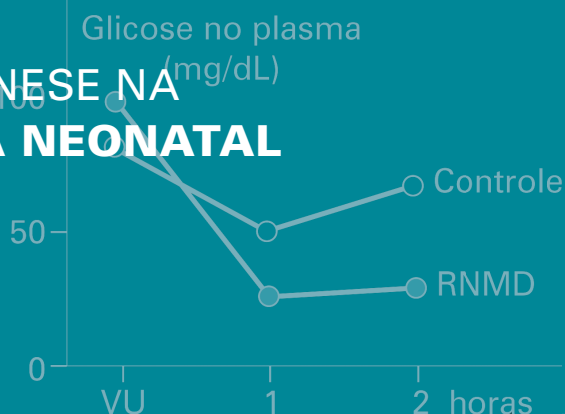


A GLICONEOGÊNESE NA HIPOGLICEMIA NEONATAL



Caso clínico

Uma jovem senhora, na última semana de gravidez, apresentou-se na emergência do hospital dizendo que há dois dias sentia pouca movimentação do feto. Era diabética de longa data e durante a gravidez apresentara vários episódios de hiperglicemia (aumento da taxa de glicose no sangue) e glicosúria (eliminação de glicose na urina), sem se tratar adequadamente. O obstetra que a examinou suspeitou de sofrimento fetal e coletou uma amostra de sangue da criança que apresentou $\text{pH} = 7,0$ (valores normais entre 7,35 e 7,45). Realizada a cesariana, observou-se que a criança pesava 4,1kg e apresentava feições macrosômicas (corpo e órgãos grandes), com abdome protuberante e face arredondada. Imediatamente a criança foi encaminhada a uma unidade intensiva neonatal. Lá, detectou-se que a concentração sérica de glicose no recém-nascido (RN) era de 45mg/dL (os valores normais para RN com 60 minutos de vida situam-se entre 50,4 e 59,4). Começou-se então a administração por via intravenosa de glicose (5mg/kg/min). Sessenta minutos depois, a concentração de glicose já estava em 20mg/dL, quando foi aumentada a concentração de glicose para 7mg/kg/min. Seis horas após o nascimento, a concentração de glicose ainda estava em 20mg/dL. A criança recebeu então (além da glicose) 15mg de hidrocortisona a cada 6 horas. A necessidade de hidrocortisona começou a diminuir a partir do segundo dia, e no sexto, já sem o hormônio, o nível da glicose mantinha-se em 50mg/dL, quando a perfusão de glicose era de 7mg/kg/min. Com 15 dias de idade, o RN dispensou o tratamento por via intravenosa e começou a se alimentar por via oral (caso clínico relatado em Holzman e Milley, 2007).

Fundamentação bioquímica

Um indivíduo adulto entra em **hipoglicemia** (concentração de glicose abaixo dos valores normais) quando apresenta a chamada tríade descrita pelo patologista americano Whipple: (a) sintomas clínicos diversos que vão desde uma resposta à hipoglicemia moderada, como **sudorese, tremor, fraqueza, taquicardia** (acionados por aumento no nível das catecolaminas), até uma hipoglicemia grave, como **incapacidade de concentração, confusão mental, convulsões e coma (inconsciência)**; (b) valores sanguíneos de glicose inferiores a 45mg/dL em recém-nascidos (os valores normais para o adulto oscilam entre 72 e 99mg/dL); (c) alívio dos sintomas clínicos acima mencionados com a administração de glicose por via intravenosa (Gaw et al., 2008). As causas da hipoglicemia (tanto em adultos como em crianças) são variadas e podem manifestar-se quer durante o jejum quer em resposta a certos agentes indutores.

Esse caso clínico de hipoglicemia neonatal é uma resposta do recém-nascido a um agente indutor (hiperglicemia) encontrado em mães que apresentam quadro de diabetes gestacional não controlada. Ele é o problema metabólico mais comum dos RN e é encontrado toda vez que a hipoglicemia do RN for menor que 30mg/dL no primeiro dia de vida e menor que 45mg/dL no segundo dia. Está presente em 3 de cada 1.000 nascimentos (MedlinePlus: neonatal hipoglicemia).

Alterações metabólicas no feto e na transição feto → RN

Para se entender o surgimento da hipoglicemia neonatal, é necessário primeiro conhecer os **princípios do metabolismo fetal** e as adaptações fisiológicas que ocorrem no RN normal após o parto (Cowett e Farrag, 2004).

