

ASSOCIAÇÕES ENTRE OBESIDADE, RESISTÊNCIA À INSULINA E DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA

ASSOCIATIONS BETWEEN OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: SYSTEMATIC REVIEW

Alberto Gabriel Borges Felipe ⁹⁰

Cássia de Melo Almeida ⁹¹

Jordana Souza Silva ⁹²

Mariana Alves de Moura ⁹³

Loraine Morete Dutra Xavier ⁹⁴

RESUMO

O presente trabalho tem como base uma revisão sistematizada de dados, objetivando relacionar obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 através de metanálise das produções científicas dos últimos 5 anos em duas plataformas bibliográficas. Pela falta de estudos conclusivos acerca do tema, se torna importante compreender os mecanismos correlacionados entre Obesidade, DMT2 e RI, para então chegar a uma conclusão mais clara para melhoria da qualidade de vida de pessoas com essas patologias. Qual a relação entre a obesidade, DMT2 e RI e como podem ser explicados e solucionados os distúrbios metabólicos em torno dessas deficiências em indivíduos. Ao relacionar os parâmetros já estudados entre obesidade, RI e DMT2 encontrar medidas terapêuticas eficazes e complementares umas as outras para o tratamento dessas alterações metabólicas. Foram consultados 58 artigos, com data de publicação entre os anos de 2015 e 2020. Foram utilizadas duas plataformas de base de dados: Web of Science e PubMed. Em ambas foram utilizadas as seguintes *strings*: insulin resistance AND obesity AND type II AND nutrition. Os arquivos incluídos foram os que se adequaram aos seguintes parâmetros: artigos escritos em língua inglesa publicados entre 2015 e 2020 com linha de pesquisa relacionada à RI, DMT2, obesidade e modulação gênica. Do total de 58 artigos de ambas as plataformas 10 artigos foram selecionados por se enquadrarem nos parâmetros de inclusão, dos quais 8 eram da plataforma Web of Science e 5 da plataforma PubMed, dentro do total de artigos 7 estavam duplicados (em ambas plataformas) e 2 eram de acesso restrito. Nos últimos 5 anos o DMT2 foi estudado, sendo que esses estudos buscaram trazer a elucidação da fisiopatologia, da genética, epigenética com o objetivo de desenvolver novas terapias mais eficazes. Os estudos mostram uma inter-relação entre genes e etnias, os quais modulam o metabolismo da insulina ou da captação da glicose, sendo que esses podem ser influenciados pela atividade pró- inflamatória do tecido adiposo em indivíduos obesos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2. Resistência à insulina. Obesidade. Nutrição.

ABSTRACT

The present work is based on a systematic review of data, aiming to relate obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus through meta-analysis of scientific productions of the last 5 years in two bibliographic platforms. Due to the lack of conclusive studies on the topic, it is important to understand the correlated mechanisms between Obesity, DMT2 and IR to then reach a clearer conclusion, to improve the quality of life of people with these pathologies. What is the relationship between obesity, DMT2 and IR and how can metabolic disorders around these deficiencies in individuals be explained and solved. When relating the parameters already studied between obesity, IR and DMT2, find effective therapeutic measures that complement each other to treat these metabolic changes. 58 articles were consulted, with publication date between the years 2015 and 2020. Two database platforms were used: Web of Science and PubMed. The following strings were used on both platforms: insulin resistance AND obesity AND type II AND nutrition. The files included were those that fit the following parameters: articles written in English published between 2015 and 2020 with a line of research related to IR, DMT2, obesity and gene modulation. From the total of 58 articles from both platforms, 10 articles were selected because they fit the inclusion parameters, of which 8 were from the Web of Science platform and 5 from the PubMed platform, within the total of articles 7 were duplicated (on both platforms) and 2 were restricted access. In the last 5 years, DMT2 has been studied, and these studies have sought to elucidate the pathophysiology, genetics, and epigenetics in order to develop new, more effective therapies. The studies show an interrelation between genes and ethnicities, which modulate the metabolism of insulin or glucose uptake, and these can be influenced by the pro- inflammatory activity of adipose tissue in those obese.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus. Insulin resistance. Obesity. Nutrition.

90 Graduando em Biomedicina pela Faculdade Quirinópolis – FAQUI. E-mail: albertogabrielborges@gmail.com

91 Graduanda em Biomedicina pela Faculdade Quirinópolis – FAQUI. E-mail: aissacolem@gmail.com

92 Graduanda em Biomedicina pela Faculdade Quirinópolis – FAQUI. E-mail: jordana.ss13@hotmail.com

93 Graduanda em Biomedicina pela Faculdade Quirinópolis – FAQUI. E-mail: marianaalm14@outlook.com

94 (Orientadora) Docente do curso de Biomedicina pela Faculdade Quirinópolis – FAQUI. E-mail: lmorete90@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) representam uma ameaça para a saúde e desenvolvimento de todas as nações. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em cerca de 36 milhões as mortes anuais por esse grupo de doenças, cujas taxas de mortalidade já são muito mais elevadas nos países de baixa e média renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

De acordo com o Ministério Público em 2019, foi traçado o perfil dos brasileiros em relação às doenças crônicas mais incidentes no país, sendo 7,4% portadores de diabetes, 24,5% com hipertensão e 20,3% obesos. Em 2006, foi iniciado um monitoramento e encerrado em 2019, durando 13 anos, sendo evidenciado que o percentual com maior elevação foi a obesidade, a qual passou de 11,8%, em 2006, para 20,3%, em 2019, uma ampliação de 72%, significando que 2 a cada 10 brasileiros são obesos. A pesquisa aponta também que a prevalência de diabetes passou de 5,5% para 7,4%.

