IMPACTO DO DIABETES MELLITUS NA RESPOSTA ENDOTELIAL CORONARIANA: ANÁLISE SEXO-DEPENDENTE

Nikollas Silva Meirelles[1]*; Nathalie Tristão Banhos Delgado[1]; Roger Lyrio dos Santos[1]

[1]Universidade Federal do Espírito Santo

meirelles.nikollas@gmail.com*

Campo de Pesquisa: Humana

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Disfunção endotelial. Circulação coronariana. Diferenças entre sexos. Óxido nítrico.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia persistente, frequentemente associada à disfunção endotelial e ao aumento do risco cardiovascular. Além disso, estudos indicam que as diferenças entre os sexos podem influenciar a função vascular, levando a complicações e estratégias de manejo distintas no DM, uma vez que hormônios sexuais, como estrogênios e testosterona, modulam diretamente a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), o tônus vascular e as respostas endoteliais. Além das diferenças hormonais sexuais entre sexos, é importante considerar que, nas fêmeas, o ciclo estral determina flutuações dinâmicas de estrogênio e progesterona, capazes de alterar a reatividade vascular. Essas oscilações podem intensificar ou reduzir a produção de NO e modificar a sensibilidade do endotélio a estímulos vasodilatadores, tornando o perfil hormonal feminino particularmente relevante para a interpretação das respostas coronarianas. Considerando o impacto dessas diferenças , hipotetizamos que ratos DM apresentam alterações no relaxamento endotélio-dependente do leito vascular coronariano em comparação a ratos não DM. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito do DM no relaxamento coronariano endotélio-dependente, analisando potenciais diferenças sexuais (Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, 2016; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-2016).

METODOLOGIA

Ratos Wistar de ambos os sexos (8–9 semanas; CEUA-UFES nº 12/2024) foram divididos em quatro grupos: fêmeas DM e não DM (FD e FC) e machos (MD e MC). O DM foi induzido por uma dose única de aloxana (150 mg/kg, i.p.). A glicemia capilar foi monitorada três dias após a indução, sendo considerados DM os animais com glicemia ≥ 300 mg/dL. Após a confirmação, os animais foram acompanhados durante 30 dias para o estabelecimento do quadro DM. O ciclo estral das fêmeas foi monitorado após a confirmação do DM, por meio da técnica de esfregaço vaginal (Marcondes, Bianchi & Tanno, 2002).

Após o período de acompanhamento, os animais foram eutanasiados e os corações perfundidos usando o sistema de Langendorff. A pressão de perfusão coronária (PPC) foi registrada por meio de um transdutor de pressão em modo de fluxo constante, sendo os valores basais obtidos após o período de estabilização. A vasodilatação foi avaliada pela resposta à bradicinina (BK, 0,1–1000 nM), antes e após a inibição da enzima óxido nítrico sintase (NOS) com L-NAME (100 μM). Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média (EPM) e analisados por ANOVA duas vias seguida pelo teste *post hoc* de Sidak ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

