

DIABETES MELLITUS: ENFOQUE NUTRICIONAL*

Introdução

A diabetes mellitus é uma enfermidade cuja incidência vem crescendo muito na clínica de pequenos animais nas últimas décadas, principalmente na população felina. Em 1960, um em cada 1500 gatos apresentava a doença; já em 1990, esta relação subiu para um em cada 250, alcançando a incidência em caninos (MAZZAFERRO et al., 2003).

O aumento na incidência desta patologia endócrina está associado à obesidade e também ao mau uso das práticas nutricionais. Cães e gatos, além de divergentes física e morfológicamente, também o são em termos metabólicos. Assim, requerem níveis diferenciados de proteínas, gorduras e carboidratos alimentares (MASKELL & GRAHAM, 1994). Um manejo mal elaborado entre estes nutrientes pode causar sérios distúrbios metabólicos, dentre os quais a diabetes mellitus ocorre freqüentemente.

Pâncreas endócrino

O pâncreas é uma glândula com atividade exócrina, através da produção e secreção de enzimas digestivas; e endócrina, através da síntese e secreção de hormônios. Esta última função pancreática é exercida por agrupamentos de células diferenciadas, chamados Ilhotas de Langerhans, que secretam diversos tipos de substâncias, a saber: (CINGOLANI et al., 2004):

Insulina: responde à maior parte da secreção pancreática endócrina, o que corresponde a 60% da secreção, sendo sintetizada pelas células β ou B pancreáticas, as quais ocupam a porção central das Ilhotas. O hormônio tem função principal no controle da glicemia, com caráter hipoglicemiante, sendo secretada fisiologicamente em situações de hiperglicemia.

Glucagon: produzido pelas células α ou A, que ocupam a periferia e o contorno dos capilares pancreáticos, atua conjunta e antagonicamente com a insulina no controle da glicemia. Responde a 25% da secreção pancreática.

Somatostatina: secretada pelas células δ ou D pancreáticas, respondem a 10% da secreção. Estas células apresentam estreita relação com as células α na sua localização,

* Seminário apresentado na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul no semestre 2004/1 pela aluna ÂNGELA VEIGA. Professor responsável pela disciplina: Félix H.D. González.

sendo 20 vezes mais numerosas no neonato do que no adulto. Sua função é inibir as demais secreções pancreáticas.

Polipeptídio pancreático: secretado pelas células PP, também encontradas rodeando os capilares e na periferia das ilhotas, porém mais profundamente que as células A e D, responde apenas a 5% da secreção, atuando de forma regulatória após a alimentação e causando redução no apetite.

Insulina

Síntese e secreção

A insulina constitui-se em uma molécula formada por duas cadeias polipeptídicas (A e B) ligadas por duas pontes dissulfeto. Tanto a seqüência de aminoácidos que compõem as cadeias como a estrutura tridimensional são altamente estáveis, as variações entre espécies ocorrendo ao nível da região carboxi-terminal da cadeia B, sendo esta região responsável pelas respostas antigênicas induzidas pela insulina. Em solução, formam-se facilmente agregados, sendo o hormônio encontrado na forma hexamérica no interior de grânulos no interior da célula B onde é sintetizado e armazenado (SIBERNAGL & DESPOPOULOS, 2003).

A síntese de insulina ocorre no retículo endoplasmático rugoso das células B, a partir da pré-pró-insulina que, ao direcionar-se ao complexo de Golgi é convertida em pró-insulina. A partir da atuação de enzimas – endopeptidase e exopeptidase – ocorre a clivagem da molécula em insulina e peptídeo C. A insulina é armazenada em grânulos, enquanto que o último, sem efeito biológico conhecido, sofre degradação hepática.

Para a secreção insulínica é necessário que um estímulo, através do líquido extracelular, chegue às células B pancreáticas e, dada a sua interação com a membrana plasmática, desencadeie uma série de sinais intracelulares, dos quais o aumento dos níveis intra-citoplasmáticos de cálcio é o principal. A partir da fosforilação de enzimas e componentes de organelas ocorre, em última instância, a exocitose dos grânulos, culminando com a atuação hormonal nos tecidos-alvos. O principal estímulo à secreção de insulina em cães é a glicose e em gatos, a arginina. Outras substâncias que estimulam a secreção de insulina são: aminoácidos, corpos cetônicos, ácidos graxos, hormônios gastrintestinais, catecolaminas, potássio, corticotrofina, glucagon, glicocorticóides, hormônios sexuais, hormônios tireoidianos, entre outros (GUYTON & HALL, 1998).

