

FISIOPATOLOGIA DA DIABETES E MECANISMO DE AÇÃO DA INSULINA REVISÃO DE LITERATURA

Maria Eduarda Castanhola¹, Adriana Piccinin²

¹Graduanda do curso de Farmácia – UniFSP – Avaré/SP - me.castanhola@gmail.com

²Docente do curso de Farmácia – UniFSP – Avaré/SP

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica que se manifesta em organismos incapazes de produzir ou utilizar o hormônio insulina corretamente. Apresenta-se em dois tipos: Sem produção suficiente de insulina, denominada Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), ou utilização ineficaz de insulina, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). O objetivo deste artigo foi descrever a fisiopatologia do Diabetes e o mecanismo de ação da insulina, descrevendo os sintomas, e a utilização de células tronco como tratamento para esta doença que destaca-se com alta mortalidade e morbidade mundial, já que acomete vários sistemas do organismo humano simultaneamente, por meio da hiperglicemia e de danos à microvasculatura. A etiopatogênese e a fisiopatologia do diabetes são complexas e podem envolver componentes genéticos e ambientais que se inter-relacionam de maneira ainda pouco conhecida. Apesar das diferenças fisiopatológicas entre DM1 e DM2, nota-se, também, muitas semelhanças, implicando a possibilidade do emprego de terapia celular com células-tronco (CT) nas duas conformidades da doença.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Células Tronco. Hiperglicemia. Resistência insulínica.

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) destaca-se como uma importante causa de morbidade e mortalidade. Estimativas globais indicam que 382 milhões de pessoas vivem com DM (8,3%), e esse número poderá chegar a 592 milhões em 2035 (GUARIGATA et al., 2014). De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020), em 2017, a Federação Internacional de Diabetes estimou que 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade apresentou diagnóstico de diabetes. O DM é um grave problema de saúde pública no país. Está, junto com a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), na primeira posição como causas de mortalidade e de hospitalizações no SUS, e representa mais da metade dos diagnósticos primários em pessoas com insuficiência renal crônica submetidas à diálise (SCHMIDT et al., 2011).

O DM é uma afecção de grande relevância clínica por levar a danos na microvasculatura, afetando rins, retina e neurônios periféricos, assim como a aterosclerose, com elevação do risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares.

(Dwyer et al., 2001). A etiopatogênese e a fisiopatologia do diabetes são complexas e podem envolver componentes genéticos e ambientais que se inter-relacionam de maneira ainda pouco conhecida (Cox, 2001).

Moura et al. (2012) consideram que o envelhecimento da população, a crescente prevalência da obesidade e do sedentarismo, e os processos de urbanização são os principais fatores responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência do DM em todo o mundo.

O objetivo deste artigo foi descrever a fisiopatologia do Diabetes e o mecanismo de ação da insulina, descrevendo os sintomas e a utilização de células tronco como tratamento, utilizando revisão de literatura.

2 DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

O Diabetes Mellitus é uma doença crônica que ocorre em consequência da produção insuficiente de insulina ou de sua utilização ineficaz. A insulina é um hormônio produzido no pâncreas cuja função é transportar a glicose da corrente sanguínea para o interior das células do organismo. A falta da insulina ou o uso ineficiente desse hormônio leva a um estado de hiperglicemia (alto nível de glicose no sangue). Em longo prazo esse estado de hiperglicemia resulta em danos para os tecidos do organismo, que conduzem ao desenvolvimento de condições incapacitantes e diversas complicações à saúde como doenças cardiovasculares, doença renal crônica, amputações e problemas na visão (WHO, 2016).

O diabetes mellitus pode se apresentar de diversas formas e tipos. No Diabetes Mellitus tipo 1 ocorre a destruição das células β do pâncreas, que pode estar envolvida com processos autoimune. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas (SBD, 2011). O diabetes tipo 2 é mais comum, perfazendo cerca de 90% dos casos de diabetes. De acordo com Skyler (2017), apresenta etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genéticos e ambientais. Caracteriza-se por distúrbios da ação e secreção da insulina (SBD, 2011).

