

► Alteração da sinalização de insulina na obesidade e no diabetes melito tipo 2

Diabetes melito é um grupo heterogêneo de doenças que têm em comum a hiperglicemia com as consequentes complicações vasculares. O diagnóstico de diabetes é exclusivamente laboratorial e é feito quando: (1) a glicose plasmática de jejum é maior ou igual a 126 mg/dL; ou (2) a hemoglobina glicada (A1C) é maior que 6,4%; ou (3) a glicose plasmática 2 horas após uma sobrecarga oral de glicose de 75 g (teste oral de tolerância à glicose) é maior que 200 mg/dL; ou (4) há sintomas típicos de diabetes e a glicemia aleatória é maior que 200 mg/dL. É importante ressaltar que números intermediários entre esses apresentados e os valores normais estabelecem o diagnóstico de pré-diabetes.

No passado, com o conhecimento fisiopatológico ainda incipiente, a classificação do diabetes melito era baseada na idade dos grupos acometidos ou na forma convencional de tratamento. Entretanto, hoje, o diabetes é classificado em 4 grupos: (1) diabetes melito tipo 1, (2) diabetes melito tipo 2, (3) outros tipos específicos de diabetes, e (4) diabetes gestacional.

O diabetes melito tipo 1 é consequência de um processo autoimune que destrói as células beta do pâncreas, levando a uma falência absoluta na produção de insulina. Apresenta-se com mais frequência em pré-adolescentes, mas pode se iniciar em adultos, principalmente entre 30 e 35 anos. As manifestações do diabetes, como polidipsia, poliúria, polifagia e emagrecimento, são evidentes e de instalação rápida. Caso esses indivíduos não sejam rapidamente tratados, podem evoluir para quadros de cetoacidose diabética. O tratamento inclui, em geral, várias doses de insulina ao dia, simulando um processo fisiológico de secreção desse hormônio, chamado *basal-bolus* (insulina de liberação lenta, para simular a secreção basal, associada a insulinas de ação rápida antes das refeições, para simular a secreção estimulada por essas refeições).

O diabetes gestacional é a forma da doença que aparece exclusivamente na gestação, e tem critérios diagnósticos específicos e mais estritos. A razão para se ter um critério diagnóstico mais rigoroso e um tratamento mais cuidadoso na gestação é prevenir as graves complicações para a mãe e para o feto, que podem aparecer nessa situação.

Outros tipos específicos compreendem grupos etiológicos diversos, com causas estabelecidas ou parcialmente conhecidas. As causas incluem: defeitos genéticos conhecidos que alteram a função da célula beta ou a ação da insulina; doenças do pâncreas endócrino; endocrinopatias; medicamentos ou agentes que alteram a função pancreática; e doenças ou condições nas quais a incidência de diabetes é muito elevada, mas a etiologia ainda não foi estabelecida. Os tipos específicos respondem por aproximadamente 1 a 2% dos casos da síndrome diabetes. Nas formas genéticas conhecidas, deve ser destacado o MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), que se inicia no adulto jovem, com grande associação familiar, e em geral é consequência de mutações na enzima glicoquinase ou em fatores de transcrição nas células beta.

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é a forma mais comum da doença e acomete aproximadamente 10% da população mundial. A maior parte dos pacientes apresenta sobrepeso ou obesidade, e a etiopatogenia inclui fatores genéticos provavelmente poligênicos. Entretanto, os fatores ambientais, como redução da atividade física e ingestão calórica excessiva, entre outros, são determinantes para a instalação da doença. Em termos

fisiopatológicos, o DM2 é consequência de uma associação entre resistência à insulina e alteração da secreção desse hormônio. Aparentemente, a alteração de secreção de insulina tem um componente genético determinante, mas a resistência à insulina é predominantemente secundária a fatores ambientais.

Na obesidade e no DM2, há alteração da microbiota intestinal que parece ter um papel etiopatogênico relevante na instalação da resistência à insulina nessas situações. A microbiota intestinal, na obesidade e no DM2, apresenta alterações de *phylos*, com predomínio de firmicutes em relação a bacteroidetes (inverso do magro), e uma redução importante da diversidade bacteriana. Essas alterações causam rompimento da integridade da barreira intestinal, aumentando a absorção de um lipídio de membrana das bactérias gram-negativas – o LPS (lipopolissacarídio) – e/ou desregulando a produção de metabólitos produzidos por bactérias, como os ácidos graxos de cadeia curta (acetato, butirato e propionato), que contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina (ver Figura 70.7).

