

A METABOLÔMICA DO DIABETES TIPO 2

Prof. Dr. Paulo César Naoum

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP

O diabetes tipo 2 é um dos bons exemplos para explicar a origem de doenças causadas por fatores interativos, entre os quais destacamos:

- o envelhecimento da pessoa e conseqüente disfunções de suas estruturas celulares;
- as mutações que afetam receptores de membrana e sinalizadores citoplasmáticos. Essas mutações podem ser induzidas ou hereditárias;
- os hábitos pessoais prejudiciais à saúde, que no presente caso são os alimentares.

O envelhecimento das estruturas celulares atinge com grande impacto uma proteína conhecida por **CAPN10** que tem a função de degradar a gordura ingerida, portanto, muito relacionada com doenças metabólicas, notadamente o diabetes tipo 2. Com o avanço da idade das pessoas é possível que ocorram desgastes naturais que afetam a produção genética de **CAPN10** e, conseqüentemente, ocorre ineficiência metabólica na degradação de gorduras. Por outro lado, um processo relacionado com hábitos pessoais e desgaste natural de **CAPN**, é uma das principais causas de diabetes tipo 2, conforme o exemplo a seguir: imagine uma pessoa com 50 anos de idade e que mantém seus impulsos gastronômicos com a mesma avidez de quando tinha 25 anos. É muito possível que parte da gordura ingerida por ela não seja destruída pela **CAPN10**, uma vez que, com o passar dos anos, essa proteína que degrada gorduras tem a sua produção comprometida pelo envelhecimento natural e não tem mais a capacidade de degradar o acúmulo crônico de gordura entre as estruturas celulares. Por essa razão, a gordura não metabolizada se torna oxidada, transformando-se num composto conhecido por ceramida, que tem como característica biológica a capacidade de envolver, como se fosse uma capa, as células de determinados tecidos e órgãos. Esse revestimento gorduroso causa a gradual obstrução de importantes proteínas de membrana com que compõe os receptores celulares. Entre os receptores celulares obstruídos destacam-se o **ENPP1**, que tem a função de introduzir a insulina para dentro da célula, e o **GLUT4** que tem, por sua vez, a função de introduzir a glicose para o interior da célula. Quando o receptor **ENPP1** se torna obstruído, a insulina não consegue ser adequadamente absorvida pela célula e, na seqüência, a forma fosforilada de insulina que deveria induzir o receptor **GLUT4** a colocar glicose para dentro da célula, também não o faz. Dessa forma, sobram glicose e insulina fora da célula, e esses produtos acumulados caem na circulação sanguínea, causando as elevações de ambas nas dosagens de sangue. Além disso, essas substâncias em excesso no sangue o torna mais viscoso, situação que compromete a sua fluidez e a distribuição de produtos para células, tecidos e órgãos, levando às

consequências patológicas manifestadas por conhecidos distúrbios clínicos típicos da doença.

O diabetes tipo 2 decorrente de mutações hereditárias pode ser entendido da seguinte forma: imagine algumas pessoas que você conhece, que não exageram em suas refeições e até evitam alimentos gordurosos, portanto, geralmente magras, e que em determinada fase da vida são diagnosticadas com diabetes tipo 2. Esses casos podem ser explicados por meio da famosa “herança genética”, em que alguns membros de suas famílias apresentam essa doença. Entretanto, há alguns detalhes que às vezes passam despercebidos, por exemplo, alguns diabéticos tipo 2 tem apenas glicose elevada em seu sangue, enquanto outros têm, além da glicose, a insulina aumentada, e, em outros somam-se junto com as elevações de glicose e insulina o aumento do colesterol. Mas como isto pode acontecer? Explica-se da seguinte forma, mesmo que a insulina tenha sido adequadamente introduzida na célula através do receptor **ENPP1**, se o sinalizador celular **IRS**- proteína que altera a estrutura da insulina por meio da fosforilação – estiver mutado, a fosforilação não ocorrerá e, portanto, não haverá insulina fosforilada para estimular o receptor **GLUT4** a introduzir a glicose para dentro da célula. Assim, sobra glicose extracelular que vai para a circulação sanguínea, aumentando seus níveis quantitativos. Mas há outras situações que dá diversidade genética ao diabetes tipo 2, por exemplo, pessoas com receptor mutante de **ENPP1** que não consegue fazer a insulina ser introduzida para dentro da célula. Nestas circunstâncias, tanto insulina quanto glicose sobram do lado externo da célula e enriquecem o sangue com suas presenças. Um filme que fiz em co-autoria com Alia Naoum, disponível no [youtube.com \(diabetes tipo 2\)](https://www.youtube.com/watch?v=diabetes_tipo_2) mostra de forma didática a complexidade do maquinário celular no metabolismo da glicose.

Na próxima edição deste jornal apresentarei a metabólômica da depressão.