

VII SEMINÁRIO

Tema: DIABETES

Subtemas:

- Insulina – estrutura, produção e secreção
- Metabolismo e acção da insulina
- Diabetes
 - manifestações clínicas
 - complicações agudas
 - complicações tardias
 - terapêutica

Intervenientes

- Docentes do Instituto de Bioquímica/FML:
 - Dr. Carlos Moreira (Assistente convidado)
 - Dra. Teresa Quintão (Assistente convidada)
 - Docentes convidados
 - Dr. Fernando Martos Gonçalves (Interno do Internato Complementar de Medicina Interna /HSM)
 - Dra. Maria I. Pires de Miranda (Especialista de Medicina Interna/HSM)
 - Dra. Luísa Sagreira (Assistente Hospitalar/HSM)
 - Aluno
 - Isabel Goulão (Aluna do 2.º ano, monitora voluntária do Instituto de Bioquímica/FML)
-

INSULINA – ESTRUTURA, PRODUÇÃO E SECREÇÃO

Isabel Goulão

Em 1921, Banting e Best isolaram a insulina e a sequência de aminoácidos foi demonstrada por Sanger 35 anos mais tarde. Esta foi a primeira proteína cuja estrutura foi elucidada e este feito levou à análise de muitos outros polipéptidos e proteínas biologicamente activos.

A insulina (Fig. 1) é um dipéptido de PM 6.000 dalton composto por dois péptidos A e B com a seguinte composição:

A – 21 aminoácidos (cadeia ácida)

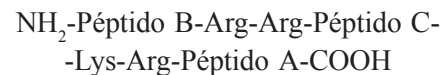
B – 30 aminoácidos (cadeia básica)

Tem três ligações bissulfito que se estabelecem entre: (i) CISTEÍNAS A6 e A11, formando um anel de seis aminoácidos virado para o exterior, (ii) A7 e B7; (iii) A20 e B19.

No seu conjunto, a insulina é uma proteína globular tendo aminoácidos hidrofílicos à superfície e hidrofóbicos no interior. A cadeia A é mais exposta ao exterior. A forma cristalina de insuli-

na é um hexâmero esférico de seis unidades de insulina, estabilizadas por dois íons Zn^{2+} .

Em 1967, Steiner demonstrou que a insulina é formada a partir do precursor PROINSULINA, formado por um único péptido de PM 9000 daltons, contendo ligações bissulfito, e no qual se podem distinguir as zonas correspondentes aos péptidos A e B unidos por um péptido C, através de dois pares de aminoácidos, formando no conjunto o seguinte arranjo:



O péptido C, de ligação, contém resíduos ácidos: prolina, lisina, alanina, valina e leucina mas não contém nem resíduos aromáticos, básicos, nem aminoácidos com enxofre. As extremidades do péptido C são hidrofílicas, no entanto, a porção central da molécula é mais flexível e pode ser dobrada por interações das cadeias não polares para produzir uma “bolsa” hidrofóbica. Esta distribuição pode ajudar a manter as regiões hidrofílicas no exterior da molécula, onde possam ser acessíveis às enzimas na clivagem proteolítica para converter proinsulina.

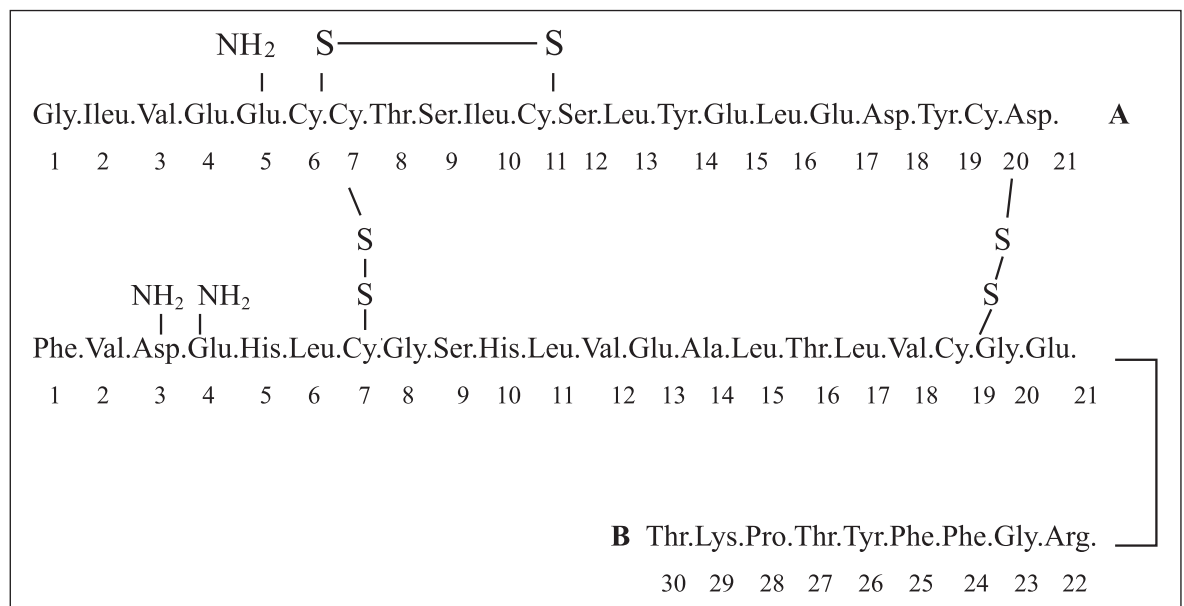


Fig. 1 – Sequência de aminoácidos da insulina humana.

