

# INTEGRAÇÃO DO METABOLISMO

Rui Curi

## Metabolismo

Metabolismo energético e gasto calórico

O requerimento metabólico das células

O transporte dos substratos energéticos para o interior das células

A importância da manutenção da glicemia

Órgãos envolvidos na manutenção da glicemia

Estado alimentado

Jejum

Regulação hormonal do metabolismo durante o estado alimentado

O sistema de retroalimentação para o controle da glicemia pela insulina

Regulação hormonal durante o jejum

Regulação da gliconeogênese hepática

Regulação da gliconeogênese renal

Metabolização renal da glutamina e controle do equilíbrio ácido-base

Glutamina e alanina: aminoácidos produzidos e liberados pelo músculo esquelético

Importância da glicose-6-fosfatase para a produção de glicose no organismo

A glicoquinase como sensor da concentração plasmática de glicose

Interações entre tecidos e o controle hormonal

Alterações do metabolismo durante o exercício físico

das como **catabólicas** ou **anabólicas**. Reações catabólicas envolvem a quebra de moléculas grandes e mais complexas em pequenas e simples e resultam usualmente na liberação de energia. O metabolismo oxidativo de glicose, gerando dióxido de carbono e água, é um exemplo. Reações anabólicas envolvem a síntese de moléculas complexas a partir de outras simples tais como síntese de glicogênio a partir de glicose. As reações anabólicas requerem gasto de energia para ocorrerem.

A transformação seqüencial de uma molécula em outra constitui uma **via metabólica**. A velocidade com que uma molécula (substrato) é convertida naquela que está no final da via (produto) é o **fluxo de substratos**. Vários fatores determinam o fluxo por uma via metabólica como a concentração dos substratos e produtos e a atividade das enzimas que convertem um metabólito em outro. Muitas dessas enzimas apresentam atividade e expressão moduladas por hormônios, o que influencia o fluxo com que os metabólitos são convertidos um no outro por uma determinada via metabólica. A insulina é um hormônio anabólico e anticatabólico, pois estimula as enzimas das vias de síntese de proteínas, gorduras e carboidratos e inibe aquelas das vias de degradação desses metabólitos. Contudo, um determinado hormônio pode ser catabólico para um metabólito e anabólico para outro. Como exemplo deste último caso temos o hormônio do crescimento (GH) que aumenta a degradação de gordura (lipólise = lise de gorduras) e estimula a síntese de proteínas.

## METABOLISMO

O conjunto dos processos químicos que ocorrem no organismo é coletivamente chamado de **metabolismo**. As células apresentam metabolismo específico para a função que exercem. Assim, as células adiposas apresentam lipogênese intensa e acumulam triacilgliceróis; as hemácias, por sua vez, apresentam glicólise intensa, com produção de lactato, pois não apresentam mitocôndria e, portanto, não podem oxidar glicose a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  no ciclo de Krebs. As reações químicas que ocorrem nas células são classifica-

## METABOLISMO ENERGÉTICO E GASTO CALÓRICO

Para a manutenção das funções básicas do organismo, uma variedade de reações químicas é recrutada no interior das células. O ser humano consome diariamente cerca de 360 litros de oxigênio (200 a 250 mL por minuto), que são necessários na oxidação de várias centenas de gramas de carboidratos, proteínas e gorduras, gerando cerca de 3 milhões de calorias. Glicose, aminoácidos e ácidos graxos estão armazenados no organismo na forma de moléculas complexas como glicogênio, proteínas e triacilgliceróis.

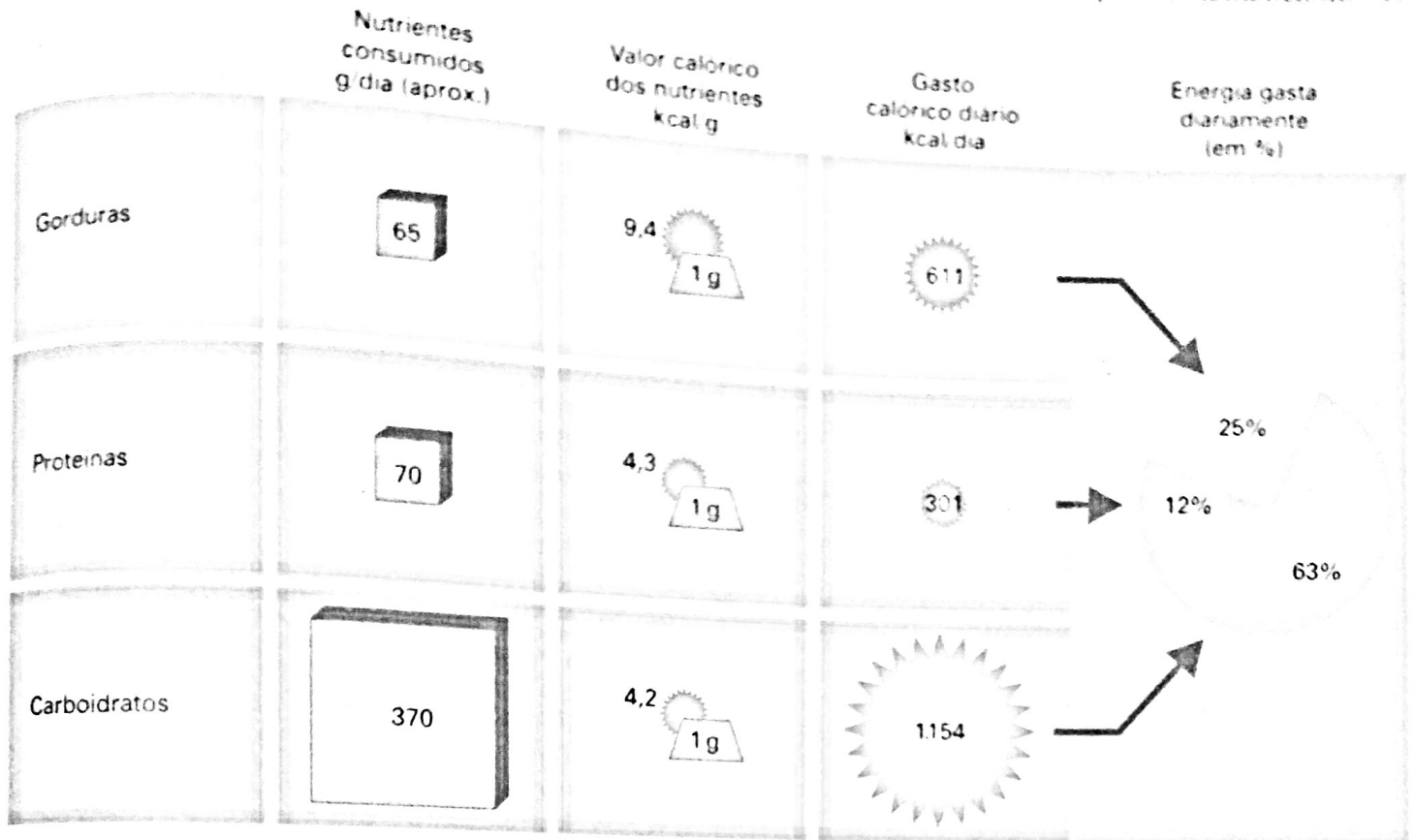


Fig. 54.1 Conteúdo energético dos nutrientes e gasto de energia por um homem de 70 kg de peso que executa trabalhos leves.

respectivamente. A combustão desses metabólitos gera energia que é expressa em joules ou quilocalorias (1 kcal = 4.184 joules). O gasto calórico de um indivíduo adulto em repouso é de 1,0 a 1,2 kcal por min, cerca de 1.440 kcal por dia. Este valor pode aumentar em 2 a 5 vezes na execução de trabalhos domésticos e em até 10 vezes durante um exercício, por exemplo. O valor médio do gasto energético diário de um indivíduo em atividade cotidiana é de 2.300 kcal. Desse consumo total diário, o metabolismo basal é responsável por 60 a 70%. A termogênese induzida pela dieta (que corresponde ao valor gasto na digestão dos alimentos ingeridos e nas vias anabólicas de síntese dos metabólitos) responde por 5 a 15% da energia gasta e a atividade física espontânea por 20 a 30%. Um homem com peso corpóreo de 70 kg tem cerca de 9 kg de gordura, 10 kg de proteínas, 350 g de glicogênio muscular, 90 g de glicogênio no fígado e 20 g de glicose no espaço extracelular. Essa quantidade de metabólitos acumulada está assim distribuída em termos calóricos: carboidratos 1%, proteínas 23% e gorduras 76%. As massas dos nutrientes consumidos, valor calórico dos nutrientes, gasto calórico diário e porcentagem de contribuição de cada nutriente para o gasto calórico diário estão na Figura 54.1. O consumo diário de nutrientes por um homem adulto é normalmente de 65 g de gordura, 70 g de proteínas e 370 g de carboidratos. A quantidade de calorias produzidas por grama dos nutrientes é de 9,4 para as gorduras, 4,3 para as proteínas e 4,2 para os carboidratos. Portanto, temos que as gorduras respondem por 25% do gasto calórico diário, enquanto as proteínas respondem por 12% e os carboidratos por 63%. Deve-se mencionar que cada grama de proteína oxidada gera 0,16 g de nitrogênio que é eliminado na urina.

### O REQUERIMENTO METABÓLICO DAS CÉLULAS

Reações anabólicas e catabólicas ocorrem concomitantemente nas células. A síntese de macromoléculas como fosfolípidios e proteínas garante a integridade das células e, portanto, a sua funcionalidade. Os componentes estruturais são constantemente degradados e ressintetizados. Parte da energia gerada pela degradação de substratos (catabolismo) é utilizada para a produção de ATP, uma molécula de alta energia, necessária para as diferentes funções das células, tais como contração, funcionamento de bombas iônicas e processos secretórios de hormônios e citocinas. Os substratos energéticos que levam à produção de ATP nas células são: **glicose, aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos** (Figura 54.2). Glicose, aminoácidos e ácidos graxos são fornecidos pela dieta e são também produzidos no organismo a partir da degradação de moléculas complexas, glicogênio (glicogenólise), proteínas (proteólise) e triacilgliceróis (lipólise), respectivamente. Os corpos cetônicos não são fornecidos pela dieta; são produzidos no fígado quando ocorre oxidação de grandes quantidades de ácidos graxos neste órgão como no jejum prolongado e diabetes não controlado. O principal sítio de produção de energia é a cadeia de fosforilação oxidativa localizada na membrana interna das mitocôndrias. Os elétrons provenientes de NADH e FADH<sub>2</sub> (que são gerados no ciclo de Krebs e na via de beta-oxidação dos ácidos graxos) reduzem o oxigênio a água, gerando energia que é parcialmente utilizada na conversão de ADP em ATP. O restante da energia gerada nessa cadeia de reações produz calor que é primordial na manutenção da tempe-

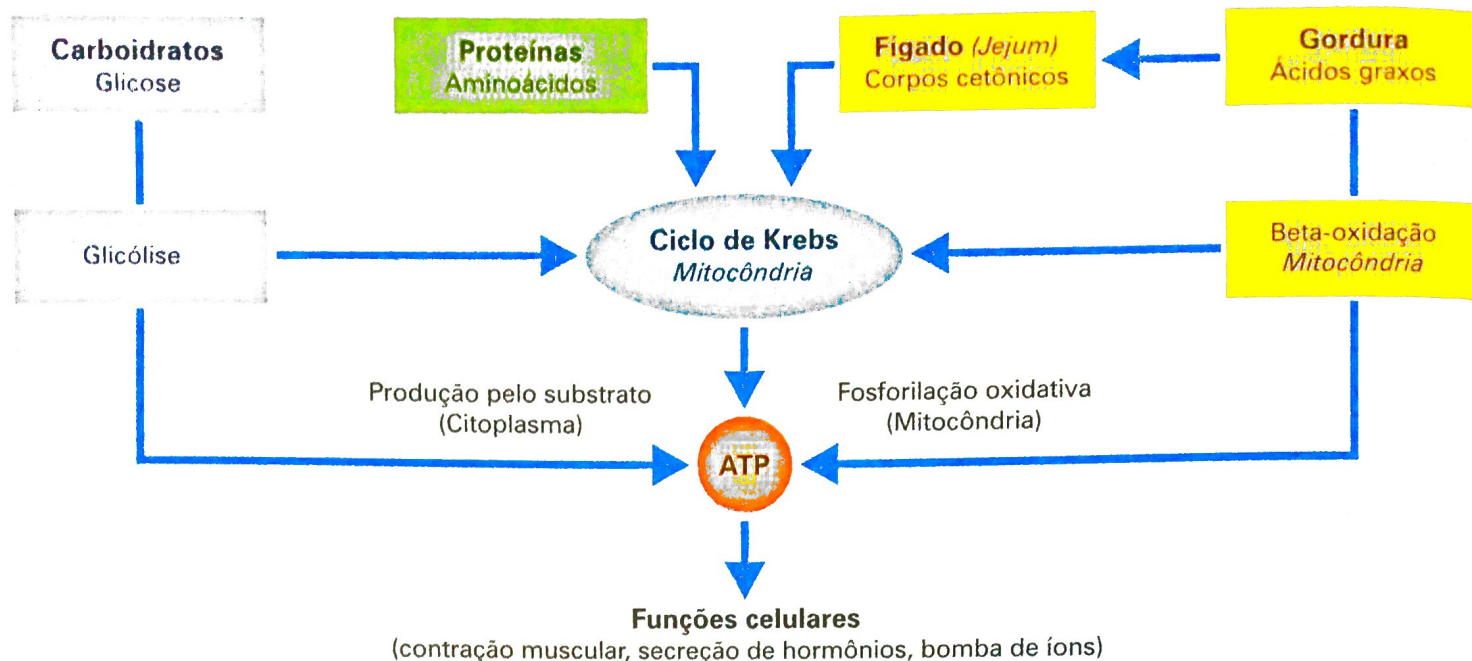


Fig. 54.2 Substratos energéticos e sítios de produção de ATP na célula.

