

COMPLICAÇÕES CRÓNICAS DA DIABETES I PARTE

MARIA DA SILVA AZEVEDO

Centro de Metabolismo e Endocrinologia. Instituto de Química Fisiológica. Faculdade de Medicina de Lisboa. Portugal.

RESUMO

Discute-se o papel da hiperglicémia na etiopatogenia das complicações crónicas da Diabetes. A Diabetes Mellitus é caracterizada por hiperglicémia persistente e essa hiperglicémia poderá ser responsável pelas complicações crónicas que acompanham a Diabetes de longa evolução. A glucose na célula insulino-independente vai atingir concentrações equivalentes às do plasma. Activa a via dos poliois, de que resulta aumento de concentração de sorbitol. Este não difunde e é lentamente metabolizado em frutose. Há um aumento de pressão osmótica e inchaço subsequente. Mas, também a glicosilação não enzimática de proteínas, devido à hiperglicémia, vai, não só alterar a função das proteínas, como poderá, se estas tiverem uma vida média longa, alterar a sua estrutura, e inclusive, gerar produtos tóxicos. Estas alterações poderão ser responsáveis pela microangiopatia, catarata e neuropatia diabéticas.

SUMMARY

Chronic complications of diabetes — Part I

The importance of hyperglycemia in the etiology of chronic complications of diabetes is discussed. Glucose in the insulin independent cell will attain the same concentrations as in the blood plasma. It activates the polyol pathway, with increase in the concentration of sorbitol. This compound does not diffuse and is transformed slowly. The consequence is a raised osmotic pressure and subsequent cell swelling. Non enzymatic glycosylation of protein interferes with their functions. If proteins have a prolonged half life, their structure may be affected and toxic products may be formed. These alterations are responsible for the appearance of micro and macroangiopathy, cataract and neuropathy in diabetes.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus é um síndrome caracterizado por hiperglicémia persistente. As suas causas são várias, existindo uma forma dita idiopática que é a forma primária da diabetes. Esta pode ser dividida em dois tipos:

Tipo I — que é insulino dependente e surge na idade juvenil.

Tipo II — que é insulino independente e tem o seu aparecimento geralmente depois dos 40 anos.

A diabetes tipo I resulta de causas multifactoriais que estão em parte conhecidas.

Existe uma susceptibilidade genética que é dada por determinantes antigénicos. Estes são os antígenos de histocompatibilidade HLA B8, B15, DR3 e DR4, que são como que uma base que permite o estabelecimento de situações de auto-imunidade. Estamos assim, na presença do subgrupo *a*, que é uma forma rara. Mas também estes determinantes antigénicos favorecem infecções víricas, temos neste caso o subgrupo *c*, que é de igual modo uma forma rara. Se as duas situações coexistem, isto é, processo auto-imune e infecção vírica, estamos perante o subgrupo *b*, que é a forma mais comum de diabetes tipo I.

A diabetes tipo II, de longe a forma mais comum de diabetes mellitus (cerca de 80%) é provocada por causas genéticas, multifactoriais, que permanecem desconhecidas.

Este tipo de diabetes é caracterizado por obesidade e resistência à acção da insulina, na fase inicial.

As causas genéticas têm um papel importante tanto na etiopatogenia da diabetes tipo I, como do tipo II. Contudo, a carga genética é superior na diabetes tipo II, pois que se existe concordância de 50% em gémeos univitelinos para a diabetes tipo I, essa concordância aproxima-se dos 100% na diabetes tipo II.

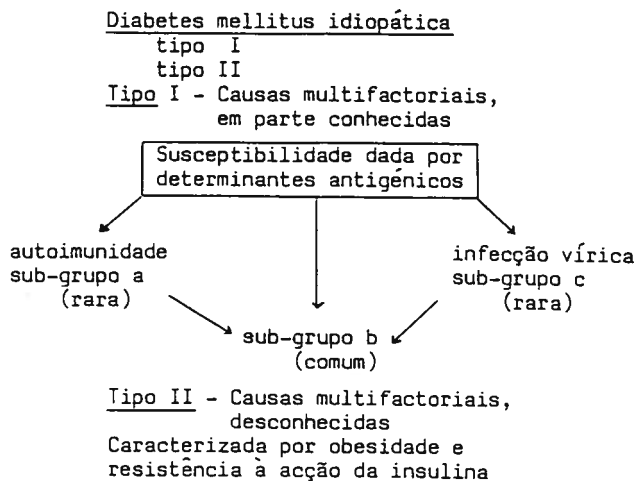


Figura 1: Classificação da diabetes mellitus idiopática.

