

BOLETIM DA FACULDADE DE FARMÁCIA DE COIMBRA



SEPARATA

Patogénese da Diabetes Mellitus Não Insulino-Dependente (DMNID):

L.V. FIGUEIREDO* ; M.M. CARAMONA**

Laboratório de Farmacologia
Faculdade de Farmácia - Universidade de Coimbra

* Assistente

** Professor Associado

RESUMO

Apresenta-se neste trabalho uma breve revisão de conjunto sobre a patogénese da Diabetes Mellitus não insulino-dependente (DMNID), um tema actual e controverso e para o qual não existe ainda um conhecimento absoluto de todos os factores envolvidos. São abordados os mecanismos fisiológicos do controle dos níveis de glicémia, bem como as alterações existentes na DMNID.

Palavras Chave: Diabetes; Diabetes não insulino-dependente; insulina; obesidade; insulino-resistência.

ABSTRACT

After a brief review of the different factors involved in the NIDDM, the Authors approach some of the etiopathogenic theories of Diabetes Mellitus. Risk factors are referred and general and pharmacological measures are summarised.

Key words: Diabetes; Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; Insulin; Obesity; Insulin-resistance.

INTRODUÇÃO

Desde meados dos anos 60 que se têm desenvolvido estudos com o intuito de determinar a causa real da Diabetes Mellitus tipo II. No entanto, mesmo hoje, apresenta-se como um campo bastante especulativo, no qual se tentam encontrar as razões para explicar e entender os complexos mecanismos envolvidos nesta patologia [1,2]. De uma maneira geral, apontam-se como possíveis causas para a patogenia da doença, as seguintes:

- secreção retardada ou inapropriada de insulina em resposta aos estímulos fisiológicos
- resistência por parte dos tecidos periféricos à acção exercida pela insulina (insulino-resistência)
- obesidade/factor genético

1. Artigo adaptado do trabalho de Provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica intitulado «A Diabetes Mellitus e o Farmacológico» apresentado em 3-4 de Fevereiro de 1992 pela Licenciada Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira.

1 - SECREÇÃO RETARDADA OU INAPROPRIADA DE INSULINA AOS ESTÍMULOS FISIOLÓGICOS

1.1 - Regulação da secreção de insulina

A libertação de insulina parece ser controlada pela interligação de inúmeros factores:

- alimentos
- hormonas gastro-intestinais
- outros estímulos:
 - hormonais
 - nervosos:
 - SN vegetativo
 - SN central

Tendo em conta o papel da insulina no armazenamento de reservas, não é de surpreender que, para além da glucose, também os aminoácidos e os ácidos gordos promovam a sua secreção [3,4]. No Homem, a glucose é provavelmente o estímulo principal. No entanto, sabe-se que a glucose administrada por via oral produz um estímulo mais intenso do que quando administrada por via endovenosa. Este facto sugere a existência de sinais antecipatórios (incretinas) do tracto gastro-intestinal para o pâncreas. Várias hormonas gastro-intestinais, incluindo a secretina, pancreozimina e a colescistoquinina, bem como gastrina, glucagon gastro-intestinal e VIP (peptídeo vaso-intestinal), demonstraram estimular a secreção de insulina *in vitro* e *in vivo*. Mais recentemente foi descoberto um polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) e, através da determinação da sua sequência de aminoácidos, concluiu-se ser análogo ao glucagon, VIP e secretina, tendo sido levantada a hipótese de que este seria o mais importante estímulo das células β dos Ilheus de Langerhans. De qualquer modo, o que se pretende realçar é o facto que, de entre todas as hormonas gástricas que respondem à presença de glucose/gorduras, o GIP seja talvez aquele que mais importância tem na estimulação das células β e na consequente secreção de insulina. Daqui se conclui que o tracto gastro-intestinal e o pâncreas formam um eixo entero-pancreático responsável não só pela digestão/absorção dos alimentos mas também pela sua utilização efectiva e controlada.