A síntese da insulina ocorre nas células β do pâncreas. O gene da insulina tem uma mensagem para a proteína maior que a proinsulina, a pré-proinsulina, que é clivada em proinsulina no retículo endoplasmático rugoso. A conversão de proinsulina em insulina (processo activo) ocorre por clivagem proteolítica no aparelho de Golgi. A insulina é depois armazenada em grânulos rodeados por membrana bem individualizada. Nestes grânulos existe proinsulina, insulina- Zn^{2+} , péptido C e dopamina (cuja função parece ser a de impedir a libertação do conteúdo do grânulo). O número de grânulos é variável, e depende do balanço entre a síntese e a degradação de insulina. Calcula-se que o pâncreas humano contenha cerca de 250 unidades de insulina e que liberte cerca de 50 unidades por dia. O aumento da glicémia é o principal estímulo para a síntese de insulina e para a sua libertação.

A secreção de insulina dá-se por um processo de exocitose, que consiste na marginalização dos grânulos seguida da fusão do saco com a membrana celular, após o que se dá a libertação do seu conteúdo para o espaço extracelular. Com o desaparecimento do grânulo, restam projecções citoplasmáticas (as microvilosidades) que se estendem desde a superfície da célula até ao espaço extracelular. A superfície celular adicional produzida, é eventualmente endocitada por microvesículas, recicladas pelo aparelho de Golgi para reutilização ou degradadas pelos lisossomas.

Existem numerosos activadores de secreção de insulina, sendo a glicose o principal. Quando o pâncreas é estimulado por um súbito aumento da concentração de glicose, a secreção de insulina segue um processo bifásico. A insulina está localizada em dois compartimentos separados. Um compartimento pequeno está disponível para libertação imediata e é responsável pela primeira fase de secreção. A segunda fase é mais longa, os grânulos do interior da célula são transportados para a periferia através dos microtúbulos, após o que o seu conteúdo é lançado para o exterior.

A glicose é o regulador primário da célula β . O seu mecanismo de acção não está completa-

mente esclarecido. Pensa-se que a glicose se une a receptores da membrana celular e gera potenciais de acção proporcionais à sua concentração, de que resulta a entrada de cálcio para o interior da célula β o qual provoca um processo contractil no qual os microtúbulos facilitam o movimento dos grânulos do interior da célula para a superfície celular. Outro regulador bioquímico na libertação de insulina é o AMPc intracelular. Foi sugerido que o AMPc aumenta o cálcio intracelular pela mobilização de cálcio das reservas intracelulares (mitocôndrias, grânulos e retículo endoplasmático). Haveria, portanto, dois mecanismos para aumentar o cálcio intracelular e estimular a secreção de insulina: um pela entrada directa de cálcio na célula e outro pelo aumento de cálcio intracelular mediado por AMPc.

A acção reguladora da glicose medeia três processos:

1. União ao glicoreceptor, com formação de AMPc;
2. Metabolização da glicose, formando intermediários como o fosfoenolpiruvato (PEP). Este impede a captação de cálcio pelas mitocôndrias, de que resulta o aumento da sua concentração citosólica;
3. Formação de energia e de potencial redutor pela via das fosfopentoses; o glutatião reduzido é necessário para a redução dos grupos sulfidrílicos dos receptores. A entrada de cálcio requer uma relação NADPH/NADP elevada. A formação de fosfopentoses é essencial para produzir ácidos nucleicos para a síntese de insulina. Todos estes processos requerem ATP.

Aminoácidos, tais como arginina e leucina tendem a estimular a secreção de insulina. Hormonas de tubo digestivo, tais como a gastrina, pancreatozimina-colescistocinina, secretina e entero-glicagina, potenciam a activação pela glicose. Por esta razão a glicose ingerida por via oral é mais eficiente na estimulação da secreção da insulina, do que a

administrada por via intravenosa. A glicagina, hormona secretada pelas células A do pâncreas, quando em concentrações elevadas promove a secreção da insulina. A acetilcolina induz a abertura dos canais para a entrada de cálcio. Diversas hormonas hiperglicemiantes aumentam a resistência periférica à insulina: são elas a hormona adrenocorticotrófica (ACTH), a hormona estimuladora da tiroideia (TSH), a hormona de crescimento (GH), cortisol, progesterona e estrogénios.

O METABOLISMO E A ACÇÃO DA INSULINA

Teresa Luísa Quintão

A acção da insulina é desencadeada pela ligação desta a um receptor existente nas membranas celulares e intracelulares (retículo endoplasmático e núcleo). O receptor da insulina é uma glicoproteína constituída por duas subunidades α e duas subunidades β ligadas entre si por pontes dissulfeto. A ligação da insulina ao receptor é caracterizada por uma cooperatividade negativa. O receptor da insulina tem actividade de tirosina cinase, catalisando a fosforilação de proteínas da célula.

A insulina induz acções metabólicas variadas. É uma proteína essencial ao equilíbrio e funcionamento celular. Tem o papel de facilitar a entrada de glicose nas células musculares esqueléticas e nas células adiposas. Algumas células, como é o caso das células cerebrais, da retina, tubulares renais, intestinais, germinativas e do eritrócito não necessitam de insulina.

Por outro lado, a nível hepático a insulina promove a libertação de glicose e acelera o seu metabolismo. No entanto, se a glicose existe em excesso é promovido o seu armazenamento sob a forma de glicogénio.

A falta de insulina tem como consequência um aumento da glicose no sangue (hiperglicémia) e, quando em excesso, uma diminuição desta (hipoglicémia). A glicémia depende directamente da glicose ingerida, da gliconeogénese e da glicogenólise.

A insulina conduz a um aumento das vias anabólicas. Quando a insulina está em falta surge um predomínio das vias catabólicas.

A insulina promove a síntese de glicogénio aumentando a actividade e induzindo a síntese da sintetase do glicogénio. Induz também a síntese da glicocinase.

A via das fosfopentoses é estimulada por activação da desidrogenase da glicose-6-fosfato e da desidrogenase do 6-fosfogliconato.

A glicólise é favorecida pela activação da fosfofrutocinase e da piruvato cinase.

Todas estas vias são prejudiciais quando há falta de insulina; adicionalmente, a glicose é convertida em sorbitol e causa glicosilação não-enzimática de proteínas.