O **primeiro princípio** é a absoluta necessidade do fornecimento continuado de substratos maternos para o feto durante toda a gestação. Eles são: glicose, lactato, aminoácidos, ácidos graxos livres, ácidos graxos essenciais e oxigênio. Cada um deles é requerido para o pleno desenvolvimento dos três programas biológicos básicos do feto: utilização adequada do metabolismo energético, crescimento e preparo para a vida extrauterina.

O **suprimento de glicose** é essencial para o metabolismo energético, sendo necessários de 24 a 28mg de glicose/feto médio de 3,5kg/min. Desse total, cerca de 20mg/min (aproximadamente 80%) são utilizados exclusivamente pelo cérebro que tem uma dependência quase absoluta para esse nutriente. Os restantes 20% de glicose são utilizados por todos os outros órgãos do feto. A glicose ma-

terna passa para o feto por meio de difusão passiva pela membrana coriônica placentária. Como a placenta é impermeável à insulina materna, a glicose, ao chegar ao feto, será captada pelo transportador GLUT2 das células β do pâncreas que induzirá a síntese da insulina fetal. Essa direciona a glicose sanguínea para o tecido adiposo e os músculos (que desde o final da gravidez já possuem receptores GLUT4 induzidos pela insulina) para a oxidação ou para o armazenamento na forma de triglicerídios ou glicogênio (**Quadro 8.1**).

Quadro 8.1. Família dos transportadores da glicose (GLUT) (Nelson e Cox, 2008).

Nome	Expressão tecidual	Descrição
GLUT1	Todos os tecidos de mamíferos	Captação da glicose
GLUT2	Fígados e células β do pâncreas	No fígado, remove a glicose do sangue. No pâncreas, regula a produção de insulina
GLUT3	Todos os tecidos de mamíferos	Captação da glicose
GLUT4	Músculo e células adiposas	Aumenta no final da gravidez
GLUT5	Intestino delgado	Um transportador de frutose
GLUT6-12	Outros tecidos	Possivelmente sem funções de transporte

Além de favorecer as ampliações do reservatório de glicogênio no fígado e o de triglicerídeos no tecido adiposo, a insulina apresenta outros efeitos anabolizantes caracterizados pelo aumento da síntese de proteínas (fígado), pela diminuição da glicólise, proteólise e gliconeogênese (nos músculos e fígado) e pela diminuição da lipólise (no tecido adiposo e fígado). Por outro lado, os hormônios glucagon, adrenalina e cortisona (que se contrapõem à ação da insulina) não apresentam quantidades significativas no feto e ficam praticamente fora de ação. Dessa forma, o ambiente endócrino no feto é predominantemente insulínico (e anabolizante), o que propicia o crescimento do feto durante toda a gestação.

O **segundo princípio metabólico** que rege a transição feto \rightarrow RN é que após o nascimento cessa todo o suprimento de nutrientes maternos e o RN normalmente deve estar pronto para adaptar seu metabolismo à nova situação. A quantidade de glicose presente no sangue do RN na hora do nascimento é suficiente apenas para os primeiros 7-8 minutos de vida. A partir desse instante, são utilizados os depósitos de glicogênio hepático que conseguem suprir grande parte das necessidades de glicose nas próximas 12 horas. Nesse período também é

acionada a mobilização das reservas de lipídios utilizando-se os ácidos graxos para a síntese de **corpos cetônicos** no fígado e a posterior oxidação desses em vários tecidos para se obter energia e poupar a glicose sanguínea para órgãos como o cérebro e hemácias, que dependem majoritariamente da glicose sanguínea. Finalmente, é acionada a via da gliconeogênese (**Fig. 8.1**) no fígado e rim (Cano, 2002), que será a única fonte de glicose endógena até que o RN possa receber esse açúcar pela via oral.