A característica comum da diabetes mellitus é a deficiência de insulina ou do seu efeito metabólico. Isto pode ser devido a:

1. Défice de insulina plasmática por:
 - a) deficiente síntese;
 - b) deficiente libertação.
2. Falta do efeito metabólico da insulina (isto é, resistência à sua acção por:
 - a) síntese de insulinas anormais;
 - b) resposta alterada a nível do receptor;
 - c) resposta alterada post-receptor;
 - d) presença de anticorpos anti-insulina.

Recentemente, Unger propôs uma teoria segundo a qual a hiperglicémia que surgia após uma perturbação (infecção, aumento de peso, etc.), tornaria insuficiente a insulina que até aí podia perfeitamente ser suficiente para manter a normo-glicémia.

A hiperglicémia induziria resistência à acção da insulina, ao mesmo tempo que paradoxalmente aumentaria a libertação de glucagina pela célula A. Convém referir que se a glicémia atingir o valor de 11,1 nmoles/l — 200 mg/dl — não se verifica o bloqueio na libertação da glucagina. Assim, exacerba-se a hiperglicémia, que se torna prejudicial à célula B, induzindo lesão.

Segundo Unger, seria esta a causa da diabetes, tanto tipo I, como tipo II.

Para comprovar a sua hipótese, este Autor demonstra que em cerca de 70 % dos casos de diabetes tipo I, a terapêutica agressiva com insulina fez regredir a diabetes, mas esta torna-se irreversível se surgir segunda perturbação.

Quer estejamos na presença da diabetes tipo I, ou do tipo II, surgem, com o avançar do tempo, complicações graves de vários tecidos e sistemas — Complicações tardias.

A falta de insulina vai desencadear alterações bioquímicas várias. Estas alterações bioquímicas ocasionam graves modificações fisiológicas e histológicas, que irão progredir e determinar as complicações crónicas. Estas por sua vez podem agravar as alterações bioquímicas fisiológicas que lhes deram origem, criando-se um ciclo vicioso.

Existem como se sabe, células insulina sensíveis e células insensíveis à acção da insulina.

Dentro do primeiro grupo temos o adipócito e a célula muscular estriada. Nestas células a insulina activa processos a nível de membrana e também etapas metabólicas intracelulares.

A insulina activa a velocidade de transporte de glucose para o interior da célula, pois que aumenta o número de transportadores de membrana para a glucose.

As células insulino dependentes, na ausência desta hormona têm um número reduzido de transportadores na membrana.

A insulina induz uma translocação dos transportadores, para a glucose, que estavam armazenados no aparelho de Golgi para a membrana citoplásmica. É pois por este processo, que a insulina activa o transporte de glucose para o interior da célula.

Mas, a insulina, conforme dissemos, activa etapas enzimáticas várias. Activa a velocidade de fosforilação da glucose, isto é, a sua transformação em glucose-6-P, visto que induz a síntese da hexoquinase. Activa a síntese de glicogénio e a glicólise. Também a via das fosfopentoses é activada pela insulina, fornecendo NADPH para a síntese dos ácidos gordos.

A desidrogenase pirúvica que fornece acetil CoA para o ciclo de Krebs e síntese dos ácidos gordos é ainda activada pela insulina.

Da mesma forma a citrato sintetase, que permite o funcionamento do ciclo de Krebs, é activada pela insulina. Esta regula a síntese de triglicéridos porque activa a carboxilase do acetil CoA, enzima regulador da síntese dos ácidos gordos e activa ainda a esterificação desses mesmos ácidos gordos.

A fosforilação oxidativa tem etapas reguladas pela insulina. O mesmo acontece com a síntese proteica, pois esta hormona activa a velocidade de transporte de nucleósidos e aminoácidos para o interior da célula.

As polimerases dos ácidos nucleicos são também activadas pela insulina, o mesmo acontecendo com a inserção de aminoácidos na cadeia polipeptídica.

Nas células insulino independentes, como sejam: células da retina, cristalino, medula e rim, células musculares lisas

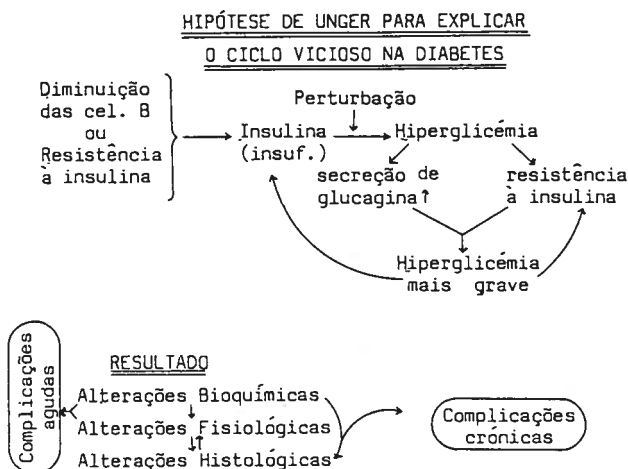


Figura 2: Hipótese de Unger para explicar o ciclo vicioso verificado na diabetes.

