

# Glucotoxicidade

N. Cabanelas<sup>1</sup>, S. António<sup>2</sup>, P. Ferreira<sup>3</sup>, M. C. Esteves<sup>4</sup>

Serviço de Medicina I, Hospital de Santarém, EPE

1- Interno 1º ano do Internato Complementar de Cardiologia

2- Interna 5º ano do Internato Complementar de Medicina Interna

3- Interna do 2º ano do Internato Complementar de Medicina Interna

4- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

## Resumo

**Introdução:** A hiperglicémia está associada a numerosas alterações multissistémicas. A glicose é responsável directa por acções tóxicas que provocam e perpetuam a desregulação metabólica num ciclo de causa-consequência.

**Objectivo:** Neste artigo pretende-se efectuar uma revisão sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, actualmente conhecidos, no processo de toxicidade provocada pela glicose. São também revistas as implicações que o reconhecimento da existência de glucotoxicidade poderá ter na abordagem terapêutica clássica da hiperglicémia.

**Métodos:** Procede-se a uma revisão bibliográfica de publicações sobre a forma como o aumento da glicémia se associa à perda de função insulínica, ao hiperinsulinismo e à insulino-resistência, perspectivando as suas consequências na abordagem terapêutica.

**Resultados:** A glicose aumenta o *stress* oxidativo sobre células- $\beta$  pancreáticas, adipócitos, miócitos, hepatócitos e muitos outros tecidos, bem como altera vias metabólicas, transcrição genética e produção de citocinas.

**Conclusões:** A hiperglicémia provoca disfunção da insulino-secreção, insulino-resistência e alterações morfológicas e funcionais em inúmeros tecidos periféricos. São vários os recursos terapêuticos que podem contrariar eficazmente estes efeitos; porém existem outras formas de tratamento que podem ser prejudiciais ao contribuir para o aumento da glucotoxicidade.

## Abstract

**Introduction:** Hyperglycaemia causes countless multisystemic changes. Glucose is responsible for toxic actions that provoke the perpetuation of metabolic deregulation, creating a cause-consequence cycle.

**Aims:** In this article one intends to revise the physiopathological mechanisms involved, according to the current knowledge, in the toxic process caused by glucose. The implications that the recognition of glucotoxicity could have in the classical therapeutic approach of hyperglycaemia are also reviewed.

**Methods:** One proceeds to the bibliographic revision of publications that reveal how the increase of the glycaemia is associated to the loss of insulin function, to hyperinsulinism and to insulin resistance, putting in perspective their consequences in the therapeutic approach.

**Results:** Glucose raises the oxidative *stress* over pancreatic  $\beta$ -cells, fat cells, muscular cells, hepatic cells and many other tissues, also changing metabolic paths, genetic transcription and cytokine production.

**Conclusions:** Hyperglycaemia leads to insulin-secretion dysfunction, insulin resistance and morphologic and functional changes on countless peripheral tissues. There is a large variety of therapeutic resources that can effectively contradict these effects, but other ones can cause the increase of glucotoxicity.

## INTRODUÇÃO

Glucotoxicidade é o termo proposto para definir o conceito segundo o qual a hiperglicémia crónica exerce efeito deletério sobre a insulino-secreção e a insulino-resistência no decurso de um processo patológico em que estes já se encontram alterados. Nos estados de hiperglicémia ocorrem igualmente acções tóxicas sobre muitas células e tecidos, culminando em alterações morfológicas e funcionais que resultam nas manifestações clínicas das perturbações do metabolismo da glicose.

Nesta perspectiva, a glicose é, não só um marcador dessas perturbações do metabolismo, mas também um factor auto-perpetuante, estabelecendo-se a hiperglicémia como um factor de risco para a progressão da doença.

Foram necessários mais de 50 anos para que o conceito de glucotoxicidade fosse estabelecido e fossem reconhecidos os mecanismos moleculares nele envolvidos. Persistem contudo algumas questões ainda não respondidas e sob investigação.

Basicamente, os efeitos da glucotoxicidade expressam-se na dessensibilização celular à hiperglicémia crónica, que no caso do músculo esquelético e adipócito se reflete por um defeito na acção da insulina, enquanto na célula  $\beta$  pancreática resulta na diminuição da secreção de insulina.