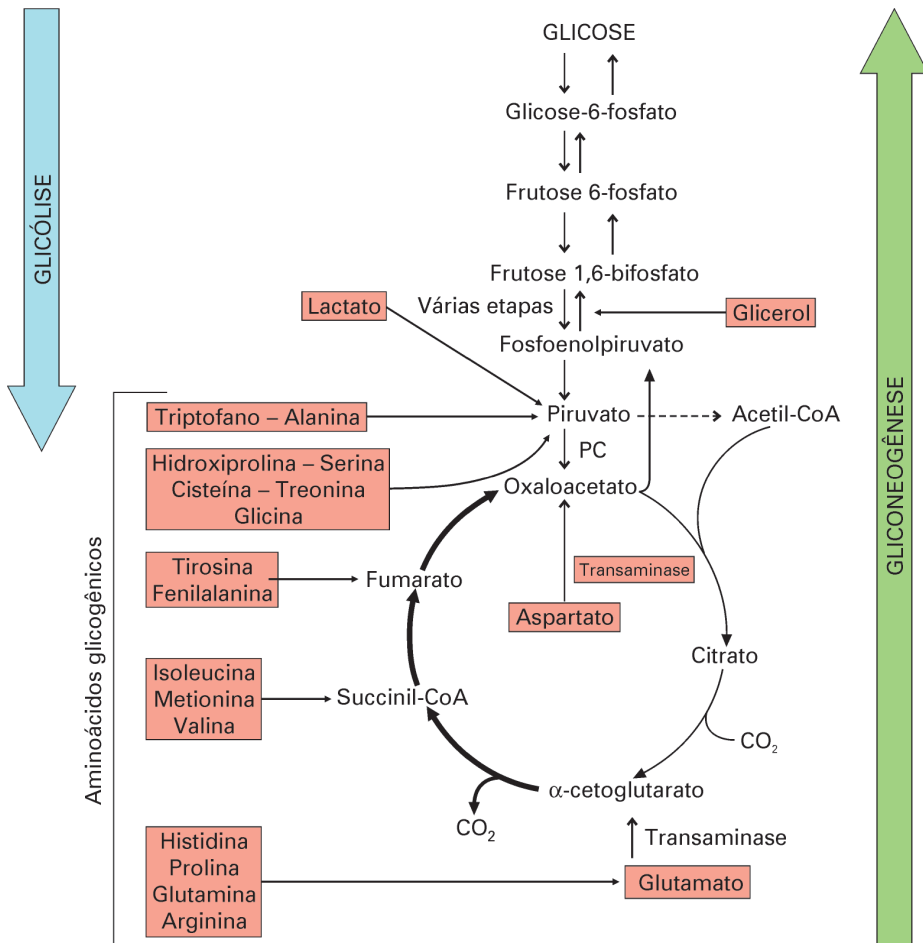


Figura 8.1. Via da gliconeogênese. A partir de vários compostos derivados do metabolismo de lipídios e proteínas (glicerol, lactato e diversos aminoácidos indicados na figura), o organismo pode sintetizar a glicose, através da gliconeogênese. Para isso ele utiliza uma via parecida (mas não idêntica) à glicólise, compartilhando com ela cerca de sete de um total de dez reações. As outras três (em ambas as vias) são reações irreversíveis que direcionam o metabolismo exclusivamente, quer para a oxidação da glicose (glicólise) quer para sua síntese (gliconeogênese).

A regulação da gliconeogênese (e necessariamente também a da glicólise) realiza-se nas reações irreversíveis de ambas as vias. Elas são reguladas coordenadamente, quando uma for estimulada a outra fica inibida e vice-versa. Por exemplo, as enzimas reguladoras da glicólise são alostericamente inibidas por altos níveis de ATP e citrato (indicadores de que a célula não está necessitando de energia e deve interromper sua produção). Esses metabólitos, por outro lado, ativam as enzimas da gliconeogênese (para a eventual síntese *de novo* da glicose).

Além desse tipo de regulação metabólica rápida (exercida em milissegundos), a via da gliconeogênese é também regulada (em segundos ou minutos) por hormônios (Figs. 8.2 e 8.3).

Para a realização dessa regulação hormonal, é necessária uma mudança no ambiente endócrino fetal. Com a queda nos níveis sanguíneos da glicose (e consequentemente da insulina), haverá **aumento da síntese de glucagon** (Fig. 8.2A). Esse hormônio estimulará a atividade da enzima *proteína quinase A* (Fig. 8.3) que no núcleo da célula irá fosforilar o fator de transcrição CREB, estimulando a expressão do gene da enzima *fosfoenolpiruvato carboxiquinase* (ver também PEPCK

