



## **IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA DIPEPTÍDEO SOBRE O PERFIL METABÓLICO, IMUNOLÓGICO E COMPLICAÇÕES CRÔNICAS ASSOCIADAS AO PÉ DIABÉTICO**

Suellen Tórmina da Silva (PIBIC/Fundação Araucária/Uem), Tuane Krupek (Doutoranda), Roberto Barbosa Bazotte (Co-orientador), Maria Angélica Raffaini Cóvas Pereira da Silva (Orientador), e-mail: [marcpsilva@uem.br](mailto:marcpsilva@uem.br).

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/Maringá, PR.

**Área e sub-área do conhecimento:** Ciências da Saúde, medicina

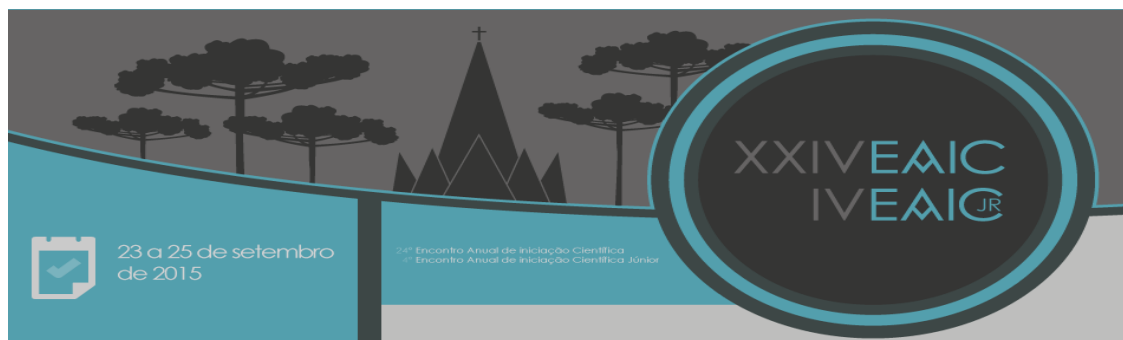
**Palavras-chave:** *Diabetes mellitus*, pé diabético, glutamina dipeptídeo

### **Resumo:**

**Objetivo:** Investigar o impacto da suplementação com glutamina dipeptídeo (GDP) nos parâmetros metabólicos, imunológicos e na melhora do quadro clínico de pacientes portadores do pé diabético. **Métodos:** Participaram do estudo 18 pacientes. A coleta de dados envolveu o teste de sensibilidade dos pés, baseado no Programa Nacional de Doença de Hansen (NHPD), e dosagem de parâmetros bioquímicos e imunológicos, que foram realizados antes e depois da suplementação com GDP, na dose de 20 g/dia/30 dias. **Resultados:** Com a suplementação os pacientes apresentaram aumento do HDL ( $p < 0,01$ ), redução da glicemia de jejum ( $p < 0,04$ ) e diminuição do número de pontos sem sensibilidade ( $p = 0,048$ ) nos pés. Dentre os participantes, 11 (61,1%) apresentaram redução do número de pontos insensíveis após o tratamento. Paralelamente, foi evidenciado aumento das concentrações séricas de algumas citocinas como IFN- $\alpha$  ( $P = 0.023$ ), IFN- $\gamma$  ( $P = 0.038$ ), IL-4 ( $P = 0.003$ ), IL-6 ( $P = 0.002$ ), IL-7 ( $P = 0.028$ ), IL-12 p40 ( $P = 0.017$ ) e IL-13 ( $P = 0.001$ ). **Conclusão:** A GDP mostra-se como uma opção complementar para o tratamento do pé diabético por atuar na redução da glicemia de jejum e modulação da resposta imunológica, melhorando o quadro do pé diabético.

### **Introdução**

O *diabetes mellitus* (DM) atinge cerca de 350 milhões de pessoas no mundo. Uma de suas principais complicações crônicas é o pé diabético, que



decorre principalmente da neuropatia e doença vascular periféricas. Caracteriza-se por deformidade e insensibilidade nos pés, favorecendo os traumas e dificuldade no processo de cicatrização das úlceras diabéticas, aumentando o risco de amputação e de mortalidade. Até o momento não há tratamento específico disponível para tal acometimento.

Neste contexto, a glutamina poderia contribuir para amenizar esta complicação por suas ações imunoestimuladora (Horio *et al.*, 2008), imunoprotetora (Cury-Boaventura *et al.*, 2008), neuroprotetora, redutora de lesão pós-isquemia/reperfusão (Jia *et al.*, 2006) e redutora da glicemia por aumentar a resposta à insulina (Samocha-Bonet *et al.*, 2011). Assim, com base no potencial terapêutico da glutamina, o impacto da suplementação com GDP sobre parâmetros metabólicos, imunológicos e clínicos foi investigado em pacientes portadores do pé diabético.

## **Materiais e métodos**

Após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética, os pacientes foram selecionados no Hospital Universitário de Maringá pelo médico da equipe. Os critérios de inclusão foram: idade entre 40 e 80 anos, portadores de DM2 e pé diabético, e os de exclusão foram: hipertensão grave, doença cardíaca isquêmica, gravidez/intenção de engravidar e alterações hepáticas.

