

Estresse oxidativo em indivíduos com diabetes mellitus e alterações provocadas na membrana celular

L.M., CUNHA

1- INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus se caracteriza por ser uma doença metabólica crônica determinada por uma alta taxa glicêmica, que pode levar a danos graves no coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. Diversas alterações fisiológicas e bioquímicas podem ocorrer em indivíduos portadores de diabetes, dentre elas, o aumento do estresse oxidativo.

O estresse oxidativo aumentado está relacionado a diversos outros processos e efeitos no organismo que podem gerar consequências a nível celular, como na membrana plasmática das células do organismo.

Dessa forma, buscar entender esses efeitos e a relação do estresse oxidativo e da estrutura e funcionalidade das membranas celulares, são de importantes para entendermos os processos envolvidos e buscarmos formas de prevenção e tratamento dessa condição.

2- LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

2.1 Membrana celular: estrutura e função

A membrana celular é uma estrutura que delimitam o meio interno da célula, separando-o do meio extracelular, atuando como uma barreira seletiva, controlando a entrada e saída de substância das células (Cullis & de Kruijff, 1979; Lodish et al., 2007; Nelson & Cox, 2008). As membranas biológicas são constituídas por uma bicamada lipídica composta basicamente por fosfolipídios (R.A. Cooper, 1977), em que se encontram inseridas outras moléculas, como glicolipídeos, colesterol e proteínas (Singer & Nicolson, 1972). A fosfatidilcolina (25%), a fosfatidiletanolamina (22%), a fosfatidilserina (10%), a esfingomielina (18%) e o colesterol (25%) são os principais lipídeos que compõe as membranas das células (Murray & Granner, 2002). Na bicamada lipídica encontramos também as proteínas integrais e periféricas. As proteínas integrais penetram ou atravessam a bicamada lipídica, já as proteínas periféricas se encontram

voltadas para a superfície interna e/ou externa da membrana (Campbell, 2000). Estas proteínas auxiliam a funcionalidade das membranas biológicas, promovendo o transporte seletivo de substâncias entre o meio intracelular e extracelular (Campbell, 2000; Storry, 2000), atuando também na captação de sinais externos (proteínas receptoras), entre outras funções (Campbell, 2000).

2.2 Membrana celular de eritrócitos

Nos eritrócitos, as proteínas que presentes na membrana diversas funções, tais como transporte, sinalização, adesão e interação com outras células do sangue ou do endotélio dos vasos sanguíneos, entre outras atividades (Mohandas & Gallagher, 2008). A função de transporte é desempenhada por proteínas como a banda 3 (transportador de ânions), a aquaporina 1 (transportador de água), o GLUT1 (transportador 5 de glucose) e os co-transportadores Na^+Cl^- , Na^+K^+ , $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, $\text{Ca}^{++}\text{ATPase}$ e $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$, dentre outras (Mohandas & Gallagher, 2008). A integridade físico-química das membranas biológicas é extremamente importante para que elas possam preservar suas funções. Sendo assim, as membranas biológicas precisam constantemente exercer um controle sobre diversos agentes e condições que podem interferir na sua estrutura e, conseqüentemente, na sua funcionalidade. Um dos fatores que podem alterar a composição e funcionalidade das membranas celular é o estresse oxidativo.

2.3 – Efeito do estresse oxidativo em membranas celulares

O estresse oxidativo ocorre a partir do desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a ação de agentes antioxidantes, promovendo uma alteração da homeostase oxidoreductora provocando uma agressão oxidativa de moléculas, células e tecidos (Halliwell & Whiteman, 2004). Sendo assim, a elevação não compensada destas substâncias oxidantes está relacionada a prejuízos estruturais e fisiológicos, tais como oxidação de grupos sulfidrilas de proteínas, peroxidação de lipídeos e mudança na permeabilidade iônica da membrana eritrocitária (Çimen, 2008; Snyder et al., 1988).

Nas membranas, o estresse oxidativo pode desencadear distúrbios funcionais e estruturais irreversíveis. Os radicais livres produzidos neste processo podem promover o ataque aos lipídios de membrana, processo conhecido como peroxidação lipídica. Outra alteração possível é a reação destes radicais livres com as proteínas da membrana,

incluindo as com que possuem funções estruturais, de transporte de íons e outras proteínas envolvidas em vias de transdução de sinal (Kung, Tseng, & Wang, 2009; Mason et al., 2006; Uydu et al., 2012).