Ações da insulina

Uma vez no líquido extracelular, a insulina atinge as células alvo através da ligação com seu receptor. A internalização do complexo induz um sistema de transdução, que leva à mobilização e ativação dos transportadores da glicose (GLUT), ativação de enzimas que participam da síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas envolvidos no controle da expressão gênica, o que resulta na entrada de glicose na célula e fosforilação oxidativa, glicogênese, lipogênese e proteogênese.

Em conjunto com o glucagon, a insulina realiza uma regulação estreita na glicemia, a cada momento (Figura 1).

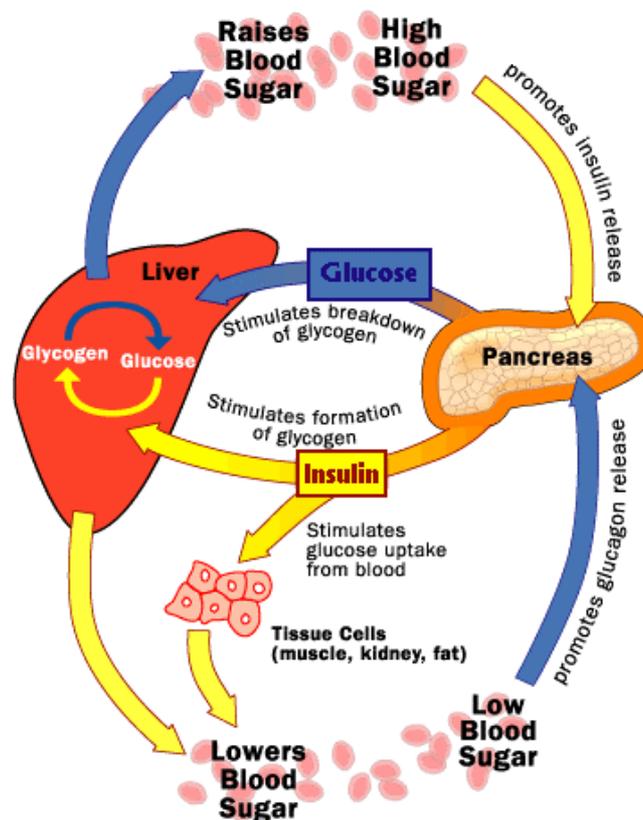


Figura 1. Homeostase da glicose.

Diabetes mellitus

Consiste na ausência, absoluta ou relativa, da produção de insulina. Em humanos, é classificada com insulino-dependente (tipo I) e não insulino-dependente (tipo II), porém, em medicina veterinária esta classificação não provou ser útil, já que praticamente todos os cães e gatos com a enfermidade requerem terapia insulínica, independente da etiologia subjacente (HERRTAGE, 1998).

A etiologia da diabetes mellitus pode ser dividida em causas que levam a falha na produção de insulina - primárias; falha no transporte de insulina ou resistência tecidual à insulina – secundárias (MASKELL & GRAHAM, 1994). Cães e gatos apresentam diferenças na incidência das diferentes causas de diabetes mellitus. No gato, as causas mais frequentes são a amiloidose e a obesidade, e no caso dos cães, a etiologia genética é encontrada na maioria dos casos (Tabela 1).

Tabela 1 - Etiologia comparativa da diabetes mellitus entre cães e gatos.

Cães	Gatos
Genética	Amiloidose
Insulinite imuno-mediada	Obesidade
Pancreatite	Infecção
Obesidade	Doença concomitante
Infecção	Drogas
Doença concomitante	Pancreatite
Drogas	Genética
Amiloidose	Insulinite imuno-mediada

Fonte: ZERBÉ, 2001.

