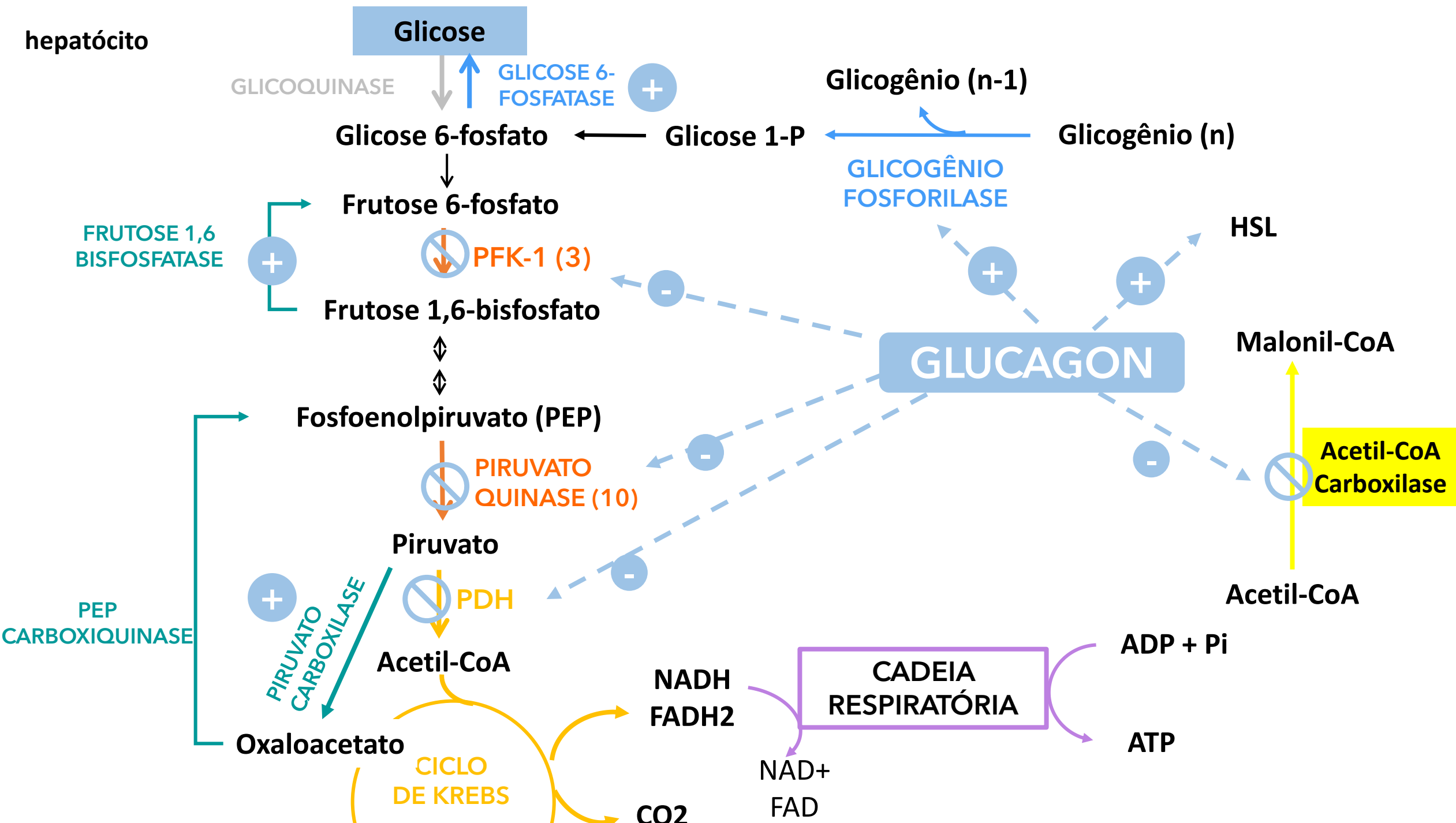
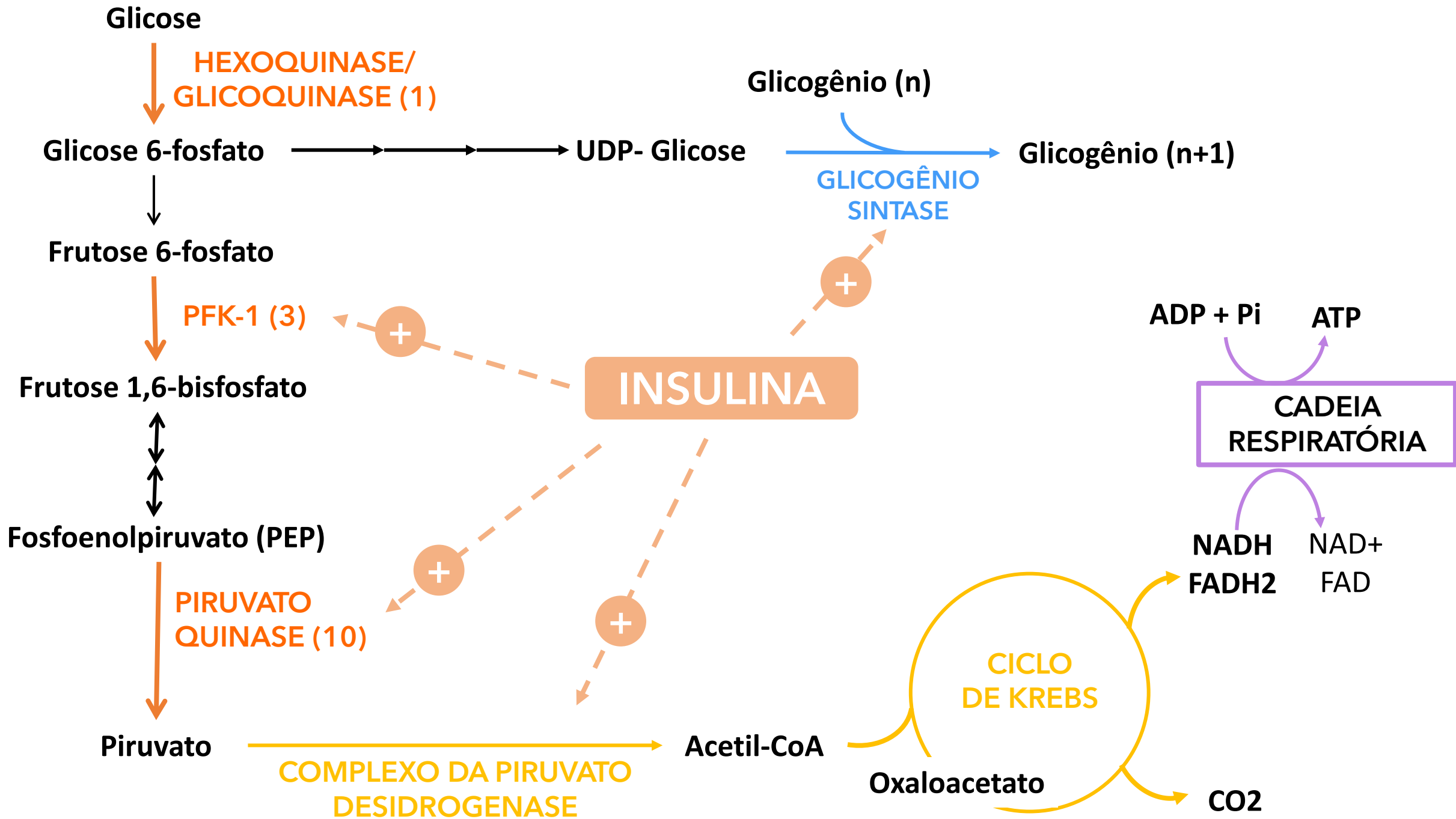


# Regulação do Metabolismo Controle Hormonal (Insulina, Glucagon, Adrenalina)

## Diabetes

hepatócito





## INSULINA

- **ESTIMULA:**  
Glicólise;  
Glicogênese  
Piruvato Desidrogenase
- **INIBE:**  
Glicogenólise



## GLUCAGON

- **ESTIMULA:**  
Glicogenólise  
Gliconeogênese  
Degradação de  
Triacilglicerol e  
ácidos graxos
- **INIBE:**  
Glicogênese  
Glicólise  
Piruvato  
Desidrogenase

**Quadro 21.3** Níveis plasmáticos de substratos (mM) e hormônios

	Período absortivo	Período pós-absortivo (12 h)	Jejum		Diabetes tipo I não tratado
			3 dias	5 semanas	
Glicose	6,7	4,4	3,6	3,6	28
Ácidos graxos	0,3	0,6	1,5	1,4	2,5
$\beta$ -hidroxibutirato	0,010	0,016	1,4	6	16
Acetoacetato	0,010	0,013	0,4	1,3	4
Alanina	0,8	0,34	0,32	0,14	0,30
Insulina ( $\mu$ U/ml)	100	15	7	6	< 5
Glucagon (pg/ml)	80	100	150	120	500
Insulina/glucagon	1,25	0,15	0,05	0,05	< 0,01
Bicarbonato	25	25	16		5

# Os órgãos

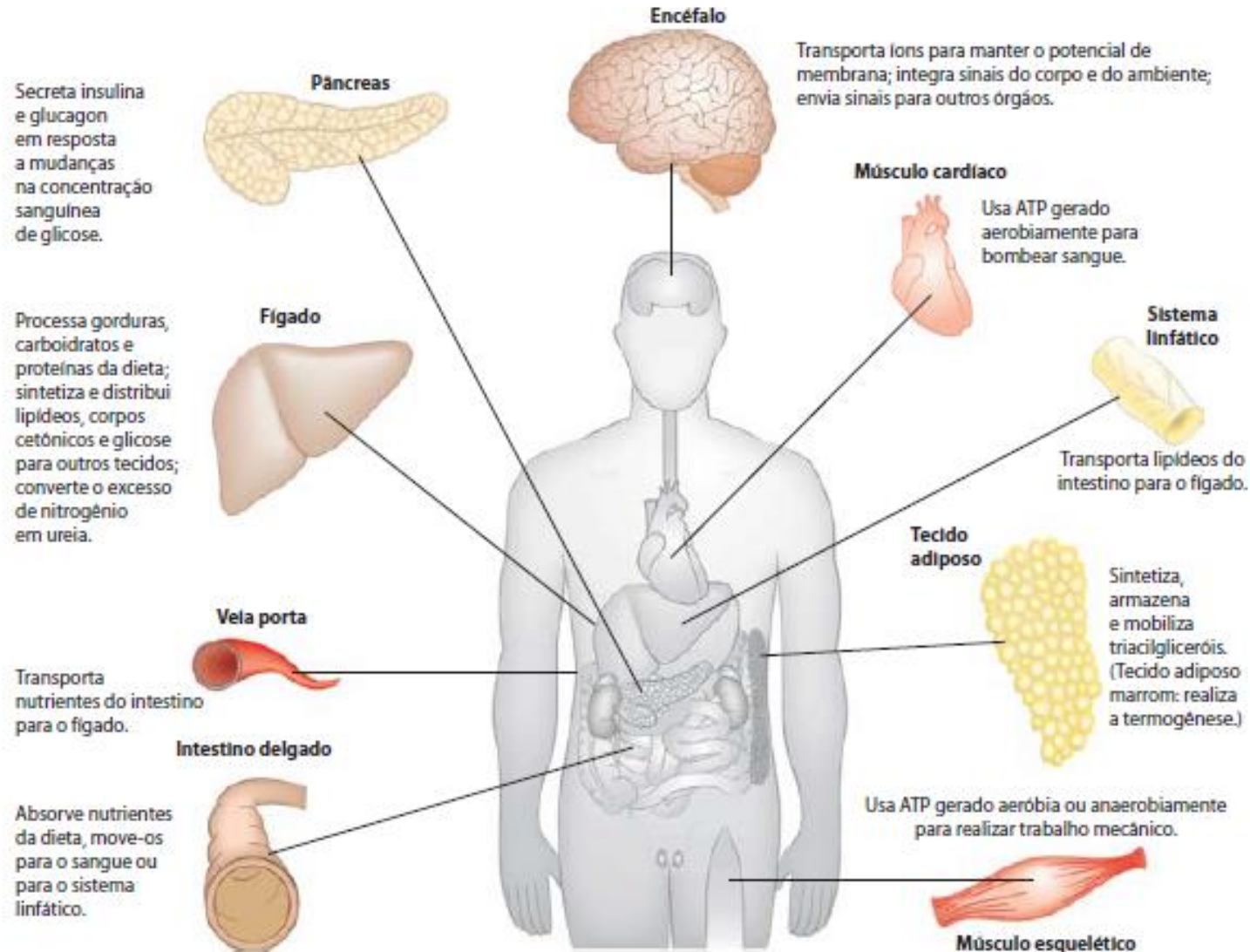
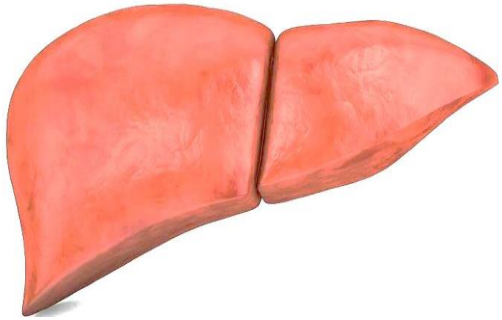


FIGURA 23-11 Funções metabólicas especializadas dos tecidos dos mamíferos.



# Especializações metabólicas dos órgãos



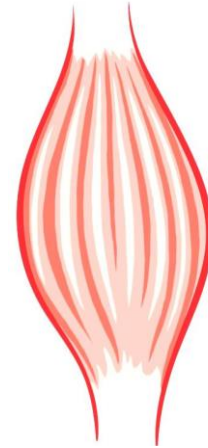
## • Fígado

- Controle, distribuição de nutrientes. "Limpeza" do corpo. Formação da bile.
- Glicólise
- Gliconeogênese
- Glicogênese
- Glicogenólise
- Síntese de lipídeos
- Oxidação de ácidos graxos (b-oxidação)
- Cetogênese



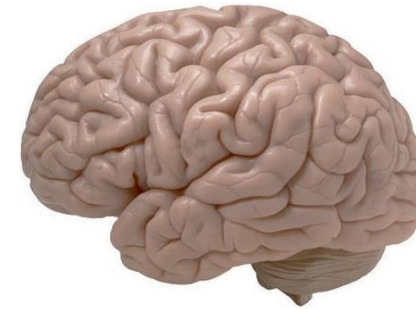
## • Tecido Adiposo

- Estoque (armazena) de energia → estoque de triacilgliceróis e ácidos graxos.
- Degrada do triacilglicerol
- Faz um pouco de beta oxidação
- Aceita corpos cetônicos (cetogenólise)
- Glicólise, Ciclo de Krebs e CTE.



## • Músculo

- Sustentação, movimento do corpo.
- Glicólise
- LBeta-oxidação
- Glicogênese e Glicogenólise
- Degradação de proteína (em jejum) → Envio ao fígado para fazer glicose
- Cetogenólise



## • Cérebro

- Organiza todas os demais órgãos.
- Glicólise
- Ciclo de Krebs e CTE
- Corpos Cetônicos - > cetogenólise



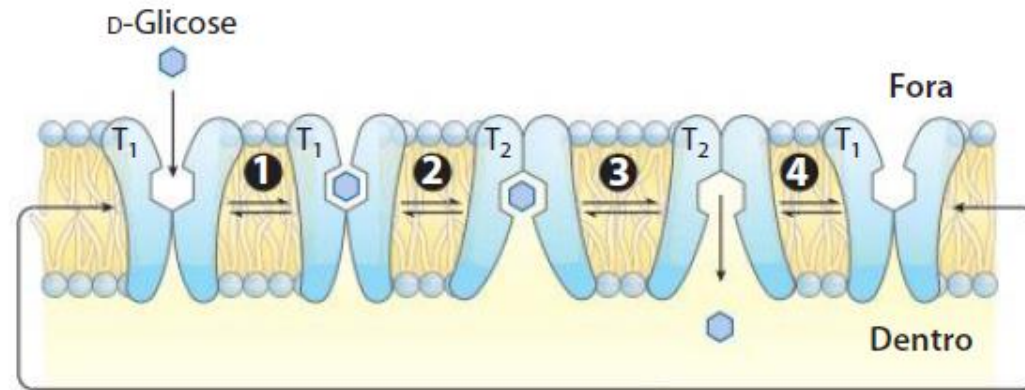
## • Hemácias

- Transportam O<sub>2</sub>
- Glicólise anaeróbica (Fermentação)

# Transporte para o interior da célula

## Os Transportadores GLUT

- Família de proteínas transportadoras de glicose;
- Fazem transporte único e passivo da molécula, por isso são chamadas de **permeases**.
- Não ocorre gasto de energia;
- São conhecidos 12 GLUTs diferentes, porém 5 deles são mais bem estudados.



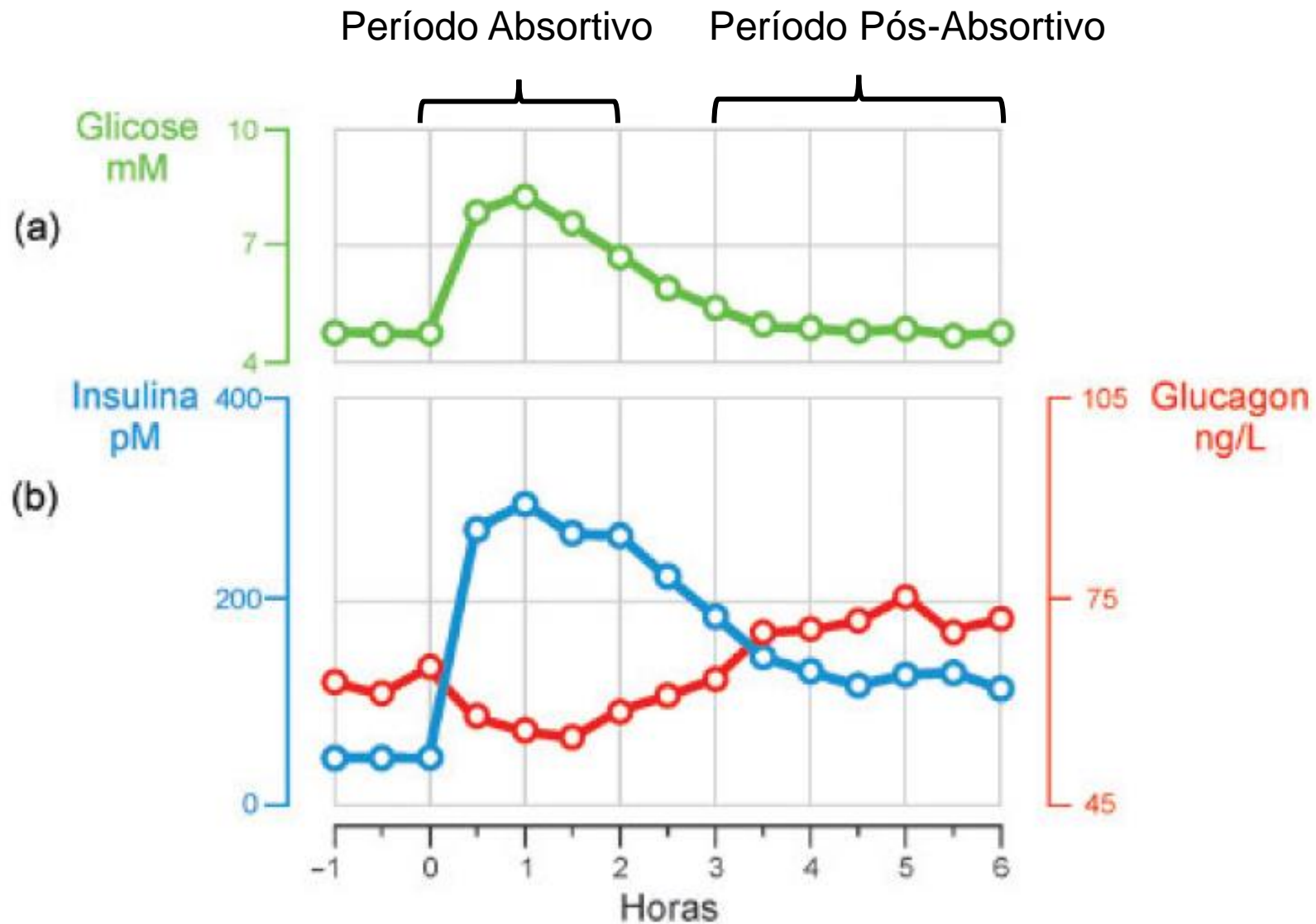


# Transporte para o interior da célula

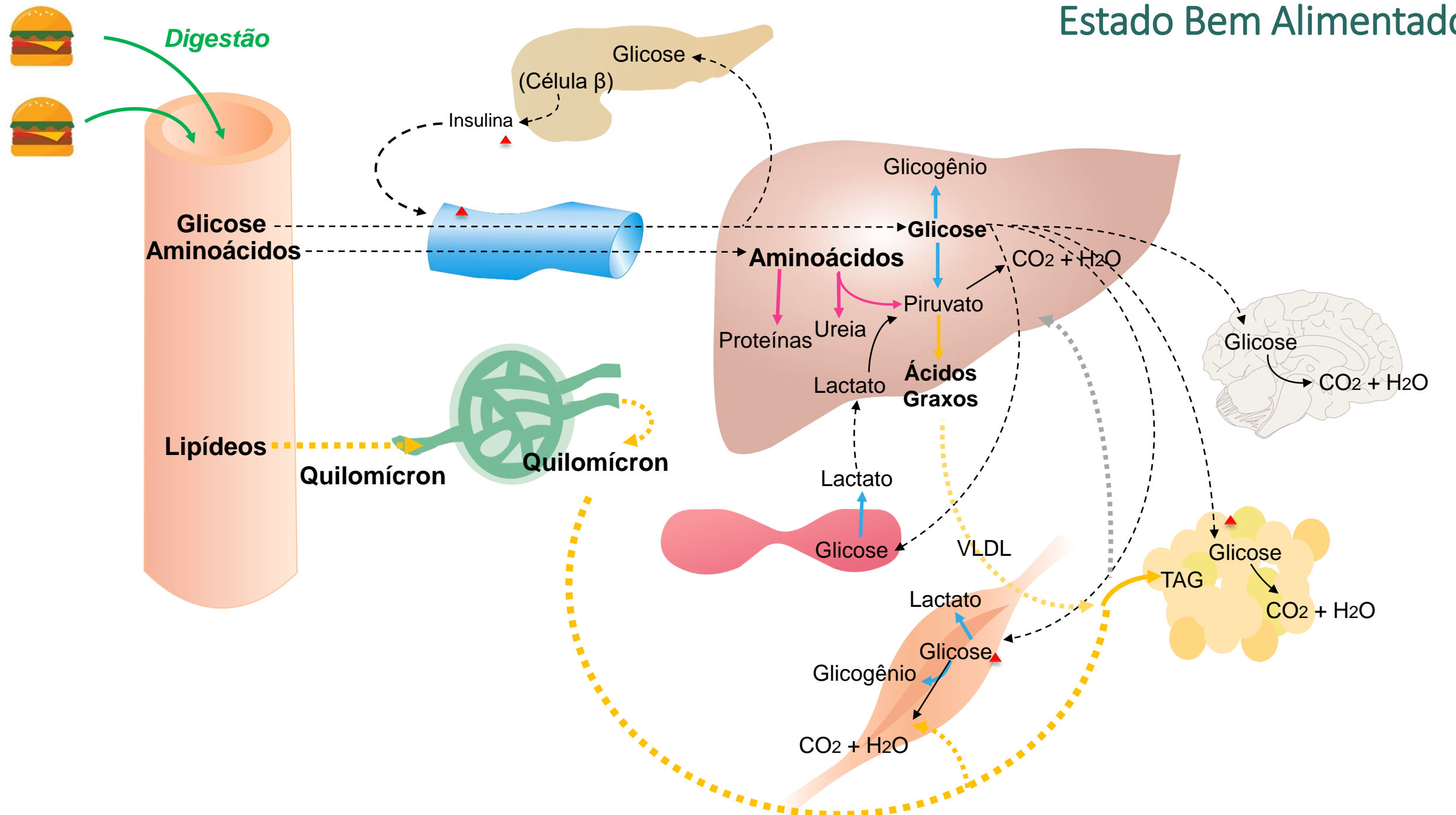
## Os Transportadores GLUT

Transportador	Tecido	Função
GLUT – 1	Ubíquo	Captação basal de glicose
GLUT – 2	Fígado, ilhotas pancreáticas, intestino	Remoção de excesso de glicose no sangue; Regulação da liberação da Insulina
GLUT – 3	Cérebro	Captação basal de glicose
GLUT – 4	Músculo, gordura, coração	Atividade aumentada pela insulina
GLUT - 5	Intestino	--

