

RESISTÊNCIA À ACÇÃO DA INSULINA

MARIA DA SILVA AZEVEDO

Instituto de Química Fisiológica. Faculdade de Medicina de Lisboa.

RESUMO

Faz-se uma revisão do mecanismo de acção da insulina que pode conduzir a uma situação em que se verifica resistência a essa acção. Foca-se o papel da insulina e glucagina na manutenção da glicémia. Desenvolve-se com maior pormenor a estrutura dos transportadores da glucose e receptor da insulina e finalmente tenta-se explicar a resistência à acção da insulina com base numa alteração que em princípio seria vantajosa para o indivíduo numa situação de alimentação tradicional, mas que se torna patológica numa sociedade tipo ocidental, com ingestão calórica exagerada.

SUMMARY

Insulin Resistance

The author analyses the insulin and glucagin effect on glycaemia regulation. The structure of glucose transporters and insulin receptors is described in some detail. Finally the author attempts to explain the insulin resistance mechanism based on a post receptor alteration that would be advantageous in traditional nutrition, but is noxious in a western type society, due to excessive caloric intake.

INTRODUÇÃO

REGULAÇÃO DA GLICÉMIA

A insulina, hormona anabólica por excelência, regula a glicémia, assim como outros processos metabólicos a nível celular.

Existe uma colaboração entre o pâncreas e o fígado para a manutenção dos níveis normais de glicémia.

O pâncreas, através de duas hormonas produzidas nos ilhéus de Langerhans regula a disponibilidade e o consumo de glucose pelos tecidos periféricos, nomeadamente pelo músculo e tecido adiposo¹⁻³ (Figura 1).

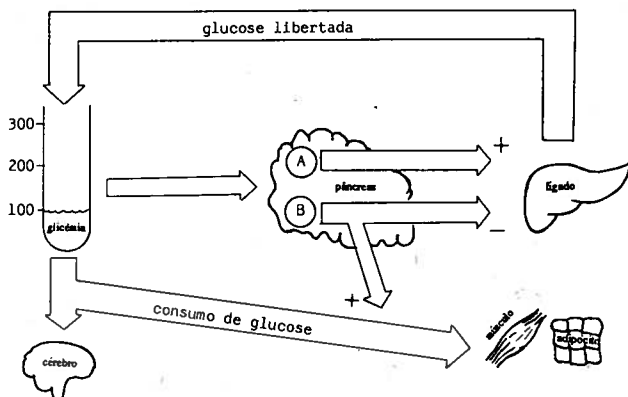


Fig. 1 – Regulação da glicémia pelo pâncreas e fígado

O maior estímulo para a libertação de insulina é a glucose, embora existam outros secretagogos¹⁻³.

Após uma refeição, o nível elevado de glucose sanguínea induz nas células B dos ilhéus libertação de insulina, ao mesmo tempo que nas células A bloqueia a libertação de glucagina. A insulina suprime a nível hepático a neoglicogénese, impedindo assim a produção de novo de glucose pelo fígado².

Durante o jejum, mesmo na situação de pós-absorção, aumenta a razão glucagina/insulina e assim no fígado activa-se a neoglicogénese, processo esse extraordinariamente dependente das concentrações de glucagina, que estão elevadas devido ao jejum^{2,3}.

Como diminui a concentração de insulina, o músculo e o adipócito consomem pouca glucose, ficando esta disponível para ser utilizada no Sistema Nervoso e noutros tecidos que utilizam unicamente a glucose como combustível energético celular¹⁻³.

Tudo isto é possível sem que a glicémia diminua a níveis não fisiológicos, mesmo no jejum prolongado.

RESISTÊNCIA À ACÇÃO DA INSULINA

Definição – Define-se a resistência à acção da insulina, como a diminuição da captação da glucose pelos tecidos insulino dependentes, principalmente músculo e tecido adiposo²⁻⁴.

Causas – As causas da resistência à acção da insulina são várias e bastante heterogêneas. Podemos englobá-las em três grandes grupos^{1,3,10}:

I – Produção de insulina anormal nas células B

- a) Molécula da insulina anormal
- b) Conversão incompleta da pró-insulina em insulina

II – Antagonistas circulantes da insulina

a) Aumento das hormonas da contra-regulação
ex: amilina, glucagina, hormona de crescimento, cortisol, catecolaminas, etc.

- b) Anti-corpos anti-insulina
- c) Anti-corpos anti-receptor da insulina

III – Defeito na célula alvo

- a) Defeito no receptor
- b) Defeito pós-receptor

São realmente muitas as causas que podem contribuir para que se instale uma situação de resistência à acção da insulina.

Quando se verificou que havia indivíduos com intolerância à glucose, ou mesmo, diabetes tipo 2, com defeitos na molécula da insulina, mais propriamente, alterações a nível do gene responsável pela síntese da insulina, pensou-se que estava descoberta a causa da diabetes tipo 2, em que não existe carência de insulina, pelo menos na fase inicial.

Também já tinha acontecido o mesmo com a descoberta de anticorpos anti-insulina ou anti-receptor da insulina. Mas os achados citados só explicam alguns casos e poucos de diabetes tipo 2.

O que não há dúvida é que muitas das situações de stress em que existe aumento de hormonas de contra-regulação são acompanhadas de hiperglicémia e resistência à acção da insulina.

Seria pois uma elevação da glicémia pelas hormonas ditas de contra-regulação como mecanismo de defesa^{2,3,4}.

Há a juntar às hormonas de contra-regulação, uma nova, a amilina^{4,7}.

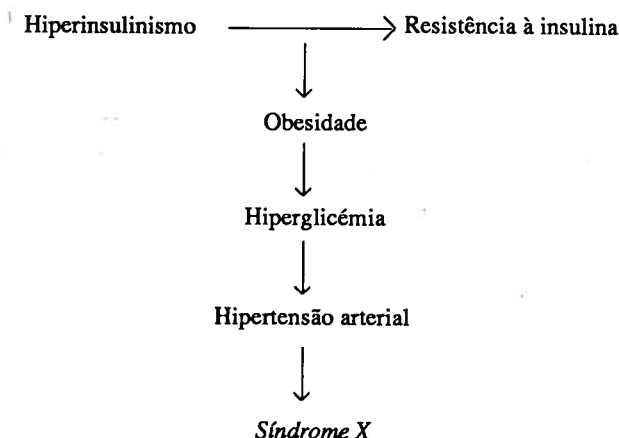
A amilina, primeiramente conhecida como *péptido relacionado com o amiloide*, é uma verdadeira hormona que é sintetizada e libertada pela mesma célula que produz e liberta insulina, a célula B do pâncreas. A amilina tem acções antagónicas às da insulina, induzindo um quadro de resistência à sua acção no músculo, mas não no adipócito^{6,41}.

Quando existe estímulo para a secreção de insulina por glucose, existe também aumento de libertação de amilina pela mesma célula, e isso poderá explicar uma certa resistência à acção da insulina. O aumento da concentração de amilina não explica o que se passa no hiperinsulinismo, em que pós-receptor existe também alteração.

HIPERINSULINISMO VERSUS RESISTÊNCIA À ACÇÃO DA INSULINA

Existe um ciclo vicioso no hiperinsulinismo, em que há resistência à acção da insulina, obesidade, hiperglicémia e em certos casos, hipertensão arterial⁸⁻¹¹.

A resistência à acção da insulina, no hiperinsulinismo tem vários componentes, sendo alguns fisiólogos, caso da internalização de receptores, diminuição de afinidade da insulina para o receptor, etc. E o que se passa com qualquer hormona, em que há diminuição do seu efeito biológico em termos moleculares quando esta aumenta em circulação.



É, pois, um mecanismo de defesa contra possíveis acções prejudiciais decorrentes do aumento da hormona.

Mas, a resistência à acção da insulina é mais complexa e mais difícil de compreender.

HIPERINSULINISMO VERSUS HIPERTENSÃO ARTERIAL

A resistência à acção da insulina é um síndrome, em que muitas vezes existe hipertensão arterial. Essa hipertensão é essencial e à custa da componente sistólica.