A nível do metabolismo lipídico a insulina activa a produção de glicerol, triacilgliceróis, acetil-CoA e malonil-CoA. Este último inibe a carnitina aciltransferase.

A ausência desta hormona leva ao aumento dos ácidos gordos livres e aumento da β -oxidação por aumento da actividade da carnitina aciltransferase. A produção de malonil-CoA é reduzida e surge um aumento de acetoacetato e β -hidroxibutirato, que têm comportamento de ácido.

O metabolismo proteico tem a sua síntese favorecida pela facilitação da entrada na célula de nucleósidos e aminoácidos pela insulina. Os processos de transcrição e tradução são estimulados. A insulina promove também o aumento de ATP porque inibe a formação de AMPc a partir daquele e aumenta a eficácia da fosforilação oxidativa. Na falta de insulina será a degradação de proteínas que predomina.

A glicagina, sintetizada pelas células A do pâncreas, intervém nos processos metabólicos de uma forma aproximadamente oposta à da insulina.

A diabetes mellitus é uma doença em que há falta ou má utilização da insulina. Pode ser classificada em tipo I (ou diabetes insulino-dependente) e tipo II (ou diabetes não-insulino-dependente).

Na diabetes insulino-dependente o pâncreas do indivíduo é incapaz de produzir insulina. É uma doença causada por um distúrbio auto-imune altamente

selectivo para as células produtoras de insulina do pâncreas (células β), que atinge sobretudo os jovens.

Na diabetes não-insulino-dependente há alguma produção de insulina embora não seja em concentração adequada, o seu mecanismo fisiopatológico ainda está mal compreendido, surgindo geralmente em obesos depois dos 40 anos de idade.

DIABETES – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Maria I. Pires de Miranda

Definição Clínica

Doença do metabolismo dos hidratos de carbono com múltiplos factores etiológicos (genéticos, virais, imunológicos, etc.), que condicionam deficiência absoluta ou relativa de insulina, resistência à sua utilização ou ambas, causando persistência de níveis elevados de glicose no sangue (*hiperglicémia*) – *principais características*. É uma doença crónica, cuja importância clínica resulta essencialmente das suas graves complicações, quer *agudas* (cetoacidose diabética, coma hiperosmolar não cetótico, hipoglicémia), quer *crónicas*, provocando a longo prazo lesões de diversos órgãos, particularmente nos rins, olhos, vasos sanguíneos e nervos.

CrITÉRIOS de DiagnÓstico

São adoptados habitualmente os critérios propostos pelo *National Diabetes Data Group of the National Institutes of Health* (EUA) em 1979, utilizados também pela OMS:

1. **Jejum:** concentrações de glicose no plasma venoso $\geq 140\text{mg/dL}$ em pelo menos duas determinações ou,
2. **Teste de Tolerância à Sobrecarga Oral de Glucose Padronizado** (ingestão de 75g de glicose): concentração de glicose no plasma venoso $\geq 200\text{mg/dL}$ aos 120 min. (2

horas após ingestão) e pelo menos numa outra determinação (30, 60 ou 90 minutos).

3. IGT (**impaired glucose tolerance**)

- em jejum, glicémia $< 140\text{mg/dL}$
- e
- teste de tolerância à sobrecarga oral de glicose, com glicémia: 120 min > 140 e $< 200\text{mg/dL}$ uma outra determinação $> 200\text{mg/dL}$ (30, 60 ou 90 min)

Apesar dos indivíduos incluídos neste grupo (IGT) serem teoricamente considerados um grupo com maior risco de vir a desenvolver diabetes sintomática ou as suas complicações, a verdade é que na prática grande parte deles (75%) nunca evidenciará diabetes “clínica” e o teste não permite “prever” em quais isso acontecerá. Saliente-se que o teste de tolerância à sobrecarga oral de glicose tem vários e frequentes factores de erro, “fisiológicos”, que causam alterações do metabolismo da glicose e dos valores encontrados, independentemente de haver ou não diabetes mellitus; são exemplos o “stress”, o teor em hidratos de carbono na dieta que o doente fazia previamente, o envelhecimento, várias drogas, etc. Por este motivo, a sua utilização na prática clínica está hoje limitada, embora possa ser útil em estudos epidemiológicos e investigação clínica.

Classificação (National Diabetes Data Group/OMS – 1979)

1. **Diabetes Insulino-dependente ou tipo I** (juvenil, cetogénica)
2. **Diabetes não-insulino-dependente ou tipo II** (do adulto, não cetogénica)
 - a) do obeso (80%)
 - b) do não obeso (20%)
3. **Diabetes secundária**
 - a) Doença pancreática (pancreatectomia, insuficiência pancreática, hemocromatose, etc).
 - b) Hormonal (excesso de hormonas anti-insulina: síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma).
 - c) Drogas (corticosteróides, diuréticos, etc).

d) Associada a síndromes genéticas específicas (lipodistrofia, distrofia miotônica, ataxia-telangiectasia).

4. **IGT (“Impaired Glucose Tolerance”)** ou diabetes “química”, “latente”, subclínica”.
5. **Diabetes gravídica** (intolerância à glicose que se instala durante a gravidez).

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da diabetes mellitus estão fundamentalmente relacionadas com dois factores:

- Hiperglicémia (poder osmótico)
- Relação insulina/glicagina (efeito da deficiência relativa ou absoluta de insulina e excesso relativo ou absoluto de glicagina).