O reconhecimento de que a hiperglicémia se autopotencia e gera insulino-resistência e de que esse efeito é tanto maior quanto maior for a quantidade de insulina presente no meio, poderá ter importantes implicações clínicas e terapêuticas.

## 1) EFEITOS DA HIPERGLICÉMIA CRÓNICA

### 1a) Na Insulino-secreção

Precocemente, na história natural da diabetes tipo 2 está bem estabelecida a interacção dinâmica compensatória entre a insulino-secreção e insulino-resistência. A insulino-re-

Correspondência:

Nuno Cabanelas

Avenida Bernardo Santareno, 2005-177

Tlm.: 966431810

Fax: 243300296

E-mail: ncabanelas@gmail.com

sistência, sendo a primeira alteração a surgir no decurso do desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2, provoca o aumento da insulino-secreção, com consequente hiperinsulinismo para obtenção do normal controlo glicémico <sup>(1)</sup>. A redução progressiva da capacidade secretória das células, é condicionada por factores genéticos e adquiridos <sup>(1)</sup>.

A célula  $\beta$  possui a capacidade de secretar insulina como resposta às alterações de concentração da glicose extracelular. A secreção de insulina é bifásica: uma primeira fase rápida nos primeiros dez minutos e depois um aumento gradual que se mantém de acordo com o estímulo glicémico. A perda da primeira fase constitui a alteração mais precoce nos indivíduos que mais tarde vêm a ser diabéticos. Esta perda tem importantes consequências patogénicas uma vez que a ausência do pico precoce de insulino-secreção vai dessensibilizar os tecidos para a acção da insulina, efeito que é particularmente importante no fígado <sup>(1)</sup>.

A importância dos factores genéticos foi demonstrada após estudos em irmãos saudáveis de diabéticos tipo 2 que apresentam alterações significativas, qualitativas e quantitativas, da insulino-secreção <sup>(1)</sup>.

Dos factores adquiridos que alteram de forma significativa a secreção de insulina, salienta-se a glucotoxicidade. A exposição crónica das células  $\beta$  à hiperglicémia condiciona efeitos tóxicos: inicialmente com disfunção das mesmas (com consequente alteração da insulino-secreção) e posteriormente com morte celular <sup>(2)</sup>.

Os mecanismos pelos quais a hiperglicémia reduz a secreção da insulina mantêm-se em investigação, não estando actualmente totalmente esclarecidos. Várias hipóteses têm sido evocadas.

Alguns estudos referem que o stress oxidativo possa contribuir para a glucotoxicidade: o aumento da produção de peróxido de hidrogénio e superóxido e a baixa expressão de agentes antioxidantes pelas células  $\beta$  podem conduzir à acumulação dos mesmos e ao consequente stress oxidativo <sup>(2)</sup>.

Outros estudos referem que a exposição prolongada da célula  $\beta$  a concentrações elevadas de glicose diminui a transcrição do gene da insulina com redução da sua síntese e secreção.

Para outros autores, há uma alteração nas etapas terminais da libertação de insulina da célula  $\beta$ , sob o efeito da glicose. A libertação de insulina dentro da célula depende do cálcio intracelular e das cinases C. Assim, a glicose após interagir com um receptor específico da célula  $\beta$ , activa a fosfolipase C (enzima que catalisa a hidrólise dos fosfoinositóis da membrana com produção de diacilglicerol e inositol fosfato), a qual estimula a entrada de cálcio dentro da célula com activação das cinases C.

Zawalich demonstrou a existência de defeitos de hidrólise do diacilglicerol e inositolfosfato, com a consequente incapacidade da célula  $\beta$  de manter a secreção de insulina em situações de hiperglicémia crónica.

Para outros autores, a regulação da insulino-secreção é mediada pela adaptação dos canais de potássio da membrana celular.

Outra hipótese sugere a existência de defeitos de oxidação da glicose ou alterações na transferência de equivalentes reduzidos para a mitocôndria da célula  $\beta$ .

Robertson sugeriu três outros mecanismos implicados no défice de insulino-secreção: aumento do tónus adrenérgico, aumento das substâncias opióides endógenas e a síntese excessiva de prostaglandina E2.

Assim, permanece em discussão a etiologia precisa da diminuição de secreção de insulina em presença de hiperglicémia crónica.