A amiloidose é causada por uma proteína produzida pelas células B pancreáticas, amilina. Evidências suportam a hipótese de que fatores como obesidade crônica aumentam a sua produção. A secreção de amilina é estimulada pelos mesmos fatores que a insulina, portanto, quando existe uma elevação da glicemia pela não ação ou insuficiente secreção de insulina, o estímulo à secreção de insulina acaba instigando uma hipersecreção de amilina, que é antagônica à insulina, o que leva a um ciclo vicioso, com exaustão das células B e diabetes subsequente (O'BRIEN, 2002).

A obesidade, por sua vez, altera a tolerância tecidual à glicose e a sensibilidade à insulina, o que pode levar a diabetes irreversível, se não tratada. Além disso, a obesidade leva à diminuição da expressão do transportador GLUT4 (BRENNAN et al., 2004). Felizmente, a maioria dos gatos obesos apresenta diabetes de caráter reversível – uma vez tratada a obesidade, há completa recuperação. Isso muitas vezes torna a avaliação clínica dificultosa, uma vez que não se sabe se o felino é insulino-dependente ou não (ZERBÉ, 2001).

No caso de caninos é muito comum a diabetes do metaestro – devido a níveis elevados de progesterona, a diabetes se desenvolve. A progesterona é considerada

diabetogênica, uma vez que estimula a secreção do hormônio do crescimento, que tem ação antagônica à insulina, causando hiperglicemia. Neste caso, pode haver um desgaste das células B com desenvolvimento de diabetes, caso o animal não seja ovariectomizado a tempo. A diabetes, portanto, ocorre com maior frequência em cadelas do que em cães. A prevalência sexual em felinos, porém difere, já que felinos machos são mais frequentemente acometidos. Isto foi associado a uma maior predisposição destes animais à obesidade e mesmo à utilização de progesterona exógena para amenizar efeitos comportamentais em gatos (APPLETON et al., 2001; HERRTAGE, 1998).

Atualmente, a utilização cada vez mais negligente de glicocorticóides tem sido considerada no aumento da incidência da patologia. Doenças relacionadas ao aumento nos níveis séricos de cortisol endógeno, como hiperadrenocorticism, também podem causar diabetes (MEYER & HARVEY, 1998).

O resultado da ausência ou inatividade da insulina é a maior utilização de reservas de gorduras, proteínas e corpos cetônicos, em detrimento à glicose, que está indisponível. Rotas neoglicogênicas são estimuladas (lipólise e proteólise), culminando com o empobrecimento das reservas de energia. Além disso, os metabólitos acumulados da β oxidação de lipídeos leva à cetonemia e acidose – cetoacidose diabética.

A hiperglicemia de jejum observada (entre 300 e 1000 mg/dl) faz com que seja ultrapassado o limiar de reabsorção renal, caracterizando a glicosúria. A perda de glicose na urina traz consigo um efeito de diurese osmótica, acarretando a polidipsia compensatória. Além disso, a perda calórica na urina leva ao emagrecimento. A polifagia é um efeito hipotalâmico da falta de glicose no centro da saciedade. A catarata caracteriza um quadro comum de diabetes em cães, enquanto que a neuropatia com desmielinização de membros posteriores, em gatos (HERRTAGE, 1998).

Na prevenção da patologia, cabe ressaltar que o controle da obesidade é primordial. Esta premissa engloba o não fornecimento de dietas ricas em gorduras. Quando se puder evitar o uso de drogas diabetogênicas, tais como glicocorticóides e progestágenos, é uma recomendação preventiva. O tratamento / prevenção de patologias que possam desencadear o processo diabético é vital para a profilaxia (MASKELL & GRAHAM, 1994).

Patologia clínica na diabetes mellitus

Várias alterações detectadas pelo laboratório clínico podem ser verificadas na diabetes mellitus:

- *Bioquímica*: hiperglicemia de jejum, aumento de proteínas glicosiladas (frutosamina >500mmol/L), hipercolesterolemia, aumento de ácidos graxos livres, aumento de triglicerídeos, elevação nas enzimas hepáticas (ALT, ALP) e pancreáticas (amilase, lipase), hiperbilirrubinemia, elevação de corpos cetônicos.

- *Gasometria*: acidose metabólica, com redução nos níveis de bicarbonato e redução no pH.