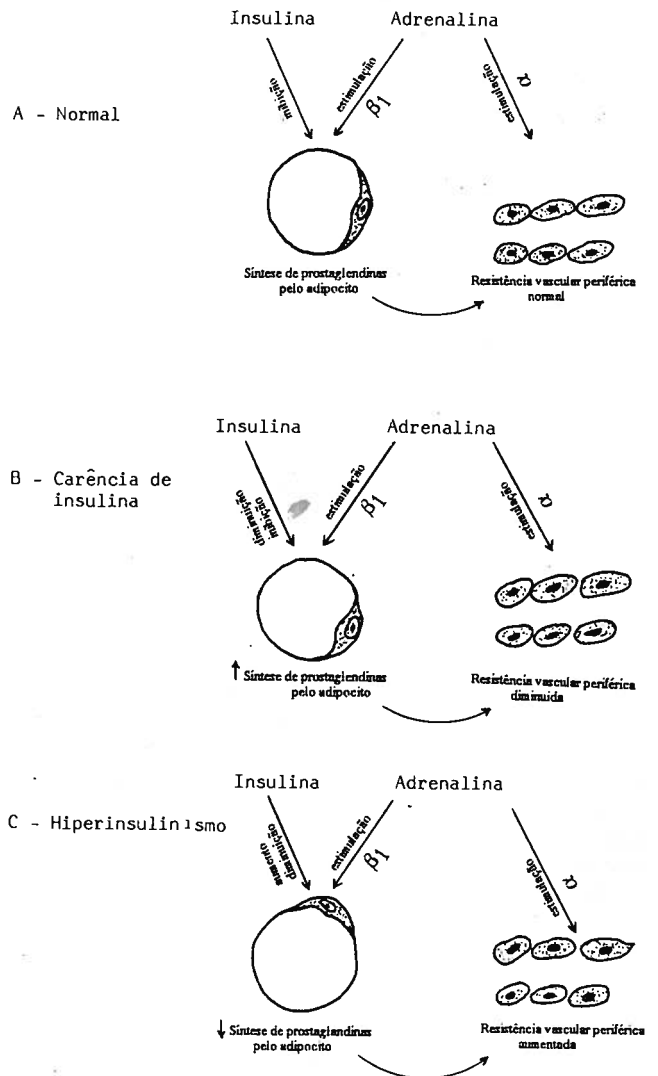
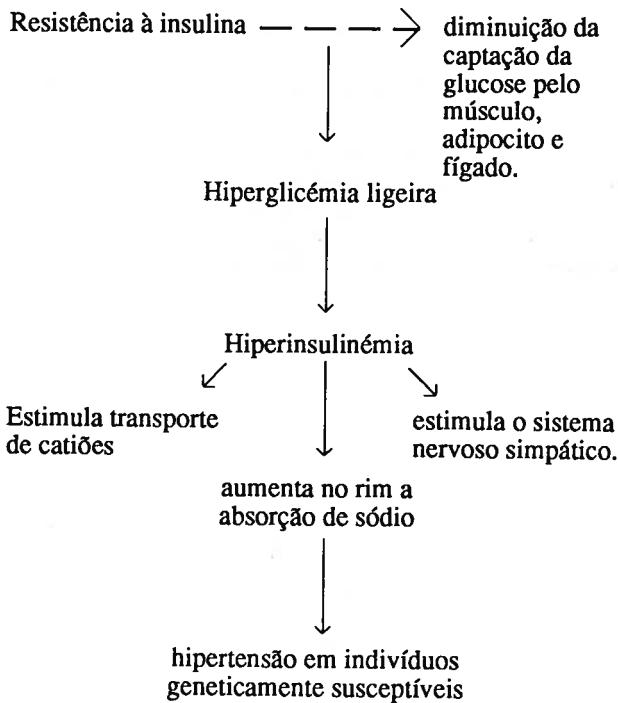
Existe um síndrome, denominado *Síndrome X* por Reaven, em que existe hiperglicémia, hipertensão arterial e hiperinsulinismo. Existe ainda obesidade e hipertriglicidémia. É um síndrome difícil de compreender, pois que só a acção da insulina em relação ao metabolismo dos hidratos de carbono é que está comprometida, enquanto outros dos efeitos, como a lipogénese está mantida, conduzindo à obesidade^{1,10,11}.

Como se desenvolve o síndrome? Haverá predisposição genética para o hiperinsulinismo? Se assim fosse, esses indivíduos tornar-se-iam obesos. Isso iria induzir, por motivos não totalmente compreendidos, resistência à acção da insulina, surgindo assim hiperglicémia. Para compensar, a célula B responde secretando mais insulina. Parece ser o que acontece.

A insulina é hipertrofiante para as células musculares lisas dos vasos sanguíneos. A proliferação dessas células pode ainda ser causa de aterogénese. A insulina aumenta a contracção cardíaca, tendo ainda um efeito em relação ao metabolismo do sódio e água. Tudo isto pode contribuir para o estabelecimento da hipertensão arterial^{11,31,40}.

Existe um grupo de autores que considera ser a diminuição da síntese de prostaciclina pelo aumento de insulina o maior responsável pela hipertensão¹² (Figura. 2).

A adrenalina regula o calibre dos capilares e arteríolas através da estimulação dos receptores alfa. A mesma hormona através dos receptores beta activa a síntese de prostaciclina e prostaglandina E no tecido adiposo. A insulina antagoniza essa acção, inibindo a síntese de prostaciclina e prostaglandina E. A consequência é que no hiperinsulinismo diminui a síntese de prostaciclina e prostaglandina E e predomina a vasoconstrição, o que origina hipertensão arterial¹².



MEDIÇÃO DA RESISTÊNCIA À ACÇÃO DA INSULINA

Uma medição única de glicémia e insulémia, mesmo depois de tempo padronizado de determinação não dá indicação de resistência, embora haja tendência para a elevação dos dois parâmetros, após uma refeição rica em glúcidos, tal não é taxativo^{1-3,13}.

Quadros clínicos da resistência à insulina^{4,10}

Antagonistas hormonais	muito comum
Obesidade	comum
Síndrome X	comum
Diabetes tipo 2	comum
Acantosis nigricans (tipo A e B)	raro
Anticorpos anti-insulina	comum
Anticorpos anti-receptor	rara
Lipodistrofia	pouco comum
Ataxia Telangiectagica	pouco comum
Leprecaunismo	muito raro
Resistência à insulina fictícia	pouco comum

O que é determinante é a técnica do *clamp glucose/insulina*^{1,3,13}.

Em voluntários e usando essa técnica, com os doentes monitorizados, tanto para as concentrações de glucose e insulina, como para funções vitais fisiológicas, administra-se insulina até que esta atinja a concentração de 100 µM/ml. Simultaneamente administra-se uma infusão de glucose para manter o valor fisiológico de glicémia (80-90 mg/dl). Mede-se a quantidade de glucose gasta para que isso aconteça^{3,10,13}.

Fig. 2 - Papel da insulina na inibição da síntese de prostaciclina e postaglandina E pelo tecido adiposo.

Num grande grupo de voluntários verifica-se que o gasto de glucose é de 100 a 200 mg/m²/m. Um indivíduo com um valor inferior a 100 mg/m²/m é considerado resistente, mas um valor menor que 150 é já considerado suspeito de resistência^{11,13,19}.

Obesidade e resistência à insulência

Randle considera que indivíduos predispostos teriam maior actividade da lipase hormono dependente, isto é, da lipase dependente do AMPc. Teriam os ácidos gordos livres (AGL) elevados, mesmo que não estivessem em jejum. A insulina embora diminuísse os AGL desses indivíduos que eram em jejum já mais elevados do que os dos indivíduos controle, não os conseguia normalizar. Seriam os AGL elevados mesmo após uma refeição, que induziriam resistência à acção da insulina (Figura 3)^{1,2,51}.