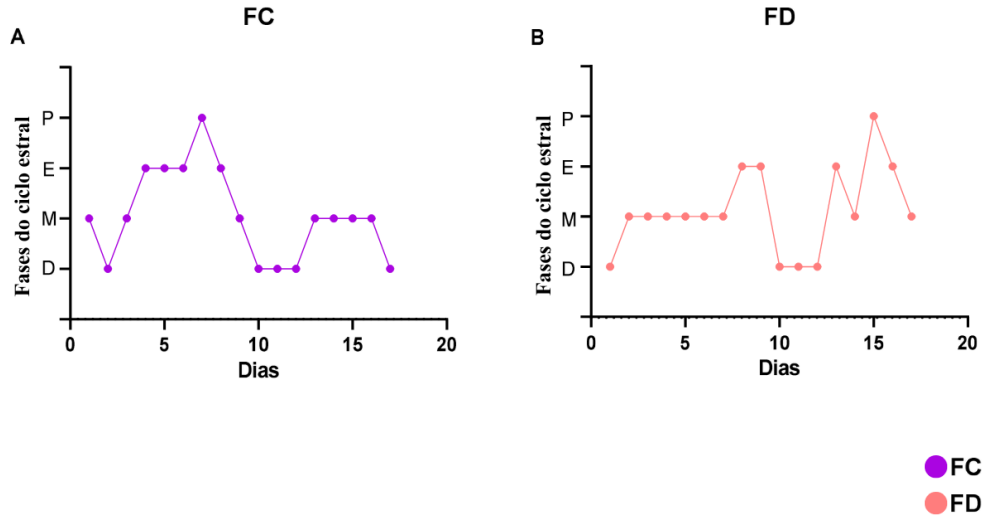
Primeiramente, verificamos que a glicemia final confirmou a eficácia do modelo, estando elevada nos grupos DM e de maneira mais pronunciada nas fêmeas. Esse resultado pode estar relacionado à ação moduladora de hormônios sexuais, como o estrogênio, sobre o metabolismo da glicose, sugerindo diferenças sexuais no controle glicêmico. A indução do DM provocou perda de peso corporal em ambos os sexos, mais acentuada nos machos, devido ao catabolismo proteico e lipídico decorrente da hiperglicemia (Kim *et al*., 2025). Entre os órgãos analisados, observou-se aumento do pâncreas nos machos DM, indicando possível inflamação, e aumento do fígado nas fêmeas DM, sugerindo acúmulo de lipídios e glicogênio. Nos órgãos reprodutivos, houve redução dos pesos uterino e ovariano nas fêmeas DM e diminuição dos depósitos de gordura nos machos DM, refletindo o estado catabólico do DM (Kim *et al*., 2025; Choi *et al.,* 2013) (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Dados ponderais corrigidos pelo comprimento da tíbia.

Variável	Fêmeas Controle (FC)	N	Fêmeas Diabéticas (FD)	N	Machos Controle (MC)	N	Machos Diabéticos (MD)	N
Peso corporal final (g)	257,0 ± 17,4	18	233,9 ± 14,4 #	14	398,8 ± 49,2	16	326,3 ± 57,9 * #	14
Glicemia final (mg/dL)	93,0 ± 5,4	16	445,6 ± 29,5 *	12	99,4 ± 6,8	15	327,8 ± 42,7 * #	13
Pâncreas (g/cm)	0,012 ± 0,003	13	0,011 ± 0,003	9	0,016 ± 0,002 #	8	0,019 ± 0,003 #	7
Rim direito (g/cm)	0,027 ± 0,004	15	0,033 ± 0,012	11	0,039 ± 0,006 #	9	0,046 ± 0,018 #	8
Rim esquerdo (g/cm)	0,026 ± 0,005	14	0,035 ± 0,007	10	0,039 ± 0,006 #	9	0,042 ± 0,017	8
Fígado (g/cm)	0,224 ± 0,031	12	0,284 ± 0,037 *	9	0,351 ± 0,044 #	9	0,288 ± 0,055 *	8
Útero (g/cm)	0,009 ± 0,003	14	0,005 ± 0,001 *	12				
Ovário direito (g/cm)	0,001 ± 0,001	14	0,001 ± 0,000	6				
Ovário esquerdo (g/cm)	0,006 ± 0,007	14	0,001 ± 0,000	6				
Coxim parametrial (g/cm)	0,053 ± 0,021	8	0,017 ± 0,009*	11				
Coxim epididimal (g/cm)					0,122 ± 0,026	5	0,033 ± 0,016 *	9
Coxim perirenal (g/cm)	0,041 ± 0,014	13	0,012 ± 0,005 *	9	0,035 ± 0,011	9	0,007 ± 0,004 *	3
Coxin retroperitoneal (g/cm)	0,041 ± 0,009	11	0,008 ± 0,006	7	0,108 ± 0,049 #	9	0,005 ± 0,002 *	4

Os valores foram expressos como média ± EPM. Foi utilizado o teste ANOVA de uma via, seguido pelo pós teste de Tukey. # para diferença sexual e * para diferenças intra grupos. $p < 0,05$.

