

INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS DA REPRODUÇÃO SOBRE A AÇÃO DA INSULINA EM CÃES¹

As mudanças hormonais que acontecem durante o ciclo estral das fêmeas caninas impactam direta e indiretamente a ação da insulina. Muitos estudos mostram que os hormônios reprodutivos causam perturbações nos mecanismos fisiológicos de sinalização da insulina, seja por prejudicarem a secreção da insulina, por competirem pelos receptores de insulina, diminuindo a concentração de receptores disponíveis para que a insulina possa desencadear o seu papel, ou por causarem modificações estruturais nos receptores e na afinidade de ligação entre a insulina e seu receptor. Este trabalho tem por objetivo revisar de que forma se dá a resistência insulínica relacionada aos hormônios reprodutivos em cães, enfatizando a influência das diferentes fases do ciclo estral e do aumento da concentração da progesterona, dos estrógenos, da prolactina e da testosterona sobre o desenvolvimento da resistência insulínica em cães.

Insulina

A insulina é um hormônio polipeptídico composto por duas cadeias polipeptídicas (A e B) que são ligadas através de pontes dissulfeto. Sua principal função é regular o metabolismo energético, aumentando a captação da glicose e a síntese de glicogênio, de proteínas e de lipídeos e diminuindo a gliconeogênese, a glicogenólise e a lipólise. Corresponde, portanto, a um hormônio anabólico e anticatabólico.

A insulina é produzida pelas células β pancreáticas, que correspondem a 70% das ilhotas do pâncreas. A porção endócrina do pâncreas, entretanto, é muito pequena, correspondendo a apenas 3% de toda a glândula. A insulina atua principalmente no fígado, nos músculos e nos adipócitos. A hiperglicemia estimula a produção de insulina pelas células β pancreáticas que, em animais saudáveis, inibiria a secreção de glucagon. Em pacientes com diabetes mellitus, entretanto, a ausência de insulina permite que haja liberação de glucagon, que estimula a gliconeogênese e aumenta ainda mais a concentração de glicose no sangue. A hiperglicemia que ocorre no diabetes mellitus é explicada, portanto, tanto pela diminuição da entrada de glicose nos tecidos musculares e adiposos, que acaba ficando acumulada na circulação sanguínea, como também pela conversão hepática de glicogênio em glicose.

As células β pancreáticas são estimuladas a produzirem insulina pela glicose, mas também por aminoácidos, em especial arginina, lisina e leucina, por ácidos graxos e por corpos cetônicos.

¹ Nogueira, T. B. (2018). Influência dos hormônios da reprodução sobre a ação da insulina em cães. Disciplina de Fundamentos Bioquímicos dos Transtornos Metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 8 p.

Receptor da insulina

O receptor de insulina é composto por duas subunidades α e duas subunidades β . As subunidades α correspondem aos sítios de interação com a insulina e as subunidades β apresentam atividade tirosina quinase. Quando a insulina se liga às subunidades α , elas ativam as subunidades β , que se autofosforilam e, por sua vez, fosforilam outras proteínas dentro da célula, incluindo os substratos de receptores de insulina (IRS). Quando fosforilados, os IRS ativam outras proteínas quinases e fosfatases, levando à translocação dos transportadores de glicose (GLUT-4) para a membrana celular e possibilitando a captação de glicose pela célula (Figura 1).

