

## Capítulo 18

# FISIOPATOLOGIA DO DIABETES TIPO 2: PATOGÊNESE DO PÂNCREAS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA

**JULIANA DE SOUZA DE CASTRO<sup>1</sup>**  
**CINTHYA ALVES ESTEVES<sup>1</sup>**  
**GUSTAVO ROBERTO LEITE RAVAZI<sup>1</sup>**  
**JAYNNE LEONARDO DA SILVA<sup>1</sup>**  
**ALISSON DE SOUZA GODOI<sup>1</sup>**  
**RAFAELLA KHOURI FERNANDES<sup>1</sup>**  
**MARINA DALLA BERNARDINA CASOTTE<sup>1</sup>**  
**RAFAEL BORTOLUZZO BARBOZA<sup>1</sup>**  
**JOEL PEREIRA RENOVATO FILHO<sup>1</sup>**  
**ISADORA POLONIO FAGANELLO<sup>1</sup>**  
**LARISSA SOBRINHO ANICETO<sup>1</sup>**  
**MARINA MIRANDA ELY<sup>1</sup>**  
**GABRIELLI RODRIGUES DE MEDEIROS<sup>1</sup>**  
**CESAR BOTINI ZORTEA<sup>1</sup>**  
**NATALIA GATTASS FERREIRA SOARES PEREIRA<sup>2</sup>**

1. Discente – Medicina da Universidade Federal da Grande Dourados
2. Docente – Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

*Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2; Pâncreas; Resistência insulínica*

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia multifatorial com expressão fenotípica variável caracterizando-se por hiperglicemia. Possui influência do ambiente, de vários genes e é marcada pela disfunção endócrina.

As mudanças fisiopatológicas se manifestam através de disfunção das células  $\beta$  pancreáticas, resistência à ação da insulina e inflamação crônica, as quais gradualmente dificultam o controle dos níveis de glicose no sangue e resultam no surgimento de complicações micro e macrovasculares (DEFRONZO *et al.*, 2015). Segundo o Octeto de DeFronzo, vários mecanismos estão envolvidos na sua fisiopatologia, gerando resistência insulínica (RI) e hiperglicemia.

Dentre os mecanismos citados no Octeto de DeFronzo, merece destaque na patogênese do DM2 a disfunção celular nas ilhotas pancreáticas. A hiperglicemia ocorre devido à falha na produção de insulina e excesso na produção de glucagon. Assim, devido à fatores genéticos, epigenéticos e, principalmente, devido ao acúmulo de substância intracelulares que levam ao estresse celular, as células  $\beta$ -pancreáticas sofrem redução volumétrica em torno de 30-40% o que sucede a redução na produção de insulina e, concomitantemente, o volume aumentado das células  $\alpha$  provoca a hipersecreção de glucagon (DEFRONZO *et al.*, 2015). Sabe-se que a redução na proporção do volume das células  $\alpha/\beta$  decorre da apoptose seletiva das células produtoras de insulina, assim, entender as causas da apoptose preferencial por esse tipo celular nas ilhotas é essencial.

A resistência à insulina pode ser definida como a incapacidade das células teciduais responderem adequadamente à ação da insulina em promover a captação da glicose (MEDEIROS *et al.*, 2011), tornando-se, desse modo,

uma parte fundamental da fisiopatologia do DM2. A obesidade e o sedentarismo são fatores predisponentes da resistência insulínica, os quais em conjunto com os fatores genéticos, fazem com que as células beta pancreáticas tenham que aumentar a secreção de insulina de forma compensatória para vencer essa resistência à sua ação nos tecidos periféricos. Esse aumento na produção de insulina a longo prazo leva a uma falha funcional das células beta e um declínio da produção desse hormônio (DEFRONZO *et al.*, 2015).