Os ácidos gordos livres são captados pelo músculo que os consome preferencialmente à glucose e assim diminui a captação e o consumo de glucose pelo músculo. Mas, o

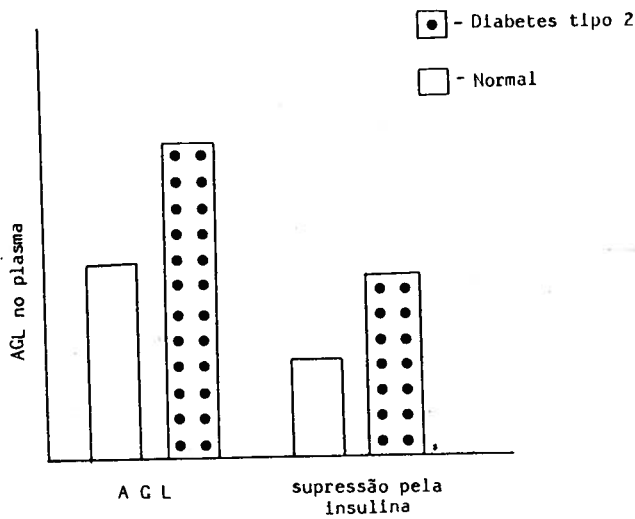


Fig. 3 - Inibição da lipólise pela insulina.

aumento dos AGL vai ocasionar aumento da sua oxidação e aumento de Acetil-CoA. Este é um activador alostérico da carboxilase pirúvica e um inibidor, também alostérico, da desidrogenase pirúvica, o que vai condicionar o desvio do piruvato para oxaloacetato e síntese de novo de glucose no fígado. Instala-se assim uma hiperglicémia pós prandial quer pela diminuição do consumo de glucose pelo músculo, quer pelo aumento de produção de glucose pelo fígado.

Após uma refeição, a maior parte da glucose é captada pelo fígado e músculo. No fígado vai dar origem ao glicogénio e aos triglicéridos^{1,2,4} (Figura 4).

Consumo de glucose no estado basal

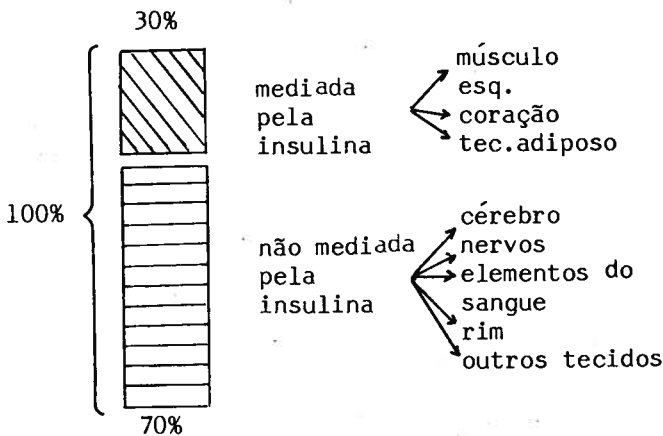


Fig. 4 - Desvio do consumo de glucose no estado basal.

No estado basal só cerca de 30% da glucose sanguínea é que é captada pelos tecidos insulino-dependentes, enquanto os outros 70% são utilizados pelos tecidos insulino-independentes. Existe, pois um desvio da glucose para os

órgãos que só se nutrem de glucose para a produção de energia^{2,13}.

Convém fazer a distinção entre intolerância à glucose e Diabetes Mellitus tipo 2^{1,4}.

Na intolerância à glucose, só existe hiperglicémia após uma refeição que contenha uma determinada concentração de hidratos de carbono. Na Diabetes existe hiperglicémia mesmo em jejum, mostrando que há um exagero da produção de glucose pelo fígado. Podemos ver o que se passa na figura 5 e figura 6.

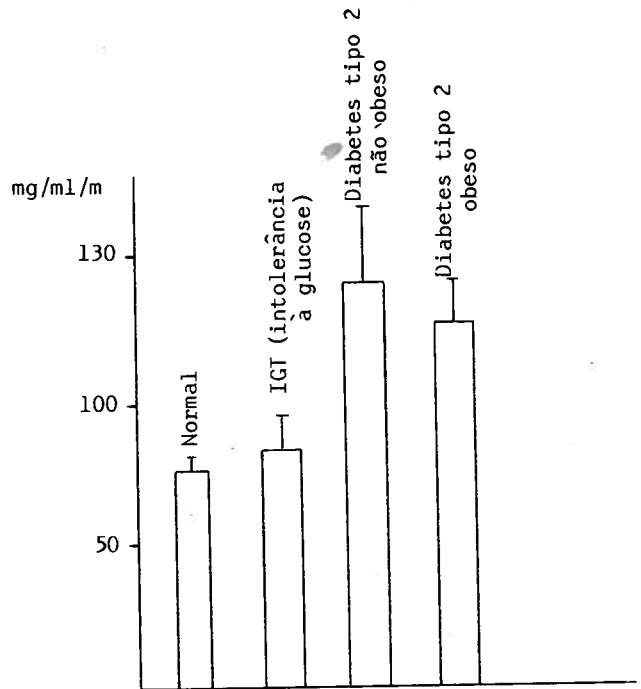


Fig. 5 - Produção de glucose pelo fígado no jejum matutino.

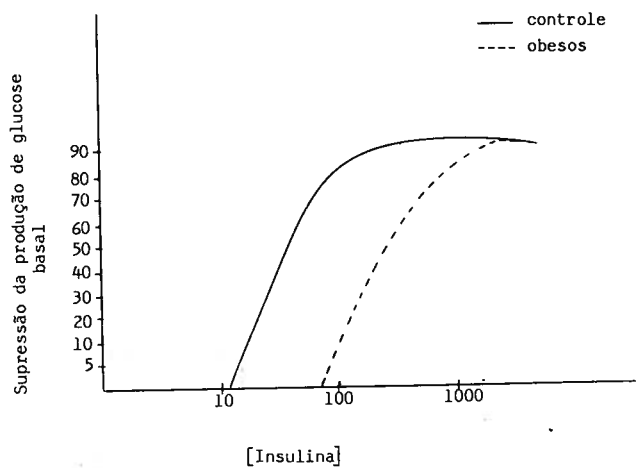


Fig. 6 - Papel da insulina na supressão da produção de glucose pelo fígado.

É possível evidenciar que o obeso tem resistência à acção da insulina e que existem duas populações de obesos, uma com maior resistência e outra com menor^{3,4}.

Temos que considerar o facto de que quando se fala em resistência está-se a pensar na diminuição do transporte de glucose nos tecidos insulino dependentes, mas a resistência à insulina pode também afectar a neoglucogénese, activando-a² (Figura 7), (Figura 8).

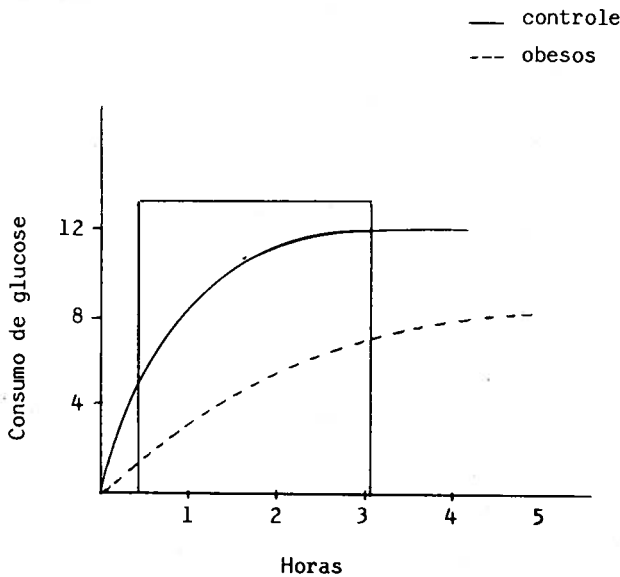


Fig. 7 - Consumo de glucose em obesos e comparação com normais

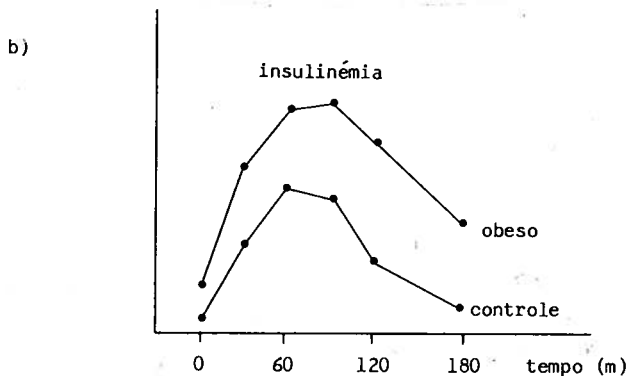
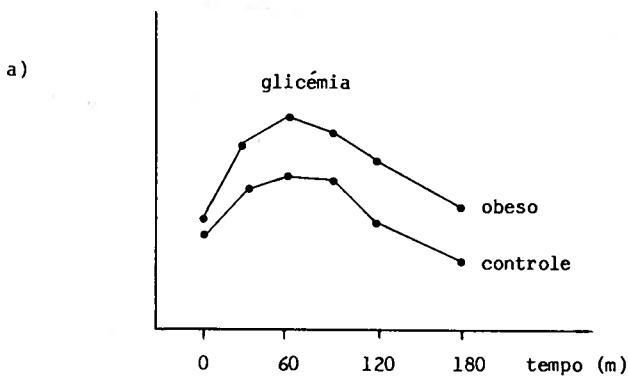


Fig. 8 - Curvas de glicémia a) e insulinémia b) após sobrecarga de glucose em obesos e controle

É visível que embora exista hiperinsulinismo (gráfico inferior) há a hiperglicémia nos obesos quando comparados com o grupo controle, após sobrecarga com glucose até 3 horas.

