

# Ação do aminoácido taurina no diabetes mellitus

*Taurine amino acid action on the diabetes mellitus*

Greice Caletti<sup>1</sup>  
 Patrícia Martins Bock<sup>2</sup>

**Unitermos:**

Diabetes mellitus. Taurina. Receptor de insulina.

**Key words**

Diabetes mellitus. Taurine. Receptor, insulin.

**Endereço para correspondência:**

Patrícia Martins Bock  
 Rua Avai, 137/402 – Centro – Porto Alegre, RS, Brasil  
 – CEP: 90050-200  
 E-mail: patricia.bock@metodistasul.edu.br

**Submissão**

5 de setembro de 2008

**Aceito para publicação**

15 de dezembro de 2009

**RESUMO**

O diabetes mellitus inclui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação. A hiperglicemia crônica está associada a danos em vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Novas abordagens terapêuticas são necessárias para evitar essas complicações instaladas pela hiperglicemia. Taurina é um aminoácido semi-essencial encontrado em tecidos de várias espécies de animais. É semi-essencial porque os humanos têm uma capacidade limitada para sintetizá-la. A ação da taurina, tanto na célula beta quanto nos receptores de insulina, pode alterar a glicemia de pacientes diabéticos. A taurina age na célula beta por meio de uma modificação no transporte de cálcio, porém por mecanismos ainda não elucidados. Já nos receptores de insulina, a taurina pode ter um efeito potencial de prorrogar a sinalização de insulina. Taurina é um composto osmótico com capacidade de regulação do volume celular, mantendo o equilíbrio osmótico intracelular. Também possui a função antioxidante, inativando substâncias que causam estresse oxidativo. O aminoácido taurina é capaz de diminuir a glicemia, resistência à insulina, desequilíbrio osmótico e estresse oxidativo, geralmente observados em pacientes diabéticos. Os resultados encontrados em animais incentivam a realização de novos estudos com pacientes humanos diabéticos e taurina, objetivando a melhora das complicações diabéticas e redução na taxa de mortalidade. O objetivo deste trabalho é revisar na literatura o uso do aminoácido taurina no tratamento do paciente diabético, como nova abordagem terapêutica.

**ABSTRACT**

Diabetes mellitus is a set of metabolic diseases characterized by hyperglycemia, resulted from inherited on insulin secretion or action. The chronic hyperglycemia is associated with damage on many target organs especially eyes, kidneys, peripheral nerves, hearth, and blood vessels. New kinds of therapy approaches are necessities to avoid hyperglycemia complications. Taurine is a semi essential amino acid, find in living tissues from many animal species. It is semi essential because humans beings have a limited capacity regarding Taurine synthesis. Taurine action both on beta cells and on insulin receptors can alter glycemia values on diabetic patients. The Taurine's action mechanism on the beta cell occurs trough modifications in the calcium transport mechanism, although this mechanism still has to be determined. In the insulin receptors, Taurine can has a potential prorogation effect on the insulin signalization. Taurine is an osmotic compound with the regulatory capacities for cellular volume, keeping an intra cellular osmotic equilibrium. It has an anti oxidative function, trough inactivation of substances capable of oxidative stress. The Taurine amino acid can decrease glycemia, insulin resistance, osmotic unbalance and oxidative stress, frequently observed in diabetic patients. The findings on animal studies press forward to the realization of further studies with diabetic humans and Taurine, aiming the decrease in mortality and diabetic complications. The goal of this paper is to evaluate the use of Taurine amino acid in the treatment of diabetic patients as a new therapeutic approach.

1. Nutricionista pelo Centro Universitário Metodista IPA.
2. Mestre em Ciências Biológicas – Fisiologia e Farmacêutica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) inclui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação. A hiperglicemia se manifesta por sintomas como poliúria, poli-dipsia, polifagia e visão turva ou por complicações agudas que podem levar a risco de vida, tais como a cetoacidose diabética. A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos<sup>1</sup>.

No diabetes tipo 1 ocorre destruição das células beta do pâncreas, usualmente por processo autoimune menos comumente de causa desconhecida. O diabetes tipo 2 é a forma mais comum da doença. Os dois defeitos metabólicos característicos são: redução na habilidade dos tecidos periféricos de responderem à insulina (resistência à insulina) e disfunção da célula beta, que se manifesta pela secreção inadequada de insulina diante da resistência à mesma e à hiperglicemia. O organismo não produz suficientemente a insulina e as células acabam ignorando esta insulina. A insulina é necessária para que o corpo possa metabolizar os glicídios (carboidrato simples ou complexo). A glicose é o combustível essencial para as células do organismo. A insulina é necessária para fazer com que esta glicose consiga entrar na célula para gerar energia ao corpo<sup>1,2</sup>.

Para que a pessoa com diabetes possa ter uma vida normal e reduzir ao máximo o risco de desenvolver uma complicação, é necessário ter a doença sob controle, que significa manter as glicemias dentro dos níveis fisiológicos (no jejum entre 70 e 99 mg/dl e níveis pós-alimentares inferiores a 200 mg/dl). Mas para manter o diabetes controlado, seja tipo 1 ou tipo 2, é preciso fazer dieta, atividade física e o uso terapêutico adequado da insulina, quando é diagnosticado com DM<sup>3</sup>.

Por ano, um crescente número de indivíduos adquire diabetes, principalmente do tipo 2, por maus hábitos alimentares, sedentarismo, entre outros fatores. Por isso, é importante que novas pesquisas com substâncias que possam exercer um efeito no seu controle, principalmente nas complicações que surgem com o tempo, sejam estudadas como alternativa aos tratamentos já existentes. Desta maneira, podemos citar o uso da suplementação de taurina em pacientes diabéticos, que podem trazer benefícios a esse grupo de indivíduos na sua glicemia, excesso de gordura abdominal e complicações ao longo dos anos.

