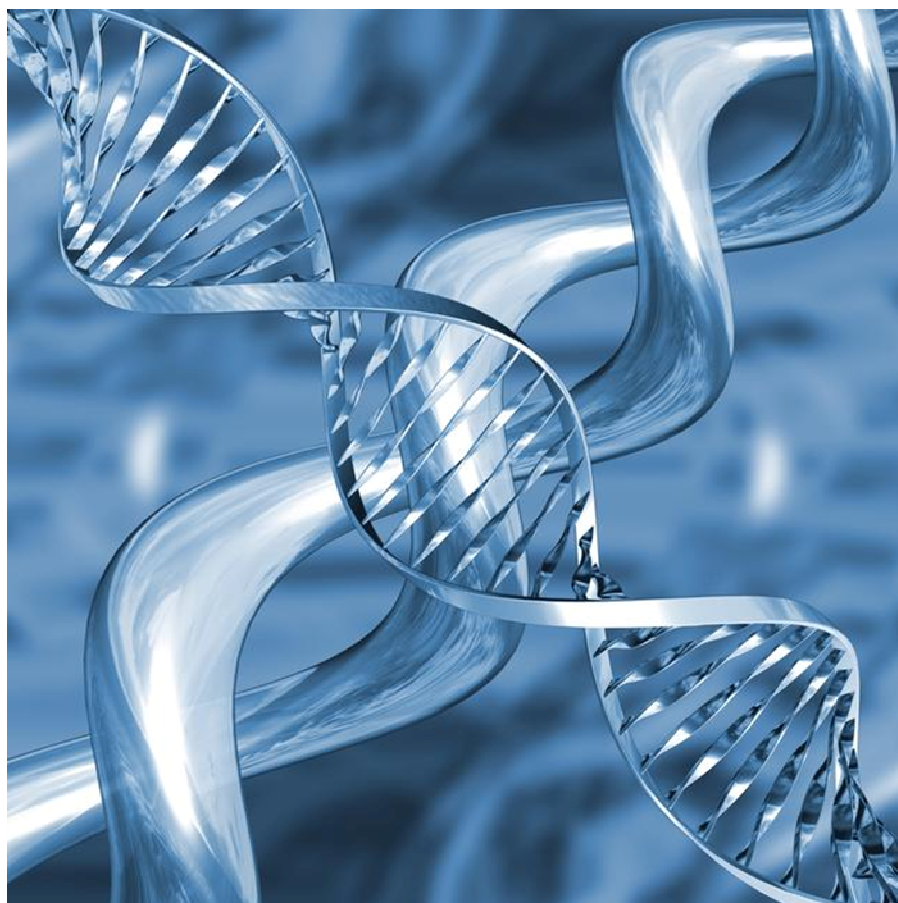




PIRIDOXAMINA



**ATIVIDADE ANTIGLICANTE
AUXILIAR NO TRATAMENTO DE
COMPLICAÇÕES DO DIABETES**



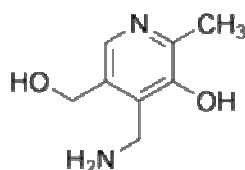
PIRIDOXAMINA

NOME QUÍMICO: 4-(aminomethyl)-5-(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol

FÓRMULA MOLECULAR: C₈H₁₂N₂O₂

PESO MOLECULAR: 241,11

FÓRMULA ESTRUTURAL:



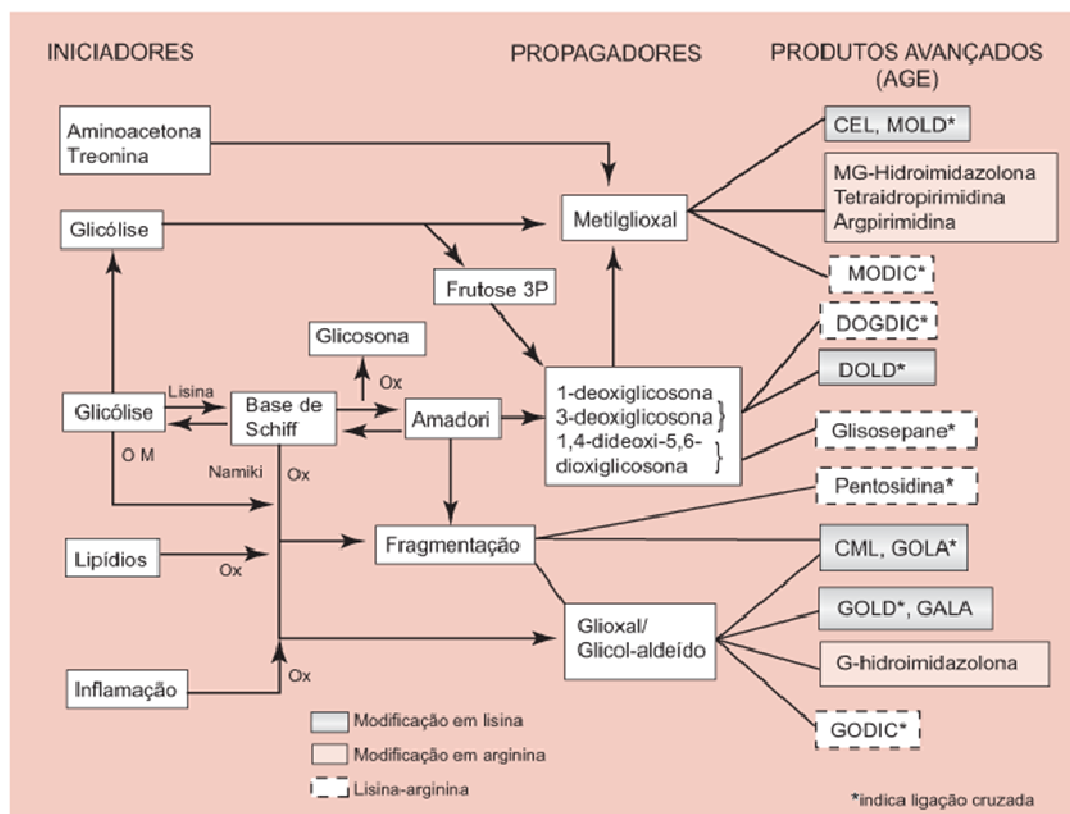
DOSAGEM USUAL: 100 mg, 2x ao dia.

1) INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida nas sociedades ocidentais provocou o surgimento de um novo problema de saúde pública, a obesidade, que nas últimas décadas tomou dimensões pandêmicas. Uma das conseqüências é o aparecimento do diabetes tipo II em pessoas mais jovens. Pesquisas tem identificado sintomas biológicos e moleculares que juntos foram classificados como "síndrome metabólica" (SM). As manifestações da SM inclui o mecanismo de glicação de proteínas e nucleotídeos com a formação de produtos avançados de glicação (AGEs) e o estresse oxidativo. [1],[2],[3]

1.1 AGEs

Os produtos finais da glicação avançada (AGEs) constituem grande variedade de substâncias formadas a partir de interações amino carbonilo, de natureza não-enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucléicos. Embora parte dos mecanismos que levam à formação dos AGEs permaneça ainda desconhecida, a química destas complexas reações pode ser esquematizada como mostra a Figura 1. [2],[4]



CML: carboximetil-lisina; carboxetil-lisina (CEL); DOGDIC: ligação cruzada imidazolina derivada de 3-deoxiglicossone; DOLD: dímero de lisina e 3-deoxiglicossone; GOLA: glicoxal lisina amida; GOLD: dímero de glicoxal-lisina; GALA: ácido glicólico lisina amida; GODIC: ligação cruzada imidazolina derivada de glicoxal; MODIC: ligação cruzada imidazolina derivada de metilglicoxal; MOLD: dímero de metilglicoxal-lisina (adaptado 7).

Figura 1. Rotas de formação e produtos finais de glicação avançada (AGE).

1.1.1 FORMAÇÃO DE AGES

A formação de AGEs ocorre vagarosamente sob condições fisiológicas, e afeta predominantemente moléculas de meia-vida longa, como o colágeno, exercendo importante função no processo de envelhecimento. No entanto, sob condições de hiperglicemia ou estresse oxidativo, a geração de AGEs aumenta intensamente. Os portadores de diabetes apresentam concentrações séricas de AGEs significativamente mais altas que os indivíduos não-diabéticos. A mensuração da hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), variante de hemoglobina que carrega um produto da Amadori em sua cadeia β, reflete a ocorrência de hiperglicemias nos últimos



PIRIDOXAMINA

três meses e, indiretamente, de glicação avançada. A HbA_{1c} é importante marcador biomolecular e a sua determinação é considerada, até o presente, o indicador mais confiável de progressão do diabetes. [5],[6],[7],[8],[9]

Acreditava-se, originalmente, que os AGEs formavam-se, em primeiro lugar, a partir de reações não enzimáticas entre glicose e proteínas extracelulares. Porém, por causa da maior reatividade dos precursores dicarbonílicos derivados da glicose gerados intracelularmente (glioxal, metilglioxal e 3-deoxiglicosona), a alta concentração de glicose intracelular é considerada atualmente o evento iniciador primário da formação de AGEs intra e extracelulares [10].

