

A TOXICIDADE DOS AÇÚCARES

A diabetes mellitus é um síndrome caracterizado por hiperglicémia persistente. Esta hiperglicémia tem sido responsabilizada pelas complicações crónicas que acompanham a diabetes de longa evolução.

A glucose é de todos os açúcares o combustível por excelência, não só no Homem, mas também nos animais e até em microorganismos. Após penetrar nas células é rapidamente metabolizada, nunca atingindo, em situações normais, concentrações elevadas intracelularmente. Ela é transformada em glucose-6-P, que segue várias vias, dando origem a numerosos produtos.

Contudo, se existir défice de insulina ou resistência a esta hormona, como acontece na diabetes, vai haver hiperglicémia. Haverá deficiência de glucose num determinado tipo de células (ex.: tecido adiposo e músculo) e, pelo contrário, excesso de glucose livre em células nervosas, do cristalino, glóbulo vermelho, medula renal, etc.

Qual a diferença que existe entre estes dois grupos de células?

A necessidade ou não de insulina para que a glucose penetre na célula. No primeiro caso a célula é sensível à insulina e no segundo caso, ela é insensível.

As células musculares estriadas e o adipócito têm na ausência de insulina um reduzido número de transportadores da glucose na membrana celular. A insulina activa o transporte da glucose através da membrana, precisamente por induzir uma translocação dos transportadores que estavam armazenados no aparelho de Golgi para a membrana celular.

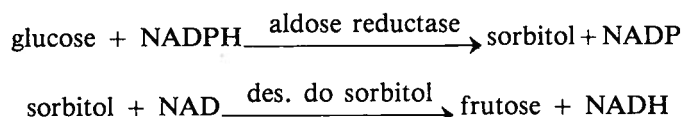
Pelo contrário, células insulino independentes, como as células do sistema nervoso, retina, cristalino, medula do rim e músculo liso têm sempre um elevado número de transportadores na membrana citoplásmica.

Assim, a glucose entra livremente e mantém-se um equilíbrio entre as concentrações de glucose plasmática e celular. Existindo hiperglicémia, pois é evidente, haverá elevadas concentrações de glucose intracelularmente. São precisamente os tecido onde não existe barreira para a entrada da glucose (por serem insulino insensíveis) os que vão apresentar lesões tardias da diabetes mellitus.

A glucose é certamente a maior responsável por estas lesões. Mas qual o mecanismo?

Activação da via dos polióis, com formação de sorbitol, ou pelo contrário, glicosilação não enzimática de proteínas?

A via dos polióis só é activa nas células insulino insensíveis. Ela usa glucose livre, isto é, não fosforilada, e é praticamente a única via no Homem onde isso acontece.



O sorbitol não é difusível e não tem transportadores, portanto não sai da célula. É lentamente metabolizado em frutose, que se acumula no interior da célula. Aumenta assim a pressão osmótica intracelular, havendo chamada de água, inchaço e subsequente lesão celular.

Pelo consumo de NADPH resultante da activação da aldose reductase, este nucleotido diminui de concentração. A reductase do glutatião que também o usa, poderá ter a sua actividade comprometida, e assim poderá haver défice de glutatião reduzido (GSH). Este é necessário para vários processos celulares, incluindo a neutralização de radicais de O_2 .

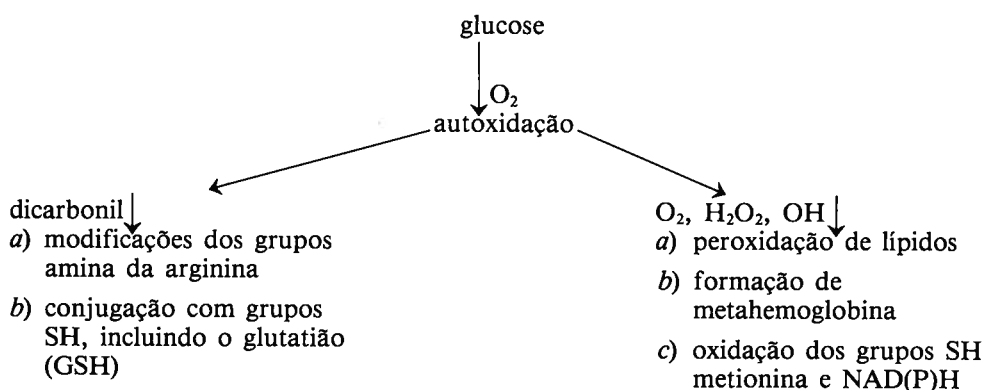
A glicosilação não enzimática de proteínas é um processo que é conhecido desde 1912, altura em que Maillard o estudou, e considerou ser este o responsável pelas sequelas tardias da diabetes.

A glicosilação inicia-se por um ataque nucleofílico do grupo amina de proteínas ao grupo aldeído da glucose, formando-se inicialmente um composto reversível (base de Schiff) e, mais tarde, um composto relativamente estável, a frutosamina. Mas esta poderá sofrer transformações. Isto acontece se a proteína que sofreu glicosilação tiver vida média ou longa. Frutosaminas adjacentes podem reagir entre si, permitindo o estabelecimento de ligações cruzadas entre as duas proteínas que as contêm.

O composto formado pelas duas frutosaminas adjacentes, (2-furoil-4(5)-2-furanil-H-imidazol (FFI) pode sofrer uma clivagem e ser libertado. O FFI é tóxico para linfocitos em cultura, podendo assim contribuir para a diminuição de imunidade que se verifica na diabetes.

Recentemente, verificou-se que os açúcares podiam autooxidar-se, dando origem a radicais de O_2 e formas activas de açúcares.

Vejamos a consequência para a célula da autooxidação da glucose.



Embora a glucose tenha uma potência muito inferior à do gliceraldeído, quer na oxidação de NADPH, quer na formação de metahemoglobina, pode, se atingir elevada concentração intracelular, dar origem a radicais de O_2 .

A autooxidação da glucose contribui ainda mais para o défice de NADPH e GSH na célula. Assim a defesa desta contra qualquer stress oxidativo de outra natureza está diminuída.

Pergunta-se então — devemos evitar a glucose?

Certamente que poderemos usufruir, quer do conteúdo energético, quer do sabor agradável desta, se tivermos a sorte de não sermos diabéticos, pois que a toxicidade da glucose só se manifesta se ela estiver em concentração elevada durante longo tempo. O indivíduo normal responde ao aumento da glicémia com libertação de insulina e a glucose é rapidamente metabolizada.