O objetivo principal deste trabalho é revisar na literatura o uso do aminoácido taurina no tratamento do paciente diabético, como nova abordagem terapêutica.

## TAURINA

A taurina é um aminoácido semi-essencial encontrado em tecidos de várias espécies de animais. É semi-essencial porque os humanos têm uma capacidade limitada para sintetizá-la. Não está incorporado em proteína, mas pode ser encontrado livre em vários tecidos, como no cérebro, coração, retina, neutrófilos e pâncreas. Um homem de 70 kg contém aproximadamente 70g de taurina intracelular e

100µM de concentração plasmática. A taurina é derivada da metionina e cisteína, em reações de descarboxilação e oxidação<sup>4-6</sup>.

É um dos aminoácidos mais abundante nos mamíferos e é mais ácido que os demais aminoácidos por conter em sua estrutura o grupo sulfônico (SO<sub>3</sub>H) em substituição ao grupo carboxila (COOH) e por possuir o radical amina na posição beta<sup>7</sup>.

Está envolvida em processos fisiológicos, incluindo a conjugação de ácidos biliares, osmoregulação, inibição de fosforilação de proteínas, antioxidação de substâncias, estabilização da membrana celular, modulação celular de fluxo de cálcio e modulação de excitabilidade neuronal<sup>6,8,9</sup>.

O conteúdo de taurina presente no corpo humano deriva de três vias: (1) diretamente da ingestão pela dieta; (2) síntese de taurina pelo fígado e tecidos alternativos, e (3) reabsorção renal. Como consequência, vegetarianos e indivíduos alimentados pela via parenteral que não suplementam taurina, apresentam baixo teor de taurina no plasma e devem ser suplementadas<sup>10</sup>.

A taurina é transportada para dentro das células por meio de uma proteína transportadora de taurina, conhecida como TauT, encontrada em diferentes tecidos, como na tireoide, placenta e epitélio da retina. A atividade transportadora é influenciada por vários fatores, incluindo íons, glicose e insulina. O transporte através da membrana requer dois íons de sódio e um íon de cloro<sup>5,11</sup>.

A insulina, em sua dose fisiológica, efetivamente estimula a absorção da taurina, o que é fortemente sugestivo que a insulina age em seu próprio receptor para induzir a absorção da taurina. Todavia, num estado de hiperglicemia, a secreção exacerbada de insulina estimula a retenção de sódio, que é necessário para a absorção adequada de taurina, pois o seu transportador depende de um gradiente de sódio. Em longos períodos de hiperglicemia, a taurina pode estar diminuída no plasma, o que é comprovado em pacientes diabéticos<sup>12</sup>.

## FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DA TAURINA

Conjugação a ácidos biliares e excreção do colesterol

Os ácidos biliares funcionam como um detergente para emulsificação e absorção de lipídios e vitaminas lipossolúveis. Os sais biliares, por serem lipofílicos e também terem componentes hidrofílicos, podem formar as micelas que ajudam na absorção destes compostos. Dois grandes ácidos biliares são derivados do metabolismo hepático de colesterol: ácido cólico e ácido quenodexocólico. A partir destes ácidos biliares, bactérias intestinais formam os ácidos biliares deoxicólico e ácido litocólico, respectivamente. Para estes ácidos biliares serem solubilizados em pH fisiológico, é essencial que sejam conjugados com qualquer peptídeo que contenha glicina ou taurina; estes aminoácidos conjugados são referidos como sais biliares<sup>13</sup>.

A conjugação da taurina aos ácidos biliares tem um efeito significativo sobre a solubilidade do colesterol, aumentando a sua excreção, e a administração de taurina tem mostrado a redução dos níveis de colesterol em seres humanos. Este

aspecto pode ser positivo para pacientes diabéticos que geralmente possuem dislipidemia. Em um estudo controlado por placebo, 22 voluntários saudáveis do sexo masculino, com idades entre 18 e 29 anos, foram colocados aleatoriamente em um dos dois grupos e alimentados com uma dieta com alto teor de gordura e colesterol, concebidos para elevar os níveis de colesterol sérico, em três semanas. O grupo experimental recebeu 6 gramas diárias de taurina. No final do ensaio, o grupo controle tinha significativamente elevados níveis de colesterol total e LDL-colesterol comparado ao grupo que recebeu taurina<sup>14</sup>.

### Osmoregulação

A patogênese das complicações crônicas do diabetes é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e, metabólicos, como a hiperglicemia e a insulinoopenia. Sem dúvida alguma, sabe-se atualmente que o controle da hiperglicemia é fator preponderante no aparecimento das complicações crônicas. Um dos mecanismos que levam às complicações crônicas do diabetes mellitus é a ativação maior da via dos polióis. Várias células não dependem da insulina para absorção da glicose sanguínea, como nervos, retina e rins. Um aumento na glicose sanguínea pode resultar no aumento intracelular da glicose e subsequente produção de sorbitol e frutose pela via do sorbitol. O acúmulo intracelular do sorbitol é causado por dois fatores: primeiro pela conversão de glicose à sorbitol pela enzima aldose redutase e posterior produção de frutose pela enzima sorbitol desidrogenase; e segundo, pela incapacidade de saída do sorbitol pela membrana<sup>11,15</sup>.

O sorbitol se acumula na bainha das células de Schwann do tecido nervoso, acarretando mudança na função neural, com alteração na condução nervosa, mudança na sensibilidade, e perda de fibras nervosas. No DM, como resultado da hiperglicemia, a via dos polióis é ativada tanto em neurônios como em células endoteliais, o que leva ao acúmulo de sorbitol intracelular com diminuição compensatória de mioinositol. A queda dos níveis de mioinositol associa-se à redução na síntese e *turnover* de fosfoinositol. A depleção de mioinositol em neurônios de ratos diabéticos associa-se à menor atividade da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase e diminuição da velocidade de condução nervosa<sup>15</sup>.