## Ib) Na Insulino-resistência

À semelhança do que acontece nas células  $\beta$  do pâncreas, também nas células periféricas, em particular, nos adipócitos e células musculares, o aporte excessivo de glicose irá constituir um factor amplificador da resistência à insulina com consequente agravamento da hiperglicémia <sup>(3)</sup>.

Em humanos com Diabetes Mellitus tipo 1, e com consequente insulinopénia, verifica-se uma diminuição da acção da insulina nas células periféricas, quando submetidos a hiperglicémia prolongada <sup>(4)</sup>. Além disso, foi demonstrado que, em animais diabéticos, a normalização da concentração plasmática de glicose, sem alterar os níveis circulantes iniciais de insulina, ácidos gordos livres ou aminoácidos, provoca aumento dos índices de sensibilidade à insulina <sup>(5)</sup>.

São inúmeras as evidências que contribuem para revelar o efeito deletério da hiperglicémia por si só, sem hiperinsulinémia, sobre a insulino-resistência. Em modelos animais, a criação de um estado de hiperglicémia e hipoinsulinémia (induzida cirurgicamente, por pancreatectomia parcial, ou farmacologicamente) provoca a diminuição da sensibilidade à insulina <sup>(3)</sup>. A mesma conclusão se obteve com estudos em culturas celulares isoladas de adipócitos <sup>(6)</sup>, células musculares <sup>(7)</sup> e fibroblastos <sup>(8)</sup> submetidos a um meio de cultura hiperglicémico.

O mecanismo pelo qual a hiperglicémia induz insulino-resistência não está completamente esclarecido e é ainda alvo de intensas investigações.

A generalidade dos processos fisiológicos, quer a nível celular, quer a nível multiorgânico é regulada por mecanismos que condicionam um equilíbrio dinâmico, no qual o excesso de determinada substância ou função é inibido por acções contra-regulatórias de *feedback* negativo. Exemplo clássico do exposto será o *feedback* negativo exercido sobre as hormonas hipofisárias estimulantes em resposta a elevadas quantidades da hormona produzida nos órgãos-alvo. A homeostase de glicose no interior das células segue igualmente os mesmos princípios. Assim, perante a disponibilidade excessiva de glicose, existem mecanismos reguladores que actuam de forma a dificultar a sua entrada nas células, nomeadamente ao inibir a acção da insulina.

A toxicidade da glicose a nível dos tecidos periféricos, em particular sobre miócitos e adipócitos, contribui também para a criação e amplificação da insulino-resistência.

Essa toxicidade afecta primariamente as acções da insulina sobre o sistema de transporte transmembranar. Este aspecto foi comprovado em protocolos experimentais com animais parcialmente pancreatectomizados nos quais foi observado que a normalização da glicémia (sem alteração dos va-

lores de insulinémia) melhora o transporte de glicose para o interior das células musculares, mas não melhora a baixa actividade da enzima glicogénio-sintase privada da quantidade ideal de insulina<sup>(9)</sup>. No entanto, com o tratamento com um agente insulinoimético, verifica-se um aumento significativo na actividade dessa enzima<sup>(5)</sup>. Este facto demonstra que os efeitos anabolizantes da insulina a nível intra-celular não são alterados pelos níveis de glicose do ambiente extracelular, ao contrário do que parece acontecer com os efeitos de estimulação do transporte de glicose.

Verifica-se também que a hiperglicémia provoca diminuição do transporte de glicose para dentro da célula, efeito tanto maior se em presença de insulina<sup>(10)</sup>. Este aspecto tem importantes considerações terapêuticas e poderá contribuir para a progressão da doença em indivíduos sob tratamento. A acção inibitória da glicose sobre o funcionamento do seu transportador na membrana celular é reversível<sup>(7)</sup> e o tempo necessário para que a inibição aconteça é variável consoante o tipo histológico do tecido e os níveis de glicose<sup>(11,12)</sup>.

A hipótese mais consensual para explicar este aspecto e já demonstrada em ensaios laboratoriais com animais, associa a acção inibitória sobre os transportadores membranares de glicose com a produção intracelular aumentada de glucosamina-6-fosfato nos estados de hiperglicémia<sup>(13)</sup>. Em circunstâncias normais, após a entrada na célula, a glicose é fosforilada a glicose-6-fosfato (G-6-P), que é o substrato inicial nas vias metabólicas que levam à síntese de glicogénio. Cerca de 2 a 3% da G-6-P irá ser transformada em glucosamina-6-fosfato, o precursor inicial da via metabólica que leva à síntese de ácido siálico e de cadeias laterais oligossacarídicas de proteínas e lípidos<sup>(13)</sup>.