O problema continua a não ser resolvido pelos gráficos apresentados. O que surgirá primeiro? a hiperglicémia pós-prandial ou o hiper-insulinismo? (Figura 9)

Na figura 10 vemos que na diabetes tipo 2 a hiperglicémia é devida essencialmente à produção de glucose de novo, isto é, à activação da neoglucogénese, visto haver uma correlação directa e positiva entre os valores da glicémia em jejum e a produção de novo de glucose pelo fígado.

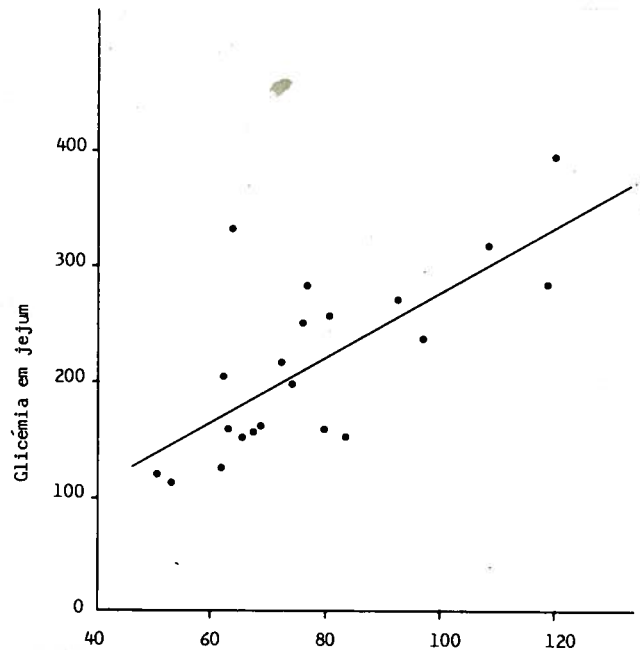


Fig. 9 - Velocidade de produção de glucose e correlação com glicémia em jejum em diabéticos tipo 2

TRANSPORTADORES DE GLUCOSE

A entrada da glucose na célula é mediada por transportadores.

Existem três tipos de transporte que permitem a entrada de glucose para as células^{14,20,42}.

a) *Difusão simples*, lento, bidireccional

A glucose penetra por mecanismo passivo a favor de gradiente por poros não selectivos, hidrofílicos.

b) *Transporte activo*, rápido e potente

A glucose entra por mecanismo activo, associado ao transporte de cations. Importante quando há necessidade da entrada da glucose contra gradiente. É o que se passa na célula da mucosa intestinal.

c) *Difusão facilitada*, rápido, mediado por proteínas

A glucose penetra por mecanismo não directamente dependente de energia. Este sistema é formado por diferentes tipos de transportadores.

Os transportadores são proteínas de membrana que permitem a internalização da glucose a favor de gradiente.

Conhecem-se 5 tipos de transportadores, genericamente classificados em GluT1, GluT 2, GluT 3, GluT 4 e GluT 5^{14,16,20}.

GluT 1 – Estão presentes nas células endoteliais. São muito abundantes nos capilares da barreira hemático-encefálica e menos abundantes nos capilares de outros órgãos. Existem também em grande número nos eritrócitos.

GluT 2 – Existem no intestino, fígado e rim (associados à exportação de glucose. Existem também na célula B do pâncreas.

GluT 3 – Existem nas células neuronais. Têm a máxima afinidade no cérebro.

GluT 4 – Estes transportadores têm uma regulação mediada pela insulina. São os mais abundantes no músculo e adipócito.

GluT 5 – Os últimos a serem descobertos. Abundantes no intestino delgado e rim.

Os GluT 4 são aqueles que têm o seu número diminuído na carência de insulina ou na resistência à acção desta hormona. No primeiro caso estaremos em presença da diabetes tipo 1 (insulino dependente) e no segundo caso, na presença da diabetes tipo 2 (insulino independente)¹⁵ (Figura 10).

Os transportadores são estruturas proteicas complexas de aproximadamente 500 amino ácidos, divididos em

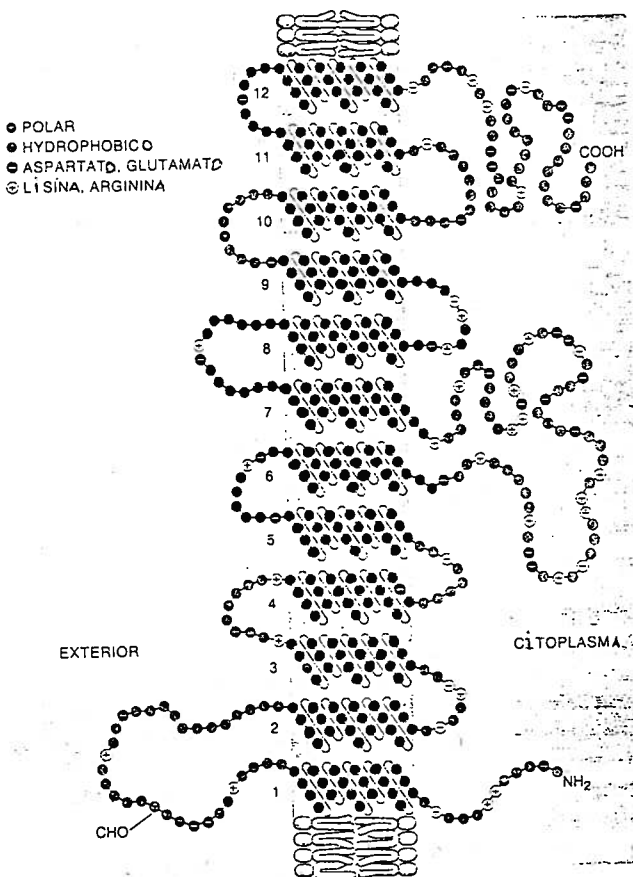


Fig. 10 – Estrutura do transportador de glucose (GluT 1).

cerca de 25 segmentos. Cada segmento mantém uma estrutura helicoidal, inserindo-se na membrana citoplasmática como se fosse um poro pentagonal, por onde penetra a glucose.

A ligação da glucose faz-se através dos grupos aldeído dos carbonos 1 e 3, a um amino-ácido hidrófilo por ligação hidrogénio (Figura 11).

O mecanismo é bastante interessante e bem concebido. A Glucose ao ligar-se induz uma mudança conformacional do transportador (figura 11), permitindo a sua internalização, pois se fecha o poro da entrada e abre-se o da saída. Quando a Glucose se liberta, o transportador volta ao estado inicial – poro aberto na face externa da membrana e fechado na face interna (Figura 12).

O mecanismo de transporte, conforme vimos é económico, pois não depende do fornecimento de ATP. A glucose penetra por mudança conformacional do transportador que é independente de energia.

Mas, quando a insulina activa o transporte de glucose, fá-lo através do recrutamento de transportadores que estavam armazenados em vesículas internas que rodeavam o núcleo. Por um sinal, após ligação da insulina ao seu receptor, activa-se a proteína quinase C, e os transportadores por um processo que gasta ATP são translocados para a periferia, fundindo-se as membranas da vesícula, onde estão inseridos com a membrana citoplasmática¹⁵ (Figura 13)

O processo de translocação tem uma etapa dependente da proteína quinase C, embora exista também uma segunda etapa não dependente deste enzima¹⁷.