ratura corpórea. A produção de ATP também ocorre na via glicolítica (degradação parcial da glicose). A atividade glicolítica refere-se à conversão de glicose em lactato e, quando ocorre na ausência de oxigênio, é denominada **glicólise anaeróbia**, e, na presença desse, é chamada de

**glicólise aeróbia**. Nessa via, a conversão de uma molécula de glicose em duas de lactato gera duas moléculas de ATP. A produção de ATP na via glicolítica é de extrema importância em situações nas quais a oferta de oxigênio é baixa. Assim, a produção de ATP nas células ocorre por

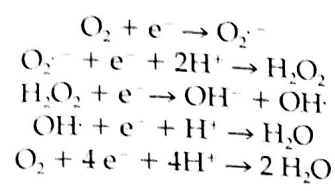
### Integração do metabolismo com os ácidos graxos

Os ácidos graxos de cadeia curta são formados na fermentação de fibras hidrossolúveis pelas bactérias intestinais. Essas fibras são encontradas principalmente nos vegetais ingeridos. Os principais ácidos graxos de cadeia curta encontrados no organismo são acetato, propionato e butirato. Esses ácidos são também chamados de voláteis. O acetato (na forma de ácido acético) é encontrado no vinagre. Por outro lado, o ácido butírico (butirato) é encontrado na manteiga rançosa. Os ácidos graxos de cadeia média são fornecidos pela gordura de origem vegetal da dieta como, por exemplo, a gordura de coco que apresenta proporção elevada dos ácidos láurico (12 átomos de carbono) e mirístico (14 átomos de carbono). Os ácidos graxos de cadeia longa são provenientes dos óleos e gorduras de origem animal e vegetal. Os ácidos graxos saturados são aqueles que não apresentam ligações duplas entre átomos de carbono tais como o palmítico (16 átomos de carbono) e esteárico (18 átomos de carbono). Podem ser encontrados em gorduras animais (de porco, por exemplo) ou vegetais (manteiga de cacau). Os ácidos graxos insaturados dividem-se em monoinsaturados (uma dupla ligação) e poliinsaturados (duas ou mais duplas ligações). Os ácidos graxos monoinsaturados são também denominados ômega-9, pois a dupla ligação está no carbono 9, contando a partir do último. Como exemplo temos o ácido oléico que é abundante no óleo de oliva e na castanha de caju. Os ácidos graxos

poliinsaturados podem ser classificados como ômega-6 e ômega-3. Esta classificação refere-se à posição da última dupla ligação na cadeia carbônica. Lembrar que a cadeia do ácido graxo começa no carbono da carboxila. Assim, quando a última ligação dupla está no terceiro carbono antes do último, o ácido graxo é da família ômega-3. Quando a última ligação dupla está no sexto carbono antes do último, o ácido graxo é da família ômega-6. Os ácidos graxos ômega-6 são encontrados em proporção elevada nos óleos vegetais como os de soja, milho e girassol. Como exemplo desse tipo de ácido graxo podemos citar o ácido linoléico. Por sua vez, os ácidos graxos ômega-3 estão presentes em grande quantidade em peixes de regiões frias como nos mares nórdicos que banham os países escandinavos. Os ácidos graxos ômega-3 mais comuns e que apresentam efeitos benéficos no sistema cardiovascular, dislipidemias e na resposta inflamatória são o eicosapentaenóico (EPA) e o docosa-hexaenóico (DHA). Contudo, há uma variedade de ácidos graxos que pertencem à mesma família. Em óleos de peixes de água doce e mesmo em óleos de origem vegetal também são encontrados ácidos graxos ômega-3; neste caso, o mais freqüente é o ácido alfa-linolênico. Portanto, não é incomum encontrar alimentos anunciados como sendo ricos em ácidos graxos ômega-3 e que apresentam alto teor de ácido linoléico no lugar de EPA e DHA, que custam muito caro, pois são provenientes de regiões muito frias e não podem ser obtidos em abundância.

**Reação 51.2 Espécies reativas de oxigênio (EROs)**

Como mencionado anteriormente, a produção de ATP na cadeia de fosforilação oxidativa envolve a transferência de elétrons e de hidrogênio para o oxigênio. Várias espécies derivadas de oxigênio podem ser formadas durante esse processo: peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e radicais livres como o ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) e o radical hidroxila (OH<sup>·</sup>).



Embora 95 a 98% do oxigênio sejam reduzidos a água, uma pequena proporção de 2 a 5% gera espécies reativas de oxigênio. Estas espécies podem reagir e danificar a estrutura de proteínas, fosfolípides de membrana e ácidos nucleicos.

Essas alterações moleculares estão envolvidas no processo de envelhecimento e na resposta inflamatória dos tecidos. Em fagócitos (neutrófilos e macrófagos), as EROs participam da morte de microrganismos fagocitados. As EROs são também formadas pela ação de radiação ionizante sobre o oxigênio e por reações deste com metais pesados tais como ferro.

As células apresentam sistemas de defesa contra as EROs e estes protegem-nas de possíveis danos em lípidios de membrana, proteínas e no DNA. Esses sistemas são representados pelas enzimas antioxidantes e compostos com atividade antioxidante. As enzimas antioxidantes são catalase, superóxido dismutase (sendo de dois tipos: dependentes de Mn ou de Cu/Zn) e glutathiona peroxidase. Entre os compostos químicos com capacidade antioxidante estão vitamina E, vitamina C, beta-caroteno, glutathiona e o hormônio melatonina.

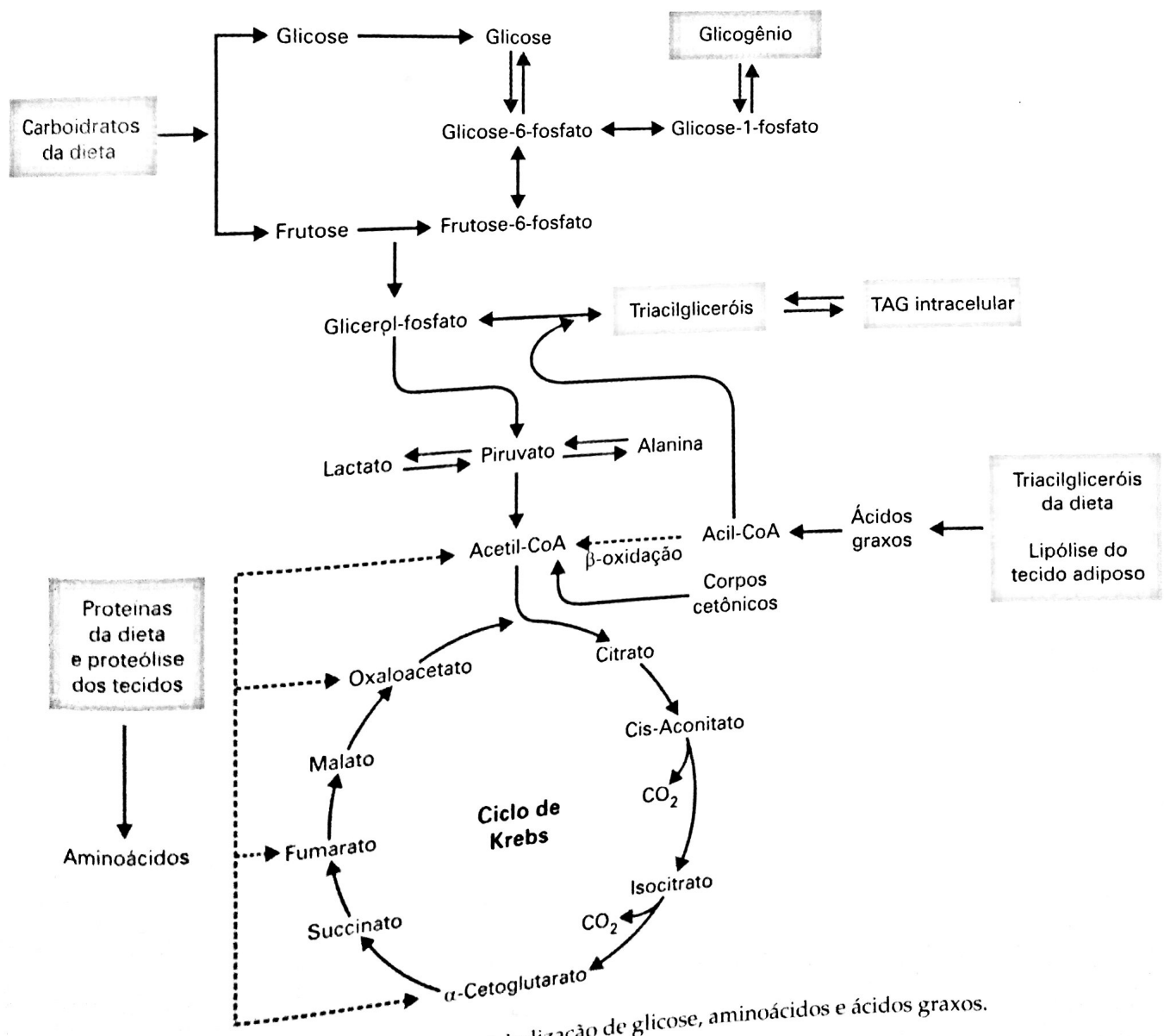


Fig. 54.3 Via comum para metabolização de glicose, aminoácidos e ácidos graxos.

uma via que depende do consumo de oxigênio e de outra que existe mesmo na ausência deste. A produção de ATP pela cadeia de fosforilação oxidativa é muitas vezes mais eficiente do que aquela pela via glicolítica. Por exemplo, 1 mol de glicose leva à produção de 36 mols de ATP na cadeia de fosforilação oxidativa e de apenas 2 mols na via glicolítica. Contudo, embora a produção de energia pela via glicolítica seja relativamente pequena, esta é de extrema importância, pois garante o fornecimento de ATP para as células mesmo em situações em que não há oferta adequada de oxigênio como na atividade física de alta intensidade e durante a obstrução momentânea de uma artéria. Assim, as células requerem aporte adequado e contínuo de nutrientes para que desempenhem suas funções em plenitude. Alterações na oferta desses nutrientes comprometem a função das células.

O destino da glicose, dos aminoácidos, dos ácidos graxos e dos corpos cetônicos nas vias metabólicas está sumarizado na Figura 54.3. Glicose, galactose e frutose provenientes da absorção intestinal são transformadas nos intermediários iniciais da via glicolítica, glicose-6-fosfato e frutose-6-fosfato. A glicose-6-fosfato pode ser metabolizada na via glicolítica ou convertida em glicogênio, sendo então armazenada. A via glicolítica (ou de Embden-Meyerhoff) converte glicose em glicerol-fosfato e piruvato. O primeiro é importante para a produção de triacilgliceróis na esterificação com ácidos graxos. O piruvato pode ser convertido em lactato, alanina ou acetil-CoA para ser então oxidado no ciclo de Krebs, gerando gás carbônico, água e ATP. As setas duplas são indicativas de que a reação pode ocorrer nos dois sentidos, ou seja, o metabólito produzido pode ser degradado ao mesmo metabólito que lhe deu origem. Assim, o glicogênio é acumulado no fígado e músculo esquelético quando a oferta de glicose é elevada, mas o mesmo é degradado quando há falta deste substrato energético. Os aminoácidos são metabolizados por vias específicas, gerando como produtos intermediários do ciclo de Krebs alfa-cetoglutarato, fumarato, oxaloacetato, piruvato e acetil-CoA. Os ácidos graxos são metabolizados pela via de beta-oxidação, gerando acetil-CoA; o mesmo ocorre com os corpos cetônicos. Os corpos cetônicos são produzidos a partir da condensação de duas moléculas de acetil-CoA. Para que os corpos cetônicos sejam utilizados como substratos energéticos, cada molécula desses é degradada gerando duas moléculas de acetil-CoA. Esta é uma reação oposta àquela que lhes deu origem no fígado. A via de beta-oxidação ocorre por uma seqüência de reações que removem pares de carbono da molécula de ácidos graxos. Por exemplo, a molécula de ácido palmítico, que tem 16 átomos de carbono, gera 8 moléculas de acetil (que contém 2 carbonos) ligadas à molécula de coenzima A – acetil-CoA. O palmitato pode então gerar ATP a partir da oxidação do acetil-CoA no ciclo de Krebs e, também, através da beta-oxidação. Isto faz dos ácidos graxos os substratos energéticos que mais produzem ATP por molécula. O acil-CoA (que é o ácido graxo ligado à coenzima A) pode também ligar-se ao glicerol-fosfato, formando triacilgliceróis, que são a forma de armazenamento de ácidos graxos no organismo. Como mencionado antes, o glicerol-fosfato é produto intermediário da via glicolítica.