No entanto, em estadios de hiperglicémia, é maior a quantidade de glicose que entra na célula e conseqüentemente maior a produção de G-6-P. Nestas circunstâncias, perante a abundância de substrato nas vias de síntese de glicogénio, uma maior quantidade de G-6-P irá ser transformada em glucosamina-6-fosfato, reacção catalisada pela enzima glutamina frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT)<sup>(13)</sup>.

A apoiar esta hipótese, foi demonstrado, *in vitro*, que aumentando a quantidade de glucosamina no meio intracelular, na presença de aporte abundante de insulina o transporte transmembranar de glicose diminui significativamente<sup>(14)</sup>. Em contraste, inibindo a GFAT, nas mesmas condições ambientais, a actividade dos transportadores de glicose não se altera de forma relevante<sup>(13)</sup>.

A glucosamina surge, neste contexto como a substância chave para o *feedback* negativo que limita a entrada excessiva de glicose nas células, mas a sua interacção com os receptores da superfície celular ainda não está totalmente esclarecida. O metabolismo da glicose nos hepatócitos é determinado principalmente pela actividade de duas enzimas: a glicocinase (que catalisa a síntese de glicogénio), e a glicose-6-fosfatase (que catalisa a produção de glicose hepática). Em situações normais, quando ocorre elevação da glicémia sérica, como nos estados pós-prandiais existe aumento do aporte de glicose ao interior das células hepáticas, onde esta é armazenada sob a forma de glicogénio, processo estimulado pela in-

ulina. Inversamente, nas situações de jejum prolongado, há um aumento significativo da produção de glicose hepática a partir do glicogénio (L15).

A toxicidade patente nos estados de hiperglicémia prolongada, manifesta-se pela disfunção deste mecanismo de equilíbrio. Assim, deixa de haver a habitual supressão da produção hepática de glicose quando há elevação de glicose e insulina.

Pensa-se que uma alteração a nível da transcrição genética da glicocinase e da sua proteína inibitória esteja na base patológica deste processo<sup>(15)</sup>. Nestes casos, a glicocinase permanece ligada a esta proteína e o complexo localizado a nível intra-nuclear. Foi demonstrado que, com a normalização dos valores de glicémia plasmática, a glicocinase dissocia-se da sua proteína inibitória, com translocação para o citoplasma, onde então poderá estimular a produção de glicogénio, com diminuição da produção de glicose hepática<sup>(15)</sup>. O mecanismo pelo qual a exposição prolongada a altos níveis de glicémia altera a transcrição e translocação da glicocinase não está completamente esclarecido.

### 1c) Nos Órgãos-alvo

Mas a glicose não é apenas tóxica para os tecidos muscular, adiposo e hepático. A hiperglicémia provoca conseqüências negativas na generalidade dos tecidos, estando na génese de alterações que afectam quase todos os sistemas (resumidos no Quadro I).

São vários os mecanismos metabólicos propostos para explicar a forma como o excesso de glicose se torna tóxico para estes tecidos. Nenhum deles está completamente esclarecidos; no entanto, há evidências sugestivas da sua contribuição para a agressão química que provoca as alterações morfológicas e funcionais. São quatro os principais mecanismos implicados:

- 1- Aumento da actividade da via do polioli;
- 2- Aumento da formação de produtos da glicosilação avançada;
- 3- Activação das isoformas de proteína cinase C;
- 4- Aumento da actividade da via da hexosamina.

Uma das vias possíveis de metabolização da glicose após a sua entrada na célula, é a via do polioli, que a transforma em sorbitol e depois em frutose, com consumo de NADPH<sup>(16)</sup>. Normalmente, uma pequena percentagem de glicose serve de substrato às enzimas desta via, mas, em situações de sobrecarga glicémica, essa percentagem aumenta. Como resultado, há depleção de NADPH, necessário para reduzir o glutatião, um anti-oxidante intra-celular, que assim fica impedido de reduzir o *stress oxidativo*<sup>(17)</sup>.