A taurina é usada pelas células para regulação do volume celular. A partir do momento em que há entrada de compostos para dentro da célula, como a glicose, ocorre a entrada de água também, podendo causar uma saturação do volume celular. Em células sem a via de síntese da taurina, a concentração intracelular vai depender da expressão de TauT, que pode ser regulada pela presença do aminoácido, ou seja, quanto maior quantidade de taurina, menor quantidade de receptores e quanto menor quantidade de taurina, maior expressão dos receptores TauT<sup>10</sup>.

O papel osmoregulador atribuído à taurina tem sido explicado pela sua depleção intracelular, pois, desta forma, a saída do aminoácido de dentro da célula regulará o volume celular, por ser um composto osmótico<sup>11</sup>. Essa diminuição intracelular da taurina impede a saturação osmótica, pois a taurina levará água consigo para o meio extracelular.

### Detoxificação

Devido à sua capacidade de neutralizar o ácido hipocloroso, uma poderosa substância oxidante, a taurina é capaz de atenuar danos ao DNA causados por compostos aromáticos amina *in vitro*. Devido à sua estrutura única, contendo um grupamento de ácido sulfônico em vez de ácido carboxílico, que não forma um aldeído através do ácido hipocloroso, forma compostos de cloramina relativamente estáveis. Desta maneira, a taurina é um antioxidante que especificamente medeia o íon de cloreto e a concentração do ácido hipocloroso, e protege o corpo de efeitos potencialmente tóxicos do composto aldeído<sup>16</sup>.

A taurina também pode proteger contra a toxicidade induzida pelo tetracloreto de carbono. Em ratos expostos ao tetracloreto de carbono (CCl<sub>4</sub>), o conteúdo hepático de taurina diminuiu significativamente 12 e 24 horas após a administração de CCl<sub>4</sub>. No entanto, a administração oral de taurina para ratos expostos ao CCl<sub>4</sub> foi capaz de proteger esses animais da depleção de taurina hepática, o que sugere que a taurina hepática pode desempenhar um papel crítico na defesa de hepatócitos contra hepatotoxinas, tais como CCl<sub>4</sub><sup>13</sup>.

Essas toxinas endógenas produzidas pelo nosso organismo podem lesar o pâncreas, levando à destruição de células pancreáticas. A taurina, com sua ação de detoxificação, pode inibir essas substâncias a possíveis lesões celulares pancreáticas.

Como qualquer outro aminoácido contendo um grupo sulfônico, a taurina apresenta propriedades antioxidantes. Espécies ativas de oxigênio (ROS) são produzidas durante o metabolismo ou pela exposição à radiação tanto ambiental como de compostos químicos, e podem causar danos a vários componentes celulares. A taurina pode ligar-se ao ácido hipocloroso, que é um radical livre produzido em neutrófilos e monócitos pela enzima mieloperoxidase, transformando-se na molécula cloramina-taurina (Tau-Cl), um composto mais estável e menos tóxico<sup>10</sup>.

A Tau-Cl é também um poderoso imunomodulador, pois diminui a produção de mediadores pró-inflamatórios em leucócitos humanos. Também é capaz de inibir a produção de fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e óxido nítrico devido à supressão da formação do ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) e citocinas pró-inflamatórias como interleucina 6 (IL 6), e IL 8. Também inibe o fator nuclear Kappa  $\beta$  (NF $\kappa$ B), um potente fator de transcrição nuclear de citocinas inflamatórias<sup>10</sup>.

No diabetes, a glicose elevada pode induzir ao aumento da produção do fator de transcrição nuclear NF $\kappa$ B, que produz citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ . Estas citocinas favorecem a resistência à insulina, portanto, a taurina tem um efeito importante, regulando a produção destas substâncias pró-inflamatórias<sup>10</sup>.

### Ação da Taurina na célula $\beta$

A taurina está presente no pâncreas. O papel da taurina no pâncreas não é claramente compreendido. O aminoácido parece aumentar a captação de glicose pelo fígado e coração e também é capaz de aumentar a glicogênese, glicólise e a

oxidação da glicose. Há indícios de que a taurina aumenta a atividade da insulina, provavelmente através da ligação a receptores de insulina<sup>17</sup>.

O metabolismo oxidativo mitocondrial da glicose tem um papel crucial na secreção de insulina pela célula beta. A glicose oxidada gera Acetil Coenzima A, que é encaminhada ao ciclo de Krebs para produção de importantes coenzimas reduzidas, como NADH e FADH<sub>2</sub>. Estas coenzimas, por sua vez, direcionam-se à cadeia de transporte elétrons, passando por complexos protéicos com afinidade crescente por elétrons, criando uma diferença de concentração no espaço intermembrana e membrana mitocondrial interna. Para atenuar essa diferença, prótons passam através do complexo V para a membrana mitocondrial interna, gerando ATP<sup>18</sup>.

O aumento de ATP no interior da célula beta causa o fechamento do canal de K<sup>+</sup> sensível ao ATP, havendo uma despolarização na membrana e consequente abertura dos canais de Ca<sup>2+</sup>. Ocorre o influxo de Ca<sup>2+</sup> para célula beta, que faz a liberação de vesículas contendo insulina<sup>18</sup>.

Na célula beta, a taurina é capaz de aumentar o potencial do canal de Ca<sup>2+</sup>, aumentando o influxo de cálcio para dentro da célula e liberando as vesículas de insulina. O mecanismo bioquímico desta relação ainda é desconhecido, mas acredita-se que a taurina diminua a fluidez da membrana plasmática na presença de cálcio, podendo alterar a interação do transportador de cálcio com a bicamada lipídica<sup>19</sup>.

