

## Estresse Oxidativo Em Pacientes Com Diabetes Mellitus Tipo 2 Em Tratamento Com Metformina

Samuel Selbach Dries<sup>1</sup>, Barbara da Silveira Soares<sup>1</sup>, Fabiana Michelsen de Andrade<sup>1</sup>, Magda Susana Perassolo<sup>1</sup> (orientadora)

<sup>1</sup> *Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Feevale*

### Resumo

#### Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma síndrome causada por distúrbios metabólicos, decorrentes de problemas na ação e/ou secreção da insulina, caracterizada por uma hiperglicemia crônica (Diabetes SBd, 2009). Estudos vêm relatando a existência de uma forte correlação entre a hiperglicemia e a presença de complicações microvasculares e macrovasculares (Tapp, 2006), também associadas ao estresse oxidativo (Shen, 2010), por induzir a liberação de superóxido devido a alterações na cadeia transportadora de elétrons das mitocôndrias (Brownlee, 2005) e atividade aumentada da NADPH oxidase (Shen, 2010). A metformina, considerado o principal medicamento para tratar a DM2, parece agir sobre estes mecanismos, possuindo desta forma um efeito antioxidante pronunciado (Bellin, 2006). A superóxido dismutase (SOD) é uma enzima que catalisa a dismutação do ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) em oxigênio (O<sub>2</sub>) e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), sendo a EC-SOD (SOD3) a isoforma predominante no meio extracelular (Marklund, 1982). A lipoperoxidação (LPO) é uma reação bioquímica decorrente da ação de ROS sobre as membranas celulares, que leva a sérios danos de estrutura, falência dos mecanismos de troca de metabólitos, e em condição extrema, à morte celular. Um dos produtos gerados pela LPO é o malondialdeído (MDA) (Benzie, 1996).

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar parâmetros de estresse oxidativo em pacientes com DM2 em uso de metformina, relacionando estes valores com os efeitos adversos a esta medicação, seus níveis plasmáticos, controle glicêmico, complicações diabéticas, perfil lipídico, e a influência do acompanhamento farmacoterapêutico nos parâmetros bioquímicos do paciente.

## **Metodologia**

Foi realizado um estudo com pacientes portadores de DM2 em uso apenas de metformina (dose entre 425 e 2250 mg/dia) para o tratamento do diabetes. Estes pacientes foram contatados em unidades básicas de saúde da grande Porto Alegre, e convidados a participar de um acompanhamento de 4 meses, com encontros mensais.

Foram medidos os valores de colesterol, triglicerídeos, HDL, LDL e glicose de jejum pelo método enzimático colorimétrico, e glico-hemoglobina por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), sendo estes dois últimos utilizados como parâmetros para avaliar o controle glicêmico. Os níveis de MDA foram analisados por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por arranjo de diodos (CLAE-DAD), com leituras a 310 nm. Para medir a atividade da enzima SOD utilizou-se um método baseado na inibição da auto-oxidação da adrenalina, acompanhado em espectrofotômetro através de leituras cinéticas a 480 nm. Já os níveis plasmáticos de metformina foram dosados em CLAE-DAD a 232 nm.

Para a análise estatística foi testada a normalidade das variáveis e todos os testes foram realizados através do programa SPSS®, versão 15.0, adotando nível de significância de 5 %. Para avaliar a relação entre as variáveis no início do estudo foram realizadas correlações. As variáveis paramétricas tiveram a relação avaliada através da correlação de Pearson, e as não paramétricas, através da correlação de Spearman. Para avaliar a variação dos valores entre o início e o término do estudo (quatro meses de acompanhamento) foi utilizado teste t de Student para amostras pareadas no caso de variáveis com distribuição normal e teste U de Wilcoxon para aquelas sem distribuição normal. Para testar a diferença entre os grupos com e sem complicações diabéticas foram utilizados os testes t independente para amostras paramétricas, e teste U de Maan-Whitney para amostras não paramétricas.

## **Resultados**

Na amostra estudada neste trabalho, pôde-se confirmar a presença do estresse oxidativo aumentado nos pacientes diabéticos, principalmente através da correlação positiva encontrada entre os níveis de MDA e glicemia ( $r=0,400$ ,  $P=0,004$ ) e glico-hemoglobina ( $r=0,376$ ,  $P=0,008$ ). Os valores deste biomarcador também se encontraram aumentados em relação aos níveis de triglicerídeos ( $r=0,393$ ,  $P=0,005$ ), e diminuídos quando comparados à concentração plasmática de metformina ( $r=-0,310$ ,  $P=0,030$ ). A diminuição dos níveis de MDA ( $P<0,001$ ) também pode ser observada quando comparado os valores antes e após o AF realizado com os pacientes. E apesar de não se ter encontrado relação entre estresse oxidativo e a presença de efeitos adversos à metformina, observou-se uma variação significativa entre

nos níveis de glicemia (P=0,0026), HbA1c (P=0,021), metformina plasmática (P=0,038) e MDA(P=0,002), ao comparar pacientes com e sem a presença de complicações diabéticas.

### **Conclusão**

Com a análise dos dados encontrados neste trabalho, pode-se concluir que o estresse oxidativo presente em pacientes diabéticos é ainda mais pronunciado em relação àqueles que apresentam pior controle glicêmico e a presença de complicações diabéticas. Reforçou-se também a multifatorialidade relacionada a esta patologia, e a inter-relação dos parâmetros bioquímicos ligados ao DM. Enfatizando desta forma, a importância de controlar estes fatores para prevenir, retardar e/ou diminuir o desenvolvimento das complicações tardias do DM, sendo que este controle pode ser mediado pelas ações antioxidantes da metformina, e potencializado com a realização de AF direcionado a este grupo de pacientes. Contudo, devido à presença de dados controversos sobre a atividade de enzimas antioxidantes no DM, permanece a necessidade de realização de estudos prospectivos de longa duração, que analisem grande quantidade de parâmetros, a fim de elucidar os mecanismos envolvidos na complexa fisiopatologia do DM2.

### **Referências**

Diabetes SBd. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Brasília: AC Farmacêutica; 2009. p. 332.

Tapp, R.J. et al. Diagnostic thresholds for diabetes: the association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. **Diabetes Res Clin Pract**. 2006 Sep;73(3):315-21.

Shen, G.X. Oxidative stress and diabetic cardiovascular disorders: roles of mitochondria and NADPH oxidase. *Can J Physiol Pharmacol*. 2010 Mar;88(3):241-8.

Brownlee, M. The Pathobiology of Diabetic Complications. **Diabetes**. 2005 June 1, 2005;54(6):1615-25.

Bellin, C.; de Wiza, D.H.; Wiernsperger, N.F.; Rösen, P. Generation of Reactive Oxygen Species by Endothelial and Smooth Muscle Cells: Influence of Hyperglycemia and Metformin. **Horm Metab Res**. 2006 16.11.2006;38(11):732,9.

Marklund, S.L. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1982 Dec;79(24):7634-8.

Benzie, I.F. Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurement and dietary influences. **Int J Food Sci Nutr**. 1996 May;47(3):233-61.