1. Diabetes tipo I (insulino-dependente)

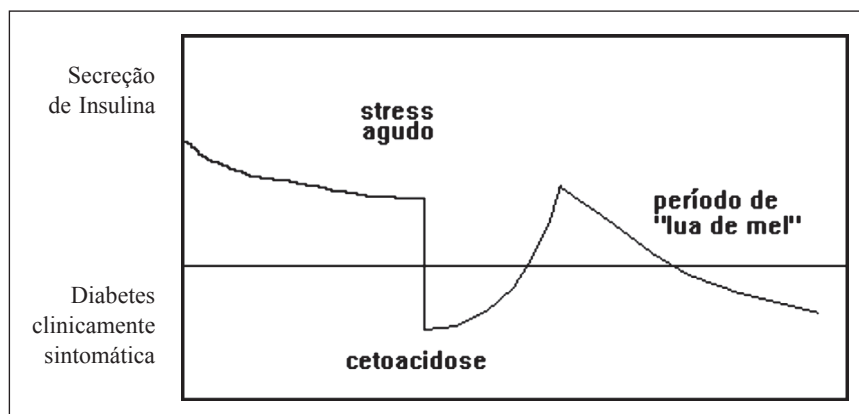
- Surge habitualmente em indivíduos com menos de 40 anos
- Pico de incidência: 11-13 anos (há um pico menos acentuado aos 6-8 anos)
- Não há insulina (hormona anabólica), o que implica: hiperglicémia, predomínio de metabolismo catabólico e tendência cetogénica.
- Início de sintomas relativamente súbito, (dias/semanas), frequentemente após “stress” agudo (infecção, acidente, cirurgia).

Sintomas principais:

- *Poliúria* (efeito osmótico da hiperglicémia)
- *Polidipsia* (sede aumentada) – efeito da poliúria e hiperglicémia – desidratação
- *Polifagia* – predomínio de metabolismo catabólico
- *Emagrecimento* – idem
- *Fadiga* – idem
- Principal complicação aguda: *Cetoacidose* (por diminuição da insulina e aumento da glicagina). A cetoacidose pode ser a manifestação inaugural da diabetes.
- *Dependência* da terapêutica com insulina exógena para sobrevivência (excepto durante o período de “lua de mel”).

2. Diabetes tipo II (não-insulino-dependente)

- Surge habitualmente após os 40 anos.
- Doentes obesos em 70 a 90% dos casos.
- Está mantida a capacidade de secreção endógena de insulina, havendo apenas défice relativo e resistência à sua utilização periférica (mecanismos fisiopatológicos não completamente esclarecidos)
- Muitas vezes *assintomáticos*, sendo o diagnóstico feito por análises de rotina ou efectuadas por motivo não relacionado com a diabetes.
- Sintomas geralmente *arrastados* (semanas/meses): os mais frequentes – poliúria, polidipsia, polifagia mas igualmente – fadiga, tonturas



Quadro I – Comparação das características principais dos dois tipos de diabetes mellitus

	Diabetes insulino-dependente	Diabetes não-insulino-dependente
Prevalência	0,2 – 0,3%	2 -4 %
Idade	< 40 anos	> 40 anos
Tipo constitucional	Normal a emagrecido	Obeso (80%)
Insulina plasmática	Diminuída ou zero	Normal ou aumentada
Glicagina plasmática	Aumentada (suprimível com insulina)	Aumentada (não suprimível com insulina)
Complicações agudas	Cetoacidose	Coma hiperosmolar
Terapêutica com insulina	Sempre necessária	Geralmente não necessária
Sulfonilureias	Resistente	Resposta

Raramente pode manifestar-se pelas complicações tardias (diminuição da visão, insuficiência renal, neuropatia ou angiopatia).

- Principal *complicação aguda*: coma hiperosmolar (não cetótico), com *desidratação*.
- Raramente dependem da terapêutica com insulina exógena.

Alterações laboratoriais

- *Hiperglicemia*
- *Glicosúria* (glicose na urina)
- *Cetonúria* (corpos cetônicos na urina)
- *Hiperosmolaridade plasmática* – Hemodiluição posterior (por chamada de água em relação com o aumento da osmolaridade no sangue circulante, e que se traduz frequentemente por diminuição da concentração de sódio no plasma – Hiponatremia).
- *Hemoglobina glicosada (Hb A1c)* – Traduz o grau de hiperglicemia persistente nas semanas precedentes à determinação, não sendo afectada por alterações recentes (agudas) da glicemia. Permite ter uma ideia dos valores médios de glicemia dos doentes nos dois meses anteriores e, consequentemente, da eficácia ou necessidade de terapêutica.

DIABETES, COMPLICAÇÕES AGUDAS

Carlos Santos Moreira

A diabetes mellitus caracteriza-se por hiperglicemia devido a deficiência de secreção de insulina (diabetes mellitus insulino dependente, tipo I) ou redução do seu efeito biológico (diabetes não insulino dependente, tipo II). O conhecimento dos diferentes mecanismos patogénicos permite adaptar a terapêutica a cada tipo de diabetes, obtendo assim um equilíbrio metabólico.

As descompensações diabéticas, constituindo verdadeiras emergências médicas, podem ser a manifestação inicial da hiperglicemia ou aparecer na evolução da doença já conhecida, umas vezes por negligência terapêutica ou desajustes alimentares, outras por doenças intercorrentes (enfartes, infecções) que provocam carências inesperadas de insulina, ao interferir no metabolismo geral do organismo.

Situações de Emergência	
I	Hipoglicemia
II	Hiperglicemia
	a – Cetoacidose
	b – Hiperosmolar
III	Acidose láctica

O tipo de diabetes, a etiologia da descompensação, doenças concomitantes (insuficiência hepática ou renal) e o tempo que decorre entre o início do desequilíbrio e a observação do doente,

são os factores determinantes das diferentes “constelações” bioquímicas detectadas.

Sai fora do âmbito desta exposição a aplicação da terapêutica nestas situações, mas importa realçar que a compreensão da evolução das alterações bioquímicas é essencial à adequada instituição de medidas que podem reverter o quadro. A intervenção tardia pode levar a alterações irreversíveis e à morte, pela interferência de mecanismos fisiopatológicos de “compensação”, perpetuando a hipoglicemia e impedindo a eficácia terapêutica (elevação de corticoesteróides, hormona de crescimento e lipólise). Por outro lado, terapêuticas intempestivas podem ser deletérias, com desequilíbrios hidroelectrolíticos secundários, por vezes mais importantes que os iniciais.

