

Eduardo de Figueiredo Peloso
(Organizador)

DISTÚRBIOS METABÓLICOS

1º edição

Alfenas-MG



**Eduardo de Figueiredo Peloso
Gustavo Aparecido da Cunha
Mikaela Lucinda de Souza
Patrícia Araújo Rodrigues
João Lucas Corrêa de Andrade**

DISTÚRBIOS METABÓLICOS

1ª edição

Alfenas-MG
UNIFAL-MG
2021

© 2020 Direito de reprodução do livro de acordo com a Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998.

Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.

Título: Distúrbios metabólicos. Disponível em: <<http://www.unifal-mg.edu.br/bibliotecas/ebooks>>



Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG
Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700
Centro
– Alfenas – Minas Gerais – Brasil – CEP: 37.130-001

Reitor: Sandro Amadeu Cerveira

Vice-reitor: Alessandro Antonio Costa Pereira

Sistema de Bibliotecas da UNIFAL-MG / SIBI/UNIFAL-MG

Autor (es): Eduardo de Figueiredo Peloso, Gustavo Aparecido da Cunha, Mikaela Lucinda de Souza, Patrícia Araújo Rodrigues e João Lucas Corrêa de Andrade

Organizador(es): Eduardo de Figueiredo Peloso

Editoração: Eduardo de Figueiredo Peloso e João Lucas Corrêa de Andrade

Capa e contra-capas: Eduardo de Figueiredo Peloso

Revisão Textual: João Lucas Corrêa de Andrade

Apoio à editoração: Marlom César da Silva

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central – Campus Sede

P392d Peloso, Eduardo de Figueiredo
Distúrbios metabólicos / Eduardo de Figueiredo Peloso [et al.]... –
Alfenas -- MG : Editora Universidade Federal de Alfenas, 2021.
90 f. : il. –

ISBN: 978-65-86489-29-3. (e-book)
Vários autores
Inclui Bibliografia.

1. Metabolismo. 2. Distúrbios. 3. Bioquímica I. Título.

CDD- 572

AGRADECIMENTOS

Os organizadores agradecem à CAPES e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (PPGCB) que através da disciplina Bases Celulares, Moleculares e Estruturais das Doenças Humanas, módulo / bioquímica, foi possível, juntamente com os discentes realizar esta obra.

PREFÁCIO

"A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, e sim em ter novos olhos."

(Marcel Proust, 1922)

Toda busca pelo conhecimento, principalmente quando navegamos por mares desconhecidos, necessita de motivação, um objetivo e um novo olhar. Grandes descobertas científicas foram realizadas por pesquisadores que não olhavam apenas para o que estava visível, mas buscavam nas entrelinhas, procurando *justificar* o que estavam vendo.

E a busca pelo conhecimento do corpo humano, não foi diferente. Leonardo da Vinci, Gregor Mendel, entre outros, por verem além, realizaram importantes descobertas que serviram de base para outras futuras.

Para a compreensão do funcionamento do corpo humano, seja em seu estado sadio ou patológico, o entendimento da Bioquímica foi fundamental. A apreensão do conhecimento dessa ciência é fundamental para a compreensão das intrincadas vias metabólicas e o integrado e complexo mecanismo de inter-relação entre os órgãos de um ser humano.

Nesse contexto, a presente obra, *Distúrbios metabólicos*, traz o olhar do **Eduardo de Figueiredo Peloso**, um renomado pesquisador e professor de Bioquímica. O seu olhar para a Bioquímica, e sei que seus alunos compartilham da mesma opinião, torna o aprendizado muito mais dinâmico, divertido e inesquecível.

A obra, dividida em quatro capítulos, apresenta dois capítulos direcionados a contextualização histórica da diabetes, tipos, tratamentos e problemas decorrentes. Os outros capítulos versam sobre dislipidemias e síndrome metabólica abordando relevantes aspectos das mesmas. Nesse sentido, o livro é ao mesmo tempo um convite para se atualizar ou iniciar os estudos na área de Bioquímica.

Muito me alegrou o convite do meu Amigo, Eduardo para prefaciар esse livro. Eu tenho certeza que como o foi para mim, todos que tiverem a oportunidade de navegar pelas páginas do mesmo terão o mesmo sentimento com relação ao

aprendizado. Assim, eu desejo a todos, sob o olhar do Dr Peloso, uma excelente leitura.

Fernanda Ramos Gadelha
Professora Associada do Departamento
de Bioquímica e Biologia Tecidual
Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP)

SUMÁRIO

CAPÍTULO I DIABETES TIPO 1- CARACTERÍSTICAS E CONTEXTO HISTÓRICO....	6
1 INTRODUÇÃO	13
2 CONTEXTO HISTÓRICO	14
2.1. DESCOBERTA DA INSULINA	15
2.2 CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES.....	16
3 DIABETES TIPO 1	19
4 COMPLICAÇÕES EM DM1	21
4.1 NEFROPATIAS	21
4.2 ATEROSCLEROSE	22
4.3 RETINOPATIA DIABÉTICA.....	24
5 TRATAMENTOS DA DM1	26
6 TRANSPLANTES DE PÂNCREAS EM DM1	28
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
REFERÊNCIAS:.....	32
CAPÍTULO II DIABETES TIPO 2	37
1 INTRODUÇÃO	39
1.1 DIABETES E GENÉTICA	40
1.2 BIOQUÍMICA DA DIABETES	41
1.3 DIABETES E ÁCIDO ÚRICO	42
1.4 DIABETES E TESTOSTERONA	43
1.5 DIABETES E GESTAÇÃO	44
1.6 EXERCÍCIO FÍSICO E DIABETES.....	45
1.7 DIABETES E ALIMENTAÇÃO.....	46
1.8 DIABETES E MICROBIOTA.....	47
1.9 DIABETES E DISLIPIDEMIA.....	48
1.10 DIABETES E CIRURGIA BARIÁTRICA	49
1.11 TRATAMENTOS PARA A DIABETES.....	49

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
REFERÊNCIAS:	54
CAPÍTULO III DISLIPIDEMIAS: CARACTERIZAÇÃO E SUA DESCRIÇÃO DENTRO DE PROCESSOS BIOLÓGICOS	57
1 INTRODUÇÃO	59
2 LIPOPROTEÍNAS: ESTRUTURA E FUNÇÃO	60
3 DISLIPIDEMIAS E DOENÇA CARDIOVASCULAR	63
4 FISIOPATOLOGIAS DAS DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS	65
5 ATEROGÊNESE E DISLIPIDEMIA	66
6 METODOLOGIAS PARA DIAGNÓSTICO DAS DISLIPIDEMIAS	69
6.1 ANÁLISES DO PERFIL LIPÍDICO E APOLIPOPROTEÍNAS	70
6.1.1 Colesterol total (CT)	70
6.1.2 Triglicérides (TG).....	71
6.1.3 Tamanho das partículas de lipoproteínas	71
6.1.4 Genotipagem em dislipidemia familiar	72
6.2 BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS	73
7 CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS	74
7.1 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA.....	74
7.2 CLASSIFICAÇÃO FENOTÍPICA (FREDRICKSON).....	76
7.3 DISLIPIDEMIAS DE FORTE COMPONENTE GENÉTICO	76
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
REFERÊNCIAS:	78
CAPÍTULO IV SÍNDROME METABÓLICA	81
1 INTRODUÇÃO	83
2 EPIDEMIOLOGIA	84
3 FISIOPATOLOGIA	86
3.1 MECANISMO BIOQUÍMICO QUE LEVA A RESISTÊNCIA INSULÍNICA	88
4 CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO	90
5 TRATAMENTO	95
REFERÊNCIAS:	96

CAPÍTULO I

DIABETES TIPO 1- CARACTERÍSTICAS E CONTEXTO HISTÓRICO

Autores: Gustavo Aparecido da Cunha & Eduardo de Figueiredo Peloso



RESUMO

Diabetes é um conjunto de desordens de origem heterogênea responsáveis por alterações nos níveis de glicose no sangue, que induzem a quadros de hiperglicemia constantes. Objetivou-se reunir as principais características dessa doença e seu contexto histórico, desde sua primeira descrição no ano de 1550 a.C no papiro de Ebers que descreve casos de pessoas que urinavam muito e emagreciam até a morte; passando pela descoberta do papel do pâncreas na enfermidade, e da insulina em 1922 por Frederick Grant Banting. Sua diferenciação em tipo 1 e 2 já na década de 70, com os trabalhos de Nerup, onde o autor observou reações imunológicas e migração leucocitária em pacientes diabéticos. São apresentados os eventos que induzem ao surgimento de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), como o processo inflamatório gerado pela resposta imune e que promovem a destruição das células β pancreáticas, resultando em alterações na produção de insulina (baixa ou nenhuma produção). Apresentam-se ainda as complicações decorrentes da progressão da doença, como nefropatias, retinopatias e aterosclerose. Os métodos de controle da DM1 utilizados atualmente, dentre esses, o transplante de pâncreas, apresenta os maiores benefícios, pois, promove qualidade de vida não só pela dieta mais flexível, mas também pela interrupção do uso de múltiplas doses de insulina exógena e das medições diárias de glicemia capilar.

Palavras chave: Diabetes mellitus tipo 1. Histórico. Hiperglicemia. Insulina.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes é um conjunto de desordens de origem heterogênea responsáveis por alterações nos níveis de glicose no sangue (glicemia), que induzem a quadros de hiperglicemia constantes (PIERO; NZARO; NJAGI, 2015), em decorrência de alterações na produção de insulina ou na resistência ao hormônio (KANGRALKAR; PATIL; BANDIVADEKAR, 2015).

Existem evidências de que indivíduos com diabetes mal controlado ou não tratado desenvolvem mais complicações do que aqueles com o diabetes bem controlado. A hiperglicemia crônica decorrente do diabetes mellitus (DM) acompanha os danos a longo prazo, disfunção e falha de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (PIERO; NZARO; NJAGI, 2015; SBD, 2020).

O DM se classifica em duas formas diferentes, sendo: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) causada por uma reação autoimune na qual o sistema imunológico do corpo ataca as células beta produtoras de insulina do pâncreas (INTERNATION DIABETES FEDERATION, 2019), reduzindo a disponibilidade do hormônio no organismo; e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com forte ligação à obesidade, aumento da idade, bem como etnia e histórico familiar (INTERNATION DIABETES FEDERATION, 2019), sendo que tais fatores induzem a resistência insulínica a longo prazo.

As causas do surgimento de DM1 não são bem esclarecidas, fatores como: infecções virais, predisposição genética, baixos níveis de vitamina D são apontados (KHARROUBI, 2015). Já no DM2, sua causa normalmente é atribuída ao estilo de vida sedentário, à ingestão de alimentos com alto teor de carboidratos e gorduras e também pode estar ligado à genética (TAN *et al.*, 2019).

Hoje, no Brasil, há mais de 13 milhões de pessoas vivendo com diabetes, o que representa 6,9% da população do país (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES-SBD, 2020). O Ministério da Saúde (2019) aponta o DM1 como uma doença não transmissível que afeta entre 5 a 10% do total de diabéticos no país, sendo que 90 a 95% da população com DM, apresentam o tipo 2.

2 CONTEXTO HISTÓRICO

A primeira descrição do diabetes data do ano de 1550 a.C no papiro de Ebers (BARNETT; KRALL, 2009) que descreve casos de pessoas que urinavam muito e emagreciam até a morte. Relatos que se assemelhavam a descrição de um dos principais sintomas da diabetes, a poliúria. A poliúria é o ato de expelir quantidades anormais de urina.

O exemplo clássico desse processo é a diurese osmótica induzida por glicose no DM não controlado, quando níveis elevados de glicose na urina excedem a capacidade de reabsorção tubular (SHAH, 2017). A glicose não absorvida vai para a urina e a deixa mais concentrada, o organismo nesse momento, reduz a absorção de água para que ocorra a diluição da urina formada, levando a pessoa a urinar mais vezes ao dia e em maior volume.

Arateus (Aretaeus para os turcos), médico grego que viveu entre 80 d.C. e 138 d.C. é considerado o criador do termo diabetes, nome estabelecido a partir da semelhança entre a poliúria, sintoma característico da doença e a drenagem de água através de um sifão (GOMES, 2015). Em seu livro “Doenças Crônicas e Agudas”, Arateus descreve as características da doença de forma muito precisa e com riqueza de detalhes impressionante para a época, segundo Tekiner (2015). Embora suas contribuições sejam de grande valia na medicina, Arateus não era referenciado em textos médicos há alguns séculos atrás.

Séculos após a definição de Arateus, ao termo diabetes foi acrescentado o sufixo *mellitus*, para descrever a urina adocicada, diferenciando-a do diabetes *insipidus*. A primeira pessoa a descrever a doçura da urina de diabéticos foi o médico inglês Thomas Willis em 1674. De acordo com Eknoyan e Nagy (2005), Thomas Willis não apenas descreveu a doçura da urina no diabetes, mas também considerou a doença como uma aflição do sangue, argumentando que a doçura aparece primeiro no sangue e depois na urina. Tais conclusões foram obtidas quando o médico provou a urina de seus pacientes, de modo que até aquele momento acreditava-se que os principais órgãos envolvidos com a enfermidade eram os rins.

Somente em 1889 com os estudos de von Mering e Minkowski foi possível determinar a importância do pâncreas nos distúrbios metabólicos ocasionados pelo diabetes. Os pesquisadores removeram os pâncreas de dois cachorros e observaram que após um dia os animais apresentaram micção frequente, volumosa

(BARNETT; KRALL, 2009) e saturada de glicose, além de observarem que o implante de uma pequena parte do órgão sob a pele de um dos cachorros, evitava o surgimento de quadros de hiperglicemia até a retirada do tecido implantado. A partir dessas descobertas se iniciaram os esforços para compreender o real papel do órgão na enfermidade.

2.1. DESCOBERTA DA INSULINA

A descoberta da insulina em 1922 marcou um grande avanço na medicina e na terapia em pacientes com diabetes (QUIAZON; CHEIKH, 2012). Até aquele momento não existia um tratamento eficaz no combate à doença e as possíveis terapias envolviam dietas restritivas em carboidratos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019) mas ricas em gorduras e proteínas.

A primeira tentativa de isolar a substância pancreática responsável por controlar os níveis de glicose no sangue foi a partir dos estudos do cirurgião Frederick Grant Banting (WICK, 2017). Segundo Barnett e Krall (2009), o sucesso do jovem cirurgião veio apenas com a injeção do extrato pancreático bruto, cujo nome era isletina, em cães cujos pâncreas haviam sido removidos; onde foi possível observar uma redução da glicemia nos animais (QUIAZON; CHEIKH, 2012). Mais tarde, Frederick Grant Banting, conseguiu isolar a insulina, fato que ocorreu com a colaboração de Charles Best, John Macleod e J.B. Collip.

Segundo a American Diabetes Association (ADA) (2019), a primeira pessoa a receber uma injeção do extrato pancreático bruto (obtido de pâncreas de bois ou porcos) foi Leonard Thompson, um jovem de 14 anos. A aplicação do extrato não teve impacto na cetoacidose, porém reduziu ligeiramente a glicemia, a glicosúria e resultou na formação de um abscesso estéril (VECCHIO *et al.*, 2018). O refinamento para a obtenção do extrato é creditado ao Dr. Collip, que alterou o método de extração usando soluções alcoólicas. Os efeitos das novas aplicações em Leonard resultaram em resposta eficaz da glicosúria e da cetonúria. A partir deste ponto estava estabelecido de forma inequívoca a relação da secreção interna pancreática e do diabetes mellitus (SBD, 2008).

Por essas descobertas, Frederick Banting e John Macleod foram laureados com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1923. Entretanto, há controvérsia com relação à premiação até os dias atuais, considerando as participações

essenciais de Best e Collip durante as pesquisas e a omissão dos mesmos como descobridores da insulina. Após sua descoberta e seus efeitos no tratamento de diabéticos, a demanda por insulina era muito grande e uma parceria entre a Universidade de Toronto (sede das pesquisas) e a Eli Lilly Co. oportunizou a fabricação de insulina em grande escala. A partir de 1923 seguiu-se o desenvolvimento de procedimentos para purificar e padronizar o medicamento (BARNETT; KRALL, 2009).

A padronização dos lotes só ocorreu quando o engenheiro químico George Walden, observou que a manutenção do ponto isoelétrico no pH onde a insulina havia precipitado, permitia uma maior extração do hormônio do pâncreas de bovinos e suínos. Segundo Rosenfeld (2002), com essa técnica Walden obteve uma pureza e estabilidade entre 10 a 100 vezes maior em relação às obtidas anteriormente e as variações passaram de 25 para 10% dentro dos lotes.

A insulina de origem animal foi responsável por salvar inúmeras vidas, entretanto, era necessário que se buscasse novas fontes do hormônio, em função das respostas alérgicas que alguns pacientes apresentavam. Nesse momento são introduzidas as técnicas do DNA recombinante (VECCHIO *et al.*, 2018).

Os pesquisadores isolaram o gene humano responsável pela produção de insulina, e com a ação da enzima DNA ligase o ligaram a um fragmento circular de DNA bacteriano denominado plasmídeo (GOEDDEL; KLEID; BOLIVAR, 1979). Em seguida introduziram o plasmídeo em uma bactéria *Escherichia coli*, para que fossem sintetizadas as cadeias A e B da insulina, que posteriormente eram extraídas, purificadas e por fim ligadas quimicamente dando origem a primeira insulina sintética.

Em 1982 começam a ser comercializadas as primeiras insulinas sintéticas que utilizavam a tecnologia do DNA recombinante (QUIAZON; CHEIKH, 2012), colocando um ponto final no uso de insulinas de origem animal. Na década de 90 entram em circulação as primeiras insulinas modificadas para permitir uma maior absorção, distribuição e metabolização do hormônio (VECCHIO *et al.*, 2018).

2.2 CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES

É atribuída a Lancereaux, aluno do clínico francês Bouchardat, a primeira divisão das categorias de diabetes (BARNETT; KRALL, 2009), dividindo-as em

diabetes gorda e diabetes magra, em 1887. Com a descoberta da participação do pâncreas e os efeitos da insulina sobre o controle da glicemia, foi possível observar diferenças entre os quadros clínicos de pacientes diabéticos, jovens e idosos, bem como em indivíduos magros e obesos.

O médico Elliott P. Joslin estabeleceu a relação entre obesidade e a diabetes já em 1930 (GALE, 2001), observando a evolução da doença em pacientes com idade avançada e com sobrepeso. Notou ainda que a incidência de diabetes em indivíduos magros era relativamente constante em cada década de vida. Gale (2001) aponta que na era da pré-insulina a maioria de jovens e crianças diabéticas morriam em poucos meses, enquanto que idosos com sobrepeso sobreviviam por anos, sendo notória a existência de diferenças entre as enfermidades que acometiam jovens e idosos.

Somente em 1936, Sir Harold Percival Himsforth propôs a existência de dois tipos de pacientes diabéticos: o tipo sensível à insulina (parece ser causado pela deficiência de insulina) e o tipo insensível à insulina (aparentemente não se deve à falta de insulina, mas à falta de um fator desconhecido que sensibiliza o corpo à insulina) (HIMSWORTH, 2013). O primeiro caso se caracterizou a diabetes de início na juventude ou DM dependente de insulina (DMDI) e o segundo caso o diabetes de início na vida adulta ou DM não dependente de insulina (DMNDI) (BARNETT; KRALL, 2009).

As causas para os dois tipos de diabetes até aquele momento eram creditadas, à obesidade, à alimentação e ao sedentarismo. Não por acaso os tratamentos para as enfermidades se utilizavam de dietas restritivas e jejum prolongado, e segundo Mazur (2011), as chamadas dietas da fome foram responsáveis por inúmeras mortes de pacientes diabéticos.

Frederick M. Allen and Elliott P. Joslin foram os precursores dessas dietas extremamente restritivas, entre 1915 até a introdução da insulina; e em 1922, eles promoveram o que foi chamado pejorativamente de "dietas de fome" - dietas baseadas em jejum repetido e desnutrição prolongada (MAZUR, 2011), não como uma cura, mas sim como um tratamento que promovia a extensão da vida e alívio dos sintomas.

Em 1952 em um estudo que avaliava a quantidade de insulina presente no pâncreas de indivíduos diabéticos e não diabéticos, Wrenshall, Bogoch e Ritchie (1952) observaram que em jovens diabéticos a destruição das células das ilhotas

pancreáticas era mais acentuada, enquanto que nos adultos diabéticos não se notou perdas significativas do tecido. Em indivíduos diabéticos jovens, a insulina extraível do pâncreas era muito baixa em comparação aos indivíduos não diabéticos (WRENSHALL; BOGOCH; RITCHIE, 1952).

Estava estabelecida a relação entre a destruição de tecidos pancreáticos e o surgimento de diabetes na juventude, mas os fatores que levariam a esse quadro só seriam esclarecidos anos mais tarde. Em 1970 no estudo de Irvine *et al.* (1971), os autores observam que a presença de auto anticorpos no citoplasma da tireoide e de células parietais gástricas era mais acentuada em indivíduos diabéticos insulino dependentes (Tipo 1).