## O TRANSPORTE DOS SUBSTRATOS ENERGÉTICOS PARA O INTERIOR DAS CÉLULAS

Os substratos energéticos glicose, aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos apresentam mecanismos diferentes para atravessar a membrana plasmática e entrar nas células. A membrana plasmática, sendo de composição lipídica, permite a passagem de moléculas lipossolúveis livremente. Desta forma, os ácidos graxos e os corpos cetônicos (acetato e beta-hidroxibutirato) atravessam a membrana plasmática de modo muito rápido, sem necessidade de um transportador. Há proteínas que se ligam aos ácidos graxos e participam da sua passagem pela membrana plasmática, provavelmente facilitando este processo. Essas proteínas são chamadas de proteínas ligantes de ácidos graxos (FABP, do inglês *fatty acid binding proteins*). Por outro lado, aminoácidos e glicose que são hidrossolúveis não conseguem atravessar a membrana plasmática sem a participação de um transportador. Este é uma proteína que efetivamente transporta o metabólito do lado extracelular para o intracelular. Os transportadores de aminoácidos transportam grupos destes que apresentam semelhanças estruturais. O transporte de glicose através da membrana é efetuado por um grupo de proteínas denominado GLUT (*glucose transporters*) por processo de difusão facilitada. A distribuição desses transportadores varia de acordo com o tecido. Assim, o GLUT-1 é expresso constitutivamente em todas as células, o GLUT-2 é encontrado nas células hepáticas, tubulares renais e nas ilhotas pancreáticas, o GLUT-3 está presente no sistema nervoso central, o GLUT-4 está nos músculos esquelético e cardíaco e no tecido adiposo branco e o GLUT-5 ocorre no intestino delgado. Esses transportadores apresentam diferenças importantes na cinética de transporte de glicose. Os valores de  $K_m$ , definido como a concentração de glicose que permite atingir metade do transporte máximo desse metabólito, variam conforme o tipo de transportador. Os valores de  $K_m$  são: 1-2 mM para GLUT-1, 12-20 mM para GLUT-2, <1 mM para GLUT-3, 5 mM para GLUT-4 e de 1-2 mM para GLUT-5. Este último, o GLUT-5, transporta preferencialmente frutose em lugar de glicose. Uma vez que a concentração plasmática de glicose é de 5 mM, valores de  $K_m$  próximos ou abaixo deste indicam que o transportador em questão já está na sua capacidade máxima de transportar glicose. Por sua vez, valores muito elevados de  $K_m$  indicam que a capacidade máxima de transporte da proteína está longe de ser alcançada e, portanto, quanto maior a concentração de glicose no plasma, maior será a captação desta pelas células. É o que ocorre com as células do fígado (hepatócitos) e as células beta pancreáticas que secretam insulina; ambas possuem GLUT-2.

## A IMPORTÂNCIA DA MANUTENÇÃO DA GLICEMIA

Para realizar suas funções, as células precisam de um suprimento contínuo de glicose. Alguns tecidos, por sua vez, utilizam somente glicose como substrato energético. Esses tecidos são: sistema nervoso central (SNC), hemácias, tecido renal, retina e tecido epitelial germinativo. O tecido nervoso sozinho utiliza cerca de 120 g de glicose

por dia. Portanto, é essencial que a concentração plasmática de glicose seja mantida constante. A concentração de glicose no plasma (glicemia) varia entre 70 e 140 mg por dl. (ou 100 mL) (4-8 mmols por l), conforme os estados alimentado e de jejum. Se considerarmos que um homem adulto de 70 kg possui cerca de 2,5 litros de plasma e que a glicemia é de 100 mg por 100 mL, este indivíduo tem um total de 2,5 g de glicose livre no organismo (sem considerar o interstício). Este valor é 48 vezes menor do que o total de glicose que o SNC utiliza em 24 horas. Se a glicose que temos na circulação fosse utilizada somente pelo SNC, ignorando que todo o resto do organismo também utiliza este metabolito, 2,5 g seriam suficientes para manter esse órgão funcionando normalmente por um período de apenas 30 minutos. Portanto, para manter a glicemia constante e o aporte adequado de glicose e nutrientes energéticos ao organismo, vários hormônios e neurotransmissores ativam e inibem vias metabólicas em vários tecidos de modo coordenado e harmônico.

### Órgãos envolvidos na manutenção da glicemia

O fígado (a maior glândula do corpo humano) exerce função central na manutenção da glicemia. Este órgão acumula glicose na forma de glicogênio durante o estado alimentado (quando a oferta de glicose é elevada) e produz glicose durante o período inter-refeição, jejum e atividade física. A produção hepática de glicose ocorre a partir da degradação de glicogênio (glicogenólise) e da conversão de moléculas não-glicídicas (como lactato, alanina, glutamina e glicerol) em glicose. A produção de glicose a partir de metabólitos não-glicídicos (que não são açúcares) é denominada **gliconeogênese**, ou síntese de glicose nova. O rim também apresenta uma função importante na produção de glicose quando há redução do pH. Neste órgão, a glicose é produzida a partir de um aminoácido, a glutamina, pela **gliconeogênese renal**.

A quantidade de glicose utilizada por tecidos como o músculo esquelético também exerce papel importante na manutenção da glicemia. Os músculos esqueléticos representam cerca de 40% da massa total do organismo. Portanto, a redução no consumo de glicose por este tecido é um fator importante para elevar a glicemia. Por sua vez, a utilização aumentada pelo músculo esquelético provoca redução drástica na concentração plasmática de glicose.

A liberação de ácidos graxos do tecido adiposo pela ativação da lipólise apresenta papel importante no controle da utilização de glicose. O aumento na oferta de um metabólito energético alternativo como os ácidos graxos reduz a necessidade de consumo de glicose.

### ESTADO ALIMENTADO

O destino dos nutrientes absorvidos no intestino delgado está esquematizado na Figura 54.4. A partir da digestão e absorção intestinal, a glicose é transportada diretamente ao fígado através da veia porta. O fígado acumula glicose na forma de glicogênio e degrada parte desta através da glicólise e do ciclo de Krebs. A glicose é importante como substrato energético para outros tecidos, em especial para o sistema nervoso central. Os aminoácidos provindos do

trato gastrointestinal são utilizados para a ressíntese de proteínas no organismo inteiro e no fígado são principalmente oxidados a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O ou são convertidos em glicose através da gliconeogênese. Os ácidos graxos de cadeia curta (até 4 átomos de carbono) e média (de 6 a 14 átomos de carbono) são transferidos do intestino para a corrente sanguínea, sendo rapidamente oxidados no fígado. Os ácidos graxos de cadeia longa são absorvidos no intestino na forma de **quilomícrons**. Os quilomícrons são lipoproteínas que apresentam uma porção lipídica e outra protéica (as apolipoproteínas). Os **triacilgliceróis** representam 90% do conteúdo dessa lipoproteína. Os quilomícrons são transferidos do intestino para a linfa e desta para o sangue. No tecido adiposo branco, os quilomícrons sofrem a ação da lipase de lipoproteína (LPL) que está no endotélio com o centro ativo (porção da molécula que degrada o substrato) voltado para a luz do vaso sanguíneo. Esta enzima degrada os triacilgliceróis dos quilomícrons e os ácidos graxos então liberados são transferidos para os adipócitos. Nestas células, os ácidos graxos são novamente esterificados em triacilgliceróis que ficam então armazenados para serem liberados em situações como jejum e exercício físico aeróbio. Os quilomícrons que perdem parte dos triacilgliceróis por ação da LPL permanecem na corrente sanguínea e são denominados quilomícrons remanescentes. Estes dão origem, no próprio sangue e no fígado, a outras lipoproteínas. Como resultado da interconversão são produzidas as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, do inglês *very low density lipoproteins*), de densidade baixa (LDL, do inglês *low density lipoproteins*) e de densidade alta (HDL, do inglês *high density lipoproteins*). A densidade das lipoproteínas é tanto menor quanto maior a proporção de lipídios em relação à de proteínas. A lipoproteína menos densa é o quilomícron, seguida de VLDL (que também apresenta conteúdo elevado de triacilgliceróis), LDL e HDL. Esta última lipoproteína apresenta o maior

### Quadro 54.3 Armazenamento de gordura

O armazenamento de gordura no organismo é uma forma muito eficiente de acumular energia. A gordura não é solúvel em água e, portanto, o volume que esta ocupa é muito menor do que, por exemplo, o glicogênio. Este, para ser acumulado no fígado e músculo esquelético, deve estar solubilizado em água. Considerando um indivíduo de 70 kg com 20% do seu peso em gordura, isto representa uma massa de 14 kg e, portanto, um total de energia de 131.600 kcal (lembrar que 1 g de gordura produz 9,4 kcal). Para se obter quantidade igual de calorías seriam necessários 31,33 kg de glicogênio (esse valor representa quase 50% do peso do indivíduo). Como descrito antes, o glicogênio deve estar totalmente solubilizado em água para ser armazenado no organismo. Assim, como o glicogênio é muito pouco solúvel em água, precisa de um volume muito grande desta para sua completa solubilização e, portanto, representa proporção importante do peso dos órgãos onde está armazenado. Desta maneira, caso o glicogênio fosse a forma de acúmulo da quantidade de energia encontrada no tecido adiposo, teríamos cerca de o dobro do volume que temos.

### Quadro 54.4 Síntese de triacilgliceróis

Os ésteres são formados pela ligação entre um ácido (porção carboxílica, COOH) e um álcool (radical hidroxila, OH). Os ácidos graxos, como o nome diz, são ácidos, e o glicerol é um álcool. Assim, a esterificação de ácidos graxos em triacilgliceróis consiste na ligação do grupamento carboxila do ácido com a hidroxila do glicerol, formando uma ligação éster. O triacilglicerol é, portanto, um éster com 3 ácidos graxos ligados às 3 hidroxilas da molécula de glicerol. Durante a lipólise, o triacilglicerol é hidrolisado (quando a reação ocorre por inserção de uma molécula de água), liberando glicerol e ácidos graxos. Os ácidos graxos podem ser oxidados, liberados ou reesterificados, formando novamente triacilgliceróis.

Os ácidos graxos não se ligam especificamente ao glicerol; a esterificação ocorre com o glicerol-fosfato. Este é um glicerol que tem uma de suas hidroxilas ligada ao ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ). É com o glicerol-fosfato que a reação de esterificação ocorre, o glicerol deve estar fosforilado. No tecido adiposo, não há atividade da enzima que converte glicerol em glicerol-fosfato. Esta enzima chama-se gliceroquinase e ocorre somente no fígado e nas células beta pancreáticas. Por esta razão, a

formação de glicerol-fosfato, que ocorre na via glicolítica ou de Embden-Meyerhoff, é fundamental para que os ácidos graxos sejam esterificados, formando os triacilgliceróis. A glicose é convertida em glicose-6-fosfato e depois em frutose-6-fosfato e frutose difosfato, formando, em seguida, glicerol-fosfato. Assim, quando a oferta de glicose está aumentada, como no estado alimentado, os ácidos graxos são esterificados em triacilgliceróis e, portanto, não há liberação deste do tecido adiposo. O glicerol liberado do triacilglicerol durante a lipólise, como não tem fosfato na molécula, sai do adipócito e vai ao sangue, sendo convertido em glicose no fígado pela gliconeogênese. O glicerol na forma fosforilada não consegue atravessar a membrana plasmática e, portanto, não sai da célula. Este mesmo raciocínio vale para outras moléculas como a glicose-6-fosfato, que não sai das células, sendo então metabolizada pela via glicolítica ou incorporada em glicogênio.