No tecido muscular múltiplas causas podem levar a resistência à insulina, indo desde defeitos na sinalização do hormônio insulina, transporte e sinalização da glicose até deficiência na atividade mitocondrial. Ademais, a resistência à ação da insulina e a dificuldade na captação de glicose no tecido hepático e muscular, associado ao aumento do glucagon e da gliconeogênese levam a um estado de hiperglicemia (BAZOTTE *et al.*, 2014).

Logo, conclui-se que o objetivo deste estudo foi fornecer uma visão abrangente da fisiopatologia do DM2, destacando os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença. Ele explora a complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e celulares que contribuem para a resistência à insulina, disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e hiperglicemia. Além disso, o texto discute o papel de diferentes fatores, como obesidade, sedentarismo e estresse celular, na progressão do DM2 e na falência das células  $\beta$ , buscando promover uma compreensão mais aprofundada da patogênese.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada durante o mês de abril e maio de 2024, sobre a fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2, com foco na patogênese do pâncreas e resistência insulínica, em diferentes faixas etárias, por

meio de pesquisas nas bases de dados *do PubMed, Science Direct* e *SciELO*.

Foram utilizados como descritores termos como: diabetes mellitus tipo 2; resistência insulínica; fisiopatologia; implicações; pâncreas; em língua inglesa e portuguesa. Sendo selecionados artigos dos anos entre 2002 a 2022, tendo como foco revisões sistemáticas e artigos de revisão disponibilizados na íntegra. Relatos de caso, artigos disponibilizados em forma de resumo, artigos que tangenciam o tema em estudo não foram selecionados. A partir disso, foram selecionados 18 artigos de interesse.

Os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, sendo divididos em categorias temáticas que abordaram: o processo metabólico ocorrido no pâncreas, destacando a função exercida pelas células alfa e beta pancreática para compreender o que ocorre no quadro de disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas no diabetes mellitus do tipo 2; a descrição de vias de sinalização que são envolvidas no desenvolvimento da resistência à ação da insulina que ocorre no DM2; a maneira como a resistência insulínica interfere no metabolismo dos lipídeos e nessas vias de sinalização; fatores genéticos que contribuem para o desenvolvimento de resistência insulínica e DM2.

A partir da leitura dos artigos de interesse e da descrição dos temas expostos, foi feita a montagem do presente capítulo, dividindo a discussão em subtemas para facilitar a construção do texto, bem como para facilitar a compreensão das informações descritas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Metabolismo Pancreático

A regulação da glicemia é um processo complexo e fundamental para a homeostase metabólica no organismo humano, o qual é regulado por uma série de mecanismos fisiológicos, sendo o perfeito funcionamento do pâncreas um

dos aspectos mais importantes desse complexo. O pâncreas é uma glândula mista, composta por células exócrinas, responsáveis pela produção de enzimas digestivas, e células endócrinas (localizadas em agrupamentos denominados ilhotas de Langerhans), as quais desempenham um papel crucial na regulação da glicemia. Nesse aspecto, distúrbios regulatórios podem ocorrer devido a fatores genéticos e ambientais, comprometendo o funcionamento fisiológico, sendo necessária a compreensão acerca do pâncreas endócrino para no entendimento dos mecanismos que levam a essa desregulação (MONTE-NEGRO JR, 2016 & GUYTON *et al.*, 2017).

### Células $\alpha$

Equivalem a cerca de 15-20% das células das Ilhotas Pancreáticas, localizando-se na periferia com as células  $\delta$  e PP. As células  $\alpha$  sintetizam e secretam glucagon, glicentina, GRPP (peptídeo pancreático relacionado com glicentina), GLP-1 (peptídeo tipo glucagon 1) e GLP-2 (peptídeo tipo glucagon 2). O glucagon age estimulando a produção hepática de glicose e corpos cetônicos, os quais apresentam o fígado e o tecido adiposo como tecidos-alvo. Nesse sentido, durante o jejum, a secreção desse hormônio promove a glicogenólise, cetogênese e gliconeogênese pelo fígado; lipólise no tecido adiposo e glicogenólise no tecido muscular, diminuindo a glicólise.