1.2 - Estimulação da secreção de insulina pela glucose sanguínea

Os níveis basais de insulina são praticamente semelhantes nos doentes com DMNID e nos indivíduos considerados normais. Contudo, quando as comparações são efectuadas com níveis de glicémia semelhantes, encontramos, nos doentes com DMNID, uma diminuição na secreção e na resposta insulínica ao estímulo glucídico, à medida que este aumenta, de tal forma que, para valores de glicémia superiores a 200-220 mg%, deixa de se verificar qualquer tipo de resposta induzida pela glucose [1,5].

Para uma melhor compreensão do que se passa com a secreção de insulina na DMNID, convém rever alguns dos mecanismos fisiológicos envolvidos, em indivíduos normais.

PATOGÊNESE DA DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE

Podemos distinguir duas fases completamente distintas no que se refere à secreção de insulina: uma fase basal e uma fase pós-prandial [3].

Na fase basal, verifica-se que, para uma glicémia na ordem dos 80-90 mg%, existe uma taxa de secreção de insulina bastante reduzida - 10 mg/min/Kg. Há uma estimulação das células β dos ilhéus de Langerhans pelos componentes endógenos já referidos, apresentando a glucose uma acção permissiva nesta estimulação. Desta forma, o fígado fica responsável pela produção residual (basal) de glucose, que será utilizada pelos tecidos muscular e adiposo, opondo-se a processos catabólicos.

Na fase pós-prandial, o estímulo insulínico depende essencialmente dos nutrientes alimentares, desempenhando a glucose um papel fundamental. Esta fase pode, por sua vez, ser subdividida em:

- **fase rápida:** demora cerca de 10 minutos, com um pico máximo de secreção de insulina entre os 3-5 minutos, correspondendo à libertação de insulina pré-formada, armazenada nos grânulos das células β dos ilhéus de Langerhans ;
- **fase menos intensa** mas persistente, correspondente à activação dos sistemas enzimáticos no sentido da produção aumentada de insulina, ou seja, a síntese de pró-insulina e a secreção de insulina e peptídeo C [6].

Como se pode ver, o aumento da secreção de insulina, sob a acção de um estímulo glucídico, faz-se sentir de uma forma drástica, quer na sua rapidez, quer no nível altíssimo de secreção atingido. Além disto, a cessação da secreção de insulina é igualmente rápida, acontecendo alguns minutos após a redução da concentração de glucose sanguínea para os níveis de jejum - 80-90 mg%.

Esta resposta secretória a uma concentração de glucose elevada constitui um importante mecanismo de feed-back que contribui para a sua regulação. Desta forma, a elevação da glicémia produz um aumento na secreção de insulina que, por sua vez, promove o transporte da glucose para as células, reduzindo a sua concentração para valores considerados normais/basais.

Nos doentes com DMNID verifica-se que na primeira fase - fase de resposta rápida - a insulina encontra-se diminuída, enquanto que na segunda fase - fase prolongada - ela pode estar mantida em doentes com hiperglicémias ligeiras.

Os mecanismos através dos quais se manifesta esta redução na secreção de insulina não se encontram ainda perfeitamente esclarecidos. Alguns autores defendem mesmo que eles podem constituir as bases moleculares da heterogeneidade na patogénese da DMNID; indicam que o principal defeito reside na transmissão alterada do sinal hiperglicémico para o maquinismo celular que controla a libertação de insulina - componente estímulo-secreção. Atribuem ainda um papel importante à relação citoplasmática ATP/ADP, devido talvez ao facto de que o potencial de repouso das células β seja regulado por canais de K^+ /ATP-dependentes, que devem estar completamente fechados antes de se iniciar a actividade eléctrica e secretora [7].

PATOGÊNESE DA DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE

A Diabetes provocada em animais de laboratório, nomeadamente em ratos, tem demonstrado uma diminuição da concentração de ATP, devido a um abaixamento acentuado da actividade mitocondrial das células β [8].

Na figura seguinte, podemos ver todos estes mecanismos envolvidos na secreção de insulina, na célula «normal» e na célula «diabética».