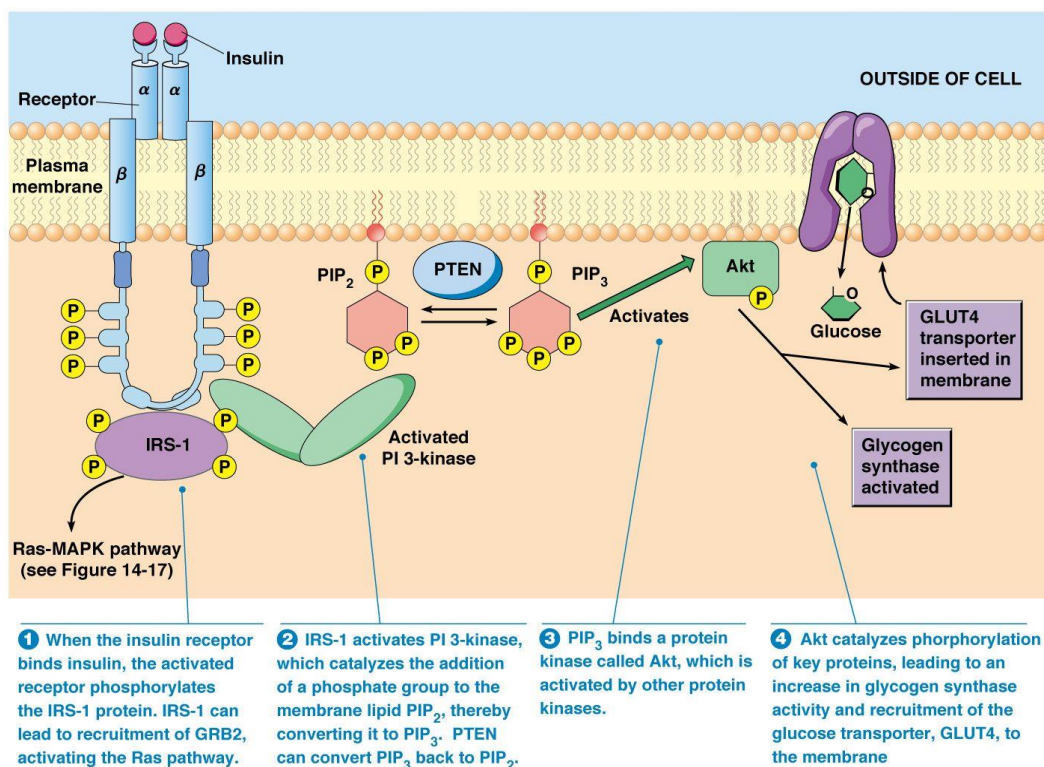


Figura 1. Esquematização da sinalização intracelular que ocorre após a ligação da insulina com seu receptor, levando à translocação do GLUT-4 até a membrana da célula e permitindo a entrada de glicose na célula

Ciclo estral

O ciclo estral da fêmea canina é dividido em quatro diferentes fases. O anestro é um período de duração variável tendo, geralmente, 4 meses. O pró-estro é um período que dura em média onze dias e é marcado por concentrações mais altas de estrogênios. O estro é o período no qual

ocorre a ovulação e é marcado pela ocorrência de um pico de hormônio luteinizante (LH). O diestro, com duração de cerca de dois meses, é marcado por concentrações altas de progesterona, similar ao que ocorre no período de gestação (Figura 2).