# A regulação pelos hormônios



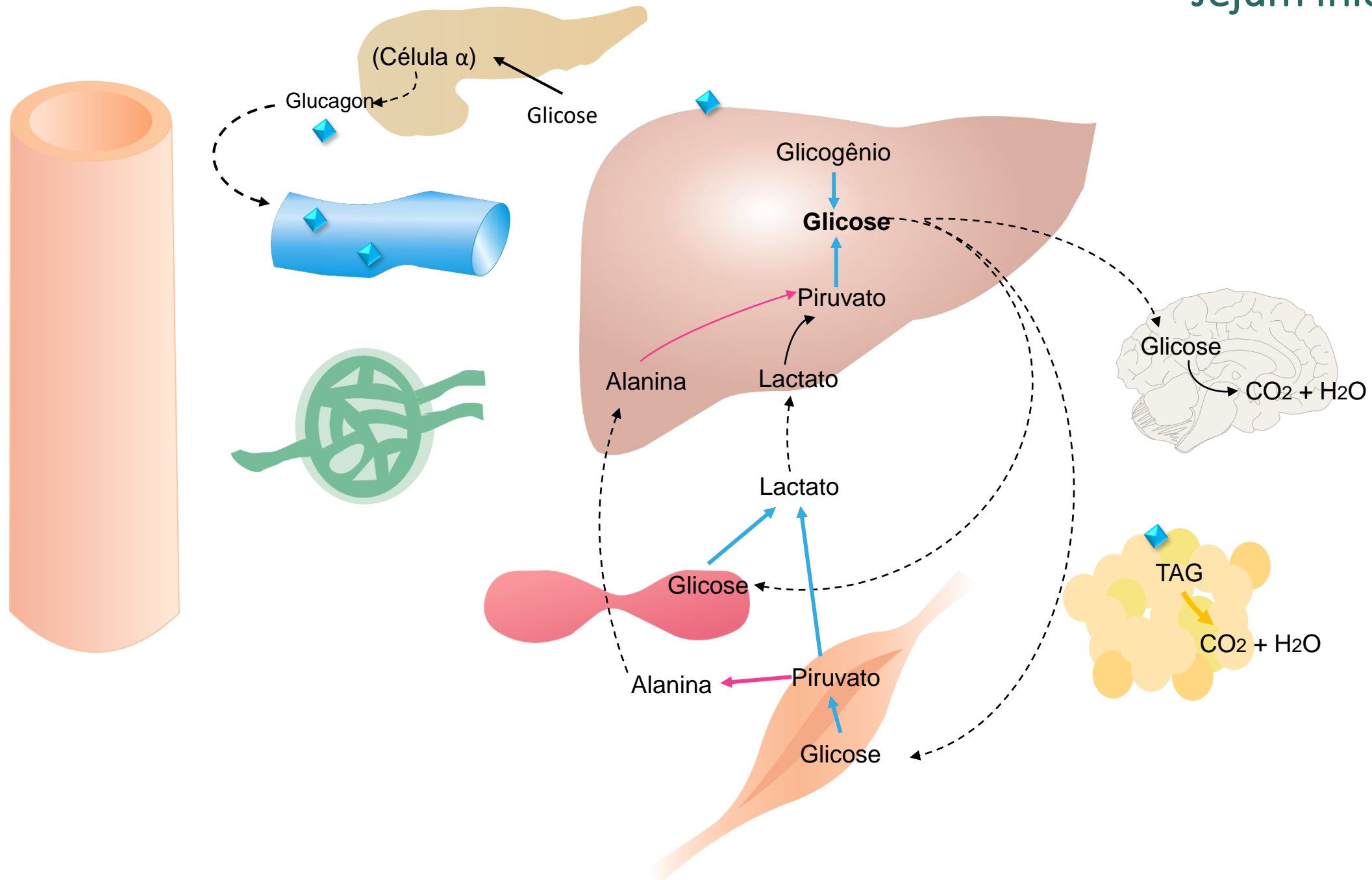
# Estado Bem Alimentado



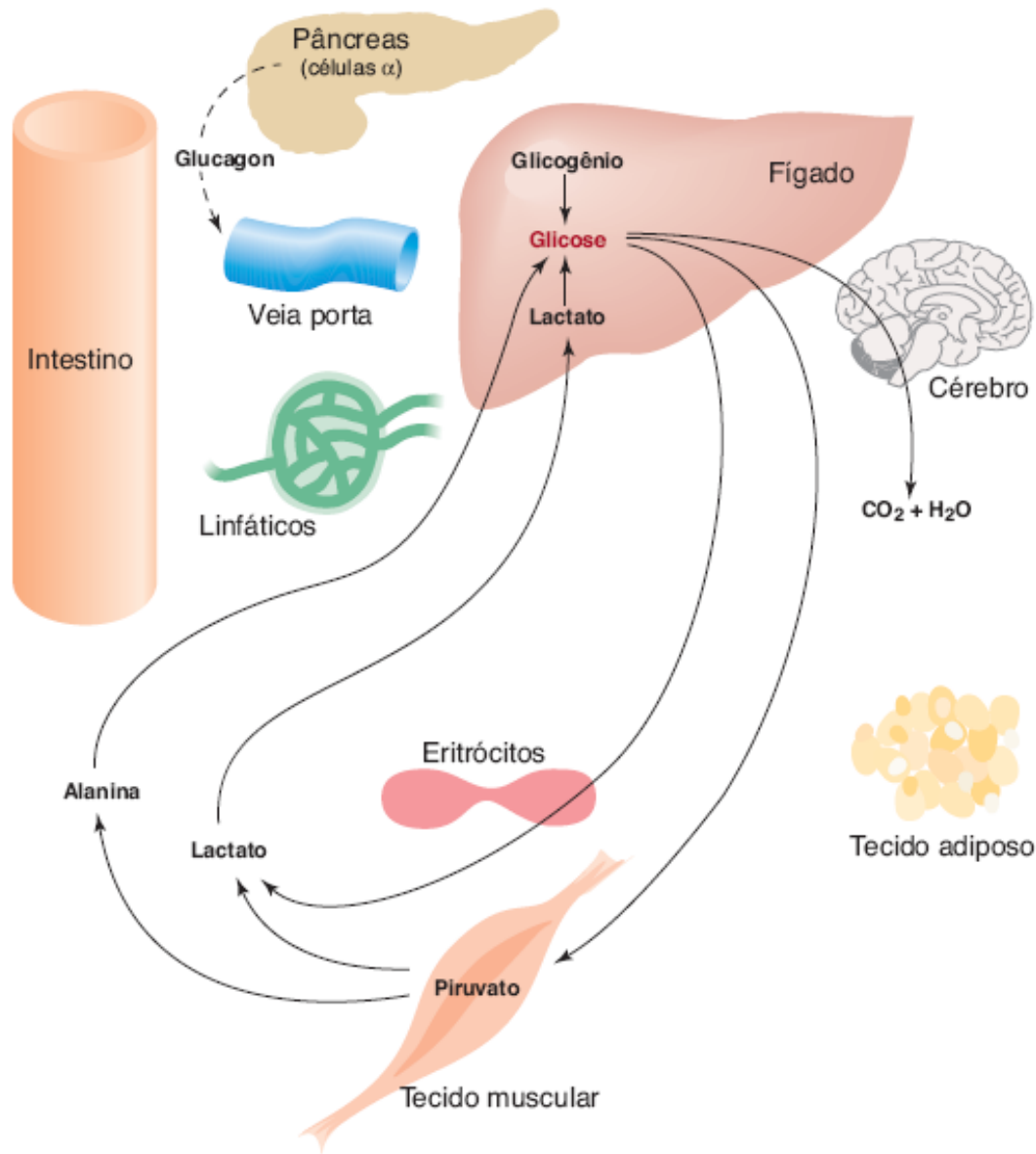
# Efeitos da Insulina

Efeito Metabólico	Enzima-Alvo
↑ Captação de glicose (músculo, tecido adiposo)	↑ Transportador de glicose (GLUT4)
↑ Captação de glicose (fígado)	↑ Glicoquinase (expressão aumentada)
↑ Síntese de glicogênio (fígado, músculo)	↑ Glicogênio-sintase
↓ Degradação de glicogênio (fígado, músculo)	↓ Glicogênio-fosforilase
↑ Glicólise, produção de acetil-CoA (fígado, músculo)	↑ PFK-1 (por ↑ PFK-2) ↑ Complexo da piruvato-desidrogenase
↑ Síntese de ácidos graxos (fígado)	↑ Acetil-CoA-carboxilase
↑ Síntese de triacilglicerol (tecido adiposo)	↑ Lipase lipoproteica

# Jejum Inicial



# Período Pós-Absortivo ou Pós-prandial



## Glucagon

### Metabolismo de carboidratos

- Glicogenólise (Fígado) → manutenção da glicemia
- Início da Gliconeogênese (Ciclo de Cori, Ciclo Glucose-alanina)
- A glicose obtida destes dois processos é enviada aos tecidos glicose dependentes (cérebro, hemácias) e a outros tecidos, dependendo da disponibilidade do carboidrato.

### Metabolismo de Lipídeos

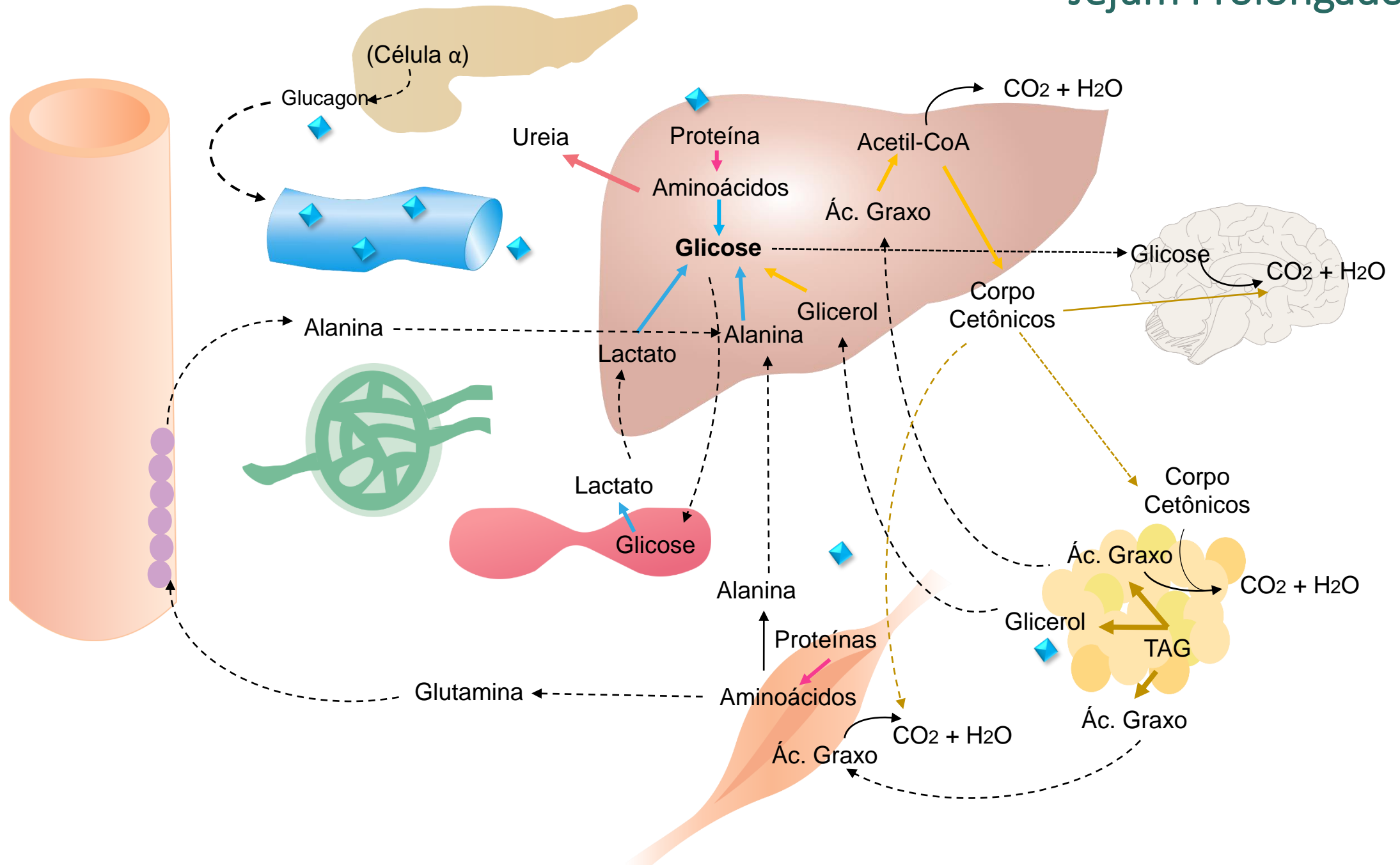
- Início da Oxidação de TAGs e ácidos graxos para consumo próprio do tec. adiposo

### Metabolismo de Aminoácidos

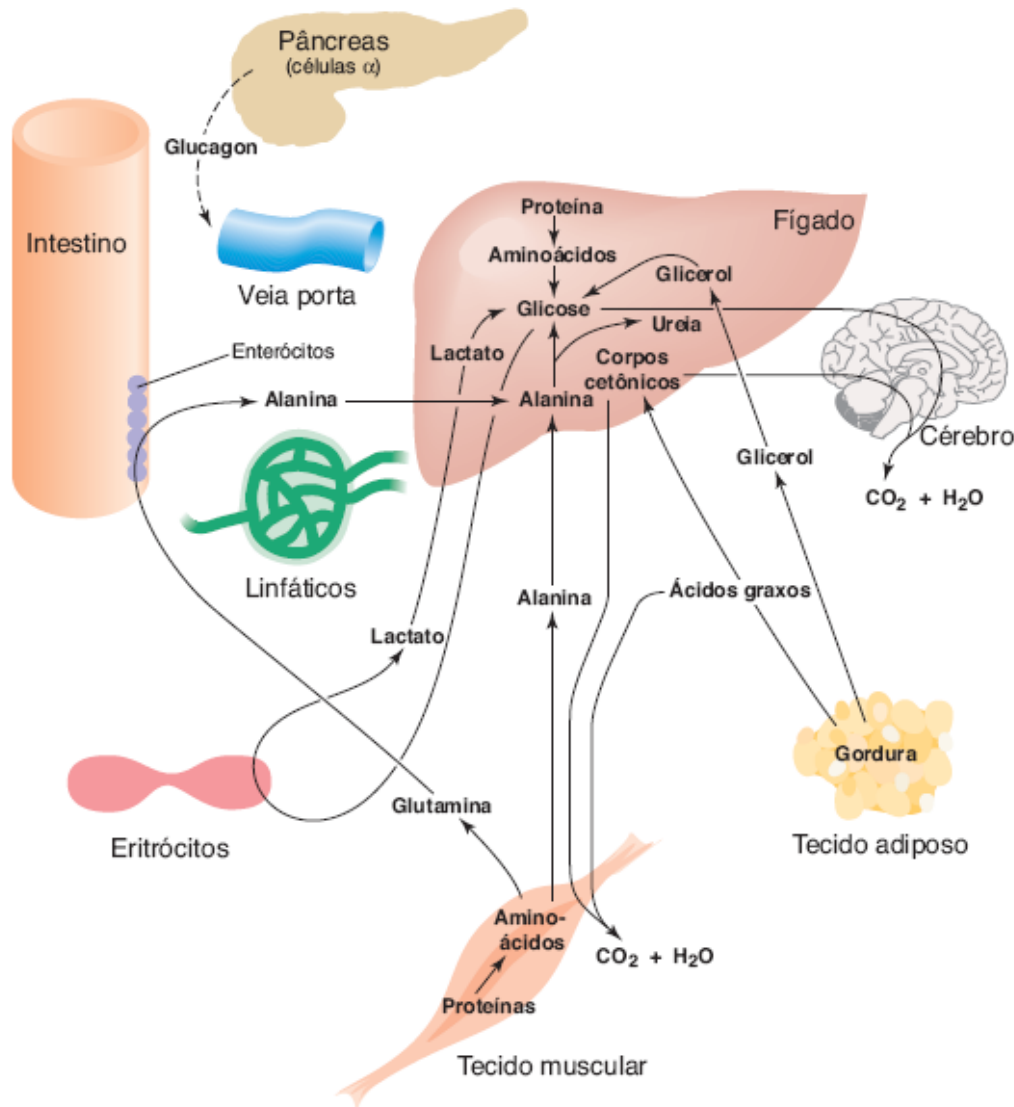
- Ciclo da Ureia em funcionamento normal (Fígado);
- Alanina → reação de transaminação → retirado do amino → Amônia → ciclo da ureia



# Jejum Prolongado



# Jejum Prolongado



## Metabolismo de carboidratos

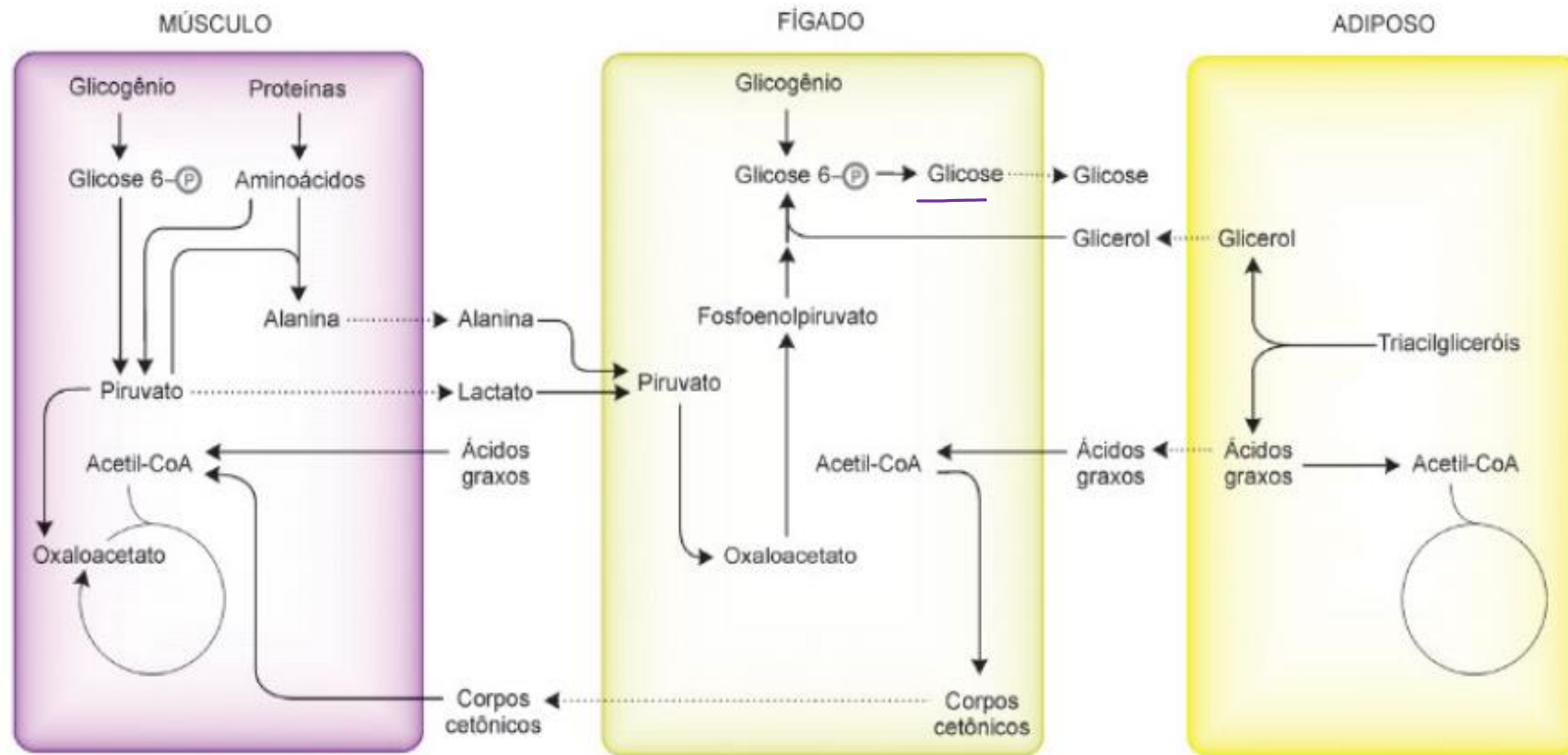
- Gliconeogênese (Fígado), principalmente a partir de aminoácidos.

