

Fatores de risco de diabetes mellitus em cães e gatos¹

Introdução

O pâncreas endócrino é composto pelas ilhotas de Langerhans, que se dispersam como “pequenas ilhas” em um “mar” de células acinares exócrinas secretoras. Dentro das ilhotas quatro tipos distintos de células foram identificados com base na sua morfologia e propriedades de coloração, entre essas estão as células beta, responsáveis pela secreção de insulina, hormônio imprescindível para o metabolismo energético. Isto é, depois que a insulina se acopla aos seus receptores de membrana cerca de 80% das células do organismo aumentam acentuadamente a captação de glicose. A glicose transportada para dentro da célula é imediatamente fosforilada e transforma-se num substrato para todas as funções metabólicas usuais dos carboidratos.

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica sistêmica decorrente de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina, ocorrendo comumente cães e gatos. Os fatores etiológicos envolvidos no desenvolvimento são semelhantes entre as espécies. No entanto, destaca-se que entre o cão e o gato, o tipo predominante difere, apresentando similaridades com algumas formas de evolução da DM em humanos. De uma maneira geral, diversos fatores predis põem ao desenvolvimento da doença, sendo os mais importantes insulite imunomediada, pancreatite, obesidade, antagonismos hormonais (excesso de cortisol, progestágenos e hormônio do crescimento), fármacos (glicocorticóides, estreptozotocina e aloxano), infecções, hiperlipidemia, amiloidose nas ilhotas pancreáticas e predisposição genética. Todos esses fatores corroboram com o aumento da prevalência de DM nos últimos anos. Atualmente, o modo de vida dos animais, com aumento de peso, diminuição de atividades físicas, aumento de estresse psicológico e maior expectativa de vida associados a outros fatores diversos influenciam no aumento da incidência de DM. Por isso, esta revisão resumirá informações sobre a etiologia da diabetes em cães e gatos e fatores de risco para seu desenvolvimento.

Diabetes mellitus canina

A forma mais comum da DM em cães se assemelha à tipo 1 em humanos. Estudos sugerem que a genética, um componente imuno-mediado e fatores ambientais estão envolvidos no desenvolvimento da doença em cães. Além desse quadro, uma variante do gestacional/transicional também pode ocorrer em cães. Anormalidades histológicas comuns dos

¹ Martins, F.S.M. Fatores de risco de diabetes mellitus em cães e gatos. Seminário apresentado na disciplina Fundamentos bioquímicos dos transtornos metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017. 5 p.

cães diabéticos incluem a redução no número e tamanho de ilhotas pancreáticas, a diminuição no número de células β , com maior vacuolização e degeneração. A forma mais extrema da doença ocorre em cães juvenis, representado por uma deficiência absoluta de células β , hipoplasia de ilhotas pancreáticas ou aplasia. Alterações menos graves envolvendo as ilhotas pancreáticas e as células β podem predispor ao cão adulto à DM após exposições a fatores ambientais, como por exemplo, a pancreatite, medicamentos e doenças que antagonizam a ação da insulina. A etiologia do tipo 1 em cães é multifatorial e praticamente todos são dependentes de insulina no momento do que são diagnosticados. As predisposições genéticas também são sugeridas. Tem sido associada a maior histocompatibilidade de genes complexos de classe II (antígeno de leucócitos de cães ou DLA), com haplótipos e genótipos similares, sendo identificado em raças mais suscetíveis. Nos casos de insulite imunomediada em cães diabéticos, além da infiltração dos linfócitos nas ilhotas, foram descritos anticorpos dirigidos contra células de ilhotas, insulina, pró-insulina, e descarboxilase de ácido glutâmico intracelular 65 (GAD65). Em humanos com DM tipo 1, a presença de auto-anticorpos circulantes contra insulina, pró-insulina, GAD65 e IA2 geralmente precede o desenvolvimento de hiperglicemia e sinais clínicos. Apesar desse quadro possivelmente ocorrer em cães, parece que a DM canina se assemelha à “diabetes auto-imune latente de humanos adultos ou LADA”.

O resultado final de todos esses fatores é a perda da função das células β , com hipoinsulinemia, transporte prejudicado de circulação de glicose na maioria das células, aceleração hepática de gliconeogênese e glicogenólise, e o subsequente desenvolvimento de hiperglicemia e glicosúria. Perda de função celular é irreversível em cães com DM tipo 1 e a terapia de insulina ao longo da vida é obrigatória para manter controle glicêmico do estado diabético.

