U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

ARTIGO ESPECIAL

INSULINO-RESISTÊNCIA & Cª

Emílio Peres
Curso de Ciências da Nutrição da Universidade do Porto

Nas modernas sociedades de consumo, os comportamentos e, em consequência, o estilo de vida, têm-se modificado rápida e profundamente. São o resultado de novos valores sócio-económicos os quais, por sua vez, exprimem a sequência de subtis mudanças de preferências e atitudes, encaminhadas pelo homem tecnológico, tendo em vista deixar de ser um elemento sujeito ao meio, e por este condicionado, para se tornar o dominador do meio e dos outros humanos, que continuam a viver em interacção natural com o ambiente físico; e a estes, por tal razão, considera-os primitivos ou, mais depreciativamente, atrasados.

Mas a verdade é que, no final do século XX, as populações dos países mais ricos defrontam um meio globalmente transformado, que aceleradamente continua a ser transformado. De facto essas populações não vivem conforme a natureza que construiu e modelou o Homo sapiens e os hominídeos que o precederam e viabilizaram.

A mudança súbita e brutal do ambiente destabiliza a interacção arcaica do Homo com o seu meio natural e confunde as respostas programadas pelo genoma humano.

Este ambiente tecnologicamente perturbado configura uma das duas faces de um sistema interactivo. A outra é consusbstanciada pelos humanos biologicamente imodificados das sociedades afluentes e, portanto, não preparados para responderem aos novos desafios.

Da reacção desajustada entre este homem urbanizado e o ambiente perturbado surge, logicamente, doença. Que Doença? Um conglomerado de duas famílias fraternas de patologias metabólicas e degenerativas crónicas que, no seu conjunto, atingem proporções epidémicas nas últimas décadas.

Ainda não compreendemos bem as relações fisiopatológicas que devem existir entre as patologias das duas famílias, mas já dispomos de boas explicações para estabelecer o parentesco dentro de cada uma e para perceber algumas ligações entre membros de uma e outra.

A família de que aqui falamos reúne obesidade, diabetes da maturidade, hipertensão arterial, dislipidemias e doenças cárdio-vasculares ateroscleróticas. A outra família conta com carcinomas, senilidade, hiperuricemia e suas consequências, e calculoses biliar e renal.

Os cientistas sempre se sentiram atraídos por explicações unívocas e abrangentes para reacções biológicas e doenças. As unidades sindromáticas exprimem essa tentação conceitual.

Recorde-se Hans Selye e a Síndroma Geral de Adaptação, teoricamente tão clara e aliciante e, bem vistas as coisas, tão rica na prática. Atente-se na moderna construção da imunocompetência. Veja-se o ar de família que a compreensão da cascata do ácido araquidónico com a sua interferência nos fosfolípidos celulares, na replicação do ADN e na produção de leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos e endoperóxidos reconhece em situações aparentemente tão distantes como embolismo, hiperprodução de colagénio, inflamação, envelhecimento arterial, envelhecimento celular e carcinomas.

Pois, em relação a obesidade, diabetes da maturidade, hipertensão arterial, dislipidemias e doença aterosclerótica, também nos é oferecida uma explicação fisiopatológica

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

unívoca mediada pelo hiperinsulinismo.

Mas desviemo-nos um pouco.

A resistência celular à insulina torna mais demorada a sucessão dos passos metabólicos intracelulares e atrasa a oncogénese, quer dizer, mantém a possibilidade de viver eficientemente em condições de trabalho sustentado e de alimentação parcimoniosa ou algo insuficiente. Os indivíduos resistentes à insulina constituem uma variante genética largamente difundida na espécie humana; logicamente, caso fosse desfavorável, teria sido eliminada no decurso da evolução e dos saltos mutantes; mas, até agora, não o foi porque, na situação de alimentação parcimoniosa e de trabalho muscular regular, a resistência à insulina codificada por esse genotipo confere oportunidades acrescentadas de desenvolvimento e pujança. O azar é que essa marca genética se revela arma mal adaptada, mais exactamente, inapropriada para enfrentar a combinação de sedentarismo com excesso alimentar, hoje comum nas pletóricas sociedades de consumo.

Nesta moderna circunstância, a resistência à insulina acarreta um estado permanente de hiperinsulinismo, resposta comum às várias formas de resistência aumentada à insulina.

E este hiperinsulinismo mostra-se muito nocivo para o Homo urbanus insapiens, para o homem tecnológico.

O não diabético, que ganha peso em resultado de consumir mais energia do que a precisa, torna-se progressivamente insensível à insulina. Calcula-se que a sensibilidade à insulina decresce entre 10% a 15% quando o IMC sobe para 25 a 30, e cerca de 40% quando o IMC ronda 35.

A resistência estabelece-se sobretudo à custa da insensibilidade do músculo, onde são afectadas tanto a via oxidativa como a não oxidativa do metabolismo glicídico. Acontece que o músculo tenta resistir à oferta excedentária de energia porque não a utiliza nem a pode armazenar para além do seu limite. É o tecido adiposo que vai guardar o excesso de energia para eventuais períodos de escassez ou de maior exigência, como são a gravidez, o Inverno, ou o trabalho sazonal.