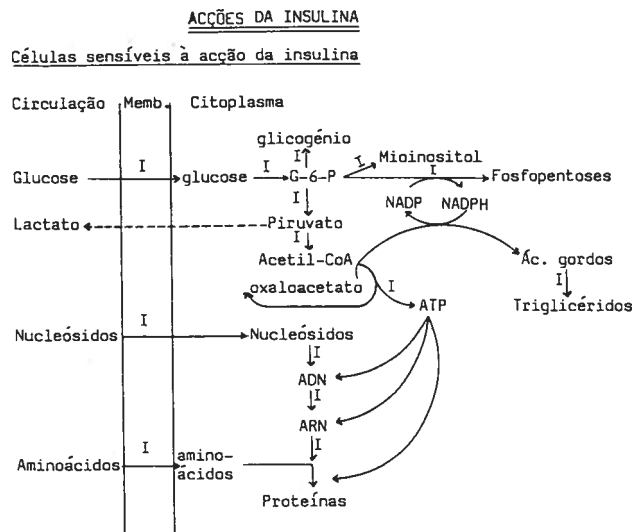


Figura 3: Acções da insulina nas células insulino sensíveis.

dos vasos, eritrocito, etc., a insulina não regula a velocidade do transporte de glucose para o interior da célula que é sempre máxima e que só depende da glicemia.

Estas células têm sempre um número elevado de transportadores na membrana e esse número não depende da acção da insulina.

Se existir normoglicémia, não há problema: a velocidade de entrada da glucose é idêntica à velocidade de metabolização; mas vejamos o que acontece se existir hiperglicémia.

A glucose penetra na célula com grande velocidade, aumenta a sua concentração intracelular o que induz activação da hexoquinase. Mas, quando a glucose-6-P atinge uma determinada concentração, inibe a hexoquinase; a glucose livre acumula-se na célula e é canalizada para a via dos polióis, única via que na célula usa glucose não fosforilada.

Esta via numa primeira etapa forma sorbitol por acção da aldose redutase que usa NADPH como dador de potencial redutor. Este nucleótido é fornecido pela via das fosfopentoses, gerando-se um ciclo de oxi-redução do coenzima II entre estas duas vias.

O sorbitol não sai da célula, pois que não atravessa a membrana citoplásmica e é lentamente metabolizado pela desidrogenase do sorbitol que usa NAD.

Este é reduzido e acumula-se na célula, forçando a desidrogenase láctica a funcionar no sentido piruvato - lactato.

Mas, a glucose livre que não foi metabolizada, poderá ainda, por uma reacção não enzimática, glicosilar proteínas.

Então, as consequências para a célula insulino independente da hiperglicémia serão as seguintes:

- a) acumulação de sorbitol, o que irá aumentar a pressão osmótica intracelular;
- b) diminuição de [NADPH] e conseqüente diminuição de glutatião reduzido [GSH], pois que para este ser mantido no seu estado reduzido há necessidade da ac-

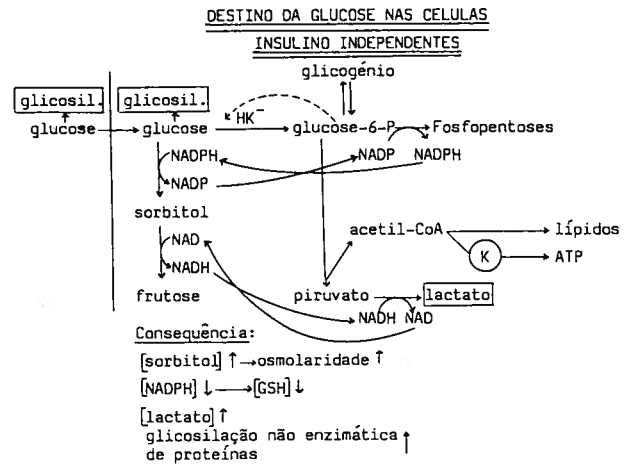


Figura 4: Destino da glucose nas células insulino independentes.

ção da redutase do glutatião que usa NADPH como dador de potencial redutor;

- c) existe aumento de lactato e, devido a esse facto, desce de pH intracelular;
- d) finalmente vai haver aumento da glicosilação não enzimática das proteínas, o que irá alterar a função da proteína, possivelmente.

Os transportadores da glucose são glicoproteínas constituídas por 2 subunidades idênticas. Estão inseridas na membrana celular formando canais, permitindo assim que uma molécula polar como a glucose atravesse uma membrana lipolítica.