Diabetes mellitus felina

O quadro mais comum de DM felina se assemelha ao tipo 2 em humanos. Esse quadro ocorre em cerca de 80% dos casos e dentre os principais fatores de risco, insere-se a obesidade. Os gatos obesos alteraram a expressão de vários genes de sinalização de insulina e glicose transportadores e são resistentes a leptina. Também formaram depósitos amilóides dentro das ilhotas do pâncreas. Muitos desenvolveram a glicotoxicidade quando exposto a hiperglicemia prolongada. Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da DM em gatos é a obesidade, no entanto, podem-se destacar outros, como gênero (machos são mais acometidos), inatividade física e aumento da sobrevida, bem como a administração de glicocorticoides e progestágenos.

Estudos evidenciaram que uma frequência de DM felina é quatro vezes maior em gatos birmaneses do que em gatos domésticos, sendo que em algumas famílias de gatos birmaneses, mais de 10% dos descendentes foram afetados pela diabetes. Além da raça, outros fatores podem ser incluídos nessa maior predisposição: machos, inatividade física e falta de atividade, aumento da idade e administração de glicocorticoides e progestágenos. Mostrou-se também que os gatos obesos são 3,9 vezes mais propensos a desenvolver DM em comparação com gatos com peso corporal ideal. É provável que a DM felina seja uma doença poligênica e que muitos genes estão associados a um risco maior para manifestação da doença. A frequência de DM mostrou ser aproximadamente 4 vezes maior em gatos birmaneses e em 10% dos seus descendentes foram afetados.

Foi mostrado que os gatos obesos são 3,9 vezes mais propensos a desenvolver DM em comparação com gatos com peso corporal ideal. Estudos experimentais em gatos saudáveis mostraram que um ganho de peso médio de 1,9 kg durante um experimento de alimentação foi associado a uma diminuição da sensibilidade à insulina de mais do que 50%. Resultados semelhantes foram relatados em outro ensaio em que cada kg de aumento em peso levou à perda de 30% na sensibilidade à insulina. A sensibilidade à insulina difere consideravelmente entre indivíduos e sugeriu-se que os gatos com sensibilidade insulínica intrinsecamente baixa estão em um aumento risco de desenvolver intolerância à glicose com ganho de peso. Os gatos machos tendiam a ter menor sensibilidade à insulina antes do teste de alimentação e ganharam mais peso do que as gatas, justificando em parte o aumento do risco de desenvolver DM.

Resistência insulínica

A resistência à insulina é definida como uma resposta biológica atenuada a uma determinada concentração deste hormônio. Diversas condições clínicas, como a obesidade, a diabetes mellitus, a hipertensão arterial, processos infecciosos, doenças endócrinas são correlacionadas com a resistência insulínica. O mecanismo preciso envolvido na causa ainda não é totalmente conhecido. No entanto, muitos estudos têm demonstrado que alterações moleculares na via de sinalização da insulina, principalmente na ativação da translocação do transportador de glicose (GLUT) à membrana plasmática de células em tecidos periféricos, como o músculo esquelético e o tecido adiposo. Uma das alterações nessa sinalização ocorre em cães com hiperadrenocorticism, que apresentam diminuição na expressão de genes responsáveis pela sinalização intracelular do mecanismo de ação da insulina, do gene IRS-1 diminuiu em 37% e 35% em grupos de cães tratados e não tratados, respectivamente. As expressões do gene IRS-2 diminuíram em 61% e 72%, as expressões dos genes de PI3-K diminuíram por 47% e 55%, e as expressões de genes Akt-2 diminuiu em 45% e 56% dos cães

de controle, de modo semelhante, evidenciando que essa endocrinopatia é um importante fator de resistência insulínica em cães.

Sabe-se também que o exercício físico interfere em diferentes mecanismos intracelulares, sendo uma ferramenta importante na melhora da sinalização da insulina. Pesquisas com resistência insulínica, associada à obesidade e dieta rica em gordura, revelam que o exercício físico é capaz de modular proteínas inflamatórias de efeito negativo no sinal de insulina. Há evidências que o exercício físico reduz a expressão e atividade de proteínas intracelulares (PTP1B, JNK, IKK e iNOS,) de efeito negativo sobre a via de sinalização da insulina, com o qual aumenta a sensibilidade à insulina e melhora a captação de glicose na obesidade. O exercício também melhora o metabolismo da glicose por aumentar a translocação do transportador GLUT-4 por outras vias de sinalização também mediadas por insulina (via IR/IRSs/PI3q/Akt) e/ou via AMPK.