O tecido adiposo pode também produzir glicerol-fosfato a partir de metabólitos não-glicídicos como o piruvato através da gliceroneogênese. Esta é uma alternativa para produzir glicerol no adipócito e sua atividade é regulada pelos macronutrientes da dieta (Cipriano-Brito *et al.*, 2006).

conteúdo de proteínas em relação às demais. O diâmetro das lipoproteínas segue a mesma seqüência decrescente do conteúdo de lipídios, pois esta última é a porção mais volumosa. Quilomícrons e VLDL apresentam vida média de poucos minutos (5 a 30 minutos, respectivamente) na corrente sanguínea, pois perdem os triacilgliceróis rapidamente, como mencionado. Por sua vez, LDL e HDL permanecem na corrente sanguínea por vários dias. A LDL é rica em colesterol (cerca de 50% da partícula) enquanto a HDL, como mencionado, é rica em proteínas. O excesso de colesterol predispõe o indivíduo ao aparecimento de placas de ateroma. Esta é a razão pela qual a LDL é erroneamente chamada de "colesterol ruim" enquanto a HDL é denominada "colesterol bom". Na verdade, não existe colesterol bom ou ruim, há uma lipoproteína rica em colesterol e outra pobre. As placas de ateroma (arteriosclerose, quando ocorre em uma artéria) são ricas em colesterol e se formam nas paredes dos vasos sanguíneos, podendo obstruí-los total ou parcialmente. A obstrução das artérias coronárias por placas de ateroma pode produzir infarto do miocárdio. A obstrução de artérias que irrigam o SNC pode causar infarto cerebral (ou acidente vascular cerebral isquêmico). Portanto, o menor risco de doenças vasculares correlaciona-se com o aumento da relação HDL/LDL. A prática regular de atividade física aumenta esta relação. O mesmo parece ocorrer pela ingestão diária de uma taça de vinho tinto. Contudo, a bebida alcoólica ingerida em excesso causa aumento na produção de triacilgliceróis no fígado.

#### Jejum

No estado de jejum, o indivíduo depende de substratos endógenos para manter constante a concentração de glicose no sangue e garantir o aporte de substratos energé-

ticos a todos os tecidos (Figura 54.5). A degradação de glicogênio e a síntese *de novo* de glicose pela gliconeogênese fornecem glicose para os tecidos que dependem exclusivamente deste metabólito como substrato energético: sistema nervoso central (SNC), hemácias, tecido renal, retina e tecido epitelial germinativo. A liberação de ácidos graxos livres (AGL) a partir dos triacilgliceróis do tecido adiposo branco pela lipólise garante o fornecimento deste substrato energético para outros tecidos como o músculo esquelético e o coração. O aumento na degradação de proteínas com a conseqüente liberação de aminoácidos constitui outra fonte de substrato energético ao organismo. O corpo humano adulto médio apresenta cerca de 10 kg de proteína, dos quais aproximadamente 6 kg são passíveis de metabolização. Assim, o indivíduo em jejum está em estado de catabolismo intenso, pois as reservas de carboidratos, gorduras e proteínas estão sendo mobilizadas.

No início do jejum, o fígado fornece glicose ao organismo por aumento da glicogenólise. Entretanto, após 12 a 15 horas de jejum, as reservas de glicogênio do fígado são quase depletadas. A partir desse período, a principal via de produção de glicose no fígado é a gliconeogênese. Esta via, como mencionado anteriormente, transforma metabólitos não-glicídicos em glicose. Para isso, 75 a 100 g de proteína muscular são degradados diariamente durante os primeiros dias de jejum. Como conseqüência, ocorre aumento crescente na excreção de nitrogênio na urina. A lipólise dos triacilgliceróis do tecido adiposo fornece cerca de 15 a 20 g de glicerol por dia para a produção de glicose pela via neoglicogênica. Como conseqüência da maior oferta de ácidos graxos, há redução na oxidação de glicose no fígado e músculo esquelético. A interação entre ácidos graxos e glicose é denominada **ciclo ácido graxo-glicose** ou **ciclo de Randle**. Esta denominação deve-se

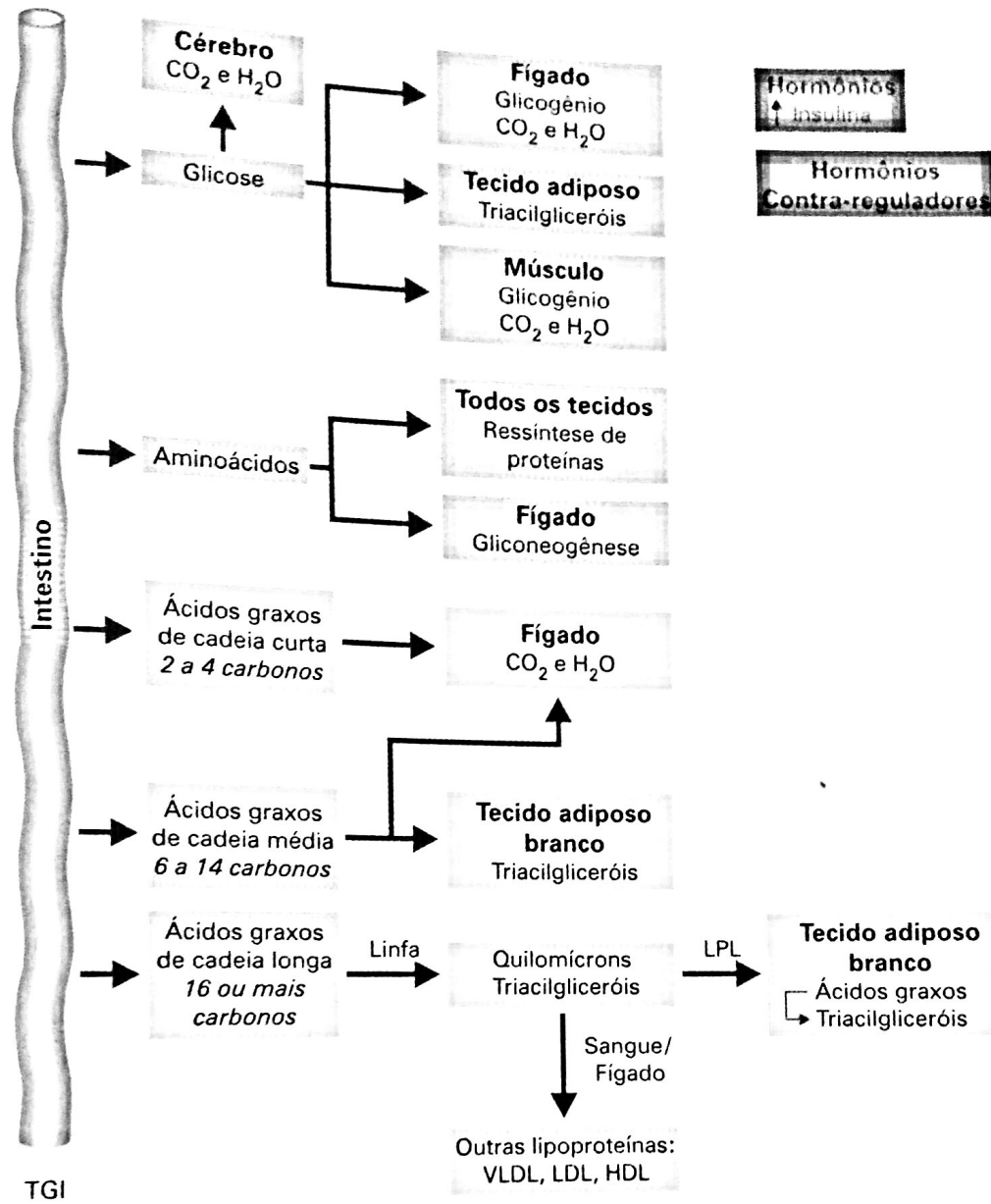


Fig. 54.4 Destino metabólico da glicose, aminoácidos e ácidos graxos no organismo em estado alimentado. LPL: lipase de lipoproteína; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa; LDL: lipoproteína de densidade baixa; HDL: lipoproteína de densidade elevada.

ao fato de o grupo de Philip Randle ter sido o primeiro a descrever este ciclo em experimentos com coração perfundido de rato, em 1963, na Universidade de Cambridge, Inglaterra. Devido a sua grande contribuição na área de metabolismo, Philip Randle recebeu o título de Sir da rainha da Inglaterra. A glicose, por sua vez, causa redução na degradação de triacilgliceróis em ácidos e glicérol no tecido adiposo. Este efeito da glicose ocorre pelo aumento na secreção de insulina, que tem ação antilipolítica (Figura 54.5).

Outras fontes de ácidos graxos para o tecido muscular são as lipoproteínas circulantes. A atividade da lipase de lipoproteína no endotélio dos vasos do tecido muscular permite que ácidos graxos sejam captados a partir das lipoproteínas ricas em triacilgliceróis, quilomírons e VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa). A oxidação aumentada de ácidos graxos pelos tecidos é, portanto, um mecanismo importante para manter a glicemia durante o jejum, pois reduz o consumo de glicose pelos tecidos, em especial pelo músculo esquelético. No paciente diabético,

contudo, o ciclo de Randle provoca aumento ainda maior da concentração de glicose no sangue.

Quando a oferta de ácidos graxos está muito aumentada, como ocorre no jejum prolongado, há produção em excesso de acetil-CoA que ultrapassa a capacidade do ciclo de Krebs nos hepatócitos para oxidar este metabólito (Figura 54.6). Como consequência do acúmulo de acetil-CoA, ocorre condensação de duas moléculas desse metabólito gerando corpos cetônicos que são os ácidos acetoacético e  $\beta$ -hidroxibutírico. Esses dois ácidos são mais conhecidos pela sua forma de sal, sendo então denominados acetoacetato e beta-hidroxibutirato. Desses dois metabólitos, o mais abundante no plasma é o  $\beta$ -hidroxibutirato, por ser quimicamente mais estável. O fígado é o único órgão que gera corpos cetônicos ao organismo em grande quantidade. A concentração plasmática desses metabólitos é de 0,01 mM no estado alimentado e no jejum prolongado pode chegar até próximo de 8 mM no homem. Há, portanto, elevação de cerca de 800 vezes na concentração plasmática de corpos cetônicos durante o



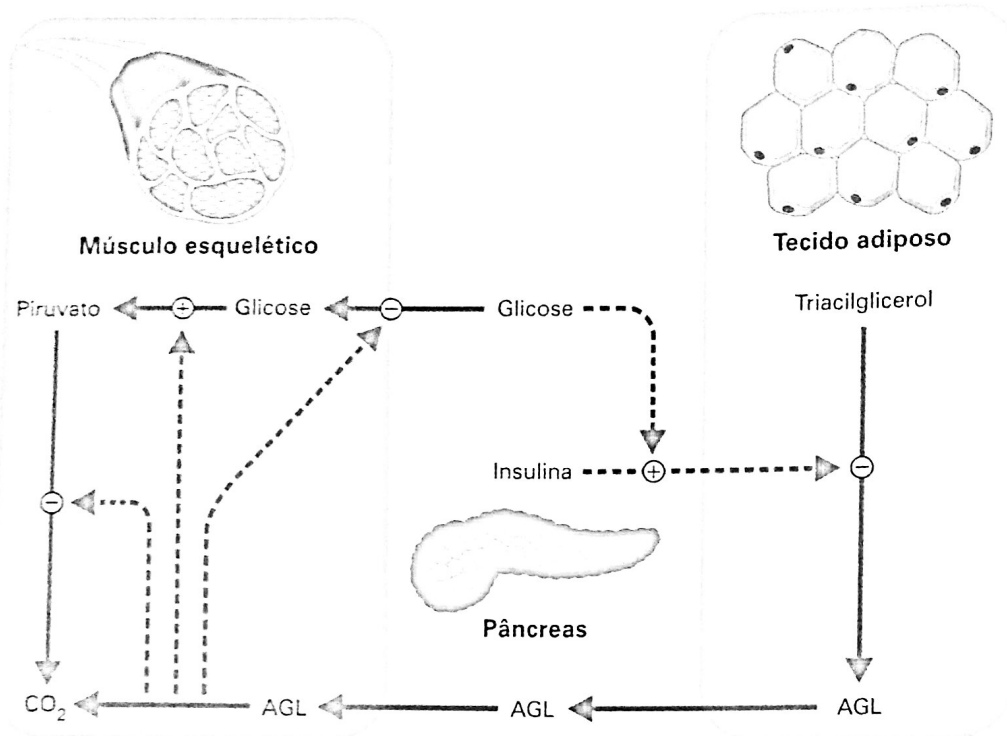


Fig. 54.5 Interação ácido graxo-glicose. AGL: ácidos graxos livres.

jejum prolongado. Este aumento marcante na concentração dos corpos cetônicos no plasma provoca estimulação pelo substrato da atividade da beta-hidroxibutirato desidrogenase, que é uma enzima importante para a utilização dos corpos cetônicos no sistema nervoso central. Este tecido passa, então, a utilizar ativamente corpos cetônicos como substratos energéticos, reduzindo o consumo de glicose. Como conseqüência do menor consumo de glicose pelo SNC, há redução da proteólise muscular, devido à menor necessidade de aminoácidos para a gli-

coneogênese. Esta condição permanece assim, até que os depósitos de gordura do organismo sejam depletados. A lipólise é, então, muito reduzida, e deixa de ocorrer produção significativa de ácidos graxos para atuar como substrato energético ao organismo. A partir daí, aminoácidos e glicose passam a ser os únicos substratos energéticos disponíveis ao organismo. As proteínas são, então, ativamente degradadas para suprir as necessidades energéticas. Esta fase evolui para a morte do indivíduo se o estado de jejum continuar.