### Células $\beta$

São as mais numerosas do pâncreas endócrino, correspondendo a aproximadamente 70 – 80% das células das ilhotas pancreáticas, localizando-se no centro da ilhota e sendo responsáveis pela síntese e secreção, principalmente, da insulina e peptídeo C. Em menor escala, produzem amilina, também conhecida como IAPP (polipeptídeo amilóide das ilhotas), dentre outros peptídeos. Os principais efeitos metabólicos da insulina são a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e

adiposo, o estímulo da síntese de proteínas e o bloqueio da proteólise, bem como o aumento da síntese de ácidos graxos livres e glicogênio, o bloqueio da lipólise e o estímulo à produção de glicose pelo fígado.

### **Sinalização Insulínica**

A resistência à ação insulínica nos tecidos está relacionada ao comprometimento da sinalização insulínica, em que o receptor de insulina (IR), uma enzima chamada tirosina quinase, autofosforila-se e fosforila outras proteínas intracelulares, como IRS, Shc e Cbl. Após esse processo, essas proteínas se conectam a outras moléculas de sinalização por meio de seus domínios SH2, o que desencadeia a ativação de diferentes vias dentro da célula, incluindo a via da PI3-quinase, a cascata da MAPK e a ativação do TC10 através de CAP/Cbl. Essas vias têm um papel crucial na regulação do transporte de glicose, síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas, coordenando e integrando diferentes aspectos do metabolismo celular (CARVALHEIRA *et al.*, 2002).

Além de ser fosforilado em tirosina, o receptor de insulina também pode ser fosforilado em serina, o que reduz sua capacidade de responder ao estímulo da insulina, criando um feedback negativo na sinalização insulínica. Ademais, ação da insulina é reduzida por enzimas chamadas proteínas fosfatases de tirosina, as quais removem rapidamente os grupos fosfato do receptor de insulina e de seus substratos, sendo uma dessas proteínas a PTP1B (CARVALHEIRA *et al.*, 2002).

### **Resistência à Ação da Insulina - Patogenia das $\beta$ -pancreáticas**

A resistência à ação da insulina é uma das primeiras anormalidades detectadas em indivíduos com probabilidade de desenvolver DM2, tal feito é compreensível tendo em vista que diversos fatores podem acarretar nela, contribu-

indo não só para a falência das células  $\beta$ -pancreáticas, mas também para o desenvolvimento de um estado hiperglicêmico. A obesidade e a falta de atividade física são exemplos de agentes que contribuem para esse acometimento, visto que estimulam a lipogênese e o aumento das reservas de triacilgliceróis nas células, o que influencia no desenvolvimento de fatores ligados à disfunção mitocondrial e interferência na sinalização insulínica, como: resistência à ação da insulina, estresse oxidativo e inflamação. Nesse contexto, combinados com a predisposição genética, a sinalização e a ação hormonal são prejudicados, já que as vias metabólicas a serem modificadas e a disponibilização de maior quantidade de transportadores de membrana GLUT-4 nas células periféricas são ineficazes, perpetuando-se o estímulo secretório de insulina (DEFRONZO, 2015).

A persistência da secreção de insulina gera sobrecarga das células  $\beta$ -pancreáticas que, ineficaz na manutenção da homeostase glicêmica durante o estado de resistência à insulina, apresentando como efeito a redução da massa delas em cerca de 30-40% resultante de processos de atrofia, autofagia e apoptose, os quais podem levar à perda de integridade das ilhotas pancreáticas e a diminuição gradativa da produção do hormônio, favorecendo a permanência e o agravamento do estado hiperglicêmico inicial (ELLER-VAINICHER *et al.*, 2020).