O DM é uma condição crônica de saúde, portanto são necessários cuidados para que haja uma boa qualidade de vida. O tratamento baseia-se em medidas preventivas e paliativas, visando à diminuição e retardo dos agravos, por meio de tratamento farmacológico (comprimidos ou insulina) e modificações no estilo de vida, como a prática de exercícios físicos, controle da glicemia (nível de glicose normal), realização

de testes de sangue regularmente e alimentação saudável (BAQUEDANO et al., 2010; LEITE et al., 2016).

A adoção de uma alimentação saudável é um dos principais pilares do tratamento e gerenciamento do DM. As recomendações para o consumo de alimentos naturais contribuem para a manutenção do controle metabólico e a prevenção das complicações decorrentes da doença (SBD, 2015). Vários estudos confirmam que, no Brasil, as modificações nos hábitos alimentares da população têm contribuindo de forma contundente para o empobrecimento da dieta e na ocorrência de doenças crônicas, com destaque para o DM2 (BRASIL MS, 2015)

Em pacientes com DM2 são utilizados medicamentos de uso oral, que visam atuar na produção e na utilização da insulina, assim como a absorção de amido e açúcar no intestino. Já em pacientes com DM1, uma vez que se trata de uma síndrome autoimune de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade desse hormônio produzir seus efeitos, o tratamento convencional inclui exercícios físicos regulares e alimentação saudável que, embora não tragam a cura, aumentam a possibilidade de controle da doença (GIMENES; ZANETTI; HAAS, 2009).

A incidência do DM aumentou mundialmente, como resultado da interação genética e de fatores de risco que são determinantes da doença. Dentre eles pode-se destacar: maior taxa de urbanização, aumento da expectativa de vida, industrialização, maior consumo de dietas hipercalóricas e ricas em hidratos de carbono de absorção rápida, mudanças do estilo de vida, inatividade física, obesidade e maior sobrevivência da pessoa diabética (GIMENES; ZANETTI; HAAS, 2009).

A resistência à insulina (RI) e a obesidade, particularmente, o acúmulo de gordura visceral, cujo comportamento metabólico difere da gordura subcutânea, têm componente genético, o qual é frequentemente transmitido ao longo de gerações e, geralmente, tanto a RI quanto a obesidade estão presentes por muitos anos antes do aparecimento de outras alterações como hipertensão arterial, dislipidemia, DM2 e doenças cardiovasculares (WEN et al., 2001). Portanto, indivíduos que irão desenvolver DM2 apresentam deterioração progressiva da tolerância à glicose, progredindo de normoglicêmicos a intolerantes à glicose e finalmente diabéticos (PICKUP, 2004).

O tecido adiposo modula o metabolismo pela liberação de ácidos graxos livres (AGL), como glicerol, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e hormônios, incluindo a leptina e a adiponectina. O aumento da maioria desses AGL compromete a ação da insulina nos órgãos-alvo, atuando principalmente na sua cascata de sinalização e

levando à RI (QUINÓES, LYON, 2005). Entretanto, a maioria dos obesos e resistentes à insulina não desenvolve hiperglicemia, pois, normalmente, as células β pancreáticas apresentam grande plasticidade e adaptam-se à redução da sensibilidade à insulina, aumentando tanto a secreção de insulina como a massa de células β (DRUCKER, 2006).

Nos pacientes com DM2, a RI associa-se à disfunção das células β pancreáticas que não apresentam essa resposta adaptativa. Portanto, as anormalidades adaptativas das células β à RI são críticas para o desenvolvimento do DM2. As alterações das células β pancreáticas no DM2 são funcionais e quantitativas (CHEN et al., 2017). A manutenção da massa de células β na vida adulta de um organismo saudável é resultado de um estado dinâmico de equilíbrio entre proliferação e apoptose. Este processo fisiológico tem como objetivo garantir a homeostase da glicose. Estima-se que a taxa de renovação diária da massa de células β em animais é de 3% (KISHIDA et al., 2003).

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os ácidos graxos livres podem alterar a função endotelial. Além de inibir o óxido nítrico sintase (NOS), os ácidos graxos também levam à RI e estimulam a geração de ânion superóxido por células endoteliais e vasculares via ativação da NADPH oxidase, o que contribui para a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e dessa forma para disfunção endotelial (CARVALHO, COLACO, FORTES, 2006).