Já Nakashima et al.<sup>20</sup> referem que o tratamento com cálcio e taurina sobre as membranas biológicas aumenta a fluidez da mesma, sugerindo que existe interação entre a taurina e íons de cálcio sobre a fluidez das membranas. Essas contradições demonstram que é possível que a taurina possa modificar o transporte de cálcio, porém por mecanismos ainda não elucidados.

Na retina, diferentemente da ação sugerida pela célula beta, a melhora no influxo de cálcio pela taurina é explicada pela ativação na abertura dos canais de guanina cíclico de monofosfato (GMPc), substância necessária para a abertura dos canais de cálcio. A taurina interage com os canais de GMPc, fazendo a abertura máxima dos mesmos, consequentemente os canais de cálcio reabrem e ocorre o influxo do íon para dentro da célula, desencadeando uma hiperpolarização celular e liberação de neurotransmissores no terminal sináptico, produzindo um sinal ao cérebro<sup>21</sup>.

A dieta da gestante contendo uma quantidade adequada de taurina é de extrema importância para o desenvolvimento normal da célula beta, conforme demonstrado por Cherif et al.<sup>22</sup>. Em ratas grávidas alimentadas com uma dieta pobre em proteína, a suplementação com taurina não restaurou a liberação de insulina, porém seus fetos tinham uma secreção adequada do hormônio, demonstrando que a taurina é eficaz durante o desenvolvimento para a função celular normal da célula beta.

### Ação da Taurina na sinalização da Insulina

A sinalização intracelular da insulina começa com a sua ligação a um receptor específico de membrana, uma proteína heterotetramérica com atividade quinase, composta por duas

subunidades  $\alpha$  e duas subunidades  $\beta$ , que atua como uma enzima alostérica na qual a subunidade  $\alpha$  inibe a atividade tirosina quinase da subunidade  $\beta$ . A ligação da insulina à subunidade  $\alpha$  permite que a subunidade  $\beta$  adquira atividade quinase levando à alteração conformacional e à autofosforilação, que aumenta ainda mais a atividade quinase do receptor. Uma vez ativado, o receptor de insulina fosforila vários substratos protéicos em tirosina. Atualmente, dez substratos do receptor de insulina já foram identificados. Quatro desses pertencem à família dos substratos do receptor de insulina, as proteínas IRS. Outros substratos incluem Shc, Gab-1, p60<sup>dok</sup>, Cbl, JAK2 e APS. A fosforilação em tirosina das proteínas IRS cria sítios de reconhecimento para moléculas contendo domínios com homologia a Src 2 (SH2). Dentre estas se destaca a fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase). As funções fisiológicas do IRS-1/2 foram recentemente estabelecidas através da produção de camundongos sem os genes que codificam o IRS-1 e IRS-2 (camundongos *knockout* para IRS-1 e IRS-2). O camundongo que não expressa IRS-1 apresenta resistência à insulina e retardo de crescimento, mas não é hiperglicêmico. Foi demonstrado que o IRS-2 poderia compensar parcialmente a ausência de IRS-1, o que explicaria o fenótipo de resistência à insulina sem hiperglicemia do camundongo *knockout* de IRS-1. O camundongo que não expressa o IRS-2 foi recentemente gerado e apresenta um fenótipo diferente do camundongo sem IRS-1: hiperglicemia acentuada devido a diversas anormalidades na ação da insulina nos tecidos periféricos e a falência da atividade secretória das células b acompanhada de redução significativa da massa de células b pancreáticas. Em contraste, camundongos *knockout* para o IRS-3 e IRS-4 têm crescimento e metabolismo de glicose quase normal<sup>23,24</sup>.

O receptor de insulina, além de ser fosforilado em resíduos de tirosina, também pode ser fosforilado em resíduos de serina, o que atenua a transmissão do sinal através da diminuição da capacidade do receptor em se fosforilar em tirosina após estímulo com insulina. Essas fosforilações inibitórias causam *feedback* negativo na sinalização insulínica e podem provocar resistência à insulina. Estudos recentes indicam que a resistência à insulina induzida pela obesidade pode ser decorrente da ativação sequencial da proteína quinase C (PKC) e da quinase inibidora do fator nuclear kB (IKkB), entretanto os detalhes dessa via de sinalização ainda não são claros. A ação da insulina também é atenuada por proteínas fosfatases de tirosina (PFT), que catalisam a rápida desfosforilação do receptor de insulina e de seus substratos. Várias proteínas fosfatases de tirosina foram identificadas dentre essas se destaca a PTP1B. Camundongos *knockout* para PTP1B têm aumento da fosforilação em tirosina do receptor de insulina e das proteínas IRS no músculo, consequentemente apresentam aumento da sensibilidade à insulina<sup>25</sup>.

A taurina pode ter um efeito potencial na inibição das PFT e na ativação da fosforilação do receptor de insulina em tirosina. Assim, o aminoácido tem uma capacidade potencial de prorrogar a sinalização de insulina. Além disso, a taurina bloqueia a fosforilação de resíduos em serina, aumentando a fosforilação dos resíduos em tirosina, e permitindo a adequada função do receptor de insulina. Desta forma, a taurina ajuda

na transdução de sinal via receptor e ajuda a prevenir a resistência à insulina<sup>26</sup>.

Em ratos alimentados com uma dieta rica em frutose, que apresentavam hiperglicemia e resistência à insulina, onde foram aferidas a atividade da PFT e níveis de glicose nos grupos controle e com suplementação de taurina, a suplementação com taurina auxiliou na secreção de insulina pela inibição das PFT, e também ativou a fosforilação do receptor de insulina em tirosina. A atividade da PFT e níveis de glicose foram avaliados nos grupos controle e com suplementação de taurina. Também se verificou o controle da glicemia, sem aumentar os níveis de insulina, indicando, neste caso, que a ação da taurina não está relacionada com o aumento de produção insulínica pelas células pancreáticas, e sim pela melhora nos receptores periféricos de insulina<sup>26</sup>.