### **Metabolismo Lipídico**

Fisiologicamente, os carboidratos, lipídeos e proteínas ingeridas em excesso são armazenados na forma de triacilgliceróis (TAG) nos adipócitos, os quais podem sofrer lipogênese e hipertrofia para aumentar a reserva e servir como fonte de energia em períodos em jejum. Dessa forma, o efeito da insulina nesse processo é baseado na estimulação da conversão hepática de nutrientes ingeridos em excesso na dieta em acetil-CoA e, conseqüentemente, ácidos graxos

(AG) e TAG, um processo chamado de esterificação. Ademais, a insulina inibe a lipase hormônio-sensível, uma enzima que hidrolisa os TAG armazenados nos adipócitos, impedindo a liberação de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol no plasma (NELSON, 2022 & GUYTON *et al.*, 2017).

O tecido adiposo, além de fazer o armazenamento de lipídios convertidos a partir de macronutrientes ingeridos em excesso, tem a função de homeostase sistêmica, sendo capaz de emitir sinais para regular a ingestão alimentar e o gasto energético, podendo ser caracterizado como um órgão endócrino e de alta atividade metabólica, liberando adipocinas, processo regulado por hormônios e outras substâncias (SETHI *et al.*, 2007). Em obesos, os adipócitos apresentam infiltrados de macrófagos do tipo M1, implicando em maior suscetibilidade à inflamação e à alteração na regulação das principais adipocinas, aumentando a liberação de leptina, AGL, resistina, IL-6, TNF- $\alpha$  e RBP4; enquanto reduz a liberação de adiponectina e IL-10 (KUMAR *et al.*, 2005; NELSON, 2022 & GUYTON *et al.*, 2017).

A sobrecarga de armazenamento do tecido adiposo, aliado com o processo inflamatório mediado por macrófagos e a alteração da liberação de citocinas adiposas leva ao aumento dos níveis de AGL no plasma sanguíneo e ao acúmulo ectópico deles em outras células, como: hepáticas, pancreáticas e musculares. Nessa perspectiva, essas células não apresentam como função principal o armazenamento de grandes quantidades de lipídios, tendo sua resposta celular dependente de 3 fatores: (1) duração e quantidade de exposição a esses nutrientes, (2) funcionalidade e adaptação do armazenamento de triglicérides no tecido e (3) capacidade oxidativa do tecido, em que, a superação desses limites leva ao desenvolvimento de toxicidade

induzida por lipídios, a lipotoxicidade (SETHI *et al.*, 2007).

#### **Acúmulo de lipídeos intracelulares e o efeito na resistência à ação insulina**

Nos hepatócitos, o alto nível AGL no plasma sanguíneo contribui para o aumento da concentração da molécula lipídica no meio intracelular e para a sobrecarga das vias de oxidação mitocondriais, levando ao acúmulo de intermediários, os quais são representados principalmente pelos diacilgliceróis (DAGs) e ceramidas. Eles são liberados e ativam as proteínas quinase C, inibindo a via de sinalização intracelular PI3K pela ativação da serina/treonina quinase no lugar da tirosina quinase, deixando de fosforilar os substratos dos receptores de insulina (IRS) e diminuindo da expressão de GLUT4 na membrana celular do tecido muscular e adiposo, além de estimular a produção de espécies reativas de oxigênio por conta da disfunção mitocondrial e dano celular (DEFRONZO, 2015; PISANI, 2012; KUMAR *et al.*, 2005 & BERNE *et al.*, 2004).