Entre as DCNT o Diabetes Mellitus do Tipo 2 (DMT2) representa cerca de 90 a 95% dos casos de Diabetes Mellitus (DM) diagnosticados. É considerada uma desordem metabólica de etiologia múltipla caracterizada por hiperglicemia crônica, com distúrbios no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas, originários de uma defeituosa secreção e/ou ação da insulina nos tecidos-alvo (AMERICAN DIABETIC ASSOCIATION, 2006). A Organização Pan-Americana da Saúde (2016) adverte que se medidas preventivas não forem tomadas e soluções não forem descobertas a estimativa é que cerca de 110 milhões de pessoas tenham diabetes até o ano de 2040.

A relação entre obesidade DMT2 é bem estabelecida. Indivíduos com sobrepeso ou obesidade têm aumento significativo do risco de desenvolverem diabetes, sendo cerca de 3 vezes superior ao da população com peso considerado normal. Em 2000, 2,9% dos adultos americanos eram obesos e diabéticos. O aumento de 1 kg no peso corporal aumenta em 9% o risco do desenvolvimento de diabetes. Nos indivíduos portadores de DMT2 uma redução de 11% no peso corporal foi associada à diminuição de 28% do risco de morte por diabetes (SILVEIRA, 2003).

Outros fatores que associam esses tópicos necessitam serem elucidados, entretanto são diversos os artigos que remetem a esses temas, com isso uma revisão sistematizada é valiosa no processo de construção desse conhecimento.

Dessa maneira, o presente trabalho objetiva copilar os achados dos estudos acerca das relações entre obesidade, resistência à insulina (RI) e o DMT2, buscando dados passados e os correlacionando à atualidade, num espaço de 5 anos. E, então, posteriormente analisá-los criticamente, reunindo assim uma análise de novos métodos, abordagens e conclusões que foram obtidas ao longo dos anos.

1 REVISÃO DE LITERATURA

A obesidade, doença integrante do grupo DCNT, é o acúmulo excessivo de gordura corporal em extensão tal, que acarreta prejuízos à saúde dos indivíduos. A etiologia da obesidade é um processo multifatorial que envolve aspectos ambientais e genéticos. Atualmente, a obesidade é um problema de saúde pública mundial, tanto os países desenvolvidos como os em desenvolvimento apresentam elevação de sua prevalência (PINHEIRO; FREITAS & CORSO, 2004).

Esses prejuízos que a obesidade ocasiona está relacionado a um elevado número de patologias, sendo algumas das mais comuns a Doença Cardiovascular (DCC), doenças pulmonares, hipertensão, DMT2 e, conseqüentemente, a RI.

Esse distúrbio na homeostase metabólica conhecida como RI tem como característica principal a produção normal do hormônio insulina pelas células β -pancreáticas das ilhotas de Langerhans, sendo incapaz de desencadear as vias metabólicas necessárias para que a glicose disponível possa ser utilizada, causando um quadro de hiperglicemia e hiperinsulinemia (ARCHER *et al.*, 2017; BROWN & WALKER, 2016).

Os mecanismos para o desenvolvimento da RI relacionados à obesidade, consoante Freitas e colaboradores (2014), são caracterizados por alterações em certas etapas na sinalização das vias da insulina apresentando redução na concentração e atividade quinase do receptor de insulina (IR), da fosforilação de tirosina em IRS-1 e IRS-2 e redução na atividade da proteína fosfatidilinositol 3-quinase (PI3q).

Outro mecanismo que explica o agravamento da RI é o fato dos adipócitos secretarem adipocinas que podem agir como reguladores do metabolismo da glicose, podendo desencadear processos inflamatórios que podem influenciar as vias intracelulares da insulina e, com isso, prejudicar a translocação do receptor GLUT-4 para a membrana plasmática; essa proteína tem função de carrear a glicose para o meio intracelular por meio de difusão facilitada e, devido a esse prejuízo, os músculos

esqueléticos e outros tecidos têm sua capacidade de captação de glicose diminuída, desse modo levando a um estado de hiperglicemia (COELHO *et al.*, 2017).

Tanto as síndromes metabólicas quanto a RI estão presentes principalmente em países em desenvolvimento, devido aos seus hábitos alimentares e costumes associados ao sedentarismo.

Estudos como os de Andrade e colaboradores (2017) identificaram a prevalência de RI em adolescentes e associaram o consumo alimentar com variáveis metabólicas; nessa pesquisa puderam evidenciar RI em 25,3% da população na amostra, sendo eles

1.081 alunos com faixa etária de 14 anos, estudantes do período vespertino em 39 escolas públicas do estado de Pernambuco, Brasil. Foram apresentadas as seguintes variáveis associadas significativamente com a RI: faixa etária, o índice de massa corpórea por idade (IMC/I), marcadores bioquímicos (triglicerídeos e HDL-colesterol) e o consumo alimentar de gordura saturada.

