDonald S. Development of a sensitive search strategy for reports of randomized controlled trials in EMBASE. *Fourth International Cochrane Colloquium; 1996 Oct 20-24; Adelaide (Australia)*. 1996.

Makita 1991

Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *New England Journal of Medicine* 1991;**325**(12):835-42. [MedLine: 1875967].

Peppia 2003

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

Rahbar 2000

Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, Scott S, Gonzales N, Nadler JL. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clinica Chimica Acta* 2000;**301**(1-2):65-77. [MedLine: 11020463].

Remuzzi 2002

Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2002;**346**(15):1145-51. [MedLine: 11948275].

UKPDS 2006

UK Prospective Diabetes Study. <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.html> (accessed August 2006).

USRDS 2005

National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda (MD). U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. <http://www.usrds.org/> (accessed August 2006).

Wautier 2001

Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes & Metabolism* 2001;**27**(5 Pt 1):535-42. [MedLine: 11694852].

Cochrane Database of Systematic Reviews
Published by John Wiley & Sons, Ltd

-
- 1- U.S Renal data system.(text on the internet) USRDS 2005-annual data report [cited January 2007] Available at: www.urds.org 2005.
 - 2- Kasper D.L, Harrison T.R. Glomerular diseases. In: Principles of internal medicine.2005. p.1688 -1689.
 - 3- Ajzen H; Schor N. Nefropatia diabética. In: Guia de nefrologia.2002. p.365-370.[Guias de Medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP/Escola Paulista de Medicina]
 - 4-The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research.Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy. N Engl J Med.2000;342(6):381-389.
 - 5- United Kingdom Prospective Diabetes Study.[text on the internet]; 2000. [cited January 2007]. Available at: <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.html> 2000.
 - 6- Ritz E, Orth S R. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med.1999;341(15):1127-1133.
 - 7- Hatfield J. Advanced glycation end-products in hyperglycemic patients. Journal of young investigators [serial on the internet] 2004.[cited January 2007]. Available from: <http://www.jyi.org>
 - 8- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2002;346:1145-51
 - 9- Willians M. E. Clinical studies of advanced glycation end-products inhibitors and diabetic kidney disease. Current Diabetes Report.2004;4: 441-446.
 - 10- Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med.1991;325: 836-842
-

-
- 11- Wautier JL.; Guillausseau P.J. Advanced Glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab(Paris)*.2001;27:535 - 542.
- 12- Thomas MC, Forbes JM. Advanced glycation end products and diabetic nephropathy. *Am Jour of Ther*.2005;12: 562-572.
- 13- Huebbschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Jane E.B. Diabetes and Advanced Glycoxidation End Products. *Diabetes Care*.2006; 29:1420-1432.
- 14- Peppia M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications: What Is New and What Works. *Clin Diabetes*. 2003; 21:186-187.
- 15-Rahbar S, Kumar Yernini K, Scott S, Gonzales N, Lalezari I. Novel inhibitors of advanced glycation end products. *Clin Chim Acta*.2000;301:65-77.
- 16- Lunceford N, Gugliucci A. *Ilex paraguariensis* extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. *Fitoterapia*.2005;76(5): 419-27.
- 17- Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6.
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>.
- 18- RevMan Analyses [Computer program]. Version 1.0 for Windows. In: *Review Manager (RevMan) 4.2*. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2003.
- 19- Bell DS, Degenhardt TP, Szabo JR. Investigation of the safety and efficacy of Pyridox-amine in patients with diabetic nephropathy (PYR 206). *Diabetes*. 2004;53: Suppl 2.
-

20- Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine clinical trial in overt type 2 diabetic nephropathy (Action II). *Controlled clinical trials*.1999; 20:493-510.

21- McGill JB, Degenhardt TP, Szabo JR. A Phase 2 clinical investigation of Pyridox-amine in type 1 and type 2 diabetic patients with overt diabetic nephropathy (PYR 205-207). *Diabetes*. 2004; 53: Suppl 2.

22- Bolton WK, Catran DC, Willians ME. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol*.2004;24:32-40.

ABSTRACT

Objective: The purposal of this systematic review was to asses the effectiveness of advanced glycation end products inhibitors in association to standard therapy on slowing the progression of diabetic kidney disease.

Methods:- type of studies: all eligible randomized clinical trials; type of participants: diabetic individuals (type 1 or 2) with kidney disease (1,2,3,4 stages); intervention: advanced glycation end products inhibitors; outcomes: mortality, creatine clearance, doubling of serum creatinine, albuminuria, proteinuria, glomerular filtration rate (GFR), rate of decline of GFR and onset of dialysis. Strategy search: a) online database: EMBASE; LILACS; MEDLINE; Cochrane Library; b) manual search; c)personal communication; dolharmyca

BIBLIOGRAFÍAS CONSULTADAS

Booth, A.A. et al. In Vitro Kinetic Studies of Formation of Antigenic Advanced Glycation End Products (AGEs). *Journal of Biological Chemistry*.1997; 272(9):5430-5437.

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ*. 1994; 309(6964): 1286-91.

Egger M, Davey-Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ*. 1997; 315 (7109):629-34.

Foiles, P. G., H. W. Founds, et al. Therapeutic potential of AGE inhibitors and breakers of AGE protein cross-links. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2001;10(11): 1977-1987.

Greenhalgh T. *Como Ler Artigos Científicos: Fundamentos da Medicina Baseada em Evidências*. Posto Alegre: Artmed, 2005. 228 p.

Halliwell, B. Free radicals, other reactive species and disease. *Free Radicals in biology and medicine*_Oxford, Oxford University Press Inc.: 1999;639-645.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.

Hulley S.B, Cummings S.R, Browner W.S, Grady D, Hearst N, Newman T.B. *Delineando a Pesquisa Clínica: Uma Abordagem Epidemiológica*. Porto Alegre: Armed 2003. 374 p.

International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*. .(cited on January 2007) Available at: <http://www.icmje.org/>

Lefebvre C, McDonald S. Development of a sensitive search strategy for reports of randomized controlled trials in EMBASE. In: Fourth International Cochrane Colloquium, Adelaide Australia. 1991, 20-24 October.

Leslie, R. D. G., H. Beyan, et al. Level of an Advanced Glycated End Product Is Genetically Determined: A Study of Normal Twins. *Diabetes*. 2003;52(9): 2441-2444.

Luz PL, Laurus FRM, Chagas ACP. *Endotélio-Doenças Cardiovasculares*. Atheneu: São Paulo, 2003, 397 p.

Price, D. L., P. M. Rhatt, et al. Chelating Activity of Advanced Glycation End-product Inhibitors. *J. Biol. Chem.* 2001;276(52): 48967-48972.

Rother E. T., Braga M. E. R. *Como elaborar sua tese: estrutura e referências*. 2ª ed. São Paulo. 2005. 122 p.

Sackett D. L.). *Medicina Baseada em evidências - Prática e ensino*. Porto Alegre, Artmed. 2003. 270 p.

Severino A J. *Metodologia do trabalho científico*. 19. ed. São Paulo: Cortez, 1993. 252 p.

Soares J. F, Siqueira A. L.. *Introdução à estatística médica*. Belo Horizonte, COOPMED. 2002

Vlassara, H., W. Cai, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *PNAS*. 2002;99(24):15596-15601.

Vozyian, P. A. and B. G. Hudson. Pyridoxamine: The many virtues of a Maillard reaction inhibitor. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043: 807-816.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)