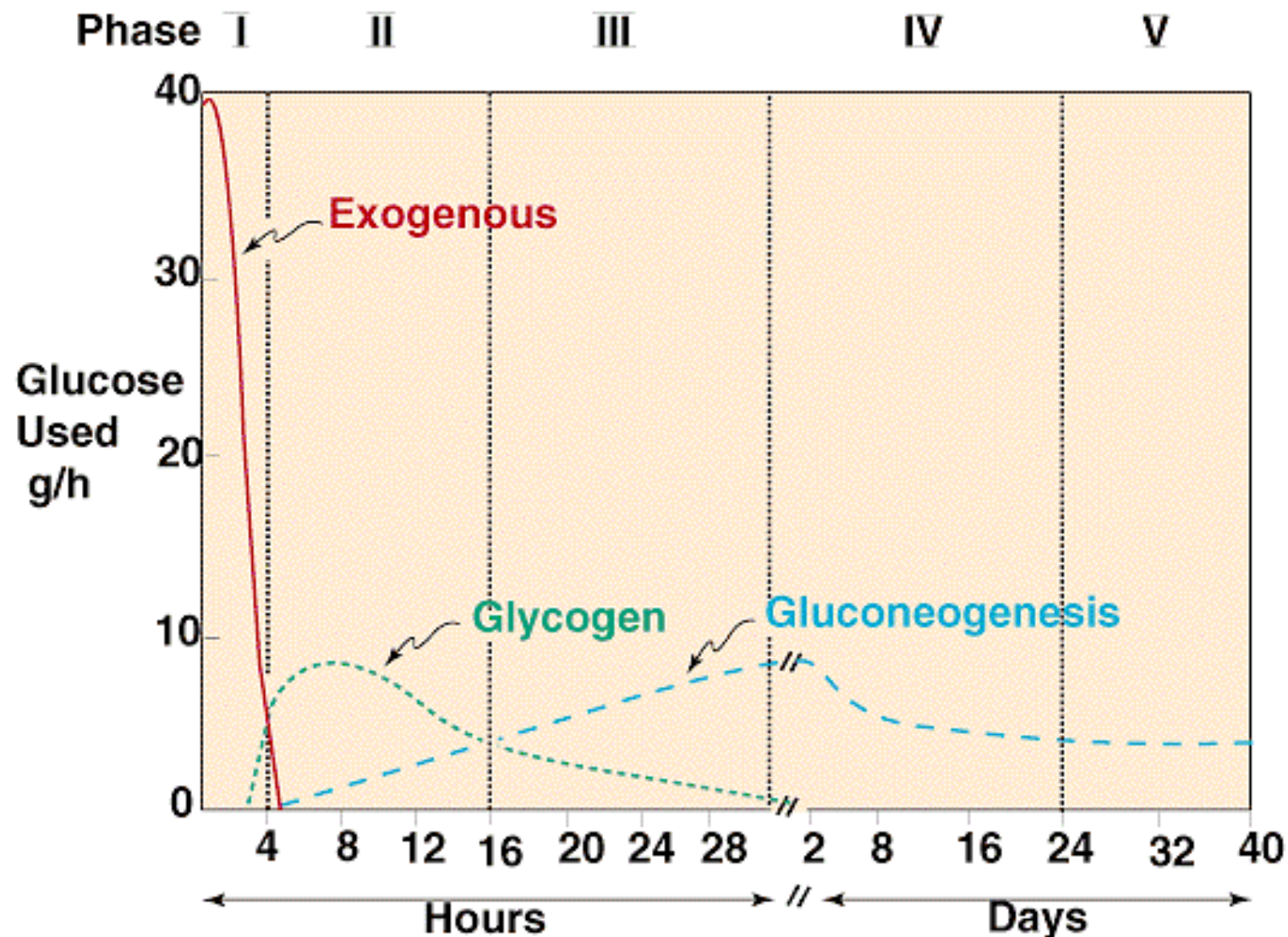


Período pós-absortivo

glicemia mantida principalmente pela degradação do glicogênio (12 h)



Prevalecem efeitos desencadeados pelo AMP cíclico



Sensível: maioria dos tecidos (músculo, tecido adiposo, etc)
Insensível: eritrócitos, leucócitos córnea, cristalino, fígado, cérebro



Insulina /glucagon



Restrição do consumo de glicose apenas aos tecidos insulino-independentes



Estímulo da adenilato ciclase



cAMP



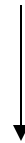
Ativação das vias catabólicas



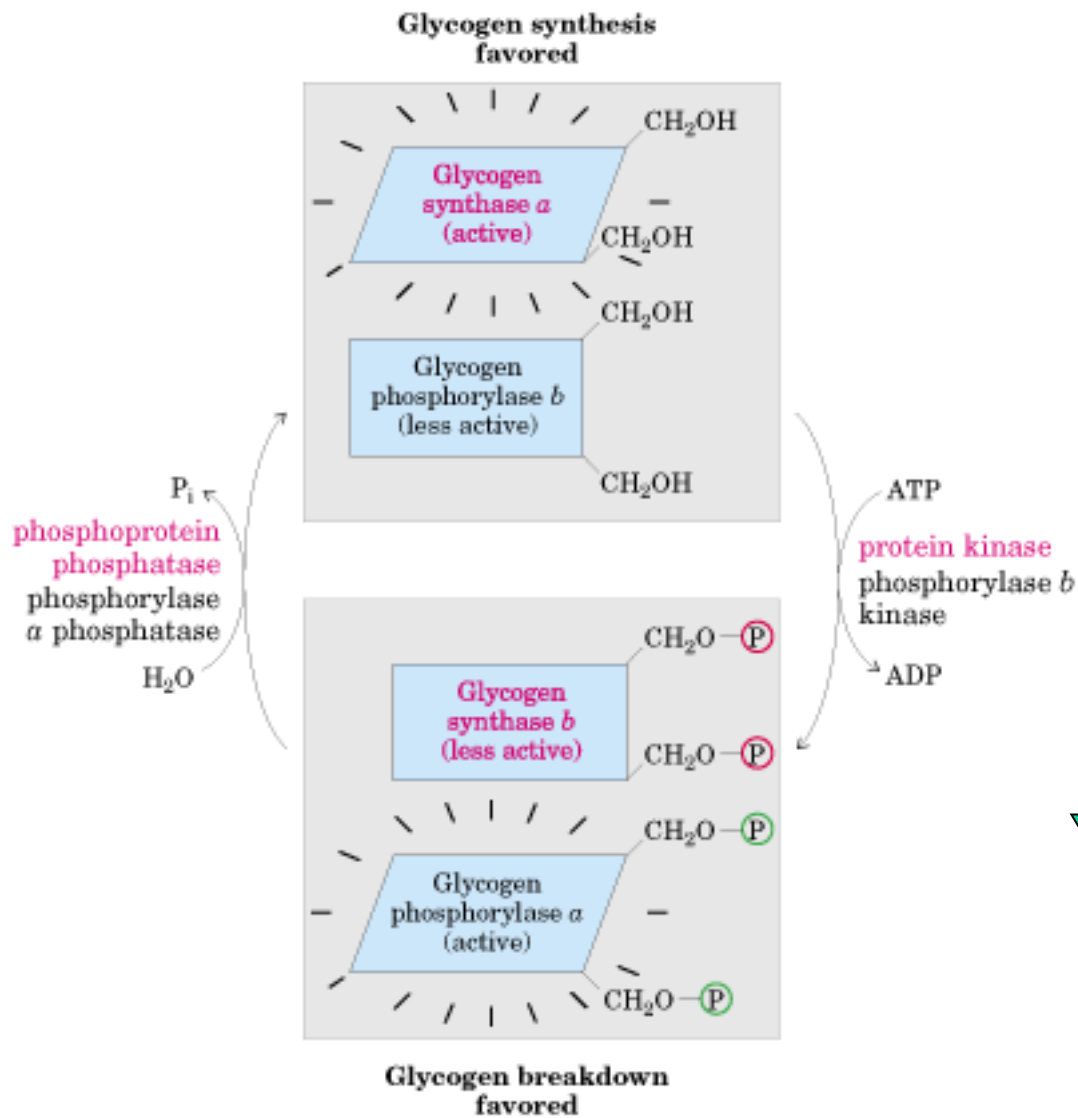
Fígado



Degradação do glicogênio



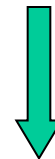
Glicose -6-fosfato



glucagon



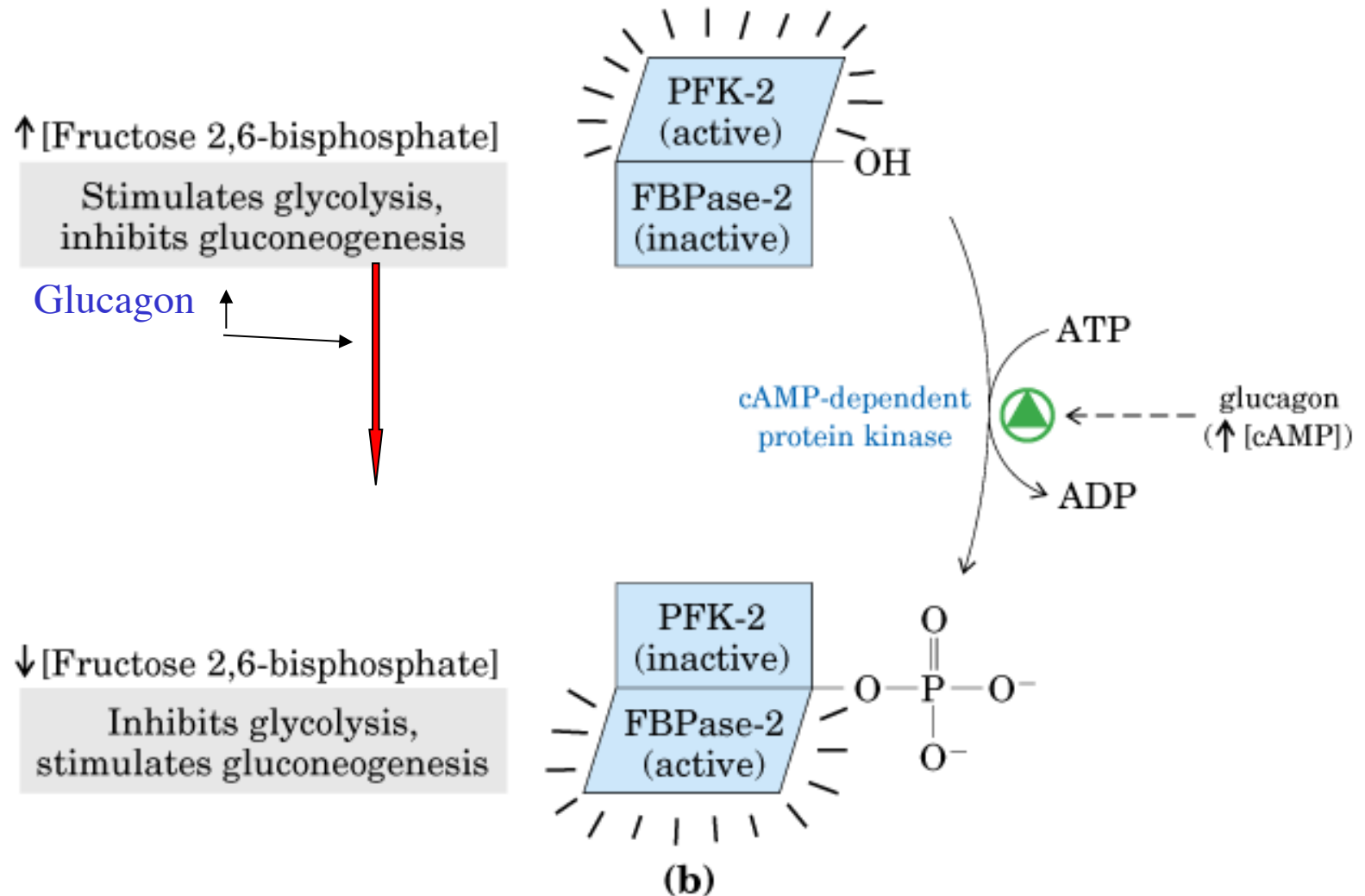
cAMP
ativa
proteina
kinase



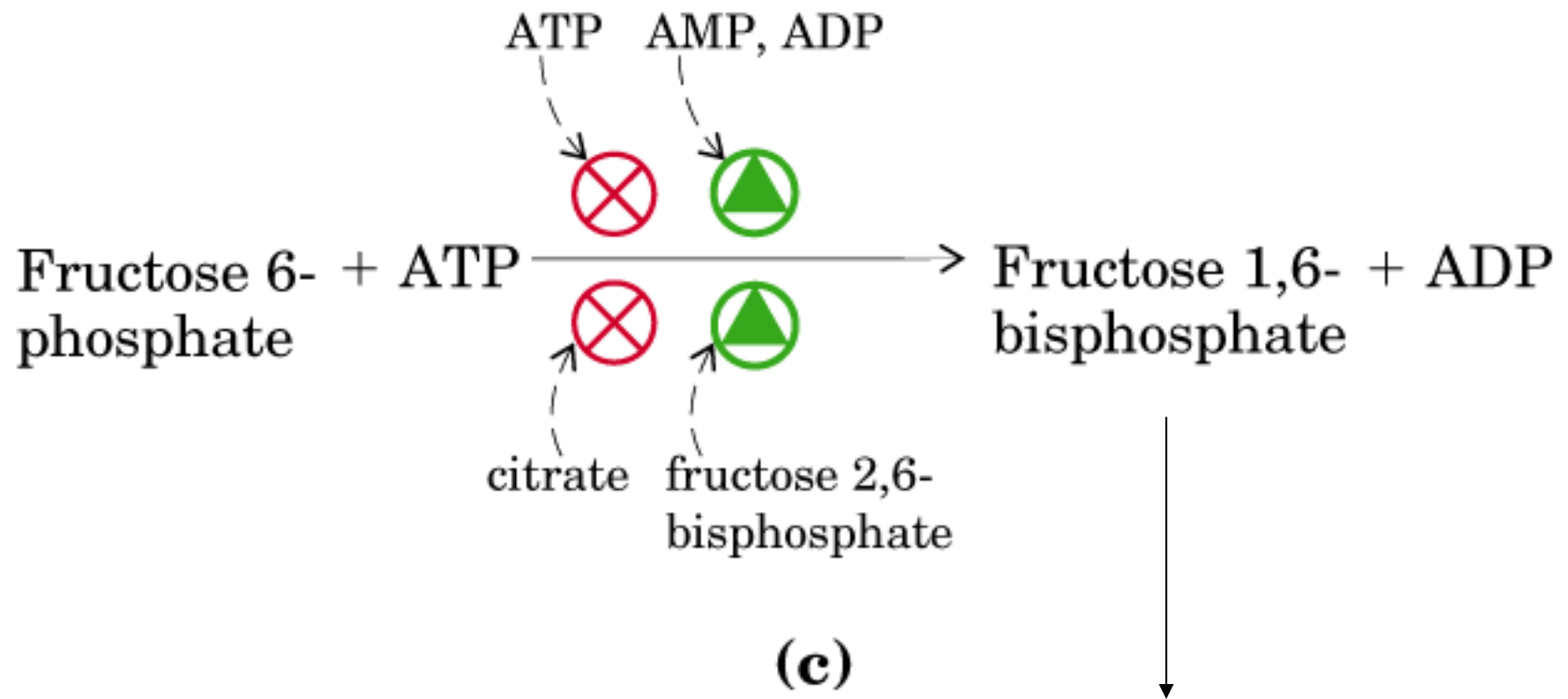
fígado

Ativação da gliconeogênese induzida por glucagon

PKF-2 e FBPase-2 domínios diferentes na mesma proteína bifuncional



Glucagon diminui a Frutose 2,6 -bisfosfato



Ativa a piruvato quinase

Síntese dos ácidos graxos inibida



acetil-CoA carboxilase

(+)citrato, insulina

(-)Palmitoil-CoA, **glucagon**, adrenalina



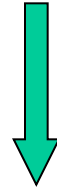
Aumenta a relação **NADPH/NADP⁺** pela inibição
da síntese de AG

A inibição síntese de ácidos graxos
faz aumentar a relação

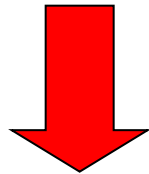
NAPH/NADP+

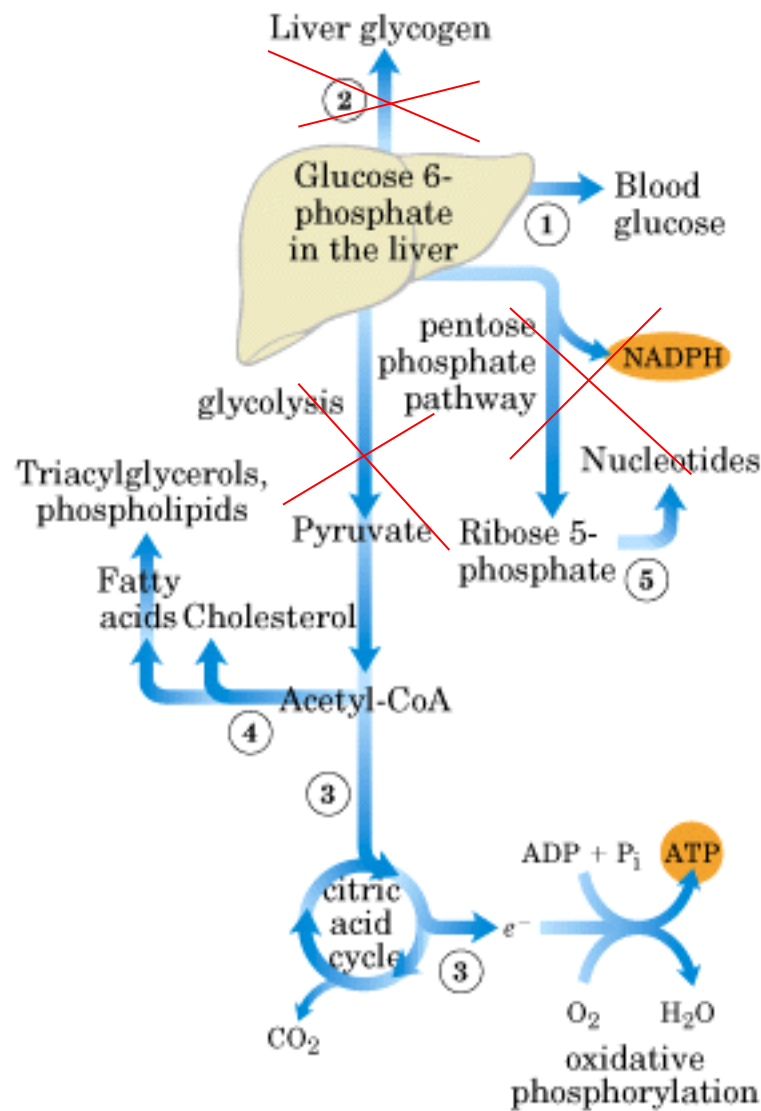


Inibição das desidrogenases da via das pentoses



via das pentoses





➔ Manutenção da glicemia

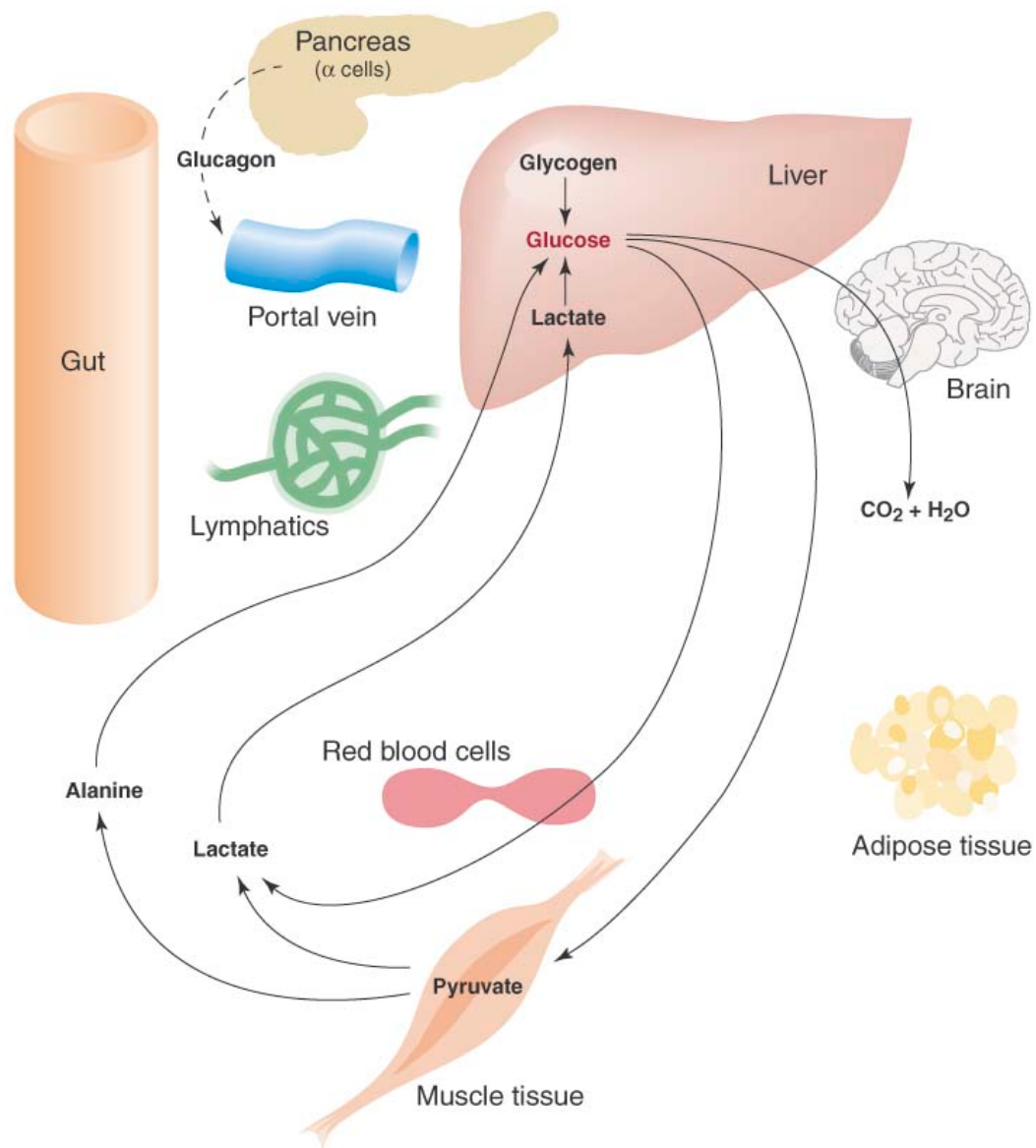
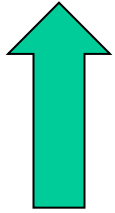
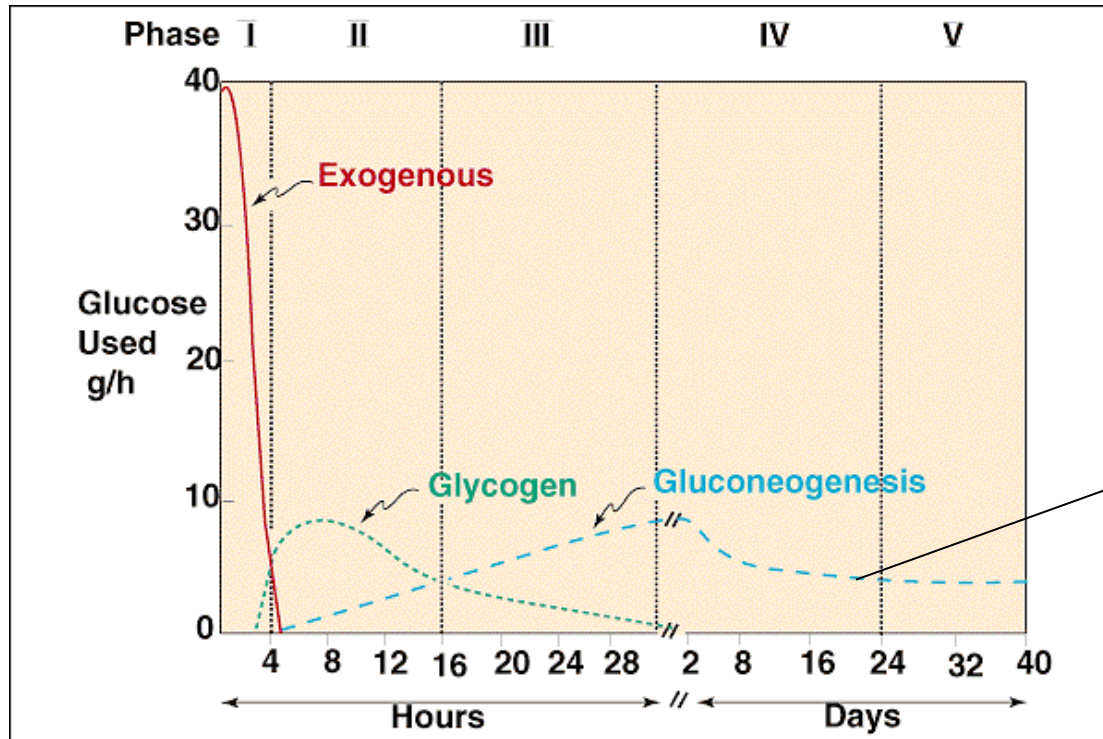


Figure 22.3. Metabolic interrelationships of major tissues in early fasting state.

Jejum



Glucagon e cortisol



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

Única via capaz de manter a glicemia

O estado de jejum: o fígado glicogênico

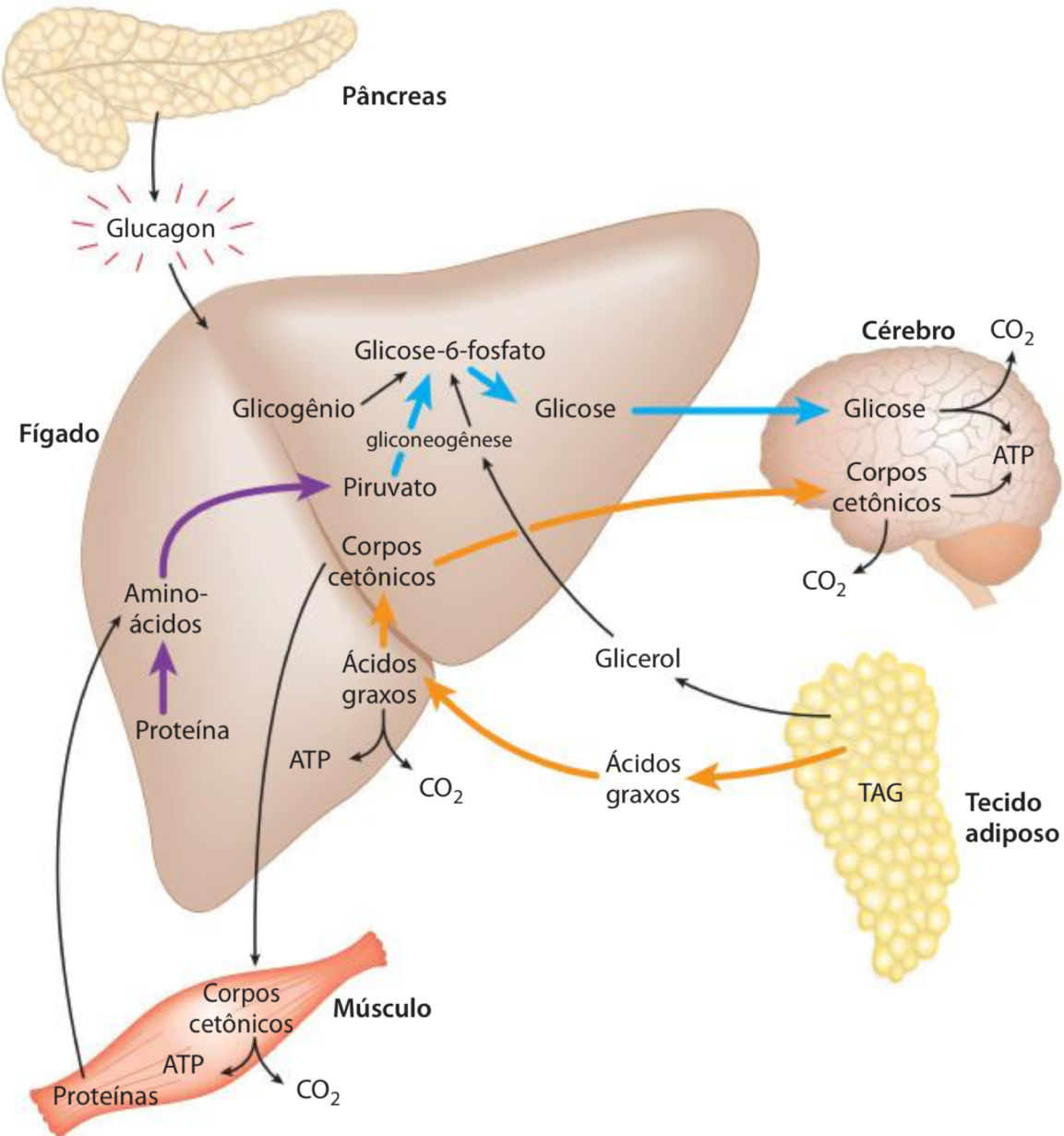
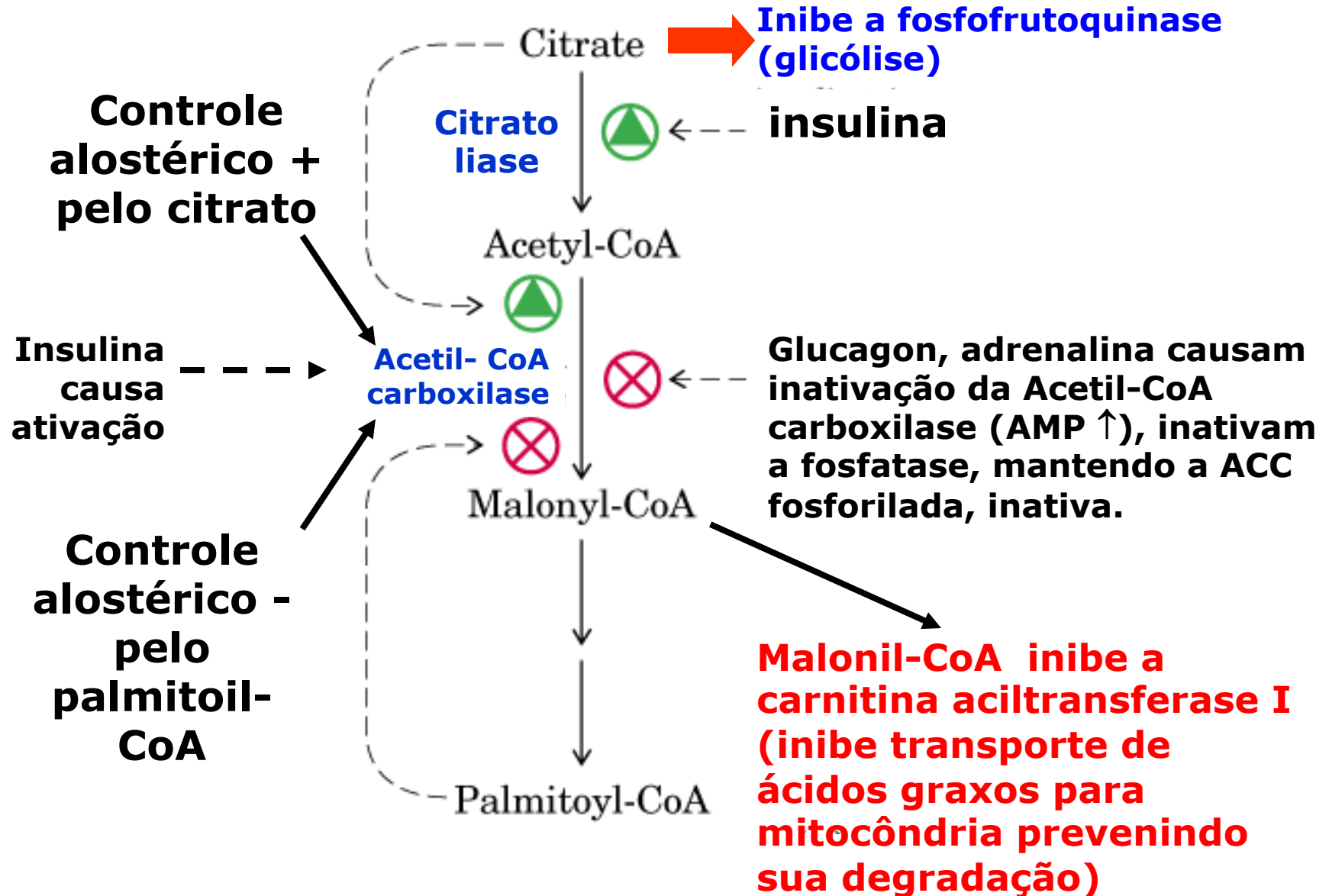


TABELA 23-4 Efeitos do glucagon sobre a glicose sanguínea: produção e liberação de glicose pelo fígado

Efeito metabólico	Efeito sobre o metabolismo da glicose	Enzima-alvo
↑ Degradação de glicogênio (fígado)	Glicogênio $\longrightarrow$ glicose	↑ Glicogênio-fosforilase
↓ Síntese de glicogênio (fígado)	Menos glicose armazenada como glicogênio	↓ Glicogênio-sintase
↓ Glicólise (fígado)	Menos glicose usada como combustível no fígado	↓ PFK-1
↑ Gliconeogênese (fígado)	Aminoácidos Glicerol Oxaloacetato $\longrightarrow$ glicose	↑ FBPase-2 ↓ Piruvato-cinase ↑ PEP-carboxicinase
↑ Mobilização de ácidos graxos (tecido adiposo)	Menos glicose usada como combustível pelo fígado e pelo músculo	↑ Lipase sensível a hormônio ↑ PKA (perilipina- $\textcircled{P}$)
↑ Cetogênese	Fornece alternativa à glicose como fonte de energia para o cérebro	↓ Acetil-CoA-carboxilase

Regulação da síntese de ácidos graxos



Jejum

Intensificam-se processos degradativos

Metabolismo energético no fígado durante jejum prolongado ou no diabetes melito não controlado

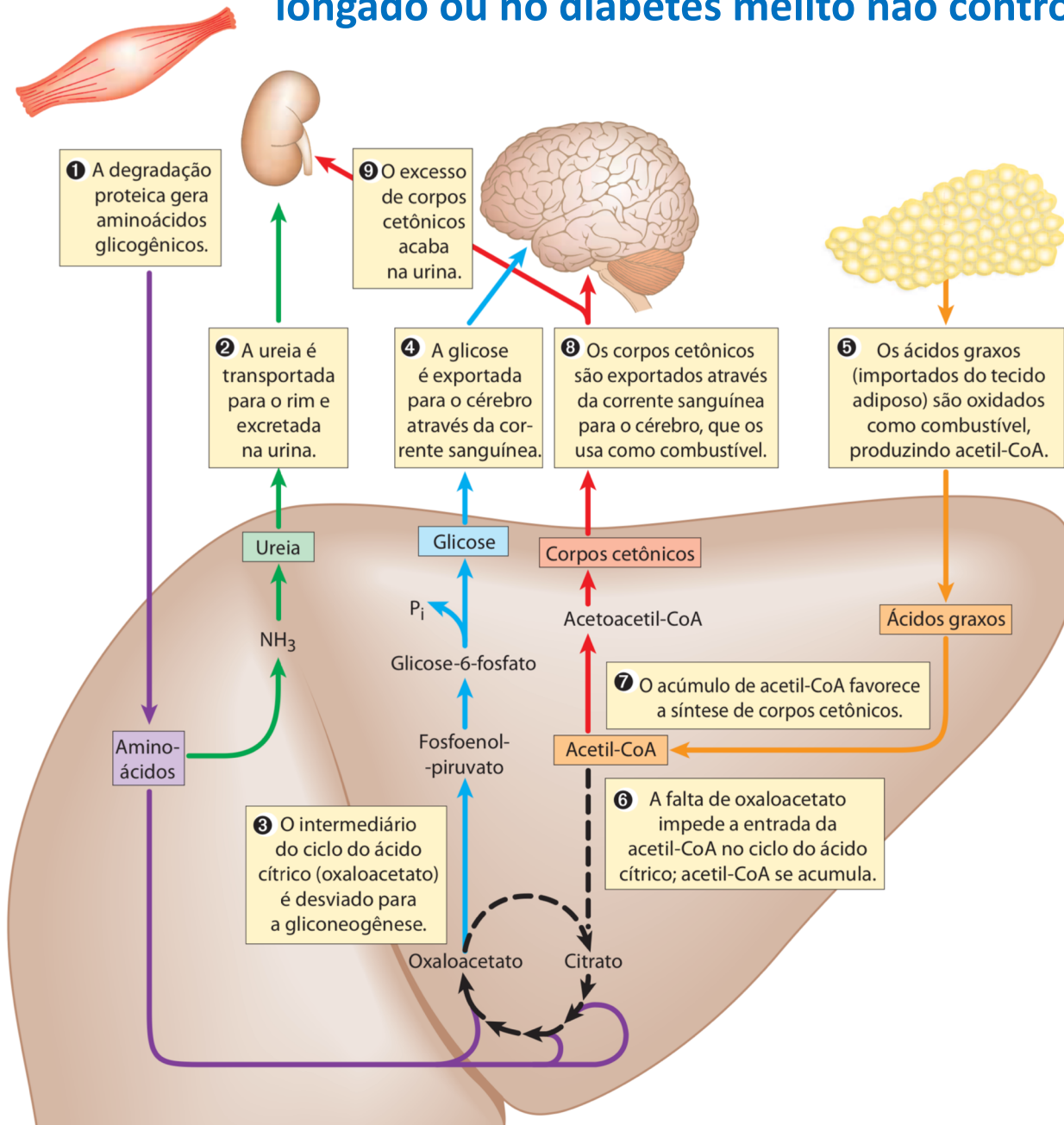
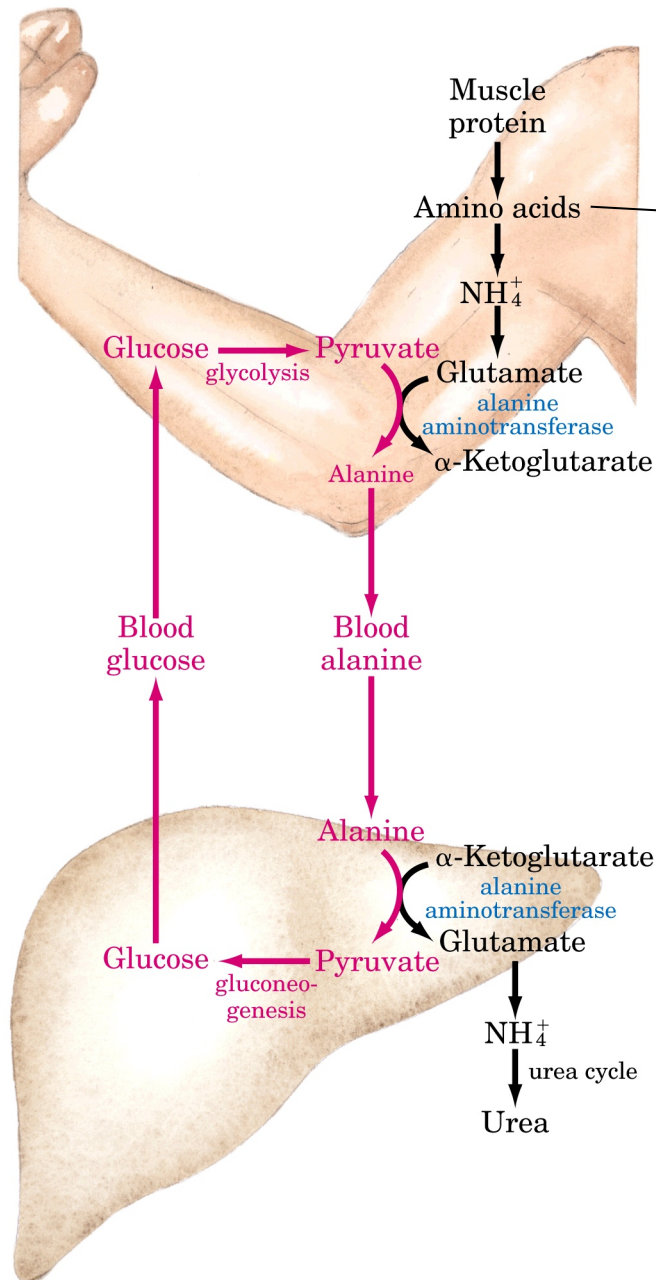


TABELA 23-5

Combustível metabólico disponível em um homem com peso normal de 70 kg e em um homem obeso com 140 kg no início do jejum

Tipo de combustível	Peso (kg)	Equivalente calórico (milhares de kcal [kJ])	Sobrevivência estimada (meses)*
Homem com peso normal, 70 kg			
Triacilgliceróis (tecido adiposo)	15	140 (590)	
Proteínas (principalmente músculo)	6	24 (100)	
Glicogênio (músculo, fígado)	0,23	0,90 (3,8)	
Combustíveis circulantes (glicose, ácidos graxos, triacilgliceróis, etc.)	0,023	0,10 (0,42)	
Total		165 (690)	3
Homem obeso, 140 kg			
Triacilgliceróis (tecido adiposo)	80	750 (3.100)	
Proteínas (principalmente músculo)	8	32 (130)	
Glicogênio (músculo, fígado)	0,23	0,92 (3,8)	
Combustíveis circulantes	0,025	0,11 (0,46)	
Total		783 (3.200)	14

*O tempo de sobrevivência é calculado assumindo um gasto de energia basal de 1.800 kcal/dia.

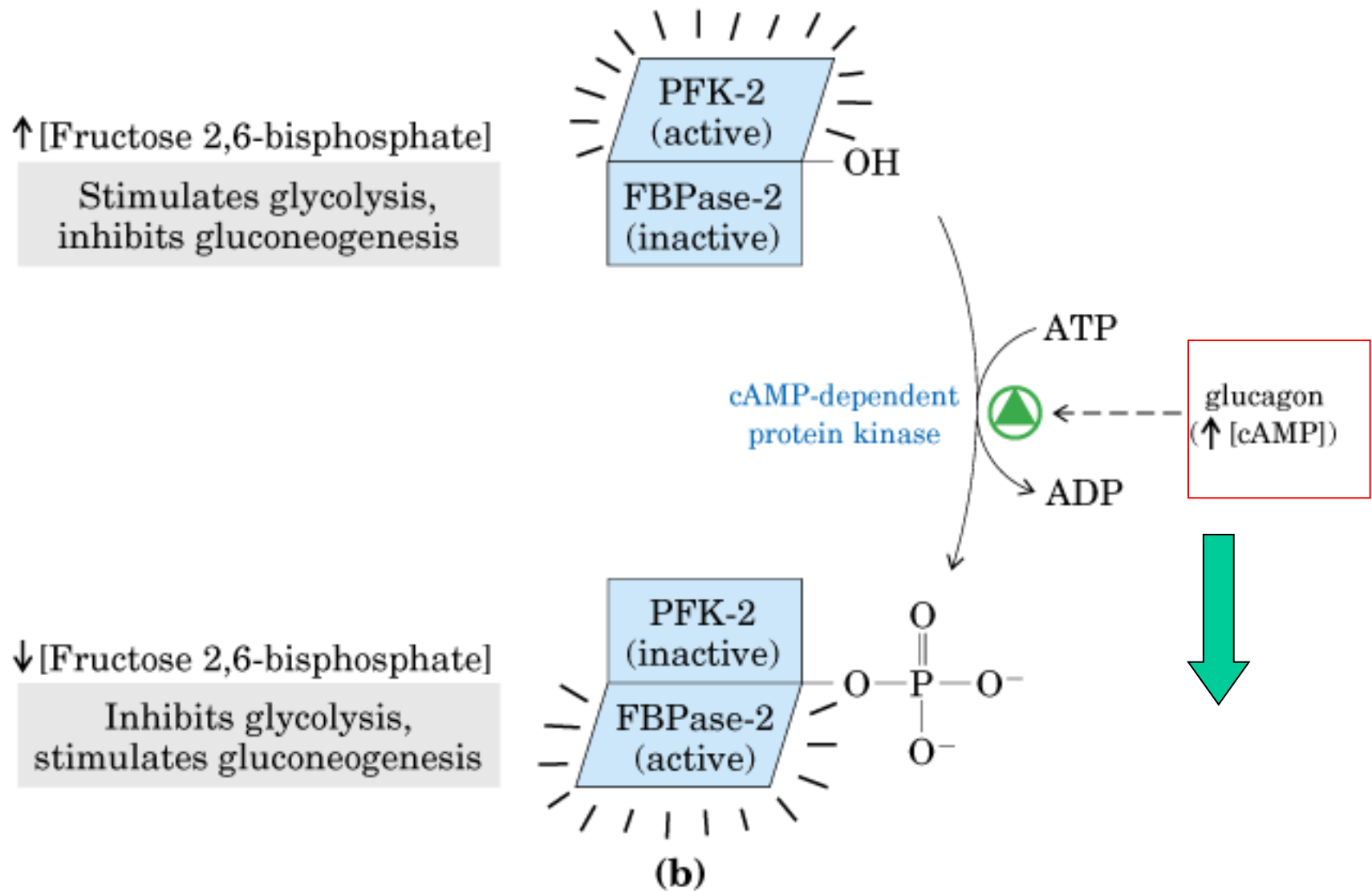


A alanina proveniente do músculo esquelético é o principal substrato para neoglicogênese.

Outros cetoácidos produzidos por transaminação também são liberados no sangue e captados pelo fígado

neoglicogênese

PKF-2 e FBPase-2 domínios diferentes na mesma proteína bifuncional



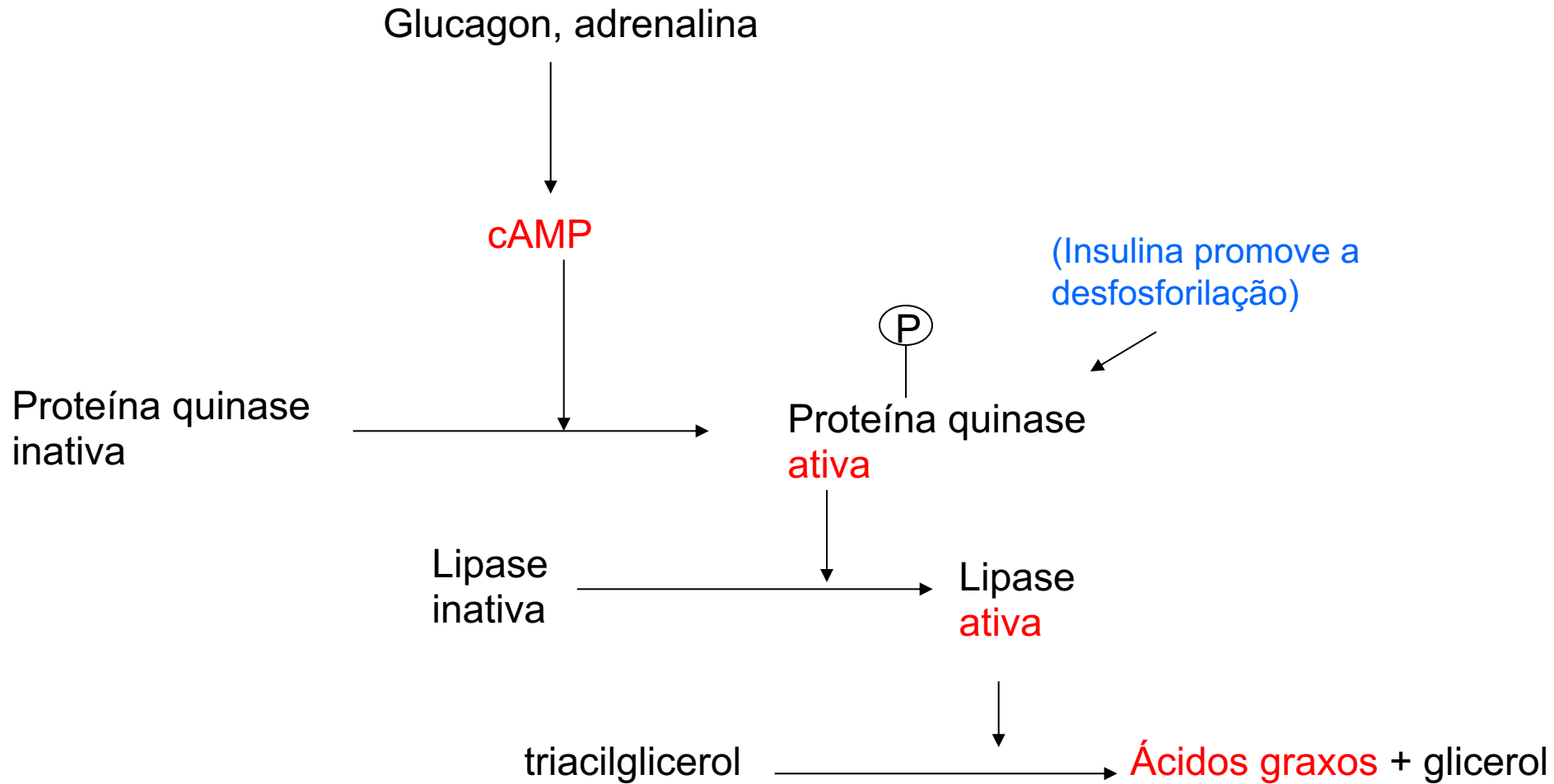
fígado

Aumenta a excreção de uréia



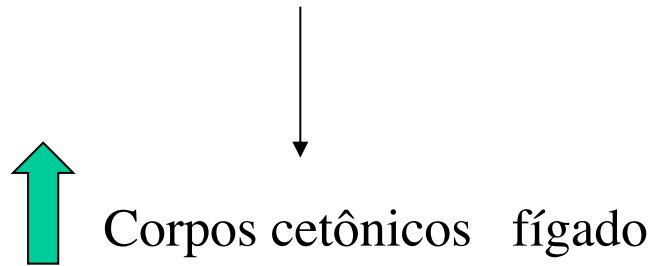
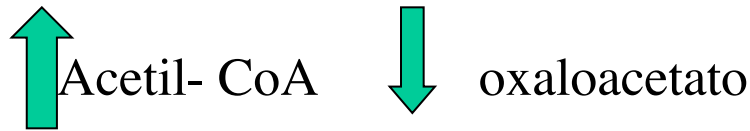
Balanço nitrogenado negativo

No jejum, o glucagon determina a degradação de ácidos graxos

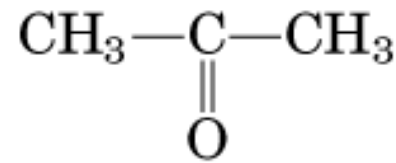
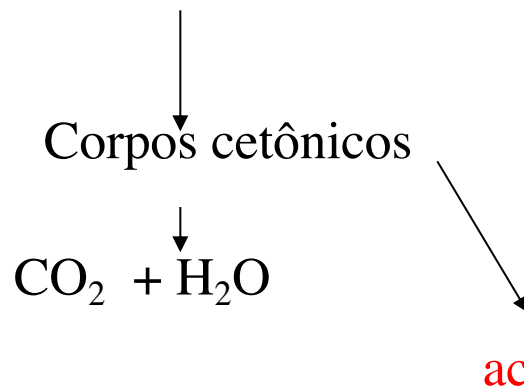


Os corpos cetônicos veículo de transferência de carbonos oxidáveis

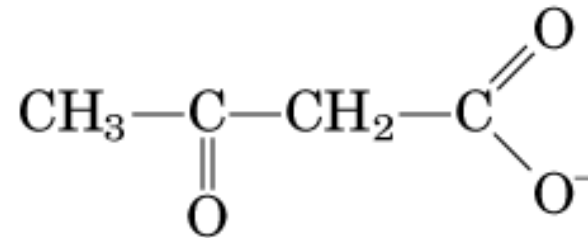
Do fígado para outros tecidos



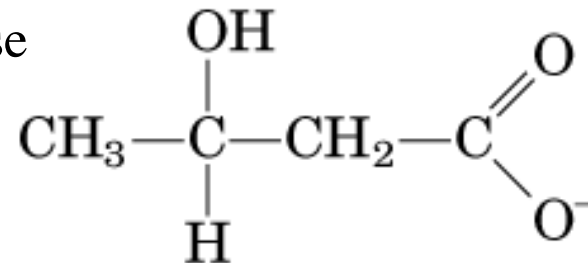
O músculo e tecido adiposo que
Não estão envolvidos na neoglicogênese



Acetone



Acetoacetate



D- β -Hydroxybutyrate

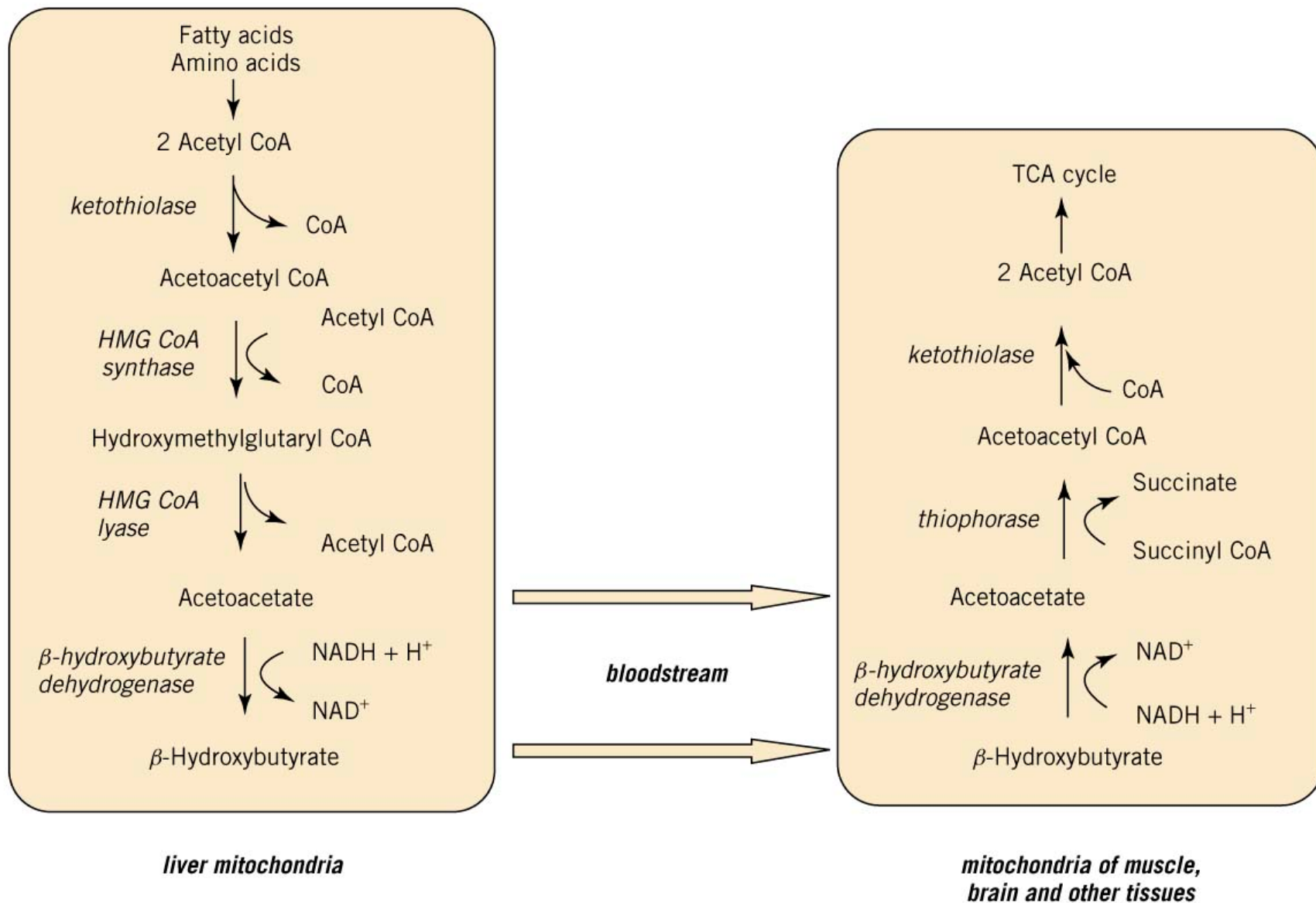
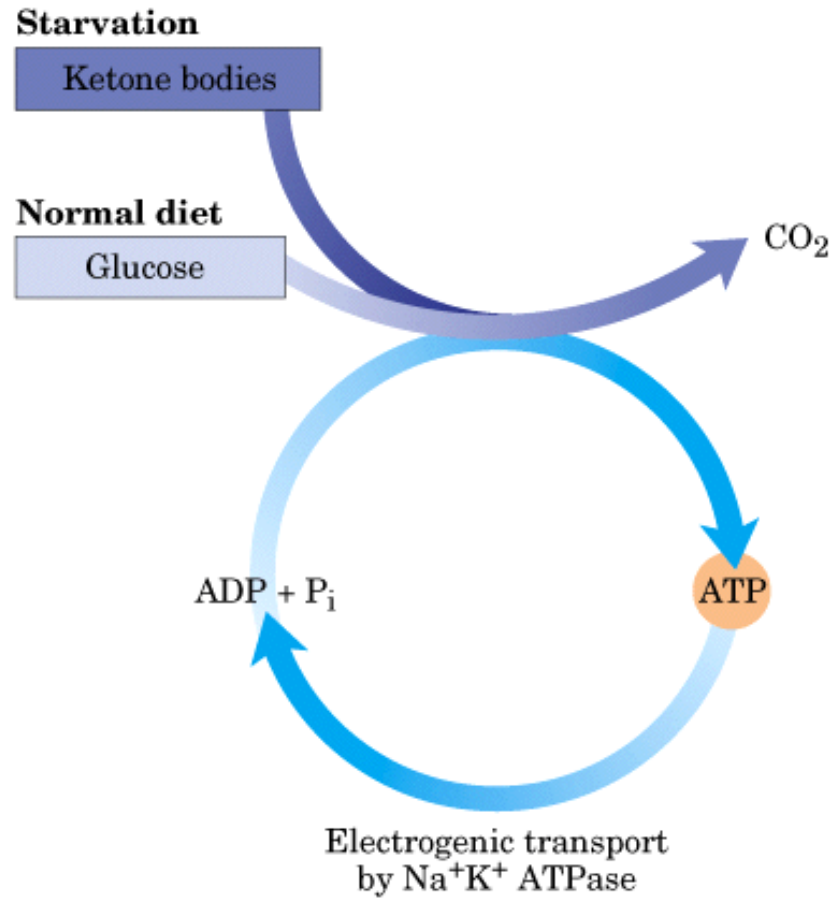


Figure 17.26. Ketone body synthesis and utilization.

Adaptação metabólica ao jejum

↓
Cérebro começa a sintetizar enzimas para **metabolizar os corpos cetônicos**



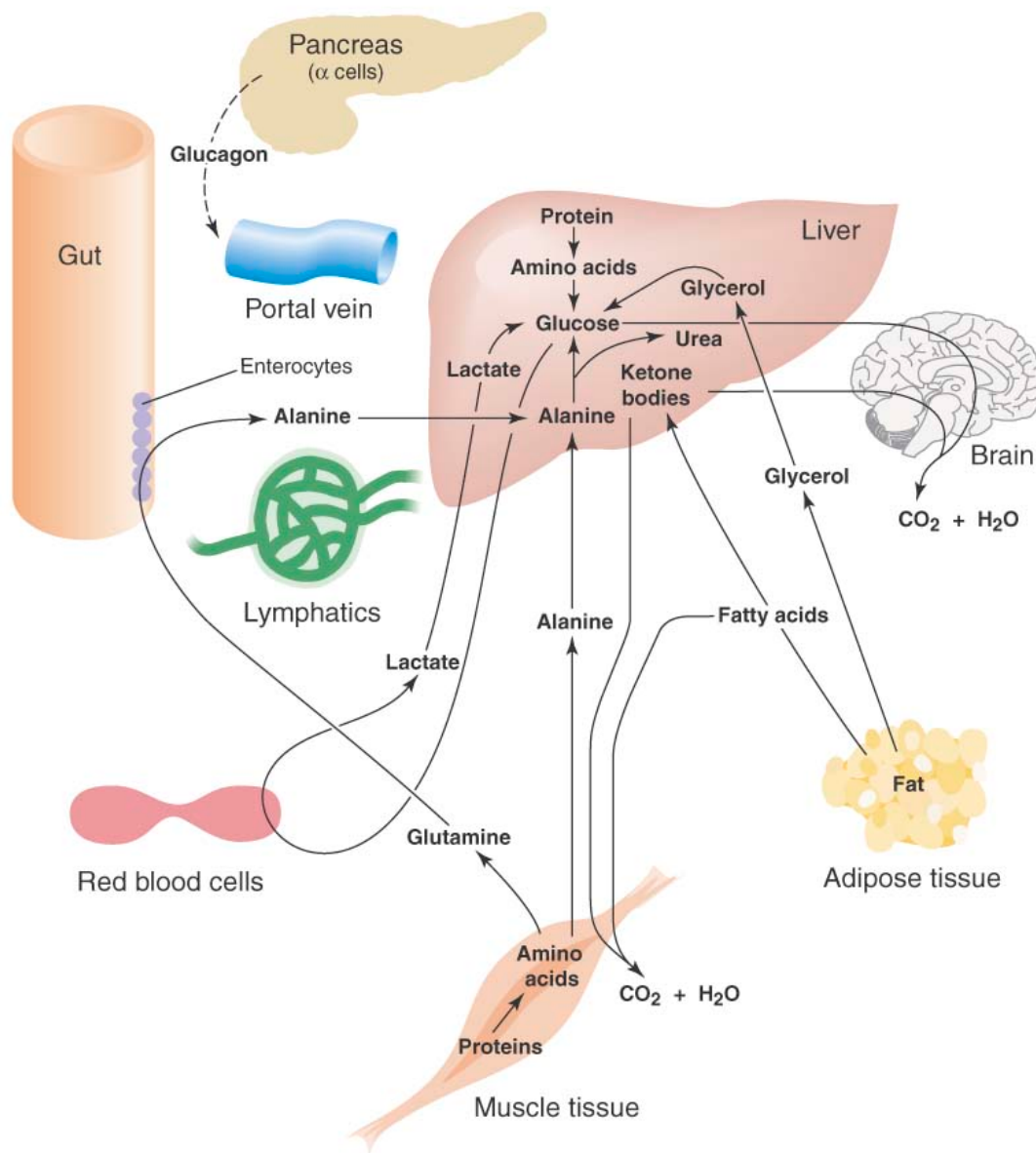
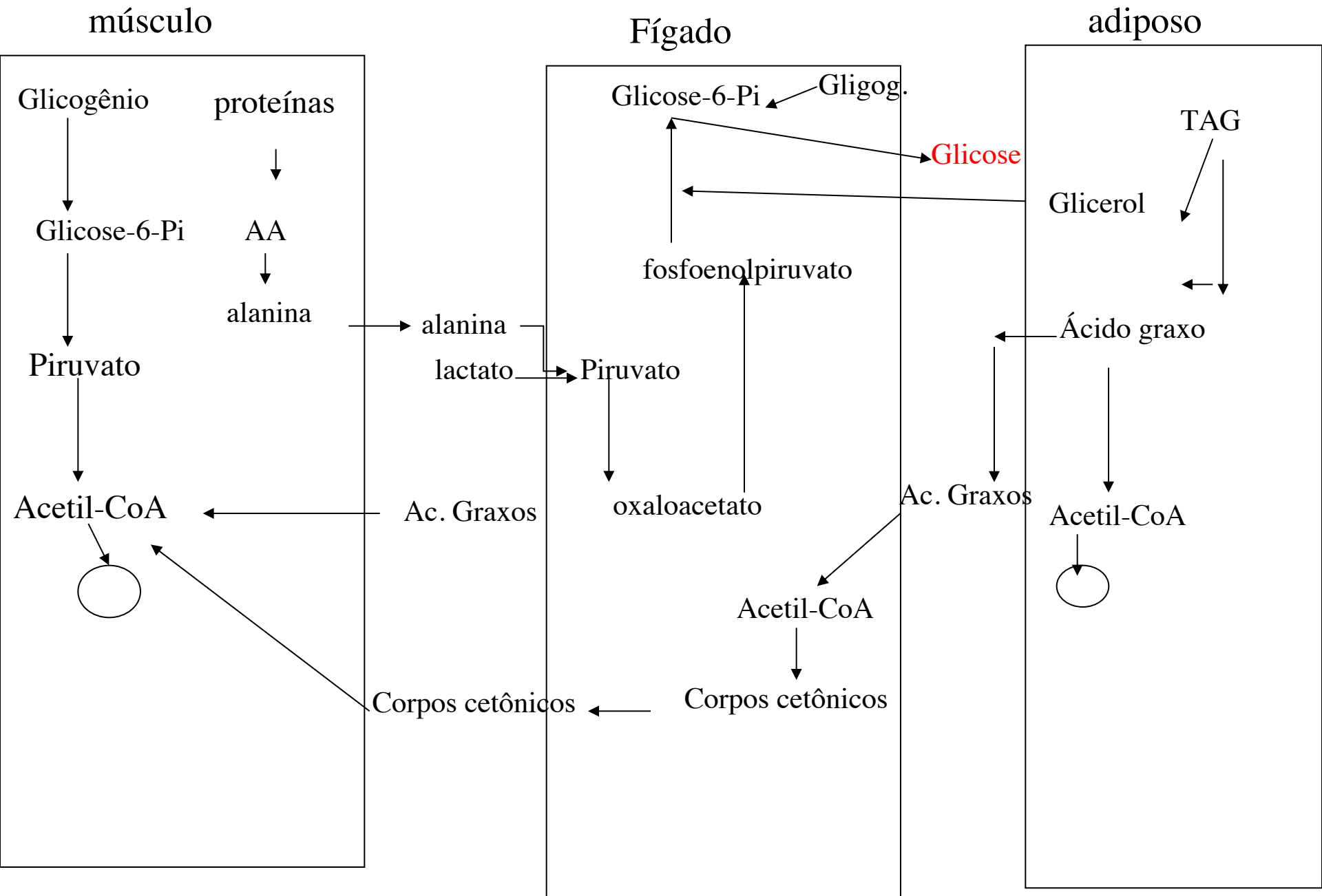


Figure 22.4. Metabolic interrelationships of major tissues in fasting state.

Jejum



Diabetes

O organismo comporta-se como no jejum

O **diabetes tipo 1** começa cedo na vida, e os sintomas rapidamente se tornam graves.

Essa doença responde à injeção de insulina, porque o defeito metabólico se origina da destruição autoimune das células *b* pancreáticas e de uma consequente incapacidade de produzir insulina em quantidade suficiente.

O diabetes tipo 1 requer insulinoaterapia e controle cuidadoso, por toda a vida, do equilíbrio entre a ingestão dietética e a dose de insulina.

Os sintomas característicos do diabetes tipo 1 (e tipo 2) são **sede** excessiva e **micção frequente** (poliúria), levando à ingestão de grandes volumes de água (polidipsia) (“diabetes melito” significa “excreção excessiva de urina doce”).

Esses sintomas são devidos à excreção de grande quantidade de glicose na urina, condição conhecida como **glicosúria**.

O diabetes tipo 2 se desenvolve lentamente (em geral em pessoas mais velhas e obesas) e os sintomas são mais brandos e, com frequência, não reconhecidos no início.

A atividade reguladora da insulina está perturbada: a insulina é produzida, mas alguns aspectos do sistema de resposta ao hormônio estão defeituosos.

As pessoas com essa **enfermidade são resistentes à insulina**

Insulina pode ser indicada se o controle glicêmico não for satisfatório com modificação no estilo de vida e metformina

As pessoas diabetes tipo 1 ou 2 **não** conseguem captar de maneira eficiente a **glicose do sangue**.

Sem glicose disponível, os ácidos graxos tornam-se o **combustível principal**.

Oxidação excessiva, mas incompleta, **dos ácidos graxos no fígado**.

A acetil-CoA produzida pela *beta*-oxidação não pode ser oxidada completamente pelo ciclo do ácido cítrico, porque a alta relação **[NADH]/[NAD]** produzida pela *beta*-oxidação inibe o ciclo (lembre que três etapas do ciclo convertem NAD^+ em NADH).

O acúmulo de acetil-CoA leva à **superprodução dos corpos cetônicos**, acetoacetato e *beta*-hidroxibutirato, que não podem ser usados pelos tecidos extra-hepáticos na velocidade com que são produzidos no fígado.

Além do *b*-hidroxibutirato e do acetoacetato, o sangue das pessoas diabéticas também contém **acetona**, que resulta da descarboxilação espontânea do acetoacetato: