

MECANISMOS FISIOLÓGICOS DA INDUÇÃO AO DIABETES EM FUNÇÃO DO CORTISOL RELACIONADO À SÍNDROME METABÓLICA

BALDINI, Leonardo de Jesus¹; CALIXTO-CAMPOS, Cássia.²

Palavras chave: Cortisol. Diabetes. Síndrome Metabólica.

INTRODUÇÃO

O cortisol é um glicocorticoide que juntamente a sua síntese, estimula o aumento de glicose no organismo, contribuindo para problemas como resistência à insulina e Diabetes Mellitus do tipo 2. Este hormônio geralmente está relacionado ao ciclo circadiano, podendo ser liberado em situações de estresse e desempenhando várias funções no nosso organismo (Champaneri et al., 2010).

A Síndrome Metabólica é um conjunto de condições clínicas na qual um indivíduo passa a ter pré-disposição ao desenvolvimento de várias doenças, como à própria Diabetes, doenças cardíacas, hipertensão, acidente vascular cerebral entre outras (Kolovou et al., 2007).

Existem evidências que demonstram a participação do cortisol no desenvolvimento do Diabetes Mellitus do tipo 2 mediante a Síndrome metabólica. Sendo assim este trabalho vem para explicar os possíveis mecanismos envolvidos nesta associação.

OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo correlacionar evidências que demonstrem o cortisol como possível causador ou influenciador da Diabetes Mellitus tipo 2, relacionando de maneira direta ou indireta com a Síndrome Metabólica.

MÉTODOS

Foram realizadas pesquisas bibliográficas nas bases de dados das plataformas de pesquisa, Google Acadêmico e PubMed, utilizando os termos “cortisol” e “Diabetes”. As pesquisas incluíram artigos científicos, partes de livros, com literaturas a partir do ano de 1990, sendo, selecionados 10 artigos localizados na plataforma Google Acadêmico e 5 da plataforma PubMed. Utilizou-se como critério de

exclusão, artigos que fugiam ao tema, ou que não abordavam o tema de maneira correta ou direta.

DESENVOLVIMENTO

O eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal), sintetiza o hormônio liberador de corticotrofina CRH, que após atingir a região da hipófise anterior, sinaliza a síntese de hormônio Adrenocorticotrófico ACTH, que utiliza do colesterol LDL, para aumentar a atividade da colesterol desmolase, e levar o sinalizador até o córtex adrenal onde o cortisol é produzido juntamente com a cortisona. (Angelousi et al., 2020; Ramamoothy et al., 2016).

Estudos explicam que a disfunção do eixo HPA, está ligado à Síndrome Metabólica por aumentar a liberação do hormônio cortisol fazendo o mesmo atuar em vários tecidos adjacentes. As definições para a Síndrome metabólica, incluem o aumento na circunferência abdominal, índice de massa corporal (IMC), dislipidemia, aumento da pressão arterial, hiperglicemia e resistência à insulina, além de contribuir como fator de risco para o desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e até mortalidade prematura. (Sanson et al., 2014).

O hipercortisolismo, é o termo empregado para indivíduos que apresentam excreção irregular de cortisol. Sua função é proteger a máquina neurológica atuando como antagonista dos glicocorticóides, em suma prevenindo o excesso sistêmico da inflamação, usando princípios que incluem a proteção do hipocampo dos efeitos prejudiciais do cortisol. (Guilliams et al., 2010)

O cortisol, possui certa facilidade para atravessar a bicamada fosfolipídica presentes na membrana celular, através de uma interação com o colesterol ali adjacente, onde através da atividade juntamente a enzima lipoproteína lipase, que basicamente promovem a proliferação do tecido adiposo, aumentando o nível de triglicérides e diminuindo o HDL, dando origem precursora à esteatose hepática, além de ser uma característica da síndrome metabólica, a atividade hepática está relacionada ao metabolismo inadequado de glicose, relacionando a adiposidade visceral, resistência à insulina e morte celular das células beta-pancreática. (Adams et al., 2002; Stefan et al. 2015).

Grande parte das vias afetadas pela modificação do fígado incluem reações enzimáticas, como o GLUT4, que é um transportador de glicose independente de ATP, sua função envolve captação de glicose, tanto pela contração muscular, quanto pela

insulina. Especialistas acreditam que a parte da fisiopatologia da Diabetes do tipo 2 está relacionada a sua disfunção, que relacionada ao cortisol, é induzida a falha no seu processo de síntese (Carvalheira et al., 2002).