Durante a instalação da obesidade, o aumento da massa de tecido adiposo ocasiona infiltração de células imunes nesse tecido, como neutrófilos e macrófagos M1 inflamatórios, contribuindo decisivamente para o processo inflamatório subclínico que havia se iniciado com a alteração da microbiota intestinal (Figura 70.8).

No plano celular e molecular na obesidade e no DM2, a resistência à insulina é secundária ao fenômeno inflamatório subclínico que desencadeia modulação molecular negativa das vias de sinalização desse hormônio (ver Figura 70.7). Em geral, esse processo é consequência da ativação de fosfatases que desfosforilam proteínas da via de sinalização da insulina ou fosforilações ou modificações pós-translacionais que reduzem a atividade dessas proteínas. No caso de alterações pós-translacionais, ressalta-se a ativação de serinas quinases, como JNK (*c-Jun-N-terminal-kinase*), IKK beta (*inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta*), PKC (*protein kinase C subunit*) beta e teta, PKR (*double-stranded RNA-dependent protein kinase*) e outras que induzem fosforilação em serina (sítio inibitório) de substratos do receptor de insulina, como IRS1 e 2. Essa fosforilação em serina reduz a capacidade do IRS-1 e 2 de interagir com o IR, bloqueando sua fosforilação em tirosina (sítio de ativação), bem como induz a degradação proteossômica do IRS-1, resultando em resistência à insulina. A ativação de serinas quinases pode ser consequência de estresse oxidativo, estresse de retículo endoplasmático, acúmulo de lipídios intracelulares, ativação de TLR4 (*toll like receptor 4*) por LPS, ativação de receptores de citocinas por IL (interleucinas)-1 beta, IL-6 e TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) (ver Figura 70.8).

Merece destaque também na modulação da sinalização de insulina o aumento de atividade de fosfatases que regulam proteínas dessa via. Na obesidade e no DM2, ocorre aumento da expressão e atividade da enzima fosfatase PTP1B (*protein tyrosine phosphatase 1B*), que desfosforila o IR e os IRS, contribuindo para a resistência à insulina. Outras fosfatases, como a PHLPP1 (*pleckstrin homology domain and leucine-rich repeat protein phosphatase*), que desfosforila a Akt, também têm atividade aumentada na obesidade (ver Figura 70.8).

Outros mecanismos de resistência à insulina incluem o aumento de expressão das proteínas iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) e SOCS (*suppressors of cytokine signaling*). A expressão da iNOS é estimulada pelo TNF- α e está elevada na obesidade. O óxido nítrico produzido pela iNOS pode induzir resistência à insulina no músculo por meio de um mecanismo

