

# Disfunção endotelial no diabetes melito e estados de resistência à insulina: papel do estresse oxidativo e potenciais oportunidades terapêuticas

Endothelial dysfunction in *diabetes mellitus* and insulin resistance states: role of oxidative stress and potential therapeutic opportunities

Beatriz D'Agord Schaan<sup>1</sup>, Antônio Marcos Vargas da Silva<sup>2</sup>,  
Maria Cláudia Irigoyen<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professora adjunta do Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina e Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup> Professor adjunto do Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

<sup>3</sup> Professora livre-docente do Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

O endotélio cumpre sua função de manutenção do tônus vascular pela liberação de substâncias vasodilatadoras (a principal delas, o óxido nítrico – NO, gerado a partir do metabolismo da L-arginina pela NO sintase endotelial, eNOS) e vasoconstritoras, que, quando liberadas em desequilíbrio, geram disfunção endotelial. A disfunção endotelial está presente em estados patológicos, tais como no diabetes melito (DM), na síndrome metabólica, na hipertensão arterial, na dislipidemia etc., contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose característica dessas doenças por promover inflamação, trombose, rigidez arterial e redução da regulação do tônus e fluxo arteriais (1). Sua presença é preditora de eventos cardiovasculares (2), surge nas fases iniciais da doença aterosclerótica e pode ser revertida por meio de medidas terapêuticas que sabidamente são capazes de reduzir a evolução dessa doença, tais como exercício físico, melhora da hiperglicemia do DM (3), cessação do fumo (4), uso de estatinas, entre outras. São mecanismos causais da disfunção endotelial nos estados de resistência à insulina e DM: alteração de vias de sinalização que levam à inativação da eNOS, ativação do endotélio por moléculas pró-inflamatórias, disfunção mitocondrial e aumento do estresse oxidativo na vasculatura (1), os quais podem ser particularmente importantes de acordo com fatores genéticos predisponentes (5). O estresse oxidativo é induzido pelas espécies reativas de oxigênio (EROs) e o ânion superóxido reage com o NO para formar peroxinitrito, substância altamente reativa. Dados do nosso grupo em pacientes com insuficiência renal crônica mostraram correlação inversa entre a capacidade antioxidante total e a função endotelial avaliada no leito venoso (6), o que reforça outros dados da literatura de relação causal entre disfunção endotelial e estresse oxidativo.

A exposição da vasculatura à hiperglicemia e o aumento de ácidos graxos livres característicos do DM e estados de resistência insulínica induzem à produção de superóxido e reduzem a biodisponibilidade de NO, o que pode ser restaurado por tratamentos antioxidantes em algumas situações, e não em outras, tal como visto em estudo publicado por Capellini e cols. neste número dos ABE&M (7). É interessante observar que, apesar de numerosos dados experimentais mostrando que o estresse oxidativo contribui para a disfunção endotelial (4), os ensaios clínicos realizados em humanos não mostraram benefício de tratamentos com antioxidantes sobre desfechos cardiovasculares (8). Naturalmente que a implementação de um tratamento inovador requer que, além de sua comprovação em modelos animais, este seja reprodutível em seres humanos e testado em grandes ensaios clínicos randomizados, que permitam avaliar

**Correspondência para:**  
Beatriz D'Agord Schaan  
Serviço de Endocrinologia,  
Hospital de Clínicas  
de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350,  
prédio 12, 4º andar  
90035-003 – Porto Alegre, RS,  
Brasil  
beatrizschaan@gmail.com

não somente sua eficácia, mas também sua segurança em longo prazo. No estudo de Capellini e cols. (7) não se observaram alterações funcionais da aorta de animais diabéticos, mesmo em presença de índices de estresse oxidativo aumentados. E mais, o tratamento com N-acetilcisteína não modificou esses índices. É possível, entretanto, que vários fatores tenham contribuído para esses resultados, como o tipo de vaso usado para avaliação, os fármacos vasodilatadores testados e o próprio modelo experimental. De fato, diferentes mecanismos podem estar envolvidos nos efeitos dos agentes vasodilatadores em grandes artérias *in vitro* ou em pequenas artérias *in situ* (9).