As evidências obtidas sugeriram que o diabetes dependente de insulina estava mais associado à imunidade perturbada (específica ou não ao pâncreas) do que o diabetes independente de insulina (IRVINE *et al.*, 1970). Essas alterações imunológicas observadas por Irvine *et al.* (1971) sugeriram uma possível explicação para os dados obtidos por Wrenshall, Bogoch e Ritchie (1952), tratando o sistema imunológico como uma das possíveis causas para a destruição das ilhotas pancreáticas, muito embora, essa ligação não fosse pretendida.

Na década de 70 ainda faltavam evidências de que a autoimunidade humoral (anticorpos) estava envolvida com a destruição das ilhotas, mas em 1974 a evidência de que a imunidade mediada por células estava envolvida veio do trabalho de Nerup *et al.* (1974) (GALE, 2001). Nerup *et al.*, (1974), observaram que injeções subcutâneas do extrato de pâncreas suíno macerado em ratos diabéticos insulino dependentes, induziam ao aumento da migração leucocitária para o local e a reações cutâneas tardias. Também observaram danos às células β das ilhotas pancreáticas desses animais após a imunização, fato que não era observado antes da infiltração de células mononucleares (NERUP *et al.*, 1974).

A migração leucocitária e as reações cutâneas apoiavam ainda mais a teoria de que a imunidade mediada por células aos antígenos das ilhotas é uma característica do DM1 (NERUP *et al.*, 1974). Com esse estudo foi possível diferenciar as causas para os dois tipos de diabetes.

3 DIABETES TIPO 1

O DM1 é uma doença autoimune crônica caracterizada por deficiência de insulina, resultante da destruição das células beta pancreáticas. As causas deste processo destrutivo não são totalmente compreendidas, mas uma provável explicação é que a combinação de suscetibilidade genética e um gatilho ambiental estejam envolvidas no início da reação (INTERNATION DIABETES FEDERATION, 2019a).

Segundo a ADA (2019), a expressão de genes como: HLA-DR3 ou HLA-DR4 pode induzir a quadros de DM1 em indivíduos brancos, a presença de HLA-DR7 pode colocar afro-americanos em risco e o gene HLA-DR9 afeta japoneses. Coppieters *et al.*, (2012) observaram lesões insulíticas associadas a linfócitos T CD8⁺ e a hiperexpressão de HLA classe I, correlacionando o gene à resposta imune em amostras de pâncreas congelados de 45 cadáveres. Ressalta-se que a presença desses genes não indica necessariamente o surgimento da doença, mas somente uma maior predisposição a esta, inúmeros fatores podem ser relacionados ao DM1, dentre eles as infecções virais (INTERNATION DIABETES FEDERATION, 2019).

Foi observada uma associação frequente entre enterovírus e a doença, especificamente Coxsackievirus, que estão cada vez mais associados à DM1 do que qualquer outro vírus (JEAN-BAPTISTE *et al.*, 2017). A hipótese viral tem sido difícil de testar, embora a terapia antiviral e o desenvolvimento de vacinas direcionadas a enterovírus estejam sendo adotados (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018) devido a sua alta incidência em quadros de DM1.

Quadros de infecção viral desencadeiam a produção de interferon tipo 1 (IFN), e de acordo com Jean Baptiste *et al.* (2017), o Coxsackievirus promove a síntese de IFN. O autor relata que inúmeros genes também induzem a produção dessa citocina pró inflamatória, dessa forma sugere que a hiperexpressão de IFN está correlacionada a ação viral e expressão gênica.

O DM1 é um processo mediado por autoimunidade e auto inflamação, onde o pâncreas é infiltrado por células imunes, como macrófagos, células dendríticas e células assassinas naturais que secretam citocinas pró-inflamatórias (LI; SONG; QIN, 2014); citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e interferon gama (IFN- γ) que exercem efeitos citotóxicos nas células β

pancreáticas (GALADARI *et al.*, 2013). Com a progressão do processo inflamatório e a consequente destruição das células pancreáticas têm-se a interrupção na produção de insulina.

A deficiência na produção de insulina ocasiona alterações na concentração de glicose no sangue. A captação de glicose para o interior das células é mediada pela ação de transportadores da família GLUT, porém, o transportador GLUT4 responsável pela captação de glicose em músculos esqueléticos, cardíaco e tecido adiposo está armazenado em vesículas intracelulares e se desloca para a membrana em resposta a sinalização da insulina (OLSON, 2012).

Com a captação de glicose alterada, esses tecidos passam a utilizar triacilgliceróis como principal combustível celular. No fígado, moléculas de acetil-CoA, derivada da beta-oxidação de ácidos graxos provenientes da mobilização de triacilgliceróis, são convertidas a “corpos cetônicos” – acetona, acetoacetato e β -hidroxibutirato – que são exportados e levados a outros tecidos (NELSON; COX, 2014). Devido ao valor de pKa dos corpos cetônicos, no sangue, eles sofrem desprotonação e causam redução do pH levando a uma cetoacidose, quadro potencialmente letal.

Indivíduos diabéticos tipo 1 devem utilizar o hormônio de forma exógena para normalizar os níveis glicêmicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) e evitar quadros de cetoacidose e demais complicações.

4 COMPLICAÇÕES EM DM1

O DM1 é uma importante patologia que pode levar a graves comprometimentos.

4.1 NEFROPATIAS

Nefropatia diabética ou doença renal diabética, é uma complicação microvascular frequente e grave de longa data, resultante de lesões nos glomérulos e túbulos renais (PAPADOPOULOU-MARKETOU *et al.*, 2018), caracterizado por aumentos progressivos na excreção urinária de albumina, aumento da pressão arterial, alterações da filtração glomerular e eventual insuficiência renal (GNUDI; LONG, 2020).

A patogênese da doença renal diabética é complexa, sendo induzida por glucotoxicidade, hipertensão glomerular, combinações deletérias de metabólitos tóxicos, fatores de crescimento e citocinas (KHOURY; CHEN; ZIYADEH, 2020). Existe um grande número de evidências de que citocinas e mediadores inflamatórios contribuem de maneira importante para a hemodinâmica renal e o transporte de células epiteliais em estados patológicos (IMIG; RYAN, 2013).

O sistema complemento, células dendríticas, macrófagos, células naturais killer (NK) e TNF α , estão envolvidos na resposta inflamatória ocorrida na nefropatia diabética, esta última possui atividade citotóxica para células mesangiais e epiteliais glomerulares, aumenta a permeabilidade endotelial vascular, induz o estresse oxidativo e afeta a hemodinâmica glomerular (KHOURY; CHEN; ZIYADEH, 2020; IMIG; RYAN, 2013).

A nefropatia diabética é classificada em 5 estágios: 1-Estágio de hiperfiltração glomerular; 2- Estágio de silêncio; 3- Estágio de microalbuminúria; 4- Estágio de macroalbuminúria; 5- Estágio de insuficiência renal (PAPADOPOULOU-MARKETOU *et al.*, 2018).

- 1- Estágio de hiperfiltração glomerular: está associada a um aumento na taxa de filtração glomerular (TFG) e ao aumento da pressão glomerular capilar. A hiperfiltração é considerada como resultado da hipertrofia renal (GNUDI; LONG, 2020; PAPADOPOULOU-MARKETOU *et al.*, 2018).

- 2- Estágio do silêncio: não há evidências de disfunção renal. A filtração glomerular é geralmente normal, sem sinais de albuminúria. No entanto, esta fase está associada a alterações estruturais significativas, como espessamento da membrana basal e proliferação mesangial (GNUDI; LONG, 2020).
- 3- Estágio de microalbuminúria: a microalbuminúria tem sido geralmente considerada como o primeiro marcador do desenvolvimento da nefropatia diabética e é frequentemente associada a um dano glomerular significativo estabelecido (PAPADOPOULOU-MARKETOU *et al.*, 2018), a triagem para microalbuminúria pode ser realizada um ano após o diagnóstico de diabetes, especialmente em pacientes com controle metabólico deficiente (GROSS *et al.*, 2005).
- 4- Estágio de macroalbuminúria: é caracterizado por nefropatia evidente e geralmente ocorre 10 a 15 anos após o início da DM1. Gross *et al.* (2005) aponta que pacientes acompanhados por 10 anos apresentaram 29 vezes mais chances de desenvolver nefropatia diabética, quando apresentavam quadros de macroalbuminúria. Nesse estágio já são observadas perda significativas na função renal (GNUDI; LONG, 2020).
- 5- Estágio de insuficiência renal: o estágio final caracterizado por uremia e doença renal em estágio final (DRT), que pode ocorrer em até 40% dos pacientes com DM1 (PAPADOPOULOU-MARKETOU *et al.*, 2018;), requer terapia de substituição da função renal (KHOURY; CHEN; ZIYADEH, 2020).

O controle da nefropatia diabética é feito através do monitoramento dos níveis de albumina na urina, desaceleração do declínio na taxa de filtração glomerular e ainda o controle da pressão arterial, os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, diminuem a excreção urinária de albumina e a progressão à macroalbuminúria (SBD, 2020).

4.2 ATEROSCLEROSE

Doenças cardiovasculares são as principais complicações e as principais causas de mortes em pacientes com diabetes (ALVAREZ *et al.*, 2015). A alteração nos níveis de glicose no sangue pode acarretar na deposição de gordura nas células

musculares lisas das paredes arteriais (aterosclerose), desregulação da pressão sanguínea e alterações microvasculares.

A aterosclerose altera as funções das artérias e predispõem esses pacientes ao desenvolvimento de ateromas no endotélio vascular (BECKMAN; CREAGER; LIBBY, 2002). Os esquemas da patogênese da aterosclerose apresentam lesão desnivelada ao endotélio, seguida de deposição de plaquetas que estimulam a migração e proliferação de células musculares lisas (LIBBY *et al.*, 2018); sintomas que só serão descobertos em estados avançados da doença, dificultando seu tratamento.

Os níveis elevados de glicose (hiperglicemia) em pacientes diabéticos, assumem papel de destaque em quadros de aterosclerose. Segundo Knapp; Tu; Wu (2019) as células endoteliais são mais suscetíveis a danos induzidos por hiperglicemia do que outros tipos celulares. Quadros persistentes de hiperglicemia levam a alterações nas células endoteliais vasculares. O endotélio normal e saudável regula a estrutura vascular e exerce propriedades anticoagulantes, antiplaquetárias e fibrinolíticas (DAVIGNON; GANZ, 2004), além da produção de óxido nítrico (NO) que promovem a vasodilatação e previne a formação de ateromas (deposição de gordura, células musculares,) nos vasos sanguíneos (AZEVEDO; OLIVEIRA; VICTOR, 2010). O NO de acordo com Takahashi e Harris (2014) participa da inibição da coagulação e agregação plaquetária, limita a proliferação de células lisas vasculares, inibe a adesão de leucócitos e evita a modificação oxidativa da lipoproteína de baixa densidade (LDL).

A hiperglicemia: 1- inibe a produção de NO, bloqueando a ativação da óxido nitrosintase endotelial (eNOS) sintetase e aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (BECKMAN; CREAGER; LIBBY, 2002), 2- ativa a via da proteína cinase C, que contribui para a produção excessiva de ânions superóxidos (AZEVEDO; OLIVEIRA; VICTOR, 2010) que reduzem a biodisponibilidade de tetrahydrobiopterina (BH4) cofator da eNOS, resultando na redução do NO. A ausência de NO leva à formação de substâncias vaso constritoras, como prostaglandina H₂ (PGH₂), tromboxano A₂ (TXA₂), PGF₂α (KNAPP; TU; WU, 2019), endotelina-1 (ET-1) e angiotensina II.

Embora várias substâncias vasoconstritoras sejam produzidas, a endotelina-1 assume papel importante, pois, promove a proliferação de células musculares lisas e a secreção de matriz extracelular que contribui para a formação de placas

ateroscleróticas (DREXLER, 1998). A ET-1 foi o vasoconstritor mais potente identificado até o momento, produzindo contração extremamente poderosa (DAVENPORT *et al.*, 2016). A disfunção endotelial é reconhecida como um determinante inicial importante na progressão da aterosclerose.

A disfunção endotelial coronariana prediz independentemente a progressão da aterosclerose e o risco de doenças cardiovasculares (DAVIGNON; GANZ, 2004). Os eventos originados pela disfunção geram uma resposta inflamatória, onde os leucócitos e células vasculares na placa aterosclerótica constituem os protagonistas da inflamação (LIBBY *et al.*, 2018).

4.3 RETINOPATIA DIABÉTICA

Retinopatia diabética (RD) é uma das principais causas de perda visual irreversível no mundo, considerada a maior causa de cegueira na população entre 16 e 64 anos. Quanto maior o tempo de evolução do diabetes, maior o risco de RD, sendo encontrada em mais de 90% dos pacientes com DM1 (SBD, 2020; CHEUNG; MITCHELL; WONG, 2010).

Os capilares da retina são a interface principal para a troca de nutrientes, oxigênio e metabólitos entre o neuropilo e a circulação. As respostas mais precoces dos vasos sanguíneos da retina à hiperglicemia são a dilatação dos vasos sanguíneos e as alterações no fluxo sanguíneo (LECHNER; O'LEARY; STITT, 2017; CHEUNG; MITCHELL; WONG, 2010), levando a estresse oxidativo, ativação de proteínas cinase C, inflamação e regulação positiva do sistema renina-angiotensina e fator de crescimento endotelial vascular (CHEUNG; MITCHELL; WONG, 2010).

À medida que a gravidade da retinopatia diabética progride, a não perfusão capilar leva à isquemia retiniana, que, por sua vez, provoca um aumento na regulação de citocinas pró-angiogênicas, que induzirão ao surgimento de novos vasos e conseqüente progressão da doença (LECHNER; O'LEARY; STITT, 2017), a principal alteração responsável por perda irreversível de acuidade visual, tendo prevalência de 7%, é o edema macular diabético (EMD). Catarata, glaucoma e outras patologias oculares também são frequentes (SBD, 2020).

O tratamento para o edema macular diabético, pode ser realizado com uso da terapia anti fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF). Atualmente, os

medicamentos anti-VEGF que foram testados em ensaios clínicos para tratamento de RD incluem o pegaptanibe, ranibizumabe, aflibercept e o bevacizumabe intravítreo (WANG; LO, 2018), esses agentes são administrados por injeção diretamente no vítreo do olho (injeção intravítrea), garantindo teoricamente que a eficácia local é máxima e os efeitos colaterais sistêmicos são mantidos no mínimo (CHEUNG; MITCHELL; WONG, 2010).

5 TRATAMENTOS DA DM1

A terapêutica do DM1, historicamente, segue a tríade composta por insulina, alimentação e atividade física (SBD, 2020). Abaixo são listados os principais tratamentos em função de diferentes condições diabéticas (Quadro 1).

Quadro 1 - Tratamento à diferentes condições diabéticas (continua)

IDADE	CONDIÇÃO	TRATAMENTO	REFERÊNCIA
65 +	Diabetes (recém-nascido)	Endócrino sem ou com acompanhamento de cuidador pessoal (Metformina, exceto quando apresentarem insuficiência renal significativa ou intolerância gastrointestinal); se não apresentar efeito satisfatório é indicado a adição de outros agentes orais/injetáveis e/ou insulina.	Leroith <i>et al.</i> , 2019
65 +	Diabetes (hipoglicemia)	Monitoramento da glicose (frequente ou contínuo) e da HbA1c.	Leroith <i>et al.</i> , 2019
65 +	Diabetes (hipoglicemia)	Mudança de estilo de vida (alimentação rica em proteína e gordura, para evitar desnutrição e perda de peso).	Leroith <i>et al.</i> , 2019
?	Neuropatia diabética	DM1: melhora do controle glicêmico; DM2: modificação no estilo de vida.	Feldman <i>et al.</i> , 2019
45 +	IMC < 25 kg/m ²	Atenção ao peso e histórico familiar (propensão a desenvolver DM1); atenção aos níveis de glicose sanguínea e dieta acompanhada por profissional.	Sinclair <i>et al.</i> , 2020
/	Diabetes	Tratar fatores de risco cardiovasculares; manter atividades físicas diárias, mobilidade e manter um peso corporal saudável; monitoramento da glicemia e dieta individualizados.	Sinclair <i>et al.</i> , 2020
Adultos	Terapia intensiva com insulina	Realização de testes glicêmicos frequentes (de 4 a 6 vezes ao dia).	Sinclair <i>et al.</i> , 2020
Adultos	DM1	Exceto em risco de hipoglicemia: glicemia entre 4,8-5,3 mmol/mol (6,5 a 7,0%); testes glicêmicos pré e pós-brandiais devem ser elaborados de modo individualizado; vacinação anual contra influenza e pneumocócica; educação sobre DM1 (individualizado).	Sinclair <i>et al.</i> , 2020

Quadro 1 - Tratamento à diferentes condições diabéticas

(conclusão)

IDADE	CONDIÇÃO	TRATAMENTO	REFERÊNCIA
Todas	DM1	Glicemia pré-prandial: 70 a 130 mg/Dl; Glicemia pós-prandial: 90 a 180 mg/Dl; Glicemia ao deitar: 120 a 180 mg/Dl; HbA1c: < 7,0%; Alimentação equilibrada (50 a 60% carboidratos, 15% proteínas e 30% gorduras) e ingestão calórica conforme a regra de Holiday; na realização de exercícios físicos: reduzir a dose de insulina e ingerir carboidratos durante a realização e a medição deve ser feita horas após o exercício.	Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020 (p. 176-179).
Crianças	DM ou pré-DM	Pelo menos 60 minutos de exercícios físicos diários, sendo que em 3 dias devem ser realizadas atividades aeróbicas de intensidade vigorosa; em pré-escolares deve-se atentar para ocorrência de atividade física não programada (brincadeiras), sendo recomendado a administração de lanches extras.	Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020 (p. 176-179).
Todas	Hipoglicemia	SICI (lispro, asparte ou glulisina).	Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020 (p. 176-179).
Todas	DM1	Injeções diárias de insulina (prandial e basal ou infusão subcutânea contínua); uso de análogos de insulina de ação rápida para reduzir o risco de hipoglicemia; educação quanto à combinação do uso de insulina prandial com a ingestão de carboidratos e a glicemia no sangue pré-refeição e a atividade física prevista.	American Diabetes Association, 2020 (p. 98-100).
Todas	DM1	Pramlintide como adjuvante à insulina; transplante de pâncreas e ilhotas (que tenham sido submetidos a transplante renal simultâneo, após transplante renal, ou sujeitos com hipoglicemia grave ou cetoacidose recorrente).	American Diabetes Association, 2020 (p. 98-100).
Todas	Pré-DM1	Não há intervenção efetiva e segura para prevenir a DM1, no entanto, algumas formas de prevenção são o uso.	International Diabetes Federation, 2019 (p. 108-109).

Fonte: autoria própria

6 TRANSPLANTES DE PÂNCREAS EM DM1

O transplante de pâncreas é o único tratamento para o DM1 que pode induzir um estado normoglicêmico (SUTHERLAND; GRUESSNER; GRUESSNER, 2001). De acordo com Meirelles Júnior; Salvalaggio; Pacheco-Silva (2015), o primeiro transplante de pâncreas vascularizado foi realizado para tratar um paciente DM1 com uremia em dezembro de 1966. No Brasil o primeiro transplante foi realizado em 1968.

Até 1980, os transplantes de pâncreas ficaram restritos a poucos centros mais desenvolvidos. Ao mesmo tempo, a progressão do transplante pancreático foi lenta devido à imunossupressão ineficaz, problemas com rejeição e complicações cirúrgicas (DHOLAKIA *et al.*, 2016) que foram superados com a evolução dos procedimentos cirúrgicos. Segundo Kim *et al.*, (2016) em 2013, foram realizados 831 transplantes de pâncreas nos Estados Unidos e em 2018 o número total de transplantes aumentou para 1027 (KANDASWAMY *et al.*, 2020).

Os transplantes de pâncreas melhoram a qualidade de vida do diabético tipo 1, promovem a independência de insulina exógena e previnem complicações secundárias (MEIRELLES JÚNIOR; SALVALAGGIO; PACHECO-SILVA, 2015). Existem três tipos de transplantes pancreáticos que podem ser empregados: 1. Transplante de pâncreas sozinho, 2. Transplante simultâneo de pâncreas e rim e 3. Transplante de pâncreas pós transplante renal.

1 Transplante de pâncreas isolado: Recomendado em casos onde o paciente não é capaz de cumprir a terapia com insulina sozinho, em quadros de hipoglicemia, hiperglicemia, cetoacidose severas e frequentes, e que o funcionamento renal não esteja prejudicado (DHOLAKIA *et al.*, 2016; MEIRELLES JÚNIOR; SALVALAGGIO; PACHECO-SILVA, 2015);

2 Transplante simultâneo de pâncreas e rim: tornou-se a terapia de escolha para pacientes com DM1 (BURKE *et al.*, 2018), onde os órgãos são do mesmo doador falecido (DHOLAKIA *et al.*, 2016). Essa modalidade é indicada para pacientes que apresentem insuficiência renal crônica.