### Correlação com Diabetes Mellitus

A ação da taurina tanto na célula beta quanto nos receptores de insulina pode alterar a glicemia de pacientes diabéticos. Estudos ainda estão sendo feitos para comprovar o mecanismo real para este efeito hipoglicêmico. Kaplan et al.<sup>27</sup> realizaram estudo com suínos, avaliando os níveis de glicose, peptídeo C e níveis de lipoperoxidação em quatro grupos: controle, grupo com injeção de glicose, grupo com injeção de glicose seguido de suplementação de taurina e grupo de suplementação de taurina seguido de injeção de glicose. O peptídeo C é produzido na mesma quantidade em que a insulina é secretada, sendo um marcador de secreção insulínica. Conforme seus resultados, os autores concluíram que a taurina tem seu efeito hipoglicemiante nos dois grupos tratados com taurina devido ao aumento da secreção de insulina pela célula beta, pois ocorreu um aumento na formação do peptídeo C, o oposto visto por Nandhini et al.<sup>26</sup>. Provavelmente, a ação da taurina na célula beta seja pela interferência nos receptores de cálcio. Já a sua ação antioxidante não foi comprovada neste estudo.

Só recentemente foi demonstrado que a taurina possui efeitos benéficos em modelos adultos experimentais de ratos com DM. Em estudos com pouca duração, o efeito benéfico de taurina ocorre sem nenhuma alteração significativa da glicose sanguínea. Entretanto, em estudos de longa duração demonstram que seis meses de suplementação com taurina finalmente reduzem os níveis de glicose sanguínea em ratos. Não há explicações claras para estes efeitos prolongados da taurina, provavelmente ela reforça a ideia de espontânea regeneração do pâncreas que ocorre após a injeção de estreptozotocina. Por outro lado, a administração de taurina não modifica a avançada glicosilação dos produtos finais nos rins e pele e não reduz a glomerulopatia<sup>17</sup>.

Em um estudo feito por Nakaya et al.<sup>28</sup>, com ratos diabéticos separados em um grupo com suplementação de taurina e em outro grupo, sem a suplementação de taurina, comparados a um grupo controle de ratos não diabéticos, verificou-se que os ratos diabéticos eram obesos e o acúmulo de gordura abdominal prejudicou a sensibilidade à insulina. A suplementação de taurina melhorou significativamente a sensibilidade à insulina e esse resultado foi sugestivo da diminuição de lipídeos, como lipídeos totais, colesterol e

triglicerídeos no fígado. A suplementação também diminuiu a excreção urinária de proteína e a concentração sérica de nitrogênio, indicando que a taurina pode ser benéfica na sensibilidade à insulina e nas complicações do diabetes do tipo 2. A explicação para a melhora na sensibilidade à insulina seria a diminuição da gordura abdominal que os ratos com suplementação de taurina obtiveram em relação aos não suplementados, sem a mudança na ingestão de alimentos. A diminuição de colesterol no fígado é sugestiva da excreção do colesterol através de sais biliares.

Testes feitos com calorimetria indireta em ratos com dieta suplementada por três por cento de taurina demonstram que há uma redução na oxidação de glicose, possivelmente responsável pelo aumento da síntese de triglicerídeos no corpo. Na lipogênese, ocorre um aumento na produção de CO<sub>2</sub>, elevação no consumo de O<sub>2</sub>, e esse processo requer síntese de ATP, proveniente da oxidação de glicose. A suplementação de taurina diminui a produção de CO<sub>2</sub> e o consumo de O<sub>2</sub>, além disso, a oxidação da glicose também é diminuída, consequentemente a via da lipogênese é afetada, desta maneira, não há acúmulo de gordura corporal e há melhora na sensibilidade da insulina<sup>29</sup>.

Obrosova e Stevens<sup>30</sup> demonstraram que a taurina não pode ser considerada como uma alternativa para a inibição da aldose redutase, enzima que converte glicose em sorbitol, composto que pode acumular dentro da célula e causar um desequilíbrio osmótico. No experimento realizado com quatro grupos de ratos (ratos não diabéticos, ratos diabéticos, ratos diabéticos alimentados com uma dieta suplementada por 1% de taurina e ratos diabéticos alimentados por uma dieta suplementada por 5% de taurina) com a avaliação de mudanças nos níveis de glicose, frutose e sorbitol, intermediários glicolíticos, relação de NAD<sup>+</sup>/NADH e NADP<sup>+</sup>/NADPH, e metabolismo energético (relação ATP/ADP) mostrou que a taurina falha na tentativa de diminuir os níveis de glicose, frutose e sorbitol; os intermediários glicolíticos estavam diminuídos em relação ao grupo controle (não diabéticos), mas a suplementação não diferenciou este quadro, evidenciando redução na via glicolítica; a relação NAD<sup>+</sup>/NADH era reduzida em ratos diabéticos, entretanto no grupo suplementado com 5% de taurina essa redução foi amenizada. Já a relação NADP<sup>+</sup>/NADPH estava aumentada nos ratos diabéticos, e o grupo com suplementação de taurina não evitou esse aumento, ou seja, maior quantidade de sorbitol produzido. A relação ATP/ADP é menor quando comparada ao grupo controle, mostrando que ratos diabéticos produzem menor quantidade de energia. A suplementação com taurina não impediu essa diminuição na produção de níveis de ATP. De acordo com este estudo, a suplementação de taurina não afeta o fluxo da via sorbitol e é ineficaz contra a perda de ATP e de inibição da glicólise. Levando em consideração o papel essencial e vital da ATP, em todos os processos metabólicos, a suplementação de taurina não pode ser considerada como uma alternativa para inibição da enzima aldose redutase e na melhora de produção de energia em diabéticos. Todavia, deve-se levar em consideração que o tempo deste estudo é pequeno, pois os ratos foram alimentados por apenas três semanas.