I. Hipoglicemia

Os episódios de hipoglicemia são relativamente frequentes na população diabética (1 em cada 3 diabéticos tem pelo menos um episódio durante a vida e 3% dos diabéticos têm episódios de repetição), decorrendo com uma gravidade superior aos episódios de hiperglicemia.

No diabético não insulino dependente, a ingestão de álcool (a que pode associar-se além da hipoglicemia, quadro de acidose láctica), a insuficiência hepática ou renal crónica, e a ingestão de fármacos, podem desencadear o quadro clínico.

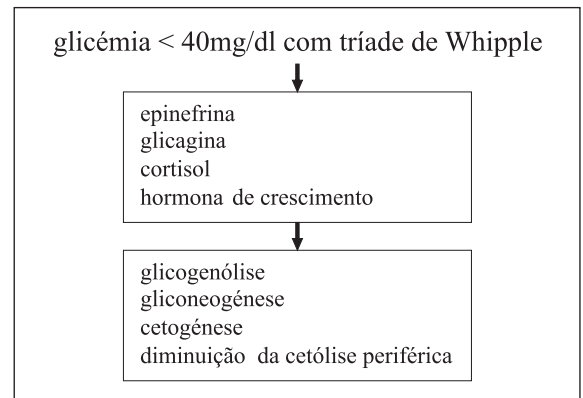
O principal órgão-alvo é o sistema nervoso central, pois ao contrário da maioria dos órgãos que podem utilizar no seu metabolismo energético ácidos gordos livres, a célula nervosa apenas utiliza glicose ou corpos cetónicos. Estes últimos só existem em quantidades apreciáveis em determinadas situações, não podendo por isso ser normalmente utilizados em situações de resposta aguda.

Os sintomas desencadeados pela hipoglicemia podem dividir-se em dois grupos:

- a – Os relacionados com o aumento de secreção de adrenalina – sudação, tremor,

taquicardia, ansiedade – que podem não existir no caso de polineuropatia grave.

- b – Os devidos a disfunção do sistema nervoso central – cefaleias, alterações de consciência, confusão, coma).



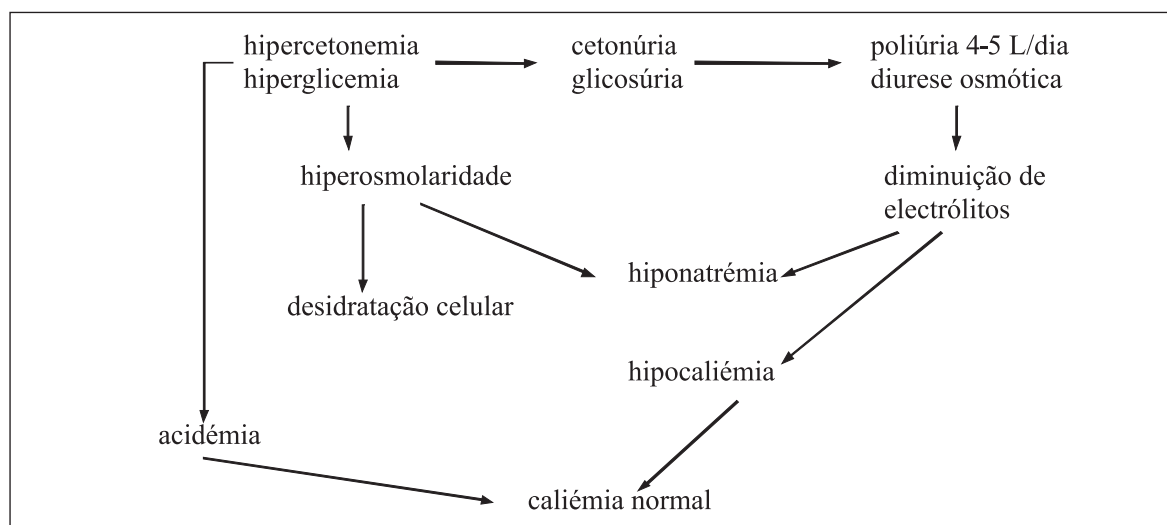
IIa – Hiperglicémia com Cetoacidose

Normalmente é devida à diminuição da concentração de insulina, acompanhada secundariamente por um aumento de concentração de glicagina.

O aumento desta última hormona, vai implicar uma activação da gliconeogénese, secundária à estimulação da concentração intracelular de frutose-2,6-bisfosfato, com diminuição da fosfofrutocinase. Este quadro cursa com hiperglicémia que, devido a ultrapassar o limite de reabsorção renal de glicose, vai levar à existência de diurese osmótica, com a consequente desidratação extra e intracelular, o que agravará o défice de insulina por diminuição da sua produção.

A glicagina irá, a nível do tecido adiposo, induzir a formação de ácidos gordos livres (ao activar a hidrólise dos triacilglicéris); a nível do hepatócito a glicagina induz indirectamente o aumento da captação dos ácidos gordos pela estimulação do sistema carnitina (responsável pelo transporte de ácidos gordos para o interior da matriz mitocondrial).

A estimulação do sistema de transporte de ácidos gordos livres pela carnitina decorre da actuação conjunta de dois mecanismos:



- Diminuição da produção de malonil-CoA e aumento da concentração intracelular do transportador, a carnitina;
- Aumento de captação de ácidos gordos livres pelo hepatócito.

Decorre uma produção crescente de corpos cetónicos, contribuindo assim para a elevação da concentração destes compostos para valores críticos a nível sérico. Acompanhando este aumento, e ao contrário do que seria de esperar, existe uma diminuição da captação periférica, o que contribui para o agravamento do quadro clínico de cetoacidose.