Estudos que avaliaram obesidade e esteatose hepática em camundongos indicam que a causa da resistência à insulina é o acúmulo de SREBP-1c no fígado, em resposta aos altos níveis circulantes de insulina. Contudo, apesar da presença de resistência à insulina nos tecidos periféricos, a insulina continua ativando a transcrição do SREBP-1c no fígado desses camundongos. De maneira geral, todos esses mecanismos moleculares envolvidos no aumento da captação de glicose e controle da resistência insulínica requerem estudos e pesquisas.

Considerações finais

No geral, considera-se que mecanismos autoimunes em conjunto com os aspectos genéticos e ambientais, fatores, doenças e alguns fármacos, e a pancreatite desempenham um papel potencial na iniciação e progressão da diabetes mellitus em cães. Para os felinos, um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da diabetes mellitus é a obesidade, devendo atentar-se ao uso de medicamentos predisponentes e dieta adequada. Destaca-se a importância do conhecimento fisiopatológico dos diferentes perfis da DM para que se adotem métodos preventivos para cada população susceptível.

Referências

- ARAKI, E.; LIPES, M.A.; PATTI, M.E.; BRUNING, J.C.; HAAG, B.R.D.; JOHNSON, R.S., et al. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. **Nature**, v.372, p. 186-90, 1994.
- BERTUZZI, A.; CONTE, F.; MINGRONE, G.; PAPA, F.; SALINARI, S.; SINISGALLI, C. Insulin Signaling in Insulin Resistance States and Cancer: A Modeling Analysis. **PLoS ONE**, v.11 (5), p. e0154415, 2016.
- BIOURGE, V.; NELSON, R.W.; FELDMAN, E.C.; WILLITS, N.H.; MORRIS, J.G.; ROGERS, Q.R. Effect of weight gain and subsequent weight loss on glucose tolerance and insulin response in healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.11, p.86–91. 1997.
- BRADY, M.J., NAIRN, A.C.; SALTIEL, A.R. The regulation of glycogen synthase by protein phosphatase 1 in 3T3-L1 adipocytes. Evidence for a potential role for DARPP-32 in insulin action. **Journal of Biological Chemistry**, v.272, p. 29698-703, 1997.
- CATCHPOLE, B.; ADAMS, J.P.; HOLDER, A.L.; SHORT, A.D.; OLLIER, W.E.; KENNEDY, L.J. Genetics of canine diabetes mellitus: are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? **Veterinary Journal**, v.195, p.139–147. 2013
- COSTES, S.; LANGEN, R.; GURLO, T.; MATVEYENKO, A.V.; BUTLER, P.C. b-cell failure in type 2 diabetes: a case of asking too much of too few? **Diabetes**, v.62. p.327–335. 2013.
- CROSS, D.A.; ALESSI, D.R.; COHEN, P.; ANDJELKOVICH, M.; HEMMINGS, B.A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. **Nature**, v.378, p. 785-9, 1995.
- DAVISON, L.J.; RISTIC, J.M.; HERRTAGE, M.E.; RAMSEY, I.K.; CATCHPOLE, B. Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.91, p.53–60, 2003.
- FALL, T.; HAMLIN, H.H.; HEDHAMMAR, A.; et al. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, p.1209–1216, 2007.
- GOOSSENS, M.M.; NELSON, R.W.; FELDMAN, E.C.; GRIFFEY, S.M. Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985–1995). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.12, p.1–6, 1998.
- KITAMURA T, KITAMURA Y, KURODA S, HINO Y, ANDO M, KOTANI K, et al. Insulin-induced phosphorylation and activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B by the
- McCANN, T.M.; SIMPSON, K.E.; SHAW, D.J.; BUTT, J.A.; GUNN-MOORE, D.A. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.9, p.289–299, 2007.
- NOZAWA, S.; ODA, H.; AKIYAMA, R. UEDA, K. et al. Decreased Gene Expressions of Insulin Signal Molecules in Canine Hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Medical Science**. v.76 (8), p. 1177–1182, 2014.
- PILKIS, S.J.; GRANNER, D.K. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. **Annual Review of Physiology**, v.54, p.885-909, 1992.
- WHITE, M.F. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.182, p. 3-11, 1998.
- ZHOUA, J.; HUANGA, K.; LEIB, X.G. Selenium and diabetes - evidence from animal studies. **Free Radical Biology e Medicine**, v.65, 2013.