## Metabolismo de Lipídeos

- TAGs são mobilizados no tecido adiposo e formam Ácidos graxos livres. Os ácidos graxos são enviados ao músculo, fígado e no próprio tecido.
- Beta-oxidação nos ácidos graxos.

## Metabolismo de Aminoácidos

# Período Pós-Absortivo ou Pós-prandial

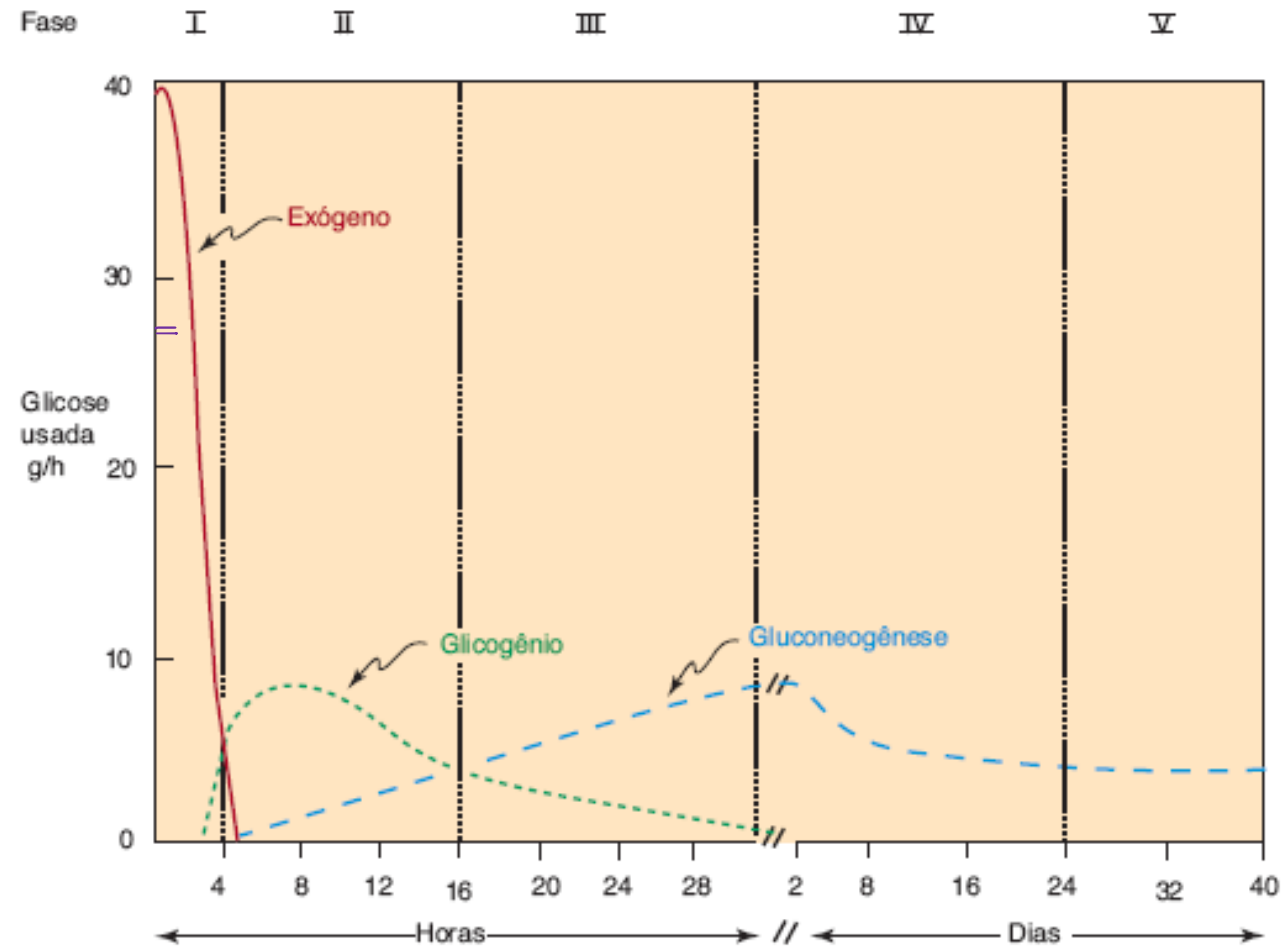


**Figura 21.3** Período pós-absortivo/jejum: esquema das principais adaptações metabólicas induzidas pela baixa razão insulina/glucagon. No fígado, notar a não ocorrência do ciclo de Krebs devido ao consumo de oxaloacetato pela gliconeogênese, e o consequente desvio da acetil-CoA para formar corpos cetônicos; a inibição da piruvato desidrogenase impede que o piruvato seja oxidado a acetil-CoA e preservado para originar oxaloacetato. No músculo, esta enzima também está inativa e o piruvato não se transforma em acetil-CoA; pode ser convertido em oxaloacetato, que mantém o funcionamento do ciclo de Krebs, em alanina, por transaminação com aminoácidos, ou em lactato. Alanina, glutamina (não mostrada na figura) e lactato são exportados do músculo.

# Efeitos do Glucagon

Efeito Metabólico	Efeito sobre o metabolismo da glicose	Enzima-Alvo
↑ Degradação de glicogênio (fígado)	Glicogênio → 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 } → Glicose	↑ FBPase-2 ↑ Piruvato-carboxilase
↑ Mobilização de ácidos graxos (tecido adiposo)	Menos glicose usada como combustível no fígado e músculo	↑ Lipase sensível a hormônio ↑ PKA (perilipina-P)
↑ Cetogênese	Fornece alternativa a glicose como fonte de energia para o encéfalo	↓ Acetil-CoA-carboxilase

# Os 5 Estados da Homeostase da glicose no homem

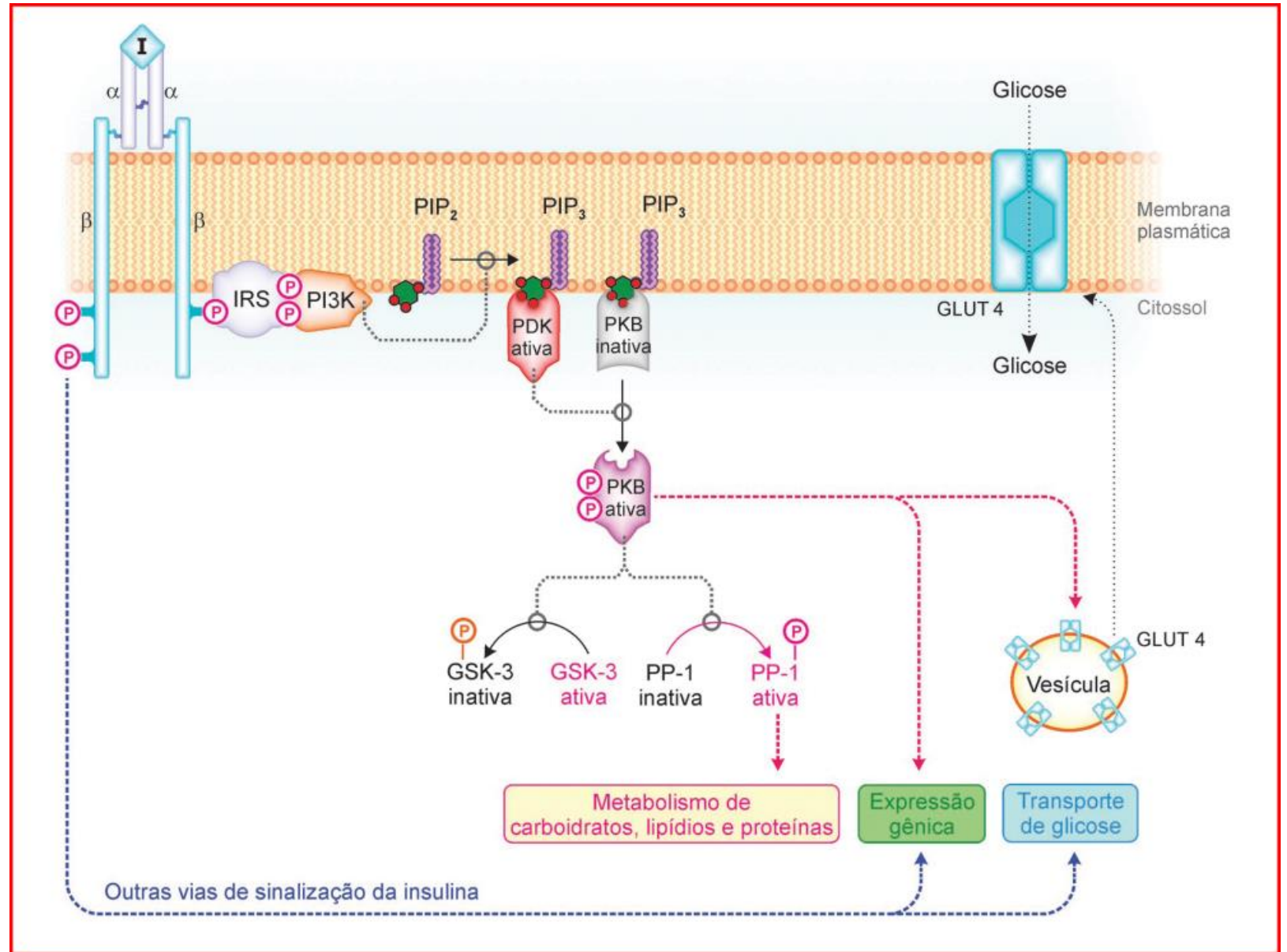


Fases	Origem da Glicose Sanguínea	Tecidos Usando Glicose	Maior Combustível do Cérebro
I	Exógena (alimentação)	Todos	Glicose
II	Glicogênio Gliconeogênese hepática	Todos (ex. Fígado) Músculo e tecido adiposo em taxas reduzidas	Glicose
III	Gliconeogênese hepática Glicogênio	Todos (ex. Fígado) Músculo e tecido adiposo em taxas intermediárias entre III e IV	Glicose
IV	Gliconeogênese hepática	Cérebro, medula renal, poucos músculos	Glicose e corpos cetônicos
V	Gliconeogênese hepática	Cérebro em taxas reduzidas, medula renal	Corpos Cetônicos e glicose



# Glossário de Enzimas e Vias

# Fosfoproteína Fosfatase-1



# Metabolismo do Glicogênio

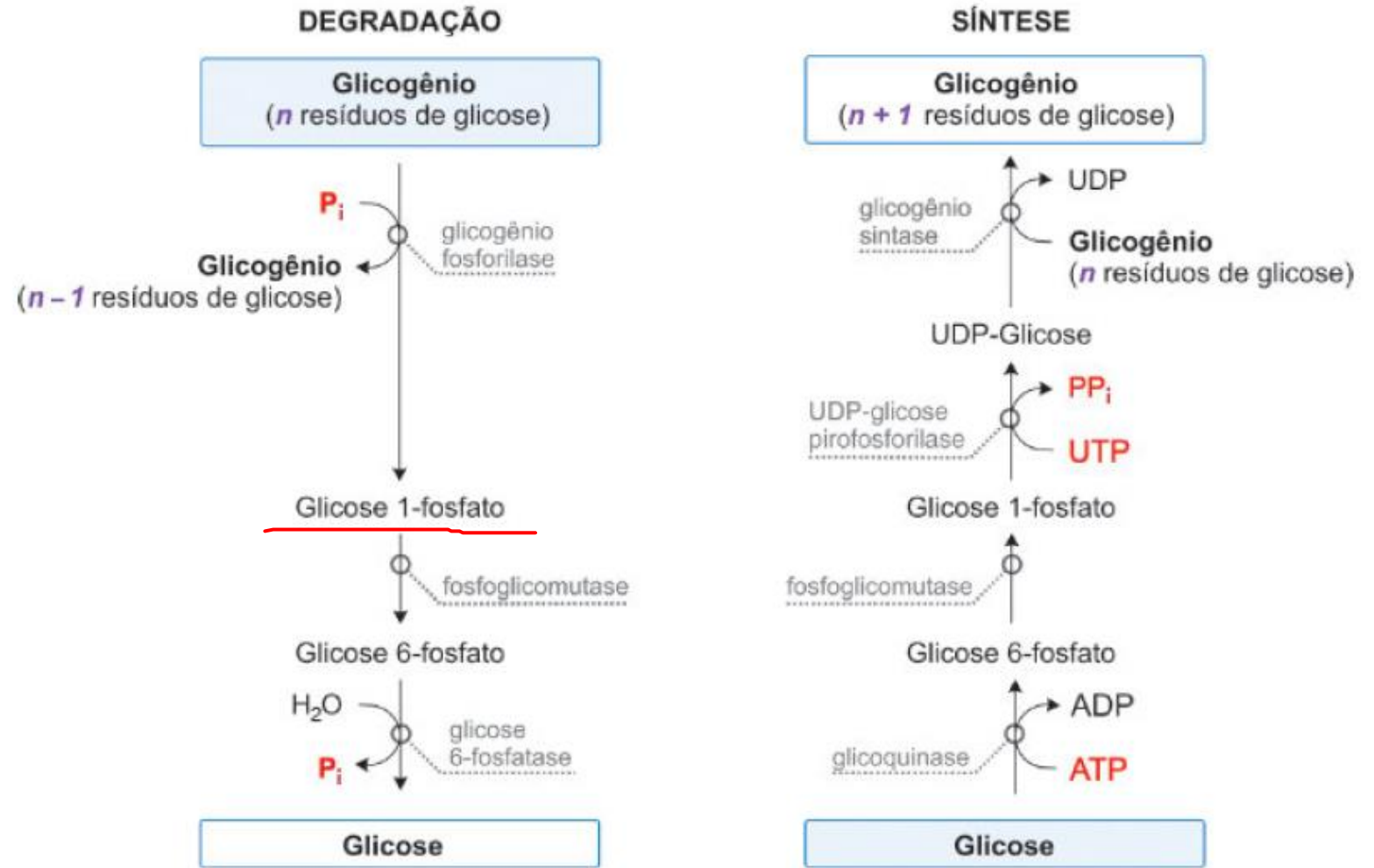
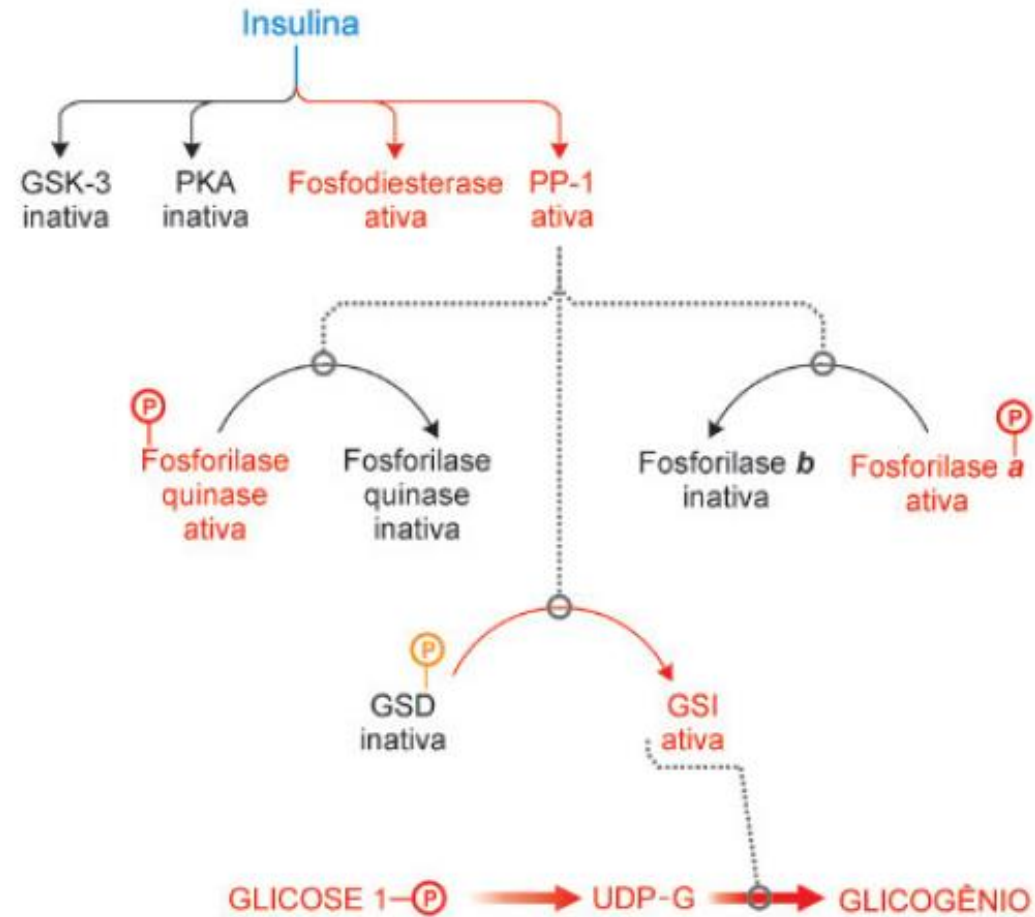


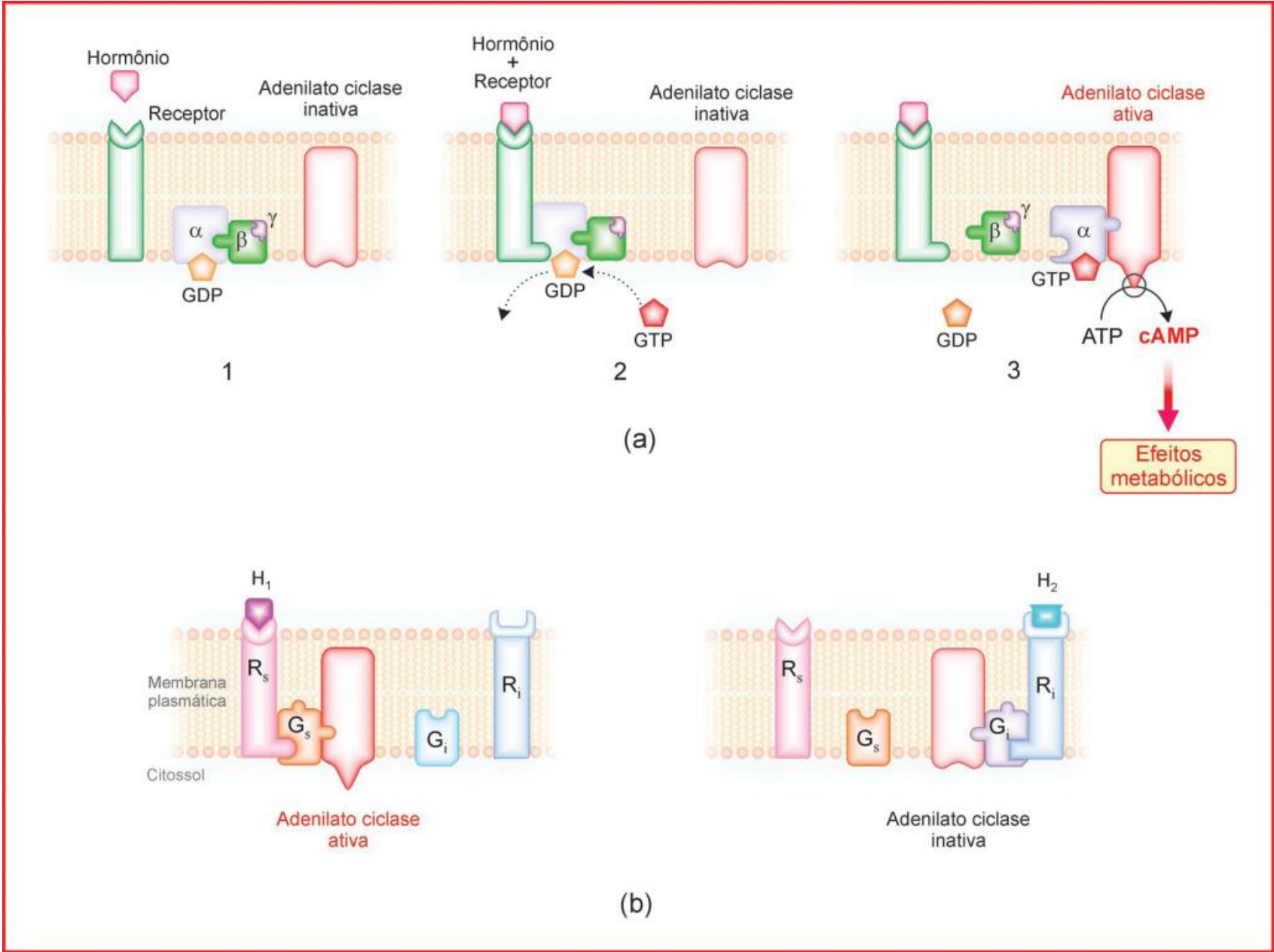
Figura 13.5 Esquema geral da degradação e síntese de glicogênio no fígado.

## Fosfoproteína Fosfatase-1



**Figura 20.4** Desfosforilação de enzimas do metabolismo do glicogênio muscular, determinada por insulina. Grupos fosfato deixam de ser adicionados ou passam a ser hidrolisados, devido a mudanças na atividade das enzimas: glicogênio fosforilase quinase 3 (GSK-3), proteína quinase A (PKA), fosfodiesterase de cAMP e fosfoproteína fosfatase 1 (PP-1), descritas no texto. As enzimas envolvidas na degradação do glicogênio param de atuar e a glicogênio sintase é convertida à forma ativa (GSI), podendo catalisar a síntese de glicogênio.

# Adenilato Ciclase



glicoquinase, hexoquinase

### Glicólise – 1º Reação:

Glicose + ATP → Glicose 6-Fosfato + ADP

### Regulação:

#### Alostérica

Hexoquinase I, II, III: Glicose 6-Fosfato (-)

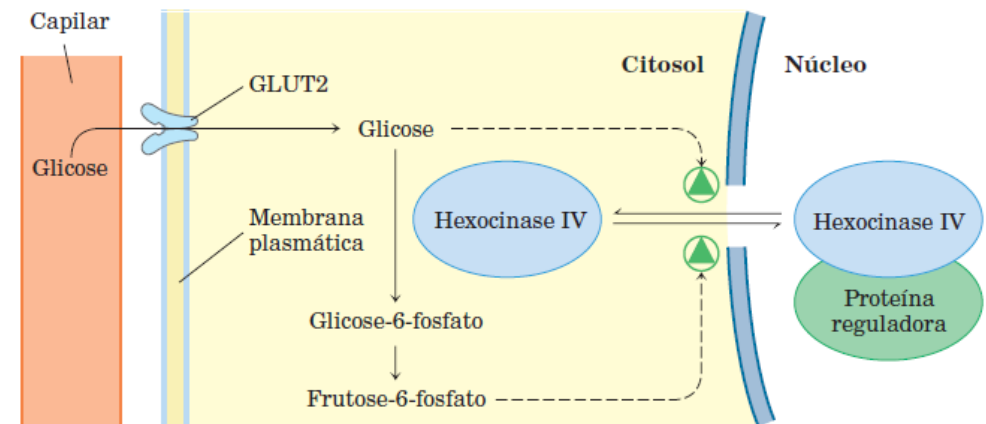
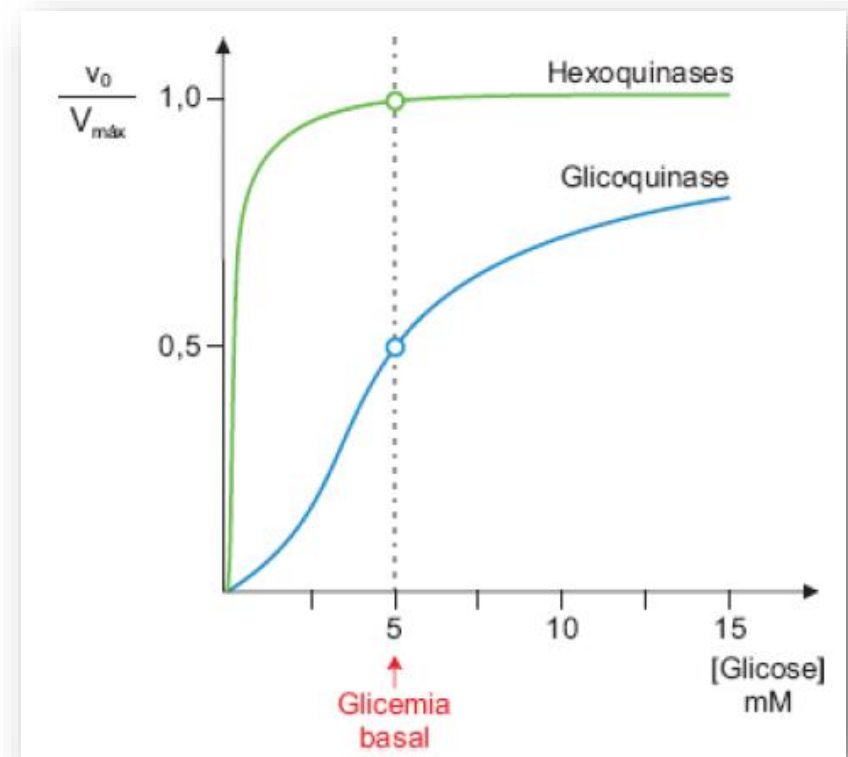
#### Características Cinéticas diferentes:

Km Glicoquinase: 5 mM

Km Hexoquinase: 0,1 mM

#### Disponibilidade da enzima

Glicoquinase é “sequestrada” para o núcleo da célula com a falta de glicose

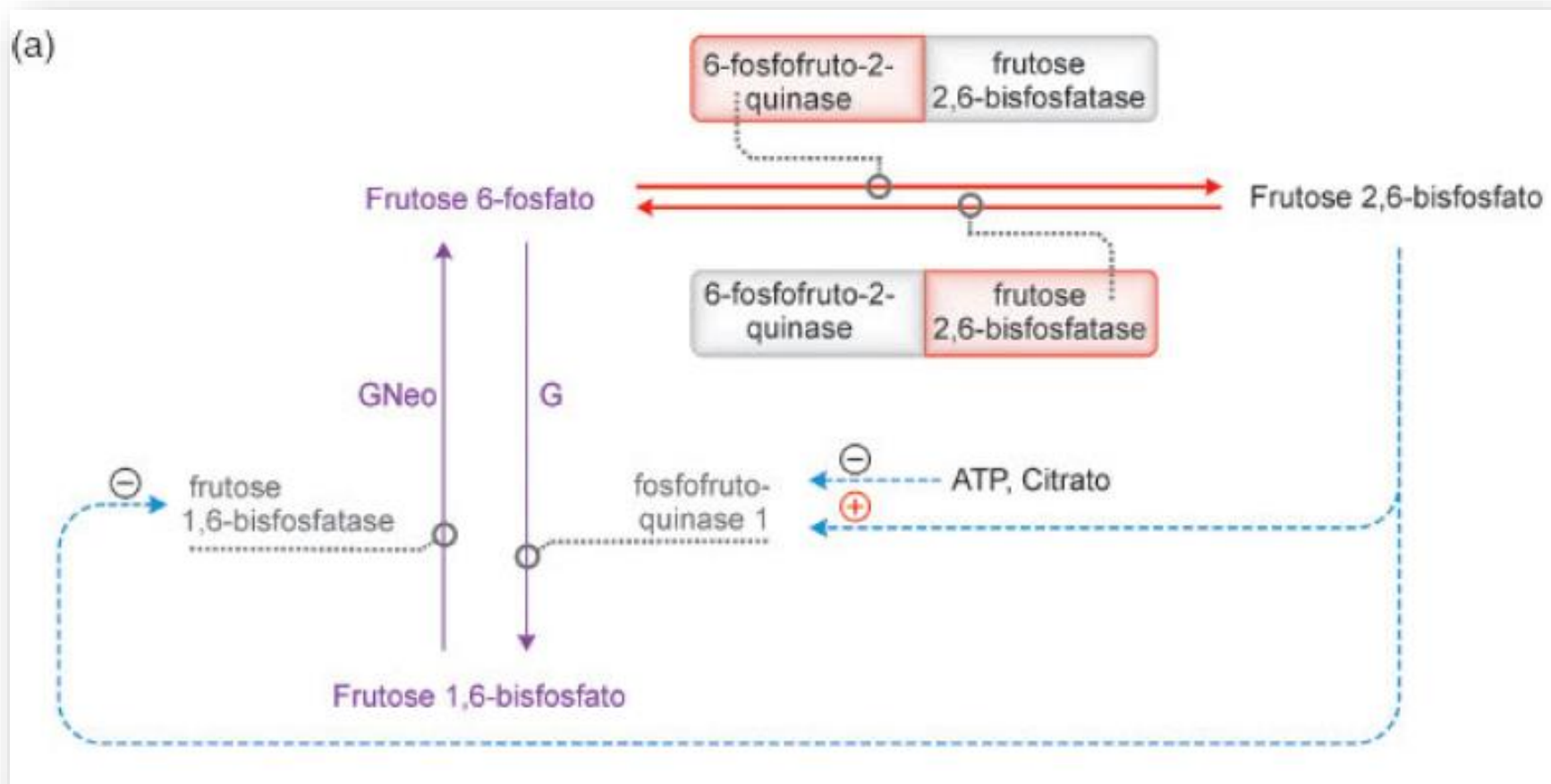




# Frutose 1,6-Bisfosfatase

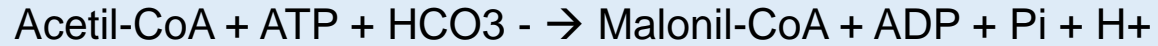
**Gliconeogênese – 2º ponto de contorno:**  
 $\text{Frutose 1,6-BP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Frutose 6-Fosfato} + \text{Pi}$

**Regulação:**  
**Alostérica**  
Frutose 2,6-Bisfosfato (-)



## Acetil-CoA carboxilase

### Reação:



### Regulação:

#### Alostérica

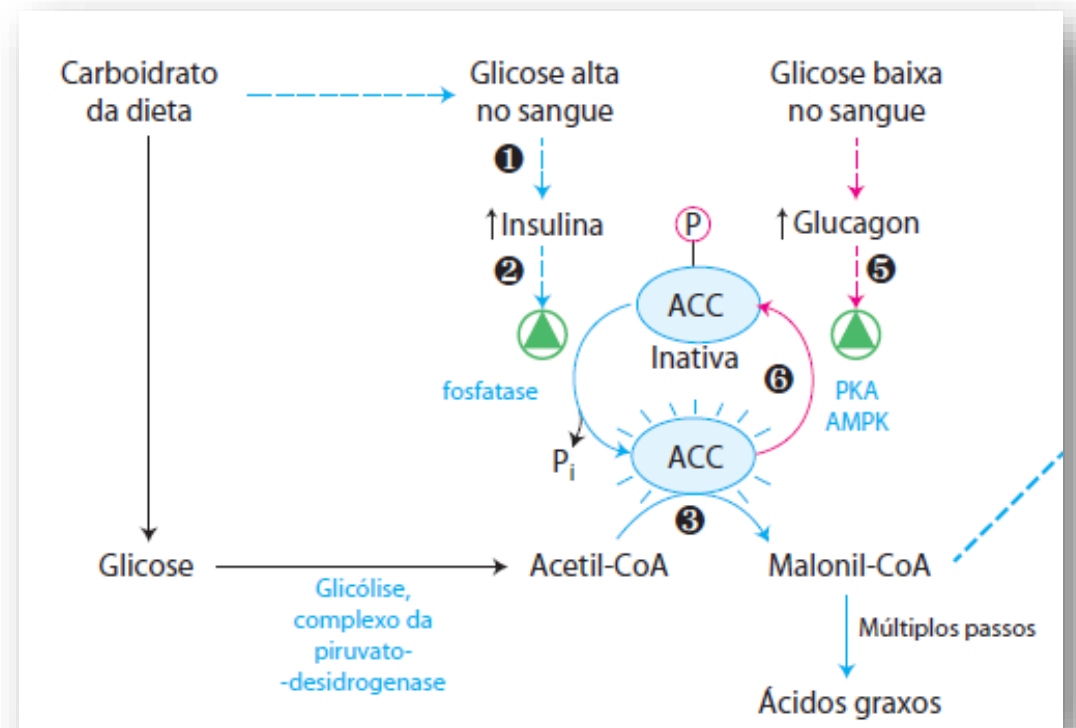
Citrato (+)

Acil CoA- graxo (-)

#### Modificação Covalente

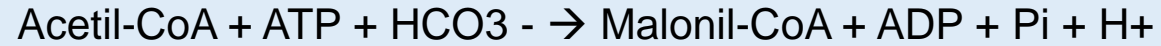
Insulina  $\rightarrow$  PP-1  $\rightarrow$  Ativa

Glucagon  $\rightarrow$  PKA, AMPK  $\rightarrow$  Desativa



## Acetil-CoA carboxilase

### Reação:



### Regulação:

#### Alostérica

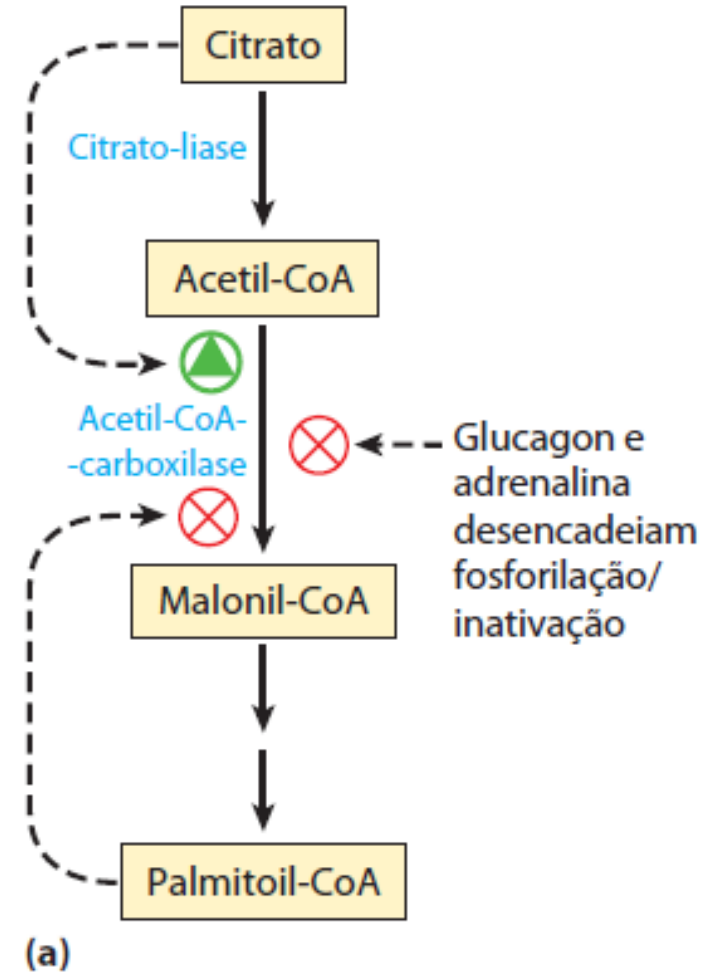
Citrato (+)

Acil CoA- graxo (-)

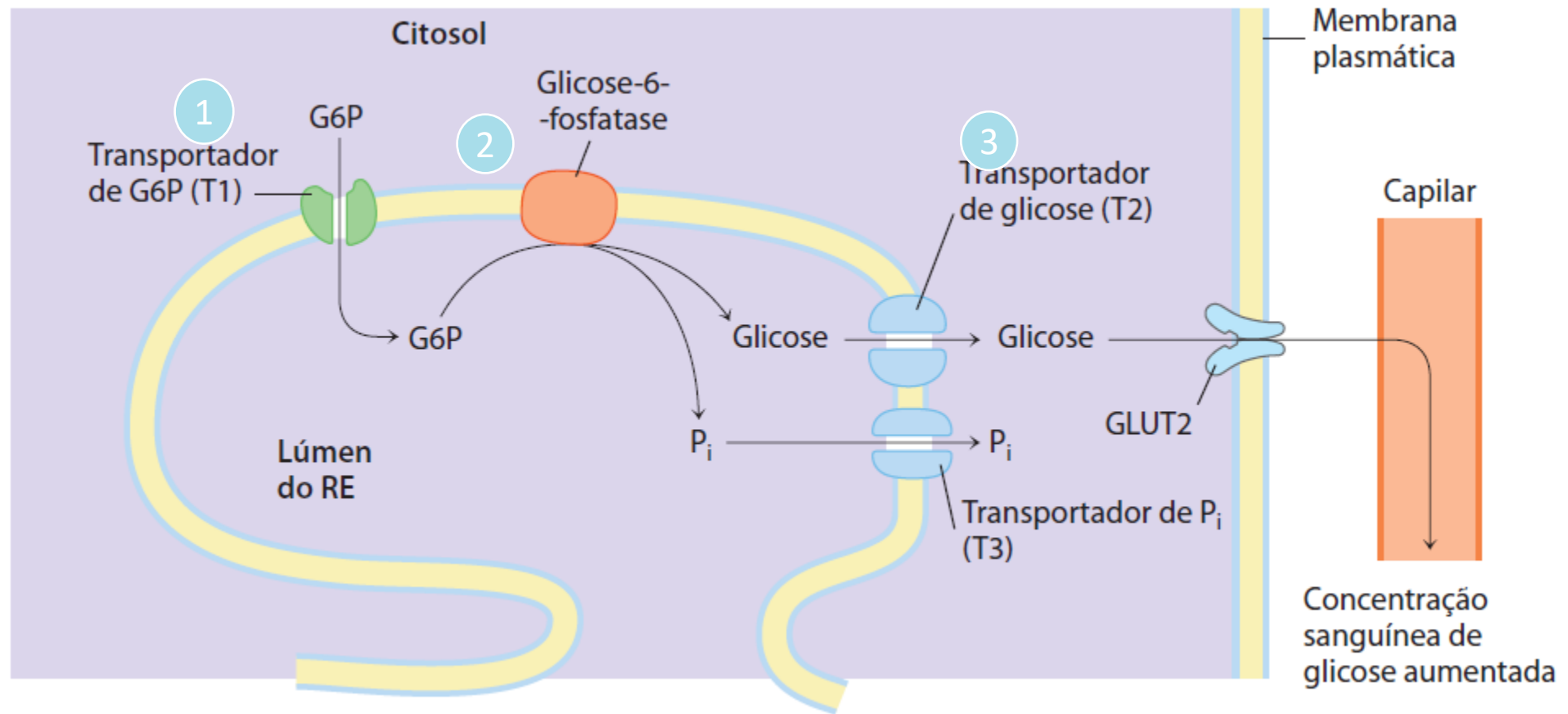
#### Modificação Covalente

Insulina  $\rightarrow$  PP-1  $\rightarrow$  Ativa

Glucagon  $\rightarrow$  PKA, AMPK  $\rightarrow$  Desativa



# Destino da Glicose-6-Fosfato



A glicose -6-fosfatase está “guardada” no Retículo Endoplasmático para evitar que ele degrade hexoses fosfatadas sem necessidade.

## ISOCITRATO DESIDROGENASe

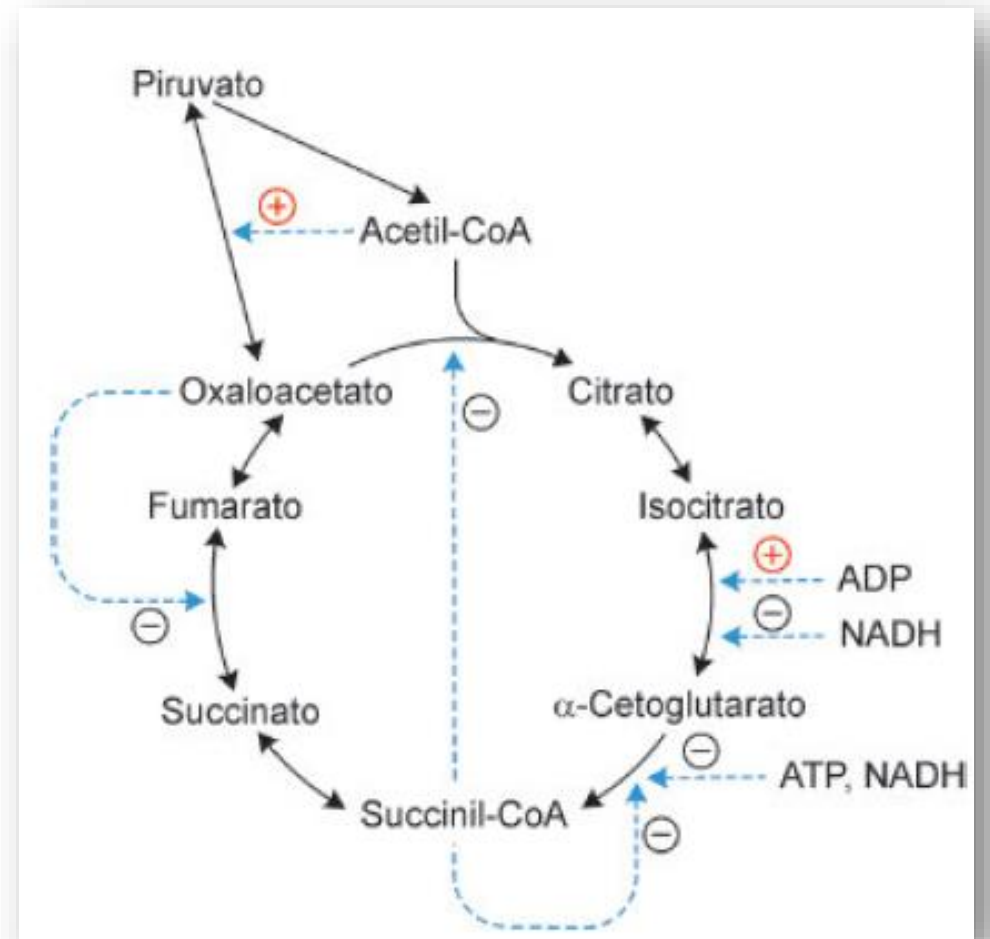
### Ciclo de Krebs – 3º Reação:



### Regulação:

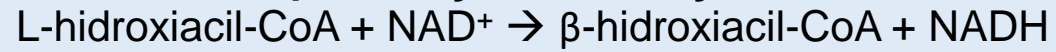
**Alostérica**

ADP (+)    NADH (-)

