

**Alterações fisiológicas na captação de glicose pelo GLUT-4 no Diabetes Mellitus**

**Gestacional**

**Physiological changes in glucose uptake by GLUT-4 in Gestational Diabetes Mellitus**

**Cambios fisiológicos en la captación en glucosa por GLUT-4 en Diabetes Mellitus**

**Gestacional**

Recebido: 21/05/2020 | Revisado: 24/05/2020 | Aceito: 01/06/2020 | Publicado: 10/06/2020

**Isabel Pereira da Silva Bisnetta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0475-6596>

Faculdade Nobre de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [isabelp.biomedic@hotmail.com](mailto:isabelp.biomedic@hotmail.com)

**Siméia da Silva Almeida Beltrão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6784-0130>

Faculdade Nobre de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [simeiabiomedic@hotmail.com](mailto:simeiabiomedic@hotmail.com)

**Felicson Leonardo Oliveira Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-6768>

Faculdade Nobre de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [felicsonleonardo@hotmail.com](mailto:felicsonleonardo@hotmail.com)

**Carlos Danilo Cardoso Matos Silva**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6536-724X>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [carloscardoso.fsa@gmail.com](mailto:carloscardoso.fsa@gmail.com)

**Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9391-4538>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [marcuscardoso\\_fsa@hotmail.com](mailto:marcuscardoso_fsa@hotmail.com)

**Resumo**

Esse estudo visou identificar as alterações fisiológicas que ocorrem no GLUT-4 na captação de glicose em pacientes com diabetes *mellitus* gestacional, alterações essas que resultam em decorrência do aumento dos hormônios contrarreguladores da insulina pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e pelos fatores predeterminantes que podem ser genéticos e/ou

ambientais, mediadores inflamatórios e resistência à insulina. Tendo em vista que todas essas mudanças metabólicas interferem direta ou indiretamente na captação de glicose pelo GLUT-4, realizou-se uma revisão bibliográfica, com caráter descritivo, explicativo e com abordagem qualitativa sobre as alterações sofridas por esse transportador no diabetes *mellitus* gestacional. Concluiu-se portanto que, alterações metabólicas sofridas no DMG interferem diretamente na expressão e translocação do transportador de glicose GLUT-4.

**Palavras-chave:** Metabolismo; Diabetes gestacional; Receptores; Resistência à insulina.

### **Abstract**

This study aimed to identify the physiological changes that occur in the GLUT4 in glucose uptake in patients with gestational diabetes mellitus, which changes have resulted due to the increase of counterregulatory hormones insulin at physiological stress imposed by pregnancy and by predetermining factors that can be genetic and / or environmental factors, inflammatory mediators and insulin resistance. Given that all these metabolic changes interfere directly or indirectly in glucose uptake by GLUT-4, there was a literature review with descriptive, explanatory and qualitative approach about the changes suffered by this carrier in gestational diabetes mellitus. It is therefore concluded that metabolic changes suffered in DMG interfere directly in the expression and translocation of the GLUT-4 glucose transporter.

**Keywords:** Metabolism; Gestational diabetes; Receivers; Insulin resistance.

### **Resumen**

Este estudio tuvo como objetivo identificar los cambios fisiológicos que ocurren en GLUT-4 en la absorción de glucosa en pacientes con diabetes mellitus gestacional, cambios que resultan del aumento de las hormonas contrarreguladoras de insulina debido al estrés fisiológico impuesto por el embarazo y los factores predeterminados que pueden ser factores genéticos y / o ambientales, mediadores inflamatorios y resistencia a la insulina. Teniendo en cuenta que todos estos cambios metabólicos interfieren directa o indirectamente con la absorción de glucosa por GLUT-4, se realizó una revisión bibliográfica, con un carácter descriptivo, explicativo y con un enfoque cualitativo sobre los cambios sufridos por este portador en la diabetes mellitus gestacional. Por lo tanto, se concluyó que los cambios metabólicos sufridos en DMG interfieren directamente en la expresión y la translocación del transportador de glucosa GLUT-4.

**Palabras clave:** Metabolismo; Diabetes gestacional; Receptores Resistencia a la insulina.

## 1. Introdução

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é caracterizado por um quadro de intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia, resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia, originadas pela primeira vez durante a gestação. A fisiopatologia do DMG resulta do aumento dos hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e pelos fatores predeterminantes que podem ser genéticos e/ou ambientais (Nascimento *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2020).

Hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina estão inteiramente envolvidos com a resistência à insulina (RI) durante a gravidez, entretanto o lactogênico placentário é considerado como o principal hormônio relacionado a esse tipo de resistência. Nesse aspecto, a RI caracteriza-se como uma reduzida capacidade dos tecidos sensíveis à insulina, no que diz respeito à captação de glicose, responderem a níveis normais do hormônio (Leitão, 2019).

O estradiol está também relacionado com RI e encontra-se aumentado na fase gestacional. Em altos níveis, o estradiol pode provocar alterações em um dos transportadores de glicose (GLUT), conhecido como GLUT-4 nos tecidos sensíveis à insulina. Foi notada uma redução nos níveis deste GLUT no tecido adiposo em gestante, essa redução foi mais pronunciada nas gestantes com DMG (Campello, 2012).

Os tecidos musculares e brancos (adiposos) apresentam algumas isoformas de proteínas transportadoras de glicose, tais como o GLUT-1, que é responsável pelo transporte da glicose no estado basal (Ryder *et al.*, 2001) e o GLUT-4, que é responsável pela captação de glicose excitada pela insulina, bem como pela contração muscular (Seo, 2017).

O GLUT-4 também foi encontrado no estroma intraviloso da placenta humana, a qual é ricamente dotada de receptores de insulina (Tiago, 2013). Com base nessas afirmativas, questiona-se sobre quais alterações ocorrem no GLUT-4 na captação de glicose no DMG, pois o mesmo é um transportador de glicose insulino-sensível e encontra-se presente no tecido adiposo e muscular. Portanto, sugere-se que as alterações fisiológicas nos hormônios hiperglicêmicos e os fatores predeterminantes genéticos e ambientais interferem na captação de glicose pelo GLUT-4 em pacientes gestantes com diabetes *mellitus* (DM).

Por caracterizar-se como uma doença crônica degenerativa, atualmente visto como um problema de saúde pública tanto no Brasil quanto no mundo, o DM pode levar a uma série de complicações a seus portadores (Silva *et al.*, 2019). Essas complicações interferem em vários aspectos da vida do paciente, sobretudo no caso das gestantes, refletindo para os familiares e para a sociedade como um todo. Portanto, considera-se como relevante um estudo mais específico sobre a atuação do GLUT-4 na captação da glicose, que atua influentemente no diabetes gestacional (Fernandes & Bezerra, 2020; Ayala *et al.*, 2020). Esse trabalho visou determinar as alterações fisiológicas na captação da glicose pelo GLUT-4 em pacientes com DMG. Para tanto, buscou-se identificar quais fatores estão envolvidos nas alterações fisiológicas que o GLUT-4 sofre no DMG, bem como a verificação do que as alterações no metabolismo das gestantes com DMG podem modificar na expressão do GLUT-4.

## 2. Metodologia

O presente estudo caracterizou-se por ser transversal, do tipo comparativo, através da revisão bibliográfica sobre diabetes *mellitus* gestacional, apresentando caráter descritivo, explicativo e com abordagem qualitativa. Para Soares, Picolli & Casagrande (2018), a pesquisa bibliográfica é feita a partir do levantamento de referências teóricas já analisadas, e publicadas por meios escritos e eletrônicos, tais como: livros, artigos científicos e páginas de web sites. Qualquer trabalho científico inicia-se com este tipo de pesquisa, que permite ao pesquisador conhecer o que já se estudou sobre o assunto.

Os descritores utilizados para a seleção dos artigos foram os seguintes: “diabetes *mellitus*”, “GLUT-4”, “Slc2a4”, “resistência à insulina” e “diabetes gestacional”. Desse modo, foram identificados artigos e manuais que abordavam sobre o assunto, através de uma revisão sistematizada nas bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), além de outras publicações eletrônicas de respaldo em território nacional e internacional, como dissertações de mestrado e teses de doutorado, cuja trajetória metodológica se apoia nas leituras exploratórias e seletivas desse material.