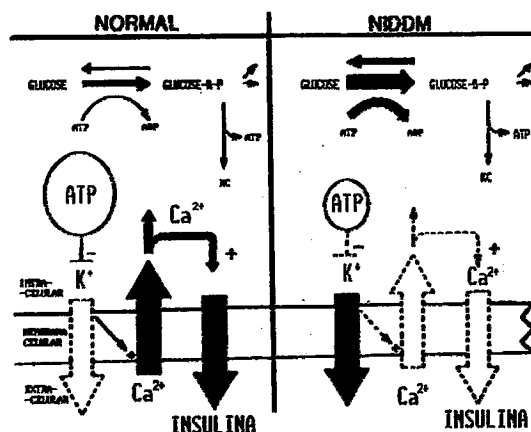


Figura 1 - Modelo de estimulação-secreção numa célula normal e numa célula diabética.
(Adaptado de EFENDIC, S. - Pathogenesis of NIDDM. In Treatment of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, 1990.)

Na célula β normal, o metabolismo da glucose (glicólise e ciclo dos ácidos tri-carboxílicos) leva a um aumento considerável do ATP implicando, desta forma, um aumento na relação ATP/ADP. Como resultado, verifica-se um encerramento dos canais de K^+ ATP-dependentes. Quando a grande maioria desses canais está inibida, a célula β despolariza, provocando a abertura dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes. Na parte direita, ilustra-se o que se passa numa célula diabética. Devido a uma anormalidade no metabolismo da glucose, as concentrações de ATP são baixas, não permitindo a inibição dos canais K^+ ATP-dependentes. A célula β diabética continua polarizada, os canais de Ca^{2+} fechados e não se gera o potencial de acção.

2 - Insulino-Resistência

A insulino-resistência (ou resistência à insulina) define-se como o efeito reduzido de uma determinada concentração de insulina [4,9], podendo ser considerada como um dos aspectos principais na patogénese da DMNID. Considera-se que doentes com necessidades de insulina exógena superiores a 100-200 U por dia serão portadores de insulino-resistência [4]. De qualquer forma, a insulino-resistência não se verifica unicamente com a Diabetes [10,11,12], aparecendo igualmente em diversas situações relacionadas com diminuição de tolerância à glucose:

- envelhecimento
- obesidade
- hipertensão arterial

PATOGÊNESE DA DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE

Nestes doentes demonstra-se que, apesar dos níveis de insulina no sangue se apresentarem frequentemente aumentados, comparativamente aos níveis observados nos não-diabéticos, continuam a ser insuficientes para o grau existente de resistência à insulina. Com efeito, na DMNID existe um **hipoinsulinismo** (e não hiperinsulinismo), podendo a insulina estar aumentada mas, em termos relativos, ter um valor baixo comparativamente à hiperglicémia observada.

A questão principal, ou seja, o que inicia a deterioração da homeostase da glucose, fica no entanto por resolver. Será a insulino-resistência ou a secreção insuficiente de insulina?

Os poucos estudos prospectivos que existem, relacionados com este assunto, sugerem que a insulino-resistência possa funcionar como o acontecimento primário.

No entanto, uma afirmação pode ser feita: a hiperglicémia, independentemente do factor iniciador, é, sem dúvida, o denominador comum desta patologia, podendo por sua vez implicar o aparecimento dum ciclo vicioso que conduza a um aumento progressivo da incapacidade de secreção e acção da insulina.

Sabe-se que a hiperglicémia crónica altera a função das células β , apresentando igualmente efeitos negativos na utilização periférica da glucose [4]. Além disto, verifica-se também uma dessensibilização destas células ao estímulo da glucose e, com base em estudos de experimentação em animais, observa-se a diminuição da resposta insulínica.

Desta forma, a hiperglicémia produz uma diminuição da secreção de insulina que, por sua vez, acentua ainda mais o quadro hiperglicémico.

Se este conceito for realmente verdadeiro, a conclusão prática a retirar será a da necessidade de tratar intensivamente a hiperglicémia, de forma a tentar manter a sensibilidade e a secreção de insulina por parte das células β .