A elevada taxa de formação dos produtos finais de glicosilação avançada, que ocorre em situações de hiperglicémia também afecta negativamente várias funções celulares. Essa formação é mais rápida quando existe excesso de glicose intracelular<sup>(18)</sup>. A toxicidade destes compostos expressa-se quando interagem com várias proteínas extra e intracelulares, o que altera vias de sinalização e a função de muitas proteínas quer da superfície quer do interior da célula<sup>(19)</sup>. A ma-

**Quadro I** - Alterações provocadas pela hiperglicémia nos principais órgãos alvo.

Órgão-alvo	Alterações fisiopatológicas
<b>Retina</b>	Microaneurismas Hemorragias intra-retinianas Edema macular Exsudatos retinianos Obliteração de capilares Proliferação de tecido fibroso Neovascularização da retina
<b>Rim</b>	Espessamento da membrana basal glomerular Aumento do volume mesangial, com alterações na matriz Anomalias nos podócitos Diminuição do lúmen capilar glomerular e área de filtração Lesão túbulo-intersticial – espessamento da membrana basal tubular, atrofia tubular, fibrose intersticial, aterosclerose
<b>Tecido nervoso</b>	Disfunção endotelial dos microvasos que irrigam os nervos Acumulação de sorbitol e frutose, que são neuropatogénicos Neuroedema Perda da mielinização Disjunção axoglional Disfunção das células de Schwann – alterações na matriz, menor produção de factores de crescimento neurogénicos, hiperexpressão de prtoteínas pró-inflamatórias Escassez de factores de crescimento do tecido nervoso (NGF)
<b>Doença macrovascular</b>	Partículas LDL mais densas e pequenas- > glicação e oxidação <ul style="list-style-type: none"> <li>• formação de <i>foam cells</i></li> <li>• adesão de monócitos a células endoteliais</li> <li>• favorece formação de autoanticorpos imunogénicos</li> </ul> Hipertrigliceridémia e aumento de VLDL Diminuição de HDL2 e aumento de HDL3 (aterogénica)
	Maior aderência e agregação plaquetárias Aumento do PAI-I e fibrinogénio Glicosilação da antitrombina III Alteração da composição do colagénio, com maior retenção de lipoproteínas na matriz e estímulo à agregação plaquetária
	Diminuição da vasodilatação dependente do endotélio – inibição da NO sintase Desregulação da produção de citocinas endoteliais e expressão de moléculas de adesão Taquicardia, hipertensão e isquémia silenciosa por disfunção autónoma Cardiomiopatia diabética (fibrose subendocárdica e depósitos de glicoproteínas no miocárdio)

triz celular e as proteínas plasmáticas também são afectadas pela modificação química dos seus componentes, o que provoca a alteração da função matricial e a ligação excessiva de diversas proteínas anormais aos seus receptores. Todos estes processos induzem *stress* oxidativo e expressão de citocinas que vão contribuir para as alterações morfológicas e funcionais que surgem nos estados de sobrecarga glicémica <sup>(20)</sup>. Outro produto cuja síntese é favorecida pelo aumento de glicose intracelular é o diacilglicerol (DAG) <sup>(21)</sup>. Este, uma vez em maior quantidade, vai activar mais intensamente a proteína-cinase C, que vai provocar disfunção na regulação do tónus vascular, nomeadamente a nível da retina e do rim <sup>(22)</sup>. Essa acção é mediada por uma diminuição da produção de óxido nítrico e aumento da endotelina-I, um potente vasoconstritor <sup>(23)</sup>. Pensa-se também que a deficiência na produção de óxido nítrico possa contribuir para uma hiperexpres-

são de factor de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fibronectina e colagénio IV, resultando na acumulação de proteínas na matriz microvascular <sup>(24)</sup>. A activação da proteína-cinase C está também associada a aumento da produção de inibidor activador plasminogénico (PAI-I) <sup>(25)</sup>. O aumento da actividade na via das hexosaminas, uma possível via de metabolização intracelular da glicose, está implicado na alteração da transcrição genética, por exemplo dos genes envolvidos na codificação do factor de crescimento  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), TGF- $\beta$  e PAI-I; e também na disfunção de algumas proteínas <sup>(26,27)</sup>. Estes e outros processos contribuem para o aumento notável do *stress* oxidativo a que o ambiente celular está sujeito, além da libertação inapropriada de citocinas, e a transcrição prejudicada de determinados genes. Tudo isto resulta nas alterações funcionais e morfológicas típicas dos estados de hiperglicémia sustentada e na sua respectiva tradução clínica.