Para seleção do material foi respeitado os critérios de inclusão, fazendo parte da pesquisa materiais de cunho científicos nacionais, publicados em português, ou internacionais, publicados em inglês, espanhol e francês, entre 2010 a 2020 e alguns artigos clássicos de

extrema relevância para a construção da pesquisa, desde que se referenciem a DMG, transportadores de glicose e GLUT-4. Quanto aos critérios de exclusão: artigos científicos em idioma diferente dos inclusos e temas que não referencie aos descritores. Em sequência foram computados um total de 483 artigos, sendo selecionados apenas 67.

As informações, por sua vez, foram qualitativamente analisadas e, os resultados apresentados evidenciaram conhecer, com base no material bibliográfico, as alterações fisiológicas na captação da glicose no DMG. O presente estudo não proporcionou o menor risco a pacientes de instituições hospitalares ou a qualquer ser humano já que as informações obtidas para a elaboração do trabalho foi única e exclusivamente obtidas através de referencial técnico, desta forma não submetendo nenhum humano a pesquisas científicas.

### **3. Revisão da Literatura**

#### **3.1 Diabetes *Mellitus* (DM)**

O DM caracteriza-se por uma deficiência de ação da insulina e/ou de secreção com consequente hiperglicemia, envolvendo processos patogênicos específicos, sendo considerada uma doença crônico-degenerativa sistêmica que envolve alterações no metabolismo de lipídios, carboidratos, eletrólitos e proteínas (Aquino, Zajac & Kniess, 2019).

Também é considerado como um termo diagnóstico para um grupo de doenças caracterizadas pela homeostase anormal da glicose, procedendo em sua elevação na corrente sanguínea. Nesse caso não se trata de uma única doença, cujos indivíduos afetados pertencem a um grupo heterogêneo de doenças, que possuem em comum a intolerância à glicose (Barban *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas mais comumente encontradas no DM são poliúria, polidipsia, polifagia e perda involuntária de peso. A polidipsia (sede aumentada) e a poliúria (micção aumentada) sucedem em consequência da perda excessiva de líquido associada à diurese osmótica. Já a polifagia (apetite aumentado), por sua vez, é decorrente do estado catabólico induzido pelas deficiências de insulina, lipídios e proteínas. Os outros sintomas presentes são fadiga, alterações súbitas da visão, fraqueza, formigamento ou dormência nas

mãos ou pés, pele seca, lesões cutâneas ou feridas que exibem cicatrização lenta e infecções recorrentes (Dutra & Rodrigues, 2018).

### 3.1.1 Prevalência

A estimativa do número de pessoas com DM realizada pela Federação Internacional do Diabetes (IDF) no mundo em 2013, foi um total de 387 milhões de indivíduos, sendo 46% sem diagnóstico prévio. A conjectura para a América Central e a América do Sul, era em torno de 24 milhões de pessoas com DM, podendo alcançar a 38,5 milhões de indivíduos em 2035. No Brasil a estimativa contingente foi de 11,9 milhões de casos, podendo atingir a 19,2 milhões em 2035 (Iser *et al.*, 2015). Atualmente, quando em comparação aos dados anteriores, a nível mundial, no ano de 2019, 463 milhões de adultos totalizaram os índices de diagnósticos para o diabetes. A estimativa para o ano de 2030 é um crescimento para 578 milhões, e para o ano de 2045, 700 milhões de diabéticos (IDF, 2019). A Imagem 1 apresenta o percentual de adultos diagnosticados com diabetes no Brasil.

**Imagem 1** - Percentual de indivíduos com diagnóstico médico de diabetes no conjunto da população adulta das capitais dos estados brasileiros por sexo, idade e escolaridade.

Variáveis	Sexo					
	Total		Masculino		Feminino	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Idade (anos)</b>						
18 a 24	0,8	0,4 - 1,3	0,4	0,1 - 0,8	1,3	0,4 - 2,2
25 a 34	1,9	1,2 - 2,5	0,9	0,4 - 1,3	2,8	1,7 - 4,0
35 a 44	3,6	2,7 - 4,5	3,3	1,9 - 4,6	3,8	2,6 - 5,0
45 a 54	9,2	8,0 - 10,4	10,3	8,2 - 12,4	8,4	7,0 - 9,8
55 a 64	16,8	15,4 - 18,2	17,7	15,2 - 20,2	16,1	14,4 - 17,8
65 e mais	23,1	21,7 - 24,5	24,6	22,0 - 27,2	22,2	20,6 - 23,8
<b>Anos de escolaridade</b>						
0 a 8	15,2	14,1 - 16,3	13,6	12,0 - 15,2	16,5	15,1 - 18,0
9 a 11	5,0	4,5 - 5,5	4,6	3,9 - 5,2	5,4	4,6 - 6,1
12 e mais	3,7	3,1 - 4,2	3,9	3,0 - 4,8	3,5	2,9 - 4,1
<b>Total</b>	<b>7,7</b>	<b>7,2 - 8,1</b>	<b>7,1</b>	<b>6,5 - 7,7</b>	<b>8,1</b>	<b>7,6 - 8,7</b>

Fonte: Brasil: Vigitel (2019). Nota: IC: Intervalo de Confiança.

A Imagem 1 elucida percentuais referentes aos pacientes com diagnóstico confirmado para diabetes. A mesma, expressa comparabilidade entre os sexos e idades, bem como escolaridade. No Brasil, a prevalência de diabetes na população com idade maior que 18 anos foi estimada pela Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), realizada no ano de 2019, que indicou que 7,7% dos adultos apresentam diabetes, sendo de 7,1% entre homens e de 8,1% entre mulheres. Com o avanço da idade em ambos os sexos, o diagnóstico da doença tornou-se mais comum, em particular após os 45 anos. Aproximadamente um quarto dos adultos com idade maior que 65 anos, mencionaram ter diagnóstico médico de diabetes (23,1%) (Brasil, 2019).

É de extrema importância ter um conhecimento básico e/ou aprofundado sobre DM, pois pode ser considerado como a doença endócrino-metabólica mais importante no Brasil, por possuir grande impacto na saúde pública do país (Marcia, 2019).

### **3.1.2 Classificação**

O DM era classificado como insulino dependente e não-insulino dependente, porém, atualmente esta doença não recebe mais esses termos e são classificados como diabetes do tipo 1 e tipo 2. Esses dois tipos de DM são os mais frequentes, sendo que o diabetes tipo 1 compreende em cerca de 10% do total de casos e o diabetes tipo 2 compreende cerca dos 90% do total dos casos, os outros 10% do total de casos abrange o DMG cuja sua etiologia ainda não está bem estabelecida e outros tipos específicos de diabetes que podem resultar de defeitos genéticos da função das células beta, doenças do pâncreas exócrino, defeitos genéticos da ação de insulina, entre outros (Flor, 2017; IDF, 2019).

#### **3.1.2.1 Diabetes Mellitus Tipo 1**

Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (DM1) é uma doença crônica que pode ser de origem autoimune ou idiopático, que acomete diferentes faixas etárias sendo mais comumente diagnosticada em crianças, adolescentes e adultos jovens (Cardoso, 2014). Segundo Regos e colaboradores (2016), o desenvolvimento do DM1 excepcionalmente em crianças e adolescentes pode advir de forma rapidamente progressiva, e em adultos na maioria das vezes de forma vagarosamente progressiva.

Sua fisiopatologia ainda é pouco conhecida e corresponde em cerca de 5-10% dos casos de diabetes. A causa mais comum do DM1 é autoimune que se caracteriza pela destruição



progressiva e insidiosa das células  $\beta$  produtoras de insulina das ilhotas pancreáticas, usualmente levando à deficiência absoluta de insulina (Garcia, 2018).

O DM1 está pertinentemente associado ao principal complexo de histocompatibilidade (MHC) humano denominado de complexo HLA (Antígenos Leucocitários Humanos), o qual vem a se desenvolver quase que unicamente em pessoas que expressam as moléculas DR3 e/ou DR4. A predisposição genética múltipla não é um fator suficiente para causar a doença, é necessário que tenha outro fator predeterminante para que a doença seja desencadeada. Um dos fatores estimulantes para o desencadeamento da doença são os fatores ambientais, que ainda encontram-se pouco definidos e que devem dar início ao processo autoimune nas células  $\beta$  (Gomes, 2016; Pelá, 2017).

Alguns microrganismos, como os vírus, e algumas substâncias tóxicas às células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas podem principiar uma insulite progressiva autoimune, a qual vem ocasionar o aniquilamento das células  $\beta$ . A desenvoltura do processo autoimune é lenta, fazendo com que o DM1 seja clinicamente manifesto tão somente após a destruição de 90% das células  $\beta$ , que geralmente é no período de 3 anos. Antes da manifestação clínica do DM1 podem ser notados anticorpos a diversas proteínas no citoplasma e na superfície das células  $\beta$ , os quais comumente são marcadores do processo destrutivo (Sousa, Albernaz & Sobrinho, 2016).