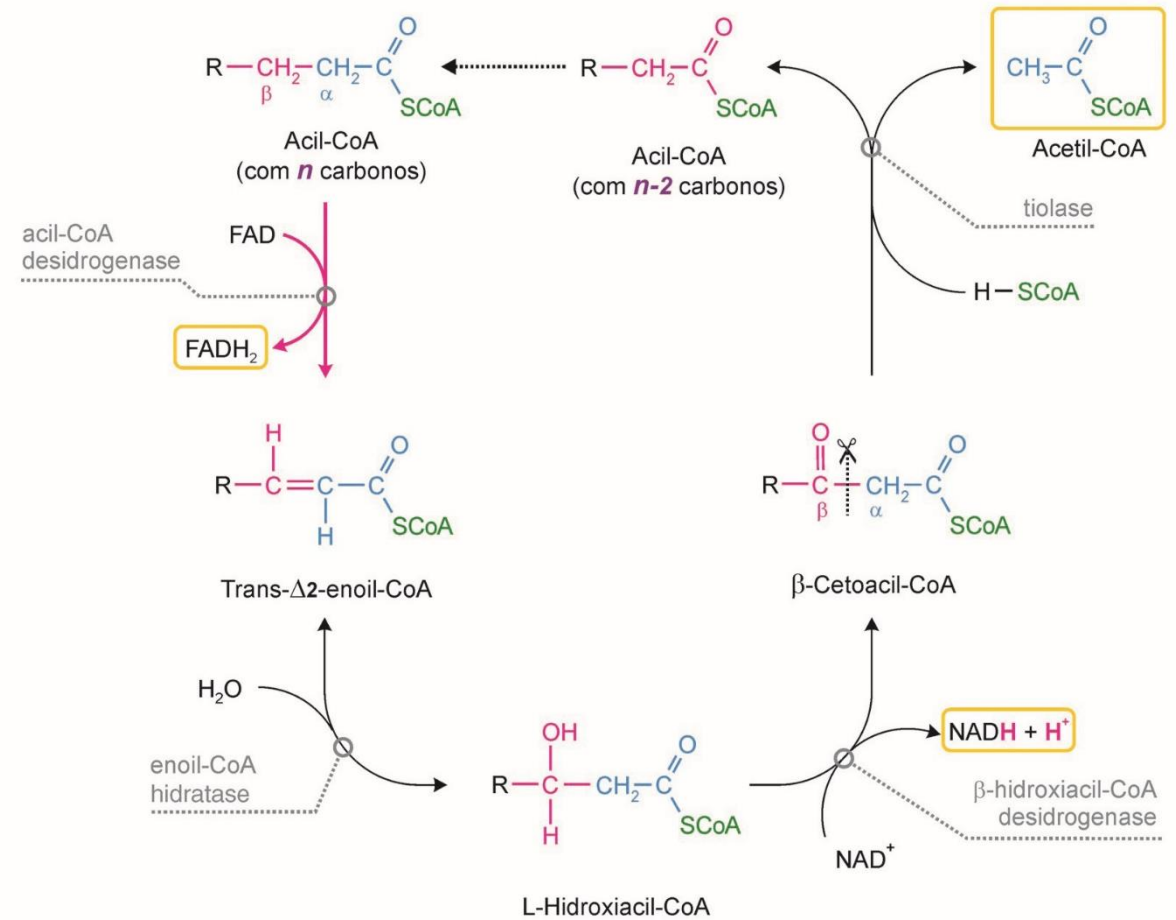


## $\beta$ – hidroxiacil-coa desidrogenase

### $\beta$ -Oxidação– 3º Reação:



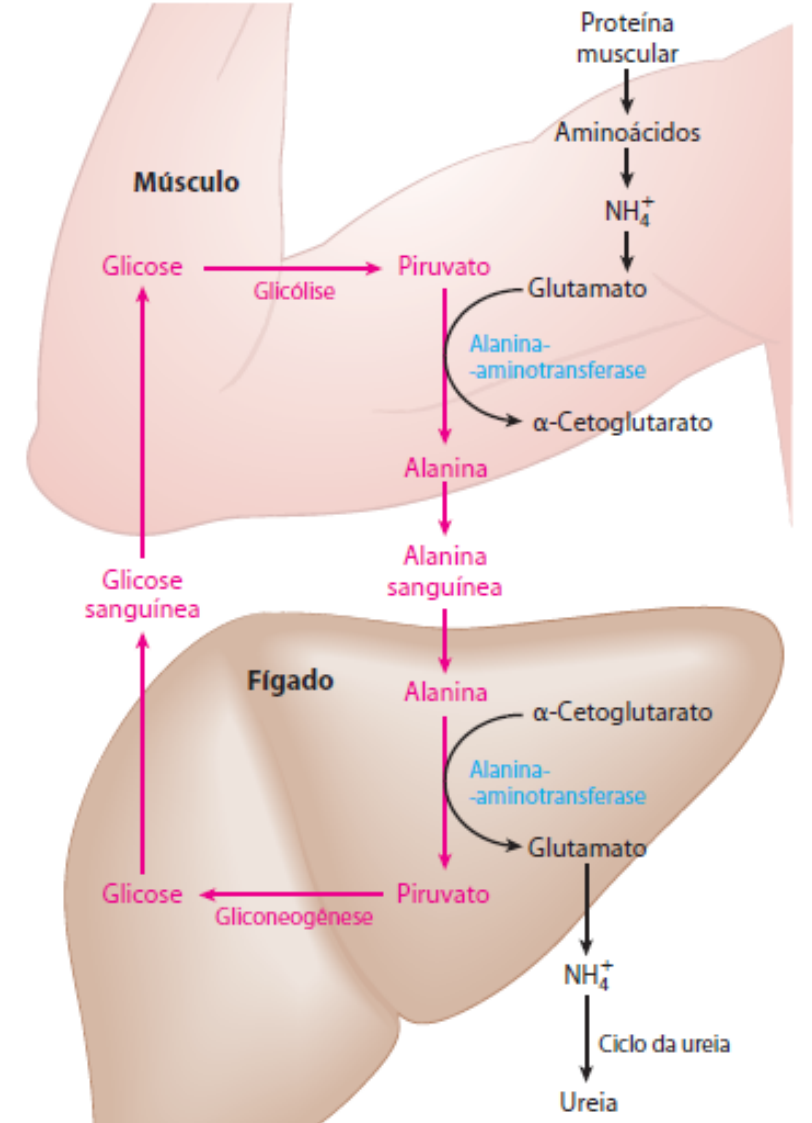
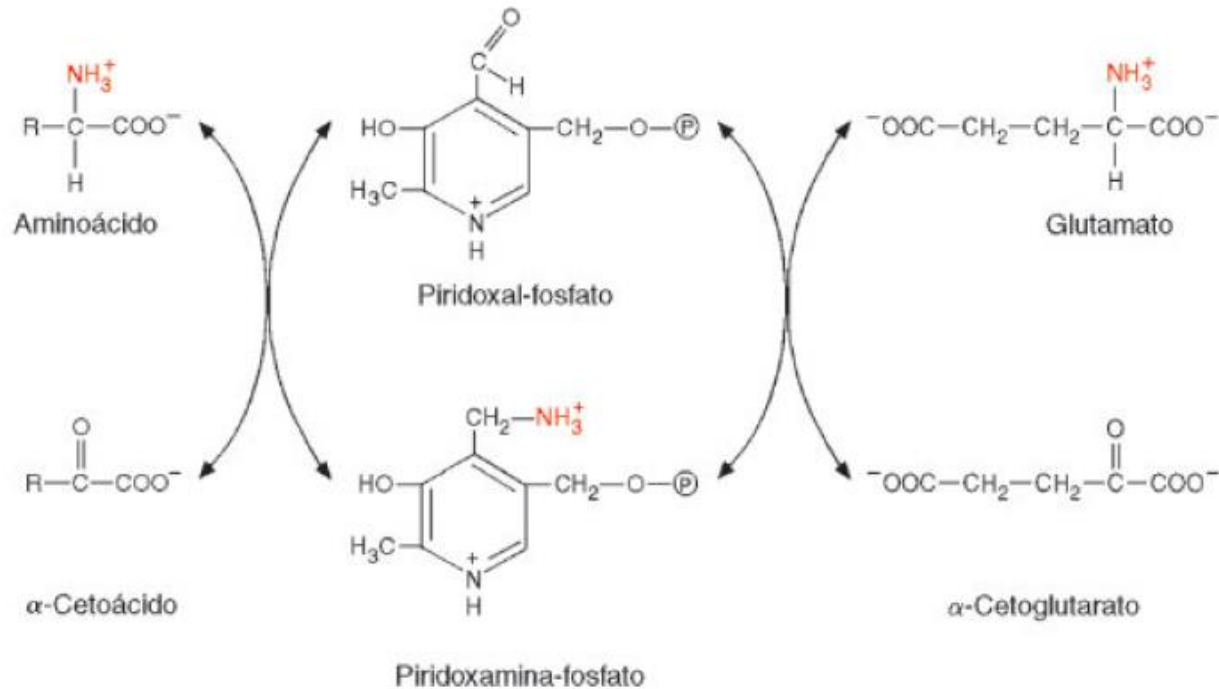
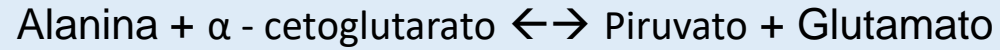
**Regulação:**  
**Disponibilidade de Produto**  
NADH (-)





## Alanina aminotransferase

### Reação:



**FIGURA 18-9 O ciclo da glicose-alanina.** A alanina funciona como transportadora de amônia e do esqueleto de carbono do piruvato do músculo esquelético até o fígado. A amônia é excretada, e o piruvato é utilizado para produzir glicose, que é devolvida ao músculo.

## lipase hormônio sensível

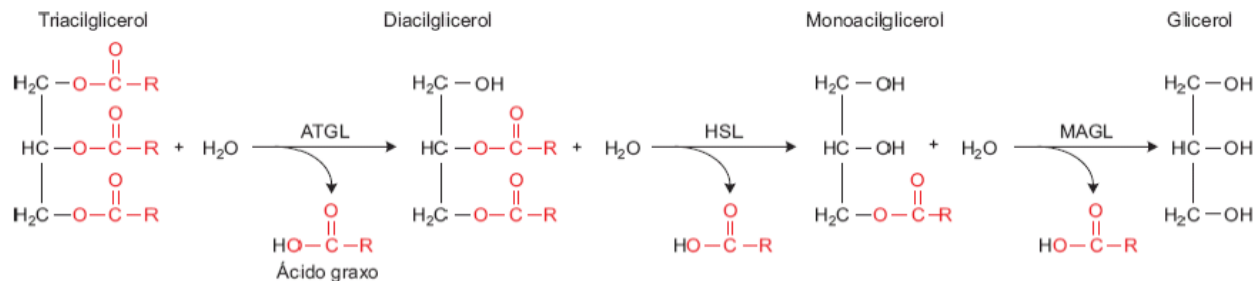
**Reação:**  
Degradação de Triacilgliceróis

**Regulação:**  
**Modificação covalente:**  
Fosforilação de Perilipinas e da HSL pela PKA.  
Acesso aos TAGs, o que permite a ação da enzima

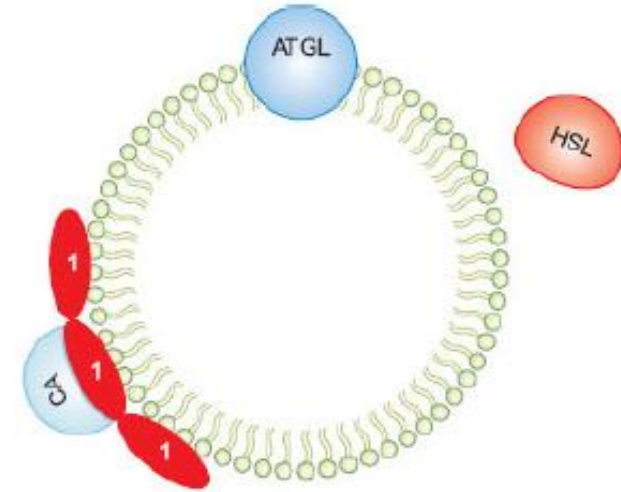
HSL- Lipase Hormônio Sensível

TAG- Triacilglicerol

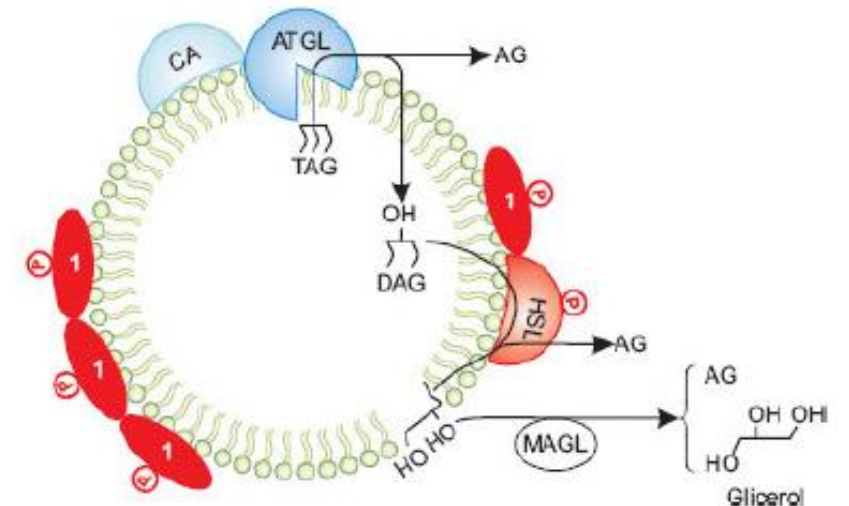
ATGL-Triacil-glicerol-Lipase



(a)

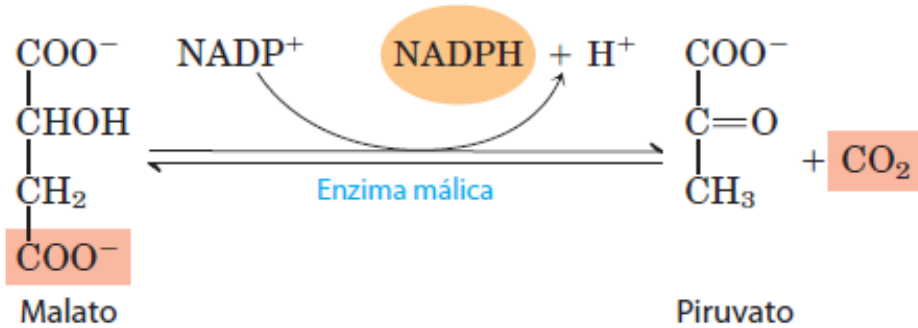
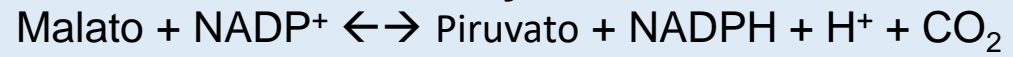


(b)

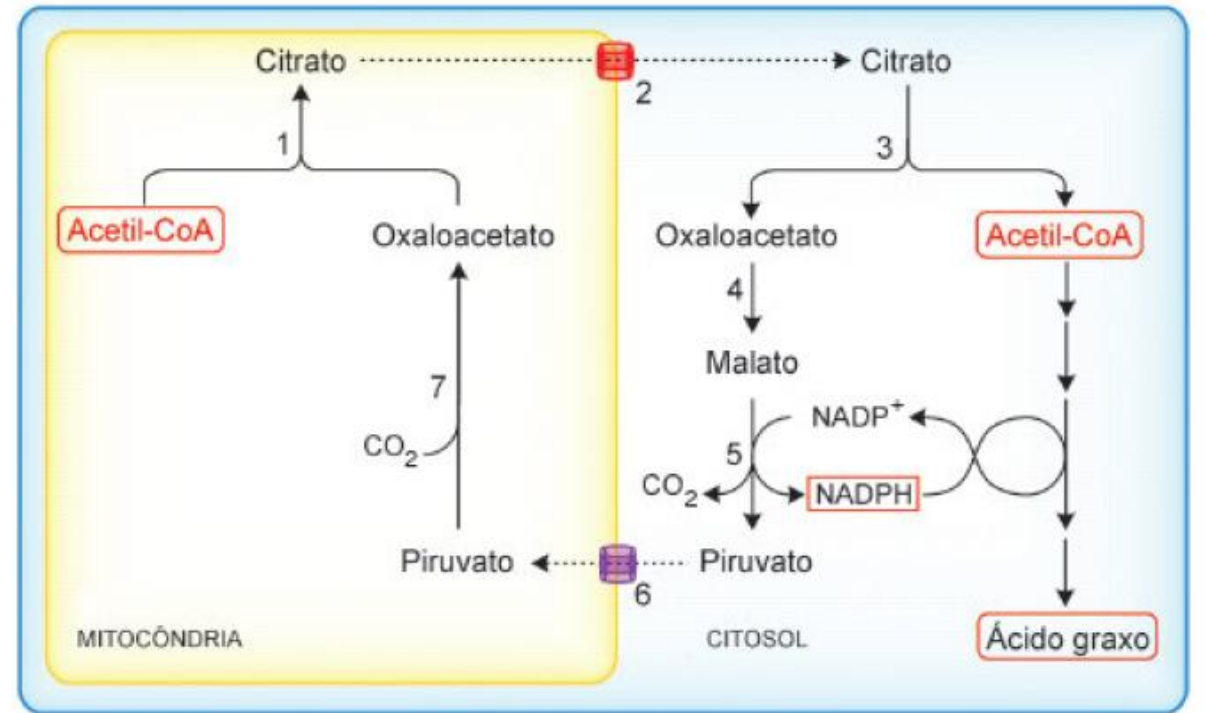


# enzima MÁLICA

## Reação:

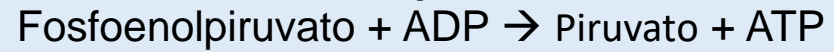


(a)



# piruvato quinase

## Reação:



## Regulação:

### Alostérica:

Frutose 1,6-Bisfosfato (+)

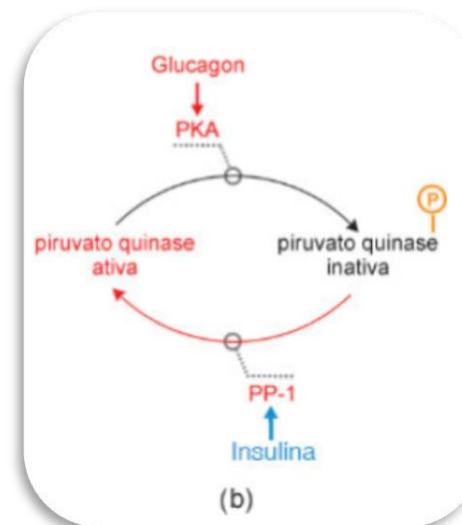
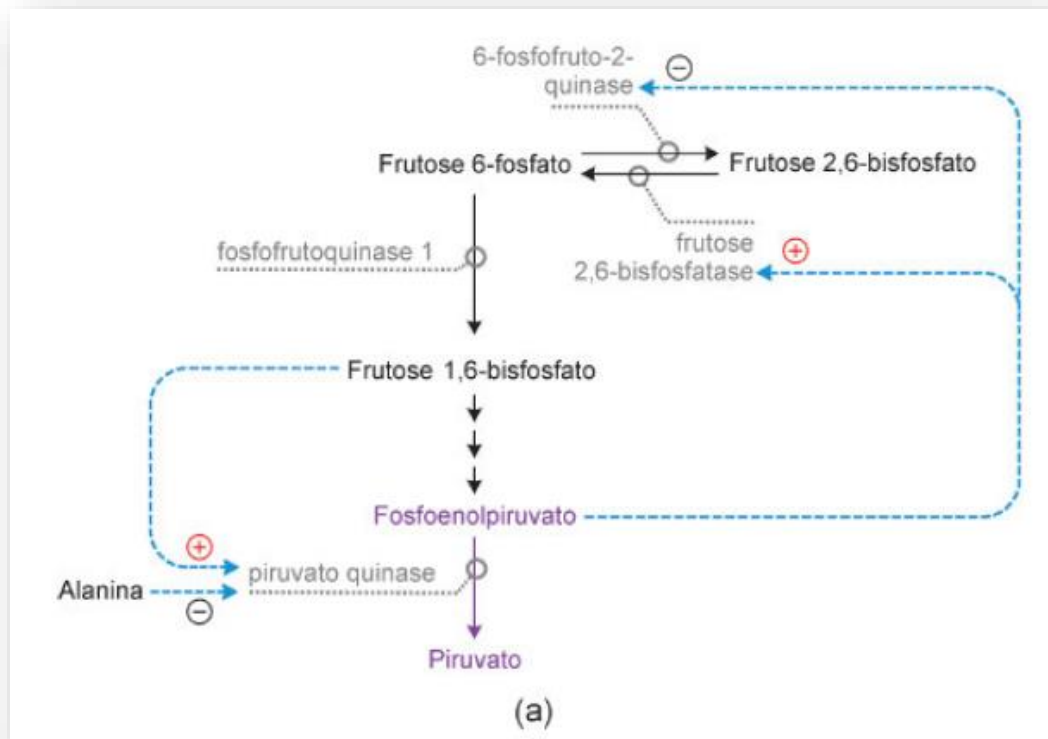
Alanina (-)

### Modificação covalente:

Apenas na Piruvato quinase *hepática*.

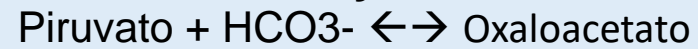
Glucagon  $\rightarrow$  PKA  $\rightarrow$  Inativa

Insulina  $\rightarrow$  PP-1  $\rightarrow$  Ativa



## piruvato carboxilase

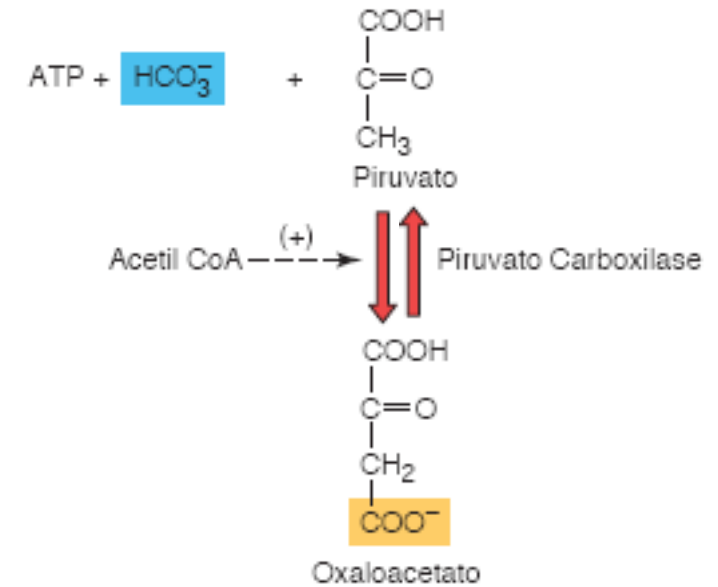
### Reação:



### Regulação:

**Alostérica**

Acetil-CoA (+)



**FIGURA 14.23** Reação da piruvato carboxilase. Acetil-CoA é um ativador essencial da piruvato carboxilase.

## citrato liase

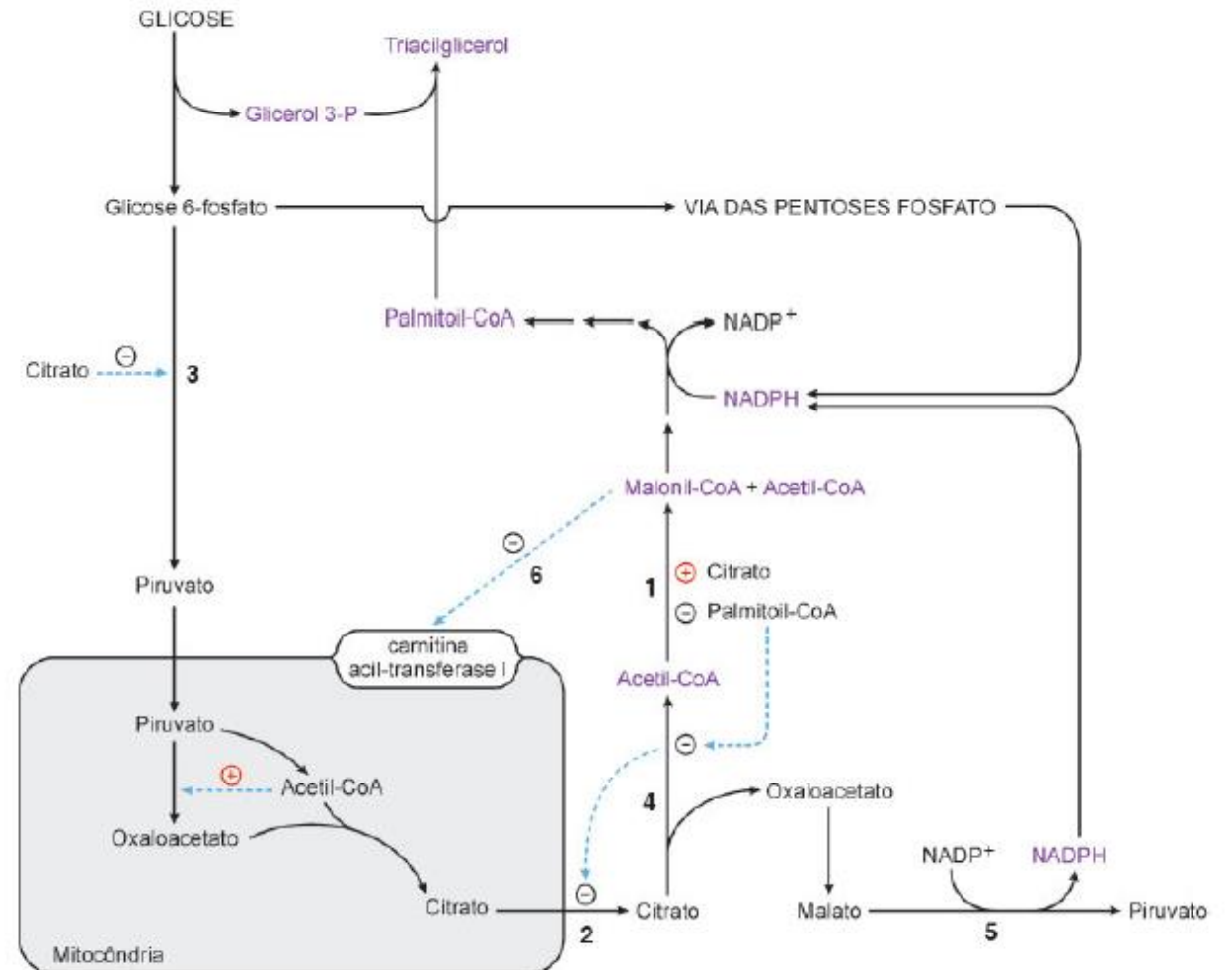
### Reação:

Citrato  $\rightarrow$  Acetil-CoA + Oxaloacetato

### Regulação:

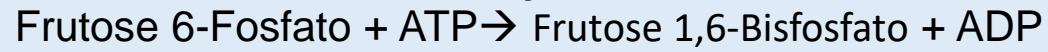
**Alostérica**

Acil-CoA (-)



## Fosfofrutoquinase 1

### Reação:



### Regulação

#### Alostérica:

ATP (-)

Citrato (-)

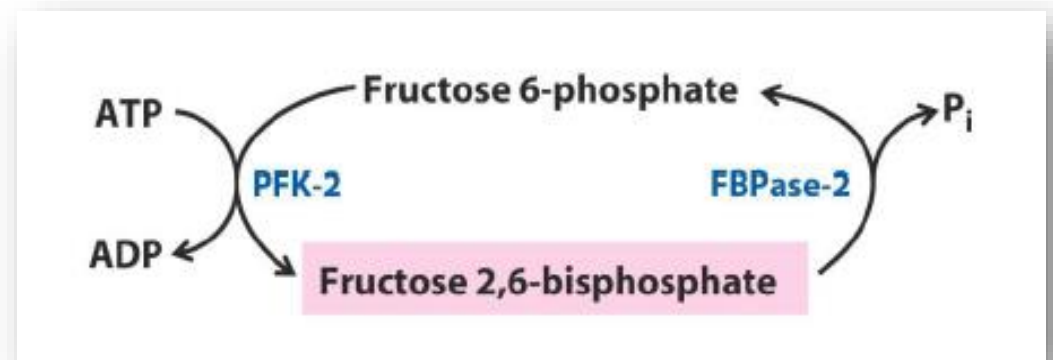
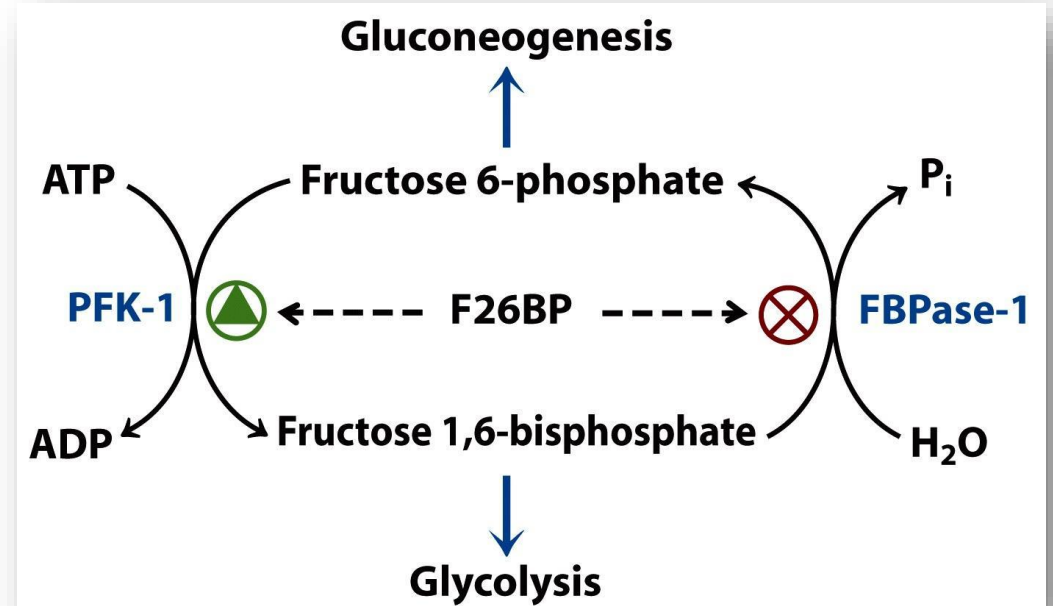
Frutose 2,6 Bisfosfato (+)

#### Modificação Covalente:

Regulação da [Frutose 2,6-Bisfosfato] por atividade da **enzima bifuncional**

**Insulina** → PP-1 → ativa PFK-2 → > [F,26-B] → PFK-1 ativada

**Glucagon** → PKA → Ativa F2,6BPase → < [F 2,6Bp] → PFK-1 inibida



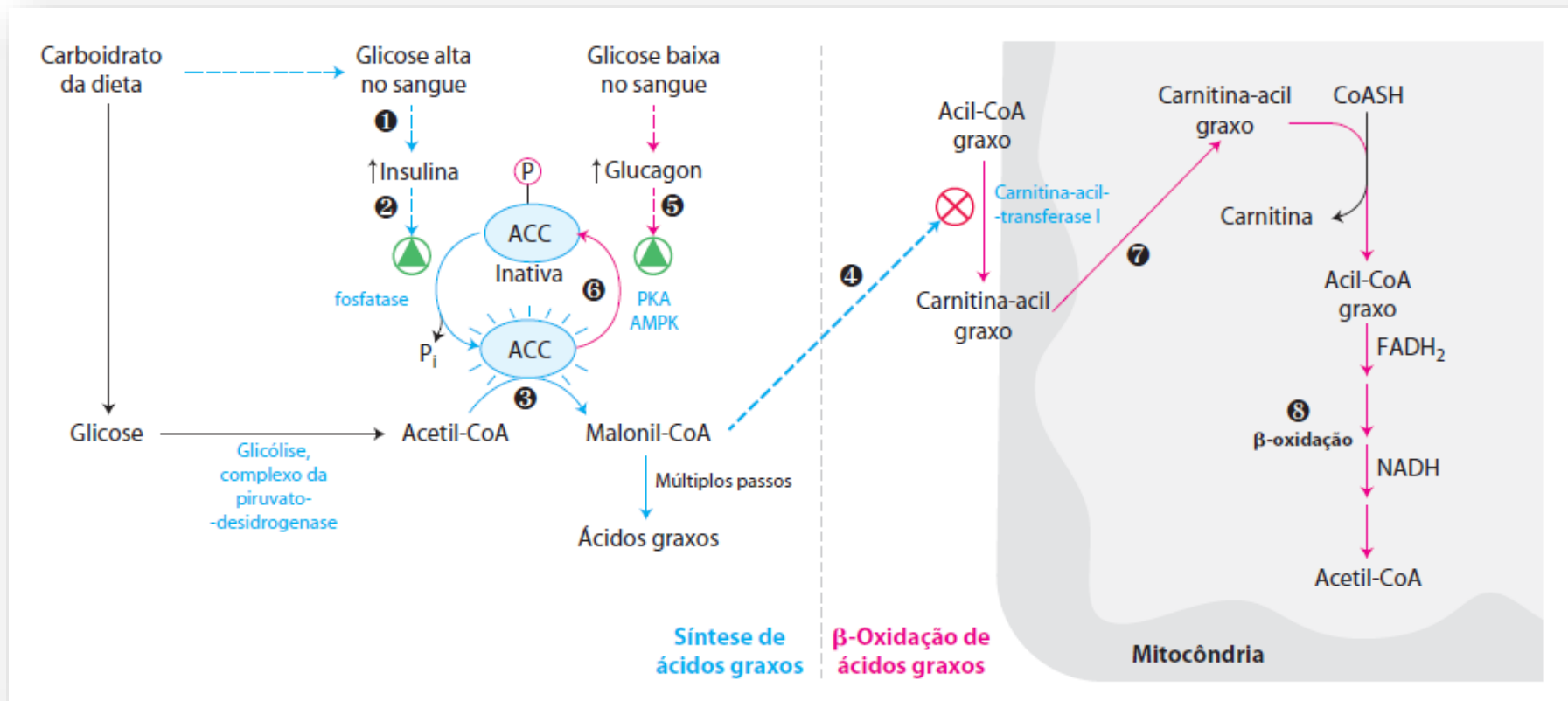


# Carnitina acil-transferase 1

## Reação:



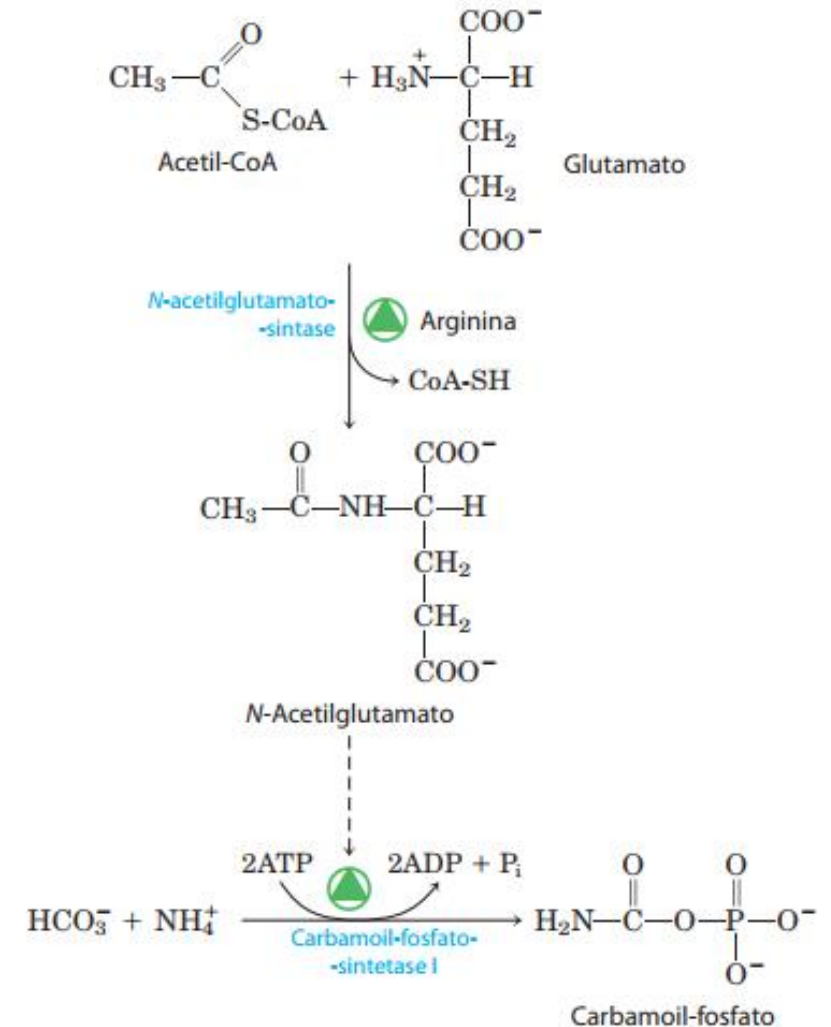
## Regulação Alostérica: Malonil-CoA



## Regulação

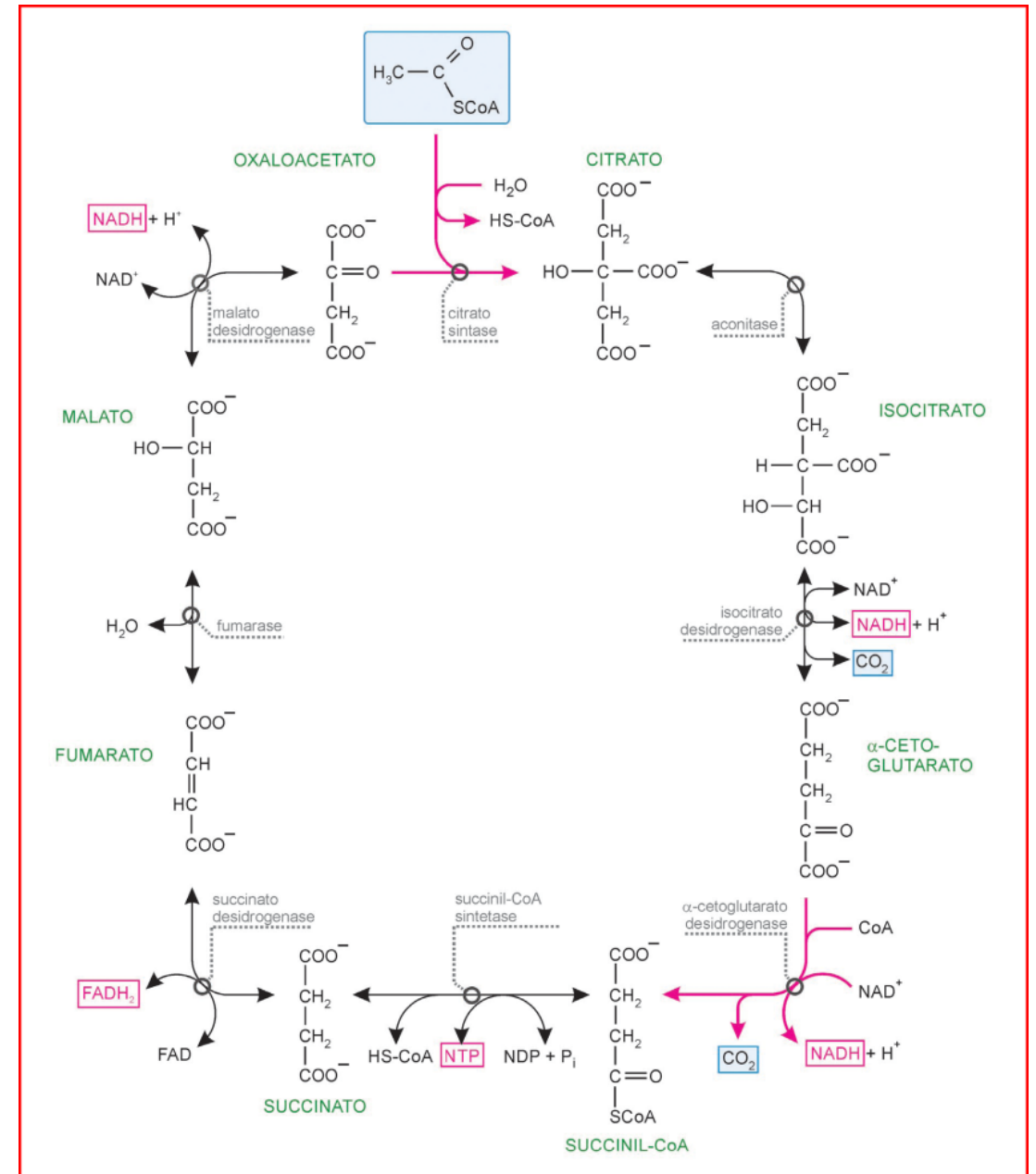
## Carbamoil-fosfato-sintetase I

N-acetilglutamato, gerado a partir de glutamato e acetil-CoA.



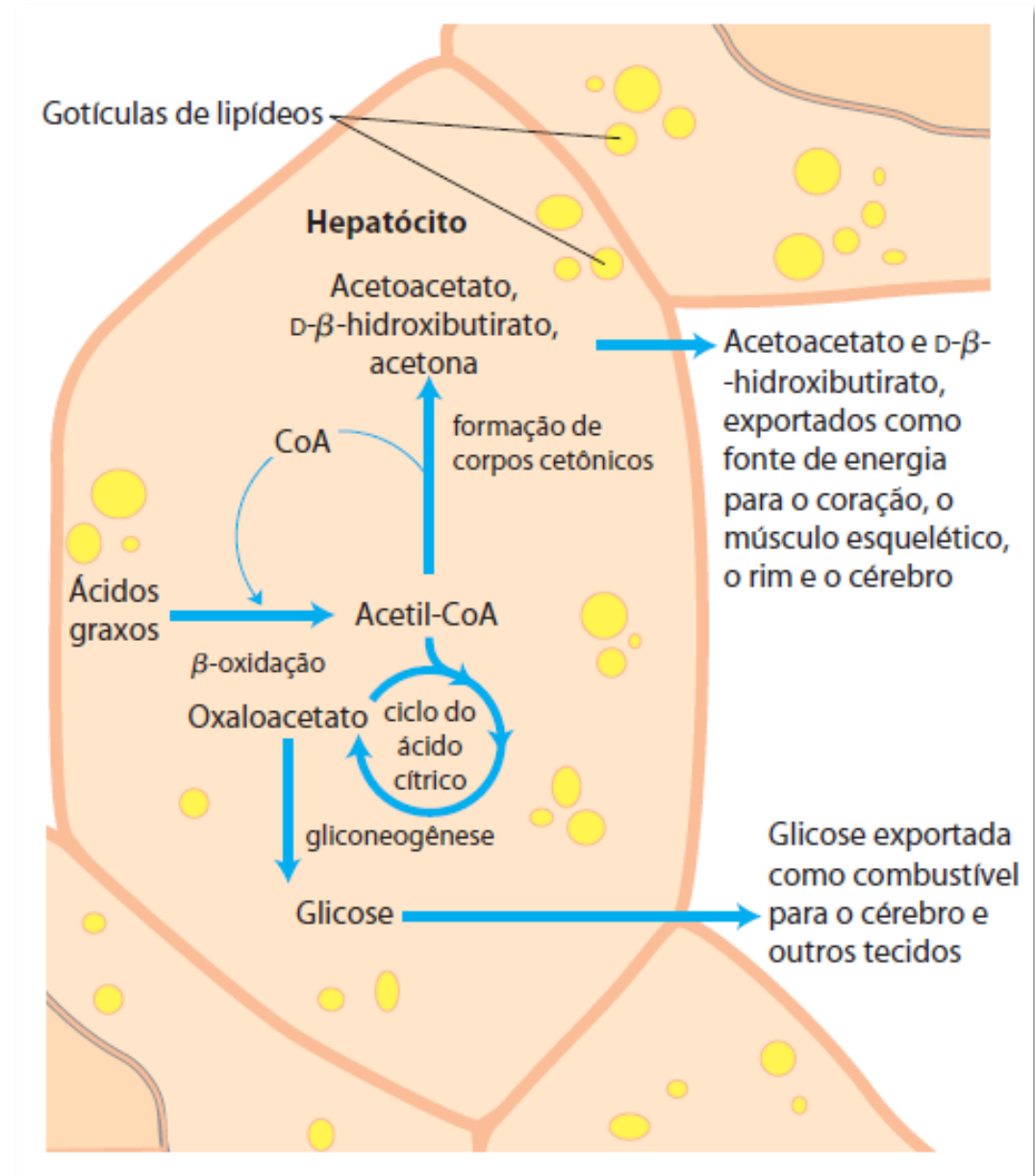
## Ciclo de Krebs

- Gera  $\text{FADH}_2$ ,  $\text{NADH}$  para a C.T.E;
- Gera 2  $\text{CO}_2$  por volta;
- Fornece intermediários para outras vias metabólicas.
- Ocorre em condições aeróbias.