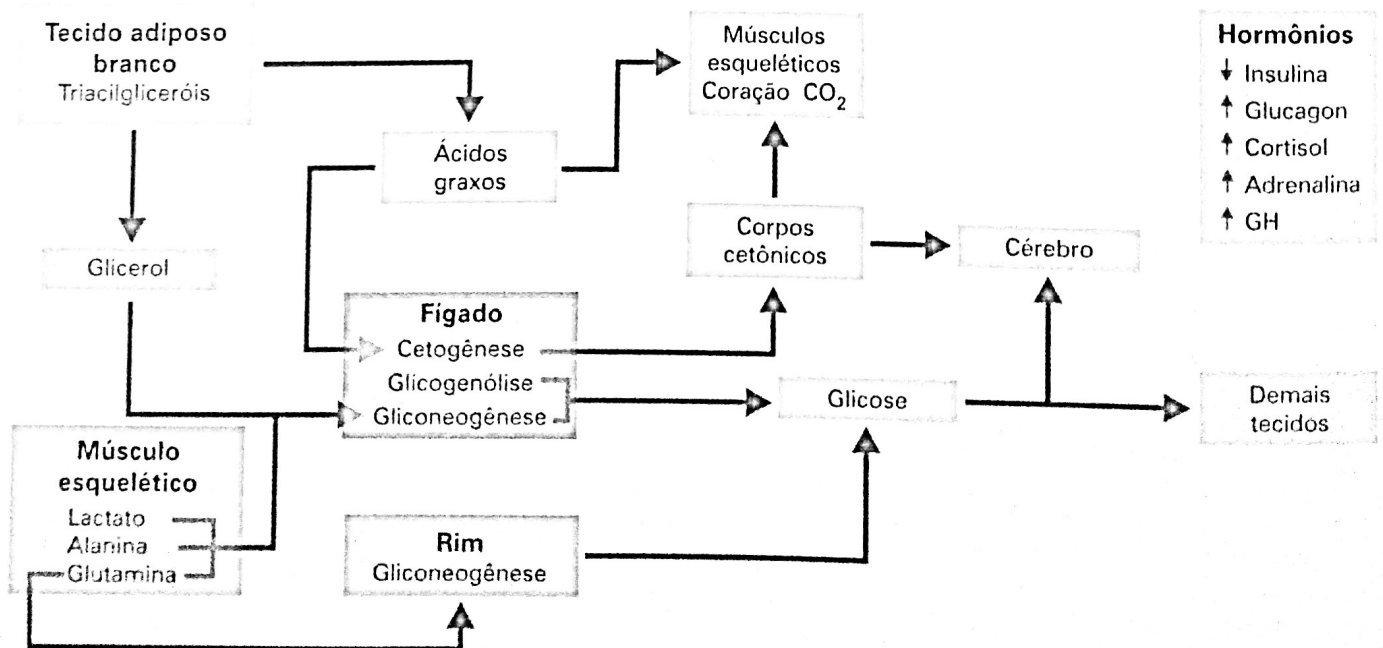


Fig. 54.6 Alterações hormonais e metabólicas que ocorrem durante o jejum. GH: hormônio do crescimento.

### Regulação hormonal do metabolismo durante estado alimentado

Durante o período alimentado, a glicose e os aminoácidos absorvidos no trato gastrointestinal causam elevação da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas (Figura 54.7). O aumento da concentração plasmática de glicose é o estímulo mais importante para a liberação desse hormônio. Dentre os aminoácidos, efeitos positivos no aumento da secreção foram obtidos para arginina, aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina), glutamina e alanina. A insulina estimula as vias anabólicas de síntese de glicogênio (glicogênese) no fígado e músculo esquelético, proteínas no músculo esquelético, e de ácidos graxos (síntese *de novo*) e triacilgliceróis (lipogênese) no tecido adiposo. O acúmulo desses metabólitos é importante nesta fase de oferta aumentada de nutrientes ao organismo. Além de estimular a síntese e acúmulo de metabólitos, a insulina reduz a degradação de glicogênio, proteínas e triacilgliceróis (efeitos anticatabólicos). A insulina inibe a glicogenólise no fígado e músculo esquelético, proteólise no tecido muscular e lipólise no tecido adiposo. Os efeitos da insulina ocorrem sobre a captação de metabólitos pelos tecidos e enzimas importantes dessas vias metabólicas. Com relação ao glicogênio, por exemplo, a insulina estimula a glicogênio sintetase e inibe a fosforilase  $\alpha$ , o que resulta em aumento do seu conteúdo no tecido muscular e fígado. Por sua vez, com relação aos lipídios, a insulina estimula a lipogênese e inibe a lipase sensível a hormônios, portanto, leva a um acúmulo de triacilgliceróis.

A insulina estimula a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, atuando sobre o GLUT-4 (Figura 54.7). Este transportador de glicose está normalmente pre-

sente em vesículas no citoplasma das células musculares e adipócitos. Por ação da insulina, o GLUT-4 é translocado para a membrana celular, aumentando a entrada de glicose na célula. A insulina também aumenta a captação de aminoácidos pelos tecidos. Neste caso, a ação da insulina não envolve translocação de vesículas contendo transportadores para a membrana plasmática. Este hormônio aumenta a produção dos transportadores de aminoácidos nas células.

O exercício físico por si só aumenta a translocação de GLUT-4 para a membrana plasmática. Desta maneira, o consumo de glicose pelo tecido muscular é aumentado pelo exercício, mesmo com redução da concentração de insulina no plasma, como consequência da inibição simpática nas células beta pancreáticas. Este é um aspecto a ser observado pelo paciente diabético que utiliza insulina. Neste caso, a insulinemia não diminui durante o exercício devido à administração de insulina exógena. A concentração elevada de insulina no plasma associada à atividade física provoca redução da glicemia (hipoglicemia). Por esta razão, o paciente diabético que faz uso de insulina deve sempre carregar consigo alimentos (sucos e balas, por exemplo) que forneçam glicose rapidamente ao organismo para corrigir esse quadro de hipoglicemia quando os sintomas aparecem.

### O sistema de retroalimentação para o controle da glicemia pela insulina

O estímulo mais importante para a secreção de insulina é o aumento da concentração plasmática de glicose (Figura 54.8). Este hormônio aumenta a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo. A insulina também estimula a incorporação de glicose em glicogênio no fígado e músculo

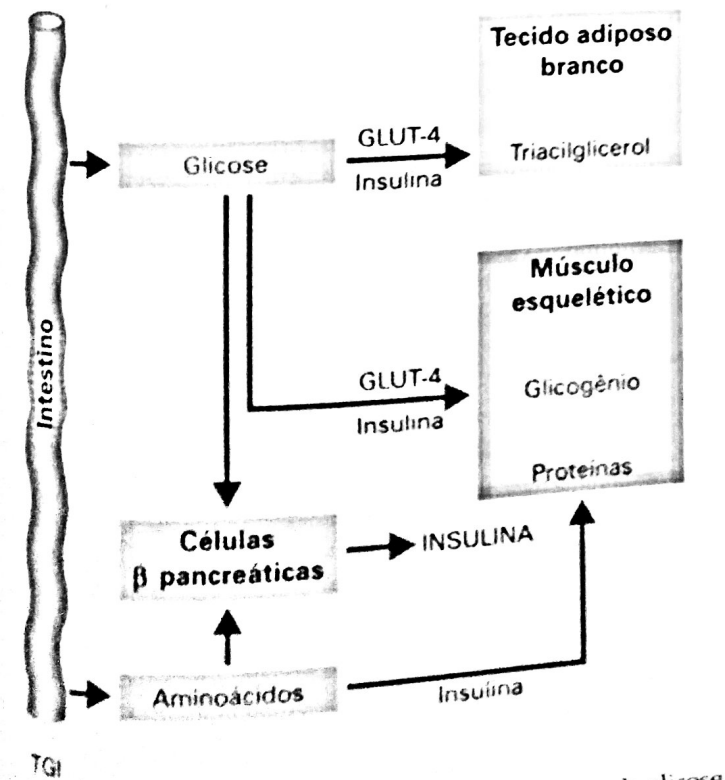


Fig. 54.7 Efeito da secreção de insulina no metabolismo de glicose e aminoácidos. GLUT-4: transportador de glicose 4.

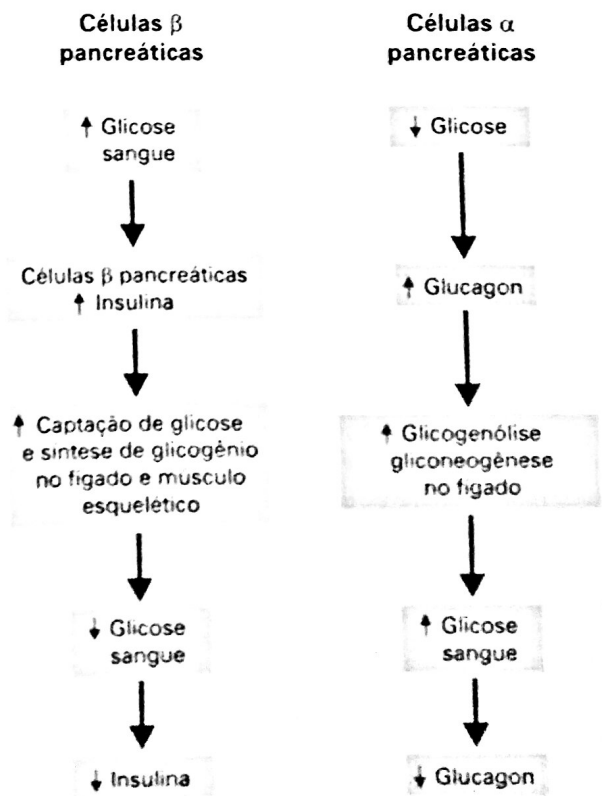


Fig. 54.8 Papel da insulina e glucagon na manutenção da glicemia.

esquelético. Desta maneira, a concentração plasmática de glicose diminui e, em conseqüência, a secreção de insulina também. O contrário ocorre com o glucagon. A secreção de glucagon é aumentada pelas células alfa pancreáticas quando a concentração de glicose no sangue diminui. Este hormônio estimula a degradação de glicogênio (glicogenólise) e a gliconeogênese no fígado, aumentando a produção de glicose, restabelecendo a sua concentração no plasma. Com isto, as concentrações plasmáticas de insulina, glucagon e glicose são mantidas em faixas relativamente estreitas e constantes.

Uma vez que insulina e glucagon apresentam efeitos opostos, a razão insulina/glucagon é considerada como parâmetro mais apropriado para a análise do estado metabólico do que as concentrações absolutas dos hormônios. Assim, no estado alimentado, a razão insulina/glucagon é alta, enquanto no jejum e exercício físico esta razão diminui.

### Regulação hormonal durante o jejum

No período de jejum, ocorre redução da secreção de insulina por ação do sistema nervoso simpático através da noradrenalina atuando sobre receptores alfa-2 adrenérgicos, o que diminui a concentração de AMPc (adenosina monofosfato cíclica) nas células beta pancreáticas (Figura 54.8). A redução do conteúdo de AMPc causa diminuição da liberação de insulina, pois este é um estimulador importante da secreção desse hormônio. Além da diminuição da secreção de insulina, há aumento da secreção de vários hormônios chamados conjuntamente de contra-reguladores porque apresentam efeitos contrários à insulina. Ocorre elevação da secreção de glucagon pelas células alfa das ilhotas pancreáticas. Há aumento da liberação de adrenalina pela medula adrenal, cortisol pelo córtex adrenal e GH pela adeno-hipófise. Glucagon, adrenalina e cortisol são hormônios tipicamente

catabólicos pois, atuando conjuntamente, causam degradação de glicogênio, proteínas e triacilgliceróis. O glucagon estimula a glicogenólise hepática e a lipólise no tecido adiposo branco. O efeito do glucagon na degradação dos triacilgliceróis só é observado quando este é administrado em doses farmacológicas. A adrenalina estimula a glicogenólise hepática e muscular e a lipólise no tecido adiposo branco. O cortisol estimula a proteólise muscular e a lipólise no tecido adiposo branco. A administração simultânea de cortisol, adrenalina e glucagon causa efeito sinérgico no aumento da concentração plasmática de glicose. Portanto, como resultado do efeito concomitante dos hormônios nas vias metabólicas, há exacerbação da resposta glicêmica. O jejum também aumenta a produção de outro hormônio, o GH. Este hormônio, no entanto, não é exclusivamente catabólico. O GH ativa a lipólise no tecido adiposo branco, que é um efeito catabólico, mas estimula a síntese de proteínas no músculo esquelético, que é uma resposta anabólica.