A formação de AGEs é predominantemente endógena, mas esses produtos podem ser introduzidos no organismo por fontes exógenas, como o fumo e a dieta [11],[12].

A dieta é considerada a principal fonte exógena de AGEs e pode exercer importante influência no desenvolvimento de diversos quadros patológicos, especialmente do diabetes. Sabe-se que, aproximadamente, 10% dos AGEs ingeridos com a dieta são absorvidos, embora os mecanismos referentes a essa absorção não estejam totalmente esclarecidos. [13]

1.1.2 MECANISMO DE AÇÃO DOS AGEs

Os AGEs podem danificar as células por três mecanismos básicos. O primeiro é a modificação de estruturas intracelulares, incluindo aquelas envolvidas com a transcrição gênica. O segundo mecanismo é a interação de AGEs com proteínas da matriz extracelular modificando a sinalização entre as moléculas da matriz e a célula, gerando disfunção. O terceiro mecanismo se refere à modificação de proteínas ou lipídeos sanguíneos; as proteínas e os lipídeos circulantes modificados por AGEs podem, então, ligar-se a receptores específicos, causando a produção de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, que, por sua vez, contribuem para a patologia vascular do diabetes (2,10,14).

1.2 PIRIDOXAMINA

É uma das três formas naturais da Vitamina B6. O termo Vitamina B6 ou Piridoxina é utilizado para designar um grupo de compostos metabolicamente intermutáveis compostos pelo piridoxol (álcool), o piridoxal (aldeído) e a **piridoxamina** (amina). Sua estrutura é composta por um anel piridina, com hidroxila, metil, substituintes aminometil e hidroximetil. Ela difere da piridoxina pelo substituinte na posição 4. [15]

1.2.1 VIAS DE ATUAÇÃO DA PIRIDOXAMINA

A Piridoxamina (PM), in vivo e in vitro é considerada um potente inibidor pós-Amadori da formação de AGEs, através de seus grupos fenol e aminometila, respectivamente, nas posições 3 e 4 do seu anel que favorecem o seqüestro e aprisionamento de carbonilas, dos compostos glicoxal, metilglicoxal e 3 deoxiglicossone, formadas na degradação de açúcares e lipídeos, bloqueando o grupo cetona, a inibição de autooxidação de compostos de Amadori, da oxidação de proteínas e da peroxidação lipídica, pela ligação com íons metálicos que catalisam as reações. A piridoxamina (PM) seqüestra espécies de radicais livres por liberação do próton no íon fenolato. [15]

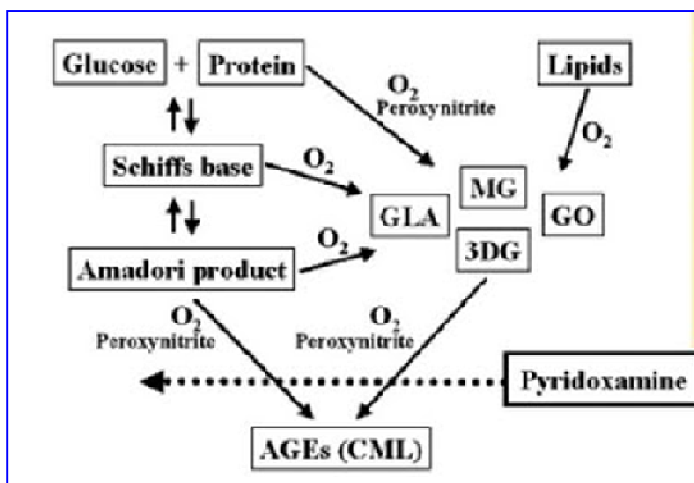


Fig 2: Representação esquemática da formação de AGEs e inibição pela Piridoxamina

A piridoxamina pode prevenir a conversão de produtos de AMADORI e AGEs, aprisionando intermediaries dicarbonílicos e reagindo com intermediaries da reação de Maillard. A piridoxamina também pode inibir a produção de radical superóxido na peroxidação lipídica.