2.1 - Mecanismo celular de resistência à insulina

O efeito básico mais importante da insulina, já demonstrado por inúmeras vezes, é a sua capacidade para aumentar a velocidade do transporte da glucose através das membranas celulares da maioria das células do organismo.

Na ausência completa de insulina, a taxa global de transporte da glucose nas células do organismo desce para cerca de 25% do valor normal. Por outro lado, quando são secretadas quantidades excessivas de insulina, e quando um excesso de glucose esteja disponível para ser transportada, a velocidade deste pode ser aumentada em cerca de 5 vezes. Isto significa que entre estes extremos, a velocidade de transporte da glucose para a maioria dos tecidos, pode ser alterada até cerca de 20 vezes.

A glucose não pode passar para o interior da célula através dos poros da membrana recorrendo, por isso, a um mecanismo de difusão facilitada. O transporte não ocorre contra um gradiente de concentração, o que significa que, quando a concentração de glucose intra-celular se eleva a um nível semelhante ao do meio extra-celular, este mecanismo pára [3].

A insulina promove a passagem da glucose para o interior da célula uma vez que induz o processo de difusão facilitada. Para exercer a sua acção, terá que se ligar a proteínas específicas da superfície das células-alvo. Estes receptores insulínicos

PATOGÊNESE DA DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE

estão perfeitamente caracterizados e o seu gene devidamente determinado. Consistem em duas unidades α e duas unidades β , ligadas por pontes dissulfídicas. A unidade α confere uma elevada afinidade de ligação para a insulina, enquanto que a unidade β é responsável pela tradução, para o interior da célula, do sinal que resulta da ligação da insulina ao seu receptor. A insulina liga-se às sub-unidades α , originando uma fosforilação rápida de resíduos de tirosina das sub-unidades β , provocando a activação de uma tirosina-cinase intrínseca [13]. Esta última, por sua vez, irá activar outras proteínas celulares. Desta forma, a activação da tirosina-cinase funciona como um pré-requisito para a acção da insulina, e as mutações nas alterações conformacionais que não conduzam à activação da cinase implicam a não actuação da insulina. As consequências imediatas da activação da tirosina-cinase incluem o aumento da captação da glucose por parte das células musculares, hepáticas e adiposas. Os transportadores da glucose são proteínas específicas, recrutadas do grande «pool» intra-celular para a membrana plasmática. Um aumento do número de proteínas transportadoras implica o aumento do transporte da glucose (Figura 2).

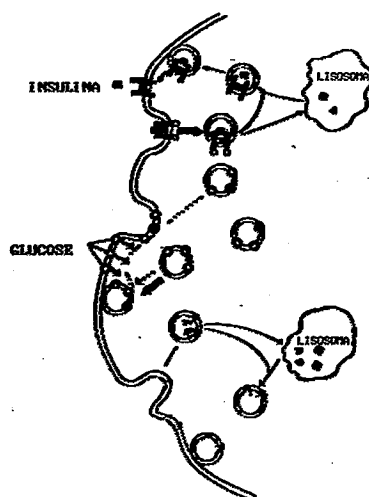


Figura 2 - Hipótese da translocação do efeitos da insulina no aumento do número de proteínas transportadoras de glucose a nível da membrana plasmática.

(Adaptado de SMITH, U. - Pathogenesis of Type 2 Diabetes - Importance of Insulin Resistance and Obesity. In Treatment of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. 1990.)

Actualmente, não se encontra ainda bem definido se o factor limitador e regulador da captação de glucose para o interior da célula será mesmo, o seu transporte facilitado através da membrana celular. Outros factores podem igualmente limitar esta captação, tais como:

- redução no número de receptores insulínicos;
- alterações produzidas na activação dos receptores da tirosina-cinase;
- alterações na actividade das enzimas envolvidas no metabolismo da glucose;

PATOGÊNESE DA DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE

Sabe-se que o número de receptores insulínicos não é estático [14], podendo variar em determinadas situações: exercício físico regular, hiperglicémia, acção das hormonas de contra-regulação, etc. As consequências celulares deste facto estão representadas na figura 3.