A insulina, por mecanismo não conhecido induz também a translocação da Proteína Quinase C, activando-a. Mas, pode dar-se uma *down-regulation* da Proteína quinase C induzida pela insulina e glucose quando em excesso e assim inibe-se o efeito da insulina em relação à captação de glucose^{17,18}.

Esta *down-regulation* da Proteína quinase C por aumento de insulina e glicémia pode explicar, pelo menos em parte, a resistência à acção da insulina no hiperinsulinismo²¹.

RECEPTORES DA INSULINA

Os receptores da insulina existem em grande número nas células ditas insulino dependentes e isso acontece tanto na membrana citoplasmática como na membrana de organelos e até no núcleo. Mesmo as células ditas insulino independentes têm um número relativamente elevado de receptores para a insulina. Se nessas células a insulina não regula o transporte de glucose, estimula ou inibe certas vias metabólicas nas mesmas¹⁷⁻²².

Os receptores da insulina têm o seu gene localizado no cromossoma 19. O gene tem 120 Kilo bases, contidas em 22 exons. O gene induz a síntese de um pré-receptor e este é que por sua vez dá origem a uma estrutura constituída por 4 sub-unidades, iguais duas a duas^{17-22,56}.

Os receptores da insulina são uma estrutura tetramérica, constituída por duas sub-unidades α e duas β . As unidades α têm um peso molecular de 135 k daltons, estão em contacto com a membrana, mas viradas para o exterior. Têm oligossacáridos e estão ligadas por pontes persulfureto às unidades β . Estas têm um peso molecular de 95 k daltons, são menos glicosiladas e são transmembranares.

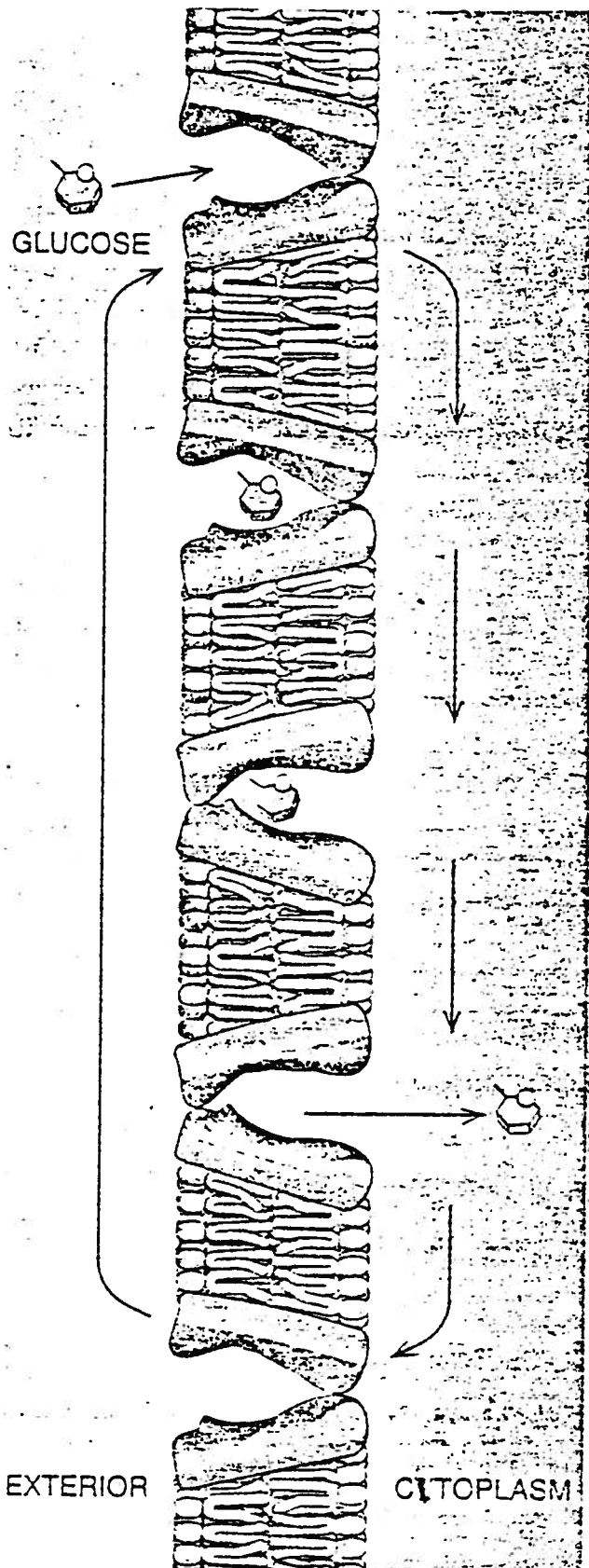


Fig. 11 - Mudança conformacional dos transportadores de glucose (Glu 1).

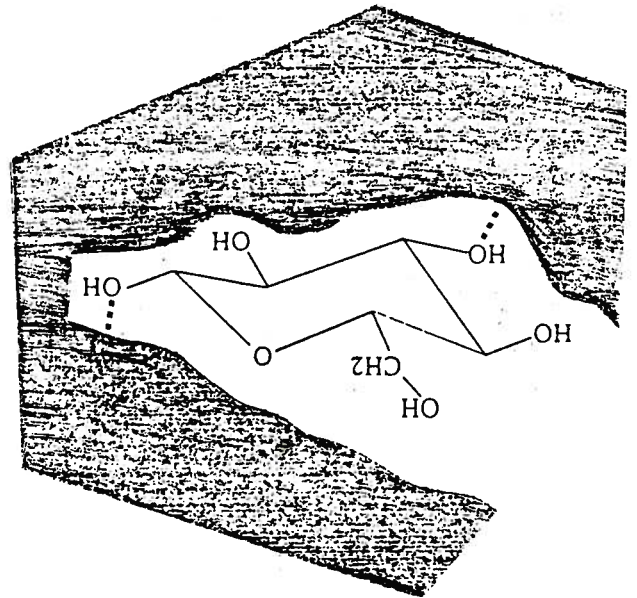


Fig. 12

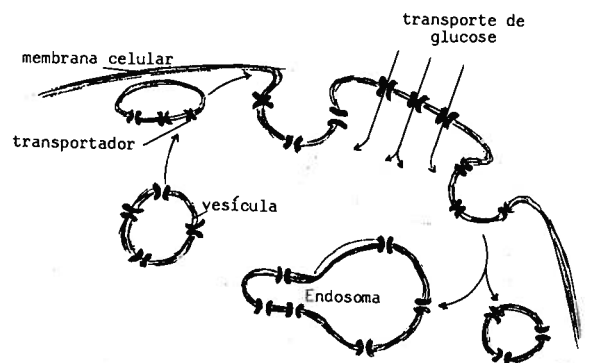


Fig. 13 - Recrutamentos de transportadores (Glu 1) pela insulina

Quando a insulina se une à unidade α , induz-se uma alteração conformacional nessa unidade que é transduzida à unidade β . Segue-se a activação da tirosina quinase do receptor da insulina, a qual é intrínseca à parte intramembranar da sub-unidade β ¹⁷.

Ácidos gordos livres, como o miristato e o palmitato estão associados ao receptor, mas não se sabe qual a sua função.

Possivelmente têm a sua acção relacionada com a activação da desidrogenase da glucose-6-P pela insulina.

A activação da função da tirosina quinase do receptor da insulina representa uma etapa essencial na transdução da mensagem transferida pela molécula da insulina para as células alvo¹⁷.

O sinal de transdução após a activação da quinase ainda não está completamente compreendido. Possivelmente há envolvimento de mecanismos de activação de outras quinases, além da da fosforilação da tirosina, da serina e mesmo da treonina. Há ainda interferência com uma proteína G, com fosfolipases e com a quinase do fosfoinositol^{17,21}.

REGULAÇÃO DA SENSIBILIDADE DO RECEPTOR DA INSULINA

São várias as situações e agentes que modificam a sensibilidade do receptor ou do seu efeito após a ligação da insulina^{1,3,17-23}.

