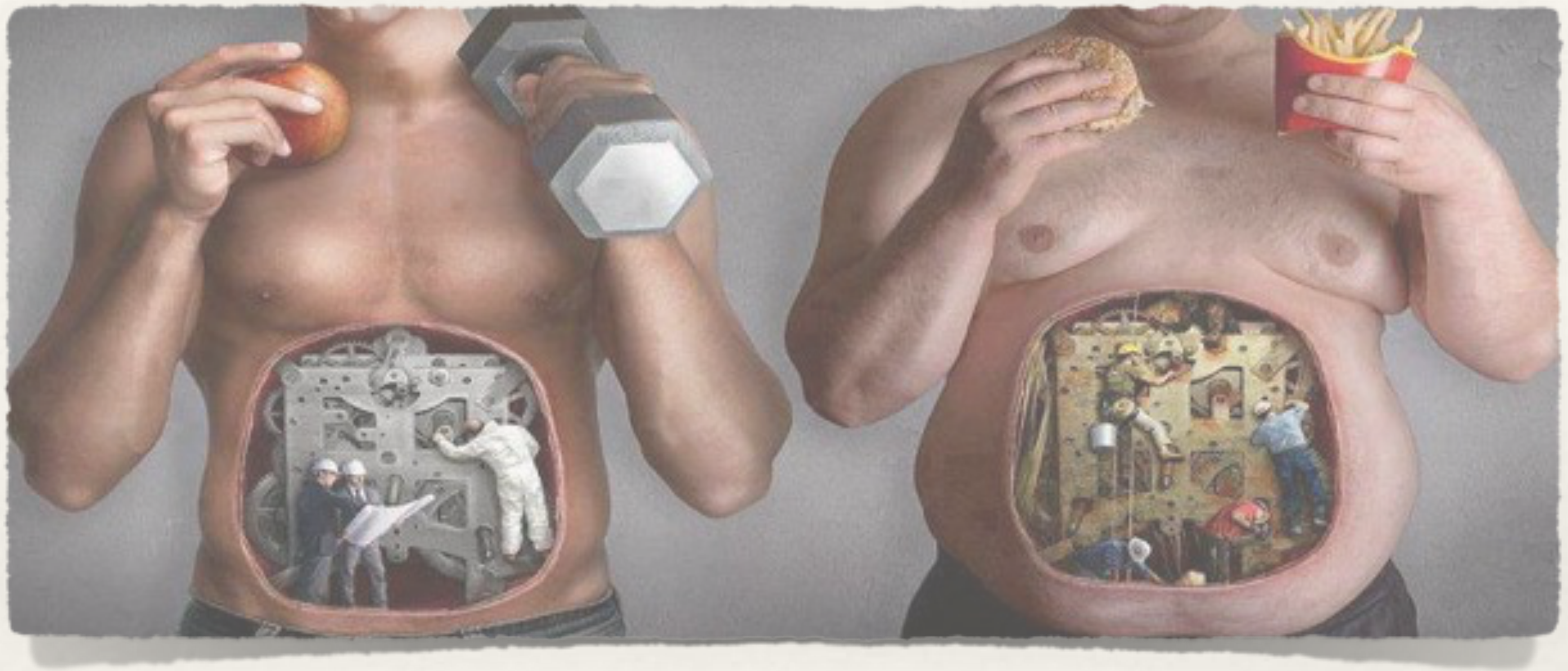


Metabolismo | Integrado

Profa. Dra. Ana Carolina Magalhães

FOB USP

Objetivos

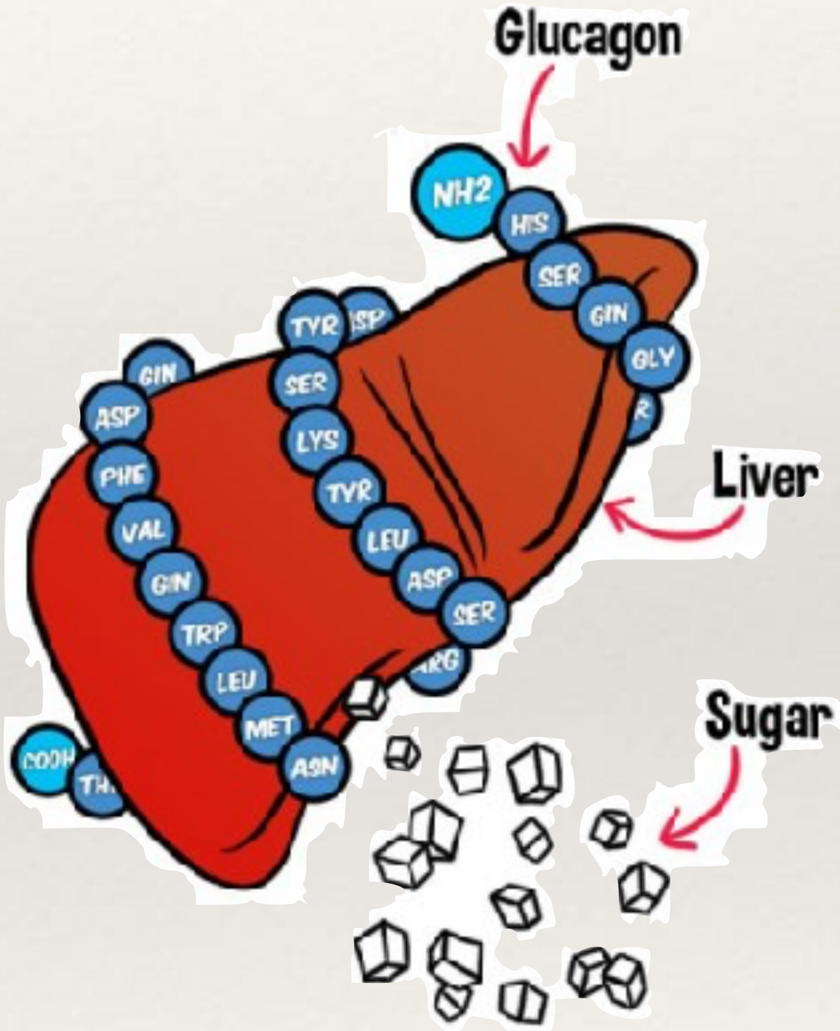
- Demonstrar que o metabolismo ocorre pela integração de vários órgãos diferentes, regida pela atuação de hormônios como insulina e glucagon;
- Discutir importantes doenças metabólicas e suas implicações na área.

Regulação do metabolismo

- **ENZIMAS**
  - Regulação alostérica
- **HORMÔNIOS**
  - Expressão gênica, regulação enzimática por alteração covalente e/ou transporte por membrana;
  - Esteróides, tireoidianos, catecolaminas e peptídicos (insulina e glucagon).

Glucagon

- Liberado na hipoglicemia pelo pâncreas
- Atua no fígado e tecido adiposo
- Estimula a glicogenólise, gliconeogênese, lipólise
- Inibe a síntese de glicogênio e a glicólise nos tecidos-alvo.


Glucagon
NH2
HIS
SER
GLN
GLY
TYR
SER
LYS
TYR
LEU
ASP
SER
ARG
GLN
ASP
PHE
VAL
GLN
TRP
LEU
MET
ASN
COOH
Liver
Sugar

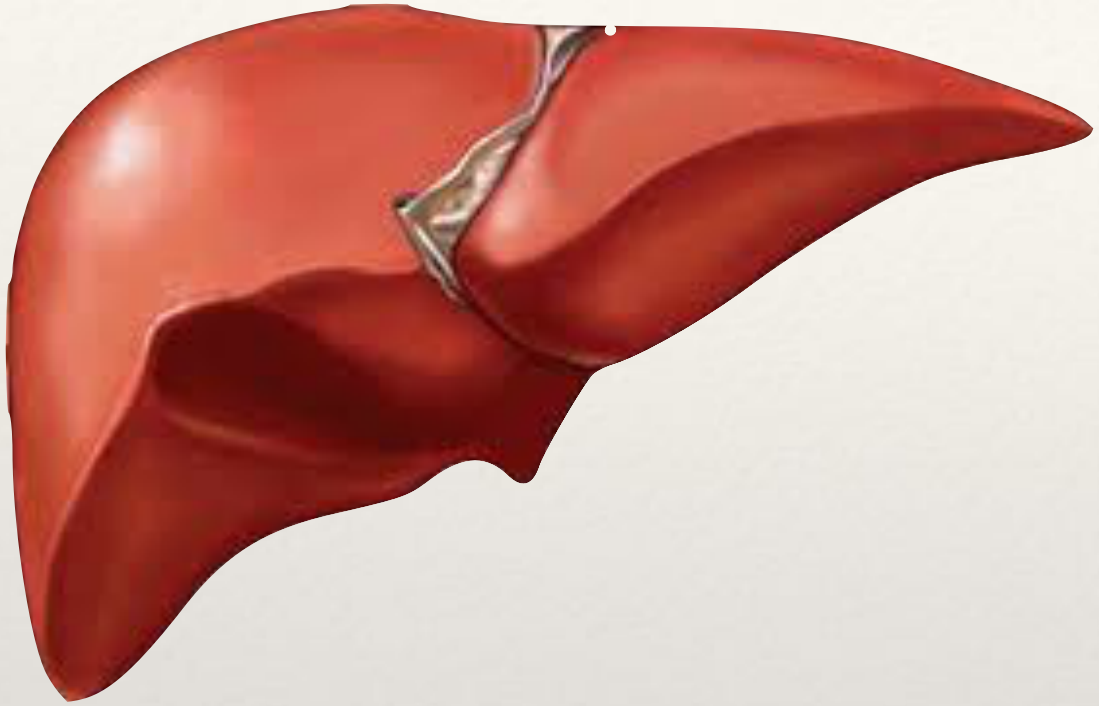
**Epinefrina: músculo e tecido adiposo*

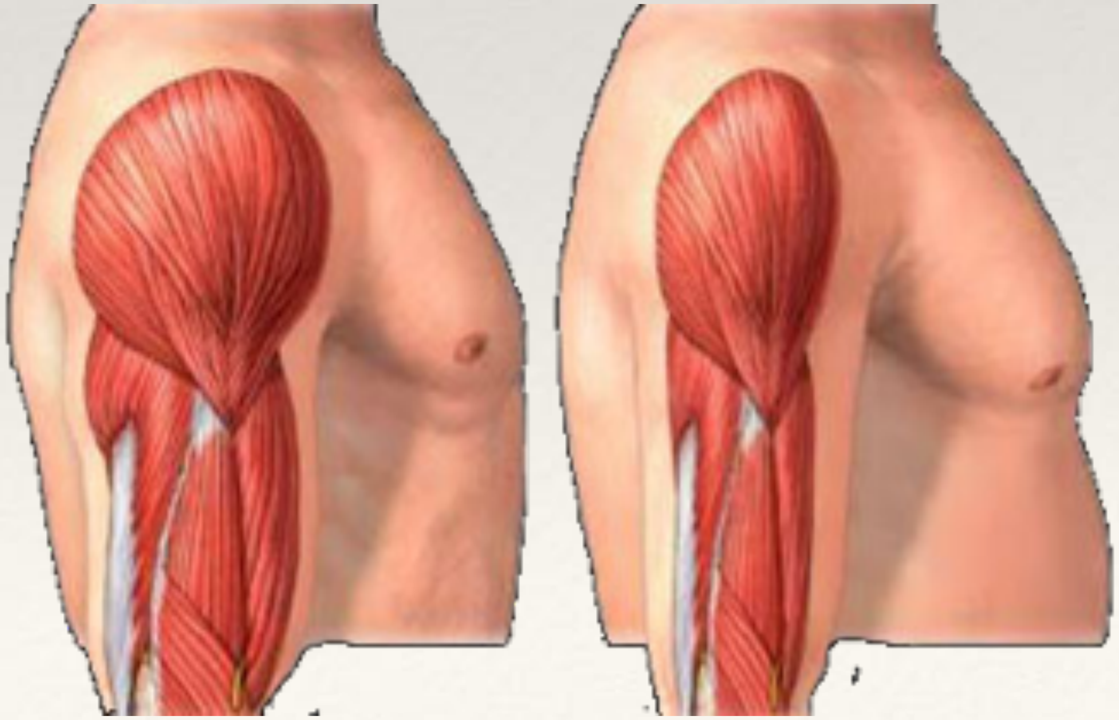
Insulina

- Liberado na hiperglicemia pelo pâncreas
- Atua no fígado, músculo e tecido adiposo
- Ativa o transporte da glicose para as células (GLUT4)
- Inibe a glicogenólise, gliconeogênese, lipólise
- Estimula a síntese de glicogênio (e outras macromoléculas) e a glicólise
- Atua no hipotálamo (saciedade).

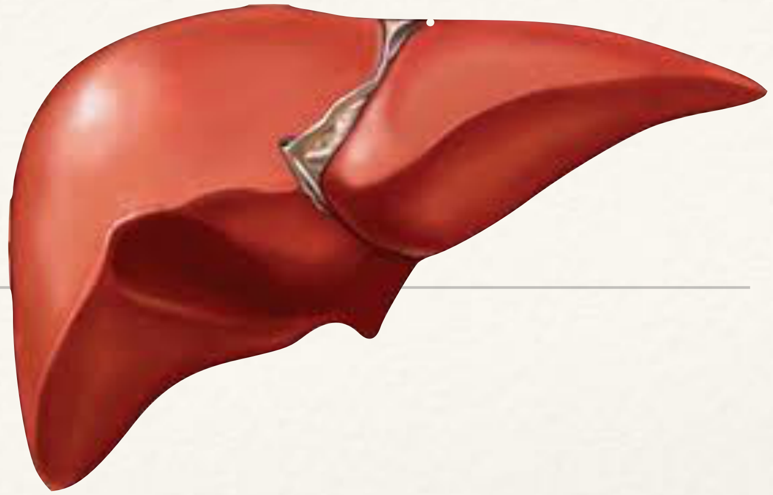
© Shutterstock

Integração





Fígado



- Distribuir nutrientes, mantendo a concentração constante na corrente sanguínea
- Regular a síntese de enzimas envolvidas no controle do metabolismo
- Excretar sais biliares.