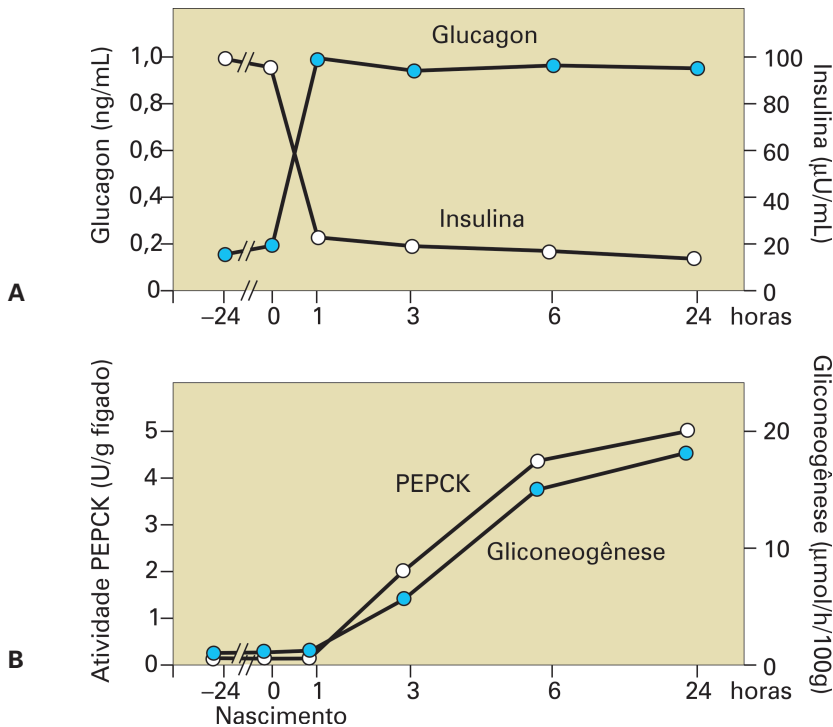


Figura 8.2. Flutuações dos níveis de insulina e glucagon (A), da fosfoenolpiruvato carboxiquinase e da gliconeogênese (B) após o parto (Girard et al., 1992).

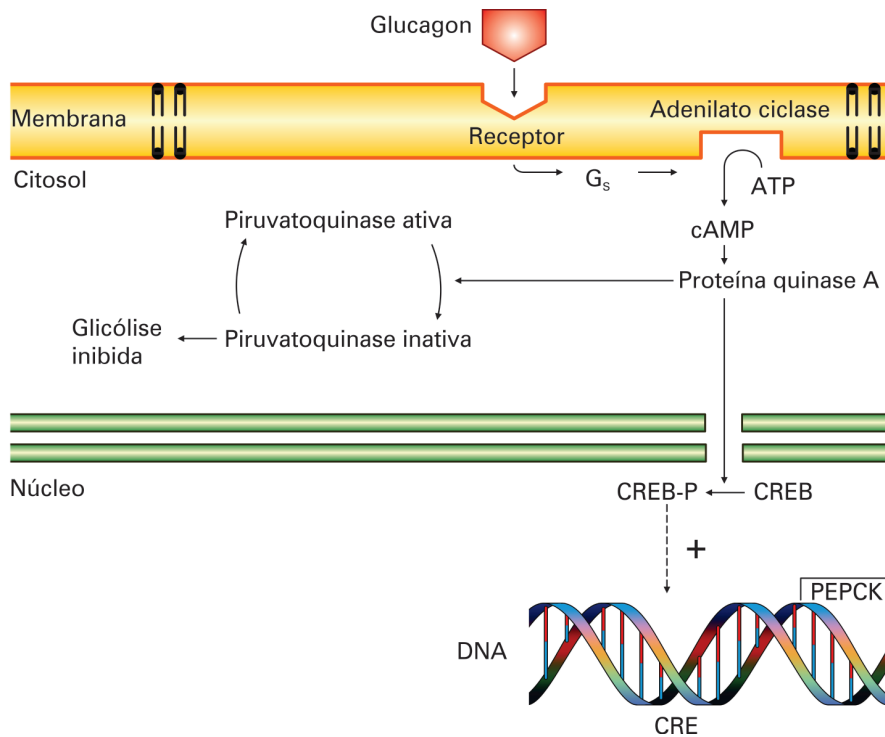


Figura 8.3. Transdução do sinal do glucagon.

na Fig. 8.2B). No citosol, a *proteína quinase A* irá fosforilar a *piruvato quinase* inativando-a e, portanto, inibindo a glicólise. Inibe também as duas outras enzimas reguladoras da glicólise, o que acabará promovendo a gliconeogênese.