## Cetogênese

- Formação de Corpos cetônicos: Acetona, acetoacetato, beta-hidroxiacetato.
- Ocorre em células hepáticas;
- Ocorre em alta velocidade em estado de jejum prolongado.



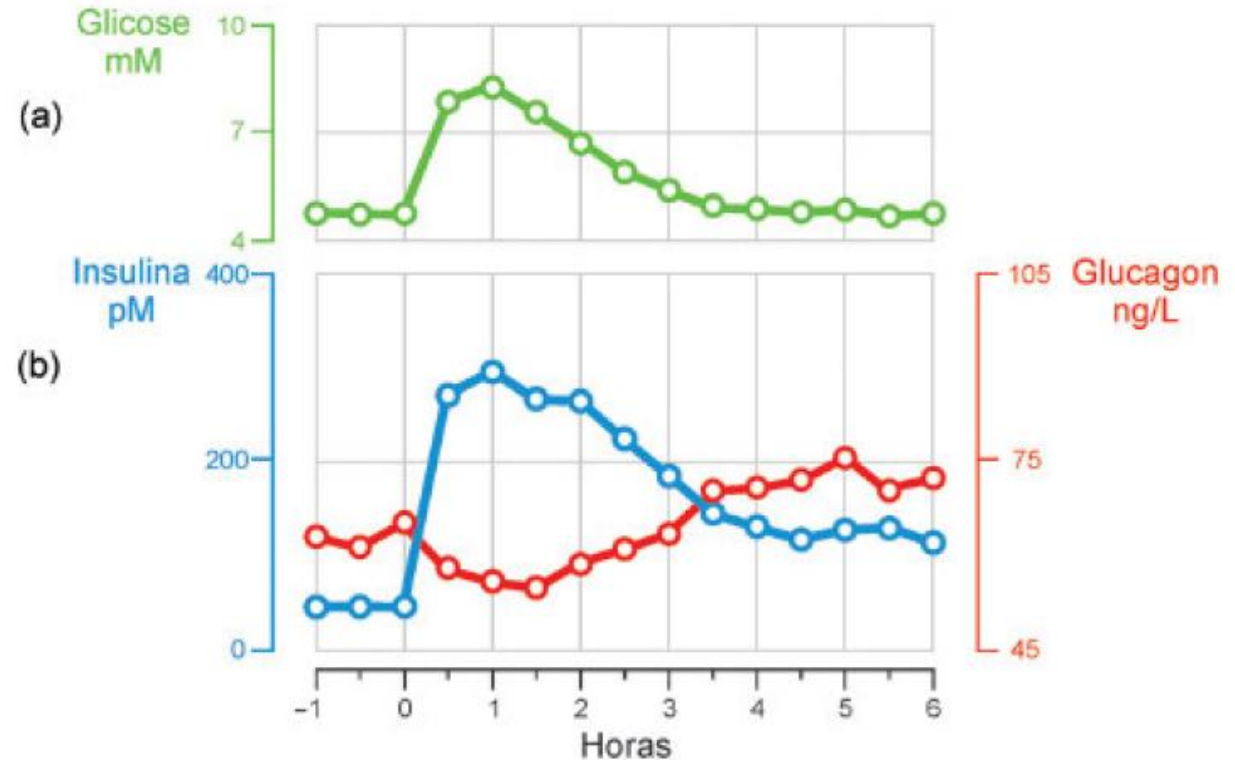
## Glicemia

- Concentração de glicose na corrente sanguínea.

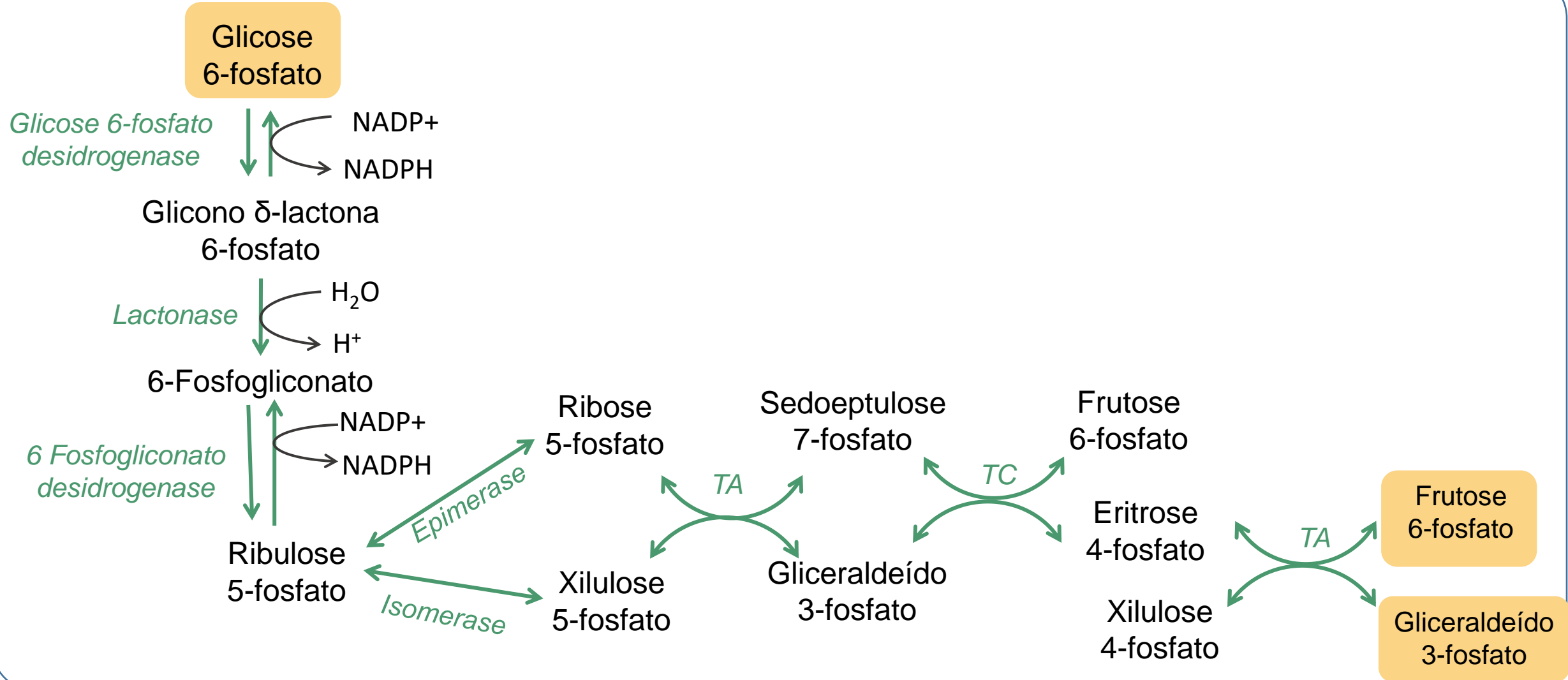
## Razão insulina/Glucagon

### Razão Insulina/Glucagon

- $> 1$  (Alta): maior [insulina] do que [glucagon].
- $< 1$  (Baixa): maior [glucagon] do que de [insulina].



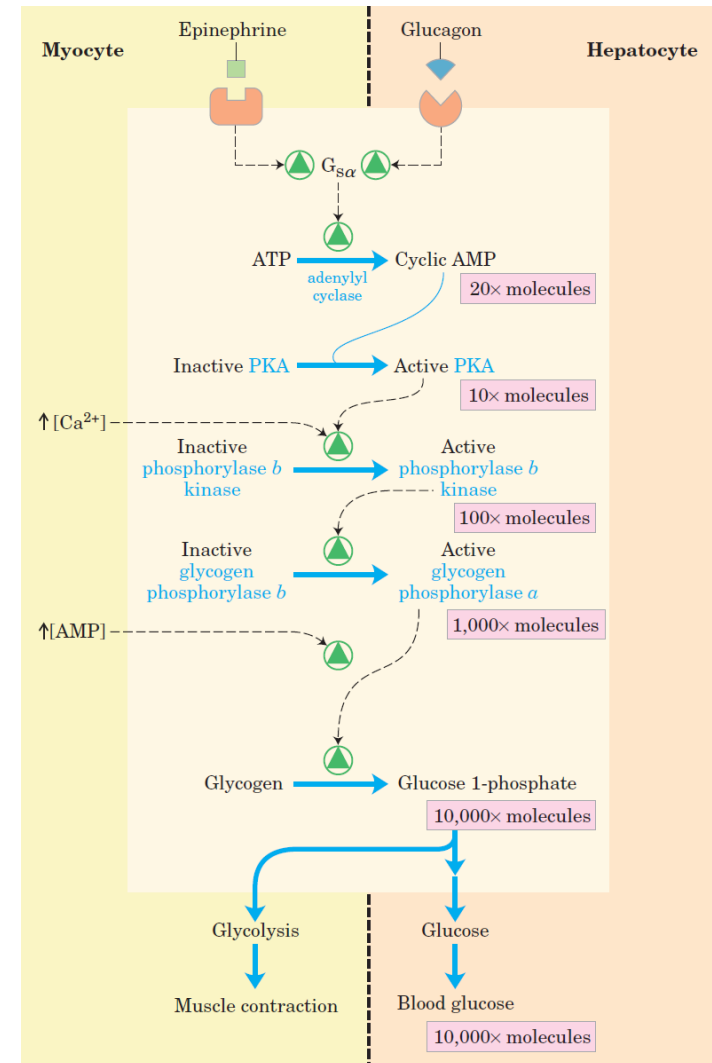
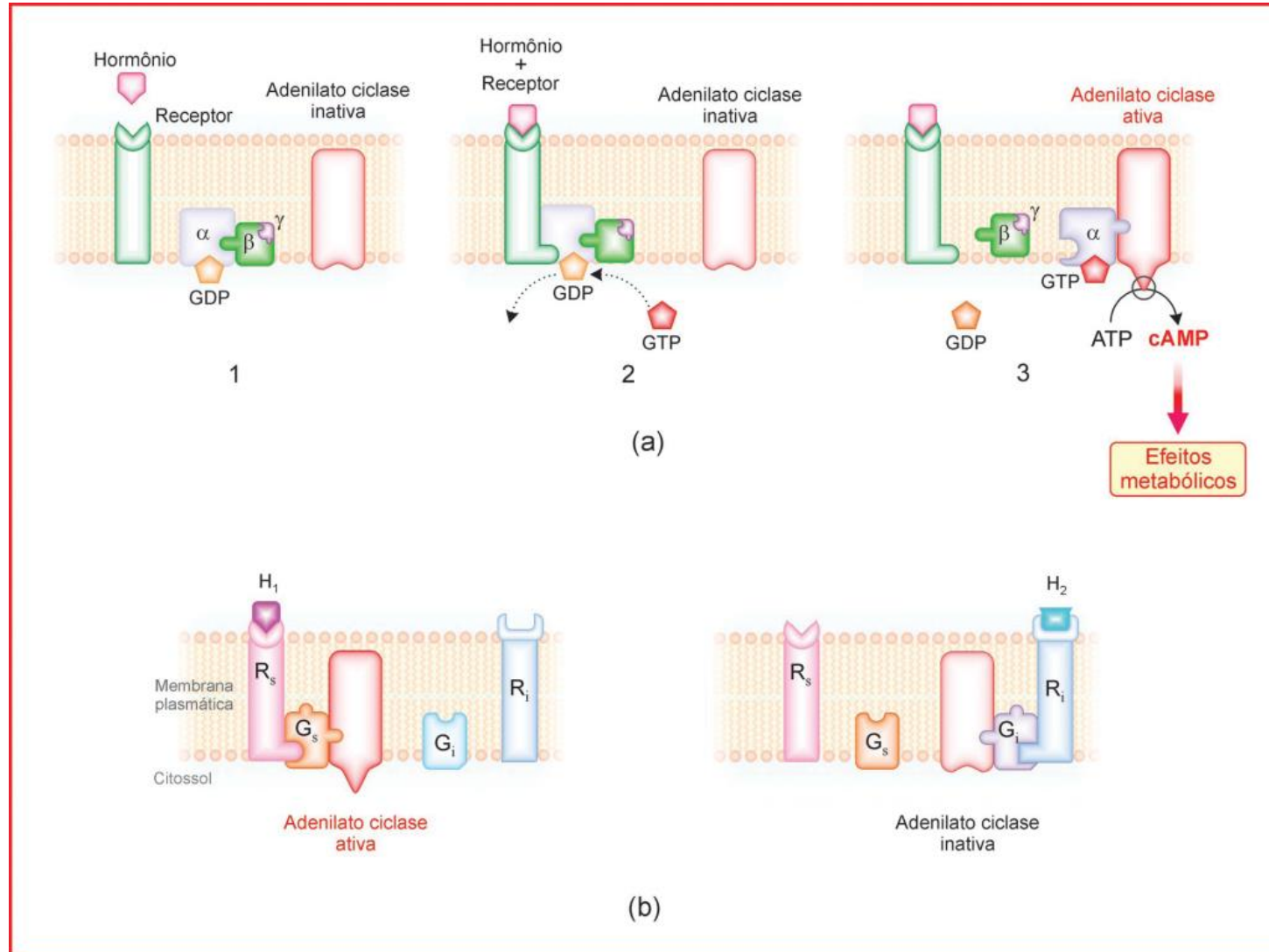
# Via das pentoses -fosfato



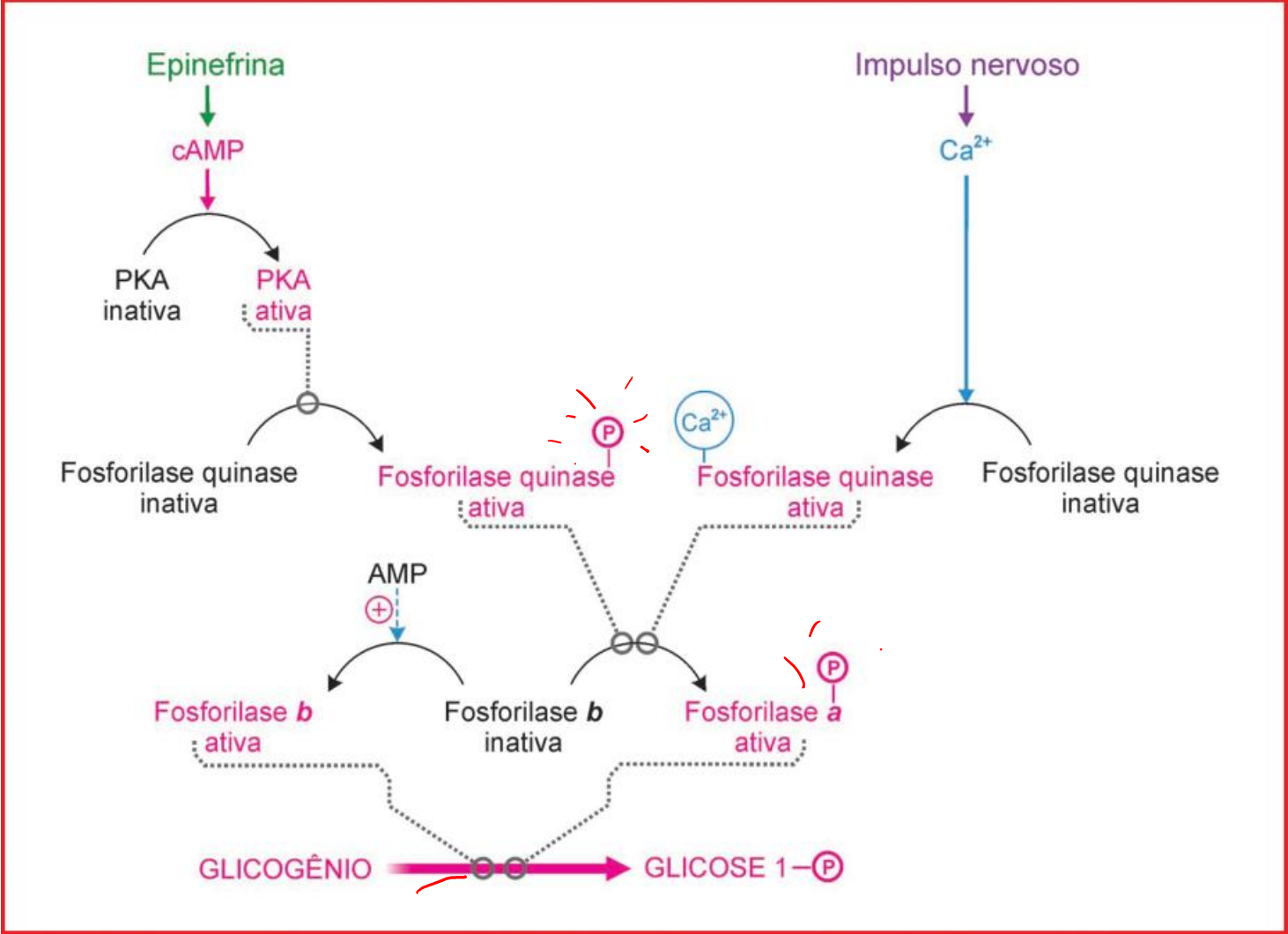
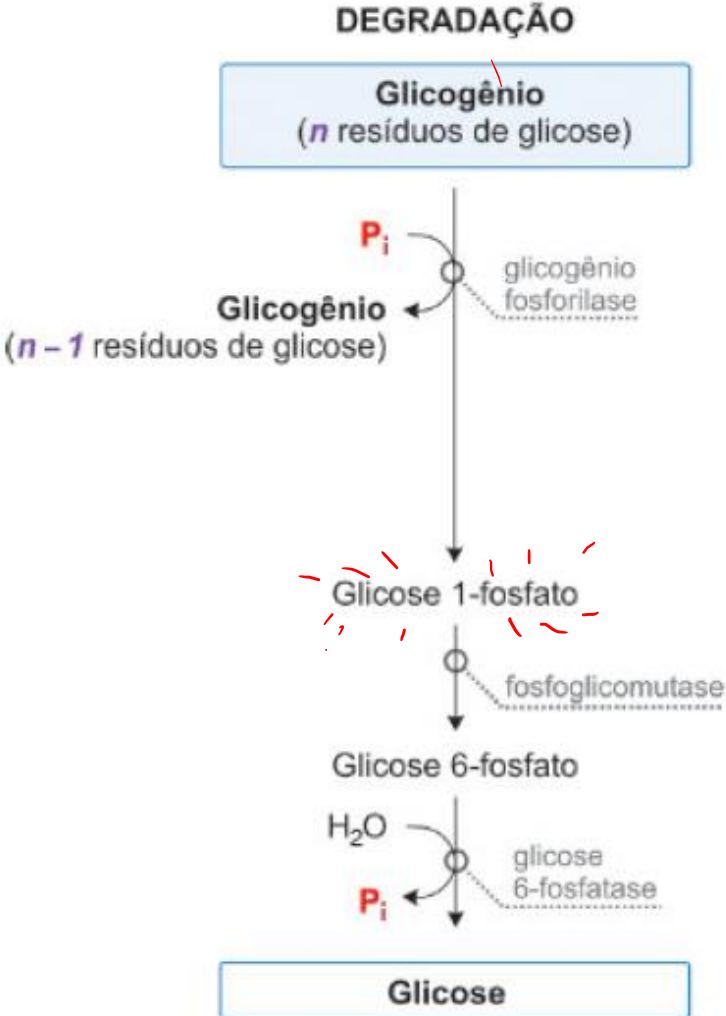




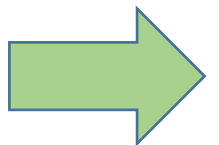
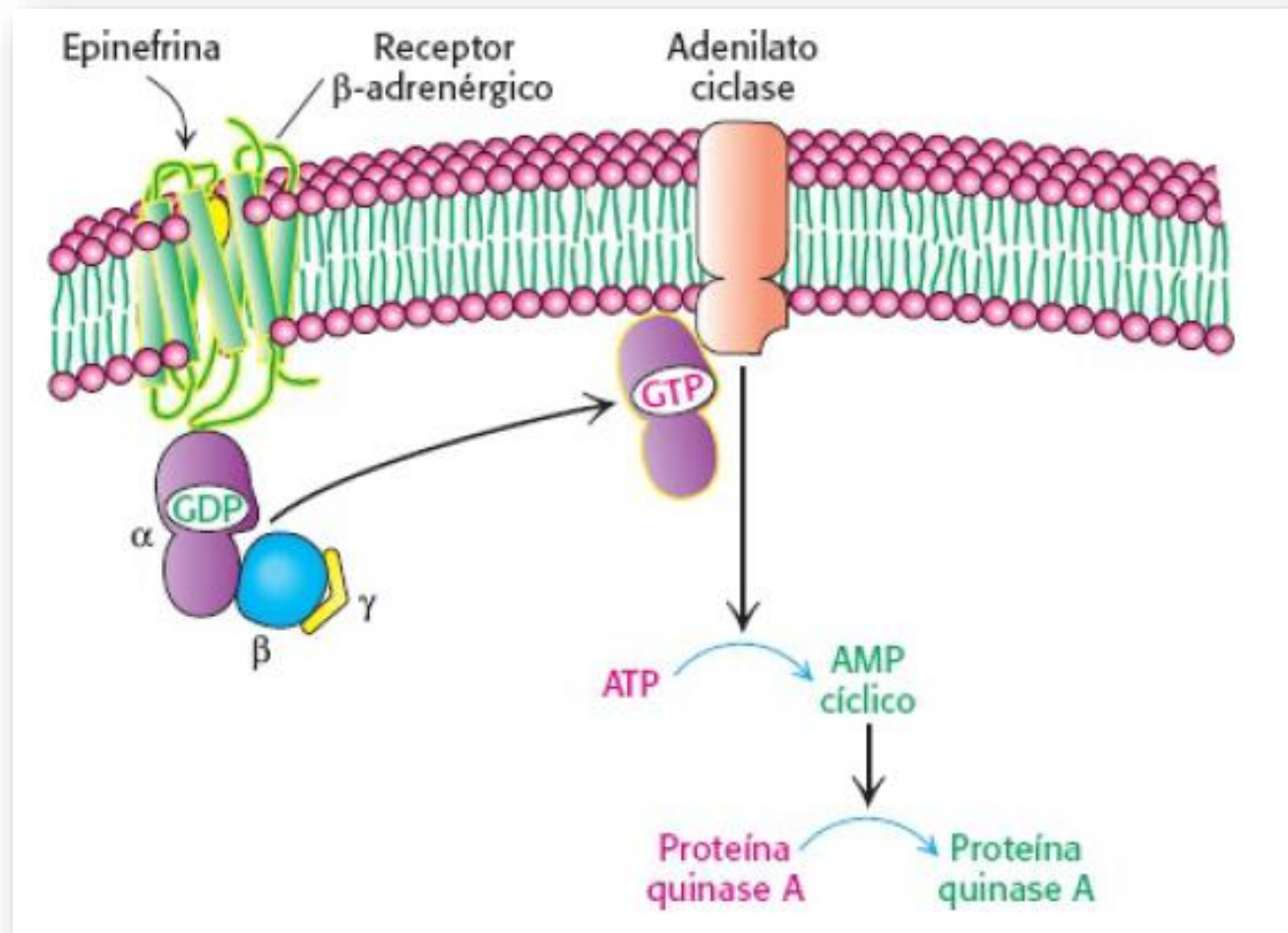
# VIA DE SINALIZAÇÃO DO GLUCAGON