Esses tipos de dados concatenados a outros estudos apontam que a RI pode ser acompanhada de um grupo de alterações metabólicas-cardiovasculares compreendendo hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, intolerância aos carboidratos, obesidade centrípeta (acúmulo de gordura visceral na região abdominal), aumento de inibidor-1 do ativador do plasminogênio, hiperuricemia, doença arteriosclerótica e DMT2 (GELONEZE & TAMBASCIA, 2006). Segundo Costa *et al.* (2017) DCNT representam importante causa de morbidade e mortalidade no mundo.

Dados provenientes do *Estudo de Carga Global de Doença* apontam que as DCNT respondiam, em 1990, por 43% dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (*disability adjusted life Years - DALY*) e passou a representar 54% em 2010. Em 2017, estimou-se que 425 milhões de pessoas no mundo possuíam diabetes mellitus (DM), das quais 79% viviam em países em desenvolvimento (TOMETTO *et al.*, 2019). A DMT2 representa aproximadamente 90-95% dos casos entre todos os diferentes tipos de diabetes (WINKELMANN & FONTELA, 2014).

O DMT2 trata do conjunto de sinais e sintomas resultante de uma variedade de fatores que provoca uma disfuncionalidade no metabolismo da glicose. Deste modo, segundo Deus (2012) vários fatores contribuem para o estabelecimento do DMT2, como idade, gênero, peso corporal e fatores ambientais — alimentação, atividade física e condições genéticas, sendo concatenados a um grupo de doenças metabólicas

caracterizadas por hiperglicemia e associadas a complicações, disfunções e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. Assim, DM é uma das DCNT mais frequentes no mundo, sendo a quarta principal causa de morte (BERTONHI; DIAS, 2018).

Associado a fenótipos como o sedentarismo e a obesidade interagem com alguns genes que podem ser responsáveis por uma maior susceptibilidade ao DM2 (OLIVEIRA, ALVES e BARAUNA, 2003 *apud* ARSA et al., 2009). Segundo Reis & Velho (2002) existem vários subtipos de DM2, sendo que na maioria dos casos a hiperglicemia é secundária a defeitos em um elevado grupo de genes (formas poligênicas) ou o óbito ocorre de forma monogênica.

Segundo Oliveira, Furuzawa & Reis (2002) a forma poligênica do DM2 tem início tardio, não se conhece o modo de transmissão dos genes desfavoráveis, mas certamente não é autossômico dominante nem recessivo, caracterizando um modo de transmissão complexo. O princípio básico dos marcadores de susceptibilidade reside na diferença interindividual que confere graus de sensibilidade às doenças induzidas pelo ambiente (REIS *et al.*, 2012).

2 TEORIA GERAL

O diabetes é uma doença que vem sendo descrita desde os primórdios da humanidade, havendo relatos no manuscrito egípcio de Ebers, documento datado de meados de 1500 a.C., em que relata uma enfermidade que apresenta diurese abundante e persistente, sede incontrolável e emagrecimento acentuado como suas principais manifestações clínicas, posteriormente na Roma antiga, Aretaeus um discípulo de Hipócrates a nomeou como Diabetes, ou seja, “passar através”, graças à similaridade a um sifão de água, devido à diurese e à polidipsia. Séculos depois médicos Hindus descreveram em detalhes os sintomas e referiram-se à urina desses pacientes como “doce como mel” devido ao odor e sabor adocicado (PIRES & CHACARA, 2008). Associado a estudos anteriores e aos próprios, em 1675, o médico inglês Thomas Willis adicionou a palavra “*mellitus*” ao diabetes (SARTORELLI, 2007).

O diabetes *mellitus* constitui um grupo de doenças classificadas pela disfunção no metabolismo da glicose, seja por deficiência da secreção de insulina (SI) ou de sua ação, podendo ser subdividido em Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), a qual geralmente se dá pela destruição das células responsáveis pela produção de insulina por

autoanticorpos, em Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) com prevalência de 90% do total dos casos, sendo associada a fatores hereditários e ambientais (GROSS *et al.*, 2002). Outra classe de diabetes conhecidas é a Diabetes Mellitus Gestacional definida como qualquer grau de intolerância à glicose, com primeiro reconhecimento durante a gestação (SILVA JR, 2016).

Com o passar dos tempos diversos estudos foram desenvolvidos acerca do Diabetes Mellitus Tipo 2 e desvendados vários mecanismos causadores, sendo uma delas a alteração no metabolismo da glicose, conhecido como resistência à insulina. Os primeiros indícios da síndrome metabólica de resistência à insulina foram descobertos devido à frequente coexistência do aumento da pressão arterial e o Diabetes Mellitus Tipo 2, inicialmente descrita em 1920 pelo médico sueco Eslyl Kylin e o espanhol Gregorio Marañón (MORENTIN; RODRÍGUES & MARTÍNEZ, 2002). Contudo, foi em 1988 que G. Reaven, do Departamento de Medicina Cardiovascular da Universidade de Stanford, na Califórnia, chamou a atenção para o fato de hipertensão arterial, obesidade centrípeta e dislipidemia estarem coexistentes em determinados indivíduos. A essa condição deu ele o nome de síndrome X ou síndrome da resistência à insulina, sendo responsável não somente para o desenvolvimento do Diabetes Tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial, doença cardiovascular e câncer, mas também a perda de funcionalidade e declínio cognitivo (LUNA, 2006; GOMES *et al.*, 2010).