Em relação ao ciclo estral, observamos irregularidades, com prolongamento da fase metaestro e redução do proestro (**Figura 1**), o que pode indicar um comprometimento da função reprodutiva. Esse efeito pode estar associado às alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e à ação de fatores como resistência à insulina, estresse oxidativo e inflamação, que afetam a secreção hormonal e a esteroidogênese ovariana (Reis *et al*., 2008; Zaimi *et al*., 2024).



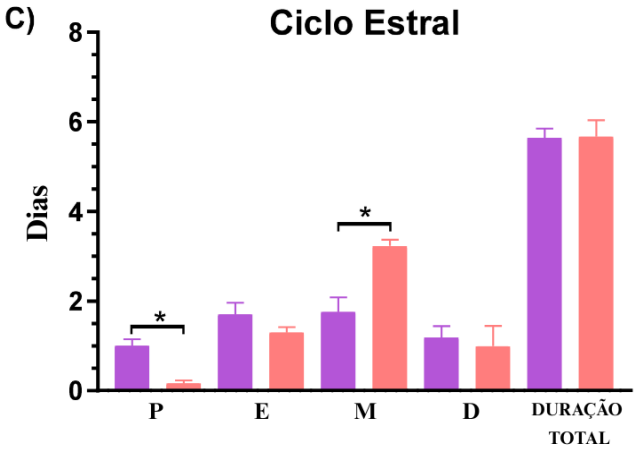


Figura 1: Duração das fases do ciclo estral. (**A**) Representação gráfica do ciclo estral de ratas controle (FC) (n = 9) e (**B**) Diabéticas (FD) (n = 6) (**C**) Representação gráfica da duração do ciclo estral durante 20 dias. Proestro (P), estro (E), metaestro (M) e diestro (D). *p < 0.05, vs. FC (Teste t).

PPC basal foi maior nas fêmeas, independentemente do estado DM (**Figura 2**) e a inibição da NOS aumentou a PPC em todos os grupos. Esses resultados confirmam a importância do NO na regulação do tônus coronariano. A diferença sexual pode estar relacionada aos efeitos protetores dos hormônios femininos, especialmente os estrogênios, sobre o sistema cardiovascular (Santos *et al*., 2016).