A taurina é um componente integral das plaquetas sanguíneas. Pacientes com diabetes insulino-dependentes têm uma redução nas concentrações de taurina no plasma e em plaquetas, conforme demonstrado por Franconi et al.<sup>31</sup>. Eles sugerem que essa redução possa ter relação com um alto consumo do aminoácido em suas atividades fisiológicas e uma baixa biossíntese endógena. A agregação plaquetária está envolvida na patogênese das complicações macro e microvasculares do diabetes, sendo assim, um importante mecanismo a ser controlado. A suplementação de taurina na dieta, com 500mg distribuídas entre café da manhã, almoço e jantar, em trinta e cinco pacientes por noventa dias, reduziu significativamente a agregação plaquetária e ainda reverteu a concentração plasmática de taurina nestes pacientes, podendo ser um importante fator preventivo no aparecimento de complicações vasculares diabéticas.

O estresse oxidativo, que está presente em paciente diabéticos, contribui para as complicações do diabetes. Existe uma forte relação entre a hiperglicemia e o estresse oxidativo. Na presença de concentração elevada de glicose no sangue, pequenas quantidades de radicais livres, como peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), podem ser produzidas. Os radicais livres podem agir na mitocôndria, inibindo os complexos III e IV da cadeia de transporte de elétrons, além de causar danos em proteínas e lipídeos. São capazes de diminuir a atividade de Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPx), importantes enzimas antioxidantes. Essas substâncias também podem causar resistência à insulina, principalmente pela redução da atividade da GPx. No estudo de Haber et al.<sup>32</sup>, a indução a hiperglicemia em ratos não diabéticos provocou um estresse oxidativo, identificado pela presença de marcadores oxidantes nos músculos esqueléticos. A hiperglicemia junto com o estresse oxidativo contribuíram para a resistência à insulina observada nos ratos. O uso da taurina ajudou a evitar a hiperglicemia e concomitantemente inibiu o estresse oxidativo, devido à sua propriedade antioxidante.

Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo feito com ratos resistentes à insulina alimentados com frutose. A suplementação com taurina diminuiu a glicemia plasmática e atenuou a hiperinsulinemia, reduzindo a peroxidação lipídica. A explicação para a redução da peroxidação lipídica seria por uma inibição na formação de radicais livres, por sua propriedade antioxidante, além da capacidade da taurina em se ligar a íons livres de  $Fe^{2+}$  e  $Cu^+$ , devido ao seu grupo sulfônico  $SO_3^-$ , como uma molécula quelante. Taurina também aumenta a atividade da GSH, GPx e SOD, podendo diminuir a resistência à insulina pelas células<sup>33</sup>.

A cataratogênese em pacientes diabéticos pode ser causada tanto pelo estresse oxidativo como também pelo desequilíbrio osmótico verificado pela elevação de sorbitol intracelular. O estresse oxidativo causa danos à membrana das lentes oculares, permitindo maior absorção de água para dentro da célula. Já o acúmulo de sorbitol pode danificar as fibras oculares, deixando

a lente opaca. Na presença de estresse oxidativo e hiperglicemia, há uma diminuição dos níveis de GSH nas células da retina, devido a um rápido efluxo da enzima pela grande quantidade de sorbitol. A taurina aumenta os níveis de GSH, ajudando a reverter o estresse oxidativo e também atua como um importante antioxidante, reduzindo os danos do estresse oxidativo sobre as células da retina<sup>34</sup>.

Por fim, outro efeito que taurina demonstra é uma atividade antiinflamatória. Este efeito antiinflamatório depende da molécula cloramina-aurina (Tau-Cl), que diminui a expressão de alguns genes, tais como, óxido nítrico sintase 2, fator de necrose tumoral alfa e ciclooxigenase 2, todos envolvidos em reações inflamatórias. A TauT afeta a função dos leucócitos, inibindo o processo oxidativo e diminuindo citocinas inflamatórias e produção de interleucina 6 (IL-6) e IL-8. Estes efeitos antiinflamatórios de taurina e TauT poderiam ser importantes na prevenção de doenças cardiovasculares e danos induzidos pela hiperglicemia<sup>17</sup>.

A Figura 1 apresenta um resumo da ação da taurina no DM.