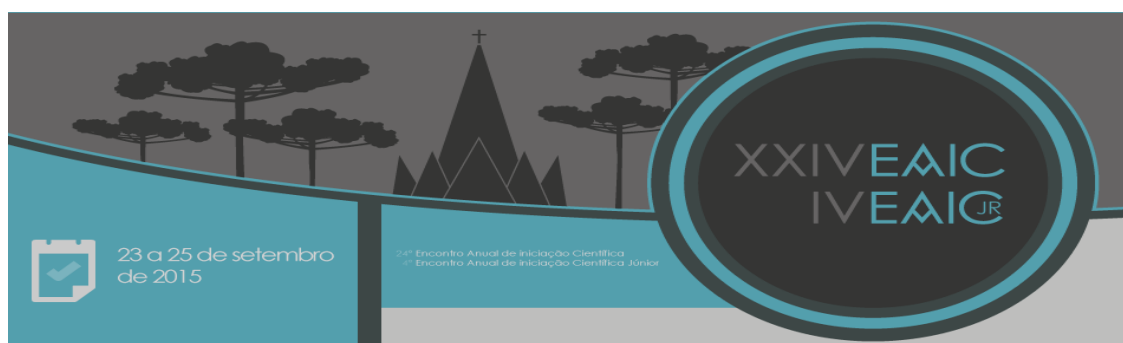
A amostra consistiu de 18 pacientes. A coleta de dados foi executada antes e depois da suplementação. Foi realizado o teste de sensibilidade dos pés baseado no Programa Nacional de Doença de Hansen desenvolvido por universidade nos EUA (Oliveira *et al.*, 2013). Além disso, foram coletados 40 mL de sangue dos pacientes para avaliações bioquímicas (glicemia de jejum, colesterol total, LDL, HDL, triacilglicerol, uréia, creatinina, AST, ALT, gama GT, proteínas totais, albumina, proteína C reativa) e imunológicas (níveis séricos de citocinas).

A GDP (Ajinomoto®) foi acondicionada em sachês (10 g) e cada paciente ingeriu o conteúdo de dois sachês dissolvidos em água (20 g/dia) após a refeição, durante 30 dias.

Para a análise estatística, o nível de significância adotado nos testes foi de 5%, sendo consideradas significativas as associações para  $p < 0,05$ .

## **Resultados e Discussão**

Os pacientes que receberam suplementação com GDP apresentaram aumento do HDL ( $p < 0,01$ ) e da uréia ( $p < 0,001$ ) e redução da glicemia de jejum ( $p = 0,04$ ), como evidenciado na Tabela 1. O aumento no HDL é benéfico, visto que reduz o risco de complicações microvasculares em diabéticos, enquanto que o aumento nos níveis de uréia se devem, possivelmente, ao fato da glutamina participar do processo de ureagênese.



As enzimas hepáticas e a creatinina não se mostraram alteradas, sugerindo que a GDP, na dose indicada, não causa danos hepático ou renal, fato relevante para a utilização da GDP no tratamento do pé diabético.

A suplementação com GDP causou elevação nos níveis plasmáticos do IFN- $\alpha$  ( $P=0.023$ ), IFN- $\gamma$  ( $P=0.038$ ), IL-4 ( $P=0.003$ ), IL-6 ( $P=0.002$ ), IL-7 ( $P=0.028$ ), IL-12 p40 ( $P=0.017$ ) e IL-13 ( $P=0.001$ ), como evidenciado na Tabela 2. Entretanto, os níveis da eotaxina, IL1-RA, IL-2R, IL-8, IL-10, IL-15, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 $\alpha$  e RANTES não apresentaram alterações após a suplementação com GDP (dados não mostrados). Deve-se notar que estas substâncias apresentam efeitos pleiotrópicos na modulação das respostas imune e inflamatória crônica.

Após a suplementação com GDP, a sensibilidade dos pés diabéticos melhorou conforme evidenciado na Tabela 3. Antes do tratamento, 14 pacientes (77,7%) possuíam pelo menos um ponto insensível, com uma média de 5,9 pontos. Após o uso da GDP, 11 pacientes (61,1%) tiveram redução do número de pontos sem sensibilidade, com média de 4,1 pontos.