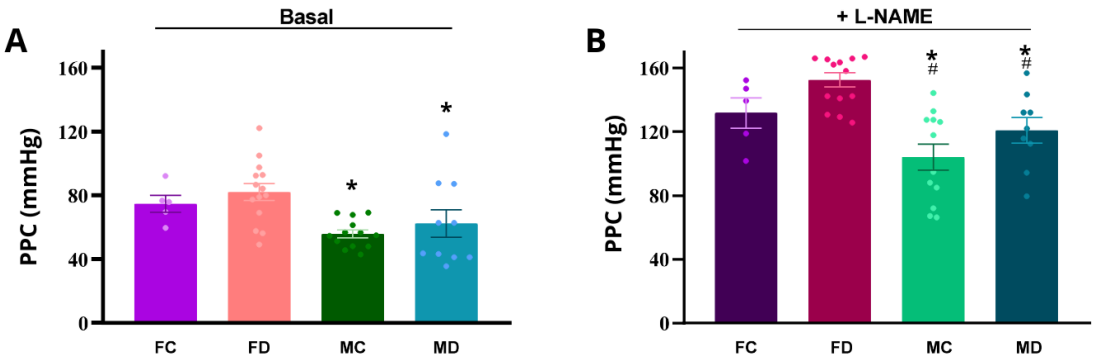
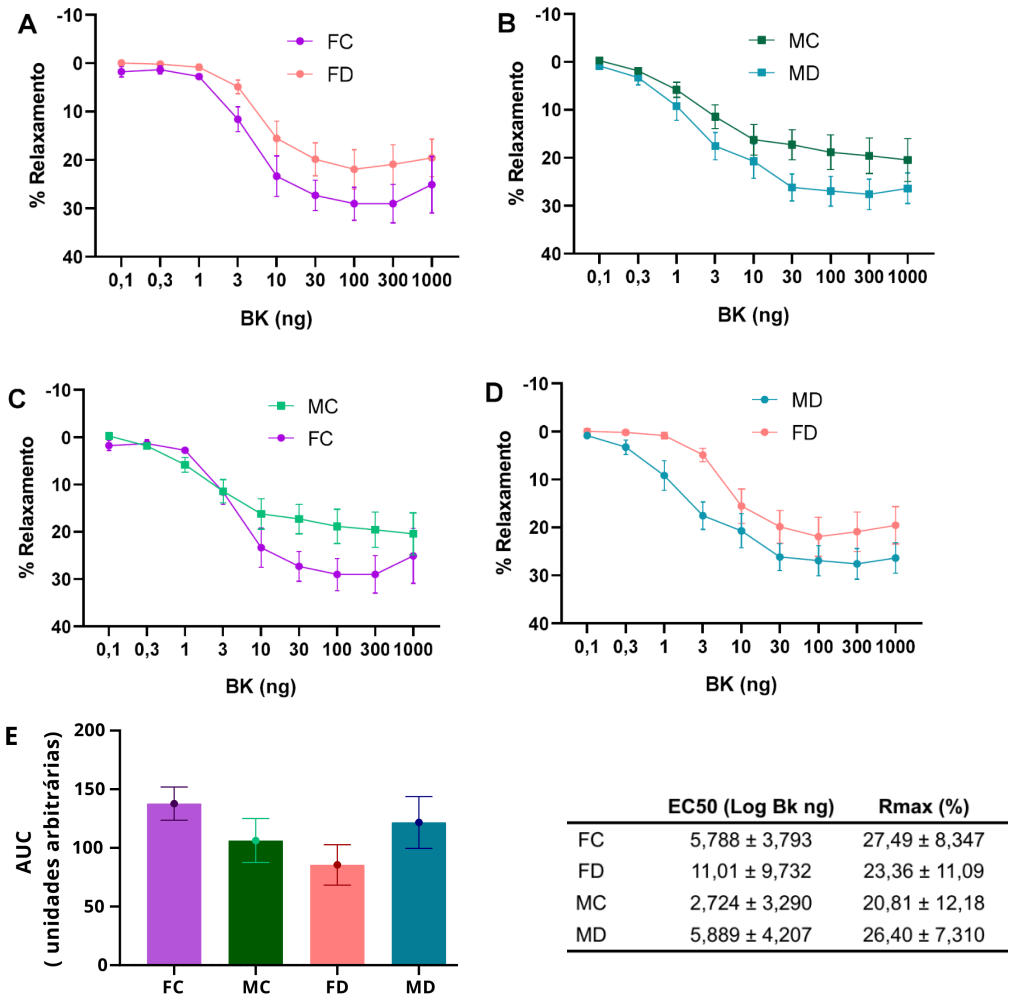


Figura 2: Pressão de perfusão coronária (PPC) na ausência do L-NAME (**A**) e na presença de L-NAME (**B**) (n = 13). Os valores foram expressos como média ± EPM em fêmeas e machos controles (FC e MC) e diabéticos (FD e MD). ANOVA de uma via seguida pelo *post hoc* de Tukey. * p < 0,05, quando comparado ao grupo fêmea sob as mesmas condições.