Agente	Efeito
1 - Hiperinsulinémia	diminui
2 - Hipoinsulinémia	aumenta
3 - Catecolaminas (AMPC)	diminui
4 - Esteres de forbol	aumenta
5 - Hormonas tiroideias	papel bifásico
6 - Proteínas G	aumenta
7 - Lípidos	diminui
8 - Glicosilação	diminui
9 - Aminoaçúcares	diminui
10 - Adenosina	papel bifásico
11 - Hiperglicémia	diminui
12 - Polilisina	diminui
13 - Vanadato	aumenta
14 - Selenato	aumenta
15 - Cromato	aumenta
16 - Peróxido de hidrogénio	aumenta
17 - Glucorticóides	diminui

Os glucorticóides induzem dessensibilização à acção da insulina, possivelmente por diminuírem o número de receptores. Tem interesse referir que agentes oxidantes activam o receptor, isso possivelmente será devido à maior facilidade de formação de pontes após a ligação da insulina⁵³.

Mas, os agentes oxidantes não só potenciam a acção da insulina, como limitam essa mesma acção. É o que se passa com o peróxido de hidrogénio, o vanadato, etc.^{23-27,53}.

Existe, formado endogenamente um composto, denominado *Factor de tolerância à glucose* (FTG), constituído por crómio trivalente-GSH-ácido nicotínico. Ele potencia de forma sinérgica, o papel da insulina. Possivelmente desempenha a função de facilitar trocas sulfidrílicas entre a insulina e o seu receptor, através de troca electrónica^{37,55}.

O tocoferol (Vit E) que é um anti-oxidante inibe esse papel³⁷.

No dímero $\alpha\beta$ existem 47 grupos SH da cisteína. Existem 5 pontes S-S na estrutura tetramérica. (2 pontes entre as unidades α ; uma entre as suas unidades β e duas entre as unidades α e β . Se for reduzida a ligação $\alpha - \beta$, diminui a afinidade da insulina para o receptor (α). Se forem reduzidas as pontes entre as unidades α inibe-se totalmente a acção da insulina.

A genética dos receptores pode explicar alguns casos de diabetes tipo 2, em que há resistência à acção da insulina.

O gene do receptor da insulina, localizado no cromossoma 19 é constituído por 22 exons. Conhecem-se mutações nalguns indivíduos em que há resistência à acção da insulina¹⁷.

Existem formas polimorfas, ou melhor dois tipos de receptores, HIR-A e HIR-B, expressos em diferentes tecidos e diferentes proporções no mesmo indivíduo. OHIR-B possui um exon 11, em que não existe no outro tipo de alelo, que codifica para uma sequência peptídica de 12

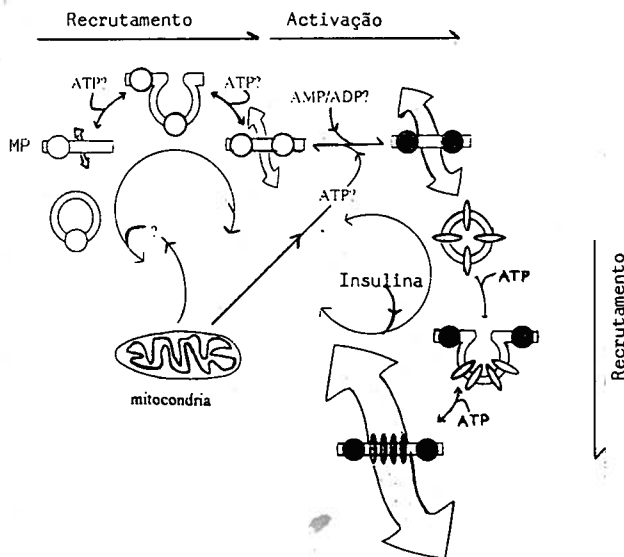


Fig. 14 - Gasto de ATP no recrutamento de transportadores (Glu 1).

amino ácidos na extremidade interna da unidade α (Figura 15).

A Insulina liga-se em zona rica em cisteína (83-103) e (208-316) da unidade α . A presença ou ausência do fragmento de 12 AA determina propriedades funcionais diferentes do receptor.

Quando a insulina se liga ao receptor determina transformações conformacionais na unidade α que se transferem à unidade β . A unidade β tem um ponto de ligação de ATP. Esta ligação induz também mudança de conformação do receptor (Figura 16).

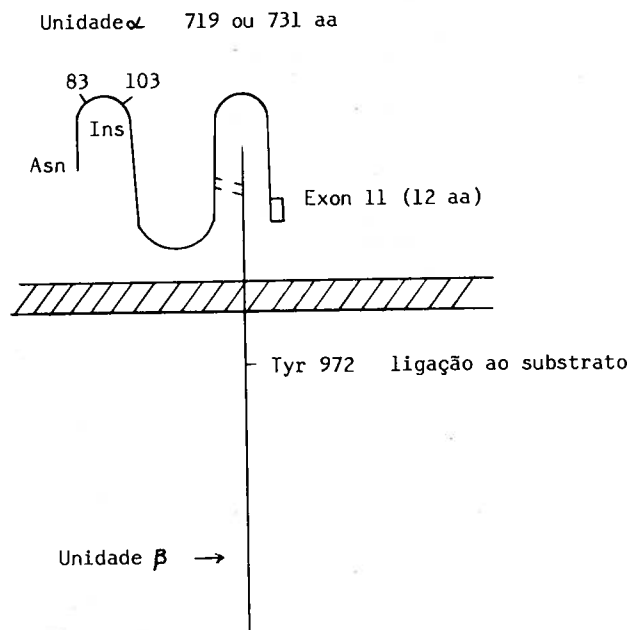


Fig. 15 - Receptor da (metade) insulina (α, β).

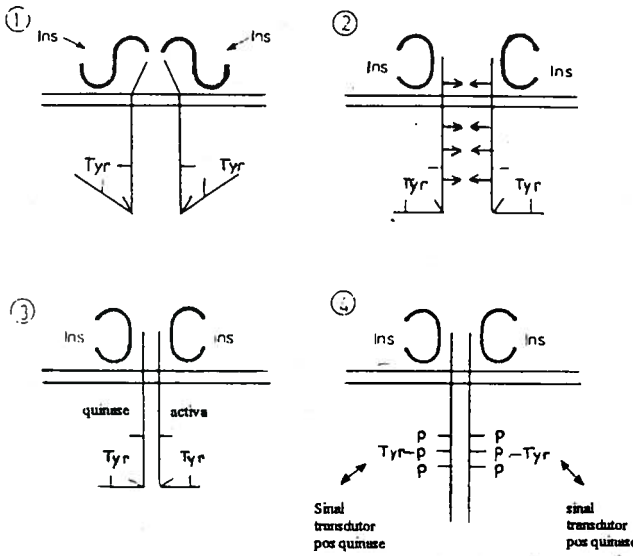


Fig. 16 – Mudança conformacional do receptor da insulina após ligação da insulina.

Há dados recentes que apontam para um polimorfismo do receptor de insulina associado com a hipertensão^{43,44}.

O hiperinsulinismo só por si não é determinante, visto que doentes com insulinoma não têm hipertensão arterial²⁸.

A hiperglicémia associada ao hiperinsulinismo é necessária para que se desenvolva resistência à insulina^{29-34,52}.

Sabe-se que o processo de glicosilação não enzimática de proteínas pode atingir tanto a molécula da insulina como o seu receptor e é natural que a ligação da insulina assim como a sua acção estejam comprometidas³³.

Tem que haver uma dessensibilização das células alvo à acção biológica da insulina e isso é a principal característica patofisiológica da diabetes tipo 2 e da resistência à insulina^{29,30}.

No mecanismo da resistência há dados objectivos e definidos, como sejam: diminuição da actividade da função da tirosina quinase do receptor; diminuição dos transportadores da glucose e também diminuição de actividade dos enzimas intracelulares do metabolismo (consumo) da glucose²⁹⁻³⁶.

É possível induzir dessensibilização do receptor e do sistema de glucose pela glucosamina. É natural que outras hexosaminas tenham o mesmo efeito²².

CONCLUSÃO

O Hiperinsulinismo está associado à hiperglicémia, obesidade e nalguns casos à hipertensão.