A diabetes Mellitus tipo 2, tem alta taxa de incidência mundial, que segundo estimativas, promete alavancar ainda mais seu público. A patologia é classificada como adquirida ou induzida, e todas as suas formas de admissão, não são totalmente conhecidas ou elucidadas. O excesso de glicocorticóides de uma maneira geral, não é recomendada para pacientes diabéticos, e estudos mostram que sua influência no organismo, alteram os níveis de cortisol plasmáticos. Em suma, o cortisol, através da gliconeogênese, estimula a síntese de glicose hepática, o que segundo estudos colabora para o aumento da insulina, que com o passar do tempo faz com que o pâncreas não a produza da quantidade correta. (Tabák et al., 2009).

Testes envolvendo a inibição genética de alguns fatores presentes na síntese do cortisol, mostraram uma relativa baixa nos problemas ocasionados pelo mecanismo, em âmbito clínico, a inibição de algumas enzimas, mostraram eficácia no controle relacionado ao estresse oxidativo, e na resposta celular propriamente dita, em relação à outros metabolismos celulares. (Horwath et al., 1992).

O acúmulo de gordura visceral, assim como resistência periférica à captação de glicose nos tecidos se mostraram base para o problema. No entanto, no processo de síntese do hormônio cortisol, algumas etapas do processo podem ser comprometidas, o que leva a resposta enzimática ou genética incorreta, ocasionando algumas disfunções no seu metabolismo (Stewart et al., 2008).

A enzima 11 b-HSD1 atua na síntese do cortisol, convertendo cortisol em cortisona, e de maneira antagônica, a 11 b-HSD2, converte cortisona e cortisol, que está envolvida nos processos de ciclo circadiano no metabolismo do hormônio. (Jeremy et al., 2001).

Pesquisas em ratos "knockout", cujo o gene específico que faz parte da enzima 11 β -HSD foi inativado, mostram uma diminuição a proliferação de tecido adiposo e resistência à insulina, onde a 11 b-HSD1, é responsável pelo acúmulo de gordura, e 11 b-HSD2 pela sua metabolização. Estes fatos levaram vários pesquisadores a tentar inibir a atividade da 11 b-HSD1 e obtiveram sucesso ao obter a atividade contrária da enzima (Morton et al. 2004; Kerstens et al., 2000).

CONCLUSÃO

Os fatos abordados evidenciam a possibilidade da Diabetes Mellitus tipo 2, em um de seus mecanismos ser desencadeada pelo excesso de cortisol no organismo, juntamente as complicações da Síndrome Metabólica, através de uma disfunção na excreção do hormônio através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

REFERENCIAS

Panagiotis et al. **O papel patogênico do cortisol na síndrome metabólica: uma hipótese.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 94, Edição 8, 1 de agosto de 2009.

Joseph, JJ. Golden, SH, **Desregulação do cortisol: a ligação bidirecional entre estresse, depressão e diabetes mellitus tipo 2.** Ana. NY Acad. Ciência, 2017.

O Jornal de Endocrinologia Clínica e Metabolismo: **Atividade da 11beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 em homens magros e obesos com diabetes mellitus tipo 2.**, 2004.

Livingstone, D. et al. **Compreendendo o papel dos glicocorticóides na obesidade: alterações específicas do tecido do metabolismo da corticosterona em ratos Zucker obesos.** Endocrinologia, 2000

Berthiaume, M. et al. **Modulação específica do depósito do metabolismo lipídico do tecido adiposo intra-abdominal de ratos pela inibição farmacológica da 11-beta hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1.** 2005

Walker et al. **Efeitos independentes da obesidade e do cortisol na previsão do risco cardiovascular em homens e mulheres.** 2000

Ruth. et al, **Padrões diurnos de cortisol, diabetes futuro e metabolismo da glicose prejudicado no estudo de coorte Whitehall II.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 101, Edição 2, 1 de fevereiro de 2016.

Jeremy et al. **Metabolismo do cortisol e o papel da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase.**“Melhores Práticas e Pesquisa em Endocrinologia Clínica e Metabolismo” ; Volume 15, Edição 1, março de 2001.