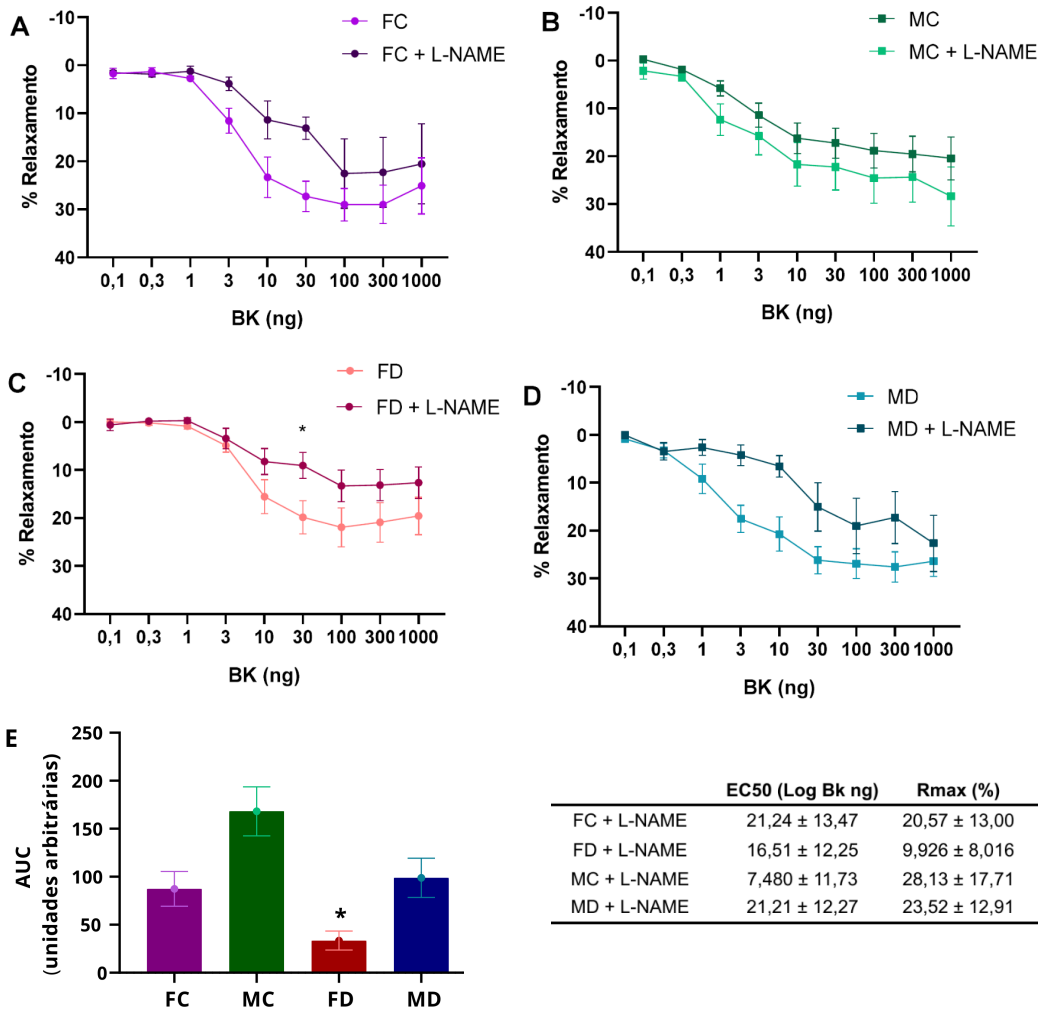
A resposta vasodilatadora induzida pela BK (**Figura 3**), foi preservada nos grupos, sugerindo que, após 30 dias de indução do DM, a função endotelial não foi comprometida.



	EC50 (Log Bk ng)	Rmax (%)
FC	5,788 ± 3,793	27,49 ± 8,347
FD	11,01 ± 9,732	23,36 ± 11,09
MC	2,724 ± 3,290	20,81 ± 12,18
MD	5,889 ± 4,207	26,40 ± 7,310

Figura 3: Resposta vasodilatadora a concentrações crescentes de BK (0,1 – 1000 ng) no leito coronariano. Resposta máxima (Rmax.) e EC_{50} do grupo (**A**) Efeito do diabetes em fêmeas. (**B**) Efeito do diabetes em machos. (**C**) Diferença sexual entre os animais controles, (**D**) Diferença sexual entre animais diabéticos, (**E**) Área sob a Curva. MC (n = 11) e MD (n = 6); FC (n = 5), FD (n = 10). Valores foram expressos como média ± EPM. A análise estatística foi realizada por meio de ANOVA de duas vias, seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni.