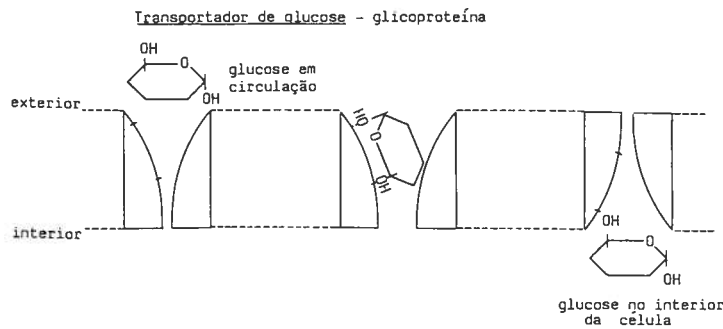


Figura 5a: Transportador da glucose.

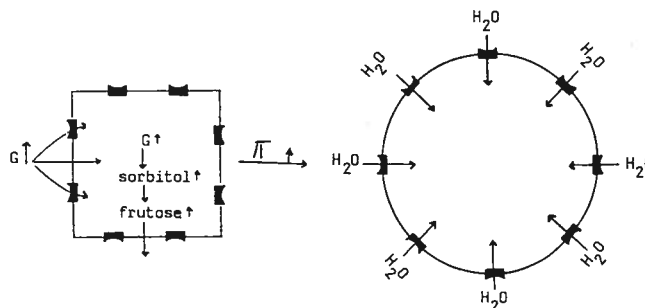


Figura 5b: Consequência da hiperglicémia na célula insulino independente.

DESTINOS DA GLUCOSE NA CELULA INSULINO INDEPENDENTE

1. fosforilação (G-6-P) → várias vias
2. formação de sorbitol
3. glicosilação de proteínas

alteração da função da proteína

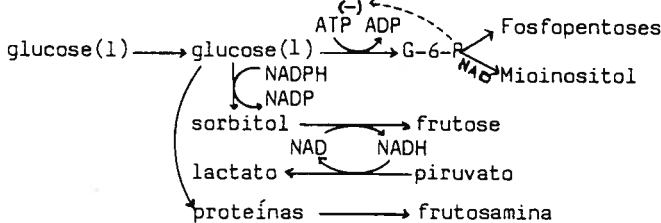
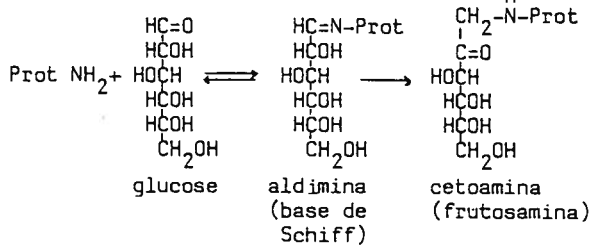


Figura 6: Destinos da glucose na célula insulino independente.

A glucose liga-se a 2 pontos da proteína por ligações de hidrogénio através dos grupos hidroxil 1 e 6. Após ligação, dá-se uma modificação da conformação da proteína, o que permite a entrada de glucose na célula.

Já dissemos que nas células insulino independentes o número de transportadores era sempre elevado. Então, se existe hiperglicémia, a glucose atinge alta concentração intracelular e vai activar a aldose reductase, de que resulta a formação de sorbitol. Este não sai da célula e é lentamente metabolizado pela desidrogenase do sorbitol, formando-se frutose que pode deixar a célula e atingir o fígado, onde é metabolizada.

A consequência vai ser um grande aumento de sorbitol intracelular, o que condiciona um grande aumento de pressão osmótica intracelular, de que resulta chamada de água e consequente inchaço celular, que determinará lesão por modificação da relação que existe entre os organelos.

São os seguintes os destinos da glucose na célula insulino independente.

1. Fosforilação da glucose, isto é, formação de glucose-6-P que segue várias vias;
2. formação de sorbitol;
3. glicosilação não enzimática das proteínas.

Vejamos como se processa esta glicosilação.

A glucose existe em equilíbrio entre a forma cíclica e a forma linear, com predomínio da forma cíclica. Mas, se existir glucose em alta concentração, como acontece na diabetes, há aumento da glucose na forma linear. Esta forma tem o grupo aldeído livre que é muito reactivo e pode sofrer um ataque nucleofílico dos grupos amina das proteínas, formando-se assim numa reacção não enzimática, reversível, um composto instável, aldimina, que é uma base de Schiff. Se as condições se mantiverem isto é, se continuar a existir hiperglicémia, forma-se numa reacção não reversível (também não enzimática), um composto relativamente estável, a frutosamina. Esta transformação é designada por rearranjo de Amadori.