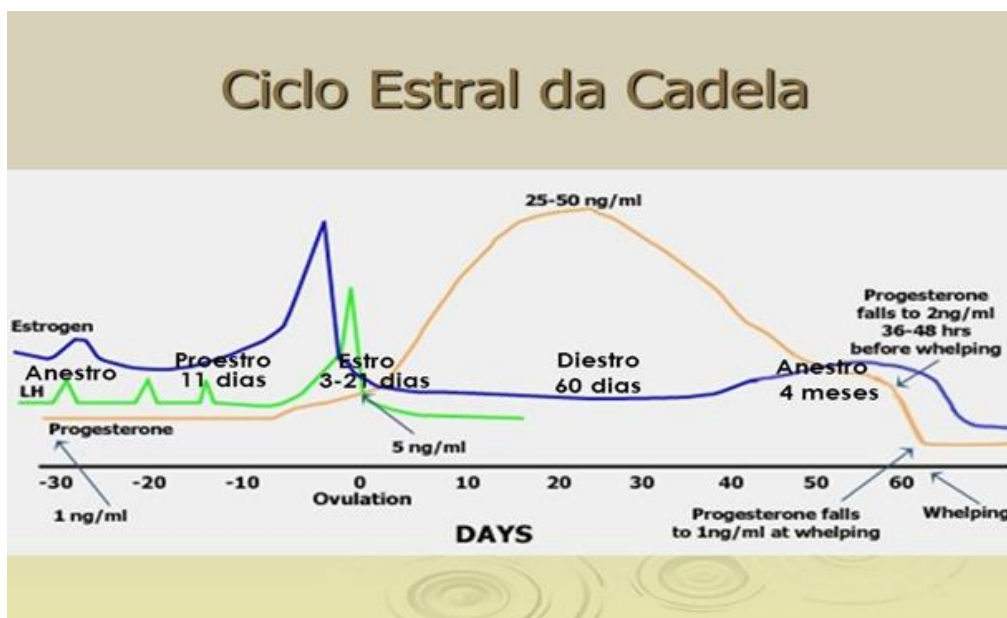


Figura 2. Esquematisação do ciclo estral da fêmea canina

Alterações na ação da insulina durante o ciclo estral

Estudo mostrou que há uma menor afinidade de ligação da insulina ao seu receptor no tecido muscular durante o estro e o diestro, que é compensada por uma maior capacidade de ligação. Em estudo retrospectivo realizado com cadelas diagnosticadas com diabetes mellitus, das 57 fêmeas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia (OSH) após o diagnóstico de diabetes, seis conseguiram alcançar remissão, mesmo após desenvolvimento de cetose grave ou com período de tempo de 81 dias entre o diagnóstico e a realização da OSH. Isso é possível porque as células β pancreáticas podem não ter sido completamente danificadas e conseguem retomar a manutenção dos níveis normais de glicose quando a causa de resistência insulínica for removida.

Em estudo realizado com 81 cadelas fêmeas diabéticas e 104 fêmeas híginas (grupo controle), foi encontrada relação estatisticamente significativa entre o diestro e uma maior predisposição ao desenvolvimento da diabetes mellitus. Foi observado ainda que a castração é um fator de proteção contra o desenvolvimento da doença.

Em estudo realizado com cadelas analisando-se os receptores de insulina no músculo esquelético, observou-se que as fases do ciclo estral modificam os mecanismos fisiológicos de

sinalização da insulina, havendo redução da atividade da tirosina quinase das membranas e da afinidade entre a insulina e os receptores de insulina do tecido muscular durante o estro e o diestro.

Progesterona

A progesterona é um hormônio produzido pelos ovários que tem sua principal atuação no útero, levando à manutenção da gestação em fêmeas gestantes. Também atua nas glândulas mamárias, levando ao desenvolvimento mamário. A progesterona atua promovendo resistência insulínica de maneira direta, ao exercer efeito antagônico ao da insulina, e de maneira indireta. Sabe-se que o aumento da progesterona que ocorre durante o diestro estimula a produção de hormônio do crescimento (GH) pelas glândulas mamárias, hormônio este que é um potente indutor de resistência insulínica. A produção de GH pelas glândulas mamárias também exerce influência sobre o desenvolvimento de tumores de mama. Com o aumento da produção do hormônio do crescimento há o aumento concomitante da produção do seu efector, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1), que é uma molécula de estrutura similar à insulina e, portanto, tem capacidade de ligar-se ao receptor da insulina, diminuindo a concentração de receptores disponíveis e diminuindo, com isso, a captação de glicose pelas células.

Estrógenos

Os estrógenos são divididos em estradiol, estrona e estriol. São produzidos nos ovários e atuam sobre as glândulas mamárias, estimulando o seu desenvolvimento, e sobre os órgãos sexuais e acessórios, atuando na regulação do ciclo estral e no desenvolvimento dos caracteres sexuais. Sabe-se que a exposição crônica ao estradiol causa uma redução intensa na sensibilidade à insulina, especialmente no tecido muscular. Estudos feitos em ratos mostram que os estrógenos exercem efeito inibitório sobre o GLUT-4 (Barros et al., 2006). Foram identificados dois tipos de receptores estrogênicos (α e β) no músculo esquelético de camundongos através do uso da técnica de imunofluorescência. Neste mesmo estudo, foi observado que os efeitos dos estrogênios dependem basicamente do tipo de receptor estrogênico que é ativado, sendo que a estimulação dos receptores α ativa a expressão do GLUT-4 e a ativação dos receptores β suprime a sua expressão. Durante a fase estrogênica do ciclo estral ocorre maior expressão dos receptores β . Neste estudo, a castração aumentou a expressão de GLUT-4 no músculo e a administração de estrógeno exógeno reduziu novamente a expressão desses transportadores. Isto explica o descontrole observado em fêmeas caninas diabéticas não castradas que estão em terapia insulínica no início do pró-estro, período em que as concentrações de estrógenos começam a elevar-se no plasma (Figura 3).