Glicogênio hepático

Glicose-6-fosfato

Glicose sanguínea

NADPH

Via da pentose fosfato

Nucleotídeos

Ribose-5-fosfato + CO_2

Triacilgliceróis

Fosfolipídeos

Ácidos Graxos

Colesterol

Glicólise

Piruvato

Acetil-CoA

Ciclo do ácido cítrico

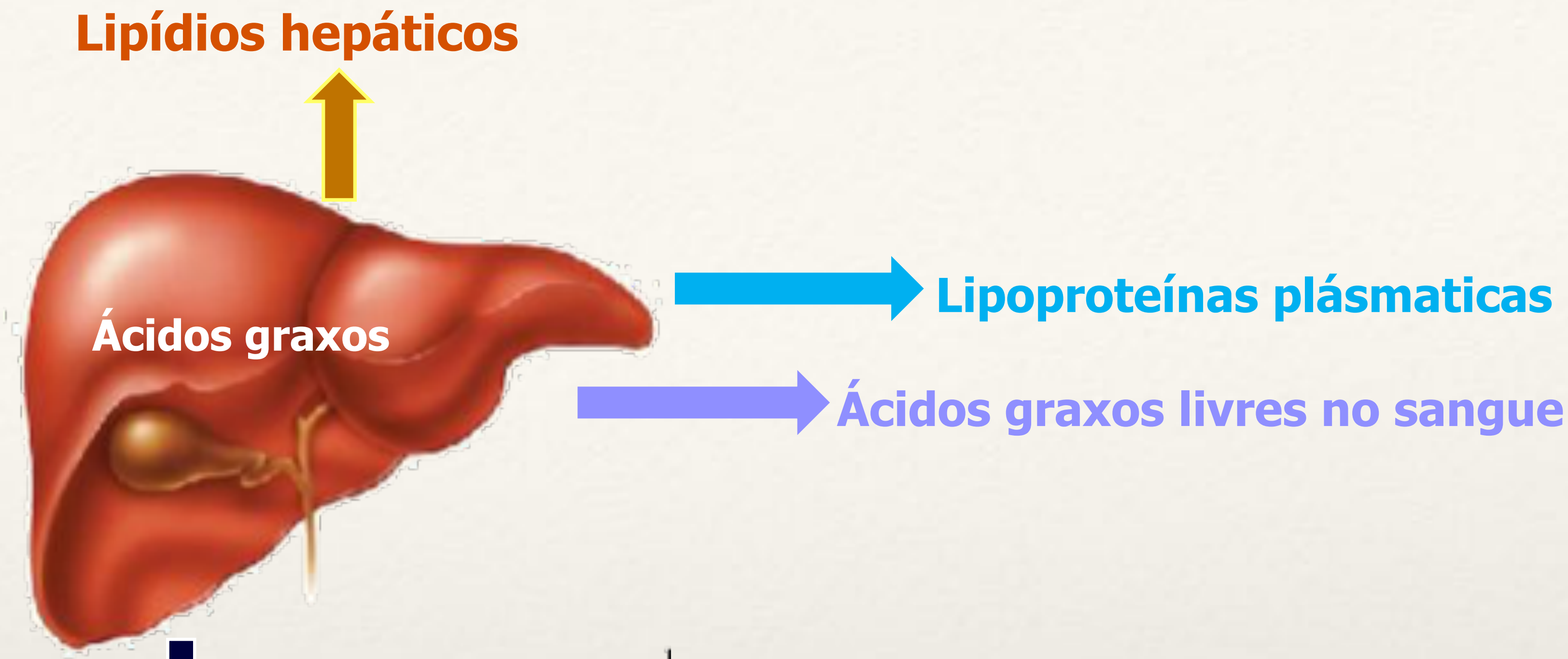
e^-

ADP + P_i

ATP

O_2

H_2O

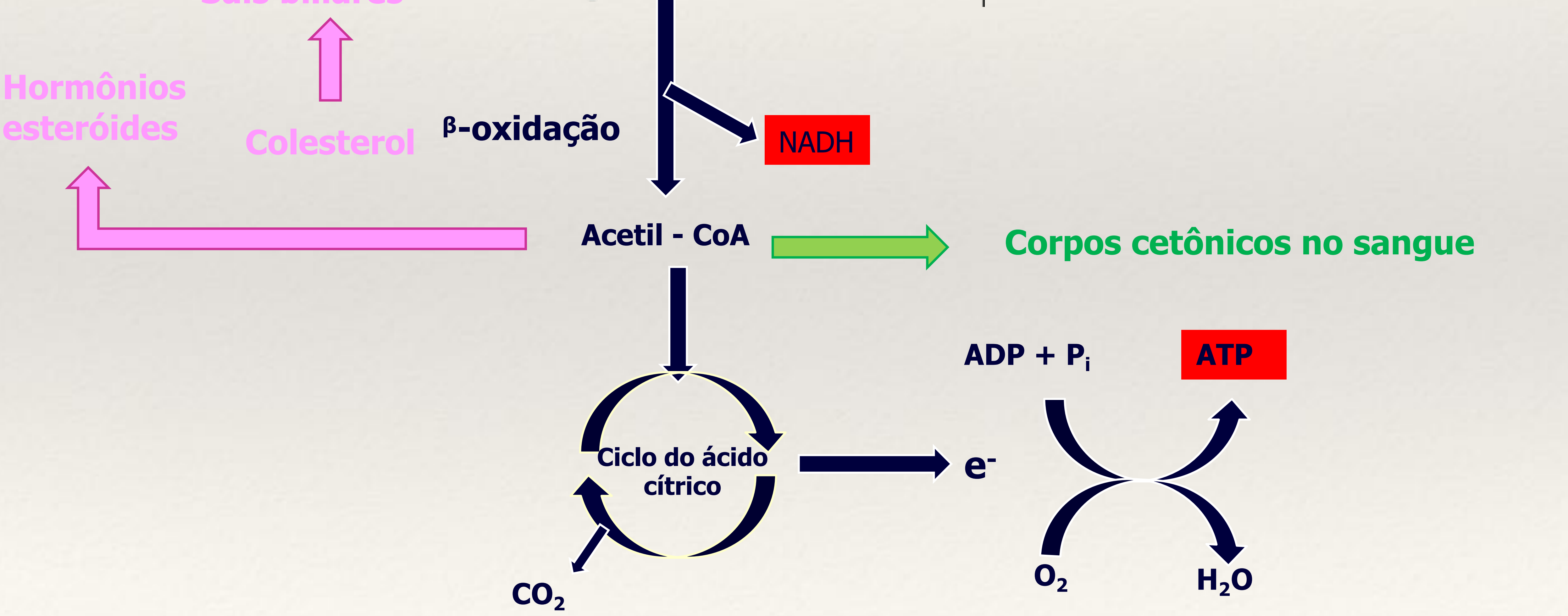


Lipídios hepáticos

Ácidos graxos

Lipoproteínas plásmaticas

Ácidos graxos livres no sangue



Sais biliares

Hormônios esteróides

Colesterol

β-oxidação

NADH

Acetil - CoA

Corpos cetônicos no sangue

ADP + P_i

ATP

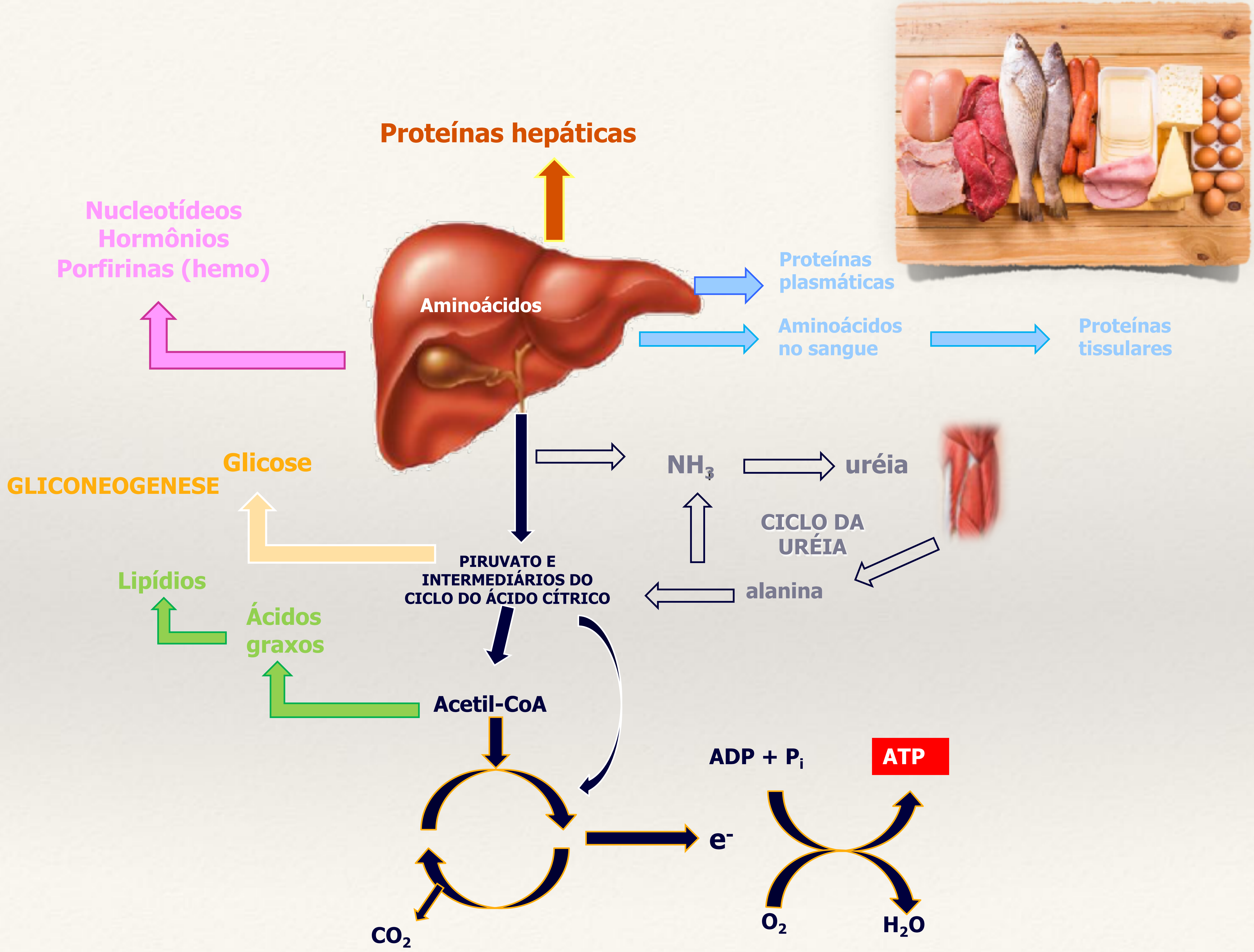
Ciclo do ácido cítrico

e^-

CO_2

O_2

H_2O



Proteínas hepáticas

Nucleotídeos
Hormônios
Porfirinas (hemo)

Aminoácidos

Proteínas plasmáticas

Aminoácidos no sangue

Proteínas tissulares

Glicose

GLICONEOGENESE

NH_3

uréia

CICLO DA URÉIA

PIRUVATO E
INTERMEDIÁRIOS DO
CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO

alanina

Lipídios

Ácidos graxos

Acetil-CoA

$ADP + P_i$

ATP

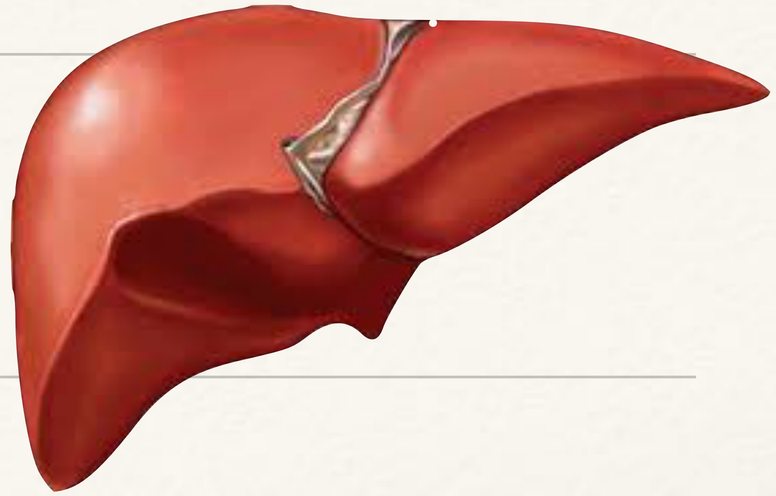
e^-

CO_2

O_2

H_2O

Fígado



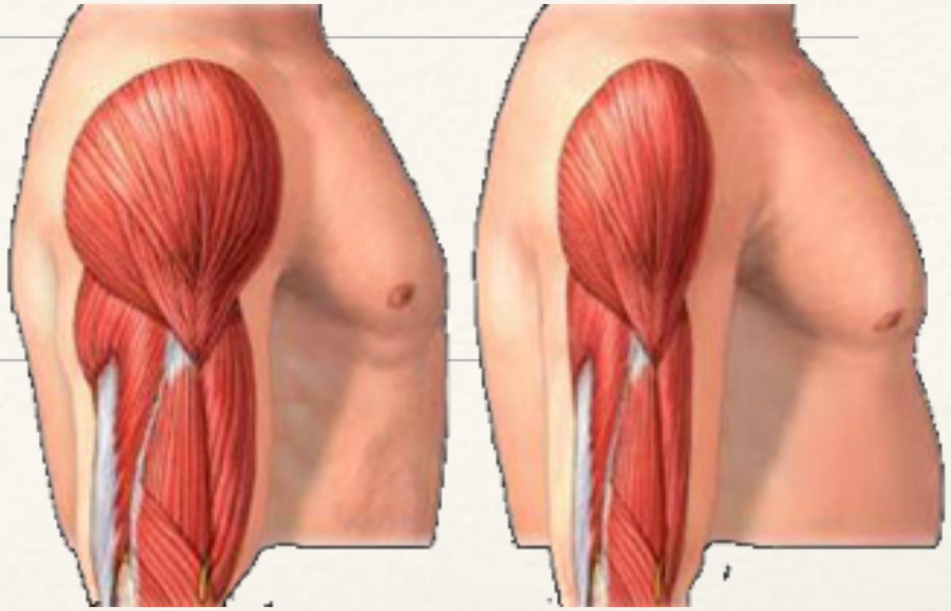
Hiperglicemia	Hipoglicemia
Insulina	**Glucagon**
Produção de glicogênio	Glicogenólise
Aumento do ATP e acúmulo de citrato	Gliconeogênese
Ativação da via da pentose e síntese de lipídios	Lipólise

Tecido adiposo

- Distribuir nutrientes, mantendo a concentração constante na corrente sanguínea (2º lugar)