A insulite envolve a imunidade celular levando a destruição das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas. Algumas células da imunidade celular pertinentes para o aniquilamento celular seletivo destas ilhotas, são os Linfócitos T, sendo estes tipos de células citotóxicas/supressoras e células naturais *killer* - NK, as quais irão interagir com as células apresentadoras de antígeno nas células  $\beta$ , culminando com a secreção de citolisinas e apoptose das células  $\beta$ . Complementarmente, os macrófagos produzem e liberam a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), que também apresentam efeitos destrutivos sobre as células  $\beta$  (Semzezem, 2017; Santos, 2018).

Outro acontecimento precipitante pode ser desencadeado através de infecção viral, que diretamente ocasiona um aniquilamento mínimo das células  $\beta$ , desenvolvendo o processo autoimune. Tal processo é propagado pela detecção de anticorpos: contra a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) presente nas células  $\beta$ , contra a insulina (IAA) e contra as células  $\beta$  (ICA) (Gomes, 2016).

Embora a massa das células  $\beta$  esteja reduzida, a reserva funcional destas células consegue suprir a necessidade para a manutenção de níveis normais de glicemia, mas se prosseguir o processo autoimune e lesivo às células, a perda das mesmas passa a ser de extrema relevância, pois ela ocasiona a diminuição da secreção de insulina estimulada pela glicose e por



fim o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) irá apresentar resultado alterado. Com a continuação da destruição maciça das células  $\beta$ , a glicemia jejum irá se elevar e o DM se manifesta clinicamente (Gomes, 2016, Semzezem, 2017).

### **3.1.2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2**

Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2) é uma deficiência relativa de insulina que pode ser entendida como a resistência, herdada ou adquirida. A influência dos fatores ambientais é o processo importante na manifestação do componente genético. Assim, o risco de desenvolver o DM2 aumenta com o fator de sedentarismo, idade e obesidade (Koch *et al.*, 2019).

O DM2 é provocado por um defeito na ação da insulina ou na secreção da mesma caracterizando a RI, podendo haver predomínio de um componente sobre o outro. Representa mais de 85% dos casos de diabetes, acometendo indivíduos de qualquer idade, porém mais frequentemente diagnosticado em adultos. Em alguns casos os pacientes não apresentam os sintomas clássicos do diabetes e podem permanecer sem diagnóstico da doença por vários anos. Cerca de 80% dos pacientes que apresentam DM2 estão com sobrepeso ou obesidade e mesmo naqueles com peso normal, pode ocorrer predomínio de gordura na região abdominal (Garcia, 2018; Sánchez-Jiménez, 2019).

O DM2 é caracterizado por uma redução na sensibilidade tecidual de insulina, este quadro é descrito como RI, o pâncreas para suprir essa fase de resistência insulínica, secreta uma quantidade exacerbada de insulina, e tentando manter o equilíbrio homeostático o pâncreas acaba se sobrecarregando e levando a um comprometimento secundário, onde a células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas são lesionadas e degradadas findando-se na não produção e secreção de insulina na corrente sanguínea, gerando sintomas agudos e possíveis complicações crônicas, o indivíduo com esse agravamento passa a ser considerado insulino dependente (Guelho, Paiva, Carvalheiro, 2013).

A causa específica que desencadeia o DM2 ainda não está bem estabelecido, porém neste caso o fator hereditário tem uma relevância maior que no DM1, pois a mesma possui elevada suscetibilidade genética, determinada por uma grande variedade de genes que colaboram para a predisposição, sendo que cada um deles tem um pequeno efeito sobre cada pessoa, o que leva essa doença a ser considerada como poligênica. São fundamentais para o entendimento completo dessa patologia a caracterização e identificação das variantes genéticas que predisõem ao DM2 (Silva, 2010).

A identificação de variantes genéticas que elucidem o excesso de risco de DM2 associado com o contexto familiar desta patologia tem sido uma incitação nos últimos anos. Novos loci identificados pertinente a doenças complexas, com níveis de probabilidade nunca obtidos, tem sido resultados de estudos recentes de associação entre doenças multifatoriais complexas como os Estudos de Associação de Genoma Inteiro (do inglês *Genome-Wide Association Studies* - GWAS) e variantes genéticas (Linder *et al.*, 2012, Costa, 2014).

O principal marcador genético pertinente à DM2 é o gene fator de transcrição 7 semelhante ao 2 (do inglês, transcription factor 7-like 2 - TCF7L2), localizado no cromossoma 10 (10q25). Apesar dos múltiplos loci associados ao DM2 em estudos de GWAs, a variável *rs7903146* (C/T), que se situa em um intron do gene TCF7L2, é, até o momento, a mais expressivamente ligada ao risco da doença, sendo consistentemente associada com DM2 em diferentes populações, incluindo a brasileira. Os indivíduos portadores do polimorfismo TCF7L2 *rs7903146* (genótipo CT/TT) possui uma propensão de aproximadamente 50% de risco de desenvolver o DM2 (Vaquero, 2013).

As complicações originadas pelo DM2 possuem variação de acordo com a população estudada, os pacientes com essa patologia possuem uma alta predisposição de desenvolver doença vascular periférica (DVP), acidente vascular cerebral (AVC) e maior propensão de ir a óbito por doenças cardíacas, quando comparado a pacientes não-diabéticos (Costa, 2014).

### **3.1.2.3 Diabetes *Mellitus* Gestacional**

O Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) é caracterizado por um quadro de intolerância a carboidratos resultando em uma hiperglicemia, resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia, originada pela primeira vez durante a gestação. A fisiopatologia do DMG resulta do aumento dos hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e pelos fatores predeterminantes que podem ser genéticos e/ou ambientais (Cavalcanti *et al.*, 2018).

Sabe-se hoje, que outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina também estão envolvidos com a RI durante a gravidez, entretanto o lactogênico placentário é considerado como o principal hormônio relacionado com a esse tipo de resistência (Amaral, 2017).

O DMG pode ocorrer em 1 a 4% das gestações e geralmente é diagnosticado na segunda metade da gravidez. Existem algumas mulheres que engravidam com algum grau de RI, como nos casos de sobrepeso ou obesidade, síndrome dos ovários policísticos e obesidade

central, irá potencializar o estado fisiológico de RI nos tecidos periféricos. O DMG prediz o DM2, aumentando em até seis vezes o risco de desenvolvimento desta doença (Carocha, 2012).

Atualmente, há a estimativa de que um em cada seis nascidos sejam provenientes de mulheres com algum tipo de alteração glicêmica durante a gestação (hiperglicemia), sendo 84% desses casos decorrentes de Diabetes *Mellitus* Gestacional. No Brasil, estimativa populacional é conflitantes, no entanto, dados apontam uma prevalência de 18%, ao âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (Senkus *et al.*, 2015, Cardoso *et al.*, 2019). A prevalência de obesidade tem crescido especialmente entre as mulheres brasileiras e mundialmente. Nessa população encontram-se mulheres em idade férteis, com grande risco de desenvolver o DM2, nem sempre diagnosticadas antes da gestação, podendo ocasionar futuramente um DMG (Bolognani; Souza; Calderon, 2011).

### **3.2 Fisiopatologia do Diabetes *Mellitus* Gestacional**

Uma grande parcela de mulheres diagnosticadas com DMG encontra-se em estado de obesidade, e apresenta RI e carência funcional das células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans. Determinadas mulheres podem apresentar predisposição genética para a implicação de uma intensa resposta inflamatória, o que leva a um respectivo aumento de risco de desenvolver o DMG. Pessoas sujeitas a obesidade e DMG, apresentam uma condição comum de inflamação crônica subclínica, decorrente da síntese anormal de citocinas e ativação de vias de sinalização pertinentes a inflamação (Cezar, 2013).

Pacientes com DMG apresentam níveis de mediadores inflamatórios aumentados durante e após a gravidez, da mesma forma o aumento da adiposidade corporal tem sido intensamente relacionado com inflamação, hipóxia, necrose de adipócitos e liberação de quimiocinas. O macrófago tem sido atribuído como um potencial mecanismo de patogenia, por ativarem a produção de mediadores de inflamação e secretarem citocinas. Como resultado, o tecido adiposo, torna-se infiltrado com macrófagos (Vrachnis, 2012).