É provável que a estratégia ideal para a prevenção da aterosclerose no DM seja inibir as fontes enzimáticas de EROs, mais do que o uso de *scavengers* destas (ácido ascórbico, alfa-tocoferol e outros compostos antioxidantes, aqui incluída a N-acetilcisteína). Nessa linha seriam potenciais efeitos benéficos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina seus efeitos de redução de produção de superóxido pela NADPH oxidase e os efeitos de inibição de inflamação e produção de radicais livres pelas estatinas, racional para eventuais benefícios adicionais dessas drogas no tratamento desses pacientes. Nessa mesma linha, Simão e cols. conduziram estudo clínico (10) mostrando os efeitos de outras intervenções terapêuticas capazes de melhorar a função endotelial, óleo de peixe, que aumenta a expressão da eNOS e proteína da soja, que supriria arginina, precursora do NO, ambos determinando aumento de NO nos pacientes tratados, apesar de não ter sido mostrado efeito aditivo dessas intervenções. Embora neste estudo em particular os efeitos de redução da pressão arterial em consequência do aumento do NO ocasionado por esses tratamentos não sejam consistentes, dados prévios da literatura já mostraram esse benefício (11,12).

A função endotelial pode ser avaliada facilmente por diversas técnicas, destacando-se a avaliação da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial com ultrassom vascular de alta resolução, avaliação pela técnica da complacência da veia dorsal da mão, tonometria de artéria periférica, fluxometria com *laser* Doppler e pletismografia de oclusão venosa ou punção arterial, esta última mais invasiva. Estudo de nosso grupo mostrou boa correlação das avaliações realizadas em leito arterial e leito venoso (3), com variabilidade inter- e intra-observador de 10% e 7%, respectivamente (dados não publicados). Embora de fácil execução e com boa reprodutibilidade quando realizados por operador bem

treinado, esses procedimentos ainda não são utilizados na prática clínica, quer seja para diagnóstico ou para monitoramento terapêutico da disfunção endotelial. O potencial para seu uso existe, mas se faz necessário que as técnicas sejam padronizadas em populações apropriadas, avaliadas de acordo com o padrão de referência, que sejam buscados dados de sensibilidade e especificidade com ponto de corte de interesse em relação a desfechos clínicos relevantes e seja ainda avaliada seu custo-benefício, antes que possam ser aplicadas para diagnosticar e monitorar alterações da função endotelial no DM e outros estados patológicos caracterizados por disfunção endotelial.

## REFERÊNCIAS

1. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):61-74.
2. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363-8.
3. Silva AM, Schaan BD, Signori LU, Plentz RD, Moreno Jr H, Bertolucci MC, et al. Microalbuminuria is associated with impaired arterial and venous endothelium-dependent vasodilation in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2010 Mar 30. [Epub ahead of print]
4. de Sousa MG, Yugar-Toledo JC, Rubira M, Ferreira-Melo SE, Plentz R, Barbieri D, et al. Ascorbic acid improves impaired venous and arterial endothelium-dependent dilation in smokers. *Acta Pharmacol Sin*. 2005;26(4):447-52.
5. Piccoli JC, Gottlieb MG, Castro L, Bodanese LC, Manenti ER, Bogo MR, et al. Association between 894G>T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(8):1367-73.
6. Silva AM, Signori LU, Plentz RD, Moreno Jr H, Barros E, Bello-Klein A, et al. Hemodialysis improves endothelial venous function in end-stage renal disease. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(6):482-8.
7. Capellini VK, Baldoa CF, Celottoa AC, Batalhão ME, Cárniob EC, Rodriguesa AJ, et al. Oxidative stress is not associated with vascular dysfunction in a model of alloxan-induced diabetic rats. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(6):530-9.
8. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):23-33.
9. Fortes ZB, Garcia Leme J, Scivoletto R. Vascular reactivity in diabetes mellitus: role of the endothelial cell. *Br J Pharmacol*. 1983;79(3):771-81.
10. Simão ANC, Lozovoy MAB, Colado TN, Dichi JB, Matsuo T, Dichi I. Nitric oxide enhancement and blood pressure decrease in patients with metabolic syndrome using soy protein or fish oil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(6):540-5.
11. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24(2):215-33.
12. Welty FK, Lee KS, Lew NS, Zhou JR. Effect of soy nuts on blood pressure and lipid levels in hypertensive, prehypertensive, and normotensive postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):1060-7.