Posteriormente, estudos de biologia molecular junto aos avanços da genética puderam isolar genes responsáveis por resistência a insulina e predisposição à DMT2 e associados a fatores hereditários, conforme sugerem os estudos de pessoas com histórico familiar de DMT2 três vezes mais propícios do desenvolvimento destas doenças do que indivíduos não aparentados (HAGHVIRDIZADEH *et.al.*, 2014).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho tem como base uma revisão sistematizada de dados, objetivando relacionar obesidade, resistência à insulina e Diabetes Mellitus Tipo 2 através de metanálise das produções científicas dos últimos anos em duas plataformas bibliográficas.

Com um total de 58 artigos consultados, um dos critérios de refinamento de busca foi data de publicação, assim delimitou-se entre os anos de 2015 e 2020. Foram utilizadas duas plataformas de base de dados, sendo elas Web of Science e PubMed,

ambas com impacto internacional, a primeira sendo um grande repositório multidisciplinar, enquanto a segunda por abrigar uma das maiores compilações de dados concernentes às ciências da saúde do mundo. Em ambas as plataformas foram utilizadas as seguintes strings: *insulin resistance AND obesity AND type II AND nutrition*.

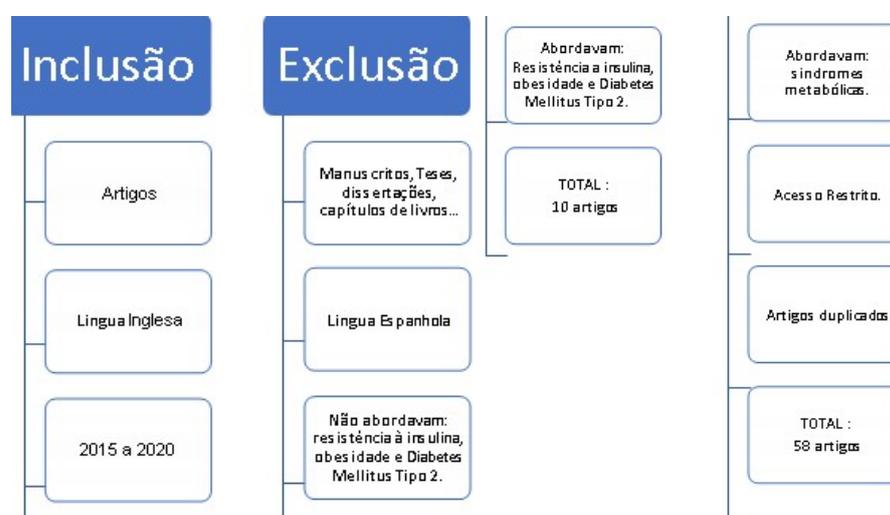
Os artigos encontrados foram tabelados no *software* (Excel) para filtragem e manipulação dos dados, revisão da bibliografia com o auxílio de plataformas como *scielo*, *google acadêmico* e *pubMed*. Dessa forma os artigos foram incluídos ou excluídos após a leitura e análise individual.

Os arquivos inclusos foram os que se adequaram aos seguintes parâmetros: artigos escritos em língua inglesa publicados entre 2015 a 2020 com linha de pesquisa relacionada à resistência à insulina, Diabete Mellitus Tipo 2, obesidade e modulação gênica. Os critérios de exclusão foram o idioma (espanhol), tipo de publicação (revistas, teses, monografias, capítulos de livros) ou com linha de pesquisa não relacionada à resistência à insulina, Diabete Mellitus Tipo 2, obesidade e modulação gênica.

4 RESULTADOS

Do total de 58 artigos de ambas as plataformas 10 foram selecionados por se enquadrarem nos parâmetros de inclusão, dos quais 5 eram da plataforma Web of Science e 5 da plataforma PubMed e do total 7 estavam duplicados (em ambas plataformas).

FIGURA 1 – Critérios de inclusão e exclusão dos artigos adotados



FONTE: Elaborado pelos pesquisadores (2020).

Os artigos incluídos foram classificados por data de publicação juntamente com seus autores, sendo possível parrear as ideias de trabalhos com variados anos de publicação, podendo assim compilar o conteúdo das pesquisas relacionados à obesidade RI e DM2 entre os anos de 2015 e 2019 (Figura 2).