## 2) IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

O conceito de glucotoxicidade tem implicações terapêuticas no doente com diabetes tipo 2.

A correcção da hiperglicémia crónica, qualquer que seja a terapêutica empregue, conduz à melhoria da insulino-secreção e da insulino-resistência.

A dieta hipocalórica especialmente quando associada a um programa de exercício físico regular, ao promover perda de peso, constitui forma eficaz de redução da glucotoxicidade. Mesmo pequenas perdas ponderais diminuem a hiperglicémia, pela redução da produção hepática de glicose, promoção da insulino-secreção e aumento da sensibilidade periférica à insulina. Esta forma de terapêutica possui dois efeitos distintos. Inicialmente observa-se uma rápida e acentuada descida da glicémia plasmática, através da redução da produção hepática de glicose. Com a continuação da restrição calórica e perda de peso, há redução da massa gorda e consequente aumento da sensibilidade à insulina <sup>(28)</sup>.

A prática regular de exercício físico é uma das medidas preventivas da diabetes tipo 2, tendo também um papel importante na própria terapêutica da doença ao contribuir para a melhoria do controlo metabólico <sup>(29)</sup>. O exercício, quer aeróbio quer de resistência, melhora a sensibilidade à insulina, embora o seu efeito benéfico tenda a diminuir após alguns dias de inactividade <sup>(28)</sup>. A actividade física tem efeitos, quer directos quer indirectos, na sensibilidade à insulina. São considerado efeitos directos aqueles que resultam na captação muscular da glucose e outros nutrientes, cuja entrada no músculo é habitualmente facilitada pela insulina. Está comprovado que, tanto o exercício físico como a insulina, promovem a activação dos transportadores transmembranares de glucose GLUT-4, embora ainda não tenha sido esclarecido se esta acção se deve aos mesmos mecanismos intracelulares. Os efeitos indirectos devem-se essencialmente à redução da gordura intra-abdominal. Está estabelecido que a redução do tecido adiposo visceral leva à diminuição de factor de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), resistina e PAI-I e aumento de adipocinas insulinosensibilizadoras como a adiponectina, sendo estes efeitos maiores em obesos <sup>(30)</sup>.

As **sulfonilureias**, fármacos insulinoscretagogos, actuam também promovendo a supressão da produção hepática de glicose e estimulando o consumo periférico de glicose pelo músculo esquelético. As **meglitinidas** que também estimulam insulino-secreção, sendo estruturalmente diferentes das sulfonilureias, possuem acção curta e rápida, logo com efeito marcado no controlo da hiperglicémia pós-prandial <sup>(31)</sup>.

Quanto às **biguanidas**, com efeito exclusivamente extra-pancreático, melhoram a sensibilidade dos tecidos à insulina com redução da insulino-resistência e hiperinsulinismo associado e reduzem a produção hepática de glucose, por potenciação do efeito inibitório da insulina sobre a neoglicogénese e consequente redução da glicémia em jejum <sup>(31)</sup>.

Os inibidores das  **$\alpha$ -glucosidasas** (acarbose), através da interferência na digestão e absorção dos hidratos de carbono, reduzem a hiperglicémia pós-prandial, diminuindo o estímulo pancreático e o consequente hiperinsulinismo <sup>(31)</sup>.

Fármacos como as **tiazolidinedionas** (TZD's) actuam ao nível do fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, potenciando a acção da insulina com consequente redução da insulino-resistência; aumentam a glicogénese e a utilização periférica de glucose e podem também reduzir a produção hepática de glucose <sup>(31)</sup>.

Da análise dos mecanismos bioquímicos que levam à glucotoxicidade, depreende-se que estes são na sua maioria fenómenos intra-celulares, ou seja, são dependentes da entrada de glucose na célula. Neste sentido, a insulina exerce um efeito adjuvante prejudicial ao permitir um aporte massivo de glucose às vias metabólicas intra-celulares <sup>(10)</sup>, apesar da diminuição transitória da glicémia.

Com a administração de **insulina**, por um lado assiste-se a um melhor controlo glicémico, mas por outro submetem-se os tecidos a um maior *stress* metabólico que a longo prazo irá contribuir para a progressão da doença e para a necessidade cada vez maior de agentes terapêuticos.