3 Transplante de pâncreas pós transplante renal: Indicado para pacientes que foram qualificados para um transplante de pâncreas isolado, com recuperação satisfatória pós transplante renal. Um dos motivos da agilização do transplante de rim é a alta mortalidade em diálise, em torno de 33% em pacientes com DM1 (SBD, 2020).

Abaixo serão apresentados os dados referentes ao número de transplantes ocorridos no Brasil entre os anos de 2009 a 2019 (Figura 1). A taxa de transplante simultâneo de rim e pâncreas se manteve estável (71 e 75%, respectivamente), houve aumento na taxa de transplante isolado de 6,2 para 14,5% e queda na taxa de transplante de pâncreas após rim (22,6 para 10,5%) (REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, 2019).

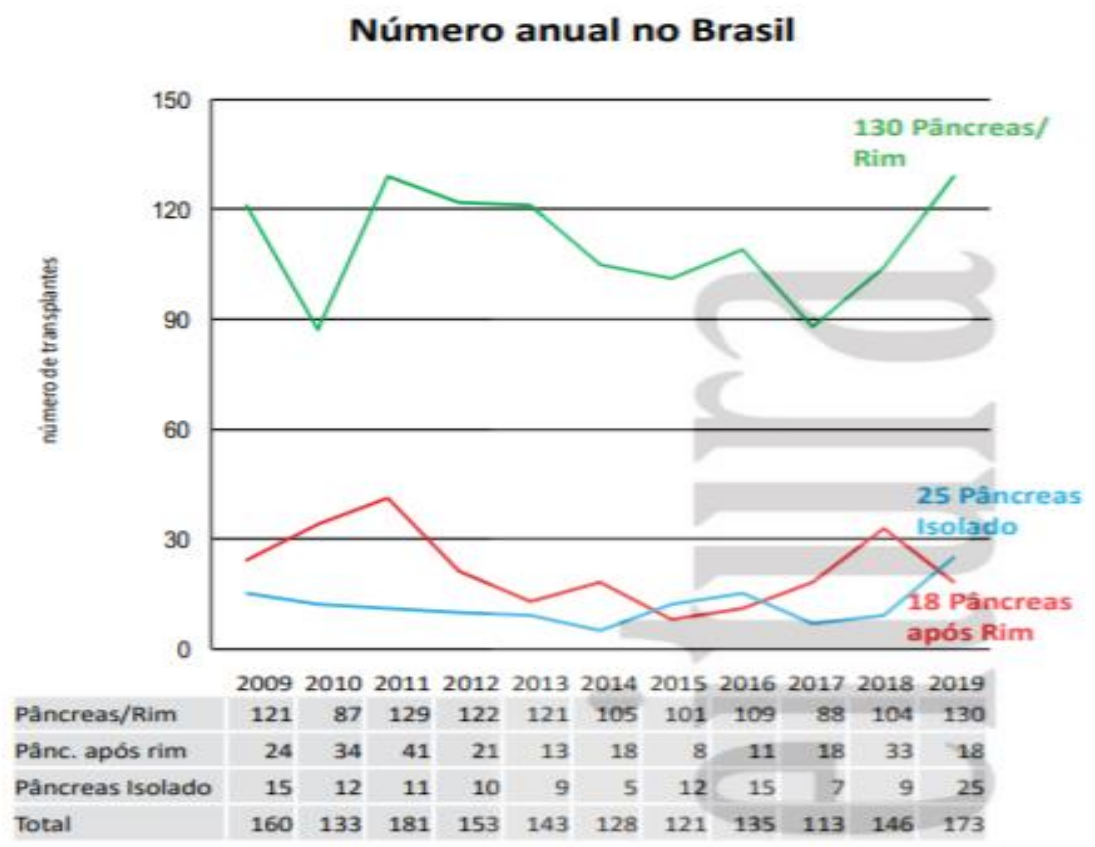


Figura 1- Número de transplantes de pâncreas realizados no Brasil (2009-2019).

Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) (2019).

O transplante de pâncreas representa uma excelente proposta no tratamento do DM1, com taxas de sobrevida do paciente, comparáveis a outros transplantes de

órgãos sólidos (MITTAL; GOUGH, 2014). A imunossupressão é um problema a se considerar, sendo necessário para prevenir a rejeição de órgãos recém implantados (SUTHERLAND; GRUESSNER; GRUESSNER, 2001). Contudo, quando o paciente recebe acompanhamento médico e segue à risca o tratamento, observa-se altas taxas de sucesso.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações decorrentes em DM1 podem induzir a complicações metabólicas graves. Desde as primeiras menções da doença séculos atrás, era possível constatar sua complexidade e gravidade. Não por acaso, Arateus quando a descreveu, afirmou que a mesma era uma “doença crônica, levando um tempo bastante longo para se formar: porém a vida do paciente é curta, se a constituição da doença se estabelecer completamente” (BARNETT; KRALL, 2009).

A partir da década de setenta foi possível diferenciar os dois tipos de diabetes, especificamente em DM1 foram notadas reações autoimunes e acentuada degradação das ilhotas pancreáticas. Os eventos que levam a esse quadro ainda não são bem discutidos, embora, quadros de infecções virais sejam comumente relacionados.

A não produção de insulina promove alterações nos níveis glicêmicos, na ausência do hormônio não há sinalização para que GLUT4 migre até a membrana e promova a entrada do carboidrato no citoplasma celular, causando queda na síntese de ATP e conseqüente redução da atividade da célula. Tais processos culminam em sintomas como fraqueza, micção constante, fome constante e perda de peso acentuada.

Quanto ao controle da doença são necessárias aplicações diárias de insulina exógena, mudanças na alimentação, prática de esportes para que se mantenham níveis normoglicêmicos. Caso esses cuidados sejam negligenciados, complicações como: nefropatias, retinopatia diabética e aterosclerose são frequentes.

Por fim, até o momento o transplante de pâncreas segue sendo a melhor estratégia na promoção da qualidade de vida não só pela dieta mais flexível, mas também pela interrupção do uso de múltiplas doses de insulina exógena e das medições diárias de glicemia capilar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

REFERÊNCIAS:

ALVAREZ, C. *et al.* Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus: Complication of the Disease or of Antihyperglycemic Medications. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 98, n. 2, p. 145–161, ago. 2015.

AMERICAN, D. A. **Standards of medical care in Diabetes - 2020**. [s.l.] American Diabetes Association, 2020. v. 43

AZEVEDO, S.; OLIVEIRA, D. C. DE; VICTOR, E. G. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. **Revista Brasileira Clínica Médica**, São Paulo, v. 8, n. 6, p. 520–526, 2010.

BECKMAN, J. A.; CREAGER, M. A.; LIBBY, P. Diabetes and Atherosclerosis. **JAMA**, [s. l.], v. 287, n. 19, p. 2570, 15 maio 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Diabetes (diabetes mellitus): Sintomas, Causas e Tratamentos**. 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/diabetes>. Acesso em: 23 abr. 2019.

BURKE, G. W. *et al.* Biomarkers In Pancreas Transplantation, April 25, 2016. **Curr Opin Organ Transplant**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 412–418, 2018.

CHEUNG, N.; MITCHELL, P.; WONG, T. Y. Diabetic retinopathy. **The Lancet**, [s. l.] v. 376, n. 9735, p. 124–136, 2010.

COPPIETERS, K. T. *et al.* Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. **Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 209, n. 1, p. 51–60, 2012.

DAVENPORT, A. P. *et al.* Endothelin. **Pharmacological Reviews**, [s. l.] v. 68, n. 2, p. 357–418, 2016.

DAVIGNON, J.; GANZ, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Circulation**, [s. l.], v. 109, n. 23 SUPPL., 2004.

DHOLAKIA, S. *et al.* Advances in pancreas transplantation. **Journal of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 109, n. 4, p. 141–146, 2016.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10138, p. 2449–2462, jun. 2018.

DREXLER, H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. **American Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 82, n. 9 SUPPL. 2, p. 9–10, 1998.

FELDMAN, E. L. *et al.* Diabetic neuropathy. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.]v. 5, n. 1, 2019.

GALADARI, S. *et al.* Role of ceramide in diabetes mellitus: Evidence and mechanisms. **Lipids in Health and Disease**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1, 2013.

GALE, E. A. M. The Discovery of Type 1 Diabetes. **Diabetes**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 217–226, 2001.

GNUDI, L.; LONG, D. A. **Diabetic Nephropathy**. New York, NY: Springer US, 2020. v. 2067

GOEDEL, D. V.; KLEID, D. G.; BOLIVAR, F. Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 76, n. 1, p. 106–110, 1979.

GROSS, J. L. *et al.* Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 164–176, 2005.

HIMSWORTH, H. P. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. 1936. **International journal of epidemiology**, v. 42, n. 6, p. 1594–1598, 2013.

IMIG, J. D.; RYAN, M. J. Immune and inflammatory role in renal disease. **Comprehensive Physiology**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 957–976, 2013.

INTERNATION DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 9. ed. [s.l.] Internation Diabetes Federation, 2019.

IRVINE, W. J. *et al.* Saturday 25 July 1970 THYROID AND GASTRIC AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. **The Lancet**, 1970.

JEAN-BAPTISTE, V. S. E. *et al.* Type 1 Diabetes and Type 1 Interferonopathies: Localization of a Type 1 Common Thread of Virus Infection in the Pancreas. **EBioMedicine**, [s. l.], v. 22, p. 10–17, 2017.

KANDASWAMY, R. *et al.* OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Pancreas. **American Journal of Transplantation**, [s. l.], v. 20, n. s1, p. 131–192, 2020.

KANGRALKAR, V.; PATIL, S.; BANDIVADEKAR, R. Oxidative stress and diabetes. **Free Radicals in Human Health and Disease**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 241–257, 2015.

KHARROUBI, A. T. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. **World Journal of Diabetes**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 850, 2015.

KHOURY, C. C.; CHEN, S.; ZIYADEH, F. N. Pathophysiology of Diabetic Nephropathy. In: **Chronic Renal Disease**. [s. l.] Elsevier, 2020. p. 279–296.

KIM, W. R. *et al.* Liver OPTN/SRTR 2014 ANNUAL DATA REPORT. **American Journal of Transplantation**, [s. l.] v. 16, n. S2, p. 69–98, 2016.

KNAPP, M.; TU, X.; WU, R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. **Acta Pharmacologica Sinica**, [s. l.] v. 40, n. 1, p. 1–8, 2019.

LECHNER, J.; O'LEARY, O. E.; STITT, A. W. The pathology associated with diabetic retinopathy. **Vision Research**, [s. l.] v. 139, p. 7–14, 2017.

LEROITH, Derek *et al.* Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 104, n. 5, p. 1520-1574, 2019.

LI, M.; SONG, L. J.; QIN, X. Y. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 749–758, 2014.

LIBBY, P. *et al.* Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 72, n. 17, p. 2071–2081, out. 2018.

MEIRELLES JÚNIOR, R. F. ERREIR.; SALVALAGGIO, P.; PACHECO-SILVA, A. Pancreas transplantation: review. **Einstein, São Paulo, Brazil**, v. 13, n. 2, p. 305–309, 2015.

MITTAL, S.; GOUGH, S. C. L. Pancreas transplantation: A treatment option for people with diabetes. **Diabetic Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 512–521, 2014.

NELSON, D.; COX, M. Princípios. In: **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. [s.l: s.n.]. p. 1328.

NERUP, J. *et al.* Cell mediated immunity in diabetes mellitus. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 67, n. 6, p. 506–513, 1974.

OLSON, A. L. Regulation of GLUT4 and Insulin-Dependent Glucose Flux. **ISRN Molecular Biology**, [s. l.], v. 2012, p. 1–12, 2012.

PAPADOPOULOU-MARKETOU, N. *et al.* Diabetic nephropathy in type 1 diabetes. **Minerva Medica**, [s. l.], v. 109, n. 3, p. 218–228, 2018.

PIERO, M.N.; NZARO, G.M.; NJAGI, J. M. Diabetes mellitus – a devastating metabolic disorder. **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 40, p. 1–7, 2015.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES- RBD. **Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: Janeiro / Março - 2019**. ABTO, 2019.

SINCLAIR, A. J. *et al.* Clinical guidelines for type 1 diabetes mellitus with an emphasis on older adults: an Executive Summary. **Diabetic Medicine**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 53–70, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes**. [s.l.] Clannad Editora Científica, [20--]. v. 1, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes**. [s.l.] Clannad Editora Científica, [20--]. v. 1, 2019.

SUTHERLAND, D. E. R.; GRUENNER, R. W. G.; GRUENNER, A. C. Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. **World Journal of Surgery**, [s. l.],

v. 25, n. 4, p. 487–496, 2001.

TAKAHASHI, T.; HARRIS, R. C. Role of endothelial nitric oxide synthase in diabetic nephropathy: Lessons from diabetic eNOS knockout mice. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], v. 2014, 2014.

TAN, S. Y. *et al.* Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 364–372, 2019.

VECCHIO, I. *et al.* The discovery of insulin: An important milestone in the history of medicine. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 9, n. October, p. 1–8, 2018.

WANG, W.; LO, A. C. Y. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 6, 2018.

WICK, J. Y. Insulin: Almost a century of lifesaving. **Consultant Pharmacist**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 190–200, 2017.

WRENSHALL, Gerald A.; BOGOCH, A.; RITCHIE, R. C. Extractable insulin of pancreas: Correlation with pathological and clinical findings in diabetic and nondiabetic cases. **Diabetes**, v. 1, n. 2, p. 87-107, 1952.

CAPÍTULO II

DIABETES TIPO 2

Autores: Mikaela Lucinda de Souza & Eduardo de Figueiredo Peloso



RESUMO

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica, tem como característica a hiperglicemia resultante da redução na secreção de insulina, a resposta ineficiente e progressiva das células pancreáticas, a resistência à insulina ou a redução na regulação da glicose. Ainda, a obesidade aumenta o risco de desenvolver a doença, o que é um fator preocupante tendo em vista que cerca de 1,1 bilhão de pessoas apresentam sobrepeso e 312 milhões são obesas. É uma doença progressiva e deve-se atentar para como o modo de classificação é realizado. Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento da DM2, sendo que aqueles relacionados à diabetes são os mais ressaltados e estudados. Grande parte dos indivíduos com DM2 desenvolvem síndrome metabólica, o que também contribui no desenvolvimento da DM2. Também, a alimentação, a realização de atividades físicas, a genética, a microbiota intestinal, entre outros, são fatores que influenciam no desenvolvimento da DM2. A metformina é o medicamento mais utilizado no tratamento da DM2, mas seu uso causa efeitos colaterais, sendo que 5% dos indivíduos não conseguem utilizá-lo devido a esses efeitos. Ainda, muitos dos medicamentos utilizados no tratamento da DM2 acabam por estimular o ganho de peso. Quando não é devidamente tratada, a diabetes pode gerar complicações como a redução da qualidade de vida e até a hospitalização, podendo progredir para a morte precoce. É notável que diversos fatores influenciam a incidência da diabetes, sendo que há uma dificuldade de confiabilidade dos fatores envolvidos, tanto pela falta de padronização das análises (ex.: ingestão alimentar, variabilidade pela etnia, pelo sexo, idade) quanto por possíveis erros de avaliação e classificação da DM2. Um outro fator que também pode influenciar na confiabilidade dos estudos é em relação à duração dos mesmos. Portanto, é sugerido que sejam construídas padronizações para tais análises, para que tais estudos apresentem uma maior confiabilidade e replicabilidade.

Palavras-chave: Obesidade. Hiperinsulinemia. Hiperglicemia. Resistência à insulina.

1 INTRODUÇÃO

A *International Diabetes Federation* (IDF) publica, a cada dois anos, o Atlas Internacional da Diabetes, sendo que o arquivo publicado em 2019 prevê que, a partir de 2017, cerca de 425 milhões de pessoas na faixa etária de 20 a 79 anos terão diabetes, atingindo o número de 629 milhões de casos até 2045 (INTERNATION DIABETES FEDERATION, 2019). Sabe-se que a diabetes tipo 2 é responsável pela maior porcentagem dos casos (90%) (CHEN *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2016).

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica (CHEN *et al.*, 2019; YUAN; LARSSON, 2020), tendo como característica a hiperglicemia resultante da redução na secreção de insulina (DEVI; LAXMI, 2020; SANZ-NOGUÉS *et al.*, 2020), a resposta ineficiente e progressiva das células pancreáticas, a resistência à insulina ou a redução na regulação da glicose. Ainda, a obesidade aumenta o risco de desenvolver a doença, o que é um fator preocupante tendo em vista que cerca de 1,1 bilhão de pessoas apresentam sobrepeso e 312 milhões são obesas (BEGO *et al.*, 2019).

A DM2 é uma doença progressiva e deve-se atentar para como o modo de classificação está sendo realizado (ex.: indivíduos com HbA1c (hemoglobina glicada) acima do estipulado são tratados enquanto os que ainda estão abaixo do valor não são tratados) (HACKETT *et al.*, 2020).

Grande parte dos indivíduos com DM2 desenvolvem síndrome metabólica, (caracterizada pelo aumento do tecido adiposo branco e resistência à insulina) o que também contribui no desenvolvimento da diabetes tipo 2 (TENORIO-JIMÉNEZ *et al.*, 2020). O aumento da insulina no início da DM2 é uma defesa em resposta à glicose e à HbA1c elevadas (BEGO *et al.*, 2019). A HbA1c é usada no monitoramento da diabetes (pela medição da glicose no plasma), sendo que valores de HbA1c > 6,5% são indicativos de DM2 (DEVI; LAXMI, 2020).

Quando não é devidamente tratada, a diabetes pode gerar complicações como a redução da qualidade de vida e até a hospitalização, podendo progredir para a morte precoce. Acredita-se que a osteopatia possa ser uma complicação a longo prazo, da diabetes, pois alteram o metabolismo ósseo e diminuem a cicatrização (SANZ-NOGUÉS *et al.*, 2020).

Os diabéticos apresentam uma maior mortalidade relacionada às doenças cardiovasculares (YUAN; LARSSON, 2020), também amplifica fatores de risco (ex.: tabagismo e hipertensão). Um diabético sem histórico de doença cardíaca apresenta a mesma susceptibilidade às doenças cardíacas do que sujeitos sem diabetes que já sofreram infarto do miocárdio (MOORADIAN, 2009). Há diferenças na resposta a essa complicação óssea pelo tipo de diabetes, sendo que a DM2 é associada a um aumento na densidade óssea, o que aumenta o risco de quedas e fraturas. No entanto, os mecanismos que envolvem essa complicação, inclusive o que explicaria essas diferenças em virtude do diferente tipo de diabetes, ainda não estão claros (SANZ-NOGUÉS *et al.*, 2020).

1.1 DIABETES E GENÉTICA

Os sujeitos propensos a desenvolver a DM2 apresentam um conjunto de genes que tornam os tecidos resistentes à insulina (DEFRONZO, 2009). Sabe-se que há, aproximadamente, 15 genes responsáveis pelo aumento nos depósitos viscerais, o que pode contribuir no desenvolvimento de síndrome metabólica e DM2. O principal gene que é associado à obesidade, à maior probabilidade de desenvolver a DM2 e ao câncer é a dioxigenase dependente de alfa-cetoglutarato (FTO), pois ela está associada à vários marcadores da obesidade, ex.: Índice de Massa Corporal (IMC), glicose, insulina e resistência à insulina. Acredita-se que a FTO desempenhe um papel na reparação ou modificação dos ácidos nucleicos (BEGO *et al.*, 2019).

Ainda, foi observado uma ligação entre um polimorfismo do gene FTO e os marcadores de resistência à insulina, à obesidade e ao aumento de marcadores inflamatórios em indivíduos com DM2. Portanto, é sugerido o aumento da atividade física para os grupos geneticamente sob risco (BEGO *et al.*, 2019).

Acredita-se que o polimorfismo no FTO possua relações com marcadores da obesidade e da DM2, no entanto, há diferenças étnicas que não reproduzem esses resultados. Ainda, não se sabe quais os mecanismos individuais em relação à predisposição à obesidade; sendo necessário maiores estudos acerca das variantes genéticas relacionadas à obesidade e seu papel na DM2 (BEGO *et al.*, 2019).

Ainda, a predisposição genética para valores elevados de ácido linolênico e linolênico- ω , ácido palmitoleico e ácido oleico, e baixos para o ácido

eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido araquênico e ácido esteárico são indicativos de expressão da DM2 e menor glicemia quando em jejum. No entanto, esses dados devem ser lidos cuidadosamente, pois estão passíveis de erros (YUAN; LARSSON, 2020).