Figura 2 – Análise individual de artigos

Patel <i>et al.</i> Jun/2018	O mecanismo envolvido no desenvolvimento de T2D induzido por obesidade ou resistência à insulina inclui o de secreção.	correlação genótipo-fenótipo revela um aumento de 3,6x nos níveis de transcrição de <i>TNF-α</i> nos indivíduos com genótipo Δ 857 TT em comparação com outros genótipos e morfismo.	Índia	Estudo de campo
Daily <i>et al.</i> Set/2018	as variantes genéticas e ambientais que podem influenciar a resistência à insulina adultos coreanos.	variantes genéticas quando combinadas, estabelecem um fator de risco genético para resistência à insulina sugerindo a limitação do consumo de bebidas com cafeína pode mitigar parcialmente o risco genético de resistência à insulina.	EUA	Estudo de campo
Schernthaler-Reiner <i>et al.</i> Jan/2019	O estudo biomarcador, de risco do sistema cardiovascular, associado a idade, sexo, fumo, hipertensão, diabetes mellitus e obesidade.	Altas concentrações de glicose aumentam a liberação de GDF15 pelo fígado humano e células endoteliais. Sendo preditor independente função β -celular em pacientes obesos.	Áustria	Estudo de campo
Esser and Zraika Mai/2019	Inibidores de neprililina que têm demonstrado melhorar a sensibilidade à insulina, a função das células beta e tolerância à glicose em pacientes diabéticos e obesos.	Os inibidores da neprililina associados aos bloqueadores do receptor da angiotensina II podem ser uma opção terapêutica útil para o tratamento de DM2.	Alemanha	Meta-análise
Beaudry and Devries Ago/2019	Discussão sobre o papel da proteína para atenuar declínios na massa muscular e sensibilidade à insulina para prevenir DM2 e sarcopenia em adultos idosos.	Dietas ricas em proteínas induzem resultados benéficos com relação ao Pré-Diabetes e DM2 em marcadores glicêmicos devido à saciedade, redução da resposta de glicose pós-prandial, aumento da termogênese e capacidade de diminuir as taxas de degradação da proteína muscular.	Canadá	Meta-análise

FONTE: Elaborado pelos pesquisadores (2020).

5 DISCUSSÃO

Ao analisar os artigos de Carvalheira et al. (2002), Freitas et.al. (2014) e Luchs (2006) observou-se que a insulina é um hormônio anabólico produzido pelas células β -pancreáticas estimuladas pela presença de glicose na corrente sanguínea, tendo seus principais focos os músculos esqueléticos, células hepáticas o tecido adiposo e o cérebro. O processo de captação da glicose pelos miócitos começa com a sinalização da insulina pela fração alfa do IR na membrana plasmática da célula-alvo denominado

tirosinoquinase; esse receptor é uma glicoproteína constituída por duas subunidades alfa e duas subunidades beta.

As frações alfas são responsáveis pela sinalização da insulina na membrana plasmática, ao passo que a fração beta é uma proteína transmembrana tendo como função a autofosforilação, desencadeando uma cadeia intracelular de fosforilação. Após essa ligação ocorre uma alteração na conformação estrutural da fração beta da tirosinoquinase, gerando resíduos de tirosina, os quais iniciam a cascata fosforilativa adicionando grupos fosfatos aos substratos do IR (IRS-1 e IRS-2) (CARVALHEIRA et al., 2002; FREITAS et al., 2014; LUCHS, 2006).

Os IRS funcionam como facilitadores da fosforilação da proteína fosfatidilinositol 3-quinase (PI3q), imprescindível na captação da glicose, pois interagem com proteínas responsáveis pela translocação do receptor GLUT-4 a membrana plasmática, o qual funciona como um difusor que facilita a entrada de glicose no meio intracelular (CARVALHEIRA et al., 2002; FREITAS et al., 2014; LUCHS, 2006).

Essa via de sinalização pode sofrer consequências negativas por diversos fatores, estes, causam prejuízo à saúde do indivíduo; diversos mecanismos moleculares são alvos para pesquisas, uma vez que compreendidos facilitam no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e de combate a essa doença.

A evolução da medicina laboratorial também depende desses mecanismos básicos, dado que alguns elementos oriundos dessas disfunções podem ser utilizados como preditores de agravo ou até mesmo de manifestações precoces, como tal é possível mencionar o *GDF15* (o fator de diferenciação de crescimento 15), de acordo com Schernthaner-Reiter et al. (2019), é um forte preditor de morbimortalidade cardiovascular que se constata ser um biomarcador como um alvo terapêutico para disfunções do metabolismo da glicose. Em suas pesquisas foi possível também relacionar casos de obesidade extrema a altos níveis desse biomarcador, no entanto são necessários estudos adjacentes acerca do assunto.

Complementando a relação de obesidade e RI os estudos de Zelada et al. (2016) compararam os níveis de Glicose em jejum, insulina, peptídeo C e hemoglobina glicada em três grupos de adolescentes com DMT2, seus pares com sobrepeso sem DMT2, e magros sem DMT2, além de calcular a avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) e função das células beta (HOMA-B). Os resultados desses estudos

demonstraram que pacientes com sobrepeso tinham índice de RI semelhante aos portadores de DMT2.

Nesse sentido, a revisão literária de Ramalingam *et al.* (2016) demonstra o sobrepeso e a obesidade fazem com que a produção de angiotensina II seja aumentada; esse hormônio, além de controlar a pressão arterial, também está relacionado ao estresse oxidativo e disfunções mitocondriais, assim causando aumento da produção de espécies reativas ao oxigênio que fosforilam os receptores IRS-1, PK3I e AKT levando à resistência à insulina e a DMT2.

Diversas medidas podem ser tomadas para a reversão desses casos, como abordam Zou e colaboradores (2015) em um estudo de meta-análise demonstrada a intervenção do exercício físico melhora a sensibilidade à insulina, por se tratar de uma via independente de insulina, dessa forma regulando os níveis glicêmicos e a longo prazo propicia a qualidade de vida e reduz os níveis de triglicédeos, lipoproteínas de baixa densidade (LDL, VLDL) e o índice de massa corpórea (IMC) que são agravantes de doenças crônicas não transmissíveis (DMT2, DCV, dentre outras).