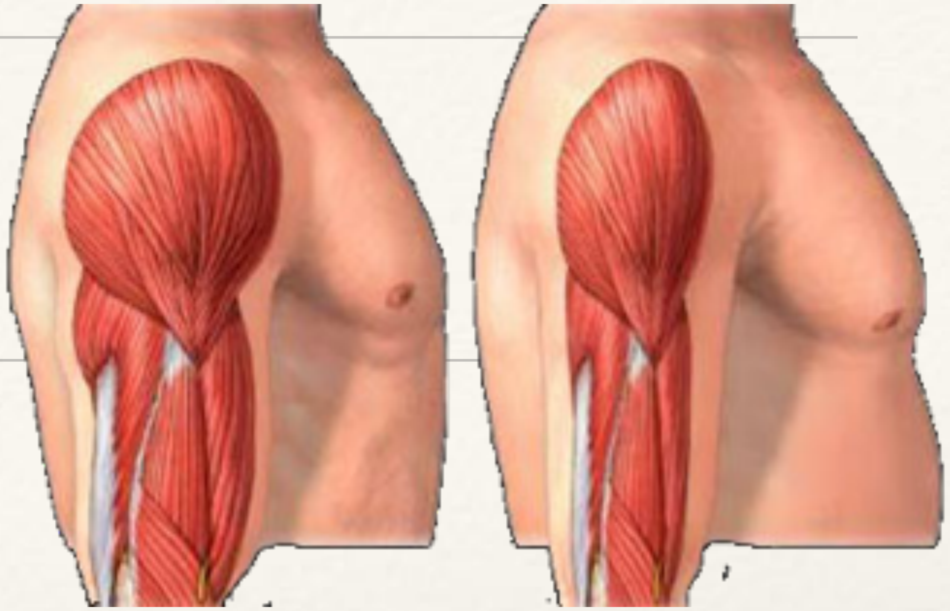
Hiperglicemia	**Hipoglicemia**
Insulina	**Glucagon**
Ácido graxo + glicerol-P (glicose-GLUT 4)	Lipólise (LHS)
Armazenamento de triaciglicerol	Quebra do triacilglicerol *Ácido graxo - energia* *Glicerol - gliconeogênese*

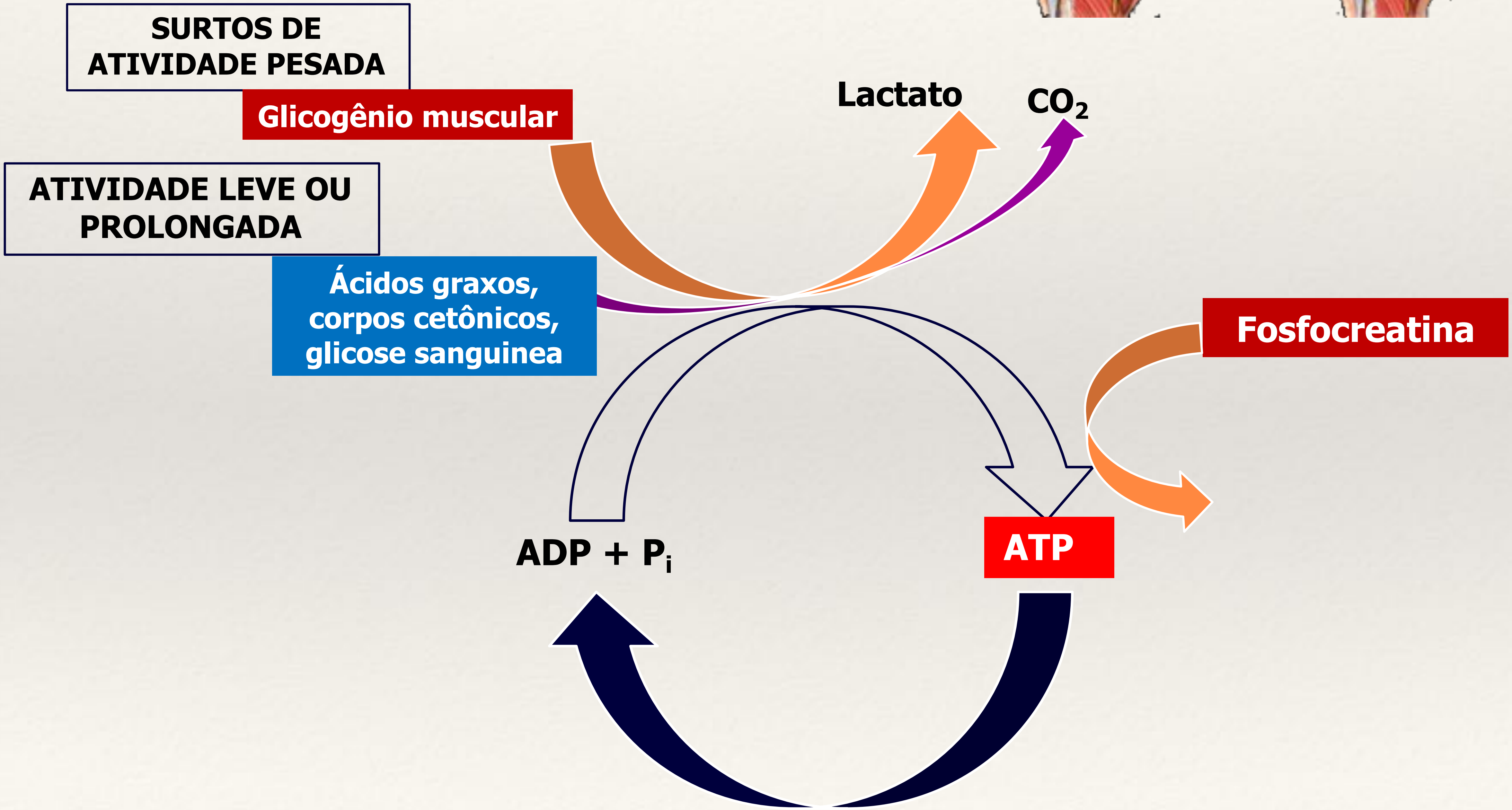
Músculo



Hiperglicemia	Atividade
Insulina	**Epinefrina**
Entrada de glicose (GLUT 4)	Glicogenólise
Síntese de glicogênio	Não há transporte de glicose para sangue

Músculo





SURTOS DE ATIVIDADE PESADA

Glicogênio muscular

ATIVIDADE LEVE OU PROLONGADA

Ácidos graxos, corpos cetônicos, glicose sanguinea

Lactato

CO_2

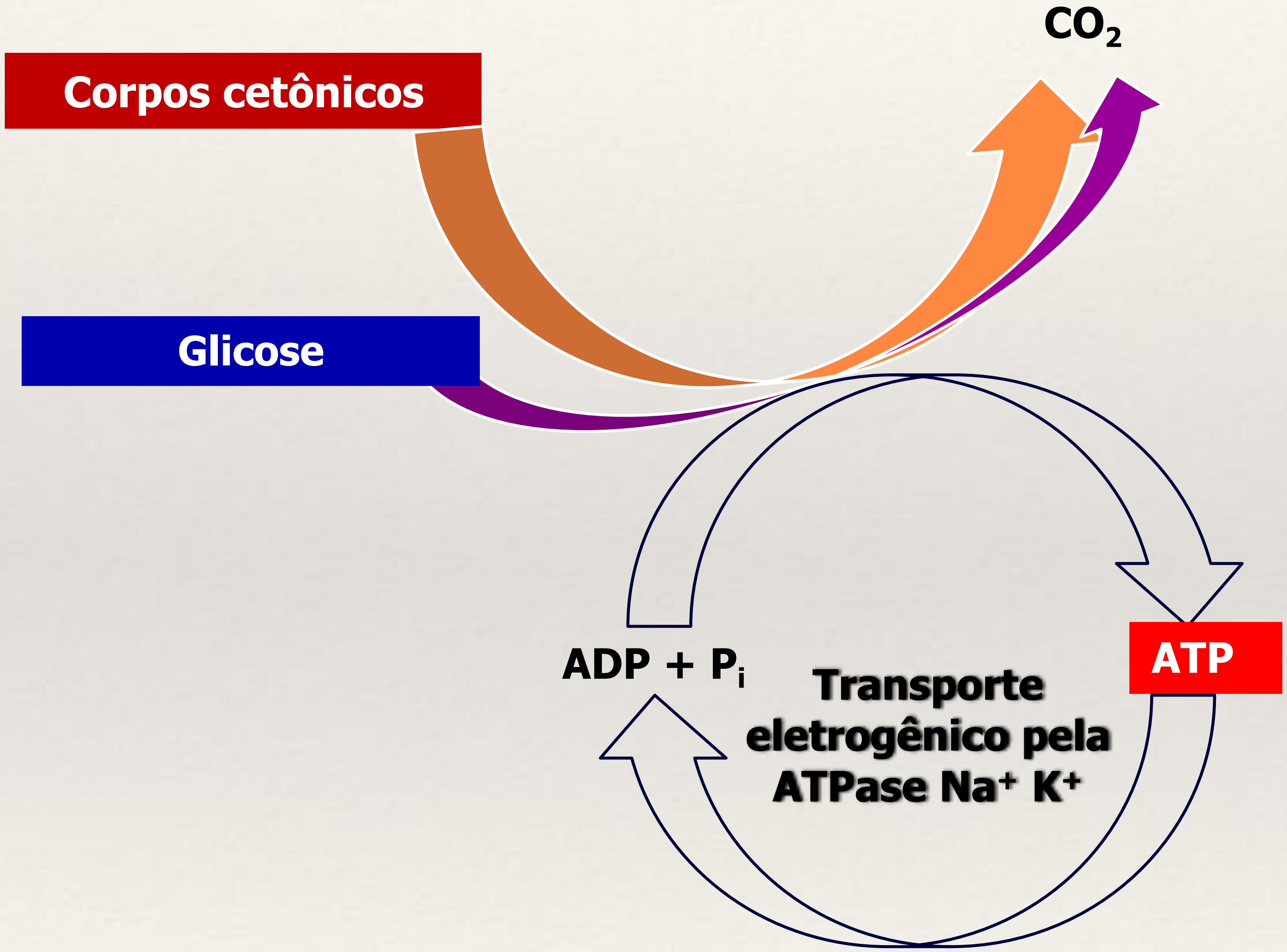
Fosfocreatina

ADP + P_i

ATP

Tecido Nervoso

BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA



CO_2

Corpos cetônicos

Glicose

ADP + P_i

ATP

Transporte eletrogênico pela ATPase Na^+ K^+

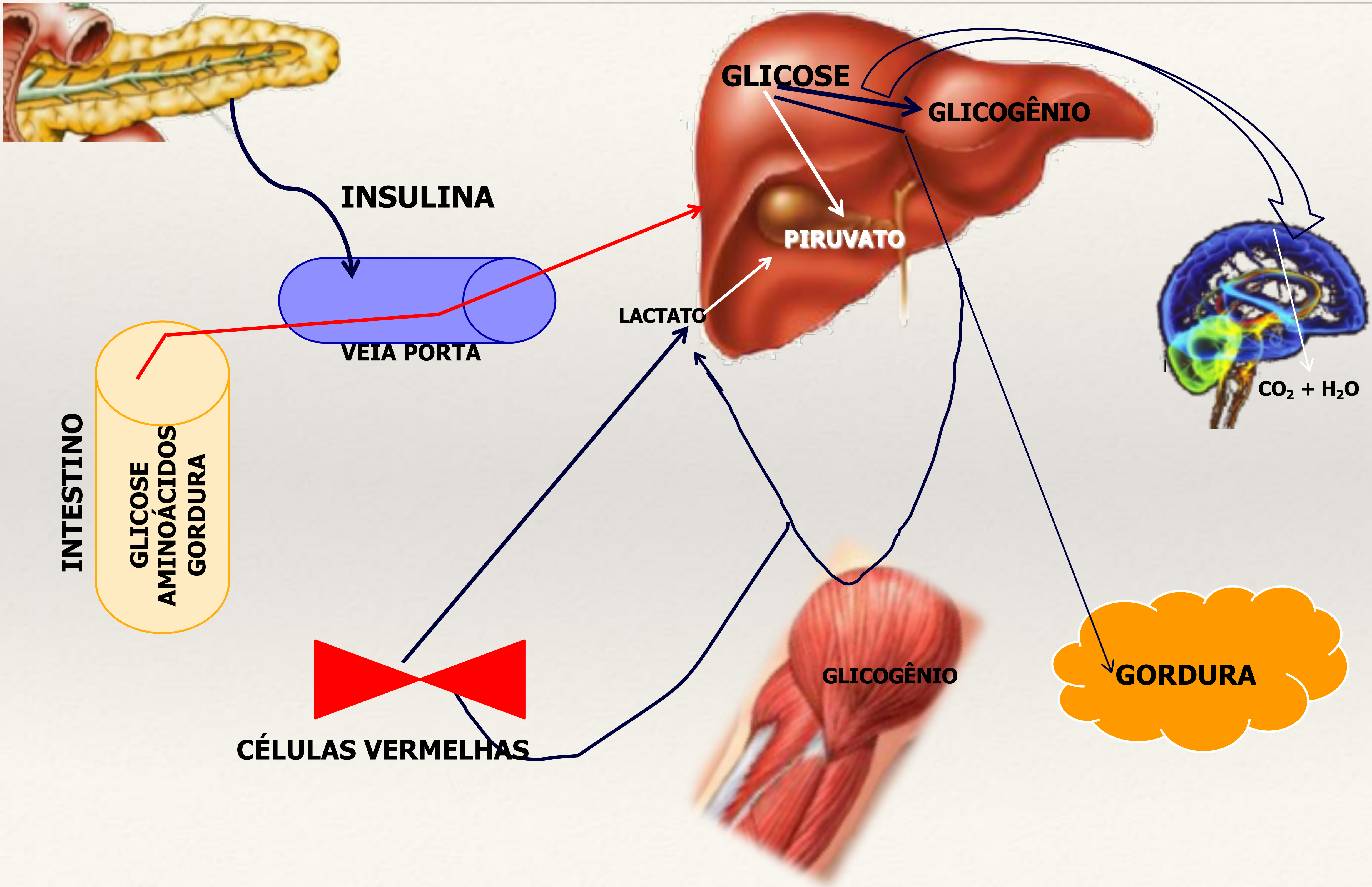
Períodos do dia

- Absortivo
- Pós-absortivo/ Jejum inicial
- Jejum prolongado
- Obesidade/ Diabetes Melito

Período absortivo

- Até 4h após refeição
- Prevalece o efeito da insulina

Período Absortivo



GLICOSE
GLICOGÊNIO
INSULINA
PIRUVATO
LACTATO
VEIA PORTA
INTESTINO
GLICOSE
AMINOÁCIDOS
GORDURA
$CO_2 + H_2O$
GLICOGÊNIO
GORDURA
CÉLULAS VERMELHAS