1.2 BIOQUÍMICA DA DIABETES

A insulina age em conjunto ao glucagon, adrenalina e cortisol no controle da glicose. Alguns dos locais de atuação são o fígado, o músculo e o tecido adiposo. (NELSON; COX, 2014, p. 951 a 953). Vale ressaltar que todo o processo de sinalização da insulina é reversível. Em relação à sinalização, a própria insulina atua como o mais importante regulador, já que seu receptor sofre internalização (sendo induzida por ligantes) e reciclagem (voltando à superfície celular) ou degradação lisossômica.

Após uma refeição rica em carboidratos, há aumento na concentração de glicose sanguínea que fará com que o transportador de glicose, GLUT2, das células β -pancreáticas, transportem esta glicose para o interior das mesmas. Esse transporte leva a um aumento na concentração de ATP intracelular que leva ao fechamento dos canais de potássio, dependentes de ATP, levando à despolarização da membrana plasmática e abertura dos canais de cálcio. O aumento na concentração de cálcio no interior das células β -pancreáticas leva ao estímulo da síntese e secreção da insulina para o sangue. O aumento da concentração de glicose é o principal fator de sinalização de insulina, mas, além deste, alguns aminoácidos (leucina, isoleucina, valina, fenilalanina e arginina) e o hormônio colescitoquinina, também sinalizam este processo, e a adrenalina inibe. Uma vez no sangue, a insulina se ligará aos seus receptores para controlar a glicemia.

Em tecido muscular e adiposo, há um outro transportador de glicose, no caso o GLUT4 que responde à sinalização da insulina. Este transportador está localizado no citosol das células em vesículas, de modo que ele será direcionado para membrana plasmática via sinalização da insulina. Ao ser direcionado para a membrana plasmática, o GLUT4 aumentará o transporte de glicose para dentro das células, reduzindo a concentração da mesma no sangue, o que levará por consequência a uma redução na liberação da insulina (dependente de uma maior

concentração de glicose no sangue) e assim controlando a glicemia. Quando a sinalização da insulina reduz, o GLUT4 é internalizado. Outros fatores como o aumento na concentração de cálcio sarcoplasmático e reduz na concentração de ATP, ambos em células musculares, também sinalizam o direcionamento das vesículas com o GLUT4 para a membrana plasmática.

A glicose internalizada pode ser empregada para fornecimento direto de energia, na forma de ATP ou ainda, ser convertida em glicogênio e triacilglicerol (TAG), que será armazenado. Dentro das células do fígado e músculo, a glicose é convertida em glicose-6-fosfato e então é utilizada para formar o glicogênio, pela ativação da glicogênio-sintase e inativação da glicogênio-fosforilase mediadas pela insulina. Ainda no fígado, pela glicólise a glicose-6-fosfato é oxidada em piruvato e o piruvato em acetil-CoA. O excesso de acetil-CoA é usado na síntese de ácidos graxos, sendo destinados ao tecido adiposo, como TAG de lipoproteínas plasmáticas. Portanto, a insulina ainda contribui para o armazenamento do excesso de gordura (NELSON; COX, 2014, p. 951 a 953).

A diabetes tem sido ligada ao íon fosfato (PO_4^{3-}), já que uma elevada infusão de insulina causa a diminuição da concentração plasmática de fosfato. Ainda, a formação da insulina também está ligada aos íons Ca, K e Mg (a hipomagnesemia está ligada à diabetes tipo 1 e 2); a diabetes tipo 1 é associada à deficiência de Fe metabólico, enquanto o tipo 2 é associado ao excesso de Fe (ROBERTSON, 2017).

Ainda, adultos saudáveis expressam acidose metabólica a depender a dieta, podendo se agravar com o aumento da idade. Essa condição pode interferir no controle dos íons de Fe. Acredita-se que o ácido amino adípico participe no desenvolvimento da diabetes, sendo pelo desvio de aminoácidos na formação da insulina. A redução do Fe metabólico faz com que ocorra um excesso de hidroxilamina ou amônia (ROBERTSON, 2017).

1.3 DIABETES E ÁCIDO ÚRICO

O ácido úrico é o principal produto metabólico das purinas e valores elevados são associados às doenças vasculares, sendo que há uma relação inversa entre o ácido úrico e a HbA1c na diabetes, onde há um aumento do ácido úrico (DEVI; LAXMI, 2020).

1.4 DIABETES E TESTOSTERONA

70% dos homens com DM2 apresentam baixos valores de testosterona total, assim como sintomas sexuais (ex.: disfunção erétil). A reposição hormonal com testosterona tem sido utilizada como tratamento, sendo eficaz na melhora do IMC e da medida da circunferência da cintura, no entanto não se sabe se essa terapia hormonal expressa algum efeito positivo sobre a função erétil (HACKETT *et al.*, 2020).

Essa terapia auxilia na perda de peso com uma melhora no controle glicêmico não somente em diabéticos com DM2, mas também em pré-diabéticos. Esses resultados foram observados pela significativa diminuição da HbA1c, da circunferência da cintura e da perda de peso. Ainda, a terapia também contribui para a redução da resistência à insulina e melhora a massa muscular (HACKETT *et al.*, 2020).

A obesidade é um fator chave em relação à síndrome metabólica e a terapia de reposição hormonal com testosterona demonstrou ter relação no aumento da massa magra e na diminuição da gordura visceral. Também, essa terapia mostrou melhorar o humor, a vitalidade e a função física, ou seja, melhorando os fatores que contribuem para a fragilidade em homens (HACKETT *et al.*, 2020).

Também houve melhora nos marcadores inflamatórios, que foram reduzidos ou não sofreram variações. Viu-se que uma dieta controlada e a mudança no estilo de vida são intervenções que podem melhorar a resposta à terapia de reposição hormonal com a testosterona (HACKETT *et al.*, 2020).

Ainda, em comparação à sujeitos diabéticos obesos que fizeram o uso de placebo em conjunto à dieta e exercícios físicos intensos, o grupo que utilizou a terapia hormonal de testosterona mostrou uma perda praticamente exclusiva de gordura corporal e aumento das atividades físicas; enquanto o grupo placebo demonstrou uma perda da gordura corporal e da massa muscular (HACKETT *et al.*, 2020).

A longo prazo, essa terapia hormonal mostrou que, quando ela é continuada, os sujeitos diabéticos utilizaram menos medicamentos para controlar a diabetes, sendo um importante fator positivo para esta terapia; também melhorou a resistência à insulina e o controle da glicemia. Também, foi observado que ela não

apresentou efeitos adversos significativos (HACKETT *et al.*, 2020). Também é sugerido que em sujeitos com DM2 a testosterona e a função erétil sejam medidas e, se a testosterona se mostrar baixa, devem ser notificados de que estão sob maior risco de apresentar doenças cardiovasculares (HACKETT *et al.*, 2020).

1.5 DIABETES E GESTAÇÃO

A diabetes gestacional é a intolerância à glicose que surge na gravidez que, após o parto, retorna ao normal. Deve ser realizada uma medição da glicose, seis semanas após o parto, pois essas mulheres apresentam uma propensão a desenvolver a DM2. No entanto, não um padrão que determine por quanto tempo o acompanhamento deve ser realizado (BELLAMY *et al.*, 2009).

O primeiro e o segundo trimestre da gravidez requerem uma forte resposta inflamatória, já que há o rompimento do revestimento epitelial e a reposição dos tecidos do endotélio e músculo liso vascular (para irrigação da placenta). Esses acontecimentos criam um ambiente de morte celular, invasão e reparo celular, sendo caracterizado por elevados níveis de T auxiliar 1 pró-inflamatório e citocinas (KAPUR; MCINTYRE; HOD, 2019).

Em quase todo o 2º e 3º trimestre, a placenta, o feto e a mãe se encontram em uma relação simbiótica com imunidade tolerada, sendo que essa relação é o que permite o desenvolvimento e crescimento do feto. Ao final do 3º trimestre e do parto, as respostas pró-inflamatórias apresentam consequências metabólicas, como a resistência à insulina (KAPUR; MCINTYRE; HOD, 2019).

As alterações no tecido adiposo em conjunto com os mediadores inflamatórios que haviam sido produzidos (e.g. TNF- α e citocinas), o lactogen placentário humano (hPL), a progesterona, o cortisol, o hormônio de crescimento placentário, a prolactina e alguns outros hormônios são alguns dos fatores que atuam no aumento da resistência à insulina. Ainda, durante a gestação, o hormônio leptina, derivado de adipócitos, aumenta enquanto os de adiponectina diminui (KAPUR; MCINTYRE; HOD, 2019).

Em gestações normoglicêmicas, o nível de insulina no sangue, assim como a capacidade de secreção da insulina pelas células β -pancreáticas, aumentam no decorrer da gestação. Ainda, há um aumento da prolactina e hPL, aumentando as

células β -pancreáticas (em número e em tamanho), aumentando a secreção de insulina. Em gestantes com diabetes tipo 2 ocorre uma hiperglicemia acentuada, gerada pela resistência à insulina aumentada (a resistência preexistente em conjunto com a induzida pela gravidez) e pelos danos às células β -pancreáticas (KAPUR; MCINTYRE; HOD, 2019).

Portanto, a diabetes gestacional pode ser interpretada como um identificador de que a mulher poderá desenvolver DM2, já que essas gestantes apresentam 7 vezes mais chances de desenvolver a diabetes do que aquelas que tiveram uma gestação normoglicêmica. Ainda, o diagnóstico prematuro pode contribuir na redução de doenças renais e cardiovasculares (BELLAMY *et al.*, 2009).

1.6 EXERCÍCIO FÍSICO E DIABETES

A inflamação sistêmica, uma das consequências da obesidade, pode induzir à diabetes tipo 2, pois causa resistência à insulina e desequilíbrio energético (CHEN *et al.*, 2019). Ainda, parte do aumento da glicose é convertido em frutose, o que auxilia no aumento da produção de lipídios, causando obesidade que pode estar associada à diabetes 1 e 2 (ROBERTSON, 2017).

No fígado há uma superprodução de glicose no estado basal e no músculo há o comprometimento da captação da glicose após uma refeição (hiperglicemia). A diabetes tipo 2 está fortemente relacionada ao sobrepeso (DEFRONZO, 2009) ou obesidade, sendo que o aumento de casos de diabetes está relacionado ao aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) e o excesso de peso dificulta o controle glicêmico (CHEN *et al.*, 2019). Esses fatores, aliados à genética, causam estresse nas células pancreáticas para que aumentem a secreção de insulina. Isso, a longo prazo, faz com que os níveis de glicose pós-prandial (após uma refeição) e em jejum no plasma se elevem. Então, essa hiperglicemia, aliada ao controle metabólico ineficiente, aumentam a resistência à insulina, já que essas células respondem o aumento de glicose com o aumento de insulina, pois elas procuram manter a glicemia normalizada (DEFRONZO, 2009).

O exercício físico pode reduzir a HbA1c sanguínea em 0,7% em indivíduos com DM2, ou resistentes à insulina ou intolerantes à glicose, além de diminuir a massa adiposa e marcadores inflamatórios. As atividades físicas são, portanto,

recomendadas para indivíduos com DM2 (HANSEN; STRIJCKER; CALDERS, 2016).

Ainda, o exercício repetido em jejum apresenta melhores resultados em relação à DM2, como melhora no controle da glicemia e da sensibilidade à insulina. Não há risco de ocorrer a hipoglicemia na primeira hora durante a realização dos exercícios, pois a glicose sanguínea permanece constante (o controle é feito através de alterações hormonais). No entanto, o tipo, a intensidade e a frequência dos exercícios devem ser observadas (HANSEN; STRIJCKER; CALDERS, 2016).

Os medicamentos utilizados para o tratamento de DM2 podem estimular o ganho de peso, podendo também interferir em fatores como o IMC, afetando a massa magra (ex.: no aumento da força muscular, na redução da fragilidade e na aptidão física). A fragilidade remete ao estado de saúde, mais vulnerável com o aumento da idade e tem relação direta com a internação hospitalar e a mortalidade (HACKETT *et al.*, 2020).

1.7 DIABETES E ALIMENTAÇÃO

Os macros nutrientes também podem afetar a glicose ou a insulina na corrente sanguínea. Sendo que a composição nutricional das refeições e a realização de exercícios físicos (também sob influência da intensidade, se está sendo realizado pré ou pós a alimentação e o tipo de exercício) são fatores que interferem no controle glicêmico (HANSEN; STRIJCKER; CALDERS, 2016).

É sugerido que, em uma dieta vegetariana tanto em humanos com diabetes tipo 2, obesos ou saudáveis, há redução de um marcador de longo prazo para os níveis de glicose (HbA1C), nos níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade (LPL) e de alta densidade (HDL), assim como no colesterol total. No entanto, é possível que esses resultados possam ter sofrido interferência pela menor ingestão calórica derivada deste tipo de dieta (MEDAWAR *et al.*, 2019).

A dieta vegetariana inclui não apenas uma alta ingestão de leguminosas e vegetais, mas também de grãos e frutas, o que pode prevenir doenças crônicas, como a obesidade e a diabetes tipo 2 (MEDAWAR *et al.*, 2019). As frutas e vegetais contém elementos protetores (ex.: fibras, antioxidantes, compostos fenólicos, vitaminas) que podem contribuir na redução dessas doenças (WANG *et al.*, 2016).

A substituição da gordura saturada é sugerida, pois pode aumentar os valores de triglicerídeos e reduzir os valores de HDL e LDL (no entanto, se a substituição for por gordura monoinsaturada ou poli-insaturada esse efeito não é tão significativo). Uma alimentação rica em gordura (com ácidos graxos trans ou hidrogênicos) aumenta os valores de LDL, HDL e ApoA-1, podendo interferir ou não nestes dois últimos (MOORADIAN, 2009).

Portanto, acredita-se que a ingestão de ácidos graxos monoinsaturados contribua para a DM2. No entanto esse fator é de difícil confirmação, pois pode ter ocorrido erros de medição de ingestão na dieta, por nutrientes residuais relacionados e também por haver poucos estudos relacionando de ácidos graxos à DM2 (YUAN; LARSSON, 2020).

Proteínas, como a soja, apresentam um efeito de aumento no HDL e redução de triglicerídeos. Porém, deve-se levar em conta que esses resultados podem ser devido ao aumento de ingestão proteica e/ou do uso de suplementação nutricional (o que pode afetar o metabolismo do HDL e triglicerídeos) (MOORADIAN, 2009).

No entanto, apesar de ser clara que a restrição calórica e a perda de peso sejam necessárias para sujeitos diabéticos obesos, ainda não há uma padronização de composição alimentar ideal, já que a resposta lipídica plasmática às dietas sofre variação dos fatores genéticos e fenótipo do sujeito. Portanto, é recomendado que as dietas alimentares sejam individualizadas (MOORADIAN, 2009).

1.8 DIABETES E MICROBIOTA

A microbiota intestinal (bactérias que residem no trato gastrointestinal) (HOUGHTON *et al.*, 2018) tem plasticidade, ou seja, ela está sujeita ao estilo de vida do organismo humano. É possível que intervenções sejam feitas visando o controle de peso, como através do uso de probiótico ou simbióticos (a junção de probióticos com prebióticos). Probióticos e prebióticos são substâncias benéficas à saúde, sendo considerados compostos nutricionais que modificam a microbiota intestinal (CHEN *et al.*, 2019).

Sabe-se que o microbioma de sujeitos com diabetes tipo 2 difere daqueles que não possuem a doença. Ainda, uma microbiota alterada pode levar à endotoxemia metabólica (liberando LPS, o que estimula o processo inflamatório e a resistência à insulina) (DAVIES *et al.*, 2019).

A diabetes tipo 2 interfere na microbiota intestinal, no entanto não está claro se essa interferência é causal ou se é uma consequência. Nesses indivíduos há a diminuição nas espécies produtoras de butirato e aumento de patógenos oportunistas. A microbiota interage com várias vias, incluindo a resposta imune, a modulação do sistema endócrino e atividades do sistema nervoso, ou seja, à predisposição às doenças metabólicas (RINNINELLA *et al.*, 2019).

1.9 DIABETES E DISLIPIDEMIA

Sabe-se que os níveis de colesterol LDL em indivíduos com diabetes não diferem de modo significativo de não diabéticos, mas, em diabéticos, os níveis de colesterol HDL são mais reduzidos e os níveis plasmáticos de triglicerídeos são mais elevados (MOORADIAN, 2009).

Acredita-se que a resistência à insulina contribua no desenvolvimento da dislipidemia. Também, que a liberação aumentada de ácidos graxos livres, o maior fluxo de ácidos graxos livres no fígado, nas devidas condições, estimule a secreção da apolipoproteína B e do colesterol VLDL. Essa secreção aumentada de VLDL contribui no acúmulo de gordura (MOORADIAN, 2009).

Ainda, o aumento de VLDL e dos níveis plasmáticos de triglicerídeos diminuem o colesterol HDL, aumentando o LDL. Em sujeitos com resistência à insulina, há a incapacidade da regulação positiva da apolipoproteína A1 (ApoA-1), o que contribui para diminuir os níveis do HDL. O TNF é um mediador comum entre a resistência à insulina e a baixa de HDL (MOORADIAN, 2009).

É sugerido que a proteína de transferência de fosfolípidos atue na evolução da diabetes e da obesidade, podendo ser utilizada como um alvo terapêutico. Alguns testes lipídicos que podem ser realizados, para caracterização da síndrome e identificação de um possível risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, são a medição plasmática de ApoB-100/26 ou ApoB-100: ApoA-1 (MOORADIAN, 2009).

Em diabéticos, os baixos níveis de HDL e níveis aumentados de triglicerídeos podem auxiliar no aumento ao risco de doenças cardiovasculares (sujeitos com elevados valores de triglicerídeos podem desenvolver dislipidemias associadas). Também em diabéticos ou em sujeitos resistentes à insulina, a hipertrigliceridemia,

aliada ao aumento do LDL e baixos de HDL, são fatores que contribuem na aterosclerose (MOORADIAN, 2009).

Um moderado consumo de álcool (de 15 a 30 g dentro de um período de 24 horas) pode contribuir para diminuir os riscos de doenças cardiovasculares, devido ao perfil lipídico do plasma melhorado, devido ao aumento na concentração de HDL. Pequenas ou grandes quantidades de álcool não apresentam efeito significativo nas concentrações de insulina ou na sensibilidade a ela, de glicose, nos níveis de HDL e triglicerídeos. Apenas em indivíduos que sejam susceptíveis, quando consumido em excesso, o álcool aumentará a hiperglicemia e a hipertrigliceridemia (MOORADIAN, 2009).

1.10 DIABETES E CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica contribui na prevenção e remissão da diabetes tipo 2 em sujeitos obesos (GUO *et al.*, 2018), assim como o controle da ingestão calórica. Acredita-se que o sucesso desse tipo de cirurgia, em comparação às dietas, se dê devido às alterações na microbiota intestinal que ocorre pela cirurgia. Alguns estudos (DAMMS-MACHADO *et al.*, 2015; GRAESSLER *et al.*, 2013; KONG *et al.*, 2013; SURGERY *et al.*, 2010; TREMAROLI *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2008) buscaram verificar as alterações que ocorreram na microbiota intestinal após a cirurgia bariátrica (DAVIES *et al.*, 2019).

Uma das cirurgias bariátricas é a circulação gástrica em Y de Roux, RYGB (que consiste em contornar a maior parte do estômago e 50 cm do duodeno) e a gastrectomia vertical (que é a remoção de 80% do estômago, grampeando ao longo da maior curvatura) esses dois tipos de cirurgia já atingiram de 70-85% de remissão de sujeitos com diabetes tipo 2. No entanto, o mecanismo responsável por esses efeitos ainda não é completamente conhecido (DAVIES *et al.*, 2019).

1.11 TRATAMENTOS PARA A DIABETES

A metformina é o medicamento mais utilizado no tratamento da DM2, mas seu uso causa efeitos colaterais (cerca de 20-30% dos indivíduos desenvolvem complicações gastrointestinais), sendo que 5% não conseguem utilizá-lo devido

esses efeitos (DUJIC *et al.*, 2016). Ainda, muitos dos medicamentos utilizados no tratamento da DM2 acabam por estimular o ganho de peso (HACKETT *et al.*, 2020).

Em sujeitos com diabetes tipo 2, resistentes à insulina, nota-se a perda de cerca de 80% da função das células β . Ainda, fatores como as células adiposas, o rim (por aumentar a reabsorção de glicose), o cérebro (pela resistência à insulina), músculo e outros, também contribuem para o desenvolvimento da diabetes tipo 2. Portanto, esses fatores fazem com que o tratamento a ser ministrado englobe diferentes meios visando esses múltiplos complicadores (DEFRONZO, 2009).