A disfunção endotelial está associada a diversas alterações vasculares, como a aterosclerose, hipertensão arterial, hiperlipidemia e DM, que têm em comum a RI e, conseqüentemente, a redução da utilização de glicose pelos músculos. A insulina apresenta ação vasodilatadora, a qual se deve à produção endotelial de óxido nítrico (NO). Assim, a RI pode contribuir para a disfunção endotelial. Vários estudos também demonstraram que a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico está diminuída em pacientes com DM2. Alterações da função endotelial também foram demonstradas em pacientes obesos sem DM2 (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006). Sabe-se que o aumento do tecido adiposo é um dos fatores envolvidos no desenvolvimento da RI, a qual é um precursor importante do DM2. A redução da massa de tecido adiposo, por redução de peso associada a exercício físico, reduz TNF- α , IL-6 e PAI-1, aumenta a adiponectina, e melhora tanto a sensibilidade à insulina quanto a função endotelial (KERSHAW, FLIER, 2004).

Citocinas são proteínas de baixo peso molecular, com diversas funções metabólicas e endócrinas, que participam dos processos inflamatórios e resposta do sistema imune. As principais fontes de citocinas são os tecidos adiposos subcutâneos e

viscerais. A condição pró-inflamatória, em indivíduos obesos e em pacientes diabéticos tipo 2, sugere ligação entre RI e disfunção endotelial no estágio inicial do processo de aterosclerose (ALDHAHI; HAMDY, 2003). Ao observarem camundongos submetidos à dieta rica em gordura, Boni-Schnetzler et al. (2008) descreveram números altos de macrófagos nas ilhotas bem antes do início de hiperglicemia. Sugerindo, assim, que o sistema imune local pode estar envolvido no mecanismo de apoptose das células β que acompanha os distúrbios metabólicos prévios à DM.

Caballero (2004) demonstrou que estratégias farmacológicas ou não farmacológicas no combate à obesidade e/ou resistência à insulina podem melhorar a disfunção endotelial e a inflamação de baixa intensidade presentes nesses estados, o que pode se tornar alvo-chave na prevenção do DM2 e doenças cardiovasculares.

Embora haja diferenças fisiopatológicas entre DM1 e DM2, nota-se muitas semelhanças, implicando a possibilidade do emprego de abordagens terapêuticas (imunológicas e reparativas) similares nas duas doenças (PIROT; CARDOZO; EIZIRIK, 2008). Os estudos clínicos com utilização de terapia celular para tratamento do DM1 já estão em fase avançada e os resultados, até o momento, parecem promissores. Adicionalmente, as dificuldades encontradas com a utilização de outros métodos de reposição de células β , tais como transplantes de ilhotas de pâncreas e de linhagens celulares produtores de insulina torna a possibilidade de utilização de células-tronco (CT) muito atraente. A terapia celular com CT para o tratamento de DM foi testado em modelos experimentais, no entanto ainda existem poucos estudos publicados utilizando esta abordagem em seres humanos (HANSSON et al., 2010).

Assim, Soria et al. (2000) demonstraram que células secretoras de insulina derivadas de CT embrionárias indiferenciadas implantadas em baço de camundongos com diabetes induzido por estreptozotocina eram capazes de manter normoglicemia e, Penaforte-Saboia et al. (2017) desenvolveram um estudo relacionado ao transplante de CT para o tratamento de DM1 que mostra melhora da qualidade de vida dos pacientes, deixando boa parte deles livres de insulina e reduzindo o risco de sequelas quando comparados com pacientes submetidos ao tratamento tradicional.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM é uma doença multifatorial, causada por fatores ambientais, como a obesidade, e genéticos, como a produção insuficiente ou má absorção de insulina, hormônio que regula a glicose no sangue e evita a hiperglicemia, condição em que a

glicose não é absorvida corretamente pelas células, gerando diversas complicações à saúde, como danos na microvasculatura, afetando rins, retina e neurônios periféricos, assim como a aterosclerose, com elevação do risco de eventos cardíacos, cerebrovasculares, amputações e problemas na visão. A obesidade, que também apresenta fatores genéticos, exacerba a má absorção de insulina e, geralmente, está presente por muito tempo antes dos sintomas serem apresentados. A prática de exercícios físicos e uma alimentação saudável é fundamental para pacientes diabéticos. Felizmente, o tratamento com células tronco mostra-se promissor, evidenciando sucesso em inúmeros experimentos e podendo possibilitar melhor qualidade de vida aos portadores do Diabetes Mellitus ou até mesmo levar à cura.