CAUSAS DAS COMPLICAÇÕES CRÓNICAS DA DIABETES MELLITUS

Hipóteses

1. causas idênticas às que provocam diabetes
2. falta de insulina, por si
3. hiperglicémia

CLASSIFICAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES CRÓNICAS DA DIABETES MELLITUS

Vasculares

Microangiopatia - Retinopatia, Nefropatia, Etc.

Macroangiopatia - Aterosclerose

Não vasculares

Catarata, Neuropatia

Figura 7: Causas das complicações crónicas da diabetes mellitus.

Tem interesse referir que a etapa enzimática que conduz à síntese do mioinositol usa NAD. Ora este é também usado pela desidrogenase do sorbitol para o transformar em frutose. Assim, sempre que na célula existe aumento de sorbitol, resulta diminuição nesta da síntese do mioinositol.

CICLO VICIOSO DA ETIOPATOGENIA COMUM DIABETES E SUAS COMPLICAÇÕES

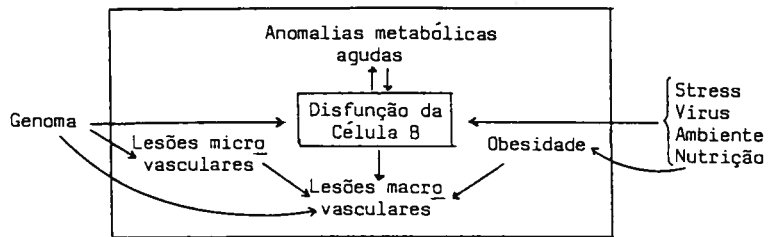


Figura 8: Etiopatogenia comum da diabetes e das suas complicações segundo Cahill.

ETIOPATOGENIA DAS COMPLICAÇÕES CRÓNICAS

Qual a causa das complicações crónicas da diabetes?

Duas teorias têm estado em confronto para explicar as complicações crónicas da diabetes.

Uma advoga a ideia de que a causa ou as causas que provocam as complicações crónicas são as mesmas que determinam o síndrome hiperglicémico. Outra põe na carência de insulina, devido à falta dos seus efeitos metabólicos a sua razão principal. E uma terceira, diz ser unicamente uma consequência da falta de insulina, isto é, a hiperglicémia, a responsável.

As complicações crónicas da diabetes são particularmente graves. Atingem um grande número de doentes diabéticos após alguns anos do estabelecimento do síndrome. Determinam morbilidade e mortalidade e podem ser divididas em complicações vasculares e não vasculares.

Dentro das vasculares { microangiopatia, macroangiopatia

A microangiopatia que é característica da diabetes, é devida ao espessamento da membrana basal de capilares e arteríolas. Existe em quase todos os órgãos, mas é particularmente grave ao nível da retina e do rim.

A macroangiopatia é a aterosclerose.

Dentro das complicações não vasculares, a mais frequente é a neuropatia, sendo também de focar a catarata.

A MICROANGIOPATIA DIABÉTICA

Várias teorias têm tentado explicar a microangiopatia diabética. São as seguintes as hipóteses:

Causas:

1. Genéticas;
2. Infecções víricas;
3. Imunológicas;
4. Metabólicas.

A teoria de que a microangiopatia seria determinada geneticamente baseia-se na maior frequência para esta patologia dos indivíduos com os determinantes antigénicos HLA, B8 e DR4.

Se características genéticas, infecções víricas e imunológicas estão associadas com a microangiopatia, então, podemos considerar que são as mesmas causas que dão origem à diabetes que condicionam microangiopatia.

A hipótese metabólica não invalida as três primeiras, contudo duas das teorias têm estado em confronto.

Uma advoga a ideia de que a causa que provoca o síndrome hiperglicémico é a mesma que dá origem às lesões que o acompanham. A outra foca a falta de insulina como razão principal dessas complicações, devido a que o déficit, dum maneira directa ou indirecta, pela hiperglicémia que provoca, vai induzir alterações metabólicas e consequentes modificações estruturais celulares, causando desorganização da morfologia normal dos vasos e nervos.

É provável que, da mesma maneira que um conjunto e diversos factores associados pode levar a um síndrome hiperglicémico, também no aparecimento das complicações crónicas da diabetes, possam ter um papel conjunto, determinados acontecimentos que conduzem à hiperglicémia, e que seja essa hiperglicémia que agrave alterações induzidas por factores genéticos e pela falta de insulina por si.

Cahill para explicar as lesões propõe um ciclo vicioso que não é diferente do que já referimos de Unger para explicar a etiopatogenia da diabetes:

Várias alterações são explicadas por anomalias metabólicas, resultantes da deficiência de insulina.