A genética, o meio ambiente, a obesidade e um mau estilo de vida são alguns dos principais fatores que auxiliam no desenvolvimento da diabetes tipo 2, sendo que 80% dos sujeitos estão acima do peso. Então, o sobrepeso e a obesidade são fatores altamente influenciadores para a diabetes tipo 2. O peso pode ser controlado através de exercícios físicos, por medicação, por dieta, ou, em casos excepcionais, pela cirurgia. No entanto, apenas mudar o estilo de vida não é totalmente eficaz para atingir o peso adequado, portanto, terapias anti-inflamatórias podem ser benéficas no controle (CHEN *et al.*, 2019).

O consumo de frutas, especialmente daquelas ricas em fibras, contribui para reduzir o risco de DM2 (o consumo é inversamente relacionado ao risco de DM2, ou seja, quanto maior o consumo menor o risco de desenvolver a doença), assim como o consumo de vegetais verdes folhosos, amarelos ou crucíferos (WANG *et al.*, 2016).

Sabe-se que o uso de antibióticos pode auxiliar na melhora do nível de lipídio na corrente sanguínea de sujeitos diabéticos, diminuindo o peso corporal e a circunferência da cintura, ainda que sem apresentar resultados significativos na gordura corporal e no IMC (CHEN *et al.*, 2019).

Uma terapia que tem sido relacionada à melhora da dislipidemia, do peso e do IMC, dos níveis de insulina, dos marcadores inflamatórios, entre outros, em indivíduos com DM2, é a reposição de testosterona. Também, a terapia hormonal com testosterona pode ser utilizada para melhorar a função erétil, inclusive a libido e o desempenho sexual.

Também, viu-se que sujeitos com pré-diabetes podem ser considerados quase, ou totalmente resistentes à insulina, com perda de 80% da função das células β , portanto, a intervenção médica deve ser realizada nesse momento,

visando os mecanismos que promovem as falhas nessas células (DEFRONZO, 2009).

Ainda, muitos diabéticos não conhecem as possíveis complicações que podem ocorrer devido a diabetes, o que pode contribuir para que os mesmos não sigam as precauções sugeridas (SANZ-NOGUÉS *et al.*, 2020).

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notável que diversos fatores influenciam a incidência da diabetes, sendo que a obesidade é um dos fatores mais importantes, assim como a alimentação, já que também pode contribuir para a obesidade. Ainda, o tipo de nutrientes ingeridos também pode contribuir para o desenvolvimento da doença.

O quadro 1 traz, de forma resumida, os fatores que contribuem para o desenvolvimento da DM2 e seus efeitos (positivo para o desenvolvimento da DM2 ou negativo para quando auxilia no controle da DM2).

Quadro 1- Fatores que contribuem para o desenvolvimento da DM2 e seus efeitos.

Fatores de influência	Efeitos
Genética	Positivo: FTO e outros possíveis 15 genes
Obesidade	Positivo: aumenta a resistência à insulina, entre outros
Síndrome Metabólica	Positivo: muitas vezes ligada à obesidade
Cirurgia bariátrica	Negativo: auxilia na perda de peso e altera a microbiota intestinal
Dislipidemia	Positivo: ligada à obesidade e possivelmente à síndrome metabólica
Ácido úrico	Positivo: também associado às doenças vasculares
Testosterona	Negativo: auxilia na perda de peso e na melhora do IMC
Gestação	Positivo: É um indicador da possibilidade da mãe desenvolver DM2 futuramente
Exercício físico	Negativo: auxilia no controle do peso, do IMC, no controle glicêmico e diminui os marcadores inflamatórios
Alimentação	Se for realizada uma dieta controlada, individual para cada sujeito, é negativa ao desenvolvimento da DM2
Microbiota	Quando é variada e rica é um efeito negativo ao desenvolvimento da DM2

Fonte: autoria própria.

A genética também desempenha um papel importante no desenvolvimento da DM2. No entanto, esse tópico ainda é um assunto que necessita de uma melhor elucidação, pois os trabalhos realizados sugeriram, fortemente, a possibilidade de erro nas análises por se tratar de condições sob diversas variabilidades (ex.: o próprio organismo do indivíduo, a alimentação).

Muitos estudos mencionam a dificuldade de confiabilidade dos dados obtidos, tanto pela falta de padronização das análises (ex.: ingestão alimentar, variabilidade pela etnia, pelo sexo, idade) quanto por possíveis erros de avaliação e classificação da DM2.

Um outro fator que também pode influenciar na confiabilidade dos estudos é em relação à duração dos mesmos. Portanto, é sugerido que sejam construídas padronizações para tais análises, para que tais estudos apresentem uma maior confiabilidade e replicabilidade.

REFERÊNCIAS:

BEGO, T. *et al.* ASSOCIATION OF FTO GENE VARIANT (RS8050136) WITH TYPE 2 DIABETES AND MARKERS OF OBESITY, GLYCAEMIC CONTROL AND INFLAMMATION. **J Med Biochem**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 153–163, 2019.

BELLAMY, L. *et al.* Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 373, n. 9677, p. 1773–1779, 2009.

CHEN, Y. *et al.* Does synbiotic supplementation affect body weight, body mass index, and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with type 2 diabetes? Protocol for a systematic review and meta-analysis. **Medicine**, [s. l.], v. 98, n. 49, p. 5, dez. 2019.

DAMMS-MACHADO, A. *et al.* Effects of Surgical and Dietary Weight Loss Therapy for Obesity on Gut Microbiota Composition and Nutrient Absorption. **BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL**, [s. l.], v. 2015, p. 12, 2015.

DAVIES, N. K. *et al.* Altered gut microbiome after bariatric surgery and its association with metabolic benefits: A systematic review. **Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 656–665, abr. 2019.

DEFRONZO, R. A. From the Triumvirate to the Ominous Octet : A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. **DIABETES**, [s. l.], v. 58, p. 773–795, 2009.

DEVI, I. V.; LAXMI, P. Correlation of serum uric acid with glycated hemoglobin and fasting blood sugar among type2 diabetes mellitus. **Indian Journal of Applied Research**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 67–68, 2020.

DUJIC, T. *et al.* Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. **Diabetic Medicina**, [s. l.], v. 33, p. 511–514, 2016.

GRAESSLER, J. *et al.* Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes : correlation with inflammatory and metabolic parameters. **The Pharmacogenomics Journal**, [s. l.], v. 13, n. August 2012, p. 514–522, 2013.

GUO, Y. *et al.* Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery. **European journal of endocrinology**, [s. l.], v. 178, n. 1, p. 43–56, jan. 2018.

HACKETT, G. *et al.* Long-Term Testosterone Therapy in Type 2 Diabetes Is Associated with Decreasing Waist Circumference and Improving Erectile Function. **The World Journal of Men's Health**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 68–77, 2020.

HANSEN, D.; STRIJCKER, D. DE; CALDERS, P. Impact of Endurance Exercise Training in the Fasted State on Muscle Biochemistry and Metabolism in Healthy Subjects: Can These Effects be of Particular Clinical Benefit to Type 2 Diabetes Mellitus and Insulin-Resistant Patients? **Sports Medicine**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 415–428, 2016.

HOUGHTON, D. *et al.* Systematic review assessing the effectiveness of dietary intervention on gut microbiota in adults with type 2 diabetes. **Diabetologia**, [s. l.], v. 61, n. 8, p. 1700–1711, ago. 2018.

INTERNATION DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas Ninth**. 9. ed. [s.l.] Internation Diabetes Federation, 2019.

KAPUR, A.; MCINTYRE, H. D.; HOD, M. Type 2 Diabetes in Pregnancy. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 511–531, 2019.

KONG, L. *et al.* Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes 1 – 4. **American Society of Nutrition**, [s. l.], v. 98, n. 6, p. 16–24, 2013.

MEDAWAR, E. *et al.* The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. **Translational psychiatry**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 226, set. 2019.

MOORADIAN, A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 150–159, 2009.

NEFF, K.; ROUX, C. W. LE. Bariatric surgery: the challenges with candidate selection, individualizing treatment and clinical outcomes. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 8, 2013.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. São

Paulo: ARTMED EDITORA LTDA, 2014.

RINNINELLA, E. *et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**, [s. l.], v. 7, n. 14, p. 22, 2019.

ROBERTSON, D. S. The Biochemistry of Serum Sugars. **Journal of Nutrition and Diabetes Research**, [s. l.], v. 1, n. 1*, p. 1–6, 2017.

SANZ-NOGUÉS, C. *et al.* Knowledge, Perceptions and Concerns of Diabetes-Associated Complications among Individuals Living with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. **Healthcare**, [s. l.], v. 8, n. 25, p. 1–12, 2020.

FURET, J. P. *et al.* Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: Links with metabolic and low-grade inflammation markers. **Diabetes**, [s. l.], v. 59, n. December, p. 3049–3057, 2010.

TENORIO-JIMÉNEZ, C. *et al.* Effects of Probiotics on Metabolic Syndrome: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 1, jan. 2020.

TREMAROLI, V. *et al.* Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation Clinical & Translational Report Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term C. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 22, p. 228–238, 2015.

WANG, P. *et al.* Higher intake of fruits, vegetables or their fiber reduces the risk of type 2 diabetes : A meta-analysis. **Journal of Diabetes Investigation**, [s. l.], v. 7, p. 56–69, 2016.

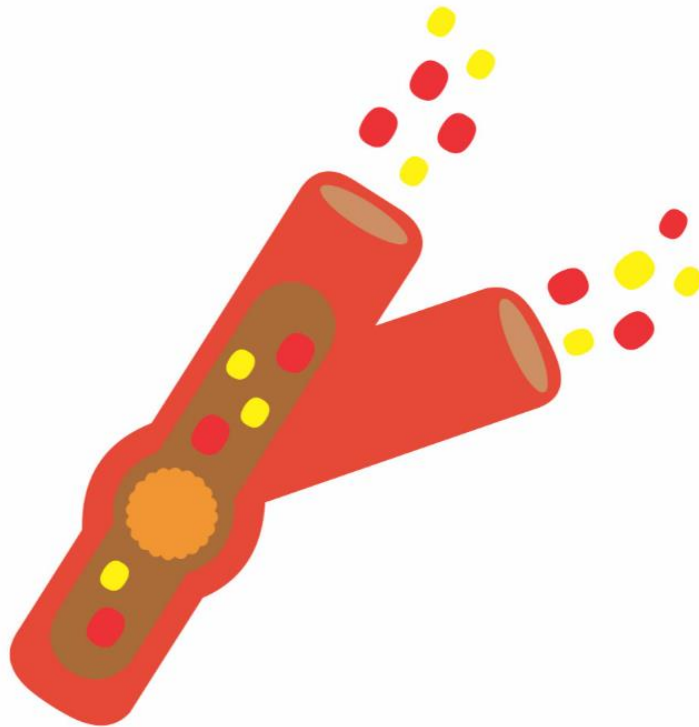
YUAN, S.; LARSSON, S. C. Association of genetic variants related to plasma fatty acids with type 2 diabetes mellitus and glycaemic traits: a Mendelian randomisation study. **Diabetologia**, [s. l.], v. 63, n. 1, p. 116–123, 2020.

ZHANG, H. *et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. **PNAS**, [s. l.], v. 106, n. 7, p. 2365–2370, 2008.

CAPÍTULO III

DISLIPIDEMIAS: CARACTERIZAÇÃO E SUA DESCRIÇÃO DENTRO DE PROCESSOS BIOLÓGICOS

Autores: Patrícia Araújo Rodrigues & Eduardo de Figueiredo Peloso



RESUMO

As dislipidemias se caracterizam por ser um quadro clínico, que é capaz de envolver concentrações anormais de lipídeos ou ainda lipoproteínas em níveis plasmáticos. Elas podem ter origem genética, ocorrer em virtude de alterações ambientais ou em último caso, ser a associação dos fatores mencionados. Ao longo dos anos ficou evidenciado que as dislipidemias podem influir de maneira positiva na hipertensão arterial sistêmica e a doença arterial coronariana. Essas doenças ocorrem em virtude da formação das placas lipídicas e seu depósito nas paredes arteriais, ocasionando uma obstrução parcial ou total desta. Destaca-se, portanto, que a dislipidemia é um processo contínuo, que pode influenciar de maneira negativa a vida do indivíduo, que possui essa alteração metabólica.

Palavras chaves: Dislipidemias. Lipídeos. Doença cardiovascular. Fisiopatologia

1 INTRODUÇÃO

Para a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017), as dislipidemias são alterações correlacionadas às alterações dos níveis lipídicos. Alterações essas que quando se correlacionam ao perfil lipídico incluem alta no colesterol total, alta de triglicérides, baixo nível de lipoproteína de alta densidade (HDL) e níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL).

A alteração dislipidêmica pode alterar de forma negativa a complacência neuronal, atuando de forma positiva em quadros como a doença de Alzheimer (DONG, *et al.* 2017).

De acordo com o tipo de alteração dos níveis séricos de lipídeos, a dislipidemia é classificada como: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-C baixo.

2 LIPOPROTEÍNAS: ESTRUTURA E FUNÇÃO

Dentro dos processos fisiológicos e bioquímicos do organismo humano, as lipoproteínas são responsáveis pela solubilização e o transporte de lipídeos. É importante destacar que essas substâncias são em sua grande maioria hidrofóbicas, quando se encontram em meio plasmático aquoso. Adicionalmente, as lipoproteínas são constituídas basicamente por lipídeos e proteínas denominadas Apolipoproteínas (APO).

As lipoproteínas foram descritas há 30 anos, sendo caracterizadas como uma partícula esférica de 250 Å de diâmetro com densidade de 1,058 a 1,180g/ml. A sua parte proteica corresponde a cerca de 33% da mesma, sua constituição principal consiste em apoproteínas ApoB-100 e Apo(A), ambas possuem um peso molecular alto e são interligadas por pontes dissulfeto, conforme demonstrado na figura 1 (CECATO, 2020).

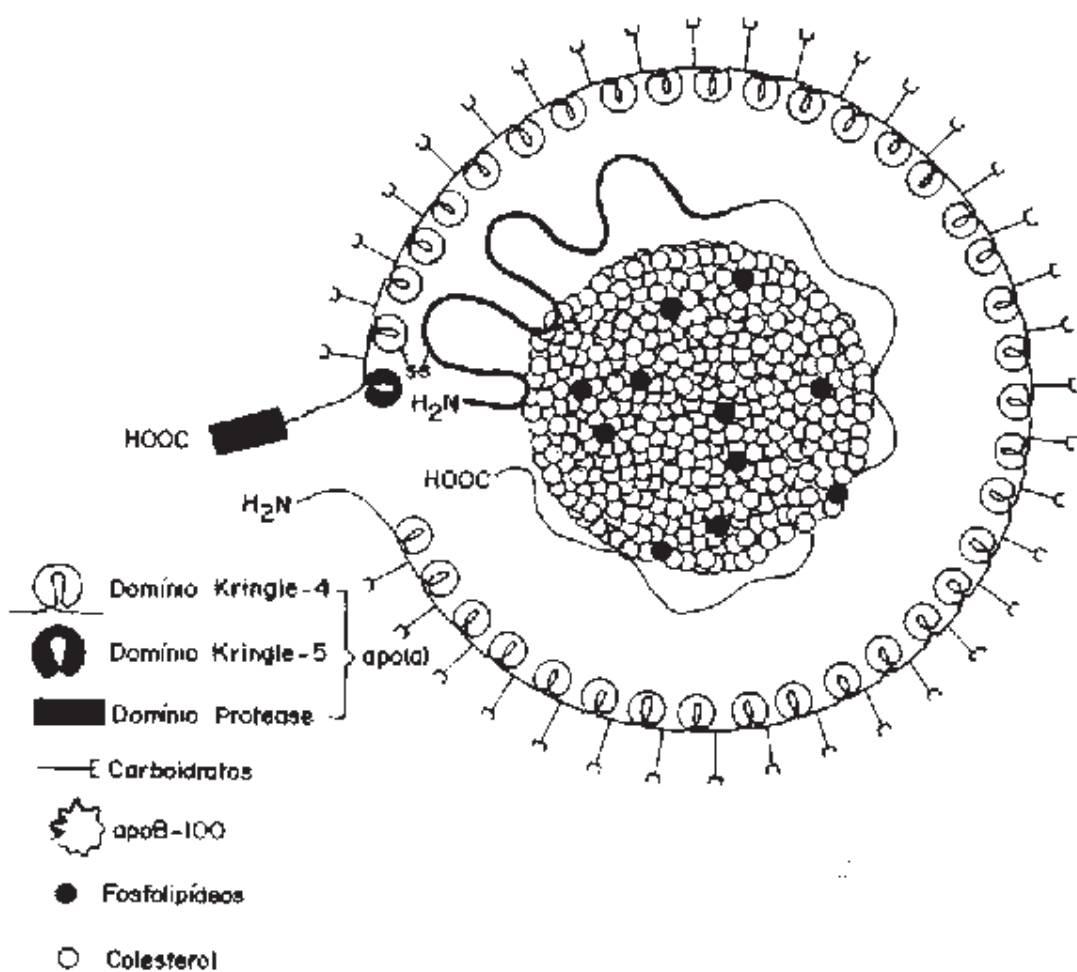


Figura 1- Modelo esquemático de lipoproteína (modificado de Utermann, 1989; Lawn, 1992).

O complexo ApoB-100 - ApoA, se destaca por suas propriedades anfipáticas, que conseguem realizar, interação com lipídeos ApoB 100, em meio aquoso. As ligações covalentes entre essas proteínas permitem a ocorrência da separação em bloco desse importante complexo proteico. Em virtude desse processo de separação podemos observar pequenas quantidades de lipídeos livres no plasma sanguíneo, que podem ou não se associar a partículas ricas em triglicerídeos (FORGERINI, MASTROIANNI, 2020).

A síntese de ApoB-100, ocorre no fígado e intestino, não havendo variação nos processos de conformação e peso molecular. Em contrapartida desse processo,

a ApoA, é uma glicoproteína, sintetizada primordialmente no fígado, com expressão em tecidos cerebrais e expressão nas glândulas adrenais (GU *et al.*, 2019).

A ApoA, apresenta grande heterogeneidade em seu peso molecular, isso ocorre em decorrência dos seus polipeptídios de tamanhos diversos e em virtude das diferentes extensões da glicosilação. Essa molécula é rica em carboidratos e em ácido siálico que representa 30-50% do total de carboidratos (KATZKE *et al.*, 2017).

As Apos possuem diversas caracterizações dentro do metabolismo das lipoproteínas, destacando a formação intracelular das partículas lipoproteicas, como é o caso das Apos B 100 e B48 (LEE *et al.*, 2019). Havendo também destaque para a atuação das mesmas como ligantes a receptores de membrana, como as apolipoproteínas B 100 e E, ou juntamente com a ação como cofatores enzimáticos, como as Apos CII, CIII e AI (LEE *et al.*, 2019; WADHERA *et al.*, 2016).

Na literatura podemos encontrar as principais classes das lipoproteínas separadas em: as que são ricas em triglicerídeos (TG), maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, que possuem origem intestinal; e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa, de origem hepática e as que são ricas em colesterol, incluindo as LDL e as de alta densidade (GU *et al.*, 2019).

Há também uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária e a lipoproteína (a), que é o resultado da ligação covalente de uma partícula de LDL à Apo (a) (ZHANG *et al.*, 2018).

3 DISLIPIDEMIAS E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Compreende-se que a doença cardiovascular (DCV) está dentro das principais causas de adoecimento e morte em todo mundo, destaca-se que sua etiologia é multifatorial, havendo alguns prediletores que aceleram o seu aparecimento.

Dentre uma das causas principais para a doença podemos destacar uma alta concentração plasmática de lipoproteína de baixa densidade C (LBD-C). A concentração dessa lipoproteína tem origem complexa e sofre diretamente a influência de fatores ambientais e genéticos (BARTLETT *et al.*, 2016). Dentre as variações fenotípicas do LBD-C, espera-se que até 50%, delas sejam em decorrência de fatores exclusivamente genéticos que podem se associar a mutações no receptor de LDL (LDLR), hipercolesterolemia autossômica recessiva (HAR), proproteína convertase de genes subtilisina / cexina tipo 9 (PCSK9) e Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) (GU *et al.*, 2019; KATZKE *et al.*, 2017).

Diante dessa caracterização alguns estudos reportaram que apenas 2,5% dos indivíduos com LBD-C alto, apresentavam mutações gênicas conhecidas e sendo correlacionadas com a hipercolesterolemia. Apenas, uma parcela de 20% das variações relacionadas com as lipoproteínas de baixa densidade, estão atribuídas às variações de nucleotídeo único. Essa identificação ocorreu em virtude de estudos que codificaram os genomas (CECATO, 2020; KOLENIC *et al.*, 2018) apontando que os fatores genéticos são capazes de influenciar o LDL-C, entretanto não são totalmente descritos, como a maioria das variações genéticas humanas que são raras (CHRISTOFOLETTI *et al.*, 2020).