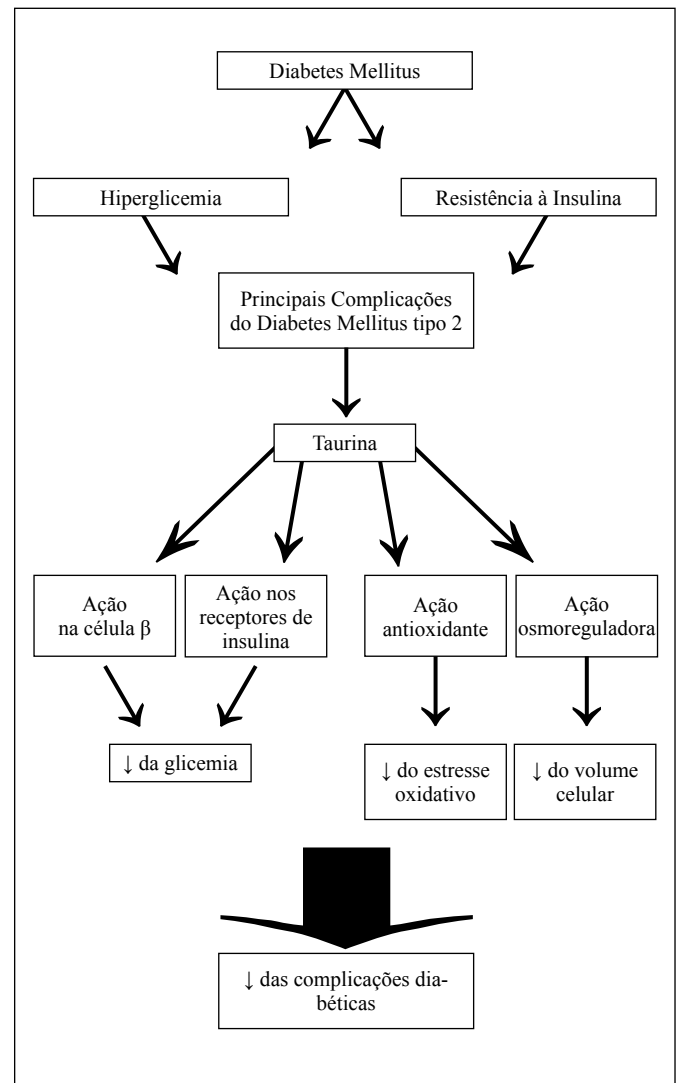


Figura 1 - Resumo da ação da taurina.

### Taurina na Alimentação

Evidências demonstram que o diabetes é caracterizado por uma deficiência de taurina. A quantidade adequada de taurina é obtida por três vias: através da dieta, pela síntese endógena no fígado e pela reabsorção renal. A taurina é absorvida no intestino delgado, pelo transportador de taurina TauT, e então distribuída para os tecidos. Já a sua excreção é feita através da conjugação a sais biliares ou então pela excreção renal. Em pacientes diabéticos, essa diminuição plasmática de taurina pode ser pela baixa taxa de reabsorção renal e pela insuficiência na absorção intestinal<sup>35</sup>. Portanto, essa diminuição de taurina plasmática trará prejuízos ao paciente diabético, pois a taurina não poderá intervir nos mecanismos que podem diminuir as principais complicações diabéticas, como a hiperglicemia e resistência à insulina<sup>36</sup>.

A ingestão de alimentos que contenham uma quantidade significativa de taurina é de extrema importância para pacientes diabéticos. A taurina está presente em carnes, produtos lácteos, aves, peixes e fórmulas infantis. Não está presente em frutas, vegetais, grãos e sementes, portanto pacientes vegetarianos deveriam suplementar taurina como prevenção a sua deficiência. Existem vários métodos analíticos para a detecção de taurina livre em gêneros alimentícios. Estima-se que a ingestão média de taurina pelos humanos seja de 58 mg/dia, mas isso é muito variável<sup>5</sup>.

A taurina não está presente nas recomendações de nutrientes da RDA, entretanto, como temos uma capacidade de síntese, é incentivada a ingestão de metionina e cisteína para sua síntese, como também alimentos que contenham taurina. Nos seres humanos, a principal fonte de taurina é a ingestão dietética. Na Tabela 1 segue uma lista com alimentos que contenham taurina<sup>36</sup>.

A taurina está presente principalmente em carnes brancas, como peixes e frangos. Esses alimentos devem ser incluídos na dieta do diabético, para fornecimento adequado de taurina. Estudos com suplementação de taurina em humanos ainda não foram realizados. Caso a suplementação dietética possa ter os mesmos efeitos vistos em ratos, o encorajamento da complementação nutricional de taurina na dieta é bem-vindo, visando à redução das complicações diabéticas, que são as principais causas de morte desses pacientes.

**Tabela 1** – Conteúdo de taurina nos alimentos.

Alimento	Conteúdo de Taurina em 100g de alimento
Carne de gado/crua	43mg
Frango/cru	169mg
Carne de porco	61mg
Presunto/cozido	50mg
Conserva de atum	42mg
Peixe/cru	151mg
Mexilhões/cru	655mg
Leite integral	2,4mg
Queijo cheddar	Não detectado
Sorvete de baunilha	1,9mg
Bebidas energéticas	1g (lata de 250ml)

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos da taurina sobre o DM em animais envolvem a interação do aminoácido com a célula beta e aos receptores periféricos de insulina. Desta maneira, pode-se observar uma redução da glicemia plasmática, um aumento na secreção de insulina e uma melhor resposta das células à insulina. A hiperglicemia e resistência à insulina são os principais fatores para o aparecimento das complicações diabéticas, pois aumentam os processos oxidantes e diminuem as respostas antioxidantes, além de causar um desequilíbrio osmótico dentro das células. A taurina, além de agir na célula beta e receptores de insulina, tem uma propriedade antioxidante e osmoreguladora, que ajuda a diminuir os danos celulares pelo estresse oxidativo e desequilíbrio osmótico.

Estudos ainda mostram resultados contraditórios, devido a amostras de animais distintas, tempo de permanência no estudo diferente, número de participantes reduzidos e quantidade de taurina suplementada diversificadas. Além disso, estudos com seres humanos e suplementação de taurina ainda não foram realizados com o intuito de verificar a ação sobre a glicemia, lipídeos e secreção insulínica. Os resultados encontrados em ratos incentivam a realização de novos estudos com pacientes humanos diabéticos e taurina, objetivando a melhora das complicações diabéticas e redução na taxa de mortalidade. Portanto, os estudos devem ser bem definidos, com uma amostra adequada, tempo de estudo suficiente para a taurina surgir efeito, e quantidade ideal do aminoácido. Assim, o aminoácido taurina pode ser um importante fator terapêutico no combate às complicações do diabetes.