1. Hiperglicémia (como já dessemos).
2. Papel exagerado de outras hormonas.
 - a) Hormona de crescimento.

Esta hormona eleva-se na falta de insulina. Contudo existe diminuição de somatomedina C (pois a sua síntese necessita da acção conjunta da insulina e hormona de crescimento). Assim, não se verifica o controle sobre a hormona de crescimento, em virtude de não se dar o bloqueio da libertação da somatostatina pela somatomedina C.

- c) Catecolaminas.

Não se sabe bem a razão, mas tanto na diabetes de tipo I, como de tipo II, não só existe elevação da concentração de catecolaminas, como há ainda uma hipersensibilidade de determinados órgãos aos seus efeitos a nível dos receptores α .

- c) Glucagina

O aumento desta hormona é explicado pelo não bloqueio da sua libertação pela insulina e pela hiperglicémia.

Normalmente a hiperglicémia moderada bloqueia a libertação da glucagina, mas se esta exceder um determinado valor, não se verifica esse controle.

NEFROPATIA DIABÉTICA

Existe em cerca de 30 a 40% dos doentes após alguns anos de diagnóstico

Fases da lesão glomerular

1. aumento da área da membrana basal
2. espessamento da membrana basal
3. glomeruloesclerose

Alterações precoces

1. microalbuminúria
2. hiperfiltração por:
 - a) -aumento do gradiente de pressão transglomerular
 - b) -aumento da área superficial de filtração
 - c) -alteração das características de permeabilidade da membrana

Figura 9: Microangiopatia diabética (resumo).

3. Alterações das propriedades biorreológicas como sejam:
 - a) aumento da viscosidade sanguínea;
 - b) aumento da agregação das plaquetas;
 - c) aumento da síntese de glicoproteínas plasmáticas;
 - d) diminuição da fibrinólise.
4. Hipóxia tecidual
 - a) viscosidade sanguínea;
 - b) diminuição da concentração de 2,3-DGP.
5. Alteração do balanço tromboxano - prostaciclina.
6. Alteração da hemodinâmica renal por aumento de velocidade de filtração e elevação da resistência arteriolar eferente (caso da nefropatia).

A microangiopatia diabética é caracterizada por espessamento da membrana basal. Esse espessamento é devido ao aumento de síntese dos seus componentes e à diminuição de actividade dos enzimas implicados na sua degradação.

A membrana basal é constituída por:

Colagénio — tipo IV e V, contendo glucose e galactose
 Proteoglicans — muito ricos em açúcares, nomeadamente N-acetilglucosamina

Heparan — sulfato

Lamina e fibronectinas (proteínas de suporte e ligação)

RETINOPATIA DIABÉTICA

Possuem-na 50% dos doentes com >20 anos de Diabetes

Fases da retinopatia

1. Edema da mácula
- 2: Neovascularização
- 3: Hemorragia
- 4: Descolamento secundário da retina

Existe:

Espessamento da membrana basal
 Alteração das células endoteliais
 Perda selectiva de pericitos
 Alteração do fluxo sanguíneo por:
 Modificação do diâmetro capilar
 Alteração do gradiente de pressão
 Aumento da viscosidade sanguínea

Hipercoagulabilidade por:

Alteração dos factores de coagulação
 Aumento da agregação das plaquetas
 Aumento da viscosidade

Figura 10: Retinopatia diabética (resumo).

A membrana basal desempenha, essencialmente, funções de sustentação e filtração selectiva. Ela constitui como que um microesqueleto dos epitélios e endotélios. A sua ruptura ao nível dos capilares, conduz imediatamente à migração de células endoteliais para o exterior, onde se multiplicam para formar um gomo, donde resulta um novo capilar. A lesão da membrana basal conduz, frequentemente, à formação de microaneurismas capilares.

Verifica-se que na diabetes existe aumento de actividade da lisil oxidase, enzima que catalisa a formação de ligações cruzadas do colagénio e elastina, estabilizando-os. Constatou-se que essa elevação não resultava da hiperglicémia, mas sim da falta de insulina.

Também as UDPG transferases, tanto para a glucose como para a galactose estão elevadas na diabetes. Mas neste caso não é a falta de insulina que induz a elevação, mas sim a hiperglicémia.

Existem substâncias que inibem o espessamento da membrana basal. Estão nesse caso os quelantes do cobre (como a penicilamina, etc.) e ainda latirínogénios, que são inibidores da lisil oxidase.

A lisil oxidase é um enzima que tem como cofactores cobre e piridoxal fosfato. Logo, substâncias que interfiram com estes cofactores inibem o espessamento da membrana basal.

Falaremos unicamente de dois casos graves consequentes à microangiopatia diabética — a retinopatia e a nefropatia.