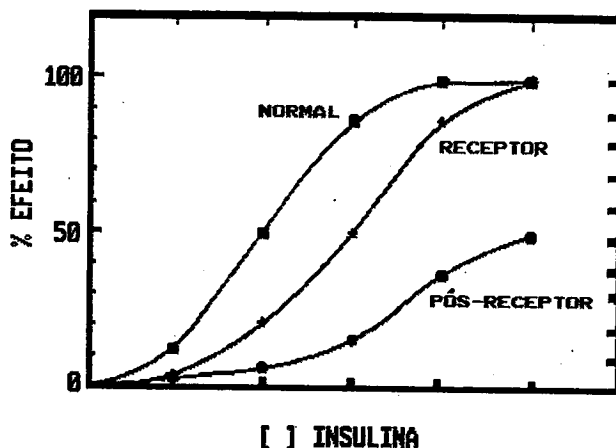


Figura 3 - Relação entre o efeito/concentração de insulina em indivíduos normais e com resistência à insulina.

(Adaptado de SMITH, U. - Pathogenesis of Type 2 Diabetes - Importance of Insulin Resistance and Obesity. In Treatment of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. 1990.)

Uma resistência mais acentuada à insulina pode ser vista como uma marcada diminuição da actividade da tirosina-cinase, com a consequente redução no número de proteínas transportadoras da glucose. Esta é a chamada alteração «pós-receptor». A DMNID poderá estar associada a dois mecanismos diferentes:

- nos casos de diminuição da tolerância à glucose e na Diabetes ligeira, verifica-se uma diminuição na fixação da insulina aos seus receptores - alteração do tipo «receptor»;
- nos casos de DMNID com valores de glicémia superiores a 140 mg%, a alteração verificada é do tipo «pós-receptor»;

Estudos bioquímicos têm demonstrado que o número de receptores pode ser normal ou reduzido na Diabetes Tipo II, mas a actuação da proteína-cinase está geralmente diminuída, implicando a redução do número de proteínas transportadoras. Interessante é a evidência de que a actividade da tirosina-cinase poderá voltar ao normal após terapia intensiva com insulina, excluindo praticamente a possibilidade do defeito na actividade desta proteína ser determinado geneticamente e, desta forma, poder ser considerado como causa primária de insulino-resistência. [6,2,4]

Nos anos 50, Newburg provou que a redução ponderal apresentava um valor consideravelmente importante na normalização da hiperglicémia, uma vez que o

PATOGÊNESE DA DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTES

mecanismo de acção que envolve a perda de peso está intimamente relacionado com a normalização funcional da insulina na utilização periférica da glucose. [4]

Assim sendo, poder-se-ia questionar quais os mecanismos envolvidos na DMNID do obeso e na DMNID do magro ou não obeso. Sem querer tirar conclusões precipitadas, uma vez que as opiniões divergem, poderíamos talvez referir que, enquanto no obeso se verifica uma hiperglicémia acompanhada de hiperinsulinémia (hipoinsulinémia relativa) devido à insulino-resistência, no diabético tipo II não obeso haveria uma redução na actividade secretória das células B dos ilhéus de Langerhans [4].

3 - Diabetes e Obesidade/Factor Genético

A obesidade é uma situação patológica que resulta de uma ingestão excessiva de energia em relação com as necessidades orgânicas de um determinado indivíduo. Traduz-se pelo aumento das gorduras do organismo. A obesidade aparece em cerca de 80% dos diabéticos tipo II, apresentando um papel bem reconhecido no desenrolar desta patologia. A relação fisiopatológica Diabetes/obesidade tem sido bastante estudada. Os estudos efectuados têm demonstrado uma relação estreita entre o desenvolvimento da obesidade e a resistência progressiva à insulina [4,15]. Quando a resistência à insulina e a obesidade se tornam suficientemente importantes para exigir do pâncreas um aumento da síntese e secreção desta hormona, então a Diabetes pode instalar-se.