A membrana eritrócitária é altamente suscetível a alterações estruturais decorrentes da peroxidação lipídica, por causa de sua constante exposição ao oxigênio e de seu alto teor de ácidos graxos poliinsaturados (Kolanjiappan, Manoharan, & Kayalvizhi, 2002). Como tem sido revelado em estudos desenvolvidos tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Kuypers, 1998), a peroxidação lipídica é capaz de promover alterações prejudiciais sobre a integridade das membranas eritrocitárias e sobre algumas propriedades estruturais e funcionais destas células, como permeabilidade, microviscosidade, deformabilidade, estabilidade e longevidade (Arslan, Metin Çomu, Küçük, Öztürk, & Yaylak, 2012; Sivilotti, 2004). O estresse oxidativo tem implicações relevantes na etiologia de várias condições não transmissíveis crônicas, como obesidade, aterosclerose, diabetes, câncer, demência e parkinsonismo (Ferrari, 2004; Green & Kroemer, 2004).

2.4 – Diabetes mellitus e o estresse oxidativo

No diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o estresse oxidativo pode ser ocasionado por aumento na produção de substâncias oxidantes ou por depleção dos sistemas fisiológicos de defesa antioxidante, determinando, assim, aumento na geração de radicais livres (Zhao, 2001). Esse aumento na produção de agentes oxidantes está associado às alterações regulatórias e metabólicas determinantes da hiperglicemia, dislipidemia e elevação na produção de ácidos graxos livres (FFA) e de outros metabólitos (J. L. Evans, Goldfine, Maddux, & Grodsky, 2003; Giugliano, Ceriello, & Paolisso, 1996; Itani, Ruderman, Schmieder, & Boden, 2002), em consequência de resistência à insulina e/ou de deficiência na produção desse hormônio (Kuroki, Isshiki, & King, 2003). Alguns estudos também apontam para a existência de associação entre estresse oxidativo e diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Em um destes estudos foi encontrado um aumento nas concentrações de malonaldeído (MDA) durante os estágios ainda precoces da doença, com potencial de manter-se elevado em seus estágios mais avançado, e níveis reduzidos de glutatona peroxidase nos estágios iniciais e um progressivo declínio no curso da doença (Domínguez, Ruiz, Gussinye, & Carrascosa, 1998). Outros estudos também demonstraram a associação entre estresse oxidativo e DM1, determinados por outros

marcadores de estresse oxidativo, como redução na capacidade antioxidante total do plasma (quantificada por quimioluminescência) (Vessby, Basu, Mohsen, Berne, & Vessby, 2002), aumento de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) e 10 presença de microalbuminúria (Domínguez et al., 1998; Hata et al., 2006; Huvers et al., 1999). A geração de radicais livres ocorre, sobretudo, nas mitocôndrias, nas membranas celulares e no citoplasma.

3- CONCLUSÃO

Em suma, indivíduos diabéticos estão sujeitos a apresentar estresse oxidativo aumentado o que pode determinar alterações nas propriedades de eritrócitos e nas características reológicas do sangue com possíveis consequências circulatórias e de aporte de oxigênio, bem como outras alterações fisiológicas.

4- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arslan, M., Metin Çomu, F., Küçük, A., Öztürk, L., & Yaylak, F. (2012). Dexmedetomidine protects against lipid peroxidation and erythrocyte deformability alterations in experimental hepatic ischemia reperfusion injury. *Libyan Journal of Medicine*, 7(1), 18185.

Campbell, M. K. (2000). *Bioquímica* (3ª ed.). Porto Alegre, Brasil: Artmed.

Cooper, R. A. (1977). Abnormalities of cell-membrane fluidity in the pathogenesis of disease. *N Engl J Med*, 297(7), 371-377. doi: 10.1056/NEJM197708182970707

Çimen, M. B. (2008). Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clinica Chimica Acta*, 390(1), 1-11.

Cullis, P. R., & de Kruijff, B. (1979). Lipid polymorphism and the functional roles of lipids in biological membranes. *Biochim Biophys Acta*, 559(4), 399-420.