Alterações metabólicas nos RN de mães diabéticas não tratadas

No caso clínico que estamos analisando, a **hiperglicemia** (concentração de glicose acima dos valores normais) **da mãe diabética** se transmitirá para o feto, no qual induzirá um grande aumento da síntese da insulina fetal. Os altos níveis de insulina criam um ambiente hormonal exageradamente anabolizante que direcionará enormes quantidades de glicose para o tecido adiposo e hepático, o que explica a **macrossomia** dos órgãos e a face arredondada encontradas nos RN das mães diabéticas.

Por outro lado, a adaptação hormonal que ocorre na transição feto → RN (de mãe diabética) se fará muito mais lentamente que nos recém-nascidos normais (Fig. 8.4). Isso exigirá pronta intervenção médica que será variável (dependendo

HIPOGLICEMIA NEONATAL

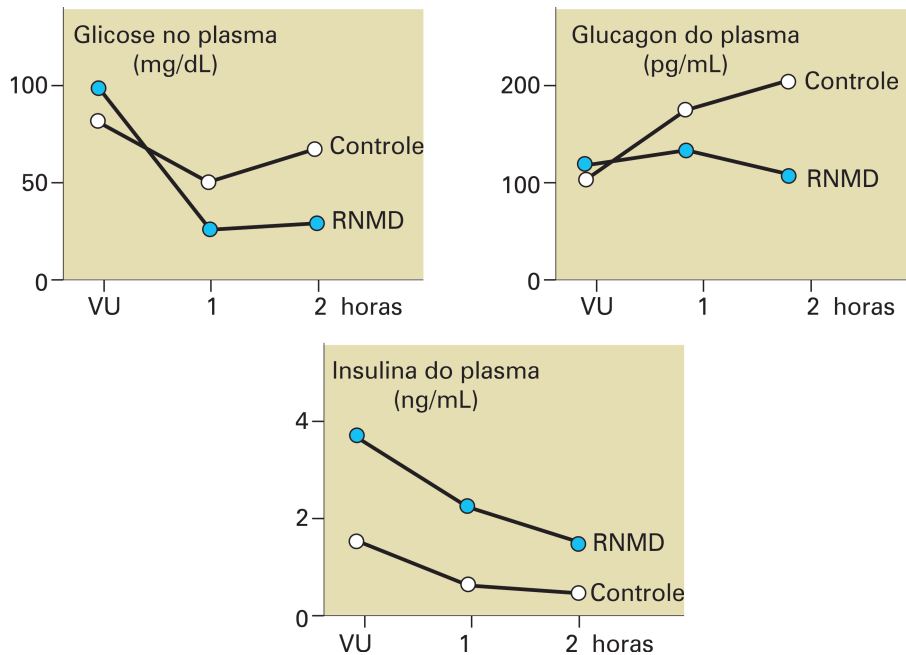


Figura 8.4. Concentração sanguínea de glicose, glucagon e insulina em RN de mães diabéticas e normais (Girard et al., 1992).

da gravidade do caso), mas sempre caracterizada pela introdução de um suprimento por via intravenosa de glicose, até que o ambiente endócrino do RN se normalize e ele possa realizar sua gliconeogênese até receber o suprimento de carboidratos por via oral.

Tratamento

A queixa da gestante (no último mês da gravidez) que nos últimos dois dias a movimentação do feto estava muito diminuída levou o obstetra a suspeitar de sofrimento fetal por falta de oxigenação adequada. Uma amostra do sangue do feto indicando pH abaixo do normal era compatível com o acúmulo de lactato devido ao aumento da glicólise anaeróbia nos tecidos fetais. Essa era uma condição séria que podia agravar-se com a ampliação da área da placenta lesada, diminuindo ainda mais a oxigenação do feto e provocando lesões cerebrais que levariam a danos irreversíveis para o RN. Por essa razão, a interrupção da gravidez por meio da realização de uma cesariana se impôs.