A mortalidade desta síndrome é relativamente elevada (superior a 10%), sendo principalmente devida às complicações decorrentes, nomeadamente, edema cerebral, enfarte agudo do miocárdio, síndrome de dificuldade respiratória do adulto e trombose vascular.

Iib – Hiperglicémia Hiperosmolar

Esta complicação está normalmente associada a diabetes não insulino dependente. O quadro clínico cursa com uma desidratação muito marcada e as populações mais atingidas são os doentes idosos, acamados, com dificuldade na

ingestão de líquidos (com sequelas de acidentes vasculares cerebrais, etc.), podendo igualmente estar associada à ingestão de drogas (fenitoína, esteróides ou agentes imunossupressores).

Desconhece-se o mecanismo pelo qual não há produção de corpos cetónicos, mas uma das hipóteses é que a baixa concentração de ácidos gordos livres limita a formação de corpos cetónicos, sendo este facto acompanhado por uma insulinémia mais elevada, o que previne a activação completa do sistema da carnitina hepática. Uma outra hipótese é a existência de resistência à glicagina, com manutenção de uma concentração elevada de malonil-CoA.

Este tipo de situação clínica é muito grave, estando associada uma mortalidade superior a 50%.

III – Acidose Láctica

Presume-se que a deficiência de insulina, com inibição da oxidação do piruvato, seja o factor mais importante para o desenvolvimento da acidose láctica no diabético mal controlado; contudo o mecanismo exacto está mal esclarecido.

O quadro clínico cursa com acidose metabólica (diminuição de pH com diminuição de bicarbonatos) e um elevado hiato aniónico (superior a

15mEq/l). Este hiato verifica-se pela diminuição de concentração de bicarbonato ser acompanhada pelo aumento de aniões (lactato). Se se dosear o lactato sérico verificamos que o valor é superior a 7 mmol/L (normal < 1mmol/L), contudo raramente dispomos de capacidade laboratorial que nos permita realizar esta análise.

Bibliografia

1. REACH G – Complications métaboliques aigues du diabète. Rev Prat 1990, 40: 12-16
2. WATKINS PJ – Diabetic autonomic neuropathy. N Engl J Med 1990, 12: 1078-79
3. BOYLE PJ *et al* – Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patient with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. N Engl J Med 1988, 318: 1487-90
4. MALOUF R, BURST JCM – Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. Ann Neurol 1985, 17: 421-32

COMPLICAÇÕES TARDIAS DA DIABETES MELLITUS

Fernando Martos Gonçalves

A diabetes é uma das doenças metabólicas mais frequentes, com uma prevalência calculada entre 2 e 4% da população, constituindo um grave problema de saúde pública.

Caracteriza-se por uma série de alterações metabólicas, sendo a mais chamativa a hiperglicémia, e a sua evolução é “marcada” por uma série de complicações.

Genericamente podemos dividi-las em:

I. Vasculares

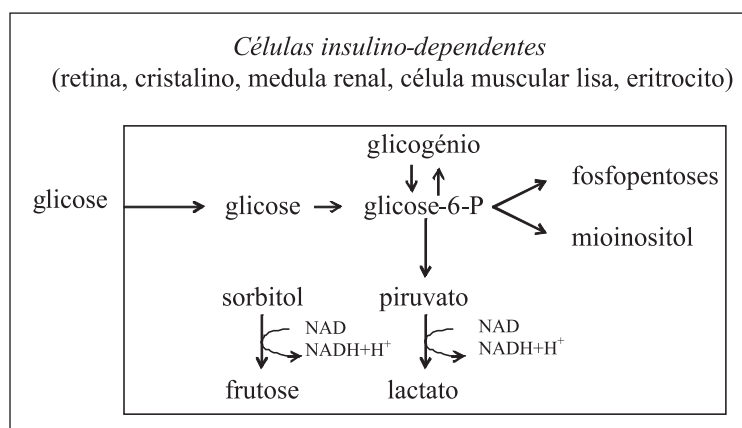
- a – microangiopatia: nefropatia e retinopatia
- b – macroangiopatia: aterosclerose

II. Não vasculares

- a – neuropatia
- b – catarata
- c – outras: dermatopatias, úlceras do pé, infecções, etc.

A sua patogenia é desconhecida e parece ser multifactorial (factores genéticos, metabólicos, imunológicos e infecciosos). Alguns doentes nunca apresentam aquelas complicações, enquanto outros, inclusive com um bom controlo de glicémia, têm-nas.

As grandes dúvidas residem em considerar estas complicações como secundárias às alterações metabólicas da diabetes (hiperglicémia, deficiência de insulina) ou como alteração metabólica primária herdada de forma independente do défice insulínico. Cada vez mais as complicações parecem estar relacionadas com a hiperglicémia. Assim, o excesso de glicose intracelular canalizaria a mesma para a via dos polióis, resultando na acumulação de sorbitol dentro das células, aumento de glicosilação não enzimática das proteínas e diminuição do mioinositol intracelular.



A acumulação de sorbitol aumenta a osmolaridade intracelular (com o consequente edema celular), leva à acumulação de lactato e à diminuição da síntese de mioinositol. A glicosilação não enzimática das proteínas altera a função e estrutura das proteínas. A diminuição do mioinositol intracelular leva a uma alteração da composição das membranas celulares e à diminuição da velocidade de condução nervosa.

Microangiopatia Diabética

Caracteriza-se pelo espessamento da membrana basal dos capilares e arteríolas e considera-se específica da diabetes. Clinicamente, manifesta-se pela retinopatia e pela nefropatia diabética.