Mesmo considerando que podem existir factores genéticos que determinem essa associação, tal é perfeitamente explicada pelo ciclo vicioso que se cria com a ingestão calórica exagerada.

Se em indivíduos predispostos já existe determinantes a nível hipotalâmico; Hipotálamo ventro mediano e hipotálamo Lateral (HVM e HL), os centros de regulação da libertação da insulina e da ingestão de alimentos, só por si a ingestão calórica exagerada cria um ciclo vicioso →

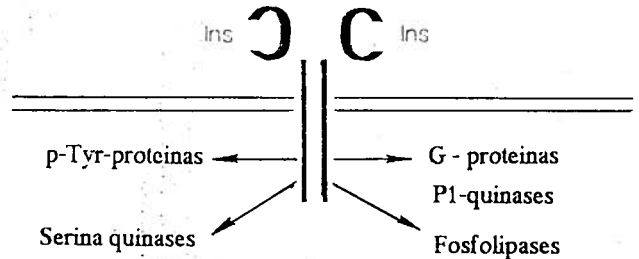


Fig. 17 – Possível papel de proteína G, quinases e fosfolipases no papel da insulina.

Hiperinsulinismo – obesidade e resistência à acção da insulina → hiperglicémia.

Tal é evidenciado quando indivíduos de zonas e tradições alimentares mais frugais emigram ou mudam de hábitos de vida em que se comportam como os indivíduos da sociedade ocidental. É o que se passa com os aborígenes da Austrália, os índios Pima, etc.

Há ainda autores que falam no *gene da poupança*. Indivíduos de zonas carenciadas rurais seleccionados ao longo dos anos porque eram mais resistentes a uma diminuição calórica e assim sobreviviam a anos de seca e fome. Possivelmente teriam uma ATPase de membrana menos activa e assim necessitariam de muito menos energia (Figura 18).

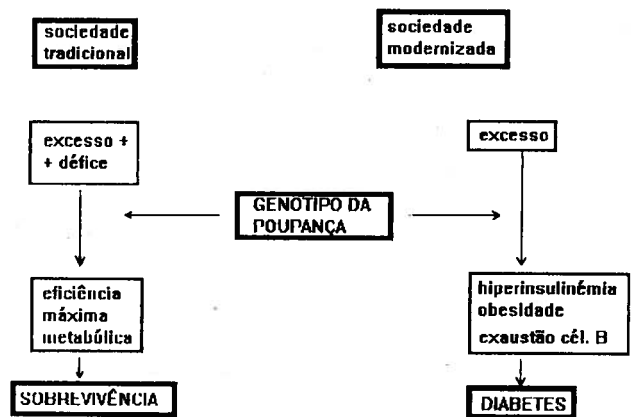


Fig. 18 – Hipótese de um gene de poupança na patogénese da diabetes tipo 2.

Esse gene a existir, seria vantajoso numa sociedade tradicional, mas prejudicial na sociedade de tipo ocidental em que há, por vezes, ingestão exagerada de hidratos de carbono, proteínas e lípidos.

A hiperglicémia é determinante na resistência à acção da insulina. Diminuindo-se a glicémia a obesos diminui-se também a resistência à insulina (Figura 19)

A administração do factor de tolerância à glucose (GTF) corrige a maior parte de casos de resistência à insulina³⁷.

Pensa-se que alguns tipos de resistência possam ser devido a défice desse factor, que é sintetizado no organismo e existe em altas concentrações na levedura de cerveja. Sabemos que a glucosamina sintetizada endogenamente

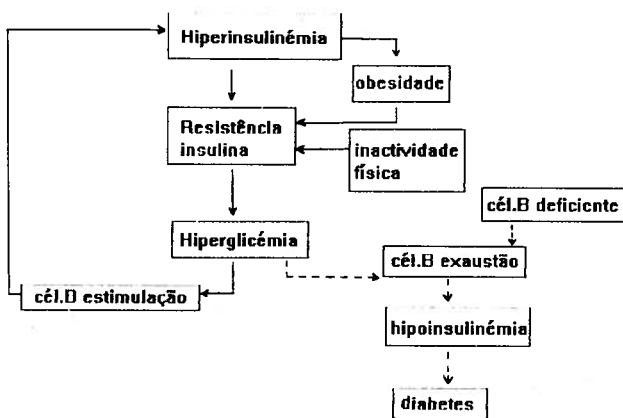


Fig. 19 – Ciclo vicioso para explicar a patogênese da diabetes tipo 2.

regula a sensibilidade à insulina e o mesmo se passa quando esta é usada em sistemas *in vitro* de incubação de células com insulina, glucose e glucosamina²².

A frutossamina que resulta da glicosilação não enzimática das proteínas é um aminoaçúcar e uma hexosamina, tal qual a glucosamina.

Poderá o excesso de frutossamina formada quando existe elevação da glicémia ter a ver também ou melhor poder também contribuir para a resistência à Insulina?

A frutossamina gera o radical superóxido, autooxidando-se³⁹. É, pois, um agente redutor. Sabemos que agentes redutores antagonizam a acção da insulina, enquanto agentes oxidantes a emitam^{25,53}.

Não restam dúvidas de que factores genéticos estão associados ao hiperinsulinismo e regulam o transporte de glucose para o músculo e adipócito^{47,49,50,54}.

Factores genéticos estão também associados ao receptor da insulina^{43,44,56}.

Hipóteses genéticas postas em relação ao metabolismo da glucose são cada vez mais evidentes, sendo o gene da glucoquinase quer a nível da célula B dos ilhéus, quer a nível do fígado o *achado* que talvez explique melhor a teoria do *gene da poupança*⁴⁸⁻⁵².

Para finalizar, diremos que o ciclo vicioso estabelecido no hiperinsulinismo poderá ainda contar com a formação de frutossamina e esta será também um factor adicional a contribuir para a resistência à acção da insulina. Isso será um aspecto que tentaremos estudar em futuros trabalhos laboratoriais.