O diagnóstico da **hipoglicemia neonatal** começou depois da cesariana, com a constatação do aspecto físico do RN (macrossomia, face arredondada...), e confirmou-se na primeira determinação da taxa de glicemia sanguínea (já inferior aos valores normalmente baixos do RN). Nessa eventualidade, a administração de glicose por via intravenosa deve iniciar-se imediatamente, pois esse RN apresentará uma hipoglicemia bem mais acentuada que os recém-nascidos normais e ainda terá grande dificuldade para contornar o forte **ambiente insulínico** presente no feto da mãe diabética. Esse ambiente hormonal do feto demora a ser desmontado e substituído por um predominantemente **glucagônico**, capaz de produzir a glicose por gliconeogênese, em tempo hábil. Como a necessidade de consumir glicose é inadiável, a conduta médica é a imediata introdução de glicose por via intravenosa artificial. Sem essa medida, órgãos, como o cérebro, que dependem quase exclusivamente do fornecimento de glicose deixam de ser atendidos durante algum tempo e podem sofrer, nesse período, sérias lesões que serão irreversíveis e acompanharão o RN por toda sua vida (Straussman e Levitsky, 2010; Stanley, 2006; Hawdon, 2010).

A quantidade de glicose recomendada para suprir todas as necessidades do RN é de 7mg de glicose/kg de peso do feto/minuto. Em geral, começa-se a terapia com um pouco menos que o recomendado, acompanhando os níveis de glicose sanguínea para se certificar que a taxa de glicose não caia em demasia nem se eleve a ponto de retardar a mudança fisiológica no ambiente hormonal do RN. No caso clínico em questão, a hipoglicemia observada foi mais severa que a usual e foi necessária a introdução de uma terapia adicional baseada no uso de hidrocortisona para: (a) contrabalançar a ação da insulina na captação de glicose pelos músculos; (b) estimular a gliconeogênese hepática; e (c) aumentar a proteólise nos tecidos periféricos para fornecer aminoácidos que possam servir de substrato para a gliconeogênese. Com essa terapia, a concentração da glicose estabilizou-se em alguns dias, mesmo na ausência do hormônio exógeno.

A outra terapia que deveria ter sido usada desde o início era a preventiva durante o acompanhamento pré-natal da gestante: **controlar a hiperglicemia gestacional da mãe** para evitar todos os problemas metabólicos que apareceram no RN imediatamente após o parto. Quando o pré-natal se realiza adequadamente, não haverá praticamente diferenças entre os RN de mães diabéticas controladas e as mães normais (Montenegro et al., 1999).

Questões

- 1 Compare as alterações nas taxas de glicose sanguíneas que ocorrem no feto de um parto normal com aquelas que ocorrem nos adultos durante um jejum prolongado.
- 2 Qual foi a causa médica primária dos problemas do recém-nascido?
- 3 Esquematize a via da gliconeogênese e explique por que ela demorou a ser acionada nesse RN?
- 4 Podem os ácidos graxos livres serem convertidos em glicose? E o glicerol?

Bibliografia

- Cano N. Bench-to-bedside review: glucose production from the kidney. *Crit Care* 2002;6:317-321.
- Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol* 2004;9(1):37-47.
- Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'Reilly DSJ, Stewart MJ, Shepherd J. Hypoglycemia. In *Clinical biochemistry*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 66-67.
- Girard J, Ferré P, Pégurier JP, Duée PH. Adaptations of glucose and fetal fatty acid metabolism during the perinatal period and the suckling-weaning transition. *Physiol Rev* 1992;72:507-562.
- Hawdon JM. Best practice guidelines: neonatal hypoglycemia. *Early Hum Dev* 2010;86(5):261-294.
- Holzman IR, Milley JR. Neonatal hypoglycemia and the importance of gluconeogenesis. In Glew RH, Rosenthal MD (eds). *Clinical studies in medical biochemistry*. 3rd ed. Oxford: University Press; 2007. p. 107-119.
- MedlinePlus: neonatal hypoglycemia. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007306.htm>
- Montenegro Jr RM, Paccola GMFG, Faria CM, Sales APM, Montenegro APDR, Jorge SM et al. Evolução materno-fetal de gestantes diabéticas seguidas no HC-FMRP-USP no período entre 1992-1999. *Arq Bras Endo Metab* 1999;45:467-474.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. 5th ed. New York: Freeman; 2008. p. 391-393.
- Stanley CA. Hypoglycemia in the neonate. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;(Suppl 1):76-81.
- Straussman S, Levitsky LL. Neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2010;17(1):20-24.