### REGULAÇÃO DA GLICONEOGÊNESE HEPÁTICA

A via de conversão de metabólitos não-glicídicos em glicose é denominada gliconeogênese (síntese de glicose nova), portanto, síntese de uma molécula de glicose que não existia anteriormente no organismo. Os precursores para a síntese de glicose pela gliconeogênese hepática são: glicerol (produto da lipólise no tecido adiposo branco), alanina e glutamina (produtos da proteólise no músculo esquelético) e lactato (produto do metabolismo anaeróbio em células como as hemácias e tecidos como o músculo esquelético branco). A oferta desses precursores regula de modo eficiente a atividade desta via metabólica. O piruvato é metabólito comum de lactato e alanina na via de

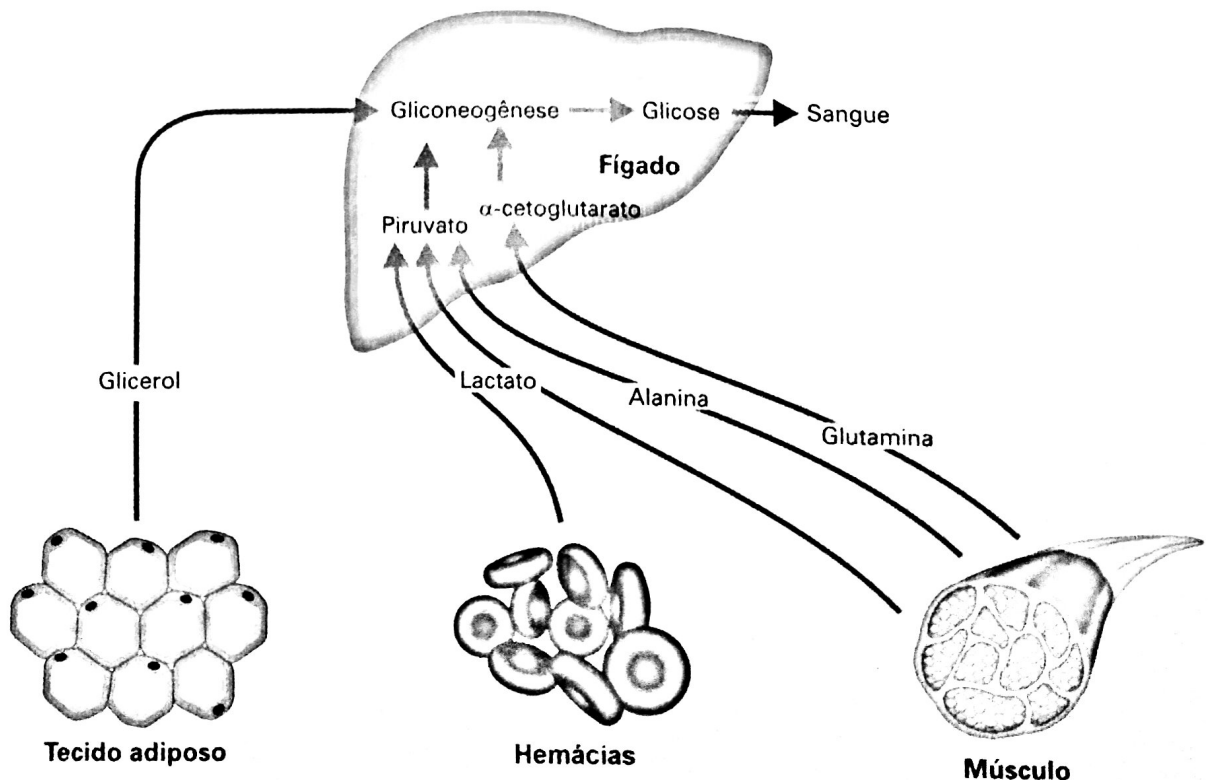


Fig. 54.9 Tecidos envolvidos na gliconeogênese hepática.

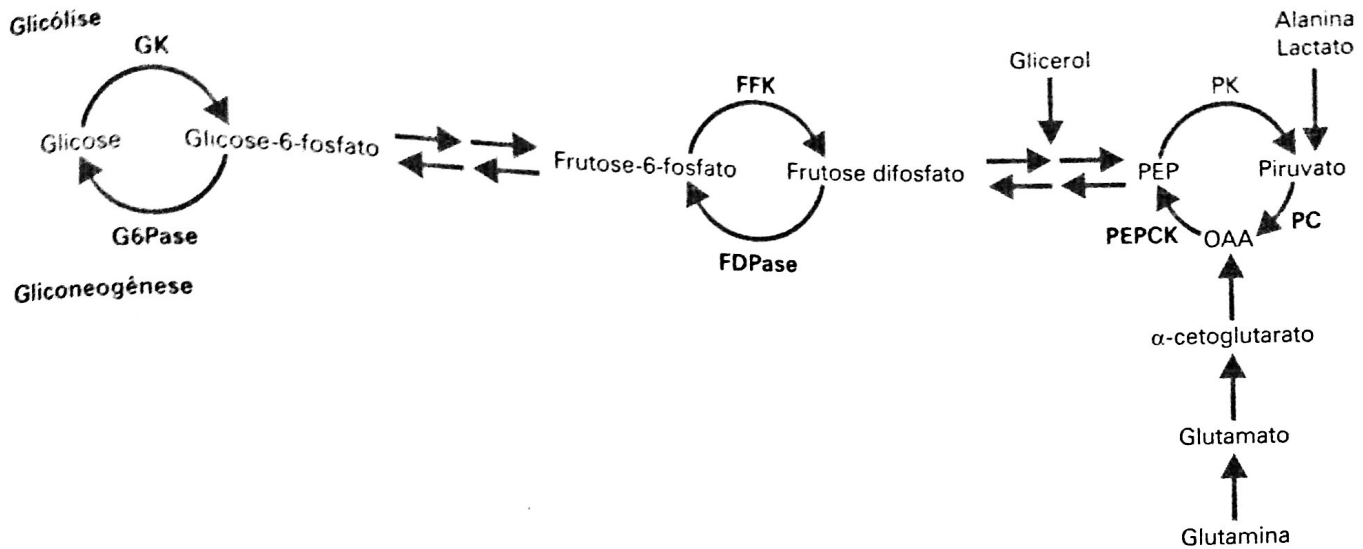


Fig. 54.10 Enzimas que fazem parte das vias glicolíticas e gliconeogênicas. GK: glicocolinase; G6Pase: glicose-6-fosfatase; FFK: fosfofrutoquinase; FDPase: frutose difosfatase; PK: piruvato quinase; PC: piruvato carboxilase; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinase; PEP: fosfoenolpiruvato.

conversão destes em glicose pela gliconeogênese. O lactato proveniente dos sítios periféricos, a partir da metabolização da glicose, é convertido novamente em glicose no fígado. Este ciclo glicose-lactato é denominado **ciclo de Cori** (Figura 54.9).

De modo geral, pode-se dizer que a gliconeogênese é uma via de conversão de metabólitos com fluxo inverso ao que ocorre na via glicolítica (Figura 54.10). Considerando que os metabólitos envolvidos são os mesmos, a direção do fluxo pode ocorrer nos dois sentidos, dependendo da concentração dos intermediários das duas vias e da atividade das enzimas. Durante a produção de glicose pela gliconeogênese, várias reações são catalisadas pela mesma enzima, mas em sentido contrário ao da via glicolítica. Em 3 reações, no entanto, há uma enzima atuando na metabolização da glicose (glicólise) e outra na direção inversa (gliconeogênese), gerando glicose. Essas 3 reações são denominadas etapas reguladoras da gliconeogênese e as respectivas enzimas são consideradas enzimas-chave desta via. Assim, o piruvato proveniente de ambos, lactato e alanina, é convertido em fosfoenolpiruvato (PEP) pela fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). Este é convertido em glicerol-fosfato que, subsequentemente, produz frutose difosfato (FDP). A FDP gera frutose-6-fosfato por ação da frutose difosfatase (FDPase) e esta é convertida em glicose-6-fosfato (G6P). A G6P é convertida em glicose livre pela glicose-6-fosfatase. PEPCK, FDPase e G6Pase são as enzimas-chave da gliconeogênese. De modo correspondente, 3 enzimas atuam em reações inversas, portanto, enzimas-chave da via glicolítica. A glicose é fosforilada a G6P no fígado por ação da glicocolinase (GK). Esta é convertida em frutose-6-fosfato pela isomerase e esta em FDP pela fosfofrutoquinase (FFK). A FDP segue por várias reações, até gerar PEP, que é convertido em piruvato pela piruvato quinase (PK). As enzimas GK, FFK e PK são consideradas enzimas-chave da glicólise no fígado. A atividade das enzimas-chave da gliconeogênese é estimulada por cortisol, glucagon, adrenalina e GH e inibida por insulina.

## REGULAÇÃO DA GLICONEOGÊNESE RENAL

A regulação da gliconeogênese no rim ocorre por mecanismo completamente diferente daquele descrito para o fígado. As enzimas que participam da gliconeogênese renal são ativadas em pH ácido. A redução de pH aumenta a estabilidade do RNAm de enzimas-chave desta via como a PEPCK. Desta maneira, o RNAm pode ser traduzido mais vezes, formando, portanto, mais proteína, o que resulta em atividade maior da enzima. Desta maneira, o fluxo de consumo de glutamina para a produção de glicose é estimulado. Em condições de acidose metabólica, como ocorre no exercício intenso, pela produção aumentada de lactato e  $\text{CO}_2$ , e no jejum prolongado, quando a produção dos corpos cetônicos aumenta muito, a atividade da gliconeogênese renal é estimulada. A gliconeogênese renal contribui de modo importante para a manutenção da glicemia no jejum prolongado.

A glutamina produzida no músculo esquelético é desaminada pela glutaminase dependente de fosfato no rim, gerando glutamato e amônia ( $\text{NH}_3$ ). O glutamato é também desaminado, formando o alfa-cetoglutarato (também chamado de oxoglutarato) e amônia. O alfa-cetoglutarato é convertido em glicose pela gliconeogênese. A amônia reage com os íons hidrogênio e forma amônio ( $\text{NH}_4^+$ ) que é eliminado na urina. Este é um mecanismo renal importante no controle do pH e, portanto, no equilíbrio ácido-base. Assim, a metabolização de glutamina pelo rim cumpre duas finalidades: o fornecimento de glicose e a eliminação de íons hidrogênio.

## METABOLIZAÇÃO RENAL DA GLUTAMINA E CONTROLE DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

Todos os segmentos do néfron sintetizam amônia a partir da glutamina mas os túbulos proximais e contorcidos distais são os que apresentam produção mais intensa. A captação de glutamina ocorre por transportadores específicos localizados nas membranas luminal e basolateral das células tubulares. Por sua vez, a passagem de glutamina para a matriz mito-

condrial também depende de transportadores específicos. Este processo é o passo limitante para a sua metabolização, pois a glutaminase dependente de fosfato está restrita às mitocôndrias nas células renais. A atividade dessa enzima é aumentada pela redução do pH. A atividade da glutaminase é mais elevada no córtex renal, que é o principal sítio de produção de amônia a partir da glutamina.

Nos rins, o ciclo de Krebs metaboliza o oxoglutarato, formado a partir de glutamato, passando por várias etapas até malato. No citossol, o malato pode ser convertido, pela ação da malato desidrogenase, em oxaloacetato, e este em fosfoenolpiruvato pela fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). Esta enzima é modulada pelo estado ácido-base e pelo estado glicêmico do organismo. Assim, a metabolização renal de glutamina reduz a utilização de amônia e a produção de uréia, bem como diminui o requerimento de formação de glicose livre pelo fígado.

Na acidose metabólica, a liberação de glutamina em determinados tecidos ocorre de modo proporcional à captação e utilização desta pelos rins. A acidose também aumenta a liberação dos glicocorticóides, que incrementa a proteólise muscular, estimulando a liberação deste aminoácido pelo músculo esquelético. Períodos prolongados de acidose metabólica (como ocorre em diabetes e jejum) provocam aumento no fornecimento de glutamina para os rins. Durante os primeiros 2 a 7 dias de acidose metabólica, ocorre elevação marcante na capacidade dos rins em utilizar glutamina. Essas alterações ocorrem durante a acidose metabólica mas não são observadas na acidose respiratória.