Retinopatia Diabética

É uma das principais causas de cegueira nos países desenvolvidos. A sua presença e gravidade tem relação com a duração da diabetes e surge raramente antes da puberdade. Manifesta-se inicialmente por microaneurismas retinianos, exsudados duros e moles, edema da mácula e hemorragias da retina. Uma pequena percentagem de diabéticos evolui desta fase não-proliferativa para a fase proliferativa, com a formação de novos vasos e de tecido fibroso, o que compromete seriamente a visão. Existem várias teorias que tentam explicar a sua patogenia, estando implicada a hiperglicémia (sorbitol, hormona do crescimento, glicosilação não-enzimática...) que levam ao espessamento da membrana basal, alteração das células endoteliais e à perda de pericitos.

Não há tratamento médico conhecido eficaz para a prevenção ou retardamento da progressão da doença. No entanto, é recomendável o controlo da glicémia logo após o diagnóstico da diabetes; há estudos em curso com ácido acetilsalicílico (antipirético e analgésico, com acção antiagregante plaquetária) e inibidores da aldose redutase que

não são conclusivos. Nas fases mais avançadas utiliza-se a fotocoagulação com laser e a vitrectomia quando surgem hemorragias do vítreo.

Nefropatia Diabética

Aparece habitualmente entre 15 e 20 anos após o diagnóstico da diabetes em aproximadamente 50% dos diabéticos insulínodpendentes, sendo mais rara nos não insulino-dependentes. Na sua história natural, reconhecem-se várias fases: hiperfiltração e hipertrofia renal, nefropatia diabética incipiente (microalbuminúria), proteinúria persistente e finalmente insuficiência renal terminal com urémia. A progressão da doença renal é acelerada pela hipertensão arterial. Não há tratamento específico para a nefropatia diabética. O controlo meticoloso da glicémia pode, em alguns doentes, reverter a microalbuminúria. Deve controlar-se a hipertensão arterial e a dieta deverá ser hipoproteica. Na fase terminal unicamente podemos oferecer a hemodiálise e o transplante renal.

Neuropatia Diabética

Pode afectar qualquer parte do sistema nervoso, com a possível excepção do cérebro. Os principais quadros clínicos são a polineuropatia periférica, a mononeuropatia, a neuropatia autónoma e a neuropatia amiotrófica. As causas são múltiplas e não são iguais em todos os tipos de neuropatia. Estão descritas várias alterações bioquímicas a nível do nervo, que são comuns às alterações atrás expostas para a microangiopatia diabética.

Aterosclerose

É a maior causa de morte nos diabéticos. Não é diferente da aterosclerose dos não-diabéticos, mas surge mais precocemente e é mais extensa. Atendendo a que a hiperglicémia é um factor de

risco, deve prestar-se especial cuidado no seu controlo e tratar ou controlar os outros factores de risco presentes (hipertensão arterial, tabagismo, hiperlipidémia, obesidade).

A hiperglicémia agrava a lesão endotelial devido à hipóxia secundária, ao aumento de sorbitol e de HbA1c, e à diminuição de 2,3-BPG e de fosfatos. Actua também sobre as plaquetas, fibrinólise, colagénio e lípidos.

Catarata Diabética

Inicialmente, surgem vacúolos na região equatorial do cristalino e posteriormente a opacificação do núcleo do cristalino. A causa principal parece ser o aumento do sorbitol intracelular e também a alteração das proteínas secundária à glicosilação não -enzimática pela glicose.

Bibliografia

1. FOSTER DW – Diabetes Mellitus. *In: Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11th ed., 1988, 1778-1796
2. Diabetes Mellitus. *In: Cecil's Essentials of Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1990, 496-505
3. AZEVEDO MS – Complicações tardias da Diabetes. *Acta Med Port* 1986, 7: 1-15
4. RIZZA RA, GREENE DA – Diabetes Mellitus. *Med Clin N Amer* 1988, 72: 6

TERAPÊUTICA DA DIABETES

Luísa Sagreira

Pequeno relance histórico – Educação do Diabético

No século passado, Bouchardat (1806-1886), Professor da Universidade de Paris e “pai” da Diabetologia Clínica actual, definiu como medidas terapêuticas fundamentais da diabetes: a *dieta* e o *exercício físico*, regulados pela *autovigilância*

das glicosúrias pesquisadas diariamente, e pela evolução do *peso corporal*. Pela primeira vez são recomendadas dietas individualizadas aos doentes, prescreve-se o exercício físico e chama-se a atenção para a *educação* do diabético.

Este conceito da necessidade da educação do diabético perdeu-se, ressurgindo na clínica Joslin, em Boston, em 1922, com o advento da insulino-terapia, que o doente educado deveria saber manejar.

Foi o Dr. Ernesto Roma, que aí trabalhava na altura, que ao regressar a Portugal a pratica agora pela primeira vez na Europa, tornando-se um pioneiro na Educação do diabético e fundador da 1.^a Associação mundial de diabéticos.

Só nos anos 70 é que nos outros países da Europa a educação do diabético começa a despertar maior interesse, sendo hoje considerada por todos como uma condição básica indispensável para se atingirem os objectivos terapêuticos.

Objectivos Terapêuticos

- Dar ao diabético uma sensação de bem-estar físico e psíquico com plena recuperação do rendimento físico e intelectual.
- Corrigir o desequilíbrio metabólico.
- Normalizar o estado de nutrição.
- Evitar as complicações agudas da diabetes e da sua terapêutica (hipoglicemia, cetoacidose e coma hiperosmolar).
- Prevenir as complicações tardias da diabetes.
- Conseguir uma boa recuperação.

Abordagem Terapêutica

Faz parte da abordagem terapêutica o ensino de determinadas noções e técnicas que o doente tem que conhecer e praticar correctamente, para assim se atingirem os objectivos terapêuticos.

Nesta fase inicial da *educação do diabético* faz-se:

- psicoterapia para *aceitação da doença*, particularmente difícil em jovens, crianças e seus familiares, gerando por vezes situações de revolta, ansiedade e rejeição;
- ensino de noções gerais de *fisiopatologia* da doença e sua *terapêutica* (o que é a diabetes? o que é a insulina?);
- ensino de *técnicas de autovigilância* (glicosúria, cetonúria e glicemia);
- ensino de *dietoterapia*;
- ensino de *noções gerais de higiene* (pele, boca, genitais);
- aconselhamento da prática de *exercício físico*;
- ensino das técnicas de insulinoterapia quando indicadas.