Fatores como IL-6, TNF- $\alpha$  e AGL aumentados na circulação também ativam receptores de membrana responsáveis por produzir diversos efeitos intracelulares. Dessa forma, a elevação sanguínea de AGL induz à sinalização de um receptor denominado Toll-Like 4 (TLR4) na membrana plasmática das células, reconhecendo o ácido graxo como patógeno e ativando as cinases intracelulares JNK e IKK, enquanto a elevação sérica de IL-6 e TNF- $\alpha$  induzem à ativação do receptor TNFR, ativando a quinase JNK. Ambas as vias promovem tanto a diminuição da translocação e transdução do transportador GLUT4 nos miócitos e adipócitos, quanto a ativação do fator nuclear NF- $\kappa$ B, o qual aumenta a expressão de receptores de membrana (TLR4, TLR2 e receptores de citocinas) e de citocinas pró-inflamatórias nos hepatócitos, miócitos e adipócitos, podendo levar a

uma resposta inflamatória e estresse celular. Esse tipo de acometimento auxilia na manutenção da hiperglicemia pela diminuição da captação de glicose via GLUT4 e da hiperinsulinemia. (MACHADO, 2006 & SOUZA, 2017).

### **A Genética que Contribui para DM2**

Levando em consideração os fatores genéticos que contribuem à DM2, explicita-se que a resistência à ação da insulina tem um alto teor de propensão hereditária, haja vista que o risco de desenvolver DM2 é maior quando a mãe tem a doença em comparação com quando o pai tem a doença (DEFRONZO, 2015). Já o risco relativo entre irmãos de um paciente com DM2 desenvolverem a doença em comparação com famílias nas quais nenhum dos irmãos tem a doença é de ~ 2-3 (HEMMINKI *et al.*, 2010). Nesse viés, é importante, sobretudo, a identificação dos genes responsáveis pelo DM2 para um maior mapeamento genético e aconselhamento familiar desta doença.

O gene transcription factor-like (TCF7L2) no cromossomo 10 (10q25) constitui o principal marcador genético associado à DM2. O TCF7L2 é um fator de transcrição envolvido na via de sinalização Wnt (Guelho, 2013). Portadores do genótipo TCF7L2 (genótipo CT/TT) apresentam maior risco a diabetes que pessoas sem o alelo de risco (CC) (CAMARGO *et al.*, 2020), pois, a maior expressão de TCF7L2 em ilhotas pancreáticas é presente em portadores do alelo de risco (T), que conseqüentemente pode resultar em redução da insulina nas ilhotas em resposta à glicemia sanguínea, acarretando um aumento em sua síntese e desgaste pancreático futuro.

## **CONCLUSÃO**

Esta revisão bibliográfica possuiu como objetivo principal proporcionar um melhor enten-

dimento sobre a fisiopatologia do diabetes mel-litus do tipo 2 sob a luz da natureza multifatorial desta doença, levando em conta o papel fundamental das células  $\beta$  pancreáticas, da resistência à insulina e da interação entre diversos sistemas no desenvolvimento deste distúrbio metabólico. Diante disso, cabe compreender que a temática do DM2 necessita do entendimento das complexas interações entre a desregulação metabólica, influências ambientais, disfunção celular e predisposições genéticas.

A resistência à insulina tem papel essencial na progressão da DM2, agindo como um dos pontos principais da cascata de eventos que leva ao descontrole metabólico. Nesse contexto, vias de sinalização alteradas e metabolismo lipídico, entre outras conseqüências do envelhecimento, obesidade e estilos de vida sedentários explicam o caminho para a resistência insulínica. A natureza dinâmica da progressão da DM2 é sublinhada não apenas pela deficiência na sensibilidade à insulina, mas também pela deficiência em sua secreção e ao declínio gradual das células  $\beta$ . O ciclo de compensação das células  $\beta$ , seguido de exaustão e falhas, ajuda no preparo do ambiente hiperglicêmico característico do DM2.