4 REFERÊNCIAS

- ALDHAHI, W; HAMDY, O. Adipokines, inflammation, and endothelium in diabetes. **Current Diabetes Reports**, v.3, p.293-298, 2003.
- BAQUEDANO, I. et al. Fatores relacionados ao autocuidado de pessoas com diabetes mellitus atendidas em Serviço de Urgência no México. **Revista Escola Enfermagem da USP**, v. 44, n. 4, p. 1017-23, 2010.
- BONI-SCHNETZLER, et al. Increased Interleukin (IL)-1 β Messenger Ribonucleic Acid Expression in β -Cells of Individuals with Type 2 Diabetes and Regulation of IL-1 β in Human Islets by Glucose and Autostimulation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.93, n.10, p. 4065-4074, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Vigitel Brasil 2014: **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: MS; 2015.
- CABALLERO, E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. **Obesity Res**, v.4, p.237-246, 2004.
- CARVALHO, M.H.C.; COLACO, A.L.; FORTES, Z.B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.
- CHEN, C. et al. Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. **Molecular metabolism**. v.6. n.9. p. 943–957, 2017.
- COX, N. Challenges in identifying genetic variation affecting susceptibility to type 2 diabetes. **Human Molecular Genetics**, v. 10, n.20, p. 2301–2305, 2001.
- DRUCKER, D. The biology of incretin hormones. **Cell Metabolism**, v.3, p. 153-165, 2006.

DWYER, D.S. et al. Glucose metabolism in relation to schizophrenia and antipsychotic drug treatment. **Ann Clin Psychiatry**, v. 13, n.4, p. 241-242, 2001.

GIMENES, H, ZANETTI, M, HAAS, V.J. Fatores relacionados à adesão do paciente diabético à terapêutica medicamentosa. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v.17. n.1, p.46-51, 2009.

GUARIGUATA, L., et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Res Clin Pract.** v.103, n.2, p. 137-49, 2014.

HANSSON, M.; MADSEN, O.D. Pluripotent stem cells, a potential source of beta-cells for diabetes therapy. **Curr Open Investing Drugs**. London, v. 11, n.4, p. 417-425, 2010.

KAHN, S; HULL, R; UTZSCHNEIDER, K. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 444, n.7121, p. 840–846, 2006.

KERSHAW, E.E., FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab.**89:2548-56, 2004

KISHIDA, K. et al. Disturbed secretion of mutant adiponectin associated with the metabolic syndrome. **Biochem Biophys Res Comm**, v.306, p.286-292, 2003.

LEITE, M.T. et al. Gestão da atenção à saúde de usuários com doenças crônicas e degenerativas. **Saúde[Internet]**. 2016 [cited 2017 May 12];42(1):67-74. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/19558>. Acesso em: 06/08/2020.

MOURA, E. C., et al. Research on chronic noncommunicable diseases in Brazil: meeting the challenges of epidemiologic transition. **Rev Panam Salud Publica**. v31, n. 3, p. 240-5, 2012.

PENAFORTE-SABOIA, J. G. Microvascular Complications in Type 1 Diabetes: A Comparative Analysis of Patients Treated with Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem-Cell Transplantation and Conventional Medical Therapy. **Endocrinology**, v.8. p.331. 2017

PICKUP, J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n.3, p. 813-823, 2004.

PIROT, P; CARDOZO, A.K.; EIZIRIK, DL. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 2, p. 156-165, 2008.

QUIÑOES, M; LYON, C. Insulin resistance and the endothelium. **Am J Med**, v.5, p.246-253, 2005.

SCHMIDT MI, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **J Lancet [Internet]**. v. 377, p.1949-1961, 2011

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Princípios para orientação nutricional no diabetes mellitus**. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **DIRETRIZES Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Disponível em <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em 06/08/2020.

SKYLER, J.S. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. **Diabetes**. v.66, n.2., p. 241-55. 2017.

SORIA, B. et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. **American Diabetes Association**, v.49, n.2, p. 157-162, 2000.

WEN, et al. Islet beta cell expression of constitutively active Akt1/PKB alpha induces striking hypertrophy, hyperplasia, and hyperinsulinemia. **J Clin Invest**, v.108, n.11, p.1631-1638, 2001.

World Health Organization (WHO). **Global report on diabetes**. Geneva: 2016.