O acúmulo de lipoproteína de baixa densidade na parede dos vasos, ocasiona a aterosclerose que é uma afecção de artérias de médio e grande calibre, sendo caracterizada pela presença de lesões ateromatosas. A arteroesclerose, afeta diretamente a função das artérias ocasionando processos de hipertensão arterial sistêmica. Essa doença crônica não transmissível que se desenvolve em virtude de uma resposta a agressões constantes à camada íntima das artérias, atinge cerca de 15% da população mundial (LEE *et al.*, 2019; PRECOMA *et al.*, 2019).

As primeiras lesões que são associadas de forma direta com as dislipidemias são as placas gordurosas, que se caracterizam por serem planas e amareladas e

sem grandes repercussões clínicas nas paredes vasculares. As lesões que ocorrem, podem evoluir para a formação das placas fibrolipídicas, e em virtude da sua deposição constante ela começa a apresentar elevação nas paredes vasculares o que pode ocasionar complicações como fissuras, trombose, roturas, calcificação e necrose; podendo ser estáveis ou instáveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017; ZHANG *et al.*, 2018).

Mediante a formação da placa aterosclerótica, fica evidente o processo de agressão ao endotélio vascular, elevando os níveis de lipoproteínas aterogênicas, hipertensão arterial e tabagismo. Quando o endotélio apresenta um maior processo disfuncional, ocorre uma maior permeabilidade das proteínas, o que favorece a retenção nos espaços subendoteliais. Todo esse processo vem acarretar, em um aumento de eventos adversos, afetando diretamente a neuropatia anatômica, prejudicando de forma substancial a reatividade vascular (WADHERA *et al.*, 2016; ZENG *et al.*, 2020).

Quando se analisa a presença da partícula de LDL oxidada, ocorre o aparecimento de moléculas de adesão que são responsáveis em atrair monócitos e linfócitos para a parede arterial. Os monócitos que estão repletos de lipídeos são os principais componentes das estrias gordurosas, que são as partículas iniciadoras do processo de aterosclerose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

Todo processo inflamatório que ocorre é o principal estimulador da migração de células lisas, que formará as placas ateroscleróticas que por sua vez serão estáveis, quando houver predomínio de colágeno, se organizando em uma placa fibrótica espessa. Se o processo ocasionar a ruptura da capa, haverá liberação de todo o conteúdo lipídico. O conteúdo liberado é altamente trombogênico, ocasionando a formação de aterotrombose em tecidos cerebrais, vasculares e pulmonares, sendo o principal responsável pelas manifestações clínicas da aterosclerose.

4 FISIOPATOLOGIAS DAS DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS

Em virtude do acúmulo dos quilomícrons ou ainda da lipoproteína de densidade muito baixa no compartimento plasmático, observa-se que pode ocorrer um aumento da hipertrigliceridemia. As lipoproteínas ricas em colesterol que passam a ser acumuladas como a LDL, no compartimento plasmático, resultam diretamente na hipercolesterolemia. Esse acúmulo pode ser oriundo de doenças de caráter monogênico, principalmente por fator genético associado ao LDLR ou a ApoB100. Mutações ligadas ao LDLR foram detectadas inicialmente em pessoas com histórico de Hipercolesterolemia Familiar (HF).

A HF é a principal responsável pela redução da expressão gênica dos receptores de membrana, apresentando assim importante deformação na estrutura e na função celular. A mutação do gene, responsável pela codificação da ApoB, em alguns casos pode gerar a hipercolesterolemia, que ocorre em decorrência da deficiência no processo de acoplamento da molécula de LDL ao receptor de membrana (LEE *et al.*, 2019).

Em termos gerais, a hipercolesterolemia é o principal fator resultante de mutações em genes múltiplos, sendo que esses estão envolvidos diretamente no metabolismo lipídico. Adicionalmente, a interação ambiental e genética são as principais causas da determinação fenotípica que interage com o perfil lipídico (BARTLETT *et al.*, 2016).

5 ATEROGÊNESE E DISLIPIDEMIA

A aterosclerose é uma doença multifatorial que se caracteriza primordialmente pelo seu caráter crônico. A doença ocorre em virtude de um processo de agressão contínua ao endotélio da camada íntima de artérias de médio e grande calibre.

Em contornos gerais, essa doença é essencialmente caracterizada pelo depósito de cristais de colesterol, na parede vascular, que faz com que ocorra a diminuição do lúmen vascular e em decorrência da deposição desses cristais começam a surgir estrias endoteliais. Como consequência direta desse estriamento, os vasos podem apresentar processos ulcerativos, que gerarão, ou não, processos hemorrágicos (SWAINSON *et al.*, 2017) (Figura 2).

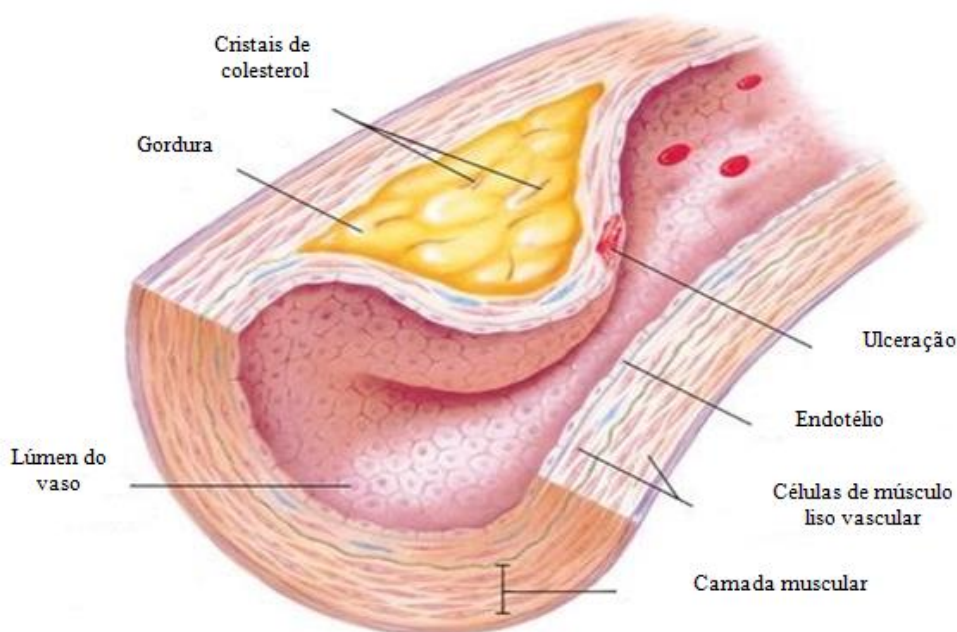


Figura 2- Formação da placa de ateroma no interior do vaso sanguíneo.

Fonte: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP)

As lesões iniciais nos vasos são denominadas estrias gordurosas tendo seu início na primeira infância em decorrência de uma má alimentação e são oriundas do acúmulo de colesterol nos macrófagos. À medida que o tempo passa,

mecanismos protetores realizam o aumento do tecido matricial, que circunda o núcleo lipídico (PRECOMA *et al.*, 2019).

Quando se começa a encontrar subtipos de linfócitos de fenótipo inflamatório, há uma redução drástica de tecido matricial, havendo assim, a inibição da síntese de colágeno por células musculares lisas. As células lisas migram para a íntima vascular fazendo que ocorra a liberação de metaloproteases de matriz, que são sintetizadas a partir dos macrófagos. Em decorrência desse processo a placa lipídica fica mais vulnerável a agressões e a um aumento significativo de complicações (MU *et al.*, 2015).

A placa aterosclerótica se inicia mediante as agressões endoteliais vasculares, por diversos fatores de risco, sendo o de maior destaque, a dislipidemia. Essas agregações têm por consequência o aumento da permeabilidade das lipoproteínas plasmáticas, o que favorece a retenção de placas gordurosas no espaço subendotelial. Quando as partículas de LDL são retidas, elas sofrem oxidação e expõem diversos neoepítomos, fazendo com que elas se tornem imunogênicas. Quando há o depósito de lipoproteínas na parede arterial, fica caracterizado o início do processo de aterogênese que ocorre de forma proporcional à concentração das lipoproteínas no plasma (WADHERA *et al.*, 2016). Diante do processo de aumento da permeabilidade das lipoproteínas, há disfunção endotelial e o aparecimento de moléculas de adesão leucocitária, que se encontram na superfície endotelial. Esse processo é estimulado via presença de LDL oxidada. Moléculas de adesão são primariamente responsáveis, pela atração dos monócitos e linfócitos que estão intimamente ligados à parede arterial. Eles são induzidos pelas proteínas quimiotáticas, havendo uma migração dos monócitos, para o espaço subendotelial, se diferenciando em macrófagos, que são capazes de captar LDL oxidadas (BARTLETT *et al.*, 2016).

Dessa forma, os macrófagos que estão ligados a diversas moléculas de lipídeos são definidos como células espumosas que são os componentes principais das estrias gordurosas (lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose). Em decorrência da ativação iniciada pelos macrófagos, que são os responsáveis diretos pelo aumento da placa aterosclerótica, em virtude da secreção de citocinas, há ampliação do processo inflamatório, que é executado em decorrência de enzimas proteolíticas que são responsáveis pelo processo de degradação do colágeno e outros componentes teciduais locais (LEE *et al.*, 2019).

Diante de todo processo descrito anteriormente, alguns mediadores químicos passam a ser responsáveis pelo estímulo da proliferação celular, que está presente na musculatura da camada arterial média. Processos migratórios, que acontecem em virtude da sinalização celular, são capazes de sinalizar a mesma para produzir citocinas e fatores de crescimento (SWAINSON *et al.*, 2017).

Quando ocorre todo o desenvolvimento da placa aterosclerótica, ela passa a ser constituída por elementos celulares que apresentam componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico e necrótico, e células mortas. Se as placas começam a apresentar estabilidade elas apresentarão predominantemente colágeno. Este será o responsável direto, da formação da capa fibrosa externa, apresentando ainda, escassez de células inflamatórias e por fim seu núcleo lipídico passa a ser necrótico e de proporções menores.

6 METODOLOGIAS PARA DIAGNÓSTICO DAS DISLIPDEMIAS

É importante reconhecer que as moléculas de colesterol quando separadas por meio de processos bioquímicos responsáveis em quantificar o colesterol no plasma sanguíneo, passam por cálculos que são capazes de separar e classificar seu risco à parede endotelial quanto ao surgimento de estrias vasculares. A tabela 1 mostra os valores utilizados para o cálculo do colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa e posterior cálculo do colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 1- Cálculo do colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa e cálculo do colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

Triglicérides (mg/dL)	Não HDL-c (mg/dL)					
	< 100	100-129	130-159	160-189	190-219	> 229
7-49	3,5	3,4	3,3	3,3	3,2	3,1
50-56	4,0	3,9	3,7	3,6	3,6	3,4
57-61	4,3	4,1	4,0	3,9	3,8	3,6
62-66	4,5	4,3	4,1	4,0	3,9	3,9
67-71	4,7	4,4	4,3	4,2	4,1	3,9
72-75	4,8	4,6	4,4	4,2	4,2	4,1
76-79	4,9	4,6	4,5	4,3	4,3	4,2
80-83	5,0	4,8	4,6	4,4	4,3	4,2
84-87	5,1	4,8	4,6	4,5	4,3	4,3
88-92	5,2	4,9	4,7	4,6	4,4	4,3
93-96	5,3	5,0	4,8	4,7	4,5	4,4
97-100	5,4	5,1	4,8	4,7	4,5	4,3
101-105	5,5	5,2	5,0	4,7	4,6	4,5
106-110	5,6	5,3	5,0	4,8	4,6	4,5
111-115	5,7	5,4	5,1	4,9	4,7	4,5
116-120	5,8	5,5	5,2	5,0	4,8	4,6
121-126	6,0	5,5	5,3	5,0	4,8	4,6
127-132	6,1	5,7	5,3	5,1	4,9	4,7
133-138	6,2	5,8	5,4	5,2	5,0	4,7
139-146	6,3	5,9	5,6	5,3	5,0	4,8
147-154	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1	4,8
155-163	6,7	6,2	5,8	5,4	5,2	4,9
164-173	6,8	6,3	5,9	5,5	5,3	5,0
174-185	7,0	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1
186-201	7,3	6,7	6,2	5,8	5,5	5,2
202-220	7,6	6,9	6,4	6,0	5,6	5,3
221-247	8,0	7,2	6,6	6,2	5,9	5,4
248-292	8,5	7,6	7,0	6,5	6,1	5,6
293-399	9,5	8,3	7,5	7,0	6,5	5,9
400-13.975	11,9	10,0	8,8	8,1	7,5	6,7

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017)

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017) alterou os valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico para indivíduos que se encontram com 20 anos ou mais (após 12 horas de jejum) (Tabela 2).

Tabela 2- Valores atualizados para as dislipidemias

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total†	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175‡	Desejável
Categoria de risco			
	< 130	< 130	Baixo
LDL-c	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
	< 160	< 160	Baixo
Não HDL-c	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017)

As dislipidemias devem passar por um diagnóstico criterioso, de base laboratorial, já que muitas vezes as bases clínicas são escassas e não auxiliam na compreensão do metabolismo lipoproteico e a confirmação laboratorial da dislipidemia.

6.1 ANÁLISES DO PERFIL LIPÍDICO E APOLIPOPROTEÍNAS

Os valores do perfil lipídico e de apolipoproteínas é de grande relevância e sua análise direcionada pode fornecer parâmetros que medem a alguns riscos à saúde.

6.1.1 Colesterol total (CT)

A dosagem do colesterol total é realizada por método enzimático, e o uso dos calibradores são baseados em soro. A rastreabilidade auxilia de forma direta nos casos de portadores de doenças cardiovasculares. Porém, para a avaliação adequada do risco cardiovascular, é imperativa a análise das frações não HDL-c, HDL-c e LDL-c.^{24,25} Sugere-se a determinação do colesterol total para que o clínico possa utilizar seu valor no cálculo das frações de LDL-c e não HDL-c (CHRISTOFOLETTI, *et al.*, 2020).

6.1.2 Triglicérides (TG)

A avaliação dos triglicérides ocorre mediante técnica enzimática, sendo preciso e de baixo custo. Dessa forma, os valores do TG se associam de forma frequente a baixos níveis de HDL-c e a altos níveis de partículas de LDL, que são menores e mais densas.

É necessário compreender que a grande variabilidade dos TG, é responsável pela grande oscilação dos seus resultados. Sendo assim, a análise dos triglicérides, realizada com jejum prévio fornece informações essenciais sobre as lipoproteínas remanescentes associadas com risco aumentado de doença coronária (BIN-JALIAH *et al.*, 2020).

6.1.3 Tamanho das partículas de lipoproteínas

Mediante a considerável heterogeneidade do tamanho das partículas de lipoproteínas de baixa densidade, sua densidade é variável, particularmente quando os pacientes apresentam a hiperlipidemia mista, quando ocorre a comparação com hiperlipidemia familiar isolada.

Partículas de LDL pequenas e densas existem, juntamente com os altos valores de TG, sendo mais aterogênicas do que LDL de tamanho normal, predominando as concentrações mais baixas de TG. Apesar de estudos apontarem que as partículas de LDL menores e mais densas, podem ter um maior poder aterogênico; não se associam com eventos cardiovasculares futuros (BARTLETT *et al.*, 2016).

Em relação à quantificação das menores e mais densas partículas de LDL, há uma limitação das técnicas para a sua quantificação, adotando assim a utilização do Risco de Aterosclerose Comunitário (RAC). Esse exame auxilia na quantificação da Doença Arterial Coronariana (DAC), sendo associada diretamente com as partículas menores de LDL (GU *et al.*, 2019).

6.1.4 Genotipagem em dislipidemia familiar

A dislipidemia familiar (DF) é uma das doenças monogênicas mais comuns na população sendo uma doença como de herança autossômica dominante, caracterizada pela elevação do CT e da LDL-c.

A característica mais comum da DF é a mutação de um gene específico que tem um receptor para o LDL plasmático. Ele fica localizado na superfície das células hepáticas primordialmente, sendo que em outros tecidos esses receptores se encontram em menor quantidade. O receptor de membrana se liga ao LDL via ApoB, e posteriormente há um mecanismo de internalização e endocitose do complexo LDL/ApoB/LDLR. Esse processo é mediado pela proteína adaptadora do receptor de LDL Tipo 1 (LDLRAP1) presente nas depressões revestidas com clatrina (clathrin-coated pits) (KATZKE *et al.*, 2017). Quando ocorre a internalização, a partícula de LDL e LDLR se separam no endossomo, já o LDLR, sofre degradação lisossomal facilitada pela PCSK9. Em alguns casos a transferência pode auxiliar a volta na célula, sendo o colesterol liberado na célula para uso metabólico (MU *et al.*, 2015). Se a molécula de LDLR possui algum processo mutagênico, a sua estrutura e função de remoção de LDL do plasma diminui de forma significativa; já os níveis de LDL plasmáticos sofrem aumento em proporção inversa ao número de receptores funcionais presentes (KOLENIC *et al.*, 2018).

Na literatura são descritas mais de 1.800 mutações correlacionadas ao gene LDLR, responsáveis pela dislipidemia familiar. Dentre os quadros de deleções, *missense*, *nonsense* e inserções, do gene LDLR, podem encontrar reduções funcionais, que diminuem a capacitação de remoção do LDL da circulação. Em alguns casos, os aspectos que levam a mutação podem levar a redução de proteínas plasmáticas, fazendo com que pacientes se tornem receptor-negativo, expressando assim, pouco ou nenhum LDLR, ou apresentando um receptor-defeituoso, que, por sua vez, expressa isoformas de LDLR com afinidade reduzida para LDL na superfície dos hepatócitos (PRECOMA *et al.*, 2019).

Em pessoas que apresentam heterogenia, um alelo mutado da LDLR é herdado de um dos pais e um alelo normal, de outro. Como dois alelos funcionais são importantes para a manutenção dos níveis plasmáticos normais de LDL-c, a ausência de um alelo funcional pode ocasionar um aumento no nível de LDL para aproximadamente duas vezes o normal já na infância (GAO *et al.*, 2019). Pacientes

homozigotos herdam o par de alelos mutados de seus pais, dessa forma LDLR não têm funcionalidade e os pacientes são portadores de uma hipercolesterolemia do tipo grave (650 a 1.000 mg/dL) (BRASIL, 2017). É importante observar que pacientes com altos índices moleculares de LDL podem sofrer de uma mutação genética, sendo assim, esse deve ter um tratamento de forma individualizada, já que a dislipidemia familiar é mais resistente a medicamentos que a doença ocasionada por fatores ambientais.

6. 2 BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

Correlaciona os processos inflamatórios com as doenças crônicas, havendo inúmeros biomarcadores associados ao processo inflamatório, que estratificam as dislipidemias.

Dentre as principais moléculas inflamatórias devemos destacar as Interleucina 6 – IL-6 e Fator de Necrose Tumoral alfa – TNF- α ; bem como proteínas de fase aguda: proteína C-reativa, fibrinogênio e amiloide sérica. A proteína C-reativa de Alta Sensibilidade (PCR-us) parece contribuir para a identificação de indivíduos sob risco de desenvolvimento de dislipidemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

7 CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS

As dislipidemias podem ser classificadas em hiperlipidemias, que apresentam os níveis mais elevados de lipoproteínas e hipolipidemias apresentando níveis plasmáticos de lipoproteínas baixos.

7.1 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

Podem ser classificadas em primária ou secundária. As primárias são classificadas por distúrbios lipídicos de origem genética. Já a secundária é decorrente conforme o estilo de vida inadequado e de condições mórbidas e de medicamentos (PRECOMA *et al.*, 2019) (Tabelas 3 e 4).

Recomendação: o colesterol total, o HDL-c e os triglicérides devem ser analisados por métodos enzimáticos colorimétricos. Na maioria dos laboratórios, o LDL-c é calculado pela fórmula de Friedewald, ou analisado por dosagem direta. A dosagem das apolipoproteínas A1 e B-100 não oferece vantagens ao HDL-c e ao não HDL-c, respectivamente, embora a ApoB e o não HDL-c tenham se mostrados superiores ao LDL-c. A determinação rotineira de ApoA1 e ApoB não é recomendada. A dosagem de Lp(a) não é recomendada de rotina na avaliação do risco cardiovascular, podendo ser solicitada na estratificação de risco na hipercolesterolemia familiar e naqueles com alto risco de doença coronária prematura (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

Tabela 3- Dislipidemias por motivos secundários

	Colesterol Total	HDL-c	Triglicérides
Insuficiência renal crônica síndrome nefrótica	↑	-	↑
Hepatopatia Crônica	↑ a ↑↑↑↑	↑↑ ou ↓	Normal ou leve ↑
Diabetes mellitus tipo II	-	↓	↑
Síndrome de Cushing	↑	-	↑↑
Hipotireoidismo	↑↑	↑ ou ↓	↑
Obesidade	↑	↓	↑↑
Bulimia	↑	-	↑
Anorexia	↑	-	-
Tabagismo	-	↓	-
Etilismo	-	↑	↑
Ingesta excessiva de gorduras trans	↑	↓	↑
Sedentarismo	↑	↓	↑

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017

Tabela 4- Dislipidemias ocasionada por medicação

Medicamento	Colesterol total	Triglicérides	HDL-c
Diuréticos	-	↑	↓
Beta bloqueadores	-	↑	↓
Anticoncepcionais	↑	↑	-
Corticosteróides	↑	↑	-
Anabolizantes	↑	-	↓
Inibidores de protease	↑	↑↑↑	-
Isotretinoína	↑	↑	↑
Ciclosporina	↑	↑↑	↑
Estrógenos	-	→↑	→↓
Progestágenos	-	→↑	→↓
Tibolona	-	-	↓↓

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017

As dislipidemias podem ser caracterizadas como uma das patologias monogênicas mais prevalentes em todo o mundo atingindo cerca de um terço de toda população mundial. Antigamente a hipercolesterolemia familiar era caracterizada apenas por critérios clínicos e laboratoriais, limitando assim, o desenvolvimento de estratégias de combate a mesma (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

Em virtude de a mesma possuir baixa sensibilidade ao diagnóstico, ocorreu o desenvolvimento de métodos diagnósticos capazes de localizar mutações patogênicas, e que são somadas a critérios clínicos, que fecharão o diagnóstico da mesma.