Portanto, a partir de uma ampla e extensa revisão bibliográfica, o capítulo fixou-se na meta de disseminar informações sobre o DM2 de uma maneira completa, atual e, assim, demonstrar ao público a necessidade da compreensão e direcionamento dos estudos futuros sob um olhar multifatorial da doença. Dessa forma, pode ser estabelecido um olhar mais abrangente acerca da gravidade da doença, auxiliando na elaboração de melhorias nas estratégias de diagnóstico precoce e tratamento adequado, proporcionando um melhor prognóstico ao paciente acometido por DM2.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAZOTTE, ROBERTO B *et al.* Insulin Resistance In The Liver: Deficiency Or Excess Of Insulin? *Cell Cycle*, [S. L.], P. 2494-2500, 30 Out. 2014.
- BERNE, R.M.; LEVY, M.N.; KOEPPEN, B.M. *Stanton Ba. Fisiologia*. Elsevier 2004.
- CAMARGO, N. I.; BERNARDI, D. M.; LORDANI, C. R. F. Tcf712, Fator Genético De Risco Para Diabetes Mellitus Tipo 2 E Indicação Dietoterápica. *Fag Journal Of Health (Fjh)*, v. 2, n. 4, p. 470–473, 20 Dez. 2020.
- CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias De Sinalização Da Insulina. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, v. 46, n. 4, p. 419–425, 2002.
- DEFRONZO, RALPH A. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, 2015.
- ELLER-VAINICHER, C. *et al.* Pathophysiology and Management Of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *Journal Of Diabetes Research*, v. 2020, 2020.
- GALICIA-GARCIA U, BENITO-VICENTE A, JEBARI S, LARREA-SEBAL A, SIDDIQI H, URIBE KB, OSTO-LAZA H, MARTÍN C. Pathophysiology Of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275. Doi: 10.3390/Ijms21176275. Pmid: 32872570; Pmcid: Pmc7503727.
- GUELHO, DANIELA *et al.* Diabetes Mellitus – Um «continuum» Fisiopatológico., *Revista Portuguesa De Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, v. 8, ed. 1, p. 44 - 49, 2013. Doi <https://doi.org/10.1016/J.R-pedm.2013.05.002>.
- HALL, JOHN E. *Guyton & Hall Fundamentos De Fisiologia*. Elsevier Brasil, 2017.
- HEMMINKI, Kari *et al.* Familial risks for type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes care*, v. 33, n. 2, p. 293-297, 2010.
- KUMAR, VINAY; RIBEIRO, ABUL K.; FAUSTO, NELSON (Org.). *Robbins & Cotran-Patologia*. Elsevier Brasil, 2005.
- MACHADO, UBIRATAN FABRES; SCHAAN, BEATRIZ D.; SERAPHIM, PATRÍCIA M. Transportadores De Glicose Na Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, p. 177-189, 2006.
- MEDEIROS, CARLA CAMPOS MUNIZ *et al.* Insulin Resistance And Its Association With Metabolic Syndrome Components. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, [S. L.], P. 380-389, 2011.
- MONTENEGRO JR.; R.; CHAVES, M.; FERNANDES, V. *Fisiologia Pancreática: Pâncreas Endócrino*. In: Oriá, R. B.; Brito, G. A. C. (Org.). *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica*. 1. Ed. São Paulo: Blucher, 2016. P. 521-74. Cap. 20.
- NELSON, DAVID L.; COX, MICHAEL M. *Princípios De Bioquímica De Lehninger*. Artmed Editora, 2022.
- PISANI, GRAZIÉLE FERNANDA DERIGGI. *Avaliação Pancreática De Animais Submetidos À Dieta Hiperlipídica*. Dissertação (Mestrado Em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal De São Carlos; São Carlos - Sp, 2012.
- SETHI, JASWINDER K.; VIDAL-PUIG, ANTONIO J. Thematic Review Series: Adipocyte Biology. *Adipose Tissue Function and Plasticity Orchestrate Nutritional Adaptation. Journal Of Lipid Research*, V. 48, N. 6, P. 1253-1262, 2007.
- SOUZA, A. L.; OLIVEIRA, B. N.; REIS, G. A. L. Obesidade, Resistência à Insulina e Receptor TLR4. 2017. [Apresentado no Congresso Médico Acadêmico UniFOA, 2017 Maio 23-24; Volta Redonda, BR].