GO: glicoxal
MG: metilglicoxal
GAL: glicaldeído



PIRIDOXAMINA

1.1.2 EFEITOS TERAPÊUTICOS DA PIRIDOXAMINA

A estabilidade da complexação da piridoxamina com compostos carbonílicos, previne o aumento da glicemia e da hemoglobina glicada. Absorvida pelo intestino e por ser um análogo da Vitamina B6, a Piridoxamina (PM) pode ganhar acesso aos compartimentos intracelulares e inibir a formação intracelular de AGEs potencialmente mais destrutivos.

Seus efeitos terapêuticos são:

- Retardo do desenvolvimento de doença renal por prevenir o aumento de albuminúria, creatinina total e plasmática, melhorando a razão albumina/creatinina urinária, prevenindo assim o acúmulo renal de carboximetilisina (CML) nas complicações diabéticas;
- Retardo da retinopatia diabética por proteger contra o aumento de laminina e CML, além de inibir o aumento da síntese de mRNA pelo colágeno, laminina e fibronectina na retina e a perda de pericitos e formação de capilares;
- Restaura a membrana mitocondrial alterada, um dos fatores que levam a resistência celular a insulina;
- Previne o desenvolvimento de neuropatia periférica;
- Inibe e retarda a dislipidemia e a aterosclerose, atenuando o aumento de triglicérides e colesterol plasmáticos e o aumento da ligação cruzada AGE-colágeno;
- A Piridoxamina (PM) pode exibir inibição competitiva com amino grupos em proteínas contra a glicação com carboidratos e pode sequestrar cetoaldeídos que estão envolvidos no desenvolvimento de aterosclerose;
- Protege significativamente contra a oxidação do triptofano induzida pela glicação. [16]

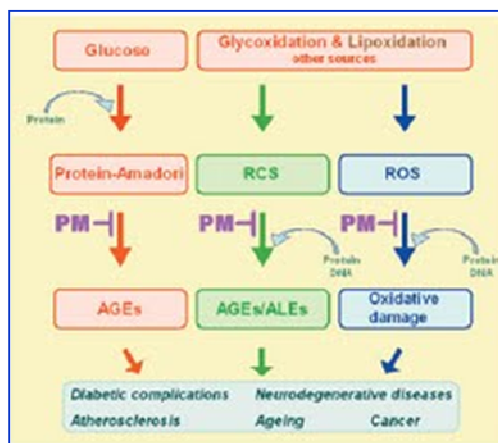


Fig.3: Vias de danos protéicos pela reação de glicação

Via do Amadori (mostrada em vermelho)

Via de species reativas de carbonilas (mostrada em verde)

Via de species reativas de oxigênio (mostrada em azul)

Lipídeos são fontes de ambos os compostos carbonilas e radicais livres

(mostrada em marrom)

AGEs, produtos glicação avançada

ALEs, produto de lipoxidação avançada

2) ESTUDOS CIENTÍFICOS

2.1 Estudo relatou interação benéfica entre o antioxidante Ácido Alfa Lipóico (ALA) e Piridoxamina (PM) na redução do estresse oxidativo e no tratamento de resistência à insulina no músculo esquelético de ratos obesos pré diabéticos Zucker.

Ratos obesos pré-diabéticos foram separados em 2 grupos: controle e tratamento, onde receberam injeções diárias de ALA ou PM isoladamente ou em combinação durante 6 semanas.

O tratamento combinado foi eficaz, pois reduziu marcadores de estresse oxidativo, reduziu a glicose plasmática em jejum, insulina, ácidos graxos livres e também triglicérides musculares [17],[18],[19]



PIRIDOXAMINA

2.2 O presente estudo determinou se a intervenção da Piridoxamina (PM) pode evitar o enrijecimento da aorta relacionado à idade e resistência vascular através da sua capacidade de inibir a patogênica cross-linking de colágeno glicada.

Foram utilizados 344 ratos machos, com 15 meses de idade e tratados diariamente com Piridoxina na água potável por 5 meses.