- *Urinálise*: glicosúria, proteinúria, cetonúria, bacteriúria, pH elevado, densidade variável.

- *Hemograma*: leve policitemia e leucocitose neutrofílica, muitas vezes com desvio à esquerda.

Tratamento na diabetes mellitus

Após estabilização do animal que, na apresentação clínica pode estar caquético, os três objetivos da terapia são: modificação na dieta, exercícios físicos e terapia insulínica. Quanto à insulina, existem várias formulações comerciais, cada uma com seus efeitos farmacodinâmicos. A escolha do medicamento deve ser realizada com base na curva glicêmica de 24 horas, devendo-se adequar o horário das refeições (quantidade fracionada em, no mínimo, dois fornecimentos diários, em cães) ao horário de administração da insulina. O aumento na frequência de refeições diárias reduz a oscilação na hiperglicemia pós-prandial em cães. Além disso, devem ser fornecidas no pico de ação da insulina para que se otimize seu efeito (HERRTAGE, 1998).

A diabetes mellitus tipo II afeta em torno de 20% dos felinos. Neste caso, os hipoglicemiantes orais são um adjuvante à dieta. Infelizmente estas drogas produzem uma série de efeitos colaterais, geralmente associado à sua hepatotoxicidade. Os mais conhecidos são a metformina (reduz a liberação de glicose hepática), podendo ser utilizada a uma menor dose, de 2-10 mg/kg, duas vezes ao dia para minimizar tais efeitos; acarbose, um inibidor da enzima α glicosidase, diminui a absorção intestinal de carboidratos pode ser utilizada na dose de 12,5-25 mg/kg com as refeições; o uso de metais vanádio e cromo estão sendo investigados, devido à sua eficácia no uso humano, já que podem atravessar os receptores de insulina e estimular diretamente o metabolismo da glicose na célula (ZERBÉ, 2001).

O manejo dietético entre cães e gatos deve ser diferenciado, já que seu metabolismo diverge. Atualmente concorda-se que, para cães, deve ser oferecida uma dieta rica em carboidratos complexos, como fibra alimentar e amido compondo 55% da energia dietética. A fibra complexa apresenta uma digestão mais prolongada, permanecendo no trato gastrointestinal por mais tempo e diminuindo a oscilação na hiperglicemia pós-prandial. Estudos demonstraram que fibras altamente fermentáveis melhoram a homeostase da glicose em cães saudáveis (MASSIMINO et al., 1998). A dieta deve ser livre de açúcares simples, que são absorvidos rapidamente, piorando a hiperglicemia pré-existente. Devem-se restringir gorduras, fornecendo um teor menor que 20% no valor energético, para reduzir a cetonemia. As proteínas são necessárias em todos os processos metabólicos, portanto não devem estar ausentes, porém, quantidades moderadas (14-30%) são adequadas (MASKELL & GRAHAM, 1994). Além disso, a restrição calórica só deve acontecer em animais acima do peso. Animais abaixo do peso devem ser alimentados com dietas inicialmente energéticas e, à medida que ganharem peso, oferece-se um alimento com restrição de energia.

Em relação a gatos, não existem tantas especificações quanto ao manejo alimentar. Faltam muitas informações sobre a ideal relação carboidrato / gordura / proteína para gatos diabéticos (MAZZAFERRO et al., 2003). Sabe-se que o metabolismo da glicose é diferenciado para esta espécie. Felinos utilizam muito melhor a energia proveniente de aminoácidos, e até mesmo de gorduras, do que de carboidratos, portanto estes devem estar presentes em baixo teor na dieta. Arginina é um melhor estimulante da insulina de que a glicose, em gatos, e a manutenção da glicemia ocorre de forma mais adequada com alimentos ricos em proteínas e pobres em carboidratos. Além disso, gatos não apresentam oscilação de glicemia pós-prandial (MARTIN & RAND, 2000).