Durante certo tempo, que pode ser de anos, a tolerância à glicose não se altera; a glicemia mantém-se dentro de limites normais, enquanto o pâncreas for capaz de responder ao desafio da resistência celular, lançando em circulação mais insulina. Mas com o rolar do tempo, ou com o agravar da obesidade, o pâncreas começa a claudicar e a ter dificuldade para sustentar níveis de produção necessários para vencer a resistência. A glicemia começa então a elevar-se e a diabetes estabelece-se, apesar da insulinemia continuar ainda durante mais ou menos anos a superar quantitativamente o normal.

Isto significa que tais doentes vivem em estado hiperinsulinémico durante muito tempo, eventualmente durante vários decénios, aqueles que decorrem desde o início da sobrecarga ponderal até ao momento em que a glicemia de jejum se fixa em torno de valores de 10 milimoles, ou seja, até ao diagnóstico de diabetes moderada.

A duração do hiperinsulinismo pode ser mais curta, e mais precoce a instalação de diabetes evidente, no caso de obesos aparentemente semelhantes aos referidos mas que são portadores de marcas genéticas que vulnerabilizam o pâncreas à acção tóxica sobre ele da hiperglicemia.

Também os diabéticos não-insulino-dependentes com peso normal ou discretamente aumentado apresentavam insulino-resistência herdada, de idêntica importância e gravidade. O que distingue os dois tipos de doentes é a menor severidade do hiperinsulinismo nos diabéticos de peso normal ou pouco desviado, em consequência das suas células beta não disporem, desde cedo, de uma perfeita capacidade de resposta ao desafio da insulino-resistência.

Não sabemos quais e como se estabelecem as relações finas entre resistência e hiperinsulinismo. No entanto, reconhecemos que a resposta automática e universal à resistência é o aumento de secreção insulínica

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

durante todo o tempo que a anatomia e a capacidade funcional do pâncreas aguentam.

Estes dois irmãos siameses, insulino-resistência e hiperinsulinismo, devem constituir o motivo fulcral de preocupação e o movente da terapêutica.

Numerosas investigações demonstram que estes dois estados se imbricam profundamente na patogenia de obesidades, diabetes da maturidade, envelhecimento antecipado, hipertensão essencial, baixa de HDL, aumento de VLDL e IDL, e aterosclerose. Um número importante de investigadores salienta o primado patogénico do hiperinsulinismo para hipertensão, dislipidemia e aterogénese acelerada.

Não nos parece supérfluo relembrar como é elevada a prevalência de todas aquelas patologias entre obesos e diabéticos, rápida a sua evolução e grave o seu desfecho. E também como a identificação de um único motor patogénico para todas elas assume transcendência prática para delinear estratégias de prevenção e de intervenção terapêutica nos doentes, seja qual for o estádio evolutivo em que se encontrem.

Desde já, ressalta a debilidade de tratar a hipertensão, ou a dislipidemia ou a aterosclerose de um diabético ou obeso. Não estamos a dizer que não se tratem; o que estamos a querer dizer é que a posição acertada é tratar o doente que "por acaso" até é hipertenso, dislipidémico e aterosclerótico, tendo em atenção a globalidade do seu problema. E que devemos fazê-lo cedo, antes que as "complicações" atinjam a fase de evolução autónoma. E que o ideal não é nada disto: é impedir, quando for o caso, que um obeso se torne diabético, ou que a diabetes progrida.

Em conformidade, o nosso primeiro objectivo deverá ser decapitar o mais precocemente possível a insulino-resistência e o hiperinsulinismo que se lhe vai opôr — os meios terapêuticos mais eficazes são exercício físico regular de mediana intensidade combinado com alimentação equilibrada hipocalórica.

Mas enquanto jogamos forte no nosso primeiro objectivo, temos que afastar a tentação (tão dolorosamente inculcada pelos horrores da medicina de urgência) de correr como bombeiros a apagar hiperglicemias, tensões altas, colesterois elevados e tudo o mais com medicações que, embora possivelmente eficientes para resolver focos de incêndio, não neutralizam o incendiário.

Quando há bastantes anos o famoso estudo policêntrico americano, para avaliar os resultados da terapêutica com as sulfonilureias de então, nos forneceu os dados frios da análise informática que revelavam, entre outras coisas chocantes, por exemplo, que os diabéticos bem tratados (entenda-se, tornados euglicémicos com a medicação) morriam mais de hipertensão, doença coronária isquémica e carcinomas, aqui d'el rei que a análise estava mal feita, que os dados tinham sido mal colhidos, que era a paga dos diabéticos viverem mais anos. Compreendemos agora como eram justas e são lógicas as conclusões desse estudo.

Abramos o espírito à dupla hiperinsulinismo + insulino-resistência, à sua riqueza conceitual e pragmática.

Bibliografia de referência

1. DeFronzo R, Ferrannini E: Insulin Resistance. Diabetes Care 1991; 14: 173-94.

2. Ferrannini E, alt.: Essential Hypertension: an Insulino-resistant State. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15 suppl 5: 518-25.

3. Reaven G: Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, Hypertriglyceridemia and Hypertension. Diabetes Care 1991; 14: 195-202.

4. Stout R: Insulin and Atheroma. Diabetes Care 1990; 13: 631-54.

5. Moller D, Flier J: Insulin Resistance - Mechanisms, Sybdromes and Implications. New Eng J Med 1991; 325: 938-47.

6. McKeown T: As origens da doença humana. Lisboa: Caminho, 1990.