Entretanto, após a inibição da via do NO, apenas as fêmeas DM apresentaram prejuízo na vasodilatação (**Figura 4**), indicando uma maior dependência dessa via em comparação aos machos DM. Isso sugere que a hiperglicemia pode reduzir o efeito protetor dos estrogênios e progesterona e aumentar o estresse oxidativo, enquanto os machos parecem compensar a perda da via do NO por meio de outros mecanismos vasodilatadores (Goto; Kitazono, 2019; da Cunha *et al*, 2020).



	EC50 (Log Bk ng)	Rmax (%)
FC + L-NAME	21,24 ± 13,47	20,57 ± 13,00
FD + L-NAME	16,51 ± 12,25	9,926 ± 8,016
MC + L-NAME	7,480 ± 11,73	28,13 ± 17,71
MD + L-NAME	21,21 ± 12,27	23,52 ± 12,91

Figura 4: Resposta vasodilatadora a concentrações crescentes de BK (0,1 – 1000 ng). Resposta máxima (Rmax.) e EC_{50} do grupo antes e após a inibição com L-NAME (+ L-NAME; 100 µM), no leito coronariano. (**A**) Efeito na fêmea controle (FC, n = 4), (**B**) Efeito no macho controle (MC, n = 11). (**C**) Efeito na fêmea diabética (FD, n = 10). (**D**) Efeito no macho diabético (MD, n = 8) (**E**) Área sob a Curva. Valores foram expressos como média ± EPM. A análise estatística foi realizada por meio de ANOVA de duas vias, seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após 30 dias, a resposta vasodilatadora à BK se manteve preservada em ambos os sexos. Apesar das limitações quanto ao tempo de acompanhamento e ao número de animais, os resultados contribuem para um melhor entendimento das alterações cardiovasculares associadas ao DM e destacam a importância de considerar o sexo como variável biológica no manejo terapêutico. Estudos futuros devem explorar períodos mais longos da doença, a participação de outros mediadores endoteliais, vias intracelulares envolvidas, estresse oxidativo e o papel dos hormônios sexuais, visando compreender melhor a DM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHOI, J. W. *et al*. Gender dimorphism in regulation of plasma proteins in streptozotocin-induced diabetic rats. **Proteomics**, 2013.

DA CUNHA. *et al*. Effects of progesterone treatment on endothelium-dependent coronary relaxation in ovariectomized rats. **Life Sciences**, 247, 117391, 2020.

GOTO, K.; KITAZONO, T. Endothelium-Dependent Hyperpolarization (EDH) in Diabetes: Mechanistic Insights and Therapeutic Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 15, p. 3737, 2019.

KIM, B. *et al*. Sex-specific differences in glucose metabolism and pancreatic function in streptozotocin-induced diabetic mice: The protective role of estrogen. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 2025.

MARCONDES, F. K.; BIANCHI, F. J.; TANNO, A. P. Determinação das fases do ciclo estral de ratos: algumas considerações úteis. **Revista Brasileira de Biologia**, v. 62, n. 4A, p. 609–614, 2002.

REIS, J. S. *et al*. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 7, p. 1096–1105, 2008.

SANTOS, R. L. *et al*. Deficiency of sex hormones does not affect 17-ß-estradiol-induced coronary vasodilation in the isolated rat heart. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 5, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. **São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes**, 348 p., 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. RegulaSUS: Diabetes Mellitus. Porto Alegre: TelessaúdeRS, 2016.

ZAIMI, M. *et al*. Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus. **Endocrine**, v. 85, n. 2, p. 461–472, 2024.