A ação de algumas citocinas como Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-1 (IL-1) e Fator de necrose tumoral (TNF) é estimada como a base molecular para o entendimento da relação entre a inflamação e o diabetes, pois essas citocinas estimulam a resposta inflamatória de fase aguda e induzem a RI. Por isso, é de extrema relevância ressaltar o papel da inflamação subclínica no desenvolvimento do diabetes (Carvalho & Domingueti, 2016).

Quando comparado aos outros tipos de diabetes, são escassos os estudos sobre DMG. Algumas populações podem ter um aumento no risco de desenvolver o DMG, decorrentes de algumas mutações gênicas na forma monogênica do diabetes, *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY). Um polimorfismo em comum na região promotora do gene GCK e HNF1A vinculado ao MODY, foi identificado em um estudo realizado em uma população Escandinávia (Evangelista, 2012).

Ainda que, algumas mutações gênicas determinem a forma monogênica do diabetes, também tenham sido encontradas em algumas gestações com DMG, é presumível que possa existir um fator de risco poligênico nesta patologia, pois há diversas evidências que correlacionam o DMG e o DM2, dando-a característica poligênica (Olivia *et al.*, 2018).

Alguns loci associados a DM2, são conhecidos por contribuir para o desenvolvimento do DMG, em especial, variantes de onze genes, sendo eles: TCF7L2, KCNJ11, CDKAL1, KCNQ1, CDKN2A/CDKN2B, HHEX/IDE, IGF2BP2, SLC30A8, TCF2, FTO, PPARG e WFS1 o que não é surpreendente, dado a procedência comum entre esses dois tipos de diabetes (Huang, Merriman & Gong, 2019).

Os antígenos HLA-DR3 e DR4 encontram-se mais frequentes em mulheres com DMG do que mulheres com gestação normal, sendo este outro aspecto importante na genética do DMG, outros alelos de histocompatibilidade como HLA-DR7/DQ2 pertinentes a pré-eclâmpsia, também estão vinculados com DMG (Evangelista, 2012). A correlação entre o DMG e o DM1 ainda é incerta. Foram notados em algumas gestantes com DMG sítios polimórficos do gene MICA pertinente ao DM1, enquanto os haplótipos HLA identificados são dessemelhantes. Há evidências de determinados pacientes possam apresentar uma forma de DMG (Sarrazola *et al.*, 2018).

O risco genético para o DMG é considerado a partir de ínfimas contribuições de distintos genes em diferentes indivíduos, na maioria dos casos semelhantes aos outros tipos de diabetes, considerando as prevalências dos alelos de risco na população (Juruena, Corbellini & Franke, 2019).

### **3.3 Fatores de Risco para o DMG e Diagnóstico**

Os fatores de risco de maiores relevâncias para DMG são os seguintes: antecedente familiar de diabetes (parentes de 1º grau), idade superior a 25 anos, exame obstétrico atual evidenciando crescimento fetal excessivo e polidrâmnio, ganho de peso excessivo e altura uterina maior do que a esperada para idade gestacional. Alguns outros riscos não menos

importantes são antecedentes obstétricos como morte fetal ou neonatal de causa desconhecida, macrosomia, entre outros, baixa estatura (<1,5m), doença hipertensiva e disposição central excessiva de gordura corporal (*Padilha et al., 2010*).

O Ministério da Saúde preconiza que deve ser feito o rastreamento universal para o DMG, através da medição da glicemia em jejum como abordagem inicial da assistência pré-natal, justificando-se não somente àquelas gestantes com fatores de risco associados. Dando início ao rastreamento do DMG logo na primeira consulta do pré-natal. Deve-se diagnosticar e controlar o mais rápido possível o DMG, a fim de se evitar complicações materno-fetais, como algumas morbidades perinatais, morte fetal, risco de diabetes futuro na mãe e na criança, polidrâmnio, risco aumentado de pré-eclâmpsia, entre outros (*Pires, Lima & Paula, 2012*).

Em alguns casos, o diagnóstico é feito a partir de complicações crônicas como retinopatia, neuropatia ou doença cardiovascular aterosclerótica. Entretanto em uma proporção significativa dos casos o diabetes é assintomático, então a partir dos fatores de risco para o diabetes ocorre a suspeita clínica (*Admoni, 2017*).

Tendo em vista que o DMG normalmente se manifesta entre a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semanas de idade gestacional, recomenda-se que a realização do diagnóstico do seja realizado nessa fase, visando à viabilização da conduta terapêutica. Contudo, o índice de mortalidade perinatal continua ressaltado no diabetes, o que sugere a imprescindibilidade de se erigir valores limites de rastreamento e diagnóstico, que previnam este efeito adverso (*Bolognani, Souza, Calderon, 2011*).

A evolução para o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem a denominação de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. Tais estágios seriam decorrentes de uma combinação de resistência à ação insulínica e disfunção de célula beta (*José, 2014*).

A utilização do protocolo próprio para diagnóstico do DMG no Brasil, ainda é uma prática constante por parte de muitas estruturas, tendo em vista a disponibilidade do sistema de saúde e o conhecimento local. Esse quadro apresenta protocolos diagnósticos mais recomendados, e apresentam distinções e alterações importantes, identificadas ao longo do tempo, tanto nos testes, como nos valores limites para o diagnóstico do DMG. Muito embora, estes protocolos tenham sido definidos por consenso de opinião de especialistas e organizações, sem evidência científica comprovada (*IDF, 2019*).

Em contrapartida, para a *American Diabetes Association* (ADA), os valores estabelecidos desde 1997, para o critério de diagnóstico do DMG, são outros. Tais valores foram subsequentemente aceitos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade

Brasileira de Diabetes (SBD). As modificações propostas foram efetivadas, objetivando precaver complicações micro e macrovasculares do DM (SBD, 2014). A Imagem 2, demonstra os três critérios estabelecidos para o diagnóstico de DM mediante utilização da glicemia, como principal parâmetro.

**Imagem 2** - Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.

CATEGORIA	JEJUM*	2 H APÓS 75 G DE GLICOSE	CASUAL**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes <i>mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

Fonte: SBD (2014).

Dosagens glicêmicas nos estados (jejum, após ingestão de glicose e casual), são apontadas como normais em valores menores que 100 e jejum ou 140 após 2h da ingestão de glicose. As mensurações que indicam tolerância e Diabetes *mellitus*, também são apontadas. Para o diagnóstico fidedigno do DM, há a necessidade de uma confirmação, mediante repetição do teste em dias distintos, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM. A glicemia plasmática casual é definida como a que é realizada em horário espontâneo, sem se observar o intervalo desde a última refeição. Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso. O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas (SBD, 2014; IDF, 2019).

### 3.4 Diabetes *Mellitus* Gestacional e Doenças Cardiovasculares

Mulheres com DMG têm um aumento de risco significativo para fatores de risco cardiovasculares, pois no DMG ocorrem alterações no perfil lipídico, qual pode vir ocasionar uma dislipidemia, obesidade, hipertensão ou uma síndrome metabólica, vindo a ter como subclínica a aterosclerose. As alterações metabólicas e cardiovasculares que sucedem do DMG aumentam o risco de desenvolver no futuro o DM2 e doenças cardiovasculares (DVC), que se

caracteriza pela adiposidade corporal central, hipertensão, dislipidemia e jejum com elevados níveis de glicose (Khan *et al.*, 2012; Batista, 2019).

O aumento do risco de DVC é atribuível ao desenvolvimento do DM2 decorrente do DMG, o que reforça a vital necessidade de estratégias de prevenção de diabetes nesta população de alto risco (Batista, 2019). Para a prevenção de complicações cardiovasculares, os dados em termos de perfil lipídico são úteis, pois assim pode-se ter um melhor controle dos distúrbios metabólicos e assim conseguir uma redução da taxa de morbidade e mortalidade de mães diabéticas gestacionais. Portanto, é de extrema importância às intervenções de prevenção de diabetes em mulheres com história de DMG, pois servem de auxílio para esta população de alto risco retardar uma possível progressão de DVC. Logo, é imprescindível que não foque apenas no metabolismo glicêmico, e ignorem outros combustíveis fetais potenciais, que também possuem papel importante na fisiopatologia do DMG, tais como as proteínas e os lipídios (Khan *et al.*, 2012).