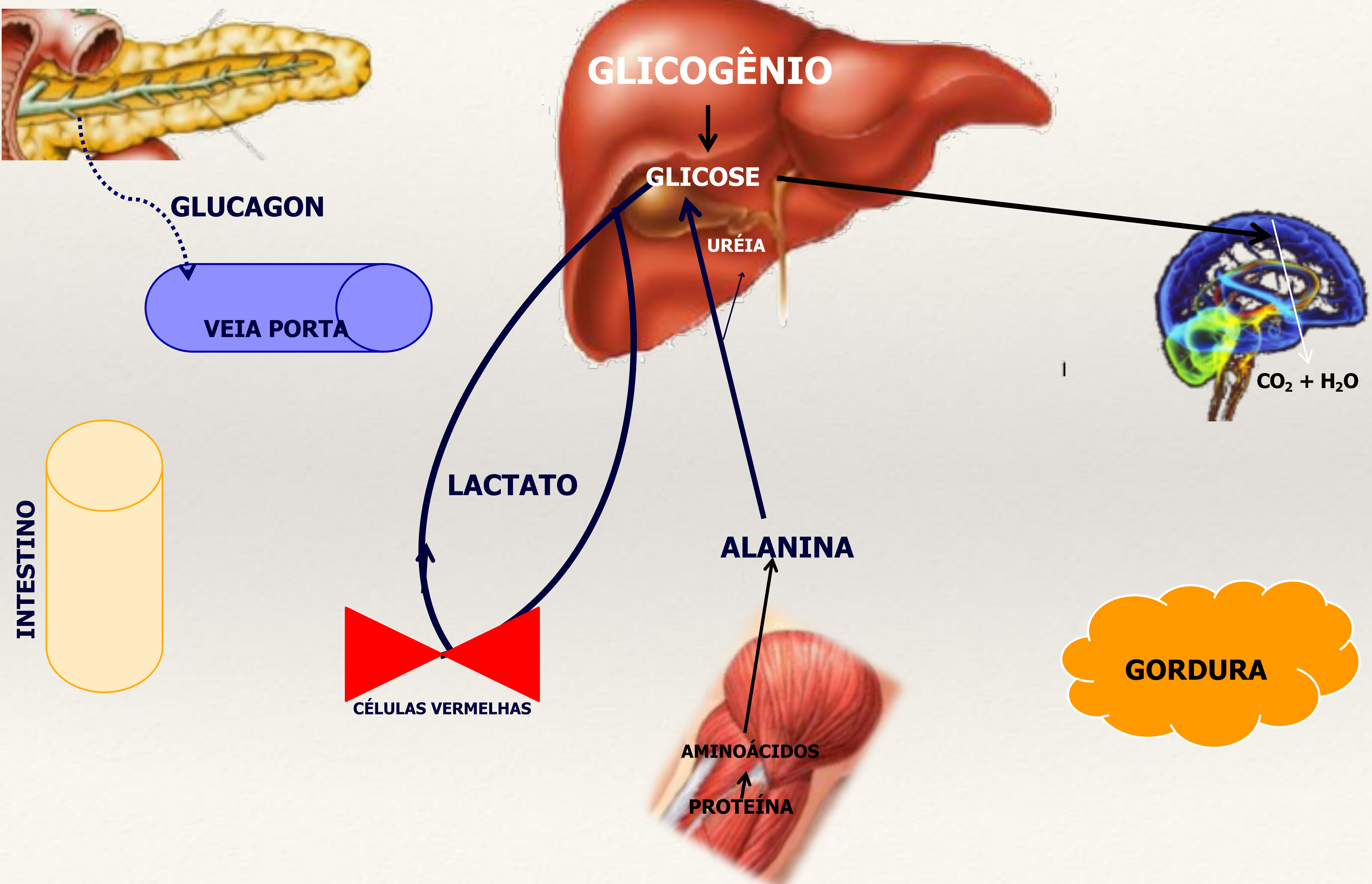
Período Pós-absortivo/ jejum inicial

- **Após 4h da última refeição**
- **Prevalece o efeito do glucagon**
- **Glicogenólise (até 10-18h de jejum).**

Jejum propriamente dito

- > 8h da última refeição
- Intensifica-se o efeito do glucagon (degradação)
- Gliconeogênese (alanina/glutamina do músculo, glicerol e lactato)

Período de Jejum



GLICOGÊNIO

GLICOSE

URÉIA

GLUCAGON

VEIA PORTA

$CO_2 + H_2O$

INTESTINO

LACTATO

ALANINA

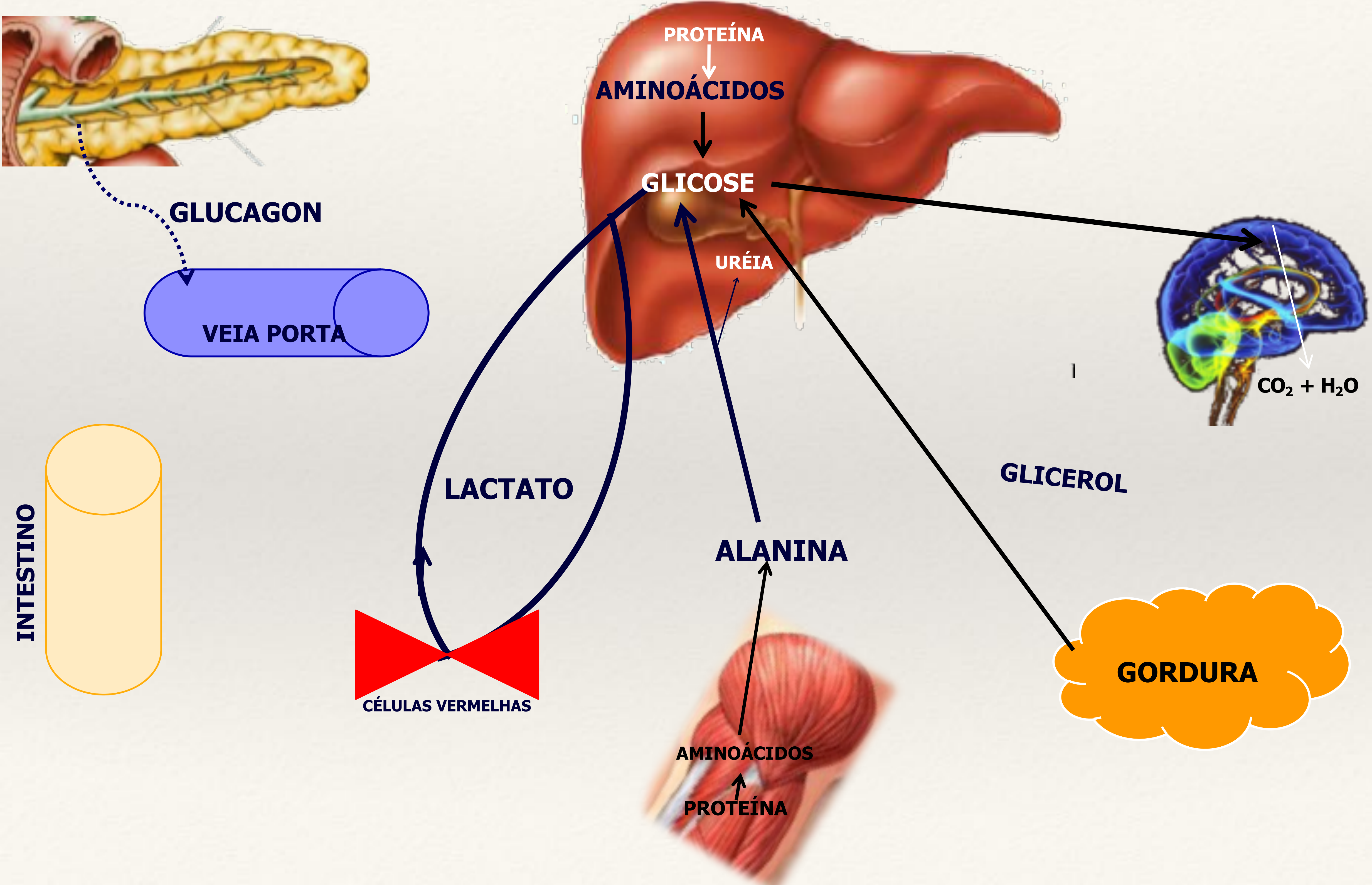
GORDURA

CÉLULAS VERMELHAS

AMINOÁCIDOS

PROTEÍNA

Período de Jejum



PROTEÍNA

AMINOÁCIDOS

GLICOSE

GLUCAGON

VEIA PORTA

URÉIA

$CO_2 + H_2O$

INTESTINO

LACTATO

ALANINA

GLICEROL

CÉLULAS VERMELHAS

GORDURA

AMINOÁCIDOS

PROTEÍNA

Uma universitária de 20 anos de idade foi conduzida ao Hospital de Base de Bauru, após "baile do Bixo" (1h da madruga), com sintomas de tontura e fraqueza. A moça relatou que estava sem comer desde a hora do almoço e que ingeriu vários copos da bebida chamada "disco voador". Qual das seguintes alternativas melhor completa a frase: "A paciente tinha ..."?

a) Glicemia maior do que 80 mg/dL

b) Hiperglicemia e insulina elevada

c) Hipoglicemia e Glucagon elevado

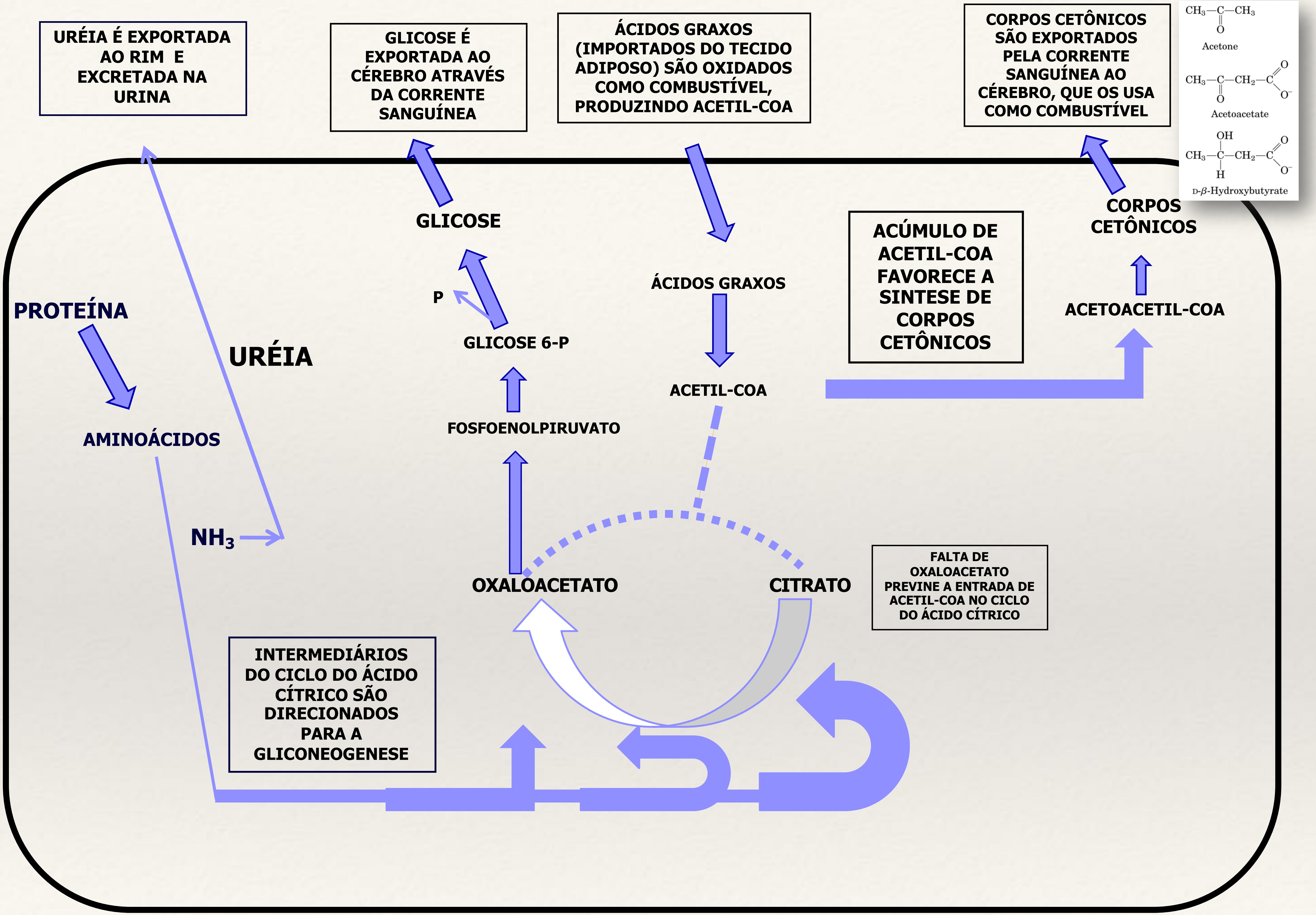
d) Hipoglicemia e insulina elevada

e) Glucagon baixo

Por que o álcool acelera a hipoglicemia em jejum?

Jejum Prolongado

- Intensifica-se a degradação de ácido graxo
- Ciclo de Krebs bloqueado (diminuição do oxalacetato)
- Formação de corpos cetônicos pelo fígado
- O sistema nervoso começa a metabolizar corpos cetônicos
- Aumento dos corpos cetônicos pode levar à acidose.