Ademais, consoante Beaudry e Devries (2019) dietas ricas em proteínas podem ser especialmente importantes para melhorar a sensibilidade à insulina em adultos mais velhos com Pré-diabetes ou DMT2, já que a maior ingestão de proteínas durante a perda de peso pode ajudar a preservar a massa muscular. Vale ressaltar que em estudo realizado em 1936 mostrou que consumir até grandes quantidades de proteína (1,3 libra) em uma única porção não aumenta as concentrações de glicose no sangue. No estudo de Sáez-Lara *et al.* (2016), a mistura de probióticos melhorou a sensibilidade à insulina e proteína C reativa diminuída (CRP). Os probióticos e prebióticos afetam T2D e doenças cardiovasculares, alterando a microbiota intestinal, regulando a sinalização da insulina e diminuindo o colesterol.

Por conseguinte, as doenças crônicas além de aumentarem os níveis de lipoproteínas de alta densidade que auxiliam no metabolismo de ácidos graxos diminuem os riscos de arteriosclerose. Em um estudo feito por Esser e Zraika (2019) foi observado um mecanismo potencial pelo qual a neprilisina, peptídeo onipresente com ampla especificidade de substrato, quando inibida aumenta os níveis, portanto os efeitos insulíntricos do GLP-1. Quando se tem a inibição de neprilisina, os níveis plasmáticos de bradicinina, um peptídeo degradado por neprilisina é aumentado; a bradicinina irá modular o metabolismo da glicose nos tecidos periféricos e processá-los,

aumentando a sensibilidade à insulina. Porém, a inibição da neprilisina também aumenta os níveis de substratos capazes de prejudicar a sensibilidade e secreção à insulina, na verdade a adrenomedulina aumenta com a inibição da neprilisina e assim prejudica a tolerância à glicose inibindo a liberação de insulina, além disso essa inibição mostrou que aumentar os níveis de angiotensina II pode promover a IR e a disfunção das células beta pancreáticas.

Ademais, outros pontos abordados são as causas genéticas que aumentam a propensão da incidência em DMT2. As análises feitas demonstram que não há apenas um gene envolvido no processo, mas sim uma variedade e a inter-relação da genética e a epigenética determina o fenótipo doente ou não. Segundo Zeldá *et al.*, as contribuições genéticas para a fisiopatologia do DMT2 são baseadas em vários polimorfismos genéticos ligados à DMT2 na juventude como Polimorfismo CC da Apolipoproteína A-II (APOA-II). Em pacientes com esse genótipo mostraram que uma rápida deterioração da função das células beta pancreáticas ao longo do tempo, sendo a característica principal em DMT2 em jovens, sem mudança significativa na sensibilidade à insulina.

A variação substancial entre diferentes populações étnicas fora relatada com relação à genética do polimorfismo que ocasiona a DMT2. Patel *et al.* (2018) cita vários nucleotídeos relacionados aos polimorfismos (SNPs) na região promotora do *TNF-a*, ou seja, À238 G / A, À308 G / A, À857 C / T e À863 C / A (rs361525, rs1800629 rs1799724 e rs1800630 respectivamente) foram considerados como contribuintes potentes da patogênese de DMT2 em diferentes etnias. Há uma sugestão genética na região promotora do *TNF-a* estão associadas a diferenças em sua expressão genica. Além disso, À238G / A e À308G / A polimorfismos de *TNF-a* são documentados para alterar a gordura livre circulante concentração de ácido (FFA) e RI em indivíduos obesos.

O estudo de Daily, J. W., Liu, M., & Park, S. (2019) explicita que o gene *SLIT3* (rs2974430) é conhecido por estar envolvido na proliferação de células b pancreáticas e secreção de insulina. Os outros dois genes variantes (*PLEKHA5_rs1077044 e PPP2R2C_rs16838853*) identificados como fatores de risco genéticos para RI foram incluídos no GRS; a *UNC13C* é envolvida na diferenciação de mioblastos esqueléticos por meio do fator de necrose tumoral e de crescimento semelhante à IGF-1 e *DYNC111* está associado com RAS-RAF-Sinalização MEK para proteção contra atrofia neuronal. Assim, como o estudo de Patel *et al.*, ambas as variantes genéticas relacionadas ao fator de necrose tumoral podem estar associadas à RI.

Um dos artigos em análise de Guevara-Cruz *et al.* (2017) faz um estudo de perfis de aminoácidos, consequência dos fatores genéticos e mostrou que em jovens adultos apresentaram concentração de aminoácidos diferencialmente alterada nos indivíduos com obesidade em comparação aos sujeitos com RI, sendo a principal novidade o estudo com concentrações de aminoácidos em um grupo de jovens adultos. Duas descobertas são particularmente relevantes para nosso trabalho: — primeiro o aumento na concentração de aspartato foi positivamente associada à obesidade e RI e segundo, um aumento no aspartato foi relatado anteriormente como sendo positivamente associado com RI em homens e mulheres de 52 anos.

CONCLUSÃO

O Diabetes Tipo 2 é uma doença crônica que afeta parte considerável da população, principalmente aqueles que têm um elevado índice de massa corporal, o qual se considera obeso. Estudos a respeito do DMT2 e obesidade vem sendo desenvolvidos ao longo de décadas objetivando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e diminuir o índice de mortalidade da doença. Deste modo, a sistematização e a análise deste assunto são de fundamental importância para a continuidade da evolução dos estudos dessa morbidade, visto que por meio dessa é possível encontrar as lacunas para novas descobertas.