### GLUTAMINA E ALANINA: AMINOÁCIDOS PRODUZIDOS E LIBERADOS PELO MÚSCULO ESQUELÉTICO

O músculo esquelético produz e libera para a corrente sanguínea grandes quantidades de alanina e glutamina. Em consequência da degradação de proteínas, proteólise, esti-

mulada por cálcio e hormônios como o cortisol e hormônios tireoidianos, ocorre a liberação de aminoácidos que são então metabolizados no próprio tecido muscular. O músculo esquelético utiliza principalmente os aminoácidos de cadeia ramificada leucina, isoleucina e valina. O nome "cadeia ramificada" vem do fato de as cadeias carbônicas não serem retilíneas, apresentando ramificações de cadeias curtas de carbono. Esses aminoácidos são desaminados gerando amônia e metabólitos que são intermediários do ciclo de Krebs. Os intermediários são então oxidados no ciclo de Krebs, produzindo  $\text{CO}_2$ . A amônia formada, no entanto, não pode permanecer no tecido muscular, pois é tóxica. A célula muscular incorpora, então, a amônia em produtos provenientes da metabolização da glicose. A amônia é incorporada em piruvato, formando alanina, e em alfa-cetoglutarato, formando glutamato, que depois recebe mais uma molécula de amônia, produzindo glutamina. Alanina e glutamina são, então, liberadas para a corrente sanguínea, indo para outros tecidos.

A glutamina que é liberada predominantemente pelo músculo esquelético, mas também por pulmão e fígado, é utilizada pelo rim, intestino, leucócitos (linfócitos, macrófagos e neutrófilos) e pelo sistema nervoso (Figura 54.11). Há evidência de que também tecido adiposo pode produzir e utilizar glutamina. O fígado utiliza glutamina quando a oferta de amônia é baixa e produz este aminoácido quando tem mais amônia disponível.

A alanina vai principalmente ao fígado, sendo convertida em glicose pela gliconeogênese. Essa conversão de alanina em glicose é muito importante no jejum. Uma vez que a glicose é utilizada para formar alanina no músculo e este aminoácido é convertido em glicose no fígado, denominou-se esta conversão entre metabólitos de **ciclo alanina-glicose**.

A glutamina é o aminoácido mais abundante do organismo. A sua concentração no sangue é bastante elevada, cerca de 0,6 a 1 mM. A alanina é o segundo aminoácido mais abundante e sua concentração no sangue é de cerca

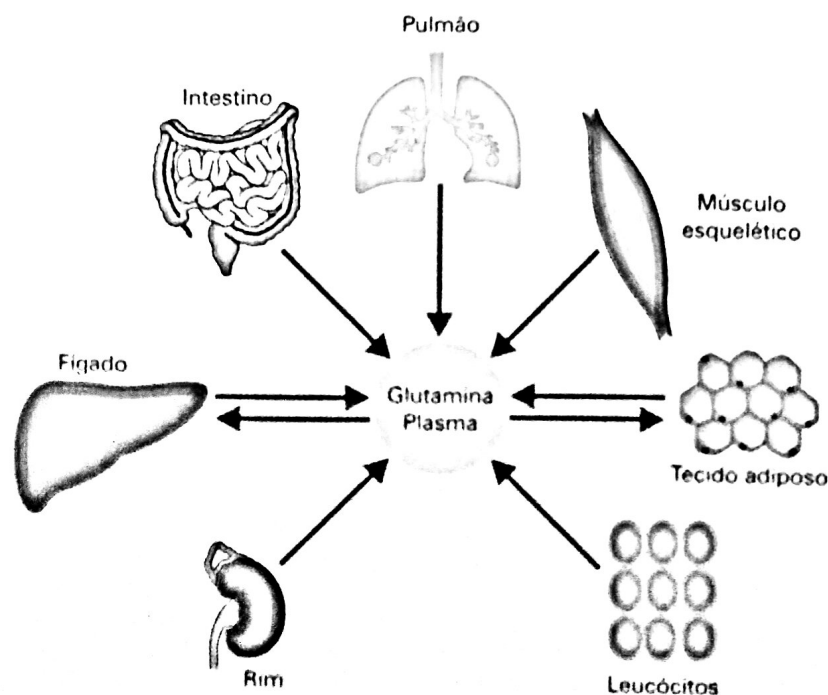


Fig. 54.11 Representação esquemática do fluxo de glutamina entre órgãos no estado alimentado.

de 0,1 mM. A concentração de glutamina no plasma corresponde a 20% daquela de glicose (próximo de 1 mM). É interessante mencionar que, embora a concentração deste aminoácido seja elevada no sangue, a glutamina proveniente da dieta não atinge a corrente sanguínea. A glutamina presente nos alimentos que ingerimos é utilizada na sua totalidade pelas células do epitélio intestinal. Essas células precisam de glutamina para manter a sua atividade proliferativa intensa, pois este aminoácido é precursor de bases purínicas e pirimídicas, que são componentes das moléculas de DNA e RNA. Portanto, são importantes para produzir células-filhas quando da divisão celular. O epitélio intestinal apresenta atividade proliferativa muito intensa, pois é totalmente renovado a cada 3 dias no homem. As células mortas são lançadas para a luz intestinal, sendo degradadas pelas enzimas digestivas. A necessidade do epitélio intestinal pela glutamina é tão elevada que, quando esta não é fornecida na dieta, como no caso de pacientes que não podem se alimentar, esse aminoácido passa a ser obtido do sangue. Como consequência da elevada metabolização de glutamina, a fonte mais importante desse aminoácido para a corrente sanguínea é o músculo esquelético. A manutenção da concentração plasmática de glutamina é importante para os tecidos que produzem glicose, o fígado e o rim, mas também para outros tecidos. A glutamina é precursora importante de neurotransmissores no sistema nervoso central, formando glutamato e aspartato. Esse aminoácido também é utilizado pelo tecido adiposo e células endoteliais dos vasos sanguíneos. Sobretudo, a glutamina é fundamental para a função dos leucócitos, linfócitos, macrófagos e neutrófilos. Nas condições em que a concentração plasmática de glutamina diminui, a função dos leucócitos é deficiente, resultando em aumento e agravamento de infecções. Por isso, esse aminoácido deve ser administrado a pacientes em estados críticos como queimados e aqueles submetidos a operações extensas.

Em pacientes com câncer, a glutamina é utilizada intensamente pelas células neoplásicas, que apresentam atividade proliferativa intensa. Nessas condições, a utilização total de glutamina pelo organismo é enormemente aumentada. Como consequência, o músculo esquelético passa a apresentar proteólise intensa, produzindo mais glutamina para suprir as necessidades aumentadas do organismo. Como agravante, esse estado metabólico é normalmente acompanhado por anorexia (falta de apetite) devido ao efeito de citocinas produzidas pelos leucócitos como consequência da presença do tumor sobre os centros da fome no hipotálamo. A associação de catabolismo muscular intenso e redução da ingestão de alimentos leva ao estado de **caquexia**. Esse estado caquético é responsável por cerca de 70% das mortes de pacientes com câncer e se caracteriza por perda de peso intensa com o aparecimento de infecções secundárias.

### IMPORTÂNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATASE PARA A PRODUÇÃO DE GLICOSE NO ORGANISMO

A glicogenólise no músculo esquelético fornece glicose-1-fosfato e, posteriormente, glicose-6-fosfato para ser metabolizada no próprio tecido. O músculo esquelético não libera glicose para a corrente sanguínea. A incapacidade

do músculo de produzir glicose livre, sem estar ligada ao fosfato, é devida à falta da enzima glicose-6-fosfatase nesse tecido. Esta enzima remove o grupamento fosfato da molécula de glicose-6-fosfato. O grupamento fosfato torna a molécula de glicose-6-fosfato impermeável à membrana plasmática. A glicose gerada a partir da reação da glicose-6-fosfatase atravessa a membrana plasmática através de transportador, indo para o sangue. Esta enzima é encontrada somente no fígado e tecido renal. Portanto, somente esses dois órgãos podem fornecer glicose ao sangue e manter a glicemia constante.

### A GLICOQUINASE COMO SENSOR DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE GLICOSE

A hexoquinase e a glicoquinase catalisam a mesma reação, a conversão de glicose em glicose-6-fosfato. Deve-se mencionar que a glicose precisa ser fosforilada para ser metabolizada. A hexoquinase é encontrada em todos os tecidos, enquanto a glicoquinase está presente no fígado e nas ilhotas pancreáticas somente. A hexoquinase apresenta  $K_m$  de 0,1 mM, enquanto o  $K_m$  da glicoquinase é de cerca de 10 mM. Assim, na concentração fisiológica de glicose (5 mM), a hexoquinase está na sua atividade máxima. Nessas mesmas condições, a atividade da glicoquinase é cerca de metade daquela observada quando o valor do  $K_m$  é atingido. Há, portanto, muito o que aumentar na atividade da glicoquinase em função da oferta de maior quantidade de glicose. Desta maneira, o fígado e as ilhotas pancreáticas podem fosforilar mais glicose quando a concentração plasmática desta aumenta. A produção de maior quantidade de glicose-6-fosfato faz com que hepatócitos (as células do fígado) e células beta pancreáticas passem a utilizar (armazenar e oxidar) mais glicose quando a oferta desta aumenta no plasma.

Essa reserva de atividade da glicoquinase para fosforilar glicose confere a essa proteína a denominação de "sensor de glicose". Sensor porque consegue trabalhar mais quando a oferta de glicose aumenta. Portanto, desempenha uma função crucial no controle da glicemia. O aumento na oferta de glicose, por exemplo, após as refeições em que a concentração deste metabólito no plasma aumenta para 8,3 mM, induz captação pelo fígado, acumulando glicogênio, e aumenta a secreção de insulina como resultado da sua metabolização nas células beta pancreáticas. Estas são as características que garantem o papel central das células beta pancreáticas no controle da glicemia, liberando insulina quando e na quantidade em que esta é necessária. Se as células beta pancreáticas tivessem hexoquinase, oscilações na concentração plasmática de glicose não seriam "percebidas" e, portanto, não haveria secreção de insulina para corrigir as variações plasmáticas. Por sua vez, o fígado atua como um glicostato (uma analogia ao termostato no controle da temperatura) do organismo, pois capta mais glicose quando a oferta é alta e libera glicose quando ocorre redução da glicemia.

### INTERAÇÕES ENTRE TECIDOS E O CONTROLE HORMONAL

No estado alimentado, ocorre aumento na secreção de insulina. Por sua vez, os hormônios contra-reguladores como

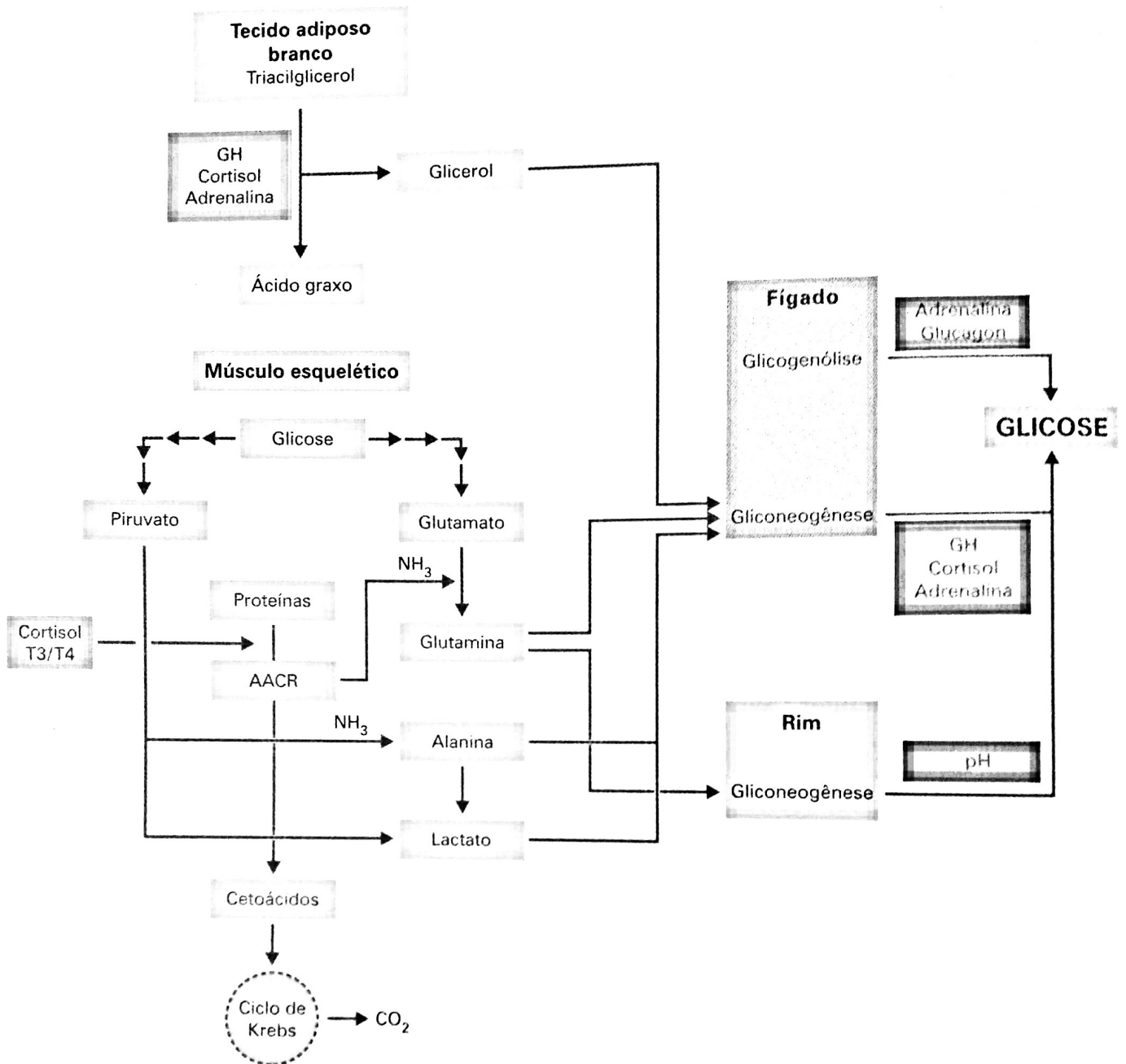


Fig. 54.12 Hormônios que regulam o metabolismo do tecido adiposo, fígado e músculo esquelético durante o jejum. GH: hormônio do crescimento; AACR: aminoácidos de cadeia ramificada.

cortisol, GH, adrenalina e glucagon apresentam-se em concentrações reduzidas (Figuras 54.12 e 54.13). Como descrito anteriormente, a insulina é um hormônio anabólico e leva a um aumento na captação de glicose e aminoácidos pelos tecidos e acúmulo desses em macromoléculas tais como proteínas, glicogênio e triacilgliceróis. Concomitantemente, a insulina reduz a mobilização e degradação dessas macromoléculas acumuladas nos tecidos. Portanto, no período pós-refeição, os tecidos não fazem troca de metabólitos entre si, havendo fundamentalmente remoção de metabólitos da corrente sanguínea que são armazenados nos tecidos por ação da insulina.