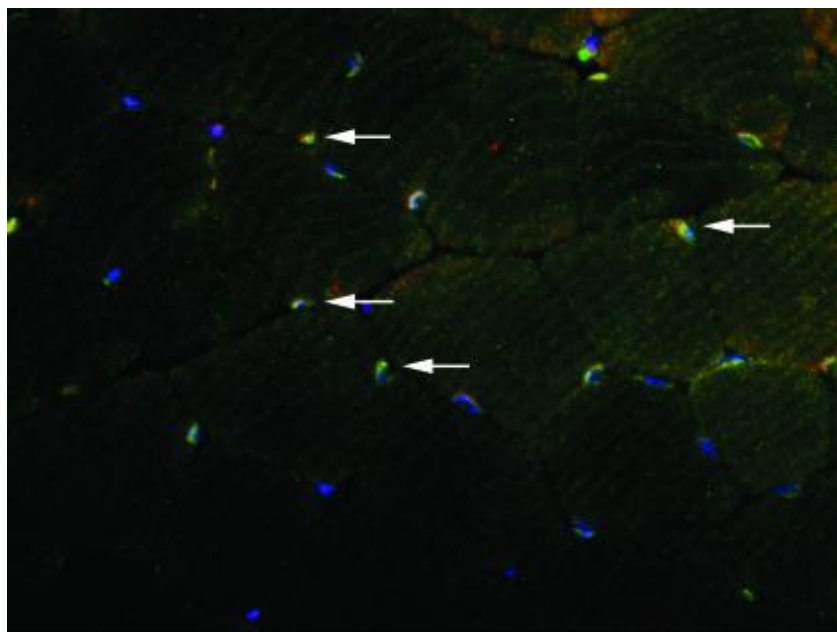


Figura 3. Receptores de estrógeno α corados em vermelho e β corados em verde no músculo esquelético de camundongos. Setas mostram a co-localização dos dois receptores (amarelo)

Prolactina

A prolactina, também denominada de hormônio lactogênico, é produzida na adenohipófise e atua principalmente nas glândulas mamárias, favorecendo a lactação. É considerada o maior hormônio peptídico existente. O mecanismo de ação pelo qual a prolactina produz resistência insulínica não está totalmente esclarecido em cães, mas há evidências de que haja redução do transporte de glicose, sem haver alteração da ligação da insulina com o seu receptor

Testosterona

A testosterona, juntamente com o seu subproduto mais ativo, a 5-dihidrotestosterona, é o andrógeno mais importante do ciclo reprodutivo do macho. Ela é produzida pelas células de Leydig dos testículos e tem diversos papéis no ciclo reprodutivo do macho, incluindo a realização da diferenciação sexual, da espermatogênese, do desenvolvimento e da manutenção dos órgãos sexuais acessórios, o estímulo da libido, da ereção e da ejaculação, entre outros.

Em cães, a testosterona pode ser convertida a 5-dihidrotestosterona pela enzima 5 α -redutase ou em estradiol pela enzima aromatase (Figura 4). A enzima aromatase tem sua atividade aumentada no tecido adiposo. Em animais obesos ou com sobrepeso, portanto, a atividade da enzima aromatase está aumentada, havendo maior conversão da testosterona em estradiol. Pacientes obesos tendem, portanto, a terem menores concentrações de testosterona e maiores concentrações de estradiol, o que favorece o desenvolvimento da resistência insulínica.

Estudos feitos com humanos mostraram que menores concentrações séricas de testosterona refletem em um maior índice de resistência à insulina. Homens com concentrações séricas de testosterona menores que o valor de referência para a espécie eram duas vezes mais resistentes à insulina que homens com valores de testosterona dentro dos valores de referência para a espécie. Esta alteração está relacionada com alterações na função das células de Leydig e não com alterações a nível central (hipotálamo e hipófise).