RETINOPATIA DIABÉTICA

Cerca de 50% dos doentes diabéticos com mais de 20 anos de evolução da diabetes desenvolvem retinopatia. Esta pode ser simples ou proliferativa, abarcando esta última cerca de 20% do total.

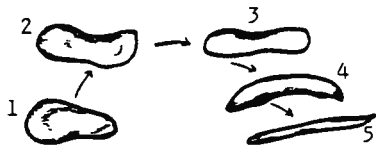
A retinopatia é caracterizada pelo espessamento da membrana basal dos vasos da retina e processa-se por fases.

- 1.º edema da mácula;
- 2.º neovascularização;
- 3.º hemorragia;
- 4.º descolamento secundário da retina (fase terminal).

1. Já que dissémos que existia espessamento da membrana basal, que é patognomónico da microangiopatia diabética.

Determinada por:

- Hematócrito
- Proteínas plasmáticas (fibrinogénio)
- Deformabilidade dos eritrócitos
- Agregação dos eritrócitos



Diminuição da deformabilidade por:

- a) -alteração da hemoglobina
- b) -alteração dos lípidos da membrana
- c) -acumulação de sorbitol
- d) -glicosilação de proteínas da membrana

Insulina aumenta deformabilidade por:

- Diminuir colesterol e aumentar fosfolípidos da membrana do eritrócito.

Figura 11: Viscosidade sanguínea.

2. Existe também alteração das células endoteliais.

Este facto parece dever-se ao aumento da síntese de sorbitol. Por duas razões: a) factor de crescimento de células endoteliais da retina. Este açúcar quando usado em culturas de células endoteliais da retina, origina crescimento em polícamadas e não em uma única camada, como acontece quando se usa uma concentração fisiológica de sorbitol. b) formação de lactato, por desvio de NADH para ser oxidado. Este NADH resulta da transformação de sorbitol em frutose.

O aumento de lactato é um indutor da formação de neovasos, de que resulta neovascularização, uma das fases da retinopatia.

3. Perda selectiva de pericitos.

Isto acontece também devido a acumulação de sorbitol. Os pericitos regulam o calibre do capilar, devido a um sistema de microtúbulos e microfilamentos que possuem. Quando são colocados num meio rico em glucose, degeneram e tornam-se semelhantes a fibroblastos. O sorbitol induz mesmo a morte celular. A perda de pericitos permite a formação de microaneurismas, uma das fases iniciais da microangiopatia.

Existem ainda alterações de fluxo por:

- modificação do diâmetro do vaso (distensibilidade diminuída), o que ocasiona alteração do gradiente de pressão;
- aumento da viscosidade;
- aumento da agregação das plaquetas.

VISCOSIDADE SANGUÍNEA

A viscosidade é determinada pela massa eritrocitária, pela concentração das proteínas plasmáticas, nomeadamente o fibrinogénio; é ainda determinada pela deformabilidade dos eritrócitos e pela agregação destes entre si.

A diminuição da deformabilidade pode ser devida a:

- a) alteração da hemoglobina: glicosilação
autoxidação
hemog. anormais, etc.
- b) alteração dos lípidos da membrana: da razão fosfolípidos/colesterol e formação de lipoperóxidos.
- c) acumulação de sorbitol. O eritrócito possui a via dos poliois. Logo concentra sorbitol, se a glucose aumentar no seu interior, como acontece na diabetes.
- d) glicosilação das proteínas da membrana. A glicosilação das proteínas da membrana, principalmente da espectrina, torna o glóbulo mais rígido e menos deformável.

A insulina tem receptores no eritrócito. Como a insulina não interfere na entrada de glucose no interior do eritrócito, pensou-se que estes receptores fossem vestigiais e resultantes da diferenciação dos eritroblastos (muito ricos em receptores). Mas verificou-se que a insulina na presença de glucose no meio de incubação dos eritrócitos regula a razão fosfolípidos/colesterol. Aumenta essa razão, o que torna o eritrócito mais deformável.

NEFROPATIA

Cursa também com espessamento da membrana basal, que como dissemos já, é a *marca* da microangiopatia diabética. Assim, no rim, o espessamento da membrana interfere com a função normal de filtração.

Cerca de 30 a 40% dos doentes diabéticos têm nefropatia após alguns anos de diagnóstico da diabetes. É a causa mais frequente da morte na diabetes tipo I, agravada como é pela hipertensão.

Verifica-se ainda que, mesmo na fase inicial da diabetes, o mesmo número de doentes (30 a 40%) têm microalbuminúria, que é reversível com o controle metabólico do doente.

Na fase inicial da diabetes existe aumento da velocidade de filtração glomerular (VFG) que é reversível após algumas semanas de tratamento intensivo com insulina.