Domínguez, C., Ruiz, E., Gussinye, M., & Carrascosa, A. (1998). Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes care*, 21(10), 1736-1742.

Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes*, *52*(1), 1-8.

Ferrari, C. K. (2004). Functional foods, herbs and nutraceuticals: towards biochemical mechanisms of healthy aging. *Biogerontology*, *5*(5), 275-289.

Green, D. R., & Kroemer, G. (2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*, *305*(5684), 626-629.

Giugliano, D., Ceriello, A., & Paolisso, G. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes care*, *19*(3), 257-267.

Hata, I., Kaji, M., Hirano, S., Shigematsu, Y., Tsukahara, H., & Mayumi, M. (2006). Urinary oxidative stress markers in young patients with type 1 diabetes. *Pediatrics international*, *48*(1), 58-61.

Huvers, F. C., De Leeuw, P. W., Houben, A., De Haan, C., Hamulyak, K., Schouten, H., . . . Schaper, N. C. (1999). Endothelium-dependent vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near-normoglycemic conditions. *Diabetes*, *48*(6), 1300-1307.

Itani, S. I., Ruderman, N. B., Schmieder, F., & Boden, G. (2002). Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B- α . *Diabetes*, *51*(7), 2005-2011.

Kolanjiappan, K., Manoharan, S., & Kayalvizhi, M. (2002). Measurement of erythrocyte lipids, lipid peroxidation, antioxidants and osmotic fragility in cervical cancer patients. *Clinica Chimica Acta*, *326*(1), 143-149.

Kung, C.-M., Tseng, Z.-L., & Wang, H.-L. (2009). Erythrocyte fragility increases with level of glycosylated hemoglobin in type 2 diabetic patients. *Clinical hemorheology and microcirculation*, *43*(4), 345-351.

Kuroki, T., Isshiki, K., & King, G. L. (2003). Oxidative stress: the lead or supporting actor in the pathogenesis of diabetic complications. *Journal of the American Society of Nephrology*, *14*(suppl 3), S216-S220.

Kuypers, F. (1998). Red cell membrane damage. *The Journal of heart valve disease*, *7*(4), 387-395.

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C., Krieger, M., P. Scott, M. P., Bretscher, A., . . . Matsudaira, P. T. (2007). *Molecular Cell Biology* (W. H. F. C. Ltd Ed. 6 ed.).

Mason, R. P., Walter, M. F., Day, C. A., & Jacob, R. F. (2006). Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, *281*(14), 9337-9345.

Mohandas, N., & Gallagher, P. G. (2008). Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*, *112*(10), 3939-3948. doi: 10.1182/blood-2008-07-161166.

Murray, R. K., & Granner, D. K. (2002). Membranas: estrutura, montagem e função. In D. K. Granner, P. A. Mayes, & V. W. Rodwell (Eds.), *Harper's Biochemistry*. São Paulo: Atheneu Editora. Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger Principles of Biochemistry* (Worth Ed. 5 ed.). New York.

Singer, S. J., & Nicolson, G. L. (1972). The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, *175*(4023), 720-731.

Sivilotti, M. L. (2004). Oxidant stress and haemolysis of the human erythrocyte. *Toxicological reviews*, *23*(3), 169-188.

Snyder, L., Fortier, N., Leb, L., McKenney, J., Trainor, J., Sheerin, H., & Mohandas, N. (1988). The role of membrane protein sulfhydryl groups in hydrogen peroxide-mediated membrane damage in human erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, *937*, 229-240.

Storry, J. R. (2000). A review: modification of the red blood cell membrane and its application in blood group serology. *Immunohematology*, *16*(3), 101-104.

Uydu, H. A., Yıldırım, S., Örem, C., Calapoglu, M., Alver, A., Kural, B., & Örem, A. (2012). The effects of atorvastatin therapy on rheological characteristics of erythrocyte membrane, serum lipid profile and oxidative status in patients with dyslipidemia. *The Journal of membrane biology*, *245*(11), 697-705.

Vessby, J., Basu, S., Mohsen, R., Berne, C., & Vessby, B. (2002). Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. *Journal of internal medicine*, *251*(1), 69-76.

Zhao, L. (2001). Effects of free radicals in diabetes. *Free Radicals in Biology and Medicine*, *77*, 222.