A *terapêutica propriamente dita* assenta na conjugação de três elementos essenciais:

- dieta;
- exercício físico;
- insulina e/ou antidiabéticos orais.

A terapêutica é permanente e perpétua, sempre variável, em função de múltiplos factores que ocorrem na vida do diabético e que interferem uns com os outros e com o seu equilíbrio metabólico.

De forma esquemática pode dizer-se que a dieta e o exercício físico estão indicados em todos os tipos de diabetes, e que, além disso, os antidiabéticos orais estão indicados na diabetes do tipo II e a insulina na diabetes do tipo I (ambos de uso muito recente na clínica – a insulina desde 1922 e os antidiabéticos orais desde 1955).

Dieta

A dieta é individualizada, embora haja regras gerais de alimentação comuns a todos os diabéticos:

- abolição dos açúcares livres;
- dar preferência aos glícidos de molécula complexa, principalmente os ricos em fibras vegetais;

- diminuir o aporte de gordura animal, rica em ácidos gordos saturados, preferindo a gordura de origem vegetal ou de peixe, em que predominam os ácidos gordos mono e poli-insaturados, menos aterogénicos;
- ração proteica ligeira (0,8-1g/Kg de peso/dia);
- redução do sal
- fraccionamento da dieta.

No caso de se tratar de um diabético obeso a dieta deve ser hipocalórica para correcção da obesidade.

Antidiabéticos Orais

Subdividem-se em 2 grupos principais, com mecanismos de acção diferentes:

- *Sulfonilureias* – actuam a vários níveis:
 - Pancreático – efeito beta-citotrópico de estimulação da secreção de insulina;
 - Hepático – redução da produção de glicose a esse nível;
 - Periférico – a nível dos receptores celulares de insulina e a nível pós-receptor, potenciando aí a acção da insulina.
- *Biguanidas* – actuam por:
 - Redução da absorção intestinal de glicose;
 - Aumento da sua utilização celular;
 - Inibição da gliconeogénese hepática;
 - Estimulação da glicólise anaeróbia;
 - Redução ponderal por efeito anorexígeno;
 - Potenciação da acção da insulina a nível receptor e/ou pós-receptor celular.

Insulina

A insulina, isolada em 1921, foi uma verdadeira revolução na história da diabetologia. Até aí todos os diabéticos do tipo I estavam condenados à morte em coma diabético, pouco tempo após o diagnóstico. Na sua curta sobrevivência apenas dispunham, como medida terapêutica, de uma dieta de “fome”

até à caquexia, morrendo todos estes jovens e crianças como se num campo de concentração se encontrassem, principalmente os mais bem tratados.

O progresso foi enorme e hoje dispõe-se de *insulina “humana”*, altamente purificada, obtida por engenharia genética (programação de *E.coli* ou levedura) ou obtida a partir de insulina de porco modificada, por processos enzimáticos complexos, com troca do aminoácido B30 (a alanina por treonina), ficando assim com uma sequência exactamente igual à humana, o que a torna menos imunogénica.

Como a insulina é destruída por via oral, é obrigatório o uso da via parentérica. Após a injeção subcutânea a insulina é absorvida para a corrente sanguínea, chegando às células, onde se liga aos receptores específicos, desenvolvendo a sua actividade. A sua degradação dá-se no fígado e no rim.

O diabético educado auto-injecta-se e decide as doses de insulina que diariamente, por várias vezes (2 a 4), tem que administrar para a obtenção de um bom equilíbrio metabólico.

Há vários métodos de administração:

- Convencional – seringas “disposable”;
- “Canetas” de administração de insulina;
- Bombas de infusão contínua de insulina por via s.c.;
- Bombas de infusão de insulina implantadas;
 - programadas/não programadas
 - via peritoneal/via intravenosa
- Via alternativa – nasal (em estudo)

Tentativas de Tratamento Curativo na Diabetes do Tipo I

- Transplante
- Implantação de ilhéus de Langerhans
- Imunoterapia

Tentativas de cura altamente sedutoras pela normalização metabólica a que conduzem e pela melhoria das complicações degenerativas já exis-

tentes, são o transplante pancreático (total ou de um segmento) e a implantação de ilhéus de Langerhans (injectados, sob anestesia local, na veia umbilical, vão alojar-se no fígado e produzir insulina...).

Na prática a indicação destas medidas terapêuticas ainda é muito restrita, por graves e importantes problemas ainda não inteiramente resolvidos, um dos quais é o da imunossupressão a que obriga, e que faz com que o transplante seja exclusivamente indicado a casos altamente seleccionados, por exemplo, doentes que em virtude de um transplante renal tenham por esse motivo que fazer imunossupressão.

A imunoterapia é outra tentativa de cura que apenas tem levado a remissões temporárias, quando praticada muito precocemente (nas primeiras semanas após o diagnóstico da diabetes tipo I); esta que é uma doença autoimune que, nessa fase, apresenta altas taxas de anticorpos anticélula beta circulantes.

Abreviaturas utilizadas:

- AMPc – adenosina monofosfato cíclico
- ATP – adenosina trifosfato
- NADP – nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (oxidado)
- NADPH – nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (reduzido)

Palavras-chave

Acidose láctica, biguanidas, bomba infusora, cetoacidose, classificação, complicações agudas, complicações tardias, diabetes, diagnóstico, educação do diabético, exocitose, hiperosmolar, hipoglicemia, hormonas, imunoterapia, insulina, ligação bissulfito, macroangiopatia diabética, manifestações clínicas, mecanismo de acção da insulina, metabolismo, microangiopatia diabética, pré-proinsulina, pró-insulina, sulfonilureias, transplante pancreático.