Inferências semelhantes podem obter-se do tratamento com sulfonilureias e meglitinidas, que aumentam transitoriamente a insulina endógena circulante, permitindo o aumento da entrada celular de glucose, ainda maior em casos de hiperglicémia. A metformina ao sensibilizar as células para a acção da insulina também provoca, em certa medida, o aumento da glucose intracelular. No entanto este efeito será manifestamente compensado pela acção benéfica a nível da produção hepática de glucose. O mesmo se aplica às TZD's.

Neste contexto, e no que respeita unicamente ao objectivo de não contribuir para o aumento da glucotoxicidade, os inibidores da  $\alpha$ -glucosidase e, sobretudo, uma dieta equilibrada e um programa racional de actividade física são os recursos terapêuticos mais seguros e eficazes.

## CONCLUSÃO

Os efeitos da glucotoxicidade exercem-se quer a nível da célula- $\beta$  pancreática promovendo e agravando a insulinopénia, quer a nível celular periférico agravando a insulino-resistência. De facto, quer a glucotoxicidade, quer a lipotoxicidade contribuem para a alteração da insulino-secreção. O aumento da glicémia de forma sustentada e prolongada, quando na presença de uma redução de células- $\beta$  pancreáticas, prejudica a insulino-secreção das células- $\beta$  residuais. Esta diminuição da resposta da célula- $\beta$  ao estímulo da glucose na presença de hiperglicémia é funcional e não o resultado de morte celular e é em parte reversível.

Por outro lado, quando a célula- $\beta$  é exposta à hiperglicémia prolongada, ocorre diminuição na transcrição do gene de insulina com consequente redução de suas síntese e secreção. A toxicidade da glucose sobre células como os miócitos, adipócitos e hepatócitos é o resultado da alteração da acção de insulina sobre o sistema de transporte transmembranar. Em situações de entrada excessiva de glucose nas células, há aumento da produção de glucosamina por uma via metabólica alternativa. Pensa-se que a glucosamina seja a substância responsável pela perda de reactividade à insulina dos receptores da superfície celular.



A hiperglicémia promove também consequências negativas para a generalidade dos tecidos contribuindo de forma significativa para a lesão de órgãos alvo, como a retina, o rim, tecido nervoso e endotélio. Nestes tecidos, vários são os mecanismos metabólicos implicados na toxicidade da glicose. Salientam-se: o aumento da actividade da via do poliol, formação acrescida de produtos da glicosilação avançada, activação das isoformas de proteína cinase C e aumento da actividade da via da hexosamina. Além disso, também a libertação inapropriada de citoquinas e o aumento de stress oxidativo, bem como a alteração na transcrição de determinados genes contribuem para explicar as alterações morfológicas e funcionais envolvidas na glucotoxicidade.

O conceito da glucotoxicidade pode explicar ainda os fenómenos de falência transitória aos anti-diabéticos orais. Neste caso, é reconhecida a possibilidade de obter uma normalização da glicémia após um período de controlo metabólico através de insulino-terapia transitória. Isto permite a reintrodução posterior do anti-diabético oral anteriormente utilizado e traduz a restauração da capacidade secretória da massa residual de células  $\beta$ . A restauração desta capacidade pode ser consequência da supressão do efeito dessensibilizador da hiperglicémia sobre a célula pancreática. No entanto, permanecem sempre alterações na secreção da insulina, como a perda do pico precoce de insulino-secreção. Tal facto explica-se quer pela não completa normalização da glicémia, quer por lesão permanente, estrutural ou funcional, da célula  $\beta$ .