Nos últimos 5 anos o DMT2 foi estudado a fim de trazer a elucidação da fisiopatologia, da genética, epigenética no intuito de desenvolver novas terapias com maior grau de eficácia. Os estudos mostram uma inter-relação entre genes e etnias, os quais modulam o metabolismo da insulina ou da captação da glicose, sendo que esses podem ser influenciados pela atividade pró-inflamatória do tecido adiposo em indivíduos obesos. Ademais, foram apontadas, dentre os artigos, algumas estratégias terapêuticas, sendo elas a realização de atividades físicas, neprilisina e probióticos, os quais têm atividade ou auxiliam nos efeitos insulíntricos.

No entanto, é notório que apesar da detecção de vários genes causadores da morbidade não há estudos sobre terapia gênica baseados na introdução de genes saudáveis com uso de técnicas de DNA recombinante capazes de inibir a ação do gene. Outrossim, não há estudos sobre terapias de retardamento da atividade inflamatória do tecido adiposo para uma manutenção da homeostase, pelo menos até o indivíduo voltar ao seu estado de normalidade sem dependência terapêutica. Assim, a evolução da ciência e a

continuidade de estudos relacionados a esse assunto é primordial para chegar à cura do DMT2.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of medical care in diabetes**. 2006 (Position Statement). *Diabetes Care*, Virginia, U.S. (Suppl. 1):p.4-42, 2006.

ANDRADE, M. I. S. de et al. Prevalência de resistência à insulina e associação com fatores de riscos metabólicos e consumo alimentar de adolescentes - recife/brasil. **Rev. paul. pediatr.** São Paulo, v. 38, e 2019016, 2020.

ARCHER AE, Von Schulze AT, Geiger PC. 2017 Exercise, heat shock proteins and insulin resistance. **Phil. Trans. R. Soc. B** 373: 20160529. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0529>. Acesso em: 18 out.2020.

ARSA *et al.* Diabetes Mellitus tipo 2: Aspectos fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum** 2009, 11(1):103-111.

BEAUDRY KM E DEVRIES MC (2019). **Estratégias Nutricionais para Combater o Diabetes Tipo 2 em Adultos Idosos: A Importância da Proteína**. *Frente. Nutr.* 6: 138. doi: 10.3389 / fnut.2019.00138.

BERTONHI; DIAS. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. **Revista Ciências Nutricionais Online**, v.2, n.2, p.1-10, 2018. Disponível em:<http://unifafibe.com.br/revistasonline/arquivos/cienciasnutricionaisonline/sumario/62/18042018212025.pdf>. Acesso em: 20 set 2020.

CARVALHEIRA, José B.C.; ZECCHIN, Henrique G.; SAAD, Mario J.A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 4, 888p. 419- 425, Aug. 2002.

CARVALHO, Maria; COLAÇO, André; FORTES, Zuleica. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.50 no.2 São Paulo Apr. 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302006000200016&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 18 out. 2020.

COÊLHO SNS, Sousa NPS, Barros AK, Polisel CG. Avaliação da Resistência Insulínica em Adolescentes com Diferentes Estados Nutricionais. **Adolesc Saude**. 2017;14(3):71- 76.

COSTA, et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cad. Saúde Pública** 33 (2) 30 Mar 2017. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2017.v33n2/e00197915/>. Acesso em: 20 set 2020.

DAILY, J. W., LIU, M., & PARK, S. (2019). High genetic risk scores of SLIT3, PLEKHA5 and PPP2R2C variants increased insulin resistance and interacted with coffee and caffeine consumption in middle-aged adults. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, 29(1), 79–89. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.09.009>. Acesso em: 20 set 2020.

-de-pessoas-com-diabetes-nas-americas-triplicou-desde-1980&Itemid=839. Acesso em: 17 out. 2020.

DEUS, K. J.; CONCEIÇÃO, R. S. Diabetes mellitus tipo 2 – a relação genética-nutrientes. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.= J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 37, n. 2, p. 199-214, ago. 2012.

ESSER, NATHALIE, AND SAKENEH ZRAIKA. “NEPRILYSIN INHIBITION: a new therapeutic option for type 2 diabetes?”. *Diabetologia* v.62,7 (2019): 1113-1122. doi:10.1007/s00125-019-4889-y.

FREITAS, Marcelo; CESCHINI, Fábio; RAMALLO, Bianca. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *R. Bras. Ci. e Mov.* 2014; 22(3): 139-147.

FREITAS, Marcelo; CESCHINI, Fábio; RAMALLO, Bianca. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *R. Bras. Ci. e Mov.* 2014; 22(3): 139-147. Disponível em: file:///C:/Users/USER/Downloads/4769-21753-1-PB%20(2).pdf. Acesso em: 20 set. 2020.

GOMES FA. *et al.* Resistência à insulina e síndrome metabólica em pacientes ambulatoriais com transtorno do humor bipolar. *Rev Psiq Clín.* 2010;37(2):81-4.

GOMES, Marília de Brito et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v.50, n.1, p.136-144, Feb. 2006. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000100019&lng=en&nrm=iso>. Access on: 21 sept. 2020.