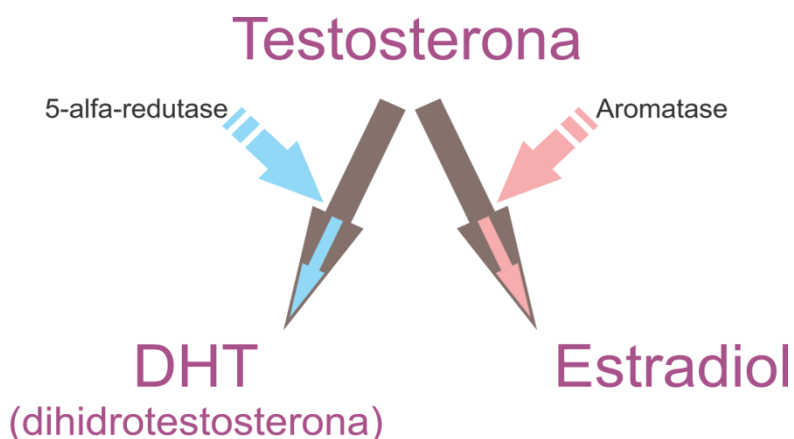


Figura 4. Conversão da testosterona em dihidrotestosterona ou estradiol

Considerações finais

As mudanças hormonais que ocorrem durante o ciclo estral impactam direta e indiretamente o controle glicêmico, provocando redução da secreção da insulina, redução na afinidade da insulina com o seu receptor, diminuição dos sítios de ligação de insulina disponíveis e diminuição da atividade tirosina quinase das subunidades β dos receptores de insulina, logo, perturbando a sinalização e as reações intracelulares após a ligação da insulina e prejudicando a translocação do GLUT-4 até a membrana da célula.

Muitos estudos mostram os benefícios da castração tanto como forma de prevenir o desenvolvimento da diabetes mellitus, quanto como forma terapêutica, visto que a realização da ovariectomia é capaz de levar à remissão da diabetes mellitus ou, no mínimo, auxiliar na redução da flutuação da glicemia em pacientes que estejam em terapia insulínica, através da redução da variação hormonal que ocorre nas diferentes fases do ciclo estral de fêmeas caninas não castradas. Há evidências, portanto, de que a castração das fêmeas caninas é um fator protetivo contra a resistência insulínica que ocorre secundariamente ao aumento da concentração dos hormônios reprodutivos, sendo uma ferramenta de auxílio para o manejo da glicemia de pacientes diagnosticadas com diabetes mellitus.

Referências

- Barros, R. P. A. *et al.* (2006). Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ER β and ER α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 1605-1608.
- Cunnigham, J. G.; Klein, B. G. (2008) *Tratado de Fisiologia Veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 448-463.
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. (1997). *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 4. ed. São Paulo: Manole, p. 1957-1965.
- Feldman, E.C.; Nelson, R.W. (2015). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 4. ed. Missouri: Saunders, p. 213-253.
- González, F. H. D. (2002). *Introdução a Endocrinologia Reprodutiva Veterinária*. 1 ed. Porto Alegre: UFRGS, p 68-77.
- González, F. H. D.; Silva, S. C. (2017). *Introdução à bioquímica clínica veterinária*. 3 ed. Porto Alegre: UFRGS, p. 244-246.
- Harvey, R. A.; Ferrier, D. R. (2012). *Bioquímica ilustrada*. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, p. 307-313.
- Pitteloud, N. *et al.* (2005). Increasing Insulin Resistance Is Associated with a Decrease in Leydig Cell Testosterone Secretion in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 2636–2641.
- Pitteloud, N. *et al.* (2005). Relationship Between Testosterone Levels, Insulin Sensitivity, and Mitochondrial Function in Men. *Diabetes Care*, 28, 1636-1642.
- Pöppl, A. G. (2009). Effect of estrus cycle and pyometra on insulin receptor tirosine kinase activity and insulin receptor binding in female dogs. *Clínica Veterinária*, ano XIV, 136-138.
- Pöppl, A. G. (2012). Estudos clínicos sobre os fatores de risco e a resistência à insulina na diabetes mellitus em cães.
- Pöppl, A. G. *et al.* (2009). Índices de sensibilidade à insulina em fêmeas caninas: efeito do ciclo estral e da piometra. *Acta Scientiae Veterinariae*, 37, 341-350.
- Pöppl, A. G. *et al.* (2016). Insulin binding characteristics in canine muscle tissue: effects of the estrous cycle phases. *Brazilian Journal of Veterinary Research*, 36, 761-766.
- Pöppl, A. G. *et al.* (2017). Canine diabetes mellitus risk factors: A matched case-control study. *Research in Veterinary Science*, 114, 469-473.
- Pöppl, A. G., Mottin, T. S., González, F. H. D. (2013). Diabetes Mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Research in Veterinary Science*, 94, 471-473.
- Selman, P. J. *et al.* (1994). Progestin treatment in the dog: Effects on growth hormone, insulin-like growth factor I and glucose homeostasis. *European Journal of Endocrinology*, 131, 413-421.