A administração oral de glucose a diabéticos ou a indivíduos normais não cursa com elevação da VFG, contudo a infusão com glucose acarreta um ligeiro aumento da VFG, tanto em diabéticos como em normais. Parece pois que será a expansão do volume plasmático, devido à osmolaridade causada pela glucose o factor desencadeante da hiperfiltração.

Quando apenas se verifica elevação da excreção de albumina, sem que haja alteração das duas microglobulinas (secretadas pelo epitélio tubular renal), isso resultaria unicamente de um aumento de permeabilidade da membrana basal glomerular para proteínas.

O aumento da velocidade de filtração glomerular (VFG) é acompanhado de hipertrofia do rim e é devido a:

- a) aumento do gradiente de pressão transglomerular;
- b) aumento da área superficial de filtração;
- c) alterações das características de permeabilidade.

São as seguintes as fases da lesão glomerular:

- 1.º aumento da área da membrana basal;
- 2.º espessamento da membrana basal;
- 3.º glomeruloesclerose.

Mas, a hiperfunção renal inicial da diabetes não é confinada unicamente ao glomérulo.

A capacidade máxima tubular renal para a glucose acompanha o aumento da VFG.

O rim aumenta de tamanho e peso até aos 2 anos de diabetes, contudo o fluxo plasmático renal está diminuído na diabetes precoce não tratada.

Discute-se qual a causa da elevação da VFG na diabetes precoce.

Hiperglicémia? Hormona de crescimento? Glucagina ou catecolaminas?

O responsável parece ser a glomerulopressina, um conjugado com o ácido glucurónico, sintetizado no fígado.

A glicosilação das proteínas da membrana basal e possivelmente das plasmáticas tem qualquer coisa a ver com a lesão glomerular, pois que a administração a animais de laboratório de proteínas plasmáticas glicosiladas em sessões repetidas, induz lesão renal.

Viberti verificou recentemente que a restrição proteica impede a hiperfiltração renal, o aumento de tamanho do rim, assim como a albuminúria, tanto em animais de experiência como no Homem.

Experimentalmente verifica-se aumento do volume do glomérulo, logo após 4 dias de indução da diabetes, com um aumento menos marcado a partir dessa altura.

O espessamento da membrana basal só se verificará após muitos meses de diabetes.

O espessamento da membrana basal resulta do aumento de síntese de glicoproteínas e colagénio (material PAS) e da diminuição da degradação desse mesmo material.

Verifica-se que existe aumento de actividade da lisil oxidase (formação de ligações cruzadas do colagénio).

MICROANGIOPATIA DIABÉTICA

Característica comum

Espessamento da membrana basal

Várias hipóteses

1. Genéticas
2. Metabólicas
3. Infecções (víricas)
4. Imunológicas

Constituição da membrana basal

Colagenio

Proteoglicans

Heparan-sulfato

Laminina

Fibronectinas

Existe: fact. lisil oxidase

fact. UDPG transferase { glucose
galactose

Inibem espessamento

- a) Quelantes do cobre
- b) Latirínogénios (BAPN) são inibidores da lisil oxidase

Figura 12: Nefropatia diabética (resumo).

Essa actividade da lisil oxidase é mais resultante da falta de insulina do que da hiperglicémia. Também se verifica aumento de actividade das glucosil transferases do colagénio do rim, contudo, este não normaliza com a administração de insulina, mas verifica-se que em animais de experiência normaliza com o transplante de ilhéus.

Vimos já que dois enzimas responsáveis pela síntese do colagénio têm actividade elevada.

A N-acetil-glucosaminidase, enzima que degrada proteoglicans, está diminuída no rim, embora esteja elevada em circulação, nos doentes diabéticos.

A causa do aumento da permeabilidade da membrana basal é a diminuição de cargas negativas nestas. Existe diminuição de ácido siálico e de heparan sulfato que têm cargas negativas.

Esses resíduos com carga negativa funcionam na parede capilar como uma barreira à saída de macromoléculas circulantes, possuindo a mesma carga.

A albumina possui carga negativa, devido ao seu conteúdo em ácido siálico, de forma que é repelida da membrana basal e não poderá, em casos normais, atravessá-la.

Verifica-se que na diabetes de longa evolução há deposição abundante de albumina glicosilada na membrana basal renal.

São os seguintes os factores de risco para que os doentes diabéticos desenvolvam nefropatia.

1. aumento da tensão arterial;
2. tabaco (contudo, a sua correlação com a retinopatia é mais marcada);
3. mau controle metabólico.

Pedido de separatas: M. da Silva Azevedo
Centro de Metabolismo e Endocrinologia
Instituto de Química Fisiológica
Faculdade de Medicina de Lisboa
Lisboa, Portugal