GROSS, Jorge L. et al. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-26, Feb. 2002. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000100004&lng=en&nrm=iso>. Access on: 16 oct.

GUEVARA-CRUZ, M et al. “Amino acid profiles of young adults differ by sex, body mass index and insulin resistance”. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD.* v. 28,4 (2018): 393-401. doi:10.1016/j.numecd.2018.01.001.

HAGHVIRDIZADEH, P. et al. KCNJ11: genetic polymorphisms and risk of diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*, v. 2015, 2015.

LUCHS, Adriana. Tradução de sinal: um olhar sobre a insulina. *Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.)*, São Paulo, v. 65, n. 3, 2006. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes, hipertensão e obesidade avançam entre os brasileiros. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/diabetes-hipertensao-e-obesidade-avancam-entre-os-brasileiros-3>. Acesso em: 17 out. 2020.

MORENTIN BEM, RODRÍGUEZ MC, MARTÍNEZ JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr.* 2003;50(8):324-33.

OLIVEIRA, Carolina SV; FURUZAWA, Gilberto K.; REIS, André F. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 2, pág. 186-192, abril de 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302002000200012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 21 set. 2020.

OPAS. **Número de pessoas com diabetes nas Américas triplicou desde 1980**. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5053:numero

PATEL, ROMA ET AL. "GENETIC VARIANTS OF TUMOR NECROSIS FACTOR-A AND ITS LEVELS: A correlation with dyslipidemia and type 2 diabetes susceptibility". **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**. v.38,3 (2019): 1414-1422. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.962.

PEREIRA, Luciana; FRANCISCHI, Rachel; LANCHETA JR, Antonio. **Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina**. Arq Bras Endocrinol Metab vol 47 n° 2 Abril 2003. Disponível em: file:///C:/Users/USER/Downloads/a03v47n2%20(2).pdf. Acesso em: 18 out. 2020.

PIRES, Antonio Carlos; CHACRA, Antonio Roberto. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 268-278, Mar. 2008. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000200014&lng=en&nrm=iso>. Access on: 16 oct. 2020.

RAMALINGAM, LATHA ET AL. "The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance". **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**. v. 1863,5 (2017): 1106-1114. doi:10.1016/j.bbadis.2016.07.019.

REIS, A. A. S. et al; As implicações do polimorfismo genético do gene *gst* na patogênese do diabetes mellitus tipo 2. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações**, v. 9, n. 2, p. 92-100, ago./dez. 2011.

REIS, A. F & VELHO, G. Bases Genéticas do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.46, n° 4, Agosto 2002.

SÁEZ-LARA, Maria Jose et al. "Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials". **International journal of molecular sciences**. v. 17,6 928. 13 Jun. 2016, doi:10.3390/ijms17060928.

SARTORELLI, DS. Fatores nutricionais no diabetes. In: KAC, G., SICHIERI, R., and GIGANTE, DP., orgs. **Epidemiologia nutricional [online]**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ/Atheneu, 2007, pp. 359-369. ISBN 978-85-7541-320-3. Available from SciELO Books.

SCHERNTHANER-REITER, M H et al. "GDF15 reflects beta cell function in obese patients independently of the grade of impairment of glucose metabolism". **Nutrition**,

metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. v. 29,4 (2019): 334-342. doi:10.1016/j.numecd.2018.12.008.

SILVA JUNIOR, José Roberto da et al. Gestational Diabetes Mellitus: the importance of the production in knowledge. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 16, n. 2, p. 85- 87, June 2016. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292016000200085&lng=en&nrm=iso>. Access on: 17 oct. 2020.

SILVEIRA, Luiz. Correlação entre obesidade e diabetes tipo 2. **Rev Digital Vida e Saúde 2 (2)**, 2003. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=rela%C3%A7%C3%A3o+entre+obesidade%2C+diabetes+e+resist%C3%A2ncia+a+insulina&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3D1x0GCEoWjlsJ. Acesso em: 17 out. 2020.

TONETTO *et al.* Qualidade de vida das pessoas com diabetes mellitus. **Rev. esc. enferm. USP** vol.53 São Paulo 2019 Epub Jan 31, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342019000100410&lng=en&nrm=iso&tlng=pt#aff4. Acesso em: 20 set 2020.

WINKELMANN, Eliane; FONTELA, Paula. Condições de saúde de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 cadastrados na Estratégia Saúde da Família, em Ijuí, Rio Grande do Sul, 2010-2013. **Epidemiol. Serv. Saúde** v.23 n.4 Brasília dez. 2014. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000400008> Acesso em: 20 set 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on non-communicable diseases 2010**. Geneva: World Health Organization; 2011.

Z. ZOU, *et al.* **Influence of the intervention of exercise on obese type II diabetes mellitus: A meta-analysis**, Prim. Care Diab. (2015). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2015.10.003>. Acesso em: 20 set. 2020.

ZELADA, HENRY *et al.* "Função das células beta e resistência à insulina entre adolescentes peruanos com diabetes tipo 2". *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. v.5 15-20.16 de maio.2016, doi: 10.1016 / j.jcte.2016.05.003.

Enviado em: 07/05/2021.

Artigo pré-aprovado, apresentado à comissão de bancas de TCC da FAQUI 2020/2.