URÉIA É EXPORTADA AO RIM E EXCRETADA NA URINA

GLICOSE É EXPORTADA AO CÉREBRO ATRAVÉS DA CORRENTE SANGUÍNEA

ÁCIDOS GRAXOS (IMPORTADOS DO TECIDO ADIPOSO) SÃO OXIDADOS COMO COMBUSTÍVEL, PRODUZINDO ACETIL-COA

CORPOS CETÔNICOS SÃO EXPORTADOS PELA CORRENTE SANGUÍNEA AO CÉREBRO, QUE OS USA COMO COMBUSTÍVEL

$CH_3-C(=O)-CH_3$
Acetone
$CH_3-C(=O)-CH_2-COO^-$
Acetoacetate
$CH_3-CH(OH)-CH_2-COO^-$
D-β-Hydroxybutyrate

PROTEÍNA

AMINOÁCIDOS

URÉIA

NH_3

GLICOSE

P

GLICOSE 6-P

FOSFOENOLPIRUVATO

OXALOACETATO

CITRATO

ÁCIDOS GRAXOS

ACETIL-COA

ACÚMULO DE ACETIL-COA FAVORECE A SINTESE DE CORPOS CETÔNICOS

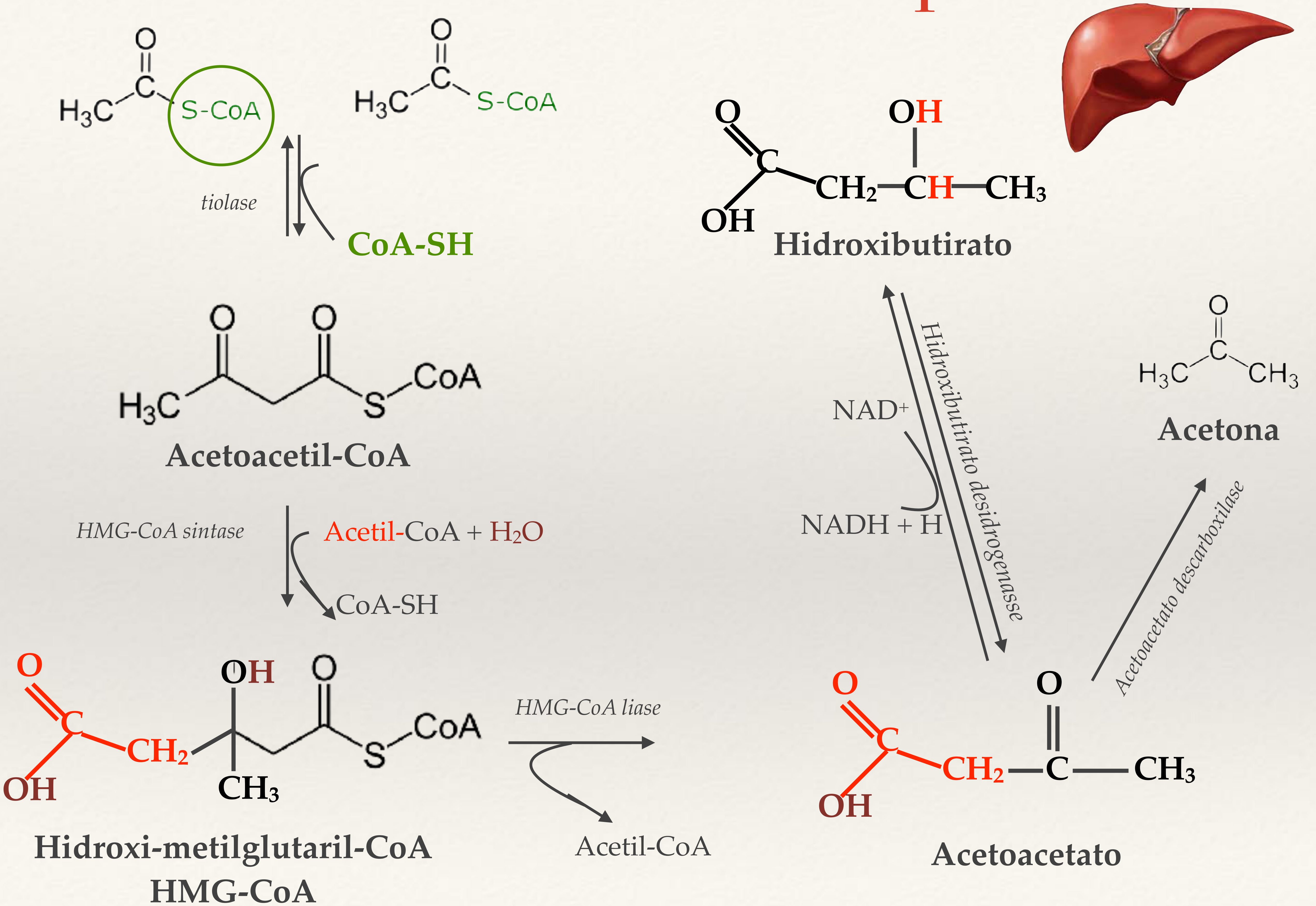
ACETOACETIL-COA

CORPOS CETÔNICOS

FALTA DE OXALOACETATO PREVINE A ENTRADA DE ACETIL-COA NO CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO

INTERMEDIÁRIOS DO CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO SÃO DIRECIONADOS PARA A GLICONEOGENESE

Corpos cetônicos


H3C
S-CoA
O
C
tiolase
CoA-SH
HMG-CoA sintase
Acetil-CoA + H2O
CoA-SH
CH2
OH
CH3
S
CoA
HMG-CoA liase
Acetil-CoA
CH
NAD+
NADH + H
Hidroxibutirato desidrogenasse
Acetoacetato descarboxilase

Acetoacetil-CoA

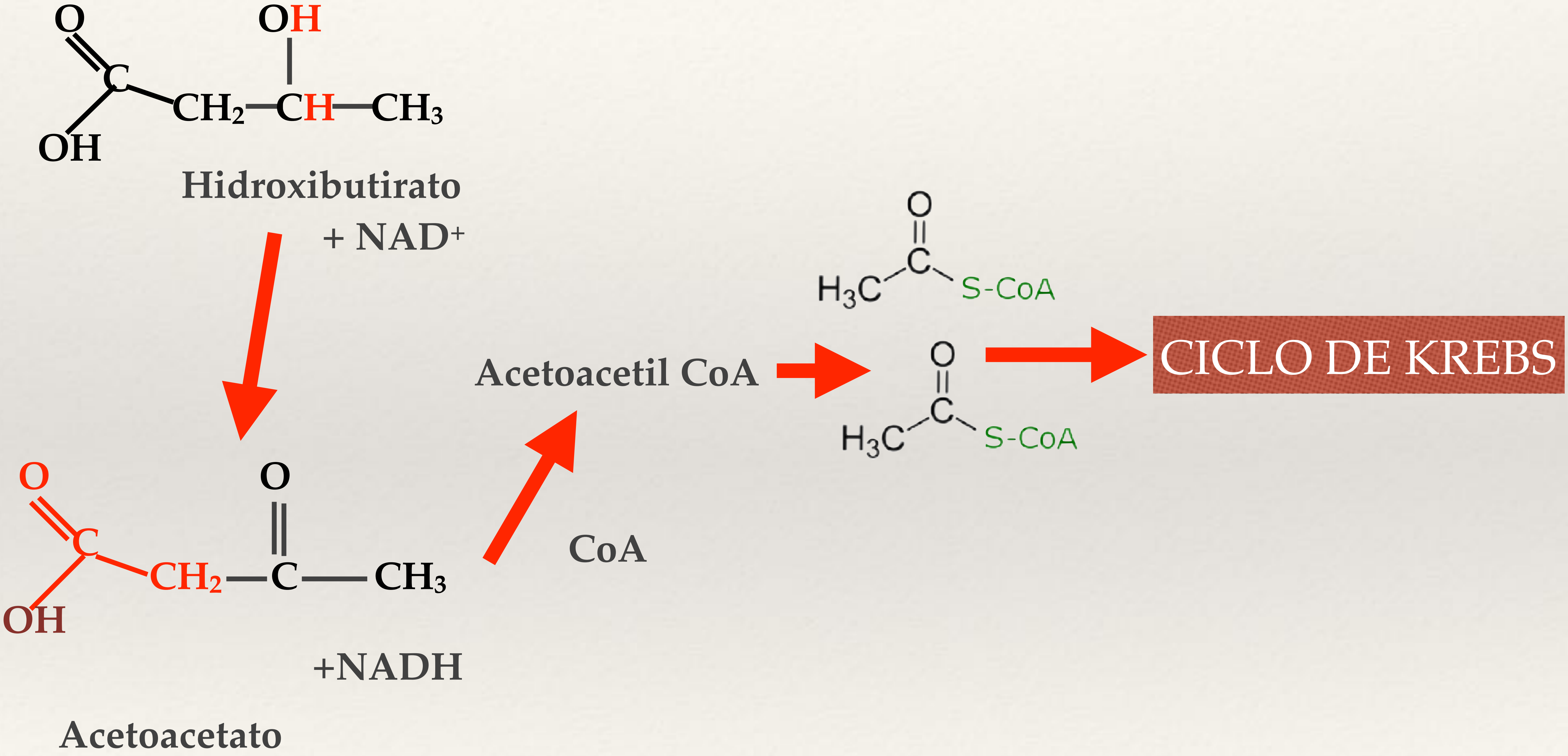
Hidroxi-metilglutaril-CoA
HMG-CoA

Hidroxibutirato

Acetona

Acetoacetato

Corpos cetônicos


O
OH
C
CH₂—CH—CH₃
OH
O
O
C
CH₂—C—CH₃
OH
O
C
H₃C
S-CoA
O
C
H₃C
S-CoA

Hidroxibutirato

$+ NAD^+$

Acetoacetato

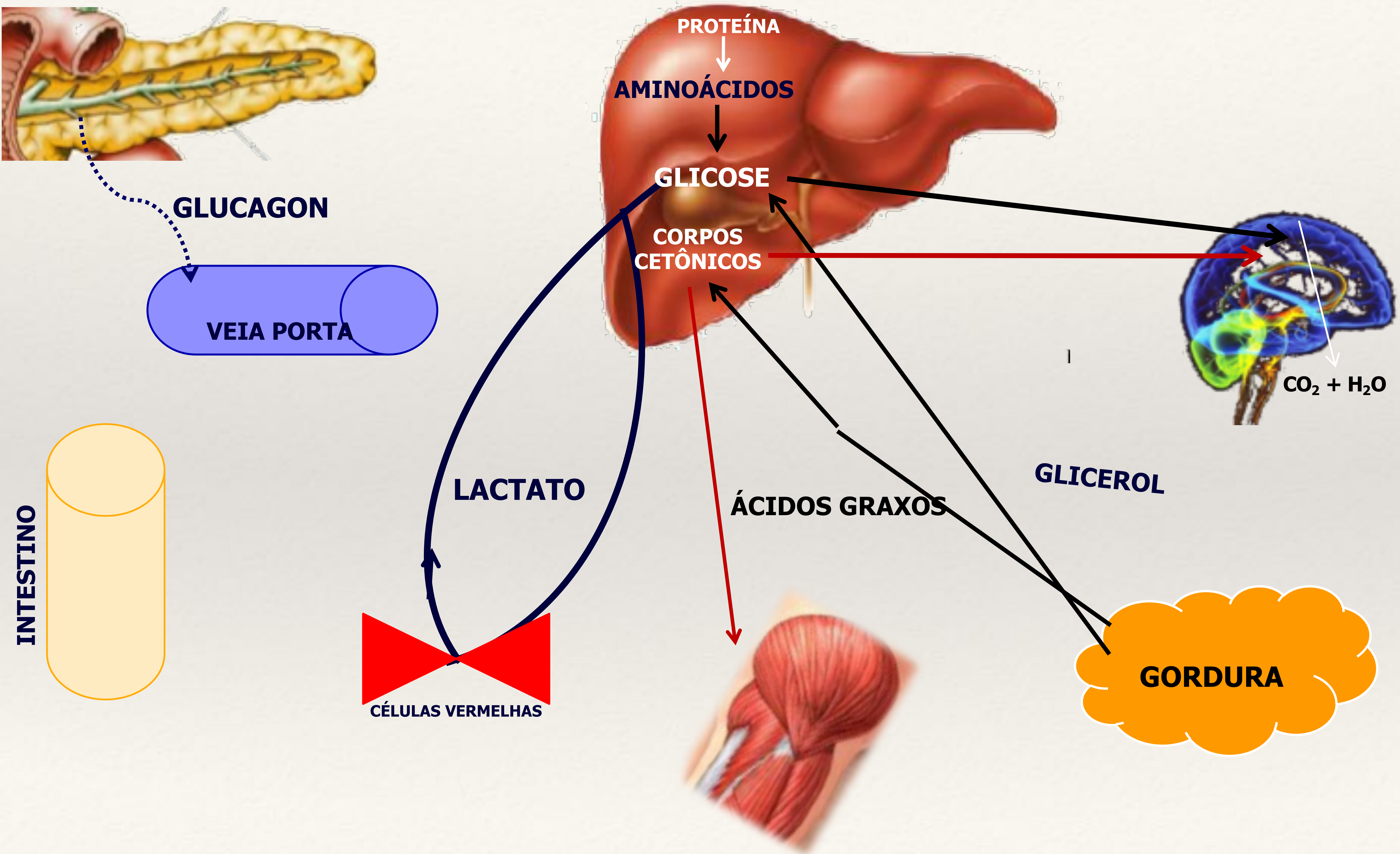
+NADH

CoA

Acetoacetil CoA

CICLO DE KREBS

Jejum Prolongado



PROTEÍNA

AMINOÁCIDOS

GLICOSE

GLUCAGON

CORPOS CETÔNICOS

VEIA PORTA

$CO_2 + H_2O$

LACTATO

ÁCIDOS GRAXOS

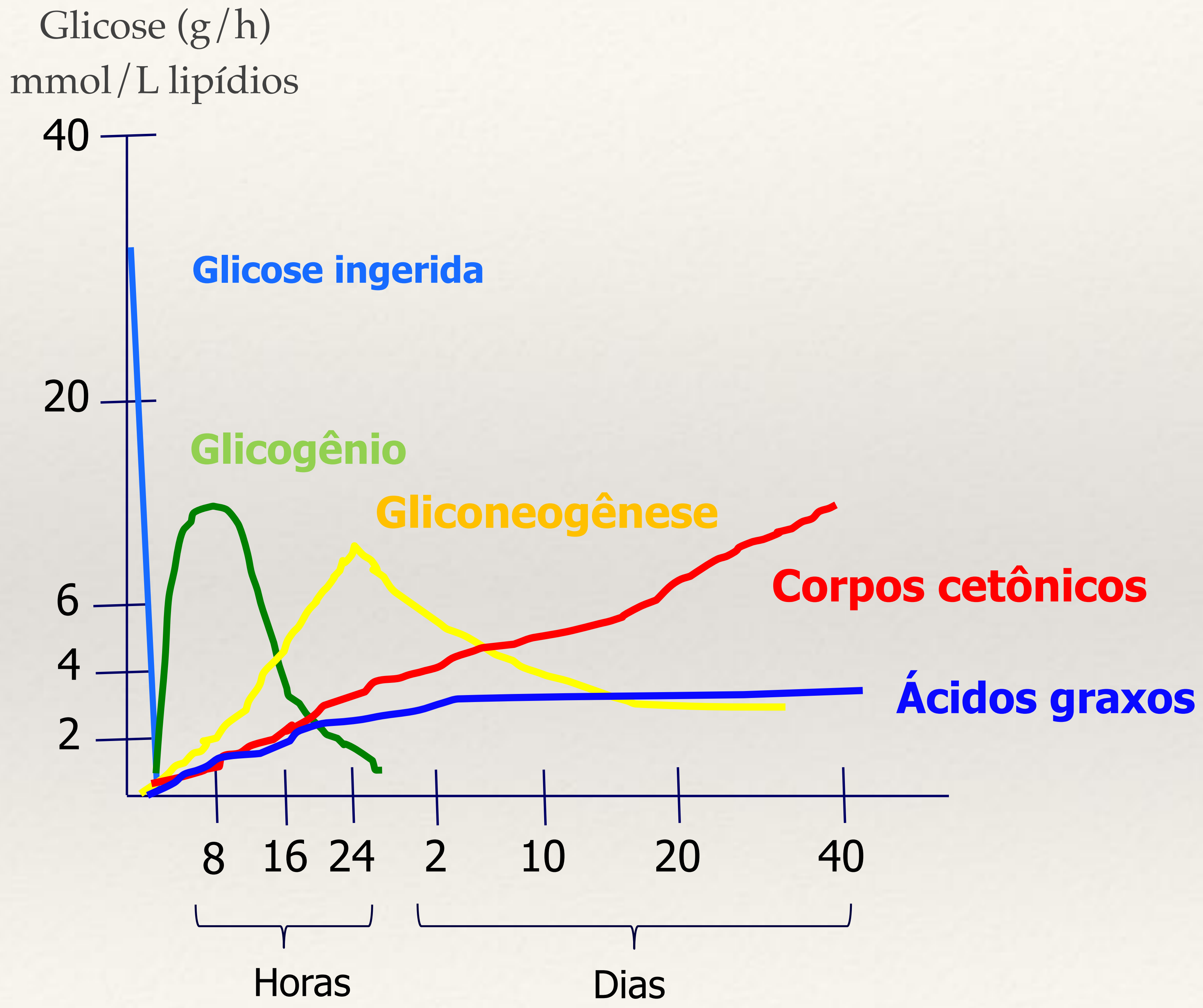
GLICEROL

INTESTINO

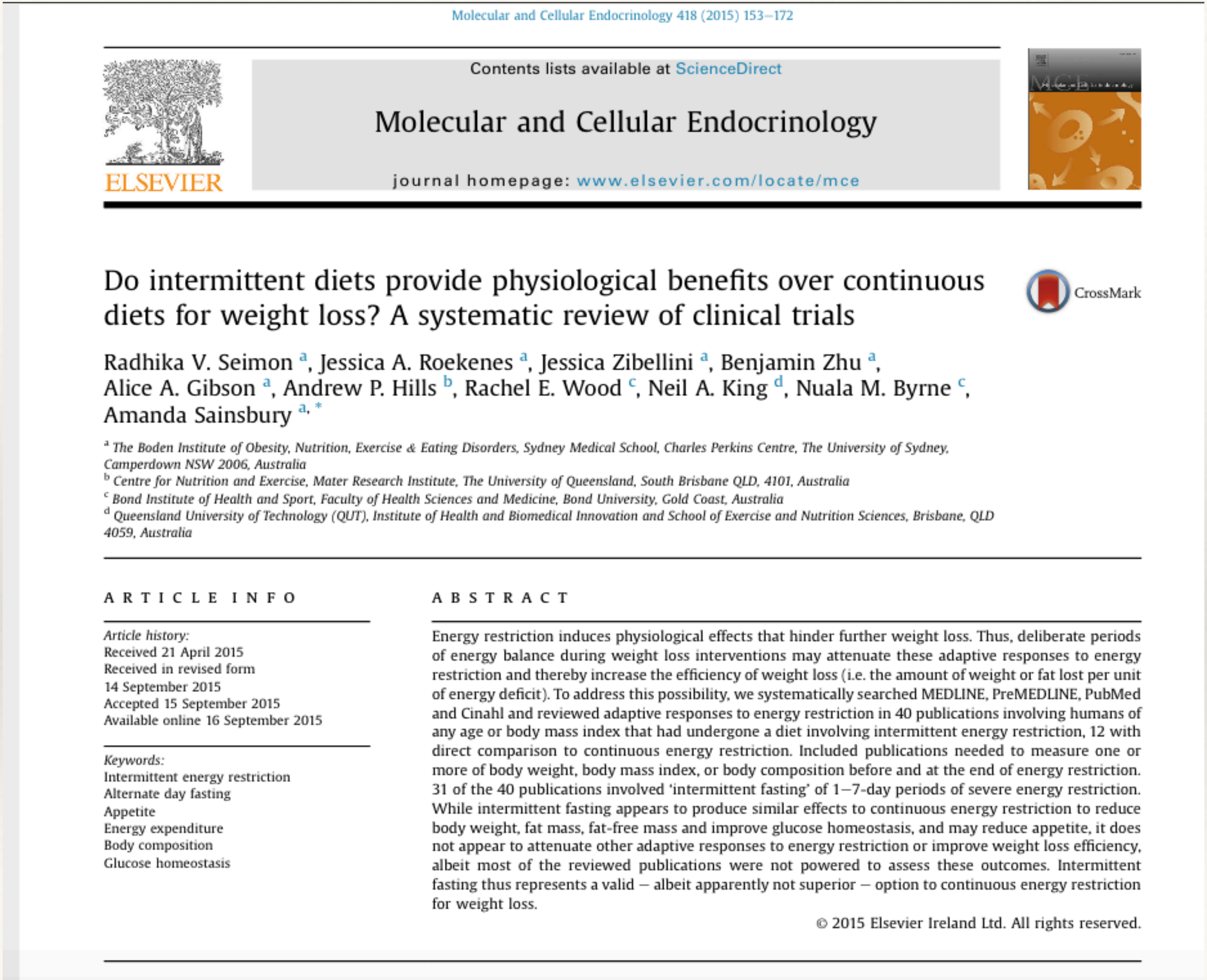
GORDURA

CÉLULAS VERMELHAS

Fontes de energia



***Corpos cetônicos/ácidos graxos não contribuem para glicemia**



Molecular and Cellular Endocrinology 418 (2015) 153–172

Contents lists available at ScienceDirect

Molecular and Cellular Endocrinology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mce

Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials

Radhika V. Seimon [a], Jessica A. Roekenes [a], Jessica Zibellini [a], Benjamin Zhu [a], Alice A. Gibson [a], Andrew P. Hills [b], Rachel E. Wood [c], Neil A. King [d], Nuala M. Byrne [c], Amanda Sainsbury [a, *]

[a] *The Boden Institute of Obesity, Nutrition, Exercise & Eating Disorders, Sydney Medical School, Charles Perkins Centre, The University of Sydney, Camperdown NSW 2006, Australia*
[b] *Centre for Nutrition and Exercise, Mater Research Institute, The University of Queensland, South Brisbane QLD, 4101, Australia*
[c] *Bond Institute of Health and Sport, Faculty of Health Sciences and Medicine, Bond University, Gold Coast, Australia*
[d] *Queensland University of Technology (QUT), Institute of Health and Biomedical Innovation and School of Exercise and Nutrition Sciences, Brisbane, QLD 4059, Australia*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 21 April 2015
Received in revised form
14 September 2015
Accepted 15 September 2015
Available online 16 September 2015

Keywords:
Intermittent energy restriction
Alternate day fasting
Appetite
Energy expenditure
Body composition
Glucose homeostasis

ABSTRACT

Energy restriction induces physiological effects that hinder further weight loss. Thus, deliberate periods of energy balance during weight loss interventions may attenuate these adaptive responses to energy restriction and thereby increase the efficiency of weight loss (i.e. the amount of weight or fat lost per unit of energy deficit). To address this possibility, we systematically searched MEDLINE, PreMEDLINE, PubMed and Cinahl and reviewed adaptive responses to energy restriction in 40 publications involving humans of any age or body mass index that had undergone a diet involving intermittent energy restriction, 12 with direct comparison to continuous energy restriction. Included publications needed to measure one or more of body weight, body mass index, or body composition before and at the end of energy restriction. 31 of the 40 publications involved 'intermittent fasting' of 1–7-day periods of severe energy restriction. While intermittent fasting appears to produce similar effects to continuous energy restriction to reduce body weight, fat mass, fat-free mass and improve glucose homeostasis, and may reduce appetite, it does not appear to attenuate other adaptive responses to energy restriction or improve weight loss efficiency, albeit most of the reviewed publications were not powered to assess these outcomes. Intermittent fasting thus represents a valid – albeit apparently not superior – option to continuous energy restriction for weight loss.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

O aumento da formação de corpos cetônicos durante o jejum se deve a:

a) Níveis baixos circulantes de glucagon

b) Baixa produção de acetil Co-A no fígado

c) Aumento dos níveis séricos de ácido graxo e, consequentemente, de acetil CoA no fígado

d) Inibição da oxidação de ácidos graxos no fígado

e) Níveis altos circulantes de insulina

Por que o o paciente diabético (em especial o do tipo 1) tem hálito cetônico?

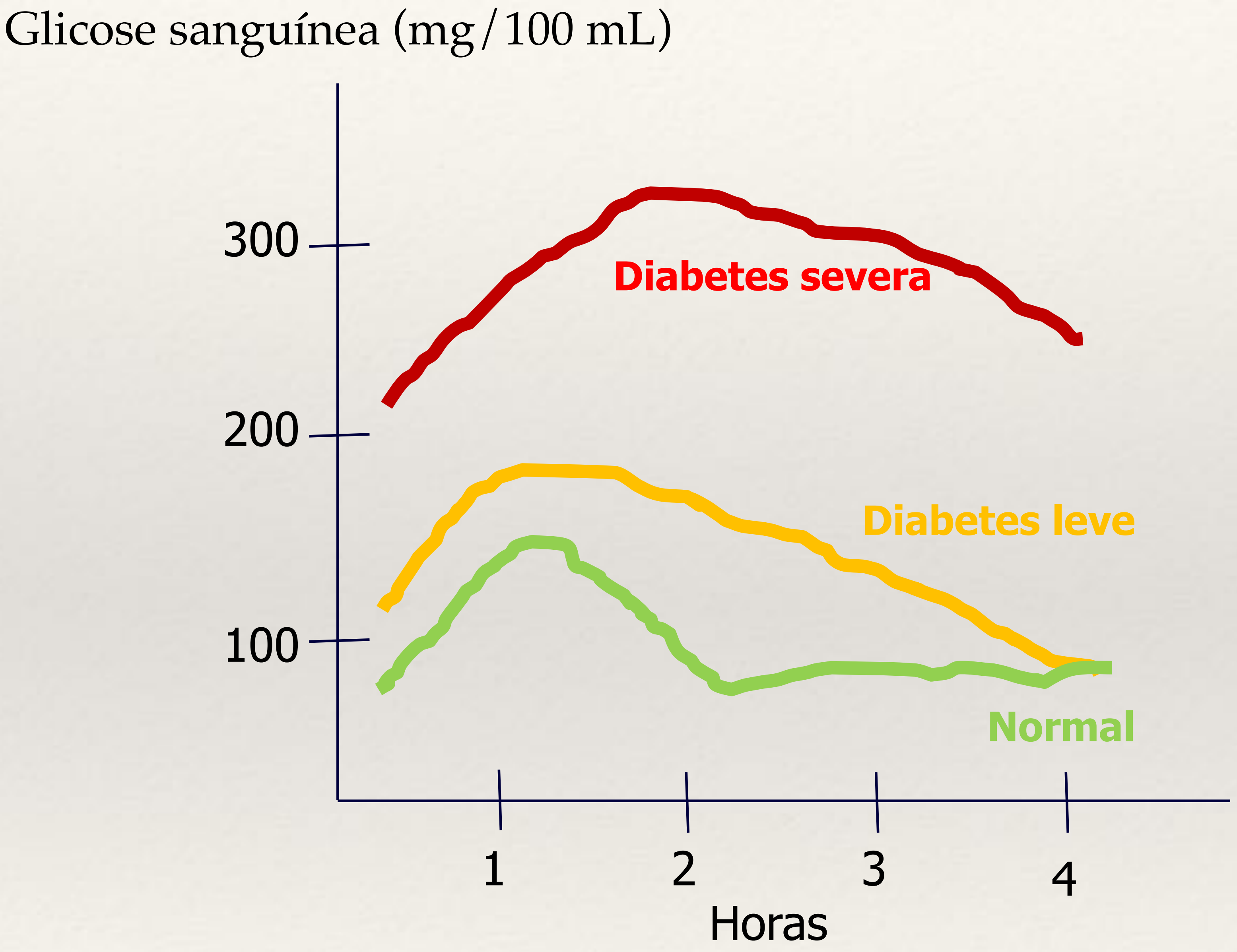
Diabetes Melito

- **DIABETES TIPO 1:** insulino-dependente ou juvenil
- **DIABETES TIPO 2:** insulino-independente ou "maturidade" (obesidade)
- Diagnóstico: hiperglicemia em jejum (120 mg/dL)
- Complicações: nefropatia, retinopatia, neuropatia e amputação.

Diabetes Melito

	Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
IDADE DE INÍCIO	Infância e puberdade	Acima dos 35 anos
ESTADO NUTRICIONAL	Normal / Magro	Obesidade
PREVALÊNCIA	10%	90%
PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA	Moderada	Forte
DEFICIÊNCIA	Células beta destruídas – infecção viral	Resistência à insulina Redução na produção de insulina
FREQUÊNCIA DE CETOSE	Comum	rara
INSULINA PLASMÁTICA	Baixa a ausente	Alta a baixa
COMPLICAÇÕES AGUDAS	cetoacidose	Coma hiperosmolar (desidratação)
TRATAMENTO	Insulina	Dieta, exercício, hipoglicemiante e insulina

Diabetes Melito



Diabetes Melito

- **O organismo comporta-se como se estivesse em JEJUM!**
  - Prevalece metabolismo depredativo: glicogenólise, gliconeogênese, lipólise!
  - Aumento dos níveis de triglicérides e de corpos cetônicos no sangue.

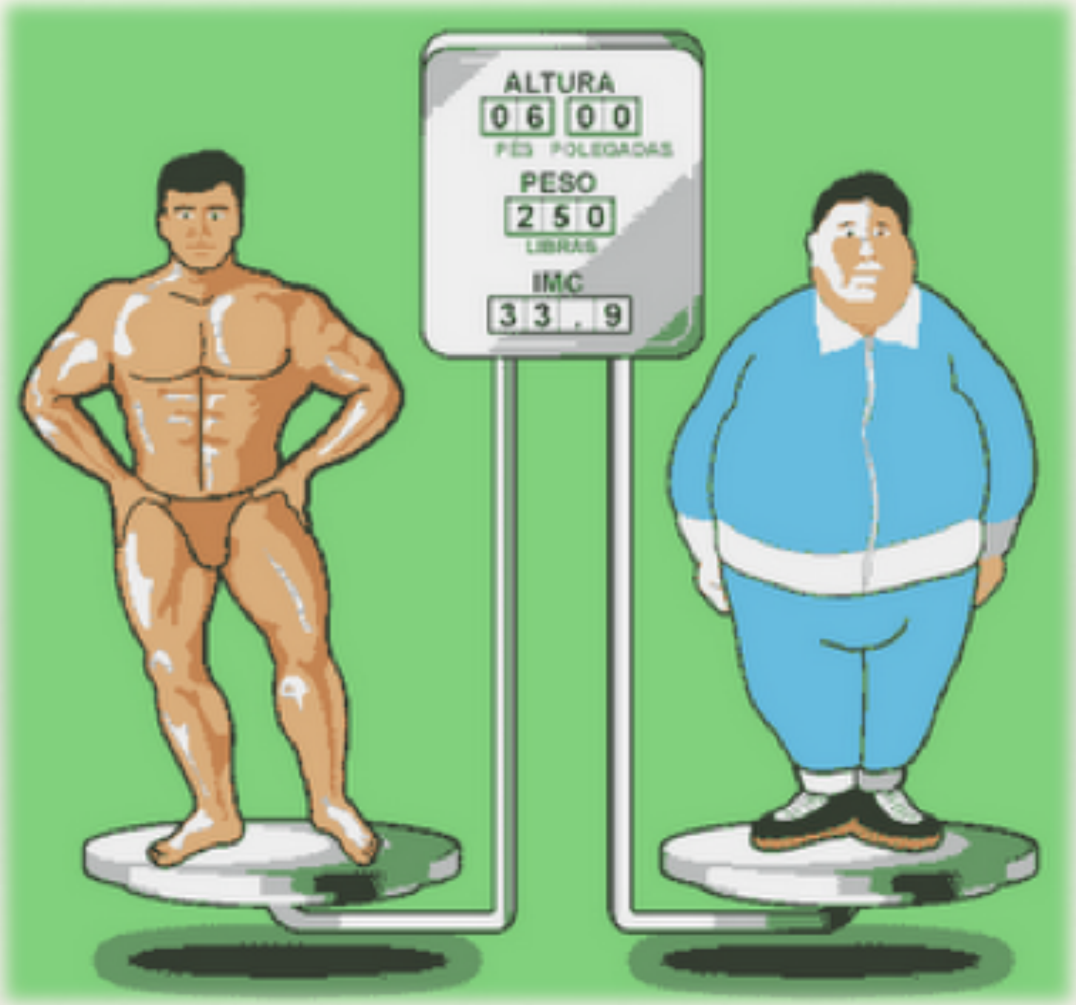
Diabetes Melito

- **O organismo comporta-se como se estivesse em JEJUM!**
  - Glicosúria e poliuria
  - Polidipsia (fome e sede excessivas)
  - Glicosilação de proteínas: maior incidência de complicações cardiovasculares.
    - Glicosilação da hemoglobina > 6%

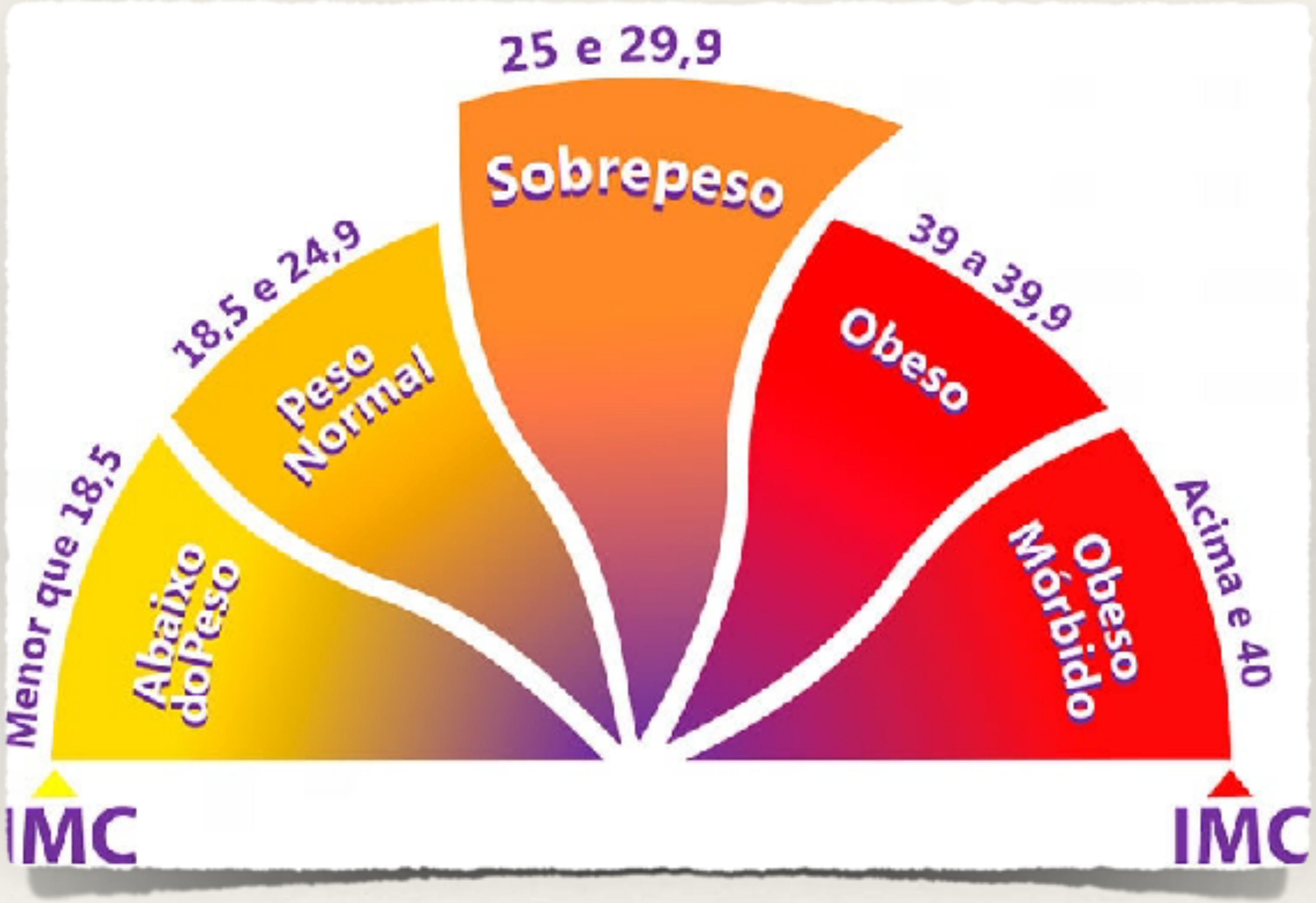
Obesidade

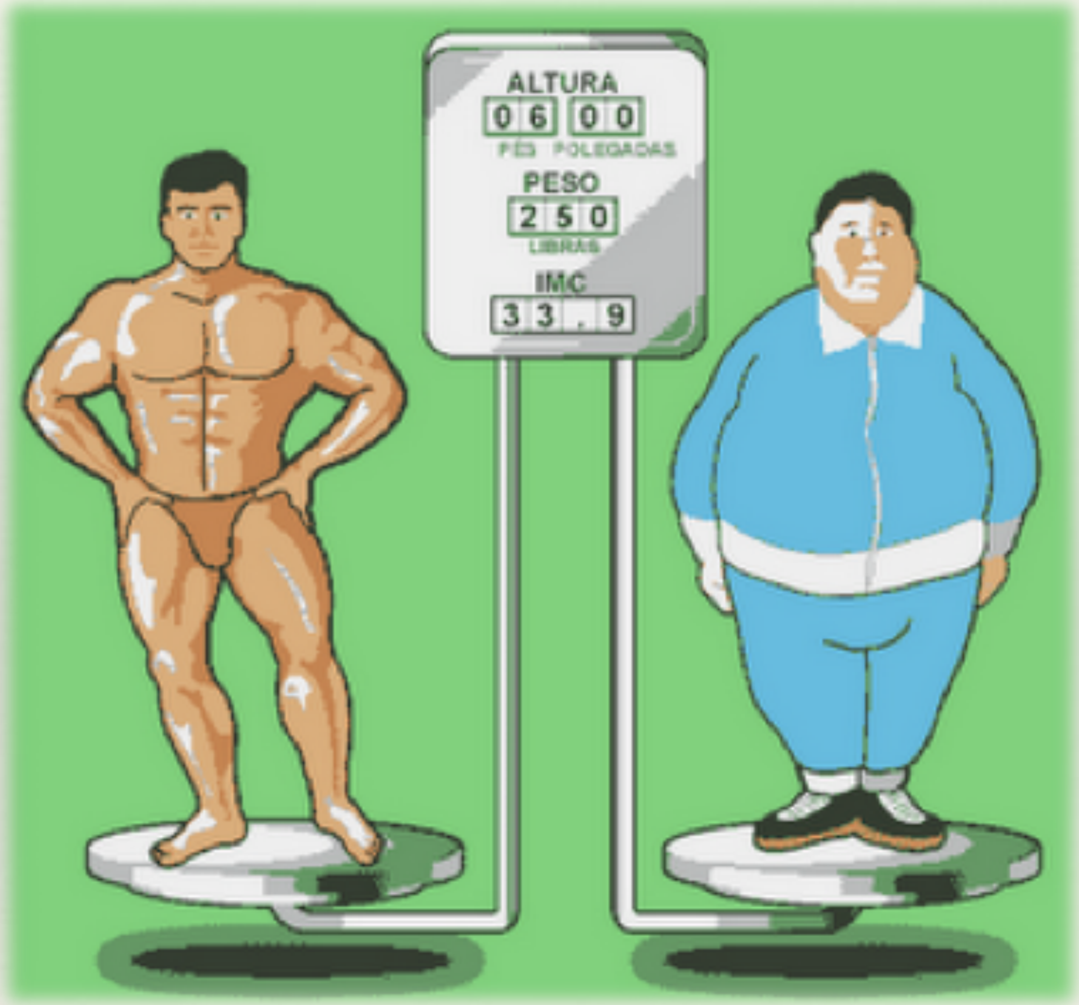
- **IBGE (1975-2009)**
  - Sobrepeso aumentou 2-3x
  - Obesidade aumentou 2-4x
    - Homens (2,8% para 12,4%)
    - Mulheres (8,0% para 16,9%)

IMC


ALTURA
0 6 0 0
PÉS POLEGADAS
PESO
2 5 0
LIBRAS
IMC
3 3 , 9

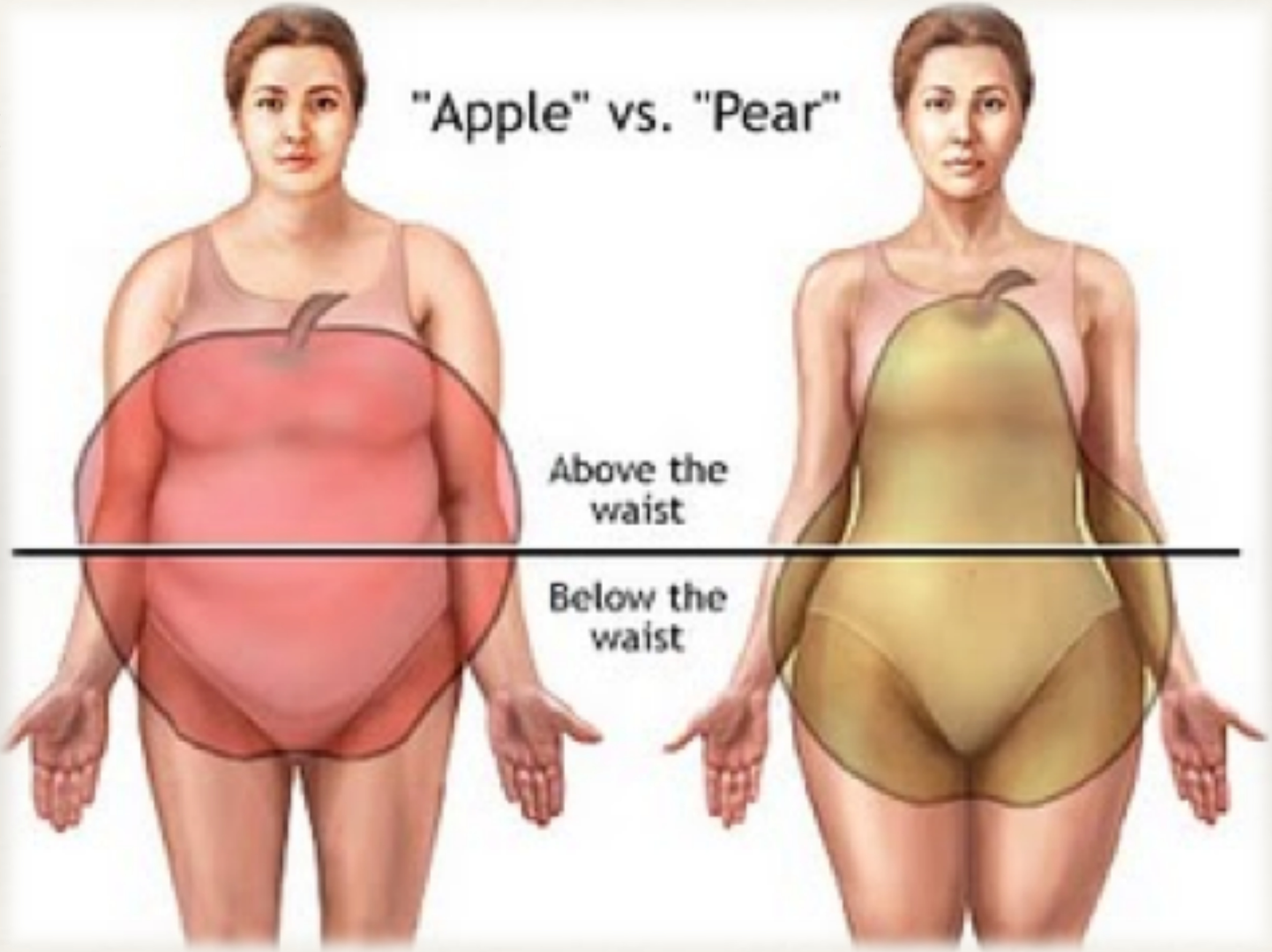
Obesidade


Menor que 18,5
Abaixo do Peso
18,5 e 24,9
Peso Normal
25 e 29,9
Sobrepeso
39 a 39,9
Obeso
Acima e 40
Obeso Mórbido
IMC
IMC