Para além da importância que a obesidade desempenha no desenvolvimento da Diabetes, um outro factor bastante importante parece ser a forma como essa mesma obesidade se encontra distribuída, uma vez que a localização anatómica do excesso de tecido adiposo condiciona a própria acção da insulina. A obesidade abdominal, definida como a relação aumentada da circunferência cintura/anca, está mais directamente relacionada com a resistência à insulina e a Diabetes, do que a obesidade glúteo-femural. Na obesidade, o hiperinsulinismo gera-se para vencer a insulino-resistência mas se o doente, para além de ser obeso, for portador do(s) gene(s) da DM, verifica-se igualmente uma redução na síntese e secreção de insulina, instalando-se então a hiperglicémia [16].

CONCLUSÃO

Por tudo o que atrás foi descrito, constata-se que a DMNID caracteriza-se essencialmente pela diminuição da sensibilidade à insulina e pela incapacidade da sua secreção em resposta a um determinado estímulo glucídico. Contudo, não podemos afirmar numa forma categórica qual destes dois factores é o mais importante na iniciação e desenrolar desta patologia. Como foi referido, a hiperglicémia, independentemente do factor iniciador, é o denominador comum, podendo mesmo ser responsável pelo aparecimento dum ciclo vicioso que irá conduzir, por seu lado, a um aumento progressivo da incapacidade de secreção e diminuição da acção da insulina.

PATOGÊNESE DA DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE

BIBLIOGRAFIA

- 1 - EFENDIC, S. - Pathogenesis of DMNID. In *Treatment of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (DMNID Type II)*. Workshop. Sweden. 1990, cap.2, 21-34
- 2 - SMITH, U. - Pathogenesis of Type II Diabetes - Importance of Insulin Resistance and Obesity. In *Treatment of Non-Insulin Dependente Diabetes Mellitus (DMNID Type II)*. Workshop. Sweden. 1990, cap.3, 35-46
- 3 - KAHN, C.R. et Shecheter, Y. - Diabetes Mellitus. In *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8ª ed, 1990, cap 61, 1475-1484
- 4 - RUAS, A.M.M. - Obesidade, glândulas endócrinas e Diabetes Mellitus não insulino-dependente. *O Médico*. 1990, (123), 93-98
- 5 - TEMPLE, R.C. [et al] - Insulin Deficiency in Non-Insulin-Dependent. *Lancet*. 1989, (11), 293-295
- 6 - RUAS, A.M.M. - Diabetologia clínica. *O Médico*. 1991, (124), 410-417
- 7 - COOK, D.L. [et al] - Intracellular ATP directly blocks channels in pancreatic β -cells. *Nature*. 1984, (311), 271
- 8 - PORTHA, B. [et al] - Insulin production and glucose metabolism in isolated pancreatic islets of rats with NIDDM. *Diabetes*. 1988, (37), 1226
- 9 - MOLLER, E.D. [et al.] - Insulin Resistance - Mechanisms, Syndromes and Implications. *The New England Journal of Medicine*. 1991, (325) 938-948
- 10 - FERRANNINI, E. [et al] - Insulin resistance in essencial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1987, (317), 350-357
- 11 - PERES, E. - Diabetes e Obesidade. *O Médico*. 1967, (42), 706-708
- 12 - REAVEN, G.M. - Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988, (37), 1595-1607
- 13 - JONES, R.H., SONKSEN, P.H. - Insulin structure, chemistry and biology. *The Lancet*. 1989, (2), 931-932
- 14 - GRUNBERGER G. [et al] - Insulin Receptors in Normal and Disease States. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 1983, (12), 191-219
- 15 - PERES, E. - Diabetes e Obesidade. Que relações? *O Médico*. 1984, (111), 449-455
- 16 - LANDIN, K. [et al] - Importance of Obesity for the Metabolic Abnormalities Associated with and Abdominal Fat Distribution. *Diabetes & Metabolism*. 1989, (38), 572-576