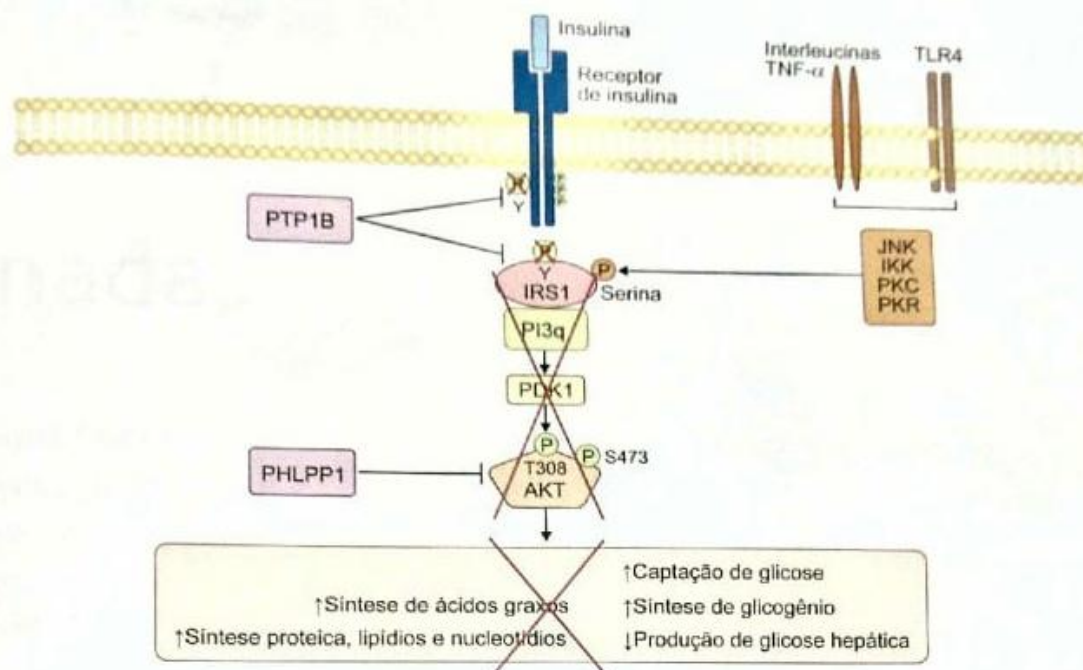


Figura 70.8 • Mecanismos moleculares que reduzem o sinal intracelular da insulina na obesidade. A inflamação subclínica que ocorre na obesidade, representada nessa figura pelas interleucinas, TNF- α (tumor necrosis factor alpha) e pela ativação do receptor da imunidade inata TLR4 (toll like receptor 4), ativa serinas quinases como JNK (c-Jun-N-terminal-kinase), IKK beta (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta), PKC (protein kinase C subunit) beta e teta, PKR (double-stranded RNA-dependent protein kinase), que fosforilam o substrato do receptor de insulina (IRS1) em serina, levando à inibição do sinal de insulina. A sinalização de insulina também pode ser comprometida pelo aumento da atividade de fosfatases no contexto da obesidade. A fosfatase PTP1B (protein tyrosine phosphatase 1B) desfosforila resíduos tirosina do IR e dos IRS, inibindo o sinal de insulina e a PHLPP1 (pleckstrin homology domain and leucine-rich repeat protein phosphatase), e desfosforila resíduos serina e treonina da Akt, desativando-a. Assim, tanto a PTP1B quanto a PHLPP1 contribuem para a resistência à insulina na obesidade.

que envolve a S-nitrosação do IR, IRS-1 e Akt, reduzindo a atividade dessas proteínas e induzindo resistência à insulina.

A expressão de várias isoformas de SOCS, especialmente da SOCS-3, aumenta na presença de TNF- α e na obesidade e pode induzir resistência à insulina provavelmente por meio do aumento da degradação do IRS-1 mediada por proteossomos.

BIBLIOGRAFIA

- BAYNES JW, DOMINICZAK MH. *Medical Biochemistry*. 3. ed. Elsevier, Edinburgh, 2009.
- BEDINGER DH, ADAMS SH. Metabolic, anabolic, and mitogenic insulin responses: a tissue-specific perspective for insulin receptor activators. *Mol Cell Endocrinol*, 415:143-56, 2015.
- CINGOLANI HE, HOUSAY AB (Eds.). *Fisiologia Humana de Houssay*. 7. ed. Artmed, Porto Alegre, 2004.
- DeFRONZO RA, FERRANNINI E, GROOP L et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 1:15019, 2015.
- HOTAMISLIGIL GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640):177-85, 2017.
- KUBOTA T, KUBOTA N, KADOWAKI T. Imbalanced insulin actions in obesity and type 2 diabetes: key mouse models of insulin signaling pathway. *Cell Metab*, 25(4):797-810, 2017.
- LACKEY DE, OLEFSKY JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol*, 12(1):15-28, 2016.
- McCUE MD, TERBLANCHE JS, BENOIT JB. Learning to starve: impacts of food limitation beyond the stress period. *J Exp Biol*, 220:4330-8, 2017.
- SAAD MJ, SANTOS A, PRADA PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology (Bethesda)*, 31(4):283-93, 2016.
- SAMUEL VT, SHULMAN GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*, 126(1):12-22, 2016.
- SAXTON RA, SABATINI DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 168(6):960-76, 2017.
- VELLOSO LA, FOLLI F, SAAD MJ. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocr Rev*, 36(3):245-71, 2015.
- ZANOTTO TM, QUARESMA PG, GUADAGNINI D et al. Blocking iNOS and endoplasmic reticulum stress synergistically improves insulin resistance in mice. *Mol Metab*, 6(2):206-18, 2016.