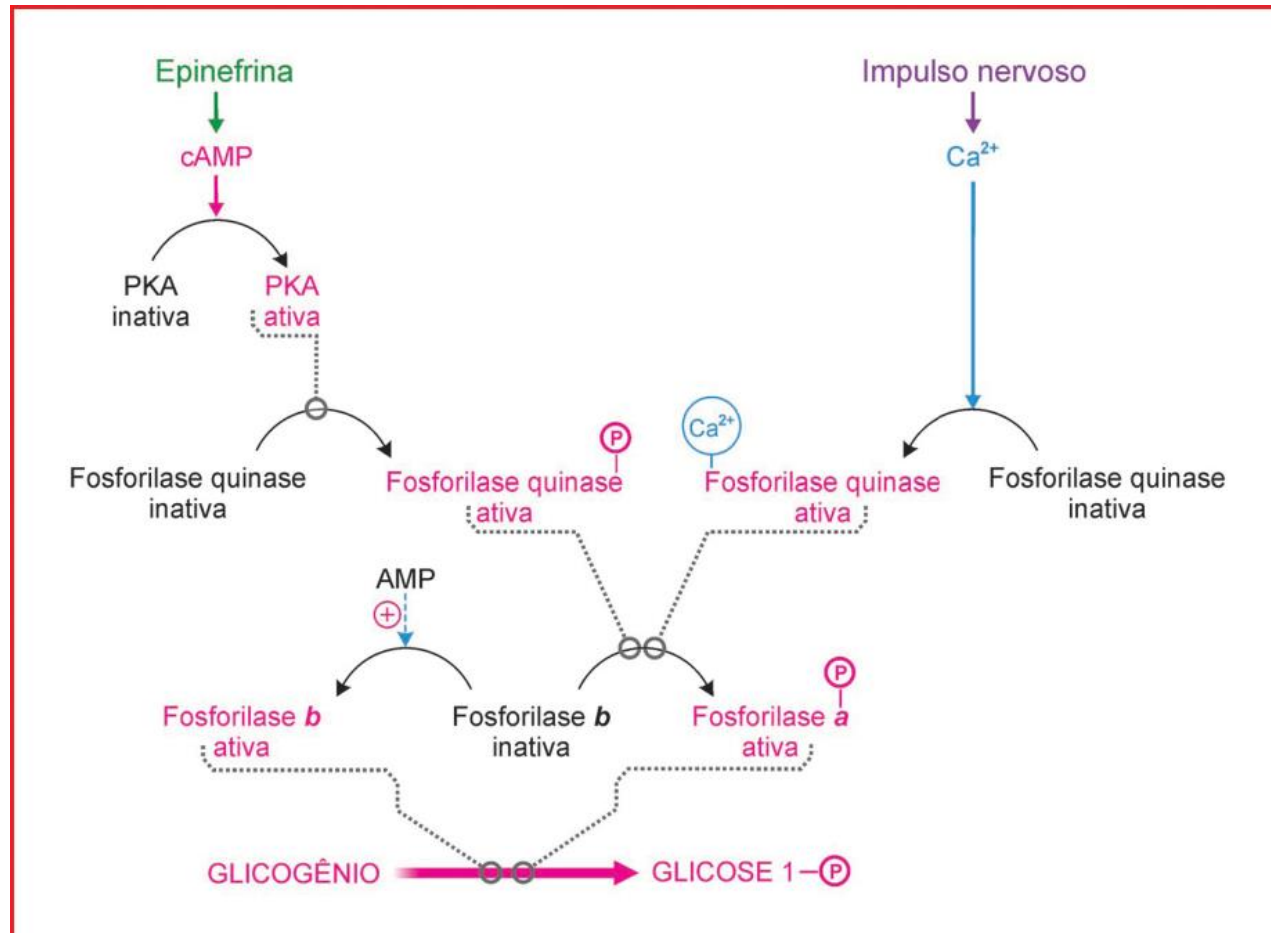
# Glicogenólise



## VIA DE SINALIZAÇÃO DA ADRENALINA



# VIA DE SINALIZAÇÃO DA ADRENALINA



# Diabetes

- **DIABETES MELITTUS**

- Diabetes melittus é uma doença que ocorre devido a anomalias no metabolismo e pode comprometer o funcionamento de rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos. É uma doença que pode ser definida como um estado de tolerância diminuída à glicose, usualmente devido à deficiência ou resistência à insulina.

Há dois tipos mais comuns de diabetes melittus (DM): 1) A tipo I, também chamada de DM insulina dependente (DMID), 2) A tipo II, ou DM não dependente de insulina (DMNDI). Antes de verificar as diferenças e semelhanças nas manifestações dessas duas diabetes, vamos lembrar os efeitos da insulina:

- **- A Insulina, por ação direta:**

- Aumenta o transporte de glicose para o fígado, músculo e tecido adiposo e outras células.
- Aumenta o transporte de aminoácidos para os músculos e outros tecidos.
- Diminui a atividade da triacilglicerol lipase no tecido adiposo, inibindo a mobilização de ácidos graxos.
- Aumenta a síntese de proteína, lipídeo e glicogênio em proporções variadas, dependendo do tecido.



# Diabetes

- **DIABETES MELITTUS**

- Diabetes melittus é uma doença que ocorre devido a anomalias no metabolismo e pode comprometer o funcionamento de rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos. É uma doença que pode ser definida como um estado de tolerância diminuída à glicose, usualmente devido à deficiência ou resistência à insulina. Há dois tipos mais comuns de diabetes melittus (DM): 1) A tipo I, também chamada de DM insulina dependente (DMID), 2) A tipo II, ou DM não dependente de insulina (DMNDI). Antes de verificar as diferenças e semelhanças nas manifestações dessas duas diabetes, vamos lembrar os efeitos da insulina:

- **- A Insulina, por ação indireta:**

- Antagoniza os efeitos de glucagon no fígado pela inibição da proteína quinase dependente de AMPc.
- Diminui os níveis de AMPc nos hepatócitos por ativação da fosfodiesterase.
- Diminui a quantidade de glucagon circulante por diminuição da expressão gênica.



# Diabetes

- **Diabetis mellitus insulino dependente (DMID) ou Tipo I.**
- 10 a 20% dos casos de diabetes são do tipo I. Ela tem início entre a infância e 35 anos e tem um componente genético (40% dos gêmeos idênticos de uma pessoa portadora de DMID adquirirá a doença), embora não só a genética possa explicá-la. Evidências implicam a infecção viral e resposta auto-imune como maiores fatores contribuintes. A DMID é causada pela grande redução ou ausência da produção de insulina e o indivíduo adquire um estado de hiperglicemia sustentada, caso não seja tratado. Um indivíduo normal mantém os níveis plasmáticos normais de glicose convertendo-a em glicogênio, oxidando-a para gerar energia ou usando-a para síntese de outros compostos. O desarranjo de todas essas reações é encontrado no diabético. Assim, ele desperdiça glicose eliminando-a na urina; ele perde peso, pois não há mais a ação anti-lipolítica da insulina e há perda de proteína muscular, cujos aminoácidos são usados na gliconeogênese. Quando os níveis de glicose sobem, o rim não consegue reabsorvê-la e ocorre glicosúria. Como tudo que tem que ser excretado na urina deve estar solubilizado, qualquer incremento é acompanhado por perda de água. A falta de insulina acarreta aumento na concentração de glicose nos compartimentos extracelulares do músculo e adipócito, com conseqüente aumento da pressão osmótica. Devido a isso, água intracelular é perdida para o interstício resultando em desidratação celular, diluição dos eletrólitos extracelulares e maior concentração dos intracelulares. A perda de peso é decorrente de perda de tecido muscular e adiposo, bem como da perda de água. Ocorre cetoacidose, devido à alta lipólise com conseqüente produção de corpos cetônicos e fraqueza, pela perda de eletrólitos, principalmente potássio.

# Diabetes

- **Diabetes melittus não dependente de insulina (DMNDI) ou Tipo II.**
- Presente em 80 a 90 % dos diabéticos, com alto fator genético (100% dos irmãos gêmeos idênticos de um diabético tipo II desenvolverão a doença). Os pacientes apresentam normalmente níveis normais ou elevados de insulina, sugerindo que não há a utilização correta do hormônio pelo organismo, provavelmente por defeito nos receptores de insulina nas células. DMNDI geralmente é diagnosticada após os 40 anos de idade em pessoas com obesidade e que tenham parentes diabéticos. Não há relação necessária entre diabetes tipo I e obesidade. O que há no diabetes tipo II é uma relativa resistência ao desenvolvimento de cetose, baseado numa relativa, mas não absoluta, deficiência de glicose. Assim, pacientes com DMNDI podem manifestar hiperglicemia não acompanhada de um correspondente grau de cetose. Nos diabéticos tipo II, a cetose pode aparecer em certas condições de estresse metabólico, como sepsis. Atualmente, considera-se que não existem apenas duas situações extremas: cetoacidose diabética ou hiperglicemia não cetônica, ocorrendo, na verdade, toda uma gama de variação das intensidades dos dois sintomas.

# Diabetes

- **Diagnóstico:** Para diagnosticar diabetes tipo I em estado agudo basta demonstrar que as observações clínicas como perda de peso, poliúria (aumento na quantidade de urina) e polipsia (sede) são acompanhadas por testes laboratoriais positivos para hiperglicemia, cetoacidose e glicosúria. Diabetes tipo II é mais certamente diagnosticada por uma demonstração da tolerância diminuída à glicose. O indivíduo ingere uma solução contendo 75g de glicose e o diabetes tipo II é diagnosticado quando uma dessas situações ocorre: O nível plasmático de glicose em jejum é maior que 140 mg/dL ou glicose em jejum é normal, atingindo 200mg/dL após 2h de ingestão da solução de glicose. No período inicial da doença observa-se glicemia de jejum normal e após 2h valores entre 140 e 200 mg/dL. A tabela a seguir apresenta um resumo das diferenças entre os dois tipos de diabetes.
- *Tratamento:* Depende do tipo de diabetes tipo I é, ou tornar-se-á, dependente de insulina por toda a vida. Deve haver reposição adequada de Na<sup>+</sup> e água. No tipo II, perda de peso já pode influenciar na capacidade do corpo de controlar o nível de glicose. Agentes hipoglicemiantes orais (geralmente aumentam secreção de insulina pelas células  $\beta$ ) pode ajudar obesos ou não. Alguns pacientes podem necessitar de injeções de insulina. Nesses pacientes dieta e exercícios físicos são um bom meio de alcançar o controle da glicemia.

Questão 5 da apostila, pag 47: Estudar o texto seguinte, Definindo Diabetes Tipo I e II

	• Tipo I –DMID	• Tipo II - DMNDI
<b>Idade de início</b>	Em geral infância ou puberdade	Em geral após 35 anos
<b>Início</b>	Em geral repentino	Lento, silencioso
<b>Estado nutricional no início</b>	Em geral desnutrido	Em geral obesidade
<b>Prevalência</b>	10 a 20% dos casos	80 a 90% dos casos
<b>Predisposição genética</b>	Moderada	Muito forte
<b>Defeito ou deficiência</b>	Cel. b destruídas, sem produção de insulina	Cel. b produzem menos ou igual insulina.
<b>Outros fatores</b>	Vírus e toxinas	Obesidade
<b>Insulina plasmática</b>	Baixa a ausente	Normal a elevada
<b>Sintomas iniciais</b>	Poliúria, polidipsia, perda de peso, fome, cetoacidose comum	Nenhum ou os mesmos do tipo I mais suaves
<b>Cetose</b>	Comum	Rara
<b>Efeitos a longo prazo</b>	Retino-, nefro- e neuropatia; surgimento após 5 anos	Complicações similares a tipo I, mais tardias
<b>Complicações agudas</b>	Cetoacidose	Coma hiperosmolar
<b>Resposta a hipoglicemiantes orais</b>	Não responde	Responde
<b>Administrar insulina</b>	Sempre necessário	Em geral não necessário

# Diabetes

- **Coma diabético:**
- A glicose sanguínea em concentrações maiores que o limite de reabsorção renal provoca uma rápida diurese osmótica, que leva a perda de água e eletrólitos. Há tendência a hipovolemia e deslocamentos de água intracelular para o espaço extracelular. Tanto a hiperglicemia como a hipernatremia afetam muito o cérebro. Aumentando a osmolaridade plasmática, a água move-se para fora das células cerebrais, causando desidratação celular. Quando a osmolaridade alcança 340 a 350 mosmol/kg, a consequência mais provável é o coma.
- **Complicações decorrentes do diabetes:**
- A ultraestrutura de todas as doenças decorrentes do diabetes tem em comum apresentar depósito de proteínas contendo carboidratos nos vasos sanguíneos. Uma explicação para isso é haver glicosilação de proteínas, que ocorre principalmente no  $\epsilon$ -amino da Lys. Essas proteínas ficam com conformação alterada e são mais resistentes ao ataque proteolítico. Diabéticos podem desenvolver retinopatia (principal causa de cegueira), nefropatia, neuropatia e doenças cardiovasculares. A retinopatia é quase universal entre os diabéticos, enquanto o desenvolvimento de doença renal de estágio final ocorre em 35 a 45 % dos portadores de DMID e em menos de 20% daqueles com DMNDI. Quando essa doença se desenvolve o paciente necessita de hemodiálise e transplante renal. A neuropatia de nervos periféricos é comum em diabéticos, principalmente a neuropatia simétrica, que causa a perda de sensibilidade nas extremidades inferiores, tornando os pacientes propensos a lesões nas pernas e pés, com alta incidência de gangrena e amputação. A glicosilação de lipoproteínas plasmáticas leva a sua ligação com o endotélio vascular provocando aterosclerose e doença periférica vascular. A dosagem de Hb glicosilada plasmática é um teste mais sensível que a medida de glicemia. Faça hipóteses para explicar esse fato.

# Diabetes

- **Identificação:** J.B.M, 25 anos, masculino, branco, bancário. **Queixa e Duração:** Aumento do volume urinário há 4 horas. Gosto amargo na boca e sensação de fraqueza, há uma hora.
- **História progressiva da Moléstia Atual:** Paciente sabidamente diabético desde os 12 anos de idade. Faz uso de insulina, administrada por via subcutânea, duas vezes ao dia. Refere que procura seguir as recomendações dietéticas, mas que não é incomum a transgressão da dieta, principalmente nos acontecimentos sociais. Relata que no entardecer do dia esteve em uma lanchonete com amigos, onde ingeriu quatro ou cinco chopes, comeu pizza e tomou sorvete. Passadas quatro horas, começou a urinar intensamente, precisando levantar várias vezes da cama. Na seqüência sentiu um hálito amargo, a boca seca e, segundo seus familiares, quando falava as pessoas sentiam cheiro de acetona. Tudo seguido de uma intensa fraqueza e leve falta de ar. Como já passou por situações semelhantes, de descompensação diabética, procurou o serviço médico, a fim de ser medicado antes do agravamento do quadro.
- **Exame Físico:** Regular estado geral, palidez cutâneo-mucosa. Sinais clínicos de desidratação, ritmo cardíaco regular, levemente taquicárdico. Respiração tendendo a ofegante, pulsos finos, hálito cetônico bastante evidente. **Exames Laboratoriais:**

# Diabetes

- **Identificação:** J.B.M, 25 anos, masculino, branco, bancário. **Queixa e Duração:** Aumento do volume urinário há 4 horas. Gosto amargo na boca e sensação de fraqueza, há uma hora.
- **Exame Físico:** Regular estado geral, palidez cutâneo-mucosa. Sinais clínicos de desidratação, ritmo cardíaco regular, levemente taquicárdico. Respiração tendendo a ofegante, pulsos finos, hálito cetônico bastante evidente. **Exames Laboratoriais:**
- Glicemia (não é de jejum) = 457 mg/dL (referência = 70 a 100 mg/dL)
- Cetonúria = +++/++++ (O normal é negativo).
- Dados de gasometria revelam acidose.
- **Tratamento:** O paciente foi submetido a hidratação intensa e administração de insulina, por via muscular, de hora em hora. Após três horas de cuidados a glicemia já havia baixado para 185 mg/dL, mas a cetonúria ainda se mantinha em + / +++.



# Diabetes

- **Exame Físico:** Regular estado geral, palidez cutâneo-mucosa. Sinais clínicos de desidratação, ritmo cardíaco regular, levemente taquicárdico. Respiração tendendo a ofegante, pulsos finos, hálito cetônico bastante evidente.

- **Exames Laboratoriais:**

Glicemia (não é de jejum) = 457 mg/dL (referência = 70 a 100 mg/dL)

- Cetonúria = +++/++++ (O normal é negativo).
- Dados de gasometria revelam acidose.
- **Tratamento:** O paciente foi submetido a hidratação intensa e administração de insulina, por via muscular, de hora em hora. Após três horas de cuidados a glicemia já havia baixado para 185 mg/dL, mas a cetonúria ainda se mantinha em + / +++.

# Diabetes

- **CASO 2**

- Identificação: J.L.P., 35 anos, feminina, branca, executiva do ramo de cosméticos.
- Queixa e Duração: Sensação de fraqueza há doze horas. Dor de cabeça intermitente, há oito horas. Hálito amargo há um dia.
- História Progressiva da Moléstia Atual: A paciente deu entrada no centro endocrinológico de emagrecimento em um spa há três dias. Está submetida a uma dieta de 300 kcalorias/dia. Relata que no primeiro dia nada sentiu, porém, a partir do segundo dia, notou gosto ruim na boca e o apetite diminuiu. Hoje, no terceiro dia de estadia, o gosto ruim na boca é muito intenso e acompanhado de um hálito próximo ao cheiro de acetona; a paciente passou a sentir também fortes dores de cabeça, aliadas à fraqueza. Procurou o ambulatório médico para esclarecimentos.

# Diabetes

## **Exame Físico:**

Bom estado geral, hálito cetônico, ritmos cardíaco e respiratório normal, pressão arterial = 100 x 60 torr.

## **Exames Laboratoriais:**

Glicemia = 65 mg/dL (Referência = 70 a 100 mg/dL)

Cetonúria = +++ / ++++

**Tratamento:** A paciente foi informada que esses sintomas são provenientes da diminuição de ingestão calórica e que a cetonúria indica que o organismo está respondendo à dieta. Foi-lhe dito que, para resolver seus sintomas, bastaria uma refeição calórica que, porém, não é lhe indicada já que está sob regime de emagrecimento. Indicou-se que aguardasse por mais alguns dias até que os sintomas regredissem.

# Diabetes

1. Qual o sinal clínico comum aos dois casos relatados?
2. Por que o valor da glicemia difere tanto entre os casos 1 e 2?
3. Qual é a relação entre a glicemia e a presença plasmática de acetona?
4. Pela deficiência de insulina, o paciente do Caso 1 fica impossibilitado de usar a glicose sangüínea em células como as do músculo, pois a entrada de glicose nessas células é estimulada pela insulina. Qual a principal fonte de ATP para a contração muscular, nesse caso?
5. Após alguns dias no spa, que tipo de reserva a paciente do caso 2 deve estar utilizando para a obtenção de ATP?
6. Que composto é produzido pela via de degradação dessas reservas corpóreas nos Casos 1 e 2?
7. A partir de que compostos a paciente do caso 2 está mantendo sua glicemia em 65 mg/dL? Que via metabólica é utilizada para a síntese de glicose?
8. Qual dos compostos é responsável pelo sinal comum apresentado pelos pacientes dos casos 1 e 2?

# Diabetes

9. Nos dois casos apresentados, a tendência dos pacientes é de perda, manutenção ou ganho de peso?
10. Explicar como um indivíduo mantém-se vivo em jejum extremamente prolongado (três a quatro semanas, desde que hidratado) como nos casos de greve de fome. Citar a fonte de energia utilizada pelo cérebro, hemácias, músculo e fígado neste jejum extremo.
11. Descrever as alterações do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas provocadas por jejum prolongado e por diabetes.
12. Descrever a regulação da glicólise e da gliconeogênese em função da concentração de frutose 2,6 bisfosfato.
13. Citar as enzimas da glicólise e gliconeogênese que têm sua concentração alterada por ação hormonal, indicando o hormônio que atua em cada caso.
14. Indicar as condições metabólicas que levam a uma aumento na produção de corpos cetônicos
15. Descrever as ações de glucagon, adrenalina e insulina no metabolismo de triacilgliceróis.