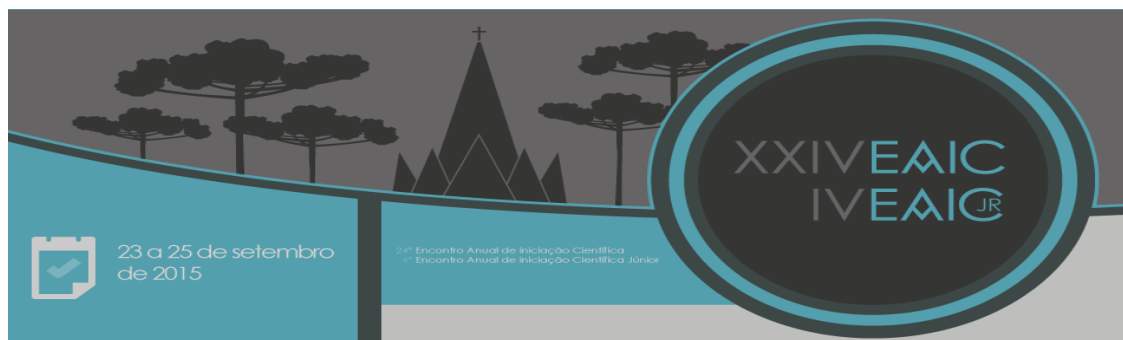
**Tabela 1** – Parâmetros bioquímicos no soro de pacientes portadores de pé diabético antes e após a suplementação com GDP (média  $\pm$  desvio-padrão).

| Parâmetros bioquímicos    | Antes (n=18)     | Depois (n=18)    | <i>p</i> |
|---------------------------|------------------|------------------|----------|
| HDL (mg/dL)               | 54,3 $\pm$ 16,5  | 57,2 $\pm$ 16,3  | <0,01    |
| Uréia (mg/dL)             | 43,3 $\pm$ 18,4  | 52,2 $\pm$ 18,6  | <0,001   |
| AST (U/L)                 | 18,3 $\pm$ 7,5   | 24,8 $\pm$ 25,6  | 0,106    |
| ALT (U/L)                 | 17,1 $\pm$ 10,4  | 17,3 $\pm$ 12,6  | 0,201    |
| Glicemia de Jejum (mg/dL) | 155,6 $\pm$ 48,6 | 132,2 $\pm$ 50,5 | 0,048    |

Lipoproteína de alta densidade (HDL), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT).

**Tabela 2** – Níveis séricos de citocinas (pg/mL) em pacientes portadores de pé diabético antes e após a suplementação com GDP (média  $\pm$  desvio-padrão).

| Citocinas | N  | Antes        |    | Depois        | P     |
|-----------|----|--------------|----|---------------|-------|
| IFN-α     | 17 | 22.41 ± 5.4  | 17 | 42.26 ± 6.5   | 0.023 |
| IFN-γ     | 15 | 4.52 ± 1.2   | 15 | 8.521 ± 1.2   | 0.038 |
| IL-4      | 18 | 16.54 ± 3.9  | 18 | 35.89 ± 4.6   | 0.003 |
| IL-6      | 13 | 3.29 ± 0.9   | 13 | 5.41 ± 1.2    | 0.002 |
| IL-7      | 12 | 70.32 ± 20.3 | 12 | 156.33 ± 14.2 | 0.028 |
| IL-12p40  | 18 | 74.02 ± 17.4 | 18 | 253.49 ± 27.6 | 0.017 |
| IL-13     | 18 | 77.53 ± 18.3 | 18 | 239.10 ± 17.4 | 0.001 |



**Tabela 3** – Avaliação da sensibilidade dos pés de pacientes com pé diabético antes e após a suplementação com GDP.

| Pontos sem sensibilidade nos pés | N  | Média | Mediana | Desvio padrão | p     |
|----------------------------------|----|-------|---------|---------------|-------|
| Antes                            | 18 | 5,9   | 3,0     | 6,3           | 0,048 |
| Depois                           | 18 | 4,1   | 1,0     | 5,4           |       |

### Conclusões

A suplementação com 20g/dia de GDP, durante 30 dias, mostrou-se eficaz na redução da glicemia de jejum, aumento dos níveis de HDL, aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução do número de pontos sem sensibilidade nos pés de pacientes diabéticos. Sendo assim, a GDP poderia ser utilizada como opção complementar de tratamento na prevenção e avanço desta complicação.

### Agradecimentos

A todos aqueles que auxiliaram a realização deste trabalho, professores, alunos e técnicos. Agradeço também a Fundação Araucária que financiou este projeto, estimulando o desenvolvimento científico.

### Referências

CURY-BOAVENTURA, M. F. et al. Effects of exercise on leukocyte death: prevention by hydrolyzed whey protein enriched with glutamine dipeptide. **Eur J Appl Physiol**, v. 103, n. 3, p. 289-94, Jun 2008.

HORIO, Y. et al. Glutamine supplementation increases Th1-cytokine responses in murine intestinal intraepithelial lymphocytes. **Cytokine**, v. 44, n. 1, p. 92-5, Oct 2008.

JIA, C. J. et al. Alanyl-glutamine dipeptide inhibits hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 9, p. 1373-8, Mar 7 2006.

OLIVEIRA, A. C. P. et al. **Oxidative Stress Parameters as Biomarkers of Risk Factor for Diabetic Foot among the Patients with Type 2 Diabetes**. Brazilian archives of biology and technology 2013.

SAMOCHA-BONET, D. et al. Glutamine reduces postprandial glycemia and augments the glucagon-like peptide-1 response in type 2 diabetes patients. In: (Ed.). **J Nutr**. United States, v.141, 2011. p.1233-8.