Foram medidos os sinais de pressão aórtica e fluxo pulsátil para realizar a análise de impedância vascular. Constatou-se que a Piridoxina atenuou o aumento relacionado à idade na resistência periférica total e impediu também o aumento induzido pela idade da carga vascular imposta ao coração. Estes resultados sugerem um papel importante da Piridoxina na melhora da mecânica arterial. [20]

2.3 Efeitos da piridoxamina na intolerância à glicose e na obesidade em camundongos alimentados com dieta com alto teor de gordura.

Através do estudo examinou-se o efeito da piridoxamina sobre a intolerância à glicose e estresse oxidativo. Camundongos foram divididos em três grupos: dieta com baixo teor de gordura, dieta rica em gordura, dieta com alto teor de gordura + tratamento com piridoxamina. Foram medidos o peso corporal e do tecido adiposo, insulina plasmática, e os níveis urinários 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina.

Como resultado obtiveram que o peso corporal e do tecido adiposo no grupo tratado com Piridoxamina foi menor comparado ao grupo da dieta rica em gordura. Piridoxamina melhorou os níveis de glicose no sangue após a injeção de glicose e hiperinsulinemia de jejum e melhorou atividade da proteína quinase B e a atividade do transportador de glicose no músculo esquelético. Parece que o efeito antioxidante de piridoxamina está associada à melhora da intolerância à glicose e obesidade em ratos alimentados com uma dieta rica em gordura. A piridoxamina pode ser útil no tratamento da obesidade associada à síndrome metabólica. [21]



PIRIDOXAMINA

3) REFERÊNCIAS:

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
2. Rowlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-20.
3. Peppas 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.
4. Monnier VM. Intervention against the Maillard reaction in vivo. *Arch Biochem Biophys*. 2003;419(1):1-15.
5. Jay D, Hitomi H, Griendling KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radic Biol Med*. 2006; 40(2):183-92.
6. Forbes JM, Soldatos G, Thomas MC. Below the radar: advanced glycation end products that detour "around the side". Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycaemic control in diabetes? *Clin Biochem Rev*. 2005;26(4):123-34.
7. Lapolla A, Fedele D, Traldi P. Glyco-oxidation in diabetes and related diseases. *Clin Chim Acta*. 2005;357(2):236-50.
8. Sharp PS, Rainbow S, Mukherjee S. Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabet Med*. 2003;20(7):575-9.
9. Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:9-19.
10. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
11. Peppas 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.
12. Leslie RD, Beyan H, Sawtell P, Boehm BO, Spector TD, Snieder H. Level of an advanced glycation end product is genetically determined. A study of normal twins. *Diabetes*. 2003;52(9): 2441-4.
13. Vlassara H. Advanced glycation in health and disease. Role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043: 452-60.
14. Bierhaus A, Hofman MA, Ziegler R, Nauroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res*. 1998;37(3):586-600.
15. Adrover M, Vilanova B, Frau J, Muñoz F, Donoso J (May 2008). "The pyridoxamine action on Amadori compounds: A reexamination of its scavenging capacity and chelating effect". *Bioorg. Med. Chem*. **16** (10): 5557-69
16. Voziyan PA, Hudson BG (2005). "Pyridoxamine as a multifunctional pharmaceutical: targeting pathogenic glycation and oxidative damage". *Cell. Mol. Life Sci*. **62** (15): 1671-81
17. Henriksen EJ. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Rad Biol Med*. 2006;40:3-12
18. Metz TO, Alderson NL, Chachich ME, Thorpe SR, Baynes JW. Pyridoxamine traps intermediates in lipid peroxidation reactions in vivo. Evidence on the role of lipids in chemical modification of proteins and development of diabetic complications. *J Biol Chem*. 2003;278:42012-9.
19. Midaoui AE, Elimadi A, Wu L, et al. Lipoic acid prevents hypertension, hyperglycemia, and the increase in heart mitochondrial superoxide production. *Am J Hypertens*. 2003;16:173-9.
20. Wu ET, Liang JT, Wu MS, Chang KC, Pyridoxamine prevents age-related aortic stiffening and vascular resistance in association with reduced collagen glycation, Department of Physiology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan. 2011 Jun;46(6):482-8
21. Hagiwara S, Gohda T, Tanimoto M, Ito T, Murakoshi M, Ohara I, Yamazaki T, Matsumoto M, Horikoshi S, Funabiki K, Tomino Y. Effects of pyridoxamine (K-163) on glucose intolerance and obesity in high-fat diet C57BL/6J mice. Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan. *Metabolism*. 2009 Jul;58(7):934-45.

PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA

RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002

CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3

WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 - 5542.9000