### REFERÊNCIAS

- Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(1):16-26.
- American Diabetes Association, 2008. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/espanol/todo-sobre-la-diabetes/diabetes-tipo-2.jsp>> Acesso em: 25/3/2008.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Sob controle – Antônio Carlos Lerário. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/diabetes/controlado.php> Acesso em: 12/2/2008.
- Cañas PD. Rol biológico y nutricional de la taurina y sus derivados. *Rev Chil Nutr.* 2002; 29(3):286-92.
- Franconi F, Loizzo A, Ghirlanda G, Seghieri G. Taurine supplementation and diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9(1):32-6.
- Taurine - monograph. *Altern Med Rev.* 2001;6(1):78-82.
- Garcia VL, Bragança E, Burini RC. A taurina como ergogênico. *Nutr P* 2003; 11(61).
- Redmond HP, Stapleton PP, Neary P, Bouchier-Hayes D. Immunonutrition: the role of taurine. *Nutrition.* 1998;14(7/8):599-604.
- Shin HK, Linkswiler HM. Tryptophan and methionine metabolism of adult females as affected by vitamin B6 deficiency. *J Nutr.* 1974;104(10):1348-55.
- Bouckennooghe T, Remacle C, Reusens B. Is taurine a functional nutrient? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9(6):728-33.
- Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17(5):330-46.
- Salceda R. Insulin-stimulated taurine uptake in rat retina and retinal pigment epithelium. *Neurochem Int.* 1999;35(4):301-6.

13. Birdsall TC. Therapeutic applications of taurine. *Altern Med Rev.* 1998;3(2):128-36.
14. Mizushima S, Nara Y, Sawamura M, Yamori Y. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone. *Adv Exp Med Biol.* 1996;403:615-22.
15. Schmid H. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(2):232-43.
16. Kozumbo WJ, Agarwal S, Koren HS. Breakage and binding of DNA by reaction products of hypochlorous acid with aniline, 1-naphthylamine or 1-naphthol. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992;115:107-15.
17. Franconi F, Di Leo MA, Bennardini F, Ghirlanda G. Is taurine beneficial in reducing risk factors for diabetes mellitus? *Neurochem Res.* 2004;29(1):143-50.
18. Seraphim PM, Sumida DH, Nishide FT, Lima FB, Cipolla Neto J, Machado UF. A glândula pineal e o metabolismo de carboidratos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44(4):331-8.
19. Han J, Bae JH, Kim SY, Lee HY, Jang BC, Lee IK, et al. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2- overexpressing-cells by ameliorating mitochondrial metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metabol.* 2004; 287:1008-18.
20. Nakashima T, Shima T, Sakai M, Yama H, Mitsuyoshi H, Inaba K, et al. Evidence of a direct action of taurine and calcium on biological membranes. A combined study of <sup>31</sup>P-nuclear magnetic resonance and electron spin resonance. *Biochem Pharmacol.* 1996; 52(1):173-6.
21. Militante JD, Lombardini JB. Pharmacological characterization of the effects of taurine on calcium uptake in the rat retina. *Amino Acids.* 1998;15(1-2):99-108.
22. Cherif H, Reusens B, Ahn MT, Hoet JJ, Remacle C. Effects of taurine on the insulin secretion of rat fetal islets from dams fed a low-protein diet. *J Endocrinol.* 1998;159(2):341-8.
23. Cardoso DE, França LP, Chinen E, Moraes AAFS, Ferreira AT, França JP. Avaliação morfológica e dos mecanismos de mobilização de Ca<sup>2+</sup> pela glicose e acetilcolina em células pancreáticas humanas. *Arq Bras Endocrinol.* 2007;51(3):431-6.
24. Cesaretti MLR, Kohlmann OJ. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):190-7.
25. Carvalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(4):419-25.
26. Nandhini A, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Taurine modifies insulin signaling enzymes in the fructose-fed insulin resistant rats. *Diabetes Metab.* 2005;31(4):337-44.
27. Kaplan B, Karabay G, Zagyapan RD, Özer C, Sayan H, Duyar I. Effects of taurine in glucose and taurine administration. *Amino Acids.* 2004;27(3-4):327-33.
28. Nakaya Y, Minami A, Harada N, Sakamoto S, Niwa Y, Ohnaka M. Taurine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1):54-8.
29. Harada N, Ninomiya C, Osako Y, Morishima M, Mawatari K, Takahashi A, et al. Taurine alters respiratory gas exchange and nutrient metabolism in type 2 diabetic rats. *Obes Res.* 2004;12(7):1077-84.
30. Obrosova IG, Stevens MJ. Effect of dietary taurine supplementation on GSH and NAD(P)-redox status, lipid peroxidation, and energy metabolism in diabetic precataractous lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(3):680-8.
31. Franconi F, Bennardini F, Mattana A, Miceli M, Ciuti M, Mian M, et al. Plasma and platelet taurine are reduced in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of taurine supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61(5):1115-9.
32. Haber CA, Lam TKT, Yu Z, Gupta N, Goh T, Bogdanovic E, ET al. N-acetylcysteine and taurine prevent hyperglycemia-induced insulin resistance in vivo: possible role of oxidative stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(4):744-53.
33. Nandhini ATA, Thirunavukkarasu V, Ravichandran MK, Anuradha CV. Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore Med J.* 2005;46(2):82-7.
34. Son HY, Kim H, Kwon YH. Taurine prevents oxidative damage of high glucose-induced cataractogenesis in isolated rat lenses. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007;53(4):324-30.
35. **Merheb M, Daher RT, Nasrallah M, Sabra R, Ziyadeh FN, Barada K.** Taurine intestinal absorption and renal excretion test in diabetic patients: a pilot study. **Diabetes Care.** 2007;**30(10):2652-4.**
36. Stapleton PP, Charles RP, Redmond HP, Bouchier-Hayes DJ. Taurine and human nutrition. *Clin Nutr.* 1997;16(3):103-8.

---

**Local de realização do trabalho:** Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE.