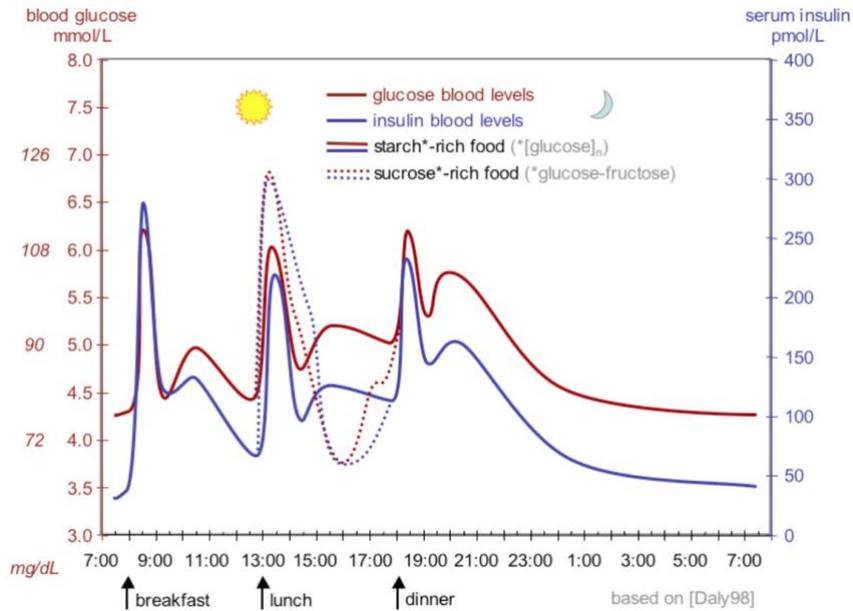


## QBQ0204 – Lista – Integração metabólica

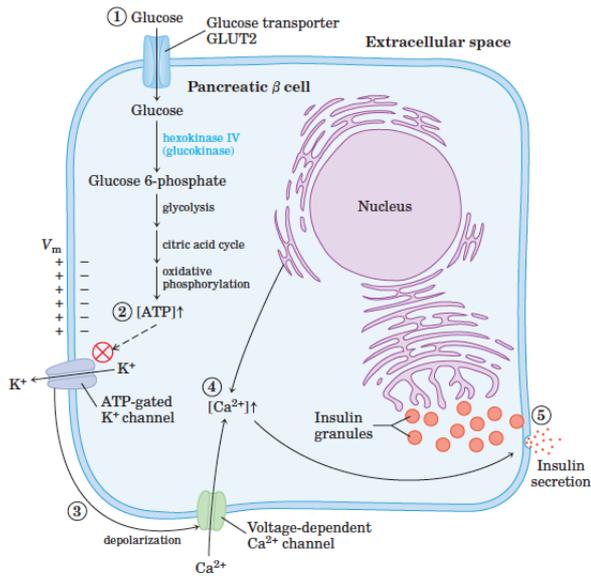
1. Em um homem adulto saudável, entre 1,5 e 2 h após uma refeição se observa um pequeno aumento da glicemia sanguínea sobre os níveis normais, como apresentado no gráfico abaixo. Como você explica esse aumento? Qual sinalização hormonal está envolvida nisso?



R: Logo após a ingestão de alimentos, o aumento da glicemia sanguínea causa a liberação de insulina pelo pâncreas. A sinalização de insulina faz com que os tecidos periféricos captem e armazenem a glicose na forma de glicogênio (musculo e fígado) ou ácidos graxos (sintetizados no fígado e/ou tecido adiposo e armazenados no tecido adiposo). Com isso a glicemia cai, e conseqüentemente a liberação de insulina. Com a queda da glicemia, glucagon passa a ser liberado. A sinalização de glucagon induz, no fígado, o aumento da glicogenólise e gliconeogênese. Com isso, há liberação de glicose pelos hepatócitos, o que acarreta esse pequeno aumento pós-prandial na glicemia.

2. E por que esse aumento é acompanhado de um pequeno aumento nos níveis de insulina circulantes?

R: Por que a liberação de insulina é diretamente controlada pelos níveis de glicose sanguínea, via a concentração de ATP nas células  $\beta$  do pâncreas, de acordo com a figura abaixo:



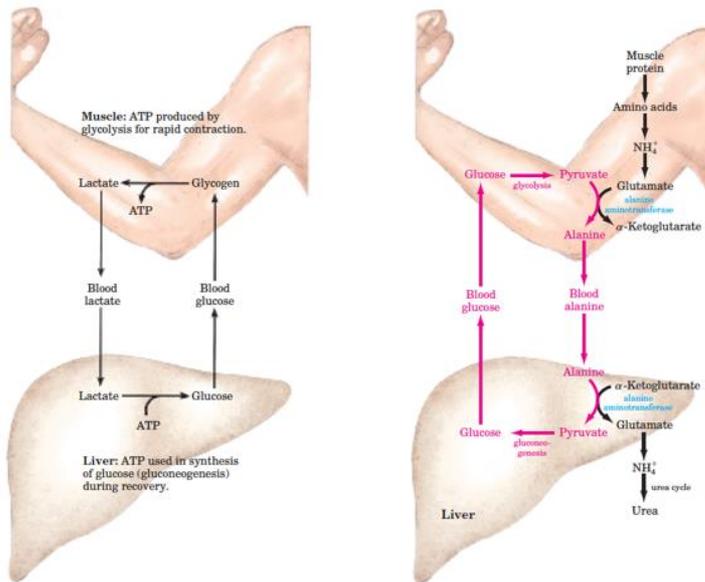
**FIGURE 23-25** Glucose regulation of insulin secretion by pancreatic  $\beta$  cells. When the blood glucose level is high, active metabolism of glucose in the  $\beta$  cell raises intracellular [ATP], which leads to closing of  $K^+$  channels in the plasma membrane, depolarizing the membrane. In response to the change in membrane potential, voltage-gated  $Ca^{2+}$  channels in the plasma membrane open, allowing  $Ca^{2+}$  to flow into the cell; this raises the cytosolic  $[Ca^{2+}]$  enough to trigger insulin release by exocytosis.

3. As células musculares não expressam glicose-6-fosfatase, e com isso moléculas de glicose geradas pela degradação de glicogênio muscular não podem ser liberadas na corrente sanguínea para contribuir com a manutenção da glicemia. No entanto, o músculo em trabalho intenso pode contribuir indiretamente com a manutenção da glicemia sanguínea. Como? Discuta.

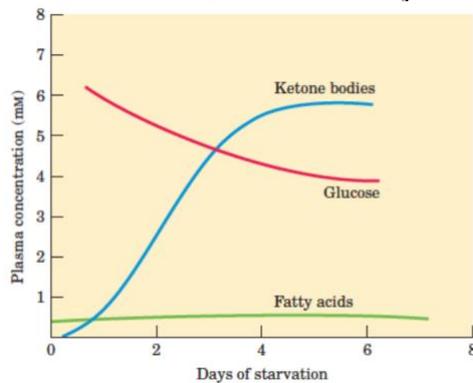
R: Durante o exercício físico intenso as fibras musculares consomem grandes quantidades de glicose, captadas da corrente sanguínea ou provenientes de seu estoque de glicogênio, gerando piruvato. Como o aporte de oxigênio pode ser limitado por transporte, ou em fibras brancas que contêm poucas mitocôndrias, grande parte desse piruvato é convertido a lactato e liberado na corrente sanguínea. O fígado capta o lactato, que é então convertido a piruvato e este é substrato para a via de gliconeogênese. As moléculas de glicose formadas podem ser liberadas na corrente sanguínea, contribuindo para a glicemia.

Além disso, parte do piruvato gerado pela glicólise anaeróbica pode também gerar alanina, via transaminação com glutamato, gerando alanina e  $\alpha$ -cetoglutarato. A alanina é liberada na corrente sanguínea e captada pelo fígado. No hepatócito, a transaminação reversa de alanina, gerando piruvato e glutamato, fornece substrato para a gliconeogênese (piruvato) e contribui para direcionar grupamentos amina para o Ciclo da Uréia.

A figura a seguir resume as rotas descritas.



4. O gráfico abaixo mostra os níveis sanguíneos de glicose, ácidos graxos circulantes e corpos cetônicos durante uma semana de jejum. Como você explica, metabolicamente, essas observações?



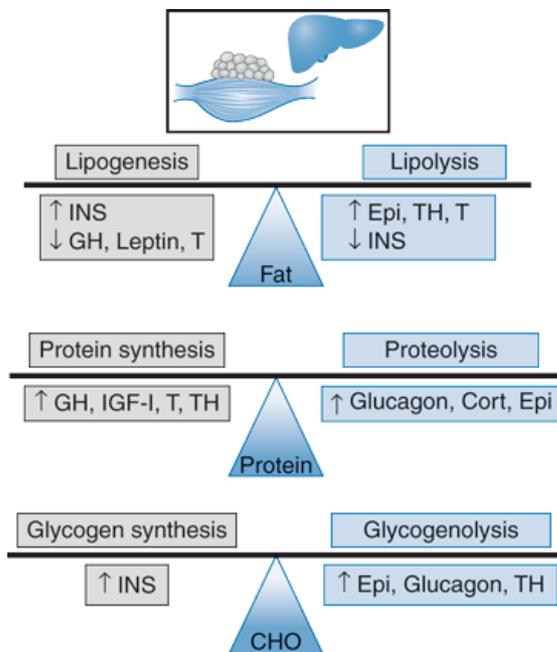
R: Durante os primeiros dias de jejum, o organismo mobiliza os estoques hepáticos de glicogênio para manter a glicemia. Quando esses são consumidos, passa a utilizar oxalacetato e esqueletos carbônicos de aminoácidos glicogênicos para sintetizar glicose utilizando a via de gliconeogênese, com o objetivo de manter a glicemia ainda próxima dos níveis normais, uma vez que se essa cair abaixo de 3-4 mM haverá severos danos ao cérebro. Em consequência da intensa sinalização de glucagon (não há liberação de insulina), a mobilização de ácidos graxos é intensa. Como a depleção parcial de oxalacetato diminui a entrada de acetil-CoA no Ciclo de Krebs, o acúmulo deste faz com que aumente a produção de corpos cetônicos. A utilização de corpos cetônicos como substrato energético pelos tecidos periféricos também contribui para manter a glicemia estável, uma vez que apenas alguns tecidos estão captando glicose.

5. Enquanto que após poucos dias de jejum o cérebro utiliza ainda majoritariamente glicose como substrato energético, após cerca de 40 dias os corpos cetônicos passam a ser a principal fonte energética desse tecido. Explique essa observação metabolicamente.

R: Em condições de glicemia normal o cérebro utiliza majoritariamente glicose, uma vez que a captação desta é parte dependente e parte independente de insulina. Além disso, a expressão das enzimas necessárias para a metabolização de corpos cetônicos é ainda baixa. Após longo período de jejum, a glicemia sanguínea já está baixa e a secreção de insulina também está baixa. Com isso, a captação de glicose é diminuída. O aumento das concentrações séricas de corpos cetônicos faz com que esses sejam captados pelos neurônios, que modulam sua expressão gênica para poder utilizar esses substratos, via acetil-CoA e entrada no Ciclo de Krebs.

6. A manutenção da massa corpórea depende, em última instância, do balanço entre quantidade de energia consumida e quantidade de energia gasta. Quais os sinais hormonais envolvidos nesse balanço e quais as adaptações metabólicas desencadeadas?

R:



Dica: estude os efeitos metabólicos dos hormônios tireoidianos e adrenérgicos, que complementam a sinalização de insulina e glucagon no controle do metabolismo

7. A obesidade é um fator de risco importante para o desenvolvimento de uma série de doenças, entre elas esteatose e cirrose hepática. Como o aumento de depósitos de lipídeos poderia contribuir para o desenvolvimento dessas patologias?
8. E para o desenvolvimento de tumores, como câncer de mama e pâncreas?
9. A leptina foi inicialmente identificada pelo aparecimento de mutantes espontâneos em uma colônia de camundongos isogênicos. Os mutantes apresentavam um grande ganho de peso e apetite incontrolável. Isso levou à especulação de que os níveis de leptina estariam diminuídos em indivíduos obesos, o que não foi confirmado experimentalmente. De fato, os níveis de leptina estavam aumentados nesses indivíduos. Como você explicaria essa observação?

Quais as possíveis implicações disso para o papel da leptina no desenvolvimento da obesidade?

10. Do ponto de vista de etiologia, quais as diferenças e similaridades entre diabetes tipo 1 e 2? E do ponto de vista metabólico? E de tratamento?

11. O que é resistência à insulina e como essa condição pode se estabelecer? E como pode contribuir para o desenvolvimento de diabetes tipo 2?

R: A resistência à insulina é uma condição na qual os tecidos deixam de responder ao hormônio, havendo a supressão dos seus efeitos mais marcantes, que são o estímulo da entrada de glicose nos tecidos, principalmente músculos e adiposo, e a inibição da produção de glicose pelo fígado. A hiperglicemia resultante estimula o pâncreas a secretar mais insulina, no sentido de normalizar a concentração de glicose sanguínea; todavia, mesmo na presença de altas concentrações do hormônio circulante, a glicemia permanece elevada. Em muitos casos, a estimulação crônica das células  $\beta$  do pâncreas leva à sua falência e à secreção deficiente do hormônio.

12. A Organização Mundial de Saúde nota em seu website que a prevalência de diabetes tipo 2 tem aumentado em taxas alarmantes nos últimos 50 anos. Quais as possíveis razões para esse aumento?

R: O diabetes tipo 2 (insulino independente ou da maturidade), a forma mais comum do diabetes, caracteriza-se por resistência à insulina e por secreção deficiente de insulina, sendo que um distúrbio pode predominar sobre o outro.

No final da década de 1980, verificou-se que certos distúrbios metabólicos acometiam concomitantemente indivíduos adultos: hiperglicemia, obesidade, dislipemia aterogênica (níveis plasmáticos aumentados de triacilgliceróis e LDL-colesterol e níveis reduzidos de HDL-colesterol) e hipertensão arterial. Na época, esta condição foi denominada Síndrome X e posteriormente, Síndrome Metabólica; a causa subjacente de sua instalação é a resistência à insulina. Indivíduos afetados pela síndrome, em relação à população não afetada, têm um risco cinco vezes maior de desenvolver diabetes tipo 2 e um risco duas vezes maior para doenças cardiovasculares. A importância do diagnóstico da Síndrome Metabólica é a identificação precoce de pacientes com essa predisposição, possibilitando o início do tratamento para prevenir o desenvolvimento daquelas complicações. A Síndrome metabólica tem alta incidência no mundo; nos Estados Unidos, por exemplo, afeta 25% dos adultos maiores de 20 anos e 40% dos maiores de 60 anos.

Historicamente, o diabetes tipo 2 era considerado uma doença característica de pessoas mais velhas, mas, com o aumento da incidência de obesidade em crianças, adolescentes e adultos jovens, passou a incidir também nestas populações. O diabetes tipo 2 pode evoluir para as mesmas complicações clínicas que o diabetes tipo 1, tais como doenças cardiovasculares — a principal causa de morte entre os diabéticos —, neuropatias, nefropatias, retinopatias, catarata etc.