

2. Fazer um resumo dos efeitos do glucagon, adrenalina e insulina no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas no fígado, músculo e adiposo.

		Adrenalina	Glucagon	insulina
Músculo	carboidratos			
	lipídios			
	Proteínas			
Fígado	carboidratos			
	lipídios			
	Proteínas			
Adiposo	carboidratos			
	lipídios			
	Proteínas			

GD- Problemas de Metabolismo

Questão 1- pag 47 da apostila

1. Verificar quais das afirmações abaixo são verdadeiras e quais são falsas quando referentes a um portador de diabetes tipo I, **não tratado**. Critique a justificativa, verificando se a explicação é correta.
 - 1a. O tecido muscular realiza β -oxidação *porque* o nível plasmático de ácidos graxos está elevado. **V/V**
 - 1b. O nível plasmático de ácidos graxos está elevado *porque* a lipase dos adipócitos está na forma ativa. **V / V**
 - 1c. O paciente vai ganhar peso *porque* sua glicemia permanece alta. **F/F**
 - 1d. Haverá intensificação do ciclo de Krebs, no tecido muscular, *porque* a glicemia está elevada. **F/F**
 - 1e. A produção de corpos cetônicos intensifica-se nos períodos de jejum prolongado *porque* **há necessidade!!!** de fornecer estes compostos para o cérebro. **V/F**

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
β -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 (μ 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

Diabetes mellitus 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 mellitus* (DM):

Tipo I, também chamada de DM insulina dependente (DMID),

Tipo II, ou DM não dependente de insulina (DMNDI).

Antes de verificar as diferenças e semelhanças nas manifestações desses dois tipos de diabetes, vamos lembrar os efeitos da insulina:

Esse hormônio, por ação direta,

Insulina

- ⌚ **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.**

Por ação indireta:

- ⌚ **antagoniza os efeitos de glucagon no fígado pela inibição da proteína quinase dependente de cAMP;**
- ⌚ **diminui os níveis de cAMP nos hepatócitos por ativação da fosfodiesterase;**
- ⌚ **diminui a quantidade de glucagon circulante por diminuição da expressão gênica.**

Questão 5 da apostila, pag 47:

Estudar o texto seguinte, Definindo Diabetes Tipo I e II

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

Questão 3-pag 351 livro

3. Segue-se uma lista de defeitos metabólicos hereditários hipotéticos que levariam à incapacidade de:

- A. oxidar totalmente glicose e lipídios.
- B. fazer gliconeogênese a partir de lactato.
- C. utilizar glicose para obtenção de energia.
- D. sintetizar diidroxiacetona a partir de lactato.

Escolher, entre as enzimas alistadas a seguir, aquela cuja perda de atividade seria responsável por cada um daqueles defeitos:

- a. fosfofrutoquinase 1
- b. hidroxilacil-CoA desidrogenase
- c. isocitrato desidrogenase
- d. fosfoenolpiruvato carboxiquinase
- e. glicose 6-fosfatase
- f. fosfoglicomutase.

A \Rightarrow c

B \Rightarrow e

C \Rightarrow a-PFK1-fosfofrutoquinase-1

D \Rightarrow d

Fosfoglicomutase

Glicose1-P \rightleftharpoons Glicose-6P

Questão 4-pag 351 livro

4. Descrever, com base em regulações hormonal e alostérica, os processos que levam ao acúmulo de lipídios a partir de uma dieta rica em carboidratos.

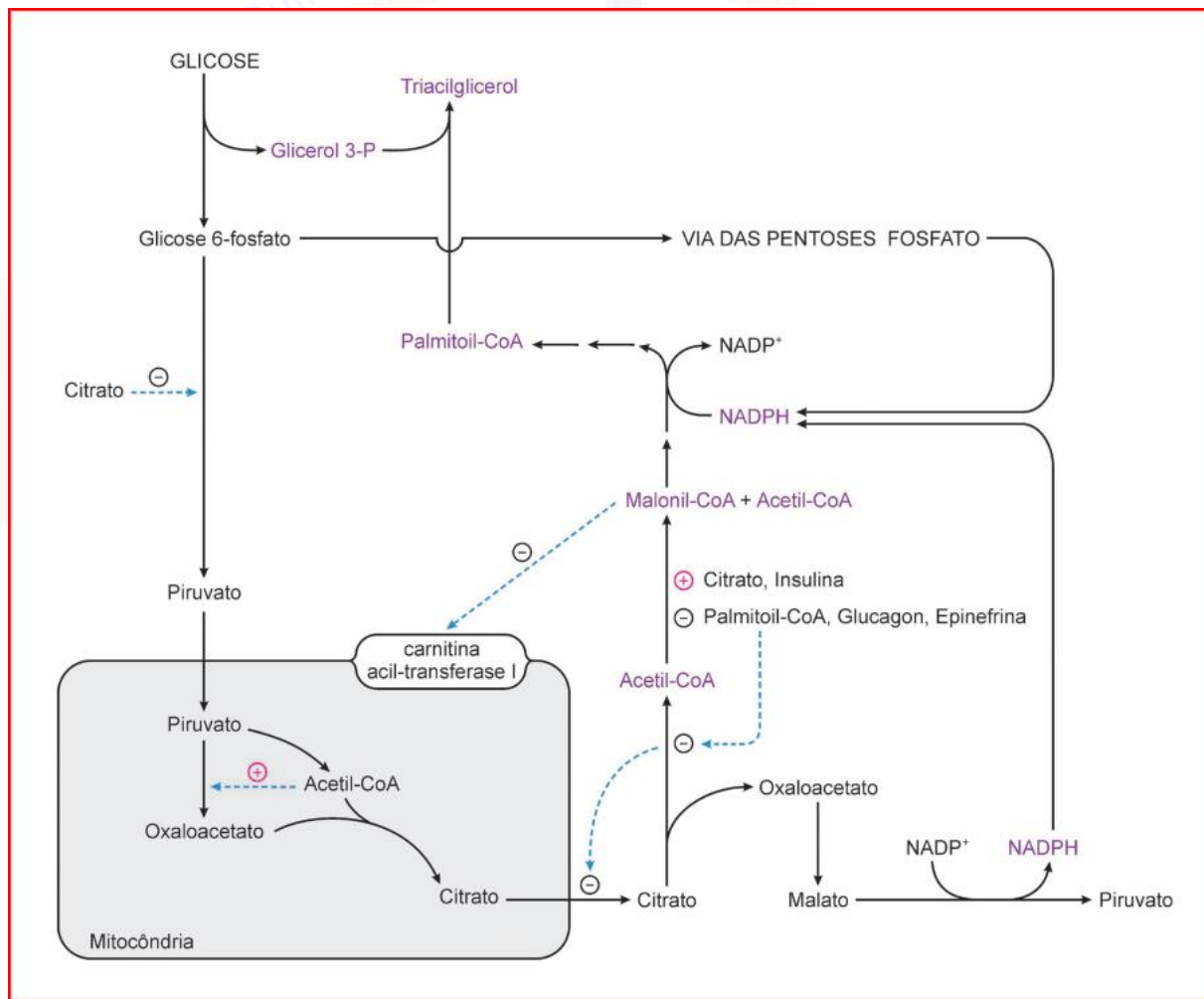


Fig. 20.12 Síntese de ácidos graxos e triacilgliceróis a partir de glicose: visão geral das regulações alostéricas e hormonais. As setas tracejadas azuis indicam regulações alostéricas, positivas (+) e negativas (-). A acetil-CoA carboxilase, que catalisa a conversão de acetil-CoA a malonil-CoA, é fosforilada e inibida sob ação de glucagon e epinefrina, e inibida sob ação de glucagon e epinefrina, e desfosforilada e estimulada na presença de insulina.

Questão 6-pag 351 livro

6. As dietas vegetarianas são recomendáveis? Por quê?

Quadro 18.3 Valores de NPU de alimentos

Alimento	NPU
Leite humano	95
Ovo	90
Leite de vaca	81
Carne bovina	70
Arroz polido	60
Farinha de soja	58
Amendoim	50
Trigo integral	45
Milho	40

6. As dietas vegetarianas são recomendáveis? Por quê?

COMPOSIÇÃO EM AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS (g/16g N) DA SOJA E DE OUTROS PRODUTOS VEGETAIS E DO PADRÃO DE PROTEÍNA DA FAO

Aminoácidos	P – FAO	Feijão	Soja	Milho	Arroz	Trigo
Isoleucina	6,4	4,5	5,1	3,7	4,1	3,9
Leucina	4,8	7,7	7,7	13,6	8,2	6,9
Lisina	4,2	7,0	5,9	2,6	3,8	1,0
Metionina	2,2	0,6	1,6	1,8	3,4	1,4
Cistina	4,2	-	1,3	-	-	-
Fenilalanina	2,8	4,3	5,0	5,1	6,0	3,7
Tirosina	2,8	-	3,1	-	-	-
Treonina	2,8	3,7	4,3	3,6	4,3	4,7
Triptofano	1,4	-	1,3	0,7	1,2	0,7
Valina	4,2	5,2	5,4	5,3	7,2	5,3

Fonte: INTSOY (1991).

6. As dietas vegetarianas são recomendáveis? Por quê?

Questão 6-pag 351 livro

TABELA 3 – Composição de aminoácidos essenciais das proteínas estudadas

Aminoácidos essenciais	mg aminoácido/g proteína												Padrão FAO/WHO 2 a 5 anos
	Rã sem osso	Rã com osso	Rã CMS	Ovo em pó	Carne bovina	Caseína	Feijão	Trigo	Milho	Soja	Soja KTI- LOX-	PTS	
Phe+Tyr	76,64	75,14	84,11	98,64	83,86	109,71	113,08	92,85	98,92	96,99	120,36	96,77	63
His	33,38	32,91	30,28	22,12	38,10	18,99	28,55	23,41	31,83	32,88	36,14	29,85	19
Ile	28,60	33,11	35,38	34,64	39,43	46,91	31,39	23,81	23,35	45,71	37,36	34,85	28
Leu	68,55	68,30	74,45	83,90	92,24	93,05	78,28	81,48	134,78	81,34	94,32	76,70	66
Lys	111,31	95,28	91,77	91,44	95,28	78,66	94,36	25,87	25,96	82,69	89,65	86,74	58
Met+Cys	30,83	27,23	27,82	40,05	35,59	30,14	19,95	18,12	22,21	18,65	21,41	18,73	25
Thr	52,02	49,47	50,12	53,50	48,23	43,22	47,72	24,67	30,36	51,34	55,76	40,78	34
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	11
Val	38,02	39,91	39,91	47,52	43,00	54,95	40,81	27,89	27,34	48,16	40,30	36,48	35

nd – não determinado

Aminoácido (mg/g prot)	Ovo	Leite	Carne	Trigo	Arroz	Milho	Soja
<i>His</i>	22	27	34	21	21	27	30
<i>Ile</i>	54	47	48	34	40	34	51
<i>Leu</i>	86	95	81	69	77	127	82
<i>Lys</i>	70	78	89	23	34	25	68
<i>Met+Cys</i>	57	33	40	36	49	41	33
<i>Phe+Tyr</i>	93	102	80	77	94	85	95
<i>Thr</i>	47	44	46	28	34	32	41
<i>Trp</i>	17	14	12	10	11	6	14
<i>Val</i>	66	64	50	38	54	45	52

Questão 7-pag 351 livro

7. Sabe-se que: o cérebro consome cerca de 120 g de glicose por dia; 100 g de proteína produzem 60 g de glicose; um indivíduo adulto tem cerca de 6 kg de proteína e a perda de metade do nitrogênio proteico é fatal. Em caso de jejum prolongado:
- quantos gramas diários de proteína seriam consumidos para fornecer glicose ao cérebro?
 - por quanto tempo esta fonte de energia poderia ser usada?
 - como é possível a sobrevivência a um mês de jejum?

a) Proteínas/dia = 200 g

120 g ==→ 1 dia

100 g Prot ==→ 60 g glicose

200g Prot ==→ 120g glicose

b) 200 g =====1 dia ==→ X

a) 3.000g ==→ 15 dias

1 Mês de JEJUM???

a) Corpos cetônicos????

Questão 10- pag 352 Livro

10. Descrever as conseqüências metabólicas de uma dieta com valor calórico normal, mas contendo proteínas de baixo valor biológico.

Utilizar as regulações hormonais e alostéricas:

Insulina

Metabolismo de carboidratos-

Glicolise- Ativada, PFK2 ativa (Frutose 2,6BP alta)

Glicogenio- Síntese, glicogênio sintase ativa; glicogênio fosforilase inativa

Gliconeogenese- inativada (frutose 2,6-inibe frutose 2,6 bisfosfatase

Pentoses-ativa (NADP+ ativa glicose 6-P desidrogenase)

Lipídios: lipase –inativa- degradação inativa

Síntese: ativa

Proteínas: aumenta a síntese, **MAS, não repõe todas as proteínas!!**

Saldo proteico: todo dia tem menos proteína sendo sintetizada.

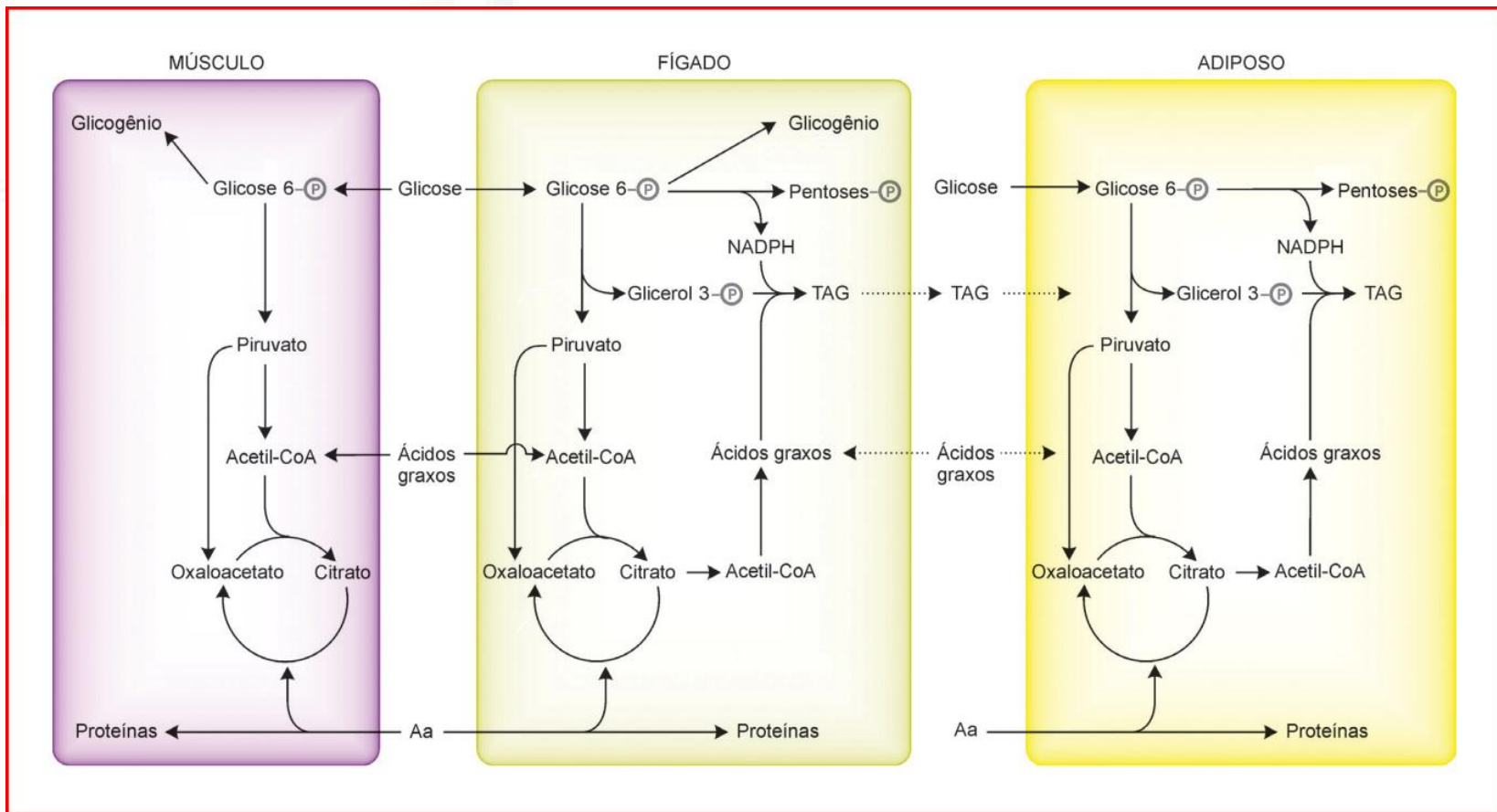


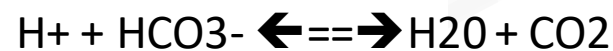