No jejum, a fonte imediata de glicose ao organismo é a degradação de glicogênio hepático (glicogenólise) como consequência do efeito de adrenalina e glucagon. A lipólise

no tecido adiposo, estimulada por GH, cortisol e adrenalina, libera ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos são utilizados pelos tecidos como substrato energético, reduzindo o consumo de glicose. O glicerol é convertido em glicose no fígado pela gliconeogênese. Esta via é estimulada por GH, cortisol, adrenalina e glucagon. A proteólise no tecido muscular esquelético (ativada por cortisol e pelos hormônios tireoidianos) libera alanina e glutamina. A alanina é convertida em glicose no fígado. A glutamina é utilizada por vários tecidos e células (como os leucócitos) mas também gera glicose no fígado e rim pela gliconeogênese. Diferentemente do fígado, em que a regulação ocorre por ação de hormônios, a gliconeogênese renal é ativada quando ocorre redução do pH. Essa interação metabólica entre os tecidos, orquestrada por ação dos hormô-

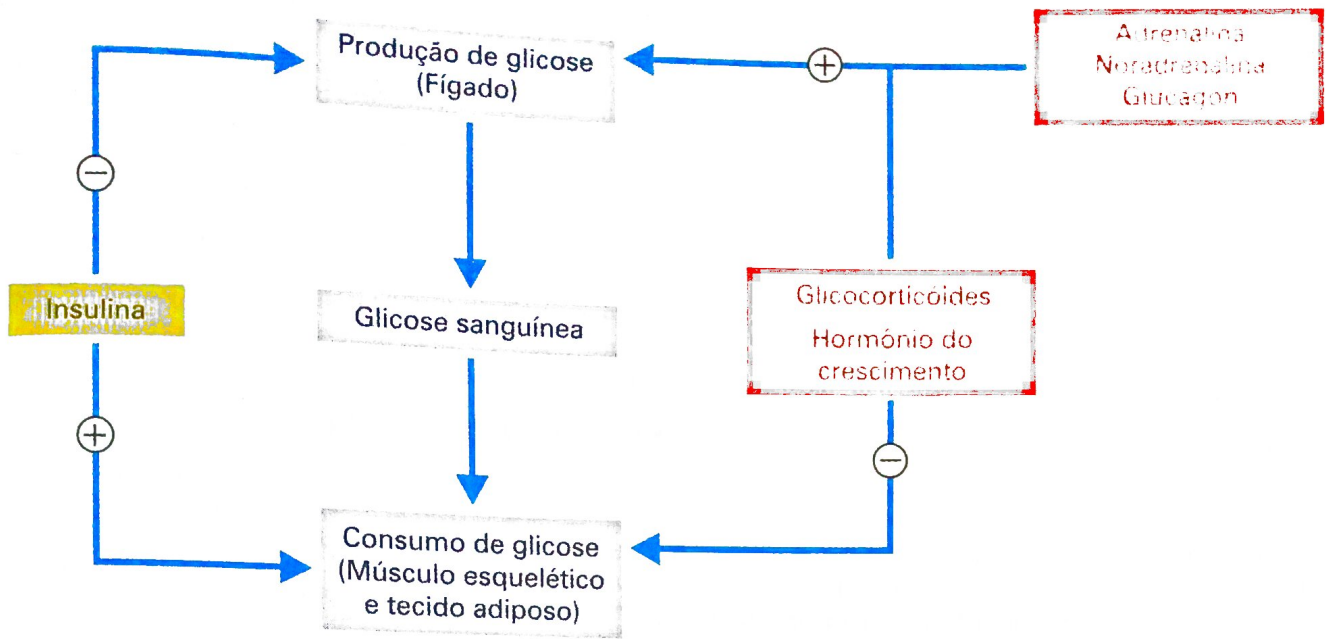


Fig. 54.13 Regulação hormonal da produção de glicose no fígado e do seu consumo pelo músculo esquelético e tecido adiposo.

nios, garante a manutenção constante das concentrações plasmáticas de glicose em condições de consumo elevado desta, como no exercício físico intenso.

### ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

As alterações metabólicas induzidas pelo exercício físico apresentam várias similaridades com aquelas observadas durante o jejum. Contudo, a contribuição dos substratos para a produção de ATP no músculo esquelético varia de acordo com a intensidade e a duração do esforço físico (Figura 54.14). O esforço físico caracteriza-se por uma fase

de **anaerobiose** (no início) seguida de **aerobiose**. Durante exercício muito intenso e de curta duração (30 segundos), a creatina-fosfato e o ATP são as fontes principais de energia. Com a persistência do esforço físico intenso (além de 2 minutos em uma corrida, por exemplo), o glicôgeno muscular passa a ser o metabólito energético mais importante, gerando glicose-6-fosfato, que passa a ser metabolizada na via glicolítica e produz lactato. A saída do lactato para o sangue impede que este metabólito seja armazenado no músculo, o que leva à fadiga muscular. Esta é a fase anaeróbia da atividade física.

Para exercícios menos intensos e de longa duração, o músculo esquelético utiliza a oxidação aeróbia dos ácidos

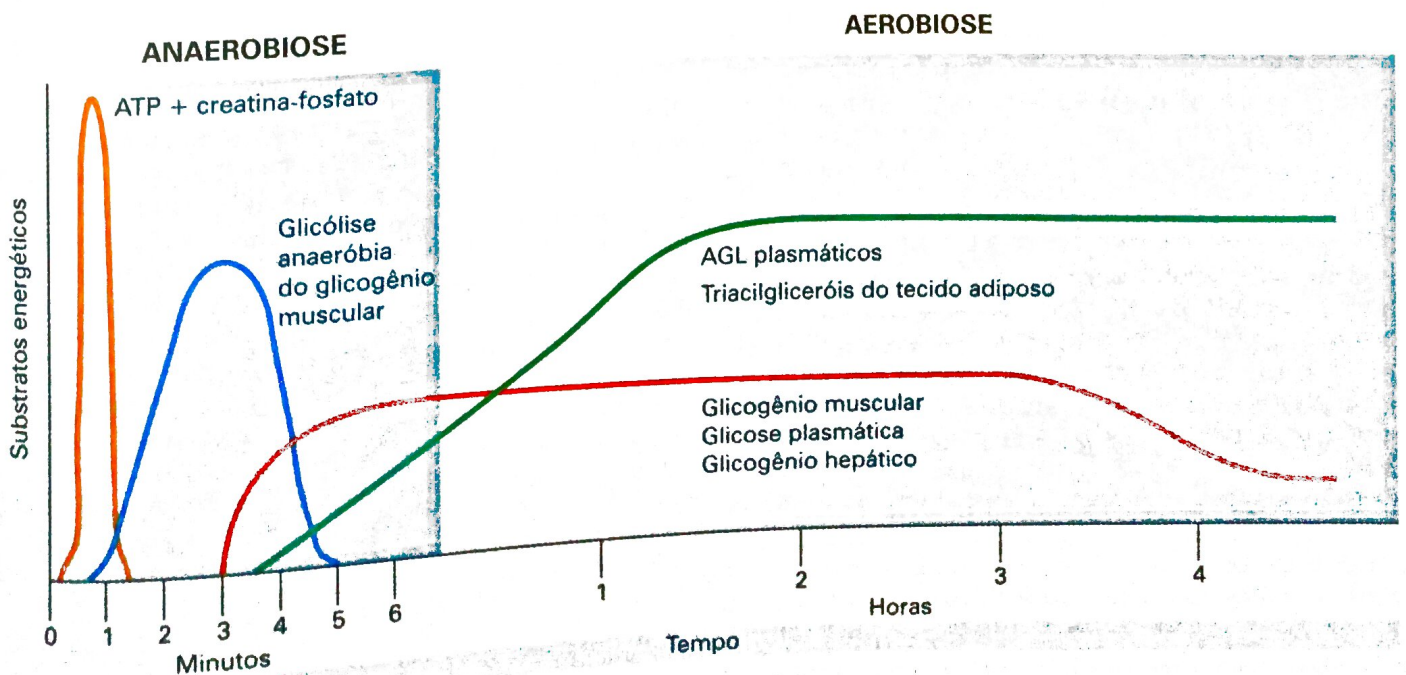


Fig. 54.14 Substratos energéticos utilizados pelo músculo esquelético durante os períodos de anaerobiose e aerobiose do exercício físico. AGL: ácidos graxos livres.



graxos como principal fonte de ATP. Nesse tipo de esforço físico, o músculo, além de utilizar o glicogênio intramuscular, capta grandes quantidades de glicose da corrente sanguínea (pode aumentar em até 30 vezes após alguns minutos de exercício). Esse aumento na utilização de glicose pelo músculo esquelético ocorre devido à transferência dos transportadores de glicose (GLUT-4) para a membrana plasmática como consequência da própria contração muscular. Para garantir o fornecimento de glicose ao organismo nesta condição em que a demanda está substancialmente aumentada, ocorre maior produção de glicose no fígado. Uma fonte importante e inicial de glicose no fígado durante o exercício é a glicogenólise. Outra fonte de glicose é a gliconeogênese hepática. A atividade das enzimas-chave desta via, como a PEPCK, é aumentada como resultado do efeito do sistema nervoso simpático (SNS) e de hormônios gliconeogênicos. A oferta de glicose ao organismo é um fator limitante do desempenho e da resistência ao esforço físico. A ingestão de refeições ricas em carboidratos por vários dias antes de competições importantes provoca aumento das reservas de glicogênio no músculo esquelético e fígado, elevando o período de resistência ao esforço.

A ativação e inibição das vias metabólicas descritas ocorrem como consequência das alterações hormonais e nervosas durante o exercício físico. A estimulação do SNS causa degradação de glicogênio no fígado e de triacilgliceróis no

tecido adiposo, gerando glicose e ácidos graxos, respectivamente. O SNS reduz a secreção de insulina e aumenta a de glucagon. Além disso, ocorre também aumento na secreção de cortisol pelo córtex da glândula adrenal. Como consequências dessas alterações hormonais, há estimulação das vias catabólicas com degradação de glicogênio, triacilgliceróis e proteínas. Assim, o SNS e os hormônios citados orquestram as alterações metabólicas que asseguram a manutenção da glicemia, mesmo em uma condição de intensa utilização desse metabólito pelo organismo, em especial pelo tecido muscular esquelético.

### LEITURA ADICIONAL

1. Cipriano-Brito S, Festuccia WL, Kawashita NH, Moura MF, Xavier AR, Garófalo MA, Kettelhut IC, Migliorini RH. Increased glyceroneogenesis in adipose tissue from rats adapted to a high-protein, carbohydrate-free diet: role of dietary fatty acids. *Metabolism*, 2006; 55:84-89.
2. Curi R. *Glutamina – Metabolismo e Aplicações Clínicas e no Esporte*. Sprint, 2000.
3. Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procopio J. *Entendendo a Gordura*. Manole, 2002.
4. Marks DB, Marks AD, Smith CM. *Basic Medical Biochemistry*. Williams & Wilkins, 1996.
5. Newsholme EA, Leech AR. *Biochemistry for the Medical Sciences*. John Wiley & Sons, 1993.