ALTURA
0 6 0 0
PÉS POLEGADAS
PESO
2 5 0
LIBRAS
IMC
3 3 . 9

Obesidade

- **Relação cintura-quadril:**
  - Comportamental
  - Genética
  - Ambiental

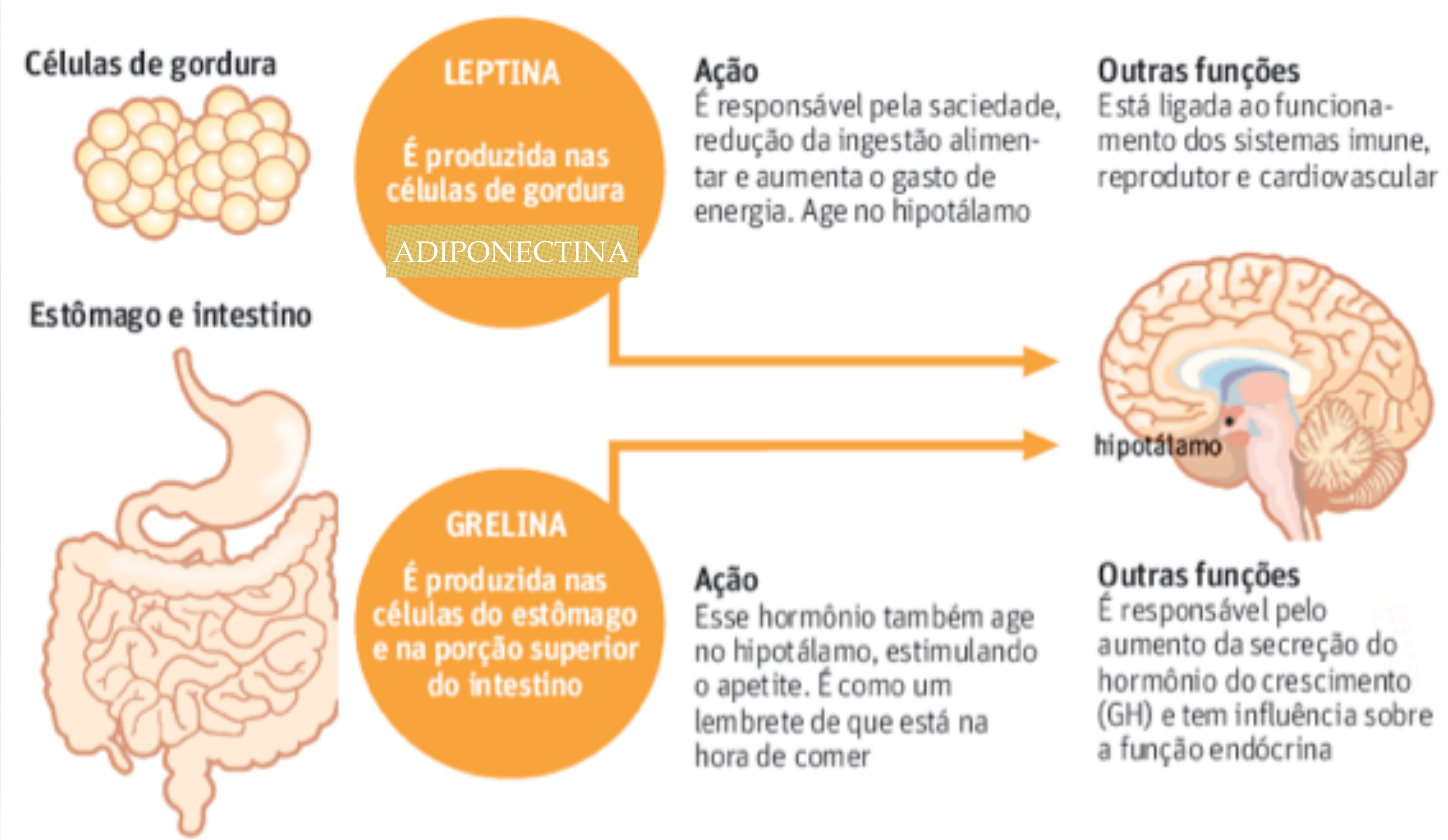

"Apple" vs. "Pear"
Above the waist
Below the waist

Mulher: 0,8
Homem: 1,0

Obesidade

- **Síndrome metabólica:**
    - Intolerância à glicose
    - Resistência à insulina (Diabetes Melito tipo 2)
    - Dislipidemia
    - Hipertensão arterial (Acidentes vasculares)

Obesidade



Células de gordura

LEPTINA

É produzida nas células de gordura

ADIPONECTINA

Ação
É responsável pela saciedade, redução da ingestão alimentar e aumenta o gasto de energia. Age no hipotálamo

Outras funções
Está ligada ao funcionamento dos sistemas imune, reprodutor e cardiovascular

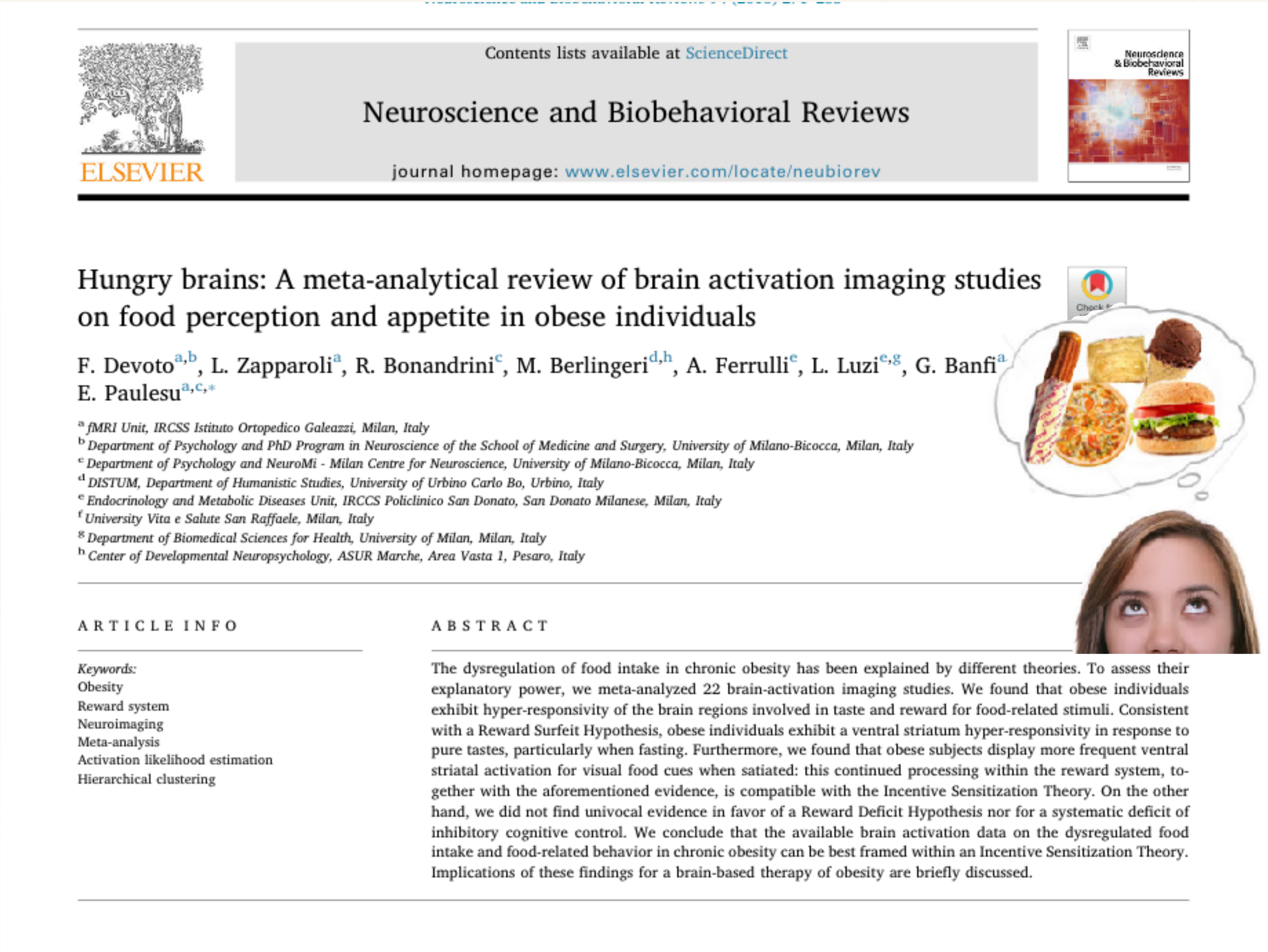
Estômago e intestino

GRELINA

É produzida nas células do estômago e na porção superior do intestino

Ação
Esse hormônio também age no hipotálamo, estimulando o apetite. É como um lembrete de que está na hora de comer

Outras funções
É responsável pelo aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH) e tem influência sobre a função endócrina



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Hungry brains: A meta-analytical review of brain activation imaging studies on food perception and appetite in obese individuals

F. Devoto[a,b], L. Zapparoli[a], R. Bonandrini[c], M. Berlingeri[d,h], A. Ferrulli[e], L. Luzi[e,g], G. Banfi[a],
E. Paulesu[a,c,*]

[a] *fMRI Unit, IRCSS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milan, Italy*
[b] *Department of Psychology and PhD Program in Neuroscience of the School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy*
[c] *Department of Psychology and NeuroMi - Milan Centre for Neuroscience, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy*
[d] *DISTUM, Department of Humanistic Studies, University of Urbino Carlo Bo, Urbino, Italy*
[e] *Endocrinology and Metabolic Diseases Unit, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milan, Italy*
[f] *University Vita e Salute San Raffaele, Milan, Italy*
[g] *Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy*
[h] *Center of Developmental Neuropsychology, ASUR Marche, Area Vasta 1, Pesaro, Italy*

ARTICLE INFO

Keywords:
Obesity
Reward system
Neuroimaging
Meta-analysis
Activation likelihood estimation
Hierarchical clustering

ABSTRACT

The dysregulation of food intake in chronic obesity has been explained by different theories. To assess their explanatory power, we meta-analyzed 22 brain-activation imaging studies. We found that obese individuals exhibit hyper-responsivity of the brain regions involved in taste and reward for food-related stimuli. Consistent with a Reward Surfeit Hypothesis, obese individuals exhibit a ventral striatum hyper-responsivity in response to pure tastes, particularly when fasting. Furthermore, we found that obese subjects display more frequent ventral striatal activation for visual food cues when satiated: this continued processing within the reward system, together with the aforementioned evidence, is compatible with the Incentive Sensitization Theory. On the other hand, we did not find univocal evidence in favor of a Reward Deficit Hypothesis nor for a systematic deficit of inhibitory cognitive control. We conclude that the available brain activation data on the dysregulated food intake and food-related behavior in chronic obesity can be best framed within an Incentive Sensitization Theory. Implications of these findings for a brain-based therapy of obesity are briefly discussed.

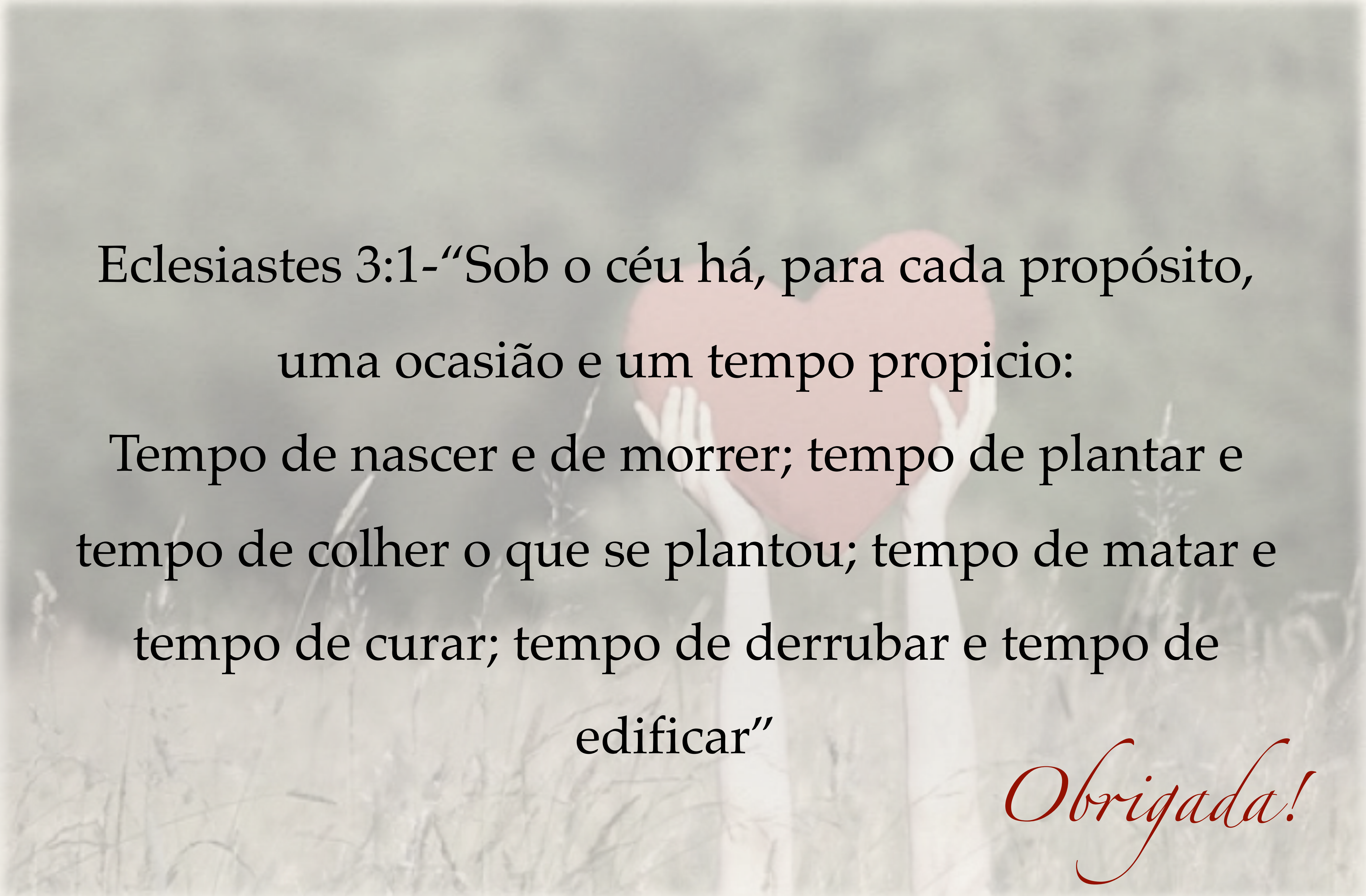
Prevenção

2011
2014
2019

Prevenção

Conclusão

Os diferentes processos de regulação integrada visam estabelecer um nível de glicose plasmático constante, além de outros nutrientes (ácidos graxos e corpos cetônicos), satisfazendo as necessidades dos diferentes tecidos.



Eclesiastes 3:1-“Sob o céu há, para cada propósito,
uma ocasião e um tempo propicio:
Tempo de nascer e de morrer; tempo de plantar e
tempo de colher o que se plantou; tempo de matar e
tempo de curar; tempo de derrubar e tempo de
edificar”

Obrigada!

acm@fob.usp.br