BIBLIOGRAFIA

- SHARP P., JOHNSON D.G.: Mechanism of hyperglycaemia and disorders of intermediary metabolism. In: Pickup J., Williams G. eds. Textbook of diabetes, Blackwell Scient Publications, Oxford, 1991; 1: 303-12.
- ASHCROFT S.J.H., RANDLE P.J.: The pancreas and insulin release. In: Vallance-Owen J. ed. Diabetes - its physiological and biochemical basis, MTP-Blackburn, 1975; 31-62.
- BERGERM M., BERCHTOLD P.: Insulin transport and actions on target cells. In: Lea & Fabiger eds. Diabetes Mellitus. Twelfth edition, Philadelphia, 1985; 82-109.
- OLEFSKY J.M., MOLINA J.M.: Insulin resistance in man. In: Rifkin and Daniel Porte eds. Diabetes Mellitus (Theory and Practice) (fourth edition), Elsevier, New York, 1990; 121-133.
- ERIKSON J., NAKASATO M., MIYAZATO, SHIOMI K., MATSUKURA S., GROOPL.: Islet amyloid polypeptide plasma concentration in individuals at increased risk of developing Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 1992; 35: 291-3.
- MOLINA J.M., COOPER G.J.S., LEIGHTON B., OLEFSKY J.M.: Induction of insulin resistance in vivo by amylin and calcitonin gene-related peptide. Diabetes, 1990; 39: 260-5.
- WANG M.W., CARLO P., RINK T.J., YOUNG A.A.: Amylin is more potent effective than glucagon in raising plasma glucose concentration in fast anesthetized rats. Bioch and Bioph Res Comm, 1991; 181: 1288-93.
- DE FRONZO R.A.: Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. Diabetologia, 1992; 35: 389-97.
- MODAM M.: Hyperinsulinaemia - a potential link between impaired glucose tolerance, hypertension, obesity and internal cation imbalance in diabetes and hypertension. In: Weidmann G. ed. Diabetes and Hypertension. Spring-Verlag, Berlin, 1988; 61-69.
- SCHADEND S., BOYLE P.: Insulin resistance: its role in health and disease. I D F Bulletin, 1991; 36: 9-12.
- SMITH I.: Hypertension as an insulin-resistance disorder. I D F Bulletin, 1991; 36: 13-4.
- AXELROD L.: Insulin, prostaglandins, and the pathogenesis of hypertension. Diabetes, 1991; 40: 1223-7.
- GOTTESMAN I., MANDARTINOO I., GERICH J.: Use of glucose and glucose clearance for the evaluation of insulin action in vivo. Diabetes, 1984; 33: 184-91.
- CARRUTHERS A.: Facilitated diffusion of glucose. Physiological Reviews, 1990; 70: 3-86.
- GOULD G.W., BELL G.I.: Facultative transporters: an expanding family. TIBS, 1990; 15: 18-23.
- GOULD G.W., BRANT A.M., KAHN B.B., SHEPHERD P.R., McCOLD S.C., GIBBS E.M.: Expression of the brain type glucose transporter is restricted to brain and neuronal cells in mice. Diabetologia, 1992; 35: 304-9.
- HÄRING H.L.: The insulin receptor signalling mechanism and contribution the pathogenesis of insulin resistances. Diabetologia, 1991; 34: 843-61.
- ZOPPINI G., KAHN C.R.: Effect of phospholipases treatment on insulin receptor signal transduction. Diabetologia, 1992; 35: 109-15.
- PINGET M., GAGLIARDINO J.J.: Insulin resistance and its link with other syndromes. I D F Bulletin, 1991; 36: 6-9.
- LENHARD G.E., SLOT J.W., JAMES D.E., MUECKLER M.M.: How cells absorb glucose. Scientific American, 1992 Jan; 34-9.
- ISHIZUCA T., COOPER D.R., ARNOL T., HERNANDEZ H., PARESER.V.: Down regulation of protein kinase stimulated 2-deoxyglucose uptake in rat adipocytes by phorbol ester, glucose and insulin. Diabetes, 1991; 40: 1274-81.
- MARSHALL S., VARVEY W.T., TRAXINGER R.R.: New insights into the metabolic regulation of insulin action and insulin resistance: role of glucose and amino acids. FASEB J, 1991; 5: 3031-6.
- VAN OBERGHEN E.: The insulin receptor: its structure and function. Biochemical Pharmac, 1984; 33: 889-96.
- ERIKSSON J.M., LÖNNROTH P., SMITH U.: Vanadate increase cell surface insulin and improves insulin sensitivity in both normal and insulin-resistant rat adipocytes. Diabetologia, 1992; 35: 510-6.
- MAY J., HAEN C.: The insulin like effect of hydrogen peroxide of lipid synthesis in rat adipocytes. J Biol Chem, 1979; 254: 9017-22.

26. ESAKI O.: The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes. *The J of Biol Chem*, 1990; 265: 1124-8.
27. RODRIGUEZ-GIL J.E., GOMES-FOX A.M., FILLAT C., BOSCH F., GUINOVART J.J.: Activation by vanadate of glycolysis in hepatocytes from diabetic rats. *Diabetes*, 1991; 40: 1355-9.
28. SAWIKI P.T., HEINEMAN, SARKE A., BERGER M.: Hyperinsulinemia is not linked with blood pressure elevation in patients with insulinemia. *Diabetologia*, 1992; 35: 649-52.
29. FRONTONIS., OHMANL., HAYWOODJ.R., DEFRONZO R.A., ROSSETTI L.: In vivo insulin action in genetic models of hypertension. *Am J Physiol*, 1992; 262: E191-E196.
30. ROBERTSON R.P.: Type II diabetes, Glucose *Non-sense* and islet desensibilization. *Diabetes*, 1989; 38: 1501-5.
31. FERRARI P., WEIDMANN: Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J of Hyper*, 1990; 8: 491-500.
32. HÄRING H.U., MENHERT H.: Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle. *Diabetologia*, 1993; 36: 176-82.
33. PASCOE W.S., JENKINS A.B., KUSUNOKI M., STORLIEN L.H.: Insulin action and determinants of glycaemia in a rat model typed 2 (non insulin dependent diabetes). *Diabetologia*, 1992; 35: 208-15.
34. LISATO G., CUSIN J., TIENGO A., DEL PRATO S., JEAN RENAUD: The contribution of hyperglycaemia and hypoinsulinaemia to the insulin resistance of streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia*, 1992; 35: 310-5.
35. ERIKSON K.F., LINDGARD F.: Prevention of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercises. *Diabetologia*, 1991; 34: 891-8.
36. ROONEY D.P., NEELY R.D.G., BEATTY O., BELL N.P., SHERIDAN B., AKTINSON A.B., TRIMBLE E.R., BELL P.M.: Contribution of glucose/glucose-6-phosphate cycle activity to insulin resistance in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1993; 36: 106-12.
37. SCHWARTZ K., MERTZ W.: Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch Bioch Bioph*, 1959; 85: 292-6.
38. HALES C.N., BARKER D.J.P.: Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thirfty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 1992; 35: 595-601.
39. AZEVEDO M., FALCÃO J., RAPOSO J., MANSO C.: Superoxide radical generation by Amadori Compounds. *Free Res Comm*, 1988; 4: 331-5.
40. DRURY P.L.: Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia*, 1983; 24: 1-4.
41. WETERMARK P., JOHNSON K.H., O'BRIEN T.D., BETSHOLTZ C.: Islet amyloid polypeptide - a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia*, 1992; 35: 297-313.
42. MONTYCH G., DEVASKAR U., DEMEP D., DEVASKAR S.: Glut 1 - glucose transporter protein in adult and fetal. *Biochemical and Biophysical Res Comm*, 1991; 180: 367-73.
43. KIM H., KADOWSKI H., SAKURA M.: Decision of mutation in the insulin receptor genes in patients with insulin resistance by analysis of single-stranded conformational polymorphism. *Diabetologia*, 1992; 35: 261-71.
44. YING L.H., ZEE R.Y.L., GRIFFITHS L.R., MORRIS B.J.: Association of a RFLP for the insulin receptor gene, but not insulin, with essential hypertension. *Bioche and Bioph Res Comm*, 1991; 181: 486-92.
45. BRICHARD S.M., ONGEMBA L.N., HENQUIN J.C.: Oral vanadate decreases muscle insulin resistance in obese *fa/fa* rats. *Diabetologia*, 1992; 35: 522-7.
46. MIRALPELX M., CARBALLO E., BARTRONS R., CREPIN K., HUE L., ROUSSEAU G.G.: Oral administration of vanadate to diabetic rats restores a liver 6-phosphofructo-2-kinase content and mRNA. *Diabetologia*, 1992; 35: 243-8.
47. MUECKLER M.: Family of glucose-transporter genes - Implications for glucose homeostase and diabetes. *Diabetes*, 1990; 39: 6-11.
48. FLAKOLL P.J., WENTZEL S., RICE D.E., HILL J.O., ABUMRAD N.N.: Short term regulation of insulin-mediated glucose utilizations in four days fasted human volunteers: role of amine acid availability. *Diabetologia*, 1992; 35: 357-66.
49. GRANNER D.J., PILKIS S.: The genes of hepatic glucose metabolism. *The J of Biol Chem*, 1990; 265: 10173-6.
50. ERIKSON J., KORANYIL I., BOUREY R., SCHIALN-JÄNTI: Insulin resistance in type 2 diabetic patients and their relatives is not associated with a defect on their expression of the insulin responsive glucose transportator (Glu 4) gene in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 1992; 5: 143-7.
51. RANDLE P.J.: Glucokinase and candidate genes for type 2 (non-insulin dependent) Diabetes Mellitus, 1993; 36: 269-75.
52. KNUTSON V.P.: Cellular trafficking and processing of the insulin receptor. *FASEB J*, 1991; 5: 2130-8.
53. CZECH M.F.: Molecular basis of insulin action. *Ann Rev Bioch*, 1977; 46: 359-82.
54. MYAMOTO K., HASE K., TAKETANI Y., MINAMI H., OKA T., NAKABOU Y., HAGIHIRA H.: Diabetes and glucose transporter gene expression in rat small intestine. *Bioch and Bioph Res Comm*, 1991; 181: 1110-7.
55. ANDERSON R.A., MERTZ M.: Glucose tolerance factor. *Tibs*, 1977; 2277-80.
56. SEINO S., SEINO M., GRAEME I.B.: Human insulin-receptor gene. *Diabetes*, 1990; 39: 129-33.