7. 2 CLASSIFICAÇÃO FENOTÍPICA (FREDRICKSON)

Essa classificação foi proposta por Fredrickson, sendo baseada nos padrões lipoproteicos, que são associados às altas concentrações de TG; não há considerações quanto ao HDL-c. Essa classificação tem como base a separação eletroforética ou por meio de ultracentrifugação das frações lipoproteicas (SWAINSON *et al.*, 2017).

7. 3 DISLIPIDEMIAS DE FORTE COMPONENTE GENÉTICO

A biologia molecular é capaz de se correlacionar com as vastas áreas do conhecimento, correspondendo de forma direta, com todo o processamento que ocorre no metabolismo lipídico. Em virtude da grande influência genética e da interação, que ocorre entre as lipoproteínas e seus receptores, as dislipidemias, independentemente do tipo, possuem um importante componente genético (ZHANG *et al.*, 2018).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As dislipidemias correspondem a um quadro clínico caracterizado por um perfil anormal de lipídios ou lipoproteínas, na corrente sanguínea, podendo sofrer influência genética ou ambiental. As evidências clínicas demonstram que essa patologia se associa de forma direta, com problemas cardiovasculares e processos de neurodegeneração. Esses quadros ocorrem em decorrência de um acúmulo anormal e contínuo de placas lipídicas, em paredes arteriais.

Destaca-se, portanto, que a dislipidemia é um processo que influencia de maneira negativa a vida do indivíduo que possui essa alteração metabólica.

Recomendação: o diagnóstico genético (análise dos genes LDLR, ApoB e PCSK9) é padrão de referência para diagnóstico de dislipidemia familiar e, quando disponível, deve ser oferecido para pacientes com diagnóstico definitivo ou provável de dislipidemia familiar com o objetivo de viabilizar rastreamento familiar em cascata de maneira mais custo-efetiva. A oferta do teste genético para casos em que o diagnóstico de dislipidemia familiar é possível deve ser analisada em cada caso. O melhor método para diagnóstico genético de dislipidemia familiar é o sequenciamento das regiões codificadoras dos genes LDLR, ApoB e PCSK9, associado à pesquisa de grandes deleções/inserções no gene LDLR em casos em que uma mutação não seja identificada. O teste genético deve ser realizado por equipe especializada e oferecido dentro de um contexto de aconselhamento genético, compreendendo informações pré e pós-teste, além de encaminhamento para tratamento específico. O rastreamento em cascata é custo-efetivo e deve ser realizado em todos os familiares em primeiro, segundo e terceiro grau de paciente com diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. O rastreamento em cascata mais custo-efetivo é o que utiliza informação genética de indivíduos afetados, no qual uma mutação causadora da doença tenha sido identificada. O rastreamento clínico/bioquímico deve ser feito mesmo quando a realização de teste genético não é possível (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

REFERÊNCIAS:

BARTLETT, J.; *et al.* Is isolated low high-density lipoprotein cholesterol a cardiovascular disease risk factor? New insights from the Framingham offspring study. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, [s. l.], v. 9, p.206–212, 2016.

BIN-JALIAH, I.; *et al.* Vanadium inhibits type 2 Diabetes Mellitus, induced aortic ultrastructural alterations associated with the inhibition of dyslipidemia and biomarkers of inflammation in rats. **Int. J. Morphol**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 215-221, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL). Brasília, DF, 2017.

CECATO, F. J. Psychometric properties of Cognitive Instruments in Vascular Dementia and Alzheimer's disease: a neuropsychological study. **Clinics**, São Paulo, v.75, p.e1435, 2020.

CHRISTOFOLETTI, M.; *et al.* Simultaneity of chronic noncommunicable diseases in 2013 in Brazilian state capital cities: prevalence and demographic profile. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, v. 29, p. e2018487, 2020.

DONG, H. K.; *et al.* Integrated late onset Alzheimer's disease (LOAD) susceptibility genes: Cholesterol metabolism and trafficking perspectives. **Gene**, [s. l.], v. 59, p. 10–16, 2017.

FORGERINI, M.; MASTROIANNI, P. de C. Monitoring compliance with Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Alzheimer's disease. **Dement Neuropsychol**, [s. l.], v.14, p. 24-27, mar. 2020.

GAO, Y.; *et al.* In-Situ imaging detection of cell membrane and intracellular cholesterol via cascade reactions. **Biosensors and Bioelectronics**, [s. l.], v. 126, p. 249–254, 2019.

GU, Q.; *et al.* AIBP-mediated cholesterol efflux instructs hematopoietic stem and progenitor cell fate. **Science Mag**, [s. l.], v. 31, jan. 2019.

HAGENSEN, M. K.; *et al.* Type 1 diabetes increases retention of low-density lipoprotein in the atherosclerosis-prone area of the murine aorta. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 263, p. 7-14, 2017.

KATZKE, V.A.; *et al.* Blood lipids and lipoproteins in relation to incidence and mortality risks for CVD and cancer in the prospective EPIC-Heidelberg cohort. **BMC Med**, [s. l.], v.15, 2017.

KOLENIC, M.; *et al.* Obesity, dyslipidemia and brain age in first-episode psychosis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 99, p.151–158, 2018.

LEE, T; *et al.* Deep neural network for estimating low density lipoprotein cholesterol. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 489, p.35–40, 2019.

MU, W.; *et al.* Expression of vascular cell adhesion molecule-1 in the aortic tissues of atherosclerotic patients and the associated clinical implications. **Exp. Ther. Med**, [s. l.], v. 10(2), p. 423-8, 2015.

PRECOMA, D.; *et al.*, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v.113(4), p. 787-891, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose**. Sociedade Brasileira de Cardiologia, ISSN-0066-782X, v. 109, nº 2, supl. 1, agos. 2017.

SWAINSON, M. G.; *et al.* Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0177175, 2017.

WADHERA, R.K.; *et al.* A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. **J Clin Lipidol**, [s. l.], v.10, p. 472–89, 2016.

ZHANG, M.; *et al.* Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey

of 163,641 adults. *International Journal of Cardiology*, [s. l.], v. 260, p.196–203, 2018.

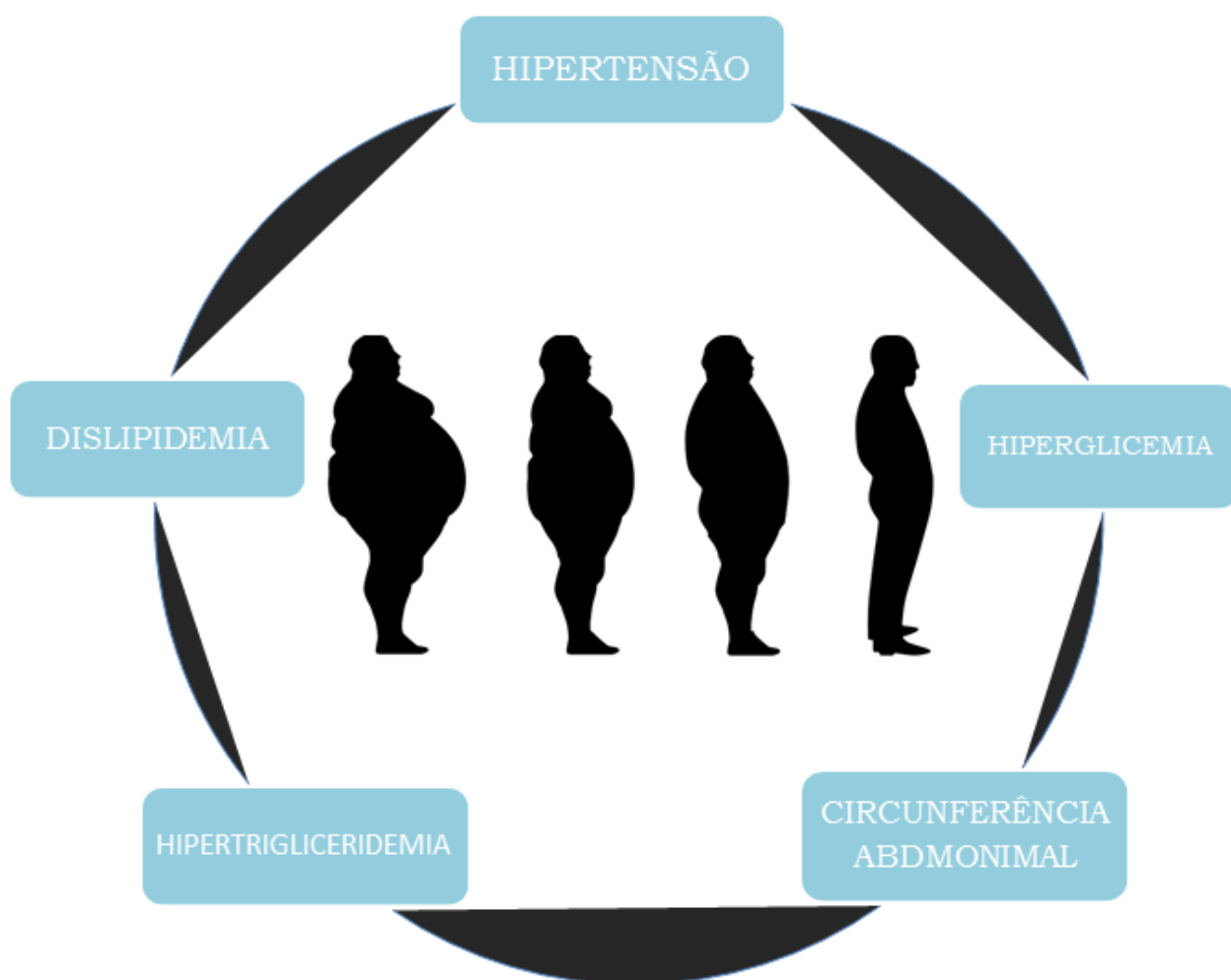
ZHANG, Y. Y.; *et al.* A LIMA1 variant promotes low plasma LDL cholesterol and decreases intestinal cholesterol absorption. *Science*, [s. l.], v. 360, p. 1087–1092, 2018.

ZENG, X.; *et al.* Characterization of the direct interaction between apple condensed tannins and cholesterol in vitro. *FoodChemistry*, [s. l.], v. 309, 2020.

CAPÍTULO IV

SÍNDROME METABÓLICA

Autores: João Lucas Corrêa de Andrade & Eduardo de Figueiredo Peloso



RESUMO

A crescente taxa de obesidade tem sido motivo de preocupação em todo o mundo devido a sua relação ao desenvolvimento de doenças como a hiperglicemia, a hipertensão, a hipertrigliceridemia e a dislipidemia. O agrupamento destas comorbidades associadas à resistência insulínica sugere a existência de uma condição fisiopatológica única denominada Síndrome Metabólica (SM). O tecido adiposo visceral tem um papel patogênico significativo no desenvolvimento da SM, o qual produz muitas adipocinas e citocinas, conduzindo a um estado pró-trombótico, pró-inflamatório e resistência à insulina. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, a obesidade no mundo quase triplicou desde o ano de 1975 e, estudos demonstraram, que a presença da SM em crianças e adolescentes, se não tratadas, tendem a permanecer na idade adulta. Existem critérios de definição para esta síndrome, os quais buscam uma melhor compreensão e avaliação, a fim de proporcionar um tratamento mais direcionado para os pacientes que se encontram nestas condições.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica. Resistência à Insulina. Obesidade.
Doenças Metabólicas.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) foi descrita pela primeira vez em 1988, por Reaven, o qual a denominou como “Síndrome X”. No entanto, os critérios de definição e diagnóstico foram sugeridos e modificados diversas vezes por diferentes entidades de saúde pública. À medida que foram acontecendo essas alterações, o foco central foi saber se a obesidade ou a resistência insulínica estão associadas ao que caracteriza e determina a causa da SM. A síndrome foi renomeada como “Síndrome da Resistência Insulínica” pelo Grupo Europeu de Estudo da Resistência à Insulina (EGIR) em 1999 e pela Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE) em 2003 (XU *et al.*, 2019).

Esta síndrome apresenta uma complexa disfunção metabólica decorrente de uma alimentação inadequada, rica em gordura e pobre em fibras, bem como um estilo de vida sedentário, contribuindo para o desenvolvimento dos fatores de riscos, os quais se destaca a hiperglicemia, hipertensão, níveis elevados de triglicérides, dislipidemia e aumento da circunferência abdominal (BATTELLI *et al.*, 2019). Apesar da obesidade não ter sido incluída por Reaven nos critérios de definição iniciais, ele observou que o aumento de peso estava associado à resistência insulínica ou hiperinsulinemia (XU *et al.*, 2019).

A obesidade abdominal corresponde ao acúmulo de tecido adiposo subcutâneo e tecido adiposo visceral, em que o tecido adiposo visceral tem um papel patogênico significativo no desenvolvimento da SM, o qual produz muitas adipocinas e citocinas, conduzindo a um estado pró-trombótico, pró-inflamatório e resistência à insulina (CANDI *et al.*, 2018). Contudo, pesquisas demonstraram que a deposição de gordura visceral intra-abdominal está fortemente relacionada a um conjunto de anormalidades metabólicas nos seres humanos (TAKAHARA; SHIMOMURA, 2014).

2 EPIDEMIOLOGIA

A dificuldade em obter informações sobre a prevalência, bem como o acompanhamento da evolução da SM, se deve ao fato da discordância entre os critérios para estabelecer um consenso da real causa desta síndrome; o que viabilizaria os estudos epidemiológicos. No entanto, pôde ser notado que a prevalência da síndrome é paralela à epidemia da obesidade, sendo a circunferência abdominal uma ferramenta útil no processo de triagem (XU *et al.*, 2019).

Nos casos de obesidade infantil, esta condição contribui para um risco aumentado de doenças cardiovasculares nas crianças devido ao desenvolvimento de comorbidades como hipertensão, resistência insulínica e dislipidemia (SENTALIN *et al.*, 2019). Além disso, estudos corroboram para que a SM diagnosticada nesta faixa etária, incluindo na fase da adolescência, tendem a permanecer na idade adulta caso não seja tomada as devidas medidas (DOS SANTOS *et al.*, 2018).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade no mundo quase triplicou desde o ano de 1975. No ano de 2016, foi estimado que 39% dos indivíduos com idade de 18 anos ou mais se apresentavam acima do peso, totalizando 1,9 bilhões de adultos e que deste total, 650 milhões eram obesos (WHO, 2020). Ainda neste mesmo ano, a OMS relatou que mais de 340 milhões de crianças e adolescentes na idade entre 5 a 19 anos exibiam sobrepeso ou então eram obesas. Já em 2018, 40 milhões de crianças na faixa etária com menos de 5 anos se apresentavam acima do peso ou eram obesas (WHO, 2020). Além disso, as estimativas é que para 2025, cerca de 2,3 bilhões de indivíduos estejam acima do peso, dos quais 700 milhões com obesidade e no caso das crianças, os valores podem chegar a 75 milhões de casos (OMS, 2004).

Estudos demonstraram que é provável que entre 20 a 25% dos adultos no mundo apresentem SM e que no Brasil, em certas regiões do país, a estimativa seja entre 18 e 30%, nas idades de 19 a 64 anos, sendo que sua ocorrência é maior em indivíduos mais velhos (LEITÃO; MARTINS, 2012 e RAMIRES *et al.*, 2018).

Em 2018, o Ministério da Saúde do Brasil (MS), por meio da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), relatou que houve uma alta prevalência de obesidade, com um

aumento de 67,8% comparado aos últimos treze anos, indo de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018. Além disso, embora o excesso de peso seja mais comum entre os homens, as mulheres exibiram obesidade ligeiramente maior, 20,7% com relação aos homens, 18,7%.

3 FISIOPATOLOGIA

O agrupamento dos fatores de risco juntamente com a resistência insulínica sugere a existência de uma condição fisiopatológica única denominada SM. A resistência à insulina é caracterizada pela insuficiência na captação de glicose pela via insulínica, sendo predominante no diabetes tipo 2, embora esteja relacionada a outras comorbidades como a hiperlipidemia, hiperinsulinemia, hipertensão e obesidade (KAHN *et al.*, 2005). Desta forma, é de grande interesse o entendimento dos mecanismos intercelulares de captação de glicose.

Em condições normais, após as refeições ricas em carboidratos, ocorre um aumento da concentração de glicose no sangue estimulando as células beta pancreáticas a sintetizarem e liberarem insulina na corrente sanguínea. No intuito de promover o controle da glicemia a níveis ideais, a insulina auxilia no transporte da glicose para o interior das células. Este processo ocorre através de transportadores, preferencialmente o GLUT 4. Este transportador encontra-se principalmente em tecido adiposo e muscular, nos quais a insulina se liga aos seus receptores da membrana plasmática sinalizando para que o GLUT 4 que está em vesículas no citosol, se direcione para a membrana plasmática (detalhado no item 3.1). Quando o GLUT4 está localizado na membrana plasmática, aumenta-se o transporte de glicose para o interior das células, permitindo o controle da glicemia (XU *et al.*, 2019).

No entanto, em pacientes obesos, há relatos de que uma alimentação hipercalórica e o excesso de tecido adiposo desencadeiam um estado de inflamação crônica de baixo grau, liberando adipocinas pró-inflamatórias, resultando em alterações intracelulares que podem interferir diretamente na fosforilação dos substratos do receptor da insulina e desta forma ocasionar prejuízos na translocação do GLUT4 para a superfície celular. Esta condição caracteriza uma disfunção metabólica, a resistência insulínica, em que há redução na capacidade do músculo esquelético e outros tecidos, de captar glicose para o interior das células, promovendo um estado hiperglicêmico (FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014) (FIGURA 1).

Resistência Insulínica - Defeitos no transporte de glicose

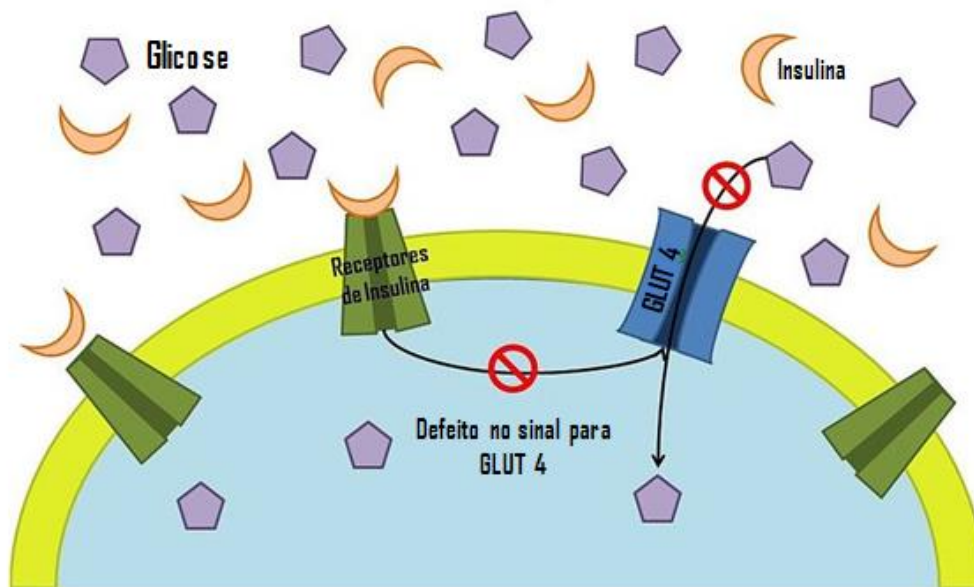


Figura 1- Defeitos no transporte de glicose para dentro das células. Fonte: Disponível em: https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Resistencia_2.jpg.