Dieta, exercício físico e em regra geral todos os recursos farmacológicos empregues no tratamento das situações de hiperglicémia, atenuam as consequências da toxicidade da glicose em maior ou menor grau. No entanto, algumas dessas opções terapêuticas podem, no que respeita unicamente à glucotoxicidade, ser prejudiciais numa perspectiva ulterior, na medida em que contribuem para uma maior entrada de glicose na célula. Os exemplos mais significativos desse facto serão a insulino-terapia e os fármacos secretagogos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Carrilho F, Diabetes Mellitus. In: Temas endocrinológicos, 1ª edição, pág 2-18, Linda-a-Velha, 2001.
2. Wu L, Nicholson W, Knobel SM, May JM, Piston DW, Powers AC. Oxidative stress is a mediator of glucose toxicity in insulin-secreting pancreatic islet cell lines. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279 (13): 12126-34.
3. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*. 1987; 79: 1510.
4. Vuorinen-Markkola H, Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. Mechanisms of hyperglycemia-induced insulin resistance in whole body and skeletal muscle of type I diabetic patients. *Diabetes*. 1992; 41: 571.
5. Rossetti L, Laughlin MR. Correction of chronic hyperglycemia with vanadate, but not with phlorizin, normalizes in vivo glycogen repletion and in vitro glycogen synthase activity in diabetic skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1989; 84: 892.
6. Van Putten JPM, Krans HMJ. Glucose as a regulator of insulin-sensitive hexose uptake in 3T3 adipocytes. *J Biol Chem*. 1985; 260: 7996.
7. Sasson S, Cerasi E. Substrate regulation of the glucose transport system in rat skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1986; 261: 16827.
8. Haspal HC, Vilik EV, Birnbaum MT, et al. Glucose deprivation and hexose transporter polypeptides of murine fibroblasts. *J Biol Chem*. 1986; 261: 6778.
9. Richter EA, Hansen BF, Hansen SA. Glucose-induced insulin resistance of skeletal muscle glucose transport and uptake. *Biochem J*. 1988; 252: 733.
10. Garvey WT, Olefsky JM, Matthaei S, et al. Glucose and insulin co-regulate the glucose transport system in primary cultured adipocytes: a new mechanism of insulin resistance. *J Biol Chem*. 1987; 262: 189.
11. Traxinger RR, Marshall S. Recovery of maximal insulin responsiveness after induction of insulin resistance. *J Biol Chem*. 1989; 264: 8156.
12. Hansen BF, Hansen SA, Ploug T, et al. Effects of glucose and insulin on development of impaired insulin action in muscle. *Am J Physiol*. 1992; 262: E440.
13. Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating desensitization of the glucose transport system: role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem*. 1992; 266: 4706.
14. Traxinger RR, Marshall S. Role of aminoacids in modulating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. *J Biol Chem*. 1989; 264: 20910.
15. Fujimoto Y, Torres T, Patrick E, Shiota M. Glucose toxicity is responsible for the development of impaired regulation of endogenous glucose production and hepatic glucokinase in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes*. 2006; 55: 2479-90.
16. Wilson DK, Bohren KM, Gabbay KH, et al. An unlikely sugar substrate site in the I.65 A structure of the human aldose reductase holoenzyme implicated in diabetic complications. *Science*. 1992; 257: 81-4.
17. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J*. 1999; 13: 23-30.
18. Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1998; 44: 1139-45.
19. Thornalley PJ. The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochem J*. 1990; 269: 1-11.
20. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*. 1994; 269: 9889-97.
21. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998; 47: 859-66.
22. Derubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes: mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes*. 1994; 43: 1-8.
23. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*. 1996; 272: 728-31.
24. Studer RK, Craven PA, Derubertis FR. Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. *Diabetes*. 1993; 42: 118-26.
25. Feener EP, Xia P, Inoguchi T, et al. Role of protein kinase C in glucose- and angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor expression. *Contrib Nephrol*. 1996; 118: 180-7.

26. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, et al. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest.* 1998; 101: 160-9.
27. Sayeski PP, Kudlow JE. Glucose metabolism to glucosamine is necessary for glucose stimulation of transforming growth factor-alpha gene transcription *J Biol Chem.* 1996; 271: 15237-43.
28. Atala S. Resistência à insulina e síndrome metabólica na Diabetes Mellitus tipo I. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo.* 2006; 50.
29. Caldeira J, Duarte R. Exercício físico. In: Duarte R e Colaboradores. *Diabetologia Clínica*, 3ª edição, pág 89-95. Lisboa, 2002.
30. Barata JLT. Insulino resistência e actividade física. In: GEIR-Grupo de Estudos de Insulino-Resistência da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. *Manual sobre Insulino-Resistência.* 2ª Edição, pág: 101. Lisboa, 2002.
31. Duarte R, Lisboa ME. Antidiabéticos orais. In: Duarte R e Colaboradores. *Diabetologia Clínica*, 3ª Edição, pág 107-118. Lisboa, 2002.