As complicações cardiovasculares são divididas em dois grupos de riscos: microvasculares e macrovasculares. O comprometimento microvascular implica em acometimento de pequenos vasos, arteríolas e capilares, apresentando-se principalmente por um espessamento difuso da membrana basal capilar. A complicação microvascular pode comprometer os rins, ocasionando uma nefropatia diabética, sendo esta uma complicação microvascular crônica, sistema vascular sistêmico, retinopatia diabética, entre outros. (Viana & Rodriguez, 2011).

Porém, no comprometimento macrovascular, onde há o envolvimento de grandes vasos, torna-se substancialmente uma forma acelerada da aterosclerose e um dos principais responsáveis pela alta incidência de mortalidade nesses indivíduos. As complicações macrovasculares incluem infarto agudo do miocárdio (IAM), DVP, AVC, entre outros (Viana & Rodriguez, 2011).

A fisiopatologia do DMG e do Tipo 2, são bastante parecidas, o que leva a crer que os indivíduos que apresentarem o DMG, podem apresentar uma incidência de duas a três vezes maior de doença cardiovascular, uma vez que as complicações macrovasculares neste paciente equivalem a duas vezes as complicações microvasculares, levando em consideração a presença de aterosclerose (Portella *et al.*, 2014).



### 3.5 Transportadores de Glicose

Os transportadores de glicose são proteínas plasmáticas que promovem o transporte de glicose nas membranas plasmáticas de vários tecidos celulares por meio de difusão facilitada. Estes transportadores apresentam características específicas em relação aos mecanismos de transporte e à especificidade de ação em cada tecido. Diversos transportadores de glicose estão envolvidos no complexo sistema regulatório de nutrientes na placenta, o que contribui, de forma direta, para a ocorrência dos desvios de crescimento fetal (Andrade, 2018).

No ano de 1990, Bell e colaboradores foram os primeiros a descrever o GLUT-1 na placenta, o mesmo encontra-se presente em vários tecidos como músculo, tecido adiposo, endotélio vascular e cérebro. Este transportador possui uma expressão bem elevada e, é considerado o principal transportador de glicose na placenta humana. Os tecidos musculares e brancos (adiposo) apresentam algumas isoformas de proteínas transportadoras de glicose, tais como o GLUT-1, que é responsável pelo transporte da glicose no estado basal, e a isoforma mais envolvida no transporte de glicose e metabolismo celular (Teixeira, 2010; Tiago, 2013).

O GLUT-3 que se encontra presente na placenta e nos neurônios e possui uma elevada afinidade por glicose mesmo em níveis baixos de glicemia Este transportador possui afinidade superior aos níveis de glicose que o GLUT-1, algumas situações como a hipoglicemia desencadeiam sua ativação, em especial nas células neuronais e placentárias, facilitando assim o transporte de glicose e consequentemente protegendo o feto (Tiago, 2013).

E o GLUT-4, que é responsável pela captação de glicose excitada pela insulina, bem como pela contração muscular, esse transportador proporciona a captação de glicose insulino-mediada em tecidos adiposo, muscular e tecidos que expressam especificamente, mas não unicamente, a proteína transportadora GLUT-4 (Neto *et al.*, 2012; Meira, 2013).

A expressão do GLUT-4 está intensamente relacionada à presença de síndromes metabólicas e obesidade devido ao seu desempenho no mecanismo de resistência insulínica, também foi encontrado no estroma intraviloso da placenta humana, a qual é ricamente dotada de receptores de insulina, e o transportador de glicose do tipo GLUT-4 é a principal isoforma relacionada associada à resposta insulínica (Tiago, 2013). Modificações na expressão deste gene podem interferir de maneira direta no aumento ou na redução da sensibilidade insulínica tanto em tecido adiposo quanto no músculo esquelético (Meira, 2013).

### 3.6 Alterações Fisiológicas que Interferem no GLUT-4

O GLUT-4 possui uma participação relevante no controle da homeostase glicêmica em nível plasmático e tecidual. A movimentação do GLUT-4 a partir dos locais de armazenagens no meio intracelular para a membrana plasmática é determinada pela estimulação insulínica, e a translocação desse transportador em direção à membrana plasmática eleva a captação de glicose, ajudando assim no controle glicêmico. Variações na expressão de transportadores de glicose em diferentes tipos celulares podem originar disfunções locais e/ou sistêmicas, como nas células musculares lisas vasculares, em que a redução do GLUT-4 nessas células aumenta a contratilidade celular e o tono vascular, e nas células musculares cardíacas a diminuição de GLUT-4 altera a capacidade oxidativa da fibra (Rinaldi, 2012; Meira, 2013).

Em estudos com ratos, houve a possibilidade de observar uma redução do conteúdo total de proteínas de GLUT-4 em tecido muscular, foi em ratos idosos obesos (com 20 meses de idade) que começou essa observação, e subsequentemente foi feita a sustentação dessa redução, pois ocorreu o mesmo em ratas Long-Evans, já aos 10 meses de idade, e persistindo até os 25 meses de idade (Meira, 2013).

Essa diminuição do conteúdo proteico de GLUT-4 já foi notada em músculos esqueléticos de idosos, e relacionada à instalação de RI. Uma irregularidade na translocação do GLUT-4 para o sarcolema e túbulos T, é envolvido por RI em humanos com DM2. Independentemente da regulação que ocorre nos músculos esqueléticos, no tecido branco a diminuição da expressão do GLUT-4 está inteiramente associado com o desenvolvimento de RI e obesidade (Marko *et al.*, 2020).

Desse modo, foram notados em modelos animais e humanos com obesidade e/ou DM2 e/ou RI, diminuição no conteúdo de GLUT-4 tanto como uma irregularidade na sua translocação do meio intracelular para a membrana basal (Meira, 2013). Contudo, tanto em alguns modelos experimentais como em humanos, a RI está pertinente à obesidade, enquanto que há evidências de algumas situações de RI que não estão pertinentemente relacionadas à obesidade, e que também demonstram que há uma redução na expressão do GLUT-4, tais como na gestação, na síndrome dos ovários policísticos e no DM. (Marko *et al.*, 2020).

Níveis elevados de ácidos graxos livres disponibilizados *in vivo*, pode ser danoso para a disponibilidade de glicose mediada por insulina por meio da inibição da captação de glicose, que diversos ácidos graxos de cadeia longa, sejam eles saturados ou insaturados, demonstraram ser capazes de reduzir os coeficientes de RNA mensageiro (RNAm) do transportador de glicose GLUT-4 em adipócitos *in vitro* (Lopes, 2014).

É instintivo que modificações ou defeitos no GLUT-4 sejam conceituados como causa primária da resistência insulínica, sendo este o principal transportador de glicose responsável à insulina. O meio pelo qual os ácidos graxos inibem o transportador de glicose não seria por modificação na sua translocação, mas sim pela alteração na capacidade cinética do GLUT-4. Os mecanismos que regulam a expressão do transportador GLUT-4 ainda não se encontram inteiramente elucidados, mesmo que o papel do mesmo seja bastante conhecido (Lopes, 2014; Marko *et al.*, 2020).

### **3.7 Resistência Insulínica do DMG e sua Influência no GLUT-4**

O controle conciso da expressão dos genes que codificam as distintas isoformas de proteínas transportadoras de glicose, estão inteiramente ligados a regulação da homeostase intra e extracelular da glicose. Os transportadores de glicose se expressão de maneira tecido-específica, em decorrência deste padrão de ativação dos fatores transcricionais reguladores de cada gene, em cada tipo celular (Meira, 2013).

Na gestação dependendo dos elementos presentes, como os hormônios produzidos na fase gestacional e da amplitude dos acometimentos, importantes modificações na expressão dos transportadores de glicose podem ser observados, as quais motivam mudanças nos fluxos territoriais de glicose que competem para alterar a homeostasia extracelular da glicose e/ou o metabolismo intracelular do substrato, este último acarretando alterações funcionais locais (Cartín, 2011; Meira, 2013).

Quando o transportador de glicose GLUT-4, que é insulino sensível, e predominantemente exposto nos tecidos muscular e branco, sofrer alterações na sua via de ativação ou na expressão do gene que codificam esta proteína, a sensibilidade tecidual à insulina será prejudicada refletindo assim, em perda do controle glicêmico (Yonamine, 2017; Marko *et al.*, 2020).

Na gestação normal existe uma diminuta RI, que normalmente originou-se com a diminuição da secreção de insulina imposta pela gravidez, porém essa RI é controlada e não vem ocasionar o DMG, mas quando há um descontrole dos metabolismos impostos pela gravidez e o quadro não consegue superar a RI, especialmente por defeitos no transportado de glicose GLUT-4, então surge o DMG (Cartín, 2011).

Entre as causas fisiopatológicas que promovem a RI são os hormônios lactogênio placentário, cortisol, estrógeno, progesterona, prolactina e as enzimas insulinasas placentárias, não podendo esquecer que as alterações metabólicas maternas decorrentes da gravidez, que

correspondem as hiperplasia e hipertrofia das ilhotas do pâncreas, e aumento da produção de glicose hepática (Cartín, 2011; Meira, 2013).

#### 4. Resultados e Discussão

**Quadro 1** – Síntese dos principais artigos que deliberaram sobre as alterações fisiológicas atribuídas ao GLUT-4.

AUTOR / ANO	TITULO	DESCRITOR	SINTESE
Rinaldi (2012)	Effect of small litter size on the autonomic and metabolic responses of Wistars rats	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional; Resistência à insulina	A diminuição da expressão do GLUT-4 independentemente da regulação que ocorre nos músculos esqueléticos, no tecido branco está inteiramente ligada com o desenvolvimento de RI e obesidade. No entanto, há evidências de que algumas situações de RI não estão pertinentemente ligadas a obesidade, e que também que há uma redução na expressão do GLUT-4, tais como na gestação, síndrome dos ovários policísticos e DM.
Marko <i>et al.</i> (2020)	Interleukin-6 Treatment results in GLUT4 Translocation and AMPK Phosphorylation in Neuronal SH-SY5Y Cells.	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional; GLUT-4	Diminuição do conteúdo proteico de GLUT-4 foi notada em músculos esqueléticos de idosos, e relacionada à instalação de RI. A RI em humanos com DM2, envolve um defeito na translocação do GLUT-4 para o sarcolema e túbulos T.
Lopes (2014)	Efeitos do ácido palmítico na captação e metabolismo de glicose e triacilglicerol em adipócitos brancos.	GLUT-4, Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional	É natural que modificações ou defeitos no GLUT-4 sejam conceituados como causa primária da resistência insulínica, sendo este o principal transportador de glicose responsável à insulina.
Yonamine (2017)	O Diabetes Mellitus induz alterações epigenéticas no gene <i>Slc2a4</i> em músculo esquelético que se relacionam com a repressão do gene, e que podem ser revertidas pela insulino terapia ou pelo resveratrol	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional; GLUT-4	Quando o transportador de glicose GLUT-4, sofrer alterações na sua via de ativação ou na expressão do gene, a sensibilidade tecidual à insulina será danificada refletindo assim, em perda do controle glicêmico.

Vrachnis (2012)	Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus	Resistência à insulina; GLUT-4; Obesidade	Com base no fato de que a resistência à insulina pode ser induzida por mediadores pró-inflamatórios, e levando em conta que o tecido branco produz mediadores inflamatórios que inibem a expressão do GLUT-4, causado pela infiltração de macrófagos nesse tecido.
Campello (2012)	17 $\beta$ -Estradiol aumenta a expressão de Slc2a4/GLUT4 em adipócitos 3T3-L1 via ESR1	GLUT-4; Slc2a4; NF-kB	Variações na concentração de Estradiol (E2) estão associadas a RI e redução na expressão de Slc2a4/GLUT-4, o seu mecanismo de ação incide em sua aderência aos seus receptores (ESR1 e ESR2), modulando a expressão de genes por meio de sua adesão direta ao DNA ou através da interação com fatores transcricionais, como com o NF-kB (Nuclear Factor-kB), indicado como um regulador negativo do Slc2a4, contudo, ainda não está totalmente esclarecido o papel de cada um dos receptores neste mecanismo.
Cartín (2011)	Diabetes Mellitus Gestacional: Generalidades	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional; Resistência à insulina	Na gestação normal existe uma diminuta RI, porém quando há um descontrole dos metabolismos impostos pela gravidez e o quadro não consegue superar a RI, sobretudo por defeitos no transportado de glicose GLUT-4, então surge o DMG.
Moraes (2011)	A participação da proteína cinase mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) e do fator transcricional NF-kB na regulação da expressão do GLUT-4 em músculos sóleo de ratos.	GLUT-4; Insulina	O transportador GLUT-4 cujo é codificado pelo gene Slc2a4, realiza a captação de glicose nos músculos. Alguns fatores de transcrição e proteínas cinases, como o PI3K e AKT estão associados na regulação da expressão de Slc2a4/GLUT-4 induzida pela insulina.
Tiago (2013)	Fatores clínicos, laboratoriais e expressão placentária de transportadores de glicose no diabetes melito gestacional: associação com a ocorrência de recém-nascido grande para idade gestacional	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional; Transportador de glicose	O GLUT-4 é a principal isoforma associada à resposta insulínica, e a sua expressão está fortemente catalogada à presença de síndromes metabólicas e a obesidade devido ao seu desempenho no mecanismo de resistência insulínica, esse transportador também foi notado no estroma intraviloso da placenta humana.

Meira (2013)	Antidiabéticos orais (metformina e gliburida) no tratamento do Diabetes <i>mellitus</i> gestacional (DMG): revisão sistemática com metanálise	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional; GLUT-4	Modificações na expressão do gene que codifica o GLUT-4 podem interferir de maneira direta no aumento ou na redução da sensibilidade insulínica tanto em tecido adiposo quanto no músculo esquelético.
--------------	---	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Para responder aos objetivos do estudo, foram identificados os fatores que estão envolvidos nas alterações fisiológicas que o GLUT-4 sofre no DMG. Para Paulino & Maldonado (2014), a resistência à insulina tem como causa principal, defeitos e modificações ocasionadas no GLUT-4, além disso, os autores afirmam que quantidades exacerbadas de ácidos graxos no organismo são capazes de alterar a homeostasia glicêmica diminuindo a sensibilidade insulínica, conseqüentemente reduzindo o transportador GLUT-4 no tecido branco e ocasionando alterações na expressão desse gene.

Este transportador é a principal isoforma associada à resposta insulínica, esse transportador além de estar presente em tecidos branco e musculares também foi notado no estroma intraviloso da placenta humana. A expressão do gene do GLUT-4 está fortemente relacionada à presença de síndromes metabólicas e ao seu desempenho no mecanismo de resistência insulínica (Tiago, 2013).

Foi notada em músculos esqueléticos de idosos uma diminuição do conteúdo proteico de GLUT-4, que estar inteiramente relacionado à instalação de RI. Pacientes com DM2 e RI, provoca um defeito na translocação do GLUT-4 para o sarcolema e túbulos T (Marko *et al.*, 2020).

Segundo Cartín (2011), um dos fatores que influenciam diretamente para o desenvolvimento do quadro DMG, é sobretudo quando há um descontrole dos metabolismos impostos pela gravidez e o quadro não consegue superar a RI, principalmente por defeitos no transportador de glicose GLUT-4.

Sabe-se que a expressão do GLUT-4 sofre regulação hormonal, Como já foi descrito anteriormente no trabalho, o estradiol também causa modificações na expressão do GLUT-4 e resistência insulínica, buscando uma melhor compreensão sobre a interação entre E2 e a RI, alguns pesquisadores avaliaram a expressão do transportador GLUT-4 sob efeitos de modificações de níveis de estrógeno. Os pesquisadores puderam observar que no tecido branco teve uma diminuição no conteúdo de GLUT-4 em gestantes, contudo essa diminuição foi mais proferida em pacientes gestantes com DMG. Embora tenham observado a diminuição no

conteúdo de GLUT-4 em gestantes com DMG, outro estudo referiu que além disso, a distribuição subcelular do GLUT-4 também foi modificada (Campello, 2012).

Outro hormônio que o gene *Slc2a4* é responsivo é o hormônio tireóideo, como o Triiodotironina (T3), que em quantidades elevadas resulta no aumento da expressão do GLUT-4 no músculo esquelético. Isso foi observado em estudos realizados com ratos obesos e/ou diabéticos, que teve como tratamento a aplicação do hormônio T3 (Moraes, 2011).

Com o fato da RI ser induzida por mediadores pró-inflamatórios, e contando que o tecido branco produz mediadores inflamatórios que inibem a expressão do GLUT-4, causado pela infiltração de macrófagos nesse tecido, o qual tem sido conferido como um potencial mecanismo de patogenia. Uma redução na infiltração por macrófagos nos tecidos adiposo, através do tratamento feito com atorvastatina em ratos, demonstrou que houve uma normalização na fosforilação de IKK-  $\alpha/\beta$ , a expressão do mRNA de TNF-  $\alpha$ , IL-6 e GLUT-4, assim como no conteúdo da proteína transportadora GLUT-4. Neste mesmo estudo foi possível identificar dois sítios de ligação do fator de transcrição NF-kB na região promotora do GLUT-4, evidenciando a regulação desse gene por NF-kB, um mediador de citocinas inflamatórias (Vrachnis, 2012).

A translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática é mediada pela ativação da PI3K pela insulina. Alguns experimentos realizados com a utilização de inibidores da PI3K, observaram que houve um amplo dano na translocação desse transportador, pois quando há ativação da PI3K pela insulina, uma proteína que pode fazer parte de uma via que resulte na expressão do GLUT-4 é a AKT. No entanto a inibição tanto da PI3K, quanto da AKT podem interferir diretamente e/ou indiretamente no aumento da expressão do transportador GLUT-4 (Moraes, 2011).

O desenvolvimento da obesidade e da resistência à insulina, fator de tamanha importância para o DMG, está potencialmente ligada a diminuição da expressão do transportador de glicose, o GLUT-4. Essa afirmativa confirma-se na ocorrência da síndrome dos ovários policísticos, no Diabetes Mellitus, bem como na gestação em que há uma considerável redução da expressão desse transportador (Junior, 2011).

Meira (2013), afirma ainda que independentemente de tratar-se de músculo esquelético ou de tecido adiposo, qualquer inferência que houver, causando alguma alteração na expressão do gene que codifica o transportador GLUT-4, tais alterações podem inferir diretamente no aumento ou mesmo na diminuição da sensibilidade insulínica.



## 5. Considerações Finais

Tendo em vista os resultados encontrados sobre o tema estudado, nota-se que as alterações metabólicas sofridas no Diabetes *Mellitus* Gestacional como o aumento de hormônios contrarreguladores, RI, mediadores inflamatórios, interferem diretamente na expressão e translocação do transportador de glicose GLUT-4, o qual é extremamente importante para a manutenção da homeostase tanto em gestantes com DMG, como em pacientes com DM1 e 2.

Pôde-se evidenciar também que sobre os mecanismos envolvidos na regulação do transportador de glicose GLUT-4, o paralelo feito entre o DMG e modificações no GLUT-4 foi a partir da observação das alterações metabólicas em gestantes com DMG e sua influência na expressão e translocação deste transportador.

Sugere-se que novos estudos sejam feitos para melhor compreensão e esclarecimento de quais alterações fisiológicas que gestante com DMG sofrem que interferem de forma direta ou indireta no transportador de glicose insulino sensível GLUT-4, seja na sua expressão e/ou translocação.

## Referências

Admoni, S. N. (2017). *O polimorfismo de um único nucleotídeo rs713041 no gene GPX4 modula a susceptibilidade à neuropatia autonômica cardiovascular em portadores de diabetes mellitus tipo 1* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Amaral, Y. N. D. V. D. (2017). *A Influência das Morbidades Maternas nos Constituintes do Leite Humano um estudo de coorte* (Doctoral dissertation).

Andrade, J. N. B. (2018). *O SP1 (transcription factor Sp1) participa da regulação transcricional do Slc2a4 mediada pelo receptor de estrógeno ER-alfa em adipócitos 3T3-L1* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Aquino, S., Zajac, M. A. L., & Kniess, C. T. (2019). *Percepção de diabéticos e papel dos profissionais de saúde sobre a Educação Ambiental de resíduos perfurocortantes produzidos em domicílios*. *Revista Brasileira de Educação Ambiental (RevBEA)*, 14(1), 186-206.

Ayala, R. Y et al. (2020). *Metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la Obstetricia. Revisión bibliográfica*. Ginecología y Obstetricia de México, 88(3):161-175.

Batista, L. P. R. (2019). *Relação entre perfil lipídico da gestante e adiposidade do concepto* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Bolognani, C. V., Souza, S. S. D., & Calderon, I. D. M. P. (2011). *Diabetes mellitus gestacional: enfoque nos novos critérios diagnósticos*. Comunicação em Ciências da Saúde, 31-42.

Brasil. (2011). Ministério da Saúde. *Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus*. Coordenação Nacional de Hipertensão e Diabetes. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica.

Brasil. (2014). *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico – Vigitel*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde.

Brasil. (2015). Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2014. Saúde suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*.

Brasil. (2019). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*.

Campello, R. S. (2012). *17β-Estradiol aumenta a expressão de Slc2a4/GLUT4 em adipócitos 3T3-L1 via ESRI*. 2012. 75f. Doutorado em Fisiologia Humana. Instituto de Ciências Biomédicas. (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Cardoso, M.V. (2011). *Análise Genético-Populacional das Mutações do Gene TCF7L2 Em Diabéticos de Triunfo* – Pernambuco. Dissertação em Genética. (Dissertação de mestrado, Universidade de Pernambuco, Recife-PE).

Cavalcanti, C. N., de Almeida, L. C., da Silva Anselmo, D., dos Santos, V. F., de Aragão Martins, M., Siebra, F. M., ... & Pantaleão, T. U. (2018). *Diabetes Gestacional*. Revista Presença, 3(10), 29-42.

Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194-1220.

Carocha, A., RiJO, C., Amaral, N., ALeixO, F., & Rocha, T. (2012). *Diabetes Gestacional-Rastreio Pós-Parto*. Acta Médica Portuguesa, 165-168.

Cartín, A. C. (2011). *Diabetes mellitus gestacional: generalidades*. Revista médica de costa rica y Centroamérica, 68(596), 109-113.

Carvalho, A. C. V., & Domingueti, C. P. (2016). *Papel das citocinas inflamatórias na nefropatia diabética*. Rev. Soc. Bras. Clín. Méd, 14(3), 177-182.

Cezar, N. J. B. (2013). *Participação de genes relacionados ao processo inflamatório no diabetes mellitus gestacional*. 2013. 113p. Mestrado em Ciências. (Dissertação de mestrado da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto).

Costa, C. S. (2014). *Avaliação dos Polimorfismos RS7903146 e RS12255372 do Gene TCF7L2 no Desenvolvimento do Diabetes Mellitus Tipo 2*. Mestrado em Biotecnologia. (Dissertação de mestrado do Centro Universitário UNIVATES).

Dutra, P. T. B., & Rodrigues, V. D. (2018). *Análise da Influência do treinamento resistido nas variáveis morfológicas e bioquímicas em um indivíduo com diabetes tipo 1: um estudo de caso*. Revista Multitexto, 6(2).

Evangelista, A. F. (2012). *Análise Integrativa de Perfis Transcricionais de Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1, Tipo 2 e Gestacional, Comparando-os com Manifestações Demográficas, Clínicas, Laboratoriais, Fisiopatológicas e Terapêuticas* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Fernandes, C. M., Bezerra, M. M. M. (2020). *O Diabetes Mellitus Gestacional: Causa e Tratamento/The Managerial Diabetes Mellitus: Cause And Treatment*. ID on line Revista de psicologia, 14(49):127-139.

Flor, L. S. (2017). *Obesidade e baixa escolaridade: o papel na prevalência e na carga de diabetes mellitus no Brasil* (Doctoral dissertation).

Garcia, D. M. B. (2018). *Reflexões sobre os equipamentos descartáveis como seringas e agulhas: um diálogo com a educação em saúde a partir dos resíduos gerados pelo portador de diabetes*. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em ensino em biociências e saúde do Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro).

Gomes, K. F. B. (2016). *A influência da estratificação populacional na susceptibilidade genética ao diabetes mellitus tipo 1 em uma população brasileira* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Guelho, D., Paiva, I.;Carvalho, M. (2013). *Diabetes mellitus – um «continuum» fisiopatológico*. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. Elsevier, Espanha, vol. 8 nº1.

Huang, Q., Du, J., Merriman, C., & Gong, Z. (2019). *Genetic, functional, and immunological study of ZnT8 in diabetes*. International journal of endocrinology.

IDF. International Diabetes Federation. (2019). *Diabetes atlas*. 9º Ed. Chapter 3: Global Picture. Brussels: International Diabetes Federation.

José, E. P. O., & Sérgio, V. (2014). organizadores. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes*.

Junior, L. C. C. (2011). *Adaptações agudas promovidas por exercícios no aumento da expressão gênica, conteúdo e translocação da proteína GLUT-4 no músculo esquelético e melhora na responsividade à insulina*. Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício, 10(2), 106-110.

Juruena, F. F., Corbellini, V. A., & Franke, S. I. R. (2019). *Diagnóstico precoce de diabetes mellitus gestacional por espectroscopia de absorção molecular no infravermelho com transformada de fourier: associação com os principais desfechos materno-fetais e a instabilidade genômica*. Anais do Seminário Científico do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da UNISC.

Khan, R., Ali, K., Khan, Z., & Ahmad, T. (2012). *Perfil lipídico e status de hemoglobina glicosilada de pacientes diabéticos gestacionais e gestantes saudáveis*. Revista indiana de ciências médicas , 66 (7/8), 149.

Koch, M., Marin, M. P., Trindade, O. A., & Dal Piva, R. (2019). *Avaliação sobre o armazenamento da insulina em uma amostragem de usuários*. Revista Uningá, 56(1), 17-25.

Linder, K.; Wagner, R.; Hatziagelaki, E. *et al.* (2012). *Allele Summation of Diabetes Risk Genes Predicts Impaired Glucose Tolerance in Female and Obese Individuals*. PLoS ONE 7(6): e38224.

Lopes, A. B. (2014). *Efeitos do ácido palmitoleico na captação e metabolismo de glicose e triacilglicerol em adipócitos brancos* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Marca, I. L. B. D. L. (2019). *Estratégias de coping e adesão ao tratamento em adolescentes com diabetes mellitus tipo 1: uma questão de controle e gestão de stress* (Doctoral dissertation).

Meira, P. F. O. (2013). *Antidiabéticos orais (metformina e gliburida) no tratamento do diabetes mellitus gestacional (DMG): revisão sistemática com metanálise*. (Dissertação de mestrado da Universidade Federal de Minas Gerais).

Nascimento Silva, B. C. C., da Costa Bezerra, F. M., de Sousa, J. R., & do Nascimento Paz, F. A. (2017). *Assistência de enfermagem a gestante com diabetes mellitus gestacional*. Revista Multiprofissional em Saúde do Hospital São Marcos, 2(2), 33-40.

Neto, J. M. F. A., Marquezini, N., Zaccarioto, A. D., Silvério, G. M., da Silva, A. P., Avelino, E., & Nader, B. B. (2012). *Micro-RNA, Resistência à Insulina e Exercício Físico: Avanços*

*Científicos no Controle da Síndrome Metabólica*. RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, 6(33).

Oliva, C. Y., Domínguez, C. P., Pérez, M. P. R., & Ceballos, L. T. (2018). *Hiperglucemia: no todo es diabetes tipo 1. Nuestra experiencia durante 23 años* *Hyperglycemia: not just type 1 diabetes. Our experience in the last 23 years*. Rev Esp Endocrinol Pediatr, 9(1), 21-29.

Oliveira, P. A. D. (2017). *Indicadores inflamatórios, função endotelial e outros marcadores de risco cardíaco em pacientes idosos com sobrepeso e obesidade: resposta à suplementação de azeite de oliva, óleo de linhaça e óleo de girassol* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Padilha, P. D. C., Sena, A. B., Nogueira, J. L., Araújo, R. P. D. S., Alves, P. D., Accioly, E., & Saunders, C. (2010). *Terapia nutricional no diabetes gestacional*. Revista de Nutrição, 23(1), 95-105.

Paulino, M. T., & Maldonado, R. R. (2014). Diabetes mellitus e resistência à insulina. *Interciência & Sociedade*, 3(2).

Pelá, F. P. (2017). *Estudo das moléculas imunorregulatórias Galectina-1 e Antígeno Leucocitário Humano-G: da construção de ferramentas ao impacto no diabetes autoimune* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Pires, J. E. C., de Lima Arceles, M., & de Paula Ramos, E. R. (2012). *Atualização do rastreamento e o diagnóstico do diabetes mellitus gestacional*. Revista Thêma et Scientia, 2(2), 143-148.

Portella, E. G., Bgeginski, R., & Krueel, L. F. M. (2014). *Treinamento aeróbico e de força no tratamento do diabetes gestacional: uma revisão sistemática*. Revista brasileira de atividade física e saúde. Pelotas, RS. Vol. 19, n. 4 (jul. 2014) p. 400-402.

Regos, C. A. C., Miranda, A. C., dos Santos Neves, O. L., & dos Santos, T. R. S. (2016). *Dificuldades de familiares cuidadores de crianças portadoras de diabetes mellitus: revisão da literatura*. Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem, 6(18), 44-50.

Ribeiro, D. R., de Sousa Santana, N. L., Coelho, F. P., Caldas, J. B., & de Medeiros, J. M. (2020). Emergências obstétricas: assistência se enfermagem a uma paciente portadora de diabetes *mellitus*. *Revista Artigos. Com*, 14, 2528-2528.

Rinaldi, W., Ribeiro, T. A. S., Marques, A. S., Fabricio, G. S., Tofolo, L. P., & Gomes, R. M. (2012). *Effect of small litter size on the autonomic and metabolic responses of Wistars rats*. *Rev. Nutr*, 25(3), 321-30.

Sánchez-Jiménez, B., Chico-Barba, G., Rodríguez-Ventura, A. L., Sámano, R., Veruete-Bedolla, D., & Morales-Hernández, R. M. (2019). *Risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2 em enfermeiras e sua relação com alterações metabólicas*. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 27.

Santos, A. S. (2018). *Expressão de microRNAs circulantes relacionados ao diabetes tipo 1 autoimune* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Sarrazola, D. C., Rodríguez, A. M., Toro, M., Vélez, A., García-Ramírez, J., Lopera, M. V., & Pineda-Trujillo, N. (2018). *Os alelos clássicos do HLA marcam o SNP em famílias de Antioquia com diabetes mellitus tipo 1*. *Biomédico*, 38 (3), 329-337.

Semzezem, C. (2017). *Variantes nos genes dos receptores das interleucinas IL-17A e IL-21 em pacientes com diabete melito autoimune* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., & Cardoso, F. (2015). *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology*, 26(suppl\_5), v8-v30.

Seo, D. (2017). *Desenvolvimento de biomarcador específico de células beta pancreáticas (incretina radiomarcada) para imagem da massa beta funcional em diabéticos e obesos: estudo em modelo animal* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).



Silva, S. M. (2010). *Diabetes Mellitus tipo II: repercussão na saúde periodontal*. 2010. Monografia (Especialização em Saúde Pública – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife).

Silva, R. S., et al. (2019). *A Importância da atividade física em idosos com diabetes: Revisão Bibliográfica*. *Diálogos em Saúde*, 1(2).

Soares, S. V., Picolli, I. R. A., & Casagrande, J. L. (2018). *Pesquisa bibliográfica, pesquisa bibliométrica, artigo de revisão e ensaio teórico em administração e contabilidade*. *Administração: ensino e pesquisa*, 19(2), 308-339.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. (2014). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014*. (organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio). – São Paulo: AC Farmacêutica.

Sousa, A. A., Albernaz, A. C., & Sobrinho, H. M. R. (2016). *Diabetes Mellito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos*. *Universitas: Ciências da Saúde*, 14(1), 53-65.

Teixeira, S. D. S. (2010). *Mecanismos envolvidos na ação não genômica do hormônio tireoidiano sobre a expressão e translocação da isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT4): estudo no tecido muscular esquelético e adiposo* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Tiago, D. B. (2013). *Fatores clínicos, laboratoriais e expressão placentária de transportadores de glicose no diabetes melito gestacional: associação com a ocorrência de recém-nascido grande para idade gestacional*. Doutorado em Ciências. (Tese de doutorado da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo).

Vaquero, A. R. (2013). *Estudo comparativo de redes gênicas de expressão de genes associados à diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e genótipos de risco da doença* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Viana, M. R., & Rodriguez, T. T. (2011). *Complicações cardiovasculares e renais no diabetes mellitus*. *Revista de ciências medicas e biológicas*, 10(3), 290-296.

Vrachnis, N., Belitsos, P., Sifakis, S., Dafopoulos, K., Siristatidis, C., Pappa, K. I., & Iliodromiti, Z. (2012). *Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus*. International journal of endocrinology, 2012.

Yonamine, C. Y. (2017). *O Diabetes Mellitus induz alterações epigenéticas no gene Slc2a4 em músculo esquelético que se relacionam com a repressão do gene, e que podem ser revertidas pela insulinoaterapia ou pelo resveratrol* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo)

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Isabel Pereira da Silva Bisneta – 20%

Siméia da Silva Almeida Beltrão – 20%

Felicson Leonardo Oliveira Lima – 20%

Carlos Danilo Cardoso Matos Silva – 20%

Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva – 20%