Além disso, há estudos que sugerem que a SM na vida adulta tem relação com o nascimento de crianças de baixo peso, principalmente os recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG). Barker *et al.* em 1993, propôs a hipótese sobre a programação fetal; situação pela qual o feto é exposto à baixa disponibilidade de nutrientes durante a gestação, adaptando-se a esta condição. No entanto, quando exposto a grande quantidade de nutrientes após o nascimento, apresenta desequilíbrios metabólicos tornando-se mais propenso ao rápido ganho de peso, principalmente de gordura, sendo determinante para o desenvolvimento de SM na vida adulta (LOTTENBERG; GLEZER; TURATTI, 2007).

Esta hipótese sugere que certas estruturas dos órgãos têm suas funções programadas durante o período gestacional. Desta forma, determina-se o equilíbrio das respostas fisiológicas e metabólicas da vida adulta. Indivíduos que nasceram com peso inferior a 2,5 Kg, apresentaram um risco 10 vezes maior de resistência insulínica aos 50 anos, segundo Barker *et al.*, 1993. Entretanto, há autores que discordam desta hipótese e sugerem que a resistência à insulina se relaciona a fator genético, associando o baixo peso ao nascer, à intolerância à glicose e a

hipertensão arterial ao genótipo de resistência à insulina (LOTTENBERG; GLEZER; TURATTI, 2007).

Ademais, recém-nascidos expostos a um ambiente uterino de hiperinsulinemia desenvolvem maior risco para SM na vida adulta. Também, podem estar mais propensos a desenvolver hipertensão arterial e doenças metabólicas pela deficiência da ação da enzima 11 β HSD 2 (hidroxicorticóide desidrogenase tipo 2) placentária que induz o aumento da exposição fetal ao cortisol materno (LOTTENBERG; GLEZER; TURATTI, 2007).

3.1 MECANISMO BIOQUÍMICO QUE LEVA A RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Os mecanismos que contribuem para a resistência à insulina estão relacionados a determinadas etapas na sinalização da insulina, ocasionando diminuição na concentração e atividade quinase do receptor IR (receptor de insulina), da fosforilação de tirosina em IRS-1 (substrato 1 do receptor de insulina) e IRS-2 (substrato 2 do receptor de insulina) e a redução da atividade PI3q (fosfatidilinositol 3-quinase). No entanto, a fosforilação de IRS-1 pode ser tanto em tirosina e consequente fosforilação de PI3q, como em resíduos de serina, onde algumas proteínas inflamatórias podem promover esta alteração e assim comprometer a atividade de PI3q e translocação do GLUT4 para a superfície celular (FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014).

Outro fator relacionado é o excesso de ácidos graxos livres (AGL) que altera o metabolismo celular contribuindo para a evolução da resistência insulínica. Os AGL presentes na corrente sanguínea ativam proteínas de membrana celular conhecidas como TLR-4 (toll like receptors 4) levando a ativação de vias inflamatórias, as quais afetam a captação de glicose através da sinalização da insulina. Logo, pela ligação do AGL ao receptor TLR-4 na superfície celular, há ativação da JNK (c-jun N-terminal kinase) e I κ K (Ikappa kinase), de modo que os substratos do receptor da insulina, IRS-1 estão sendo alvo das moléculas inflamatórias e assim interferindo na fosforilação em resíduos de tirosina e subsequente translocação do GLUT4 (FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014).

Os AGL também estão relacionados com a ativação da sinalização de outra via inflamatória que leva à redução da sensibilidade à insulina, pois ao se ligar ao receptor TRL-4 induz a ativação de I κ K, complexo enzimático envolvido na

propagação da resposta celular à inflamação. Desse modo, esta molécula pode danificar a sinalização da insulina por duas vias distintas: atuando diretamente na fosforilação de IRS-1 em resíduos de serina, reduzindo a atividade de tirosinas, ou então, levando a fosforilação de ikKB e a formação de cadeias de poliubiquitinas que irão induzir a degradação proteossomal de ikKB, inibindo o fator de transcrição NF- κ B (fator nuclear kappa B) (XU *et al.*, 2019).

Portanto, a degradação de ikKB promove um aumento da expressão de NF- κ B, o qual irá atuar no núcleo se ligando ao DNA e levando a transcrição gênica de mediadores inflamatórios como TNF α (fator de necrose tumoral alfa) e IL-6 (interleucina 6) (FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014). Contudo, o TNF α e algumas adipocinas são secretadas pelas células adiposas, tendo participação significativa nesta disfunção metabólica (XU *et al.*, 2019).

Adicionalmente, uma dieta rica em gordura e pobre em fibras pode sobrecarregar o metabolismo mitocondrial ocasionando aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs), contribuindo para o dano mitocondrial que altera a sinalização celular normal e os processos metabólicos; além de que os níveis elevados de glicose proporcionam o aumento da produção de EROs e resistência insulínica, bem como pode induzir a SM. No estresse oxidativo é observado uma taxa elevada de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), assim como a presença de TNF α e AGL (XU *et al.*, 2019).

4 CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO

No intuito de avaliar a SM, existem muitos critérios, sendo que os mais conhecidos são: o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII), Federação Internacional de Diabetes (IDF) e os critérios de avaliação da OMS (PENALVA, 2008).

O NCEP-ATPIII determina que é necessário a presença de três dos cinco fatores de risco para caracterizar o paciente com síndrome metabólica. No entanto, o IDF preconiza obrigatoriamente a presença da circunferência abdominal aumentada e mais dois fatores de risco, enquanto que a OMS estabelece a resistência insulínica como sendo imprescindível, além de mais dois fatores de risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Existem valores de referência estipulados para cada fator de risco, os quais diferem entre os critérios de definição. Em relação à circunferência abdominal, o NCEP-ATPIII adota que para os homens a medida seja maior ou igual a 102 cm, enquanto que para as mulheres, maior ou igual a 88 cm. Já o IDF é mais individualizado, visando às diferenças de tamanho e proporção entre as nacionalidades e gêneros (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; SAMSON; GARBER, 2014).

Em países como os Estados Unidos, determina-se que para os homens as medidas sejam maiores ou iguais a 102 cm e 94 cm para os europeus, enquanto que no restante do mundo adota-se a medida de 90 cm para os homens. Já para as mulheres estadunidenses, foram estipuladas medidas maiores que 88 cm e para o restante das mulheres do mundo, maiores que 80 cm (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; SAMSON; GARBER, 2014).

A OMS é mais individualizada que os demais critérios, pois utiliza como parâmetro a relação cintura abdominal e quadril. Para os homens os valores são maiores ou iguais a 0,9 cm, para as mulheres 0,85 cm ou então determinado pelo Índice de Massa Corpórea (IMC), em que acima de 30 Kg/m² indica obesidade grau 1 (SAMSON; GARBER, 2014).

Os valores de glicemia adotados pelo NCEP-ATPIII e IDF são: Glicemia em jejum acima de 100 mg/dl, podendo alguns países adotarem 110 mg/dl ou pacientes em tratamento, que significa dizer que os indivíduos que fazem uso de hipoglicemiantes orais já se enquadram neste critério. Para a OMS, além da

glicemia em jejum (GJ) e tratamento, é adotado o valor do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) maior ou igual a 140 mg/dl. (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Os valores aos quais se referem à hipertensão, além dos pacientes em tratamento, são iguais entre o NCEP-ATPIII e o IDF, representando pressão arterial maior de 130/85 mmHg, enquanto que para a OMS é maior de 140/90 mmHg. Quanto a hipertrigliceridemia, os valores para triglicérides são os mesmos entre os critérios, maior que 150 mg/dl mais o tratamento (SAMSON; GARBER, 2014).

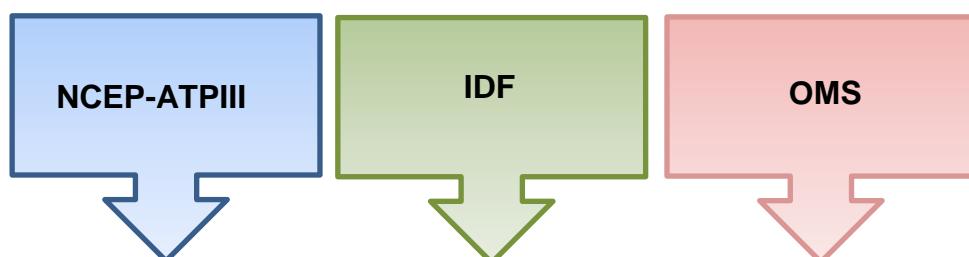
Ao que se refere à dislipidemia, adota-se os mesmos parâmetros para o HDL nos critérios NCEP-ATPIII e IDF, nos quais os homens apresentam HDL menor que 40 mg/dl e as mulheres menor que 50 mg/dl. A OMS estipula que os homens estejam na faixa de menor que 35 mg/dl e mulheres menor que 40 mg/dl (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019) (TABELA 1).

No caso das crianças, houve uma adaptação dos critérios proposto por Cook *et al.* em 2003, onde utiliza-se o NCEP modificado para esta faixa etária que propõe como definição de SM em pediatria a presença de três dos seguintes fatores de risco: perímetro de cintura \geq percentil 90, glicemia de jejum \geq 110 mg/dL, triglicérides \geq 110 mg/dL, HDL-colesterol $<$ 40 mg/dL e pressão arterial \geq percentil 90. Além disso, não há padronização sobre a medida de circunferência abdominal em crianças (LOTTENBERG; GLEZER; TURATTI, 2007).

De Ferranti *et al.* em 2004, utilizou critérios diferentes para definição de SM em crianças, porém, também foram realizados a partir de modificações do NCEP/ATP-III. Em relação a cintura abdominal (CA), o ponto de corte utilizado foi o percentil $>$ 75%, em vez de 90% usado por Cook *et al.* (2003). O perfil lipídico teve alterações dos valores de referência. Contudo, isso levou a uma definição menos restrita e ampliou o número de adolescentes que se encaixavam nos critérios (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019) (QUADRO 1).

Quadro 1- Critérios para definição de síndrome metabólica.

CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO



CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL AUMENTADA	Homem \geq 102 cm Mulher \geq 88 cm	De acordo com o sexo e etnia	Homem \geq 0,9 cm Mulher \geq 0,85 cm Ou IMC $>$ 30 kg/m ²
HIPERTENSÃO	\geq 135/80 mmHg ou tratamento	\geq 135/80 mmHg ou tratamento	\geq 140/90 mmHg ou tratamento
HIPERGLICEMIA	GJ \geq 100 (*110) mg/dL ou tratamento	GJ \geq 100 mg/dL ou tratamento	TOTG \geq 140 mg/dL GJ \geq 100 mg/dL ou tratamento
HIPERTRIGLICERIDEMIA	$>$ 150 mg/dL ou tratamento	$>$ 150 mg/dL ou tratamento	$>$ 150 mg/dL ou tratamento
DISLIPIDEMIA	Homem $<$ 40 mg/dL Mulher $<$ 50 mg/dL	Homem $<$ 40 mg/dL Mulher $<$ 50 mg/dL	Homem $<$ 35 mg/dL Mulher $<$ 40 mg/DI





Fonte: Autoria própria.

Dados retirados do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII), Federação Internacional de Diabetes (IDF) e os critérios de avaliação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Entretanto, os estudos de Weiss *et al.*, 2004, em crianças de 4 a 20 anos de idade, sugerem que a avaliação da obesidade seja realizada através do Índice de Massa Corporal (IMC) ao invés da CA utilizada em outros estudos. Esta mudança determina que o IMC demonstra menores variações decorrentes de puberdade ou raça e que o IMC tem forte correlação com a adiposidade visceral além de ter melhor relação com a pressão arterial e com o perfil lipídico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019) (QUADRO 2).

Quadro 2- Critérios de definição para a Síndrome Metabólica infantil.

CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO PARA SÍNDROME METABÓLICA INFANTIL

	<i>Cook et al.</i>	<i>De Ferranti et al.</i>	<i>Weiss et al.</i>
VALORES DE REFERÊNCIA:			
 Hipertensão	≥ p 90%	> p 90%	> p 95%
 Glicemia	Glicemia em jejum: ≥ 110	Glicemia em jejum: ≥ 110	Glicemia no TOTG de 140 a 200
 CA ou IMC	CA ≥ p 90%	CA > p 75%	IMC escore Z ≥ 2
 Triglicérides	≥110	≥110	> p 95%
HDLc	≤40	< 50 (meninas) < 45 (meninos)	< p 5%

Fonte: Adaptado da Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, no ano de 2007, a IDF apresentou sua definição para SM infantil, onde foram divididos grupos de acordo com a idade, justificando as diferenças de desenvolvimento entre crianças e adolescentes de 6 a 9 anos, de 10 a 16 anos e acima de 16 anos. A IDF sugere que a SM não deve ser diagnosticada em crianças menores de 10 anos de idade (QUADRO 3).

Quadro 3- Critério de definição da Síndrome Metabólica Infantil / IDF.

	6 a 9 anos	10 a 16 anos	> 16 anos
Diagnóstico de SM	Não estabelecido	Sim (presença de obesidade abdominal e mais de dois critérios)	Sim (presença de obesidade abdominal e mais de dois critérios)
Obesidade abdominal (CA)	≥ p 90	≥ p 90	Mesmos critérios usados em adultos
Glicemia de jejum (mg/dL)	–	≥ 100	Mesmos critérios usados em adultos
Pressão arterial (mmHg)	–	Sistólica/diastólica ≥ 130 ou ≥ 85	Mesmos critérios usados em adultos
HDL-c (mg/dL)	–	< 40	Mesmos critérios usados em adultos
Triglicérides (mg/dL)	–	≥ 150	Mesmos critérios usados em adultos

Fonte: Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>.

A SM é diagnosticada em crianças acima de 10 anos pela presença de obesidade abdominal associada a dois ou mais critérios clínicos. Com exceção da medida de CA, os critérios de pressão arterial, perfil lipídico e glicemia tiveram valores fixos, desprezando os índices de percentil para idade e sexo, se opondo à tendência visualizada nas classificações anteriores, onde os valores em termos de percentis foram mais utilizados. Embora mostrassem mais adequados, o uso de percentis para idade e sexo, na definição dos critérios para SM, tem dificuldade no ajuste do valor de corte na transição para a fase adulta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

5 TRATAMENTO

A I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM) orienta que a SM deve ser diagnosticada precocemente e vigorosamente tratada através de medidas não-medicamentosas e medicamentosas. O tratamento está voltado principalmente para a redução dos fatores de risco, introduzindo mudanças no estilo de vida e na dieta, com o objetivo de promover a perda de peso e gordura visceral, promovendo a adequação dos níveis de pressão arterial, da correção das dislipidemias e da hiperglicemia, com consequente diminuição do risco cardiovascular (SAMSON; GARBER, 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2004).

No entanto, há dificuldades de definir uma dieta que atenda a todos estes requisitos e que seja acessível a todos os pacientes. Por este motivo, a orientação alimentar deve ter acompanhamento nutricional, onde seja possível atender aos hábitos socioeconômico-culturais de cada indivíduo, permitindo uma maior adesão ao tratamento. É interessante que tenha uma redução de 5 a 10% do peso, favorecendo a melhoria dos níveis de pressão arterial, do controle metabólico e da mortalidade relacionada ao diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2004).

A redução de peso deve ocorrer por meio de mudanças no estilo de vida com restrição calórica e aumento da atividade física como parte importante da estratégia. Entretanto, mudanças muito intensas no estilo de vida dependem frequentemente de acompanhamento próximo dos pacientes pelos profissionais de saúde, o que pode dificultar este processo. Alguns pacientes não alcançam o objetivo da redução do peso corporal apenas com a dieta e atividade física, sendo necessário associar outras medidas terapêuticas, como o tratamento farmacológico ou até mesmo cirurgia bariátrica (SAMSON; GARBER, 2014).

REFERÊNCIAS:

ASRIH, Mohamed; JORNAYVAZ, François R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: is insulin resistance the link? **Molecular and cellular endocrinology**, [s. l.], v. 418, p. 55-65, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. AGÊNCIA SAÚDE. **Brasileiros atingem maior índice de obesidade nos últimos treze anos**. 2019. Disponível em: <https://saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45612-brasileiros-atingem-maior-indice-de-obesidade-nos-ultimos-treze-anos>. Acesso em: 02 abr. 2020.

CANDI, Eleonora *et al.* Metabolic profiling of visceral adipose tissue from obese subjects with or without metabolic syndrome. **Biochemical Journal**, [s. l.], v. 475, n. 5, p. 1019-1035, 2018.

DOS SANTOS, Michel Coutinho *et al.* Correlates of metabolic syndrome among young Brazilian adolescents population. **Nutrition journal**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 66, 2018.

FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. Insulin resistance associated with obesity: anti-inflammatory effects of physical exercise. **R Bras Ci Mov**, Brasília, v. 22, n. 3, p. 139-47, 2014.

International Diabetes Federation. **Consensus statements. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome**. 2006. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>. Acesso em 29 mar. 2020.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 28, p. 2289-2304, 2005.

LEITÃO, Maria Paula Carvalho; MARTINS, Ignez Salas. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em usuários de Unidades Básicas de Saúde em São Paulo-SP. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 60-69, 2012.

LOTTENBERG, Simão Augusto; GLEZER, Andrea; TURATTI, Luiz Alberto. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. **J Pediatr (Rio J)**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5 Suppl, p. S204-8, 2007.

Organização Mundial de Saúde - OMS. Obesidade: prevenção e controle e epidemia global. **Relatório da Consultoria da OMS**. São Paulo: Roca; 2004.

PENALVA, Daniele Q. Fucciolo. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 87, n. 4, p. 245-250, 2008.

RAMIRES, Elyssia Karine Nunes Mendonça *et al.* Prevalência e fatores associados com a Síndrome Metabólica na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde-2013. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 110, n. 5, p. 455-466, 2018.

SAMSON, Susan L.; GARBER, Alan J. Metabolic syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 1-23, 2014.

SENTALIN, Priscilla Bueno Rocha *et al.* Obesity and metabolic syndrome in children in Brazil: The challenge of lifestyle change. **Medicine**, [s. l.], v. 98, n. 19, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 84, n. Supl I, p. 3-28, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Síndrome metabólica em crianças, adolescentes e adultos**. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2020.

TAKAHARA, Mitsuyoshi; SHIMOMURA, Ichihiro. Metabolic syndrome and lifestyle modification. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 317-327, 2014.

World Health Organization - WHO. **Obesity and overweight**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 30 mar. 2020.

XU, Hang *et al.* Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 128, 2019.

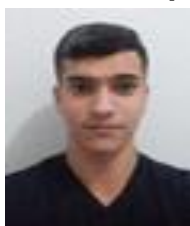
SOBRE OS AUTORES

Eduardo de Figueiredo Peloso



Graduado em Farmácia-Bioquímica pela Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UNIFAL-MG, Doutor em Biologia Funcional e Molecular, área de concentração Bioquímica pela Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP-SP e Pós-Doutoramento em Bioquímica e Biologia Molecular pela UNICAMP-SP. Atualmente é Professor Adjunto na Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG onde ministra a disciplina de Bioquímica em cursos de graduação e pós-graduação, e membro permanente do programa de pós-graduação em Ciências Biológicas.

Gustavo Aparecido da Cunha



Graduado em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do sul de Minas Gerais- IFSULDEMINAS- MACHADO-MG. Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Alfenas- UNIFAL-MG. Atua na busca por possíveis agentes antimicrobianos e antiparasitários de origem natural, com ênfase em extratos de própolis.

João Lucas Corrêa de Andrade



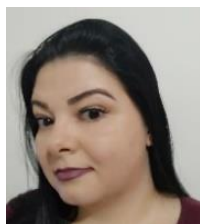
Graduado em Odontologia pela Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS. Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Alfenas – Unifal-MG. Atua na linha de pesquisa biologia das doenças agudas e crônicas, com ênfase em câncer oral.

Mikaela Lucinda de Souza



Graduada em Ciências Biológicas-Bacharelado pela Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Unidade Acadêmica de Passos. Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Alfenas- UNIFAL-MG, na área de Biologia Celular, Molecular e Estrutural das doenças agudas e crônicas. Atua na linha de pesquisa de Imunologia das doenças infecciosas, com ênfase na avaliação do potencial antioxidante e anti-inflamatório da própolis.

Patrícia Araújo Rodrigues



Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Alfenas- UNIFAL-MG. Especialista em Unidade de Terapia Intensiva e Urgência e Emergência pela Universidade José do Rosário Vellano. Atualmente mestranda na Universidade Federal de Alfenas, atuando na linha de pesquisa de patogênese bucal.

O crescimento nas taxas de distúrbios metabólicos nas últimas décadas tem sido preocupante. Paralelamente, a necessidade de medidas de isolamento social devido ao atual cenário da pandemia pela COVID-19, pode levar a um aumento ainda maior de doenças metabólicas. Esta obra descreve alguns dos principais distúrbios metabólicos: Diabetes tipo I e II, Obesidade e Síndrome Metabólica, abordando suas causas, epidemiologia, alterações bioquímicas, classificações, interações com outras patologias e tratamentos.

ISBN: 978-65-86489-29-3

CBRL



9 786586 489293