Devido à falta de pesquisas na área, recomenda-se o trinômio alta proteína, baixo carboidrato, média gordura, ou seja, uma ração de boa qualidade, *ad libitum*, pois os felinos alimentam-se entre 12 e 20 vezes durante as 24 horas do dia. Deve-se todavia, observar o ganho de peso: caso o animal esteja abaixo do peso, deve-se aumentar o teor energético, já que facilmente desenvolve-se, nesta espécie, lipídose hepática. Por outro lado, a obesidade pode piorar o quadro, devendo ser administrada uma alimentação com restrição calórica, caso o animal esteja ganhando peso. MAZZAFERRO et al. (2003) utilizaram uma dieta contendo 49% de proteína, 36,2% de gordura e 6,9% de carboidrato, associado ou não à acarbose, em felinos diabéticos, verificando uma boa resposta.

Embora o tratamento seja otimizado, deve-se ter em mente que a glicemia do animal diabético nunca vai corresponder à do não diabético. Uma boa curva glicêmica é mostrada na Figura 2, onde a administração de insulina deve ser efetuada às 8h, a primeira alimentação, às 9h e a segunda, às 14h (HERRTAGE, 1998).

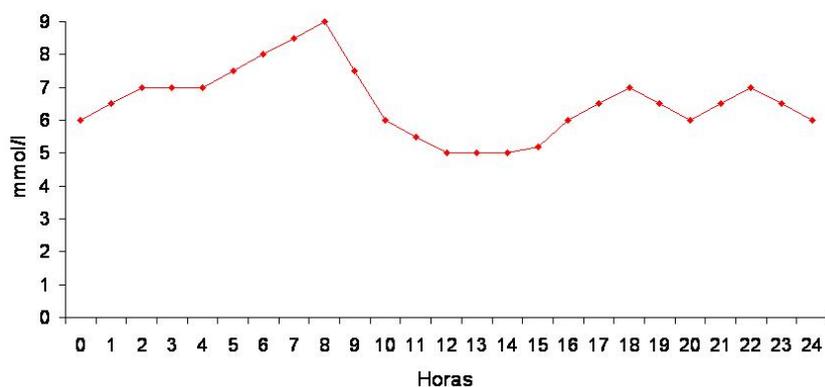


Figura 2. Controle glicêmico ideal em animais diabéticos

Referências bibliográficas

- APPLETON, D.J.; RAND, J.S.; SUNVOLD, G.D. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at great risk of glucose intolerance with weight gain. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.3, p. 211-228, 2001.
- BRENNAN, C.L.; HOENIG, M.; FERGUSON, D.C. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. **Domestic Animal Endocrinol**, v. 26, p. 291-301, 2004.
- CINGOLANI, H.E.; HOUSSAY, A.B. et al. **Fisiologia Humana de Houssay**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1997.
- HERRTAGE, M.E. **Management of Diabetes Mellitus**. In: GORMAN, N. Canine Medicine and Therapeutics. 4ed. Malden: Blackwell Science, 1998.
- MARTIN, G.; RAND, J. Current understanding of feline diabetes: part 2, treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 2, p. 3-17, 2000.
- MASKELL, I.E.; GRAHAM, P.A. **Endocrine Disorders**. In: WLLS, J.M.; SIMPSON, K.W. The Waltham Book of Clinical Nutrition of the Dog and Cat. Great Britain: Butler & Tanner, 1994.
- MASSIMINO, S.P.; McBURNEY, M.I.; FIELD, C.J. et al. Fermentable dietary fiber increases GLP-1 secretion and improves glucose homeostasis despite increased intestinal glucose transport capacity in healthy dogs. **American Society for Nutritional Sciences**, p. 1786 – 1796, 1998.

- MAZZAFERRO, E.M.; GRECO, D.S.; TURNER, A.S.; et al. Treatment of feline diabetes mellitus using an α -glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, p. 183-189, 2003.
- MEYER, D.J.; HARVEY, J.W. **Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis**. 2 ed. USA: Saunders Company, 1998.
- O'BRIEN, T.D. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. **Molecular and cellular Endocrinol**, v. 197, p. 213-219, 2002.
- SILBERNAGL, S.; DESPOPOULOS, A. **Fisiologia: texto e Atlas**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- ZERBÉ, C.A. Proceedings of ESFM symposium at BSAVA Congress, 2001: What is so special about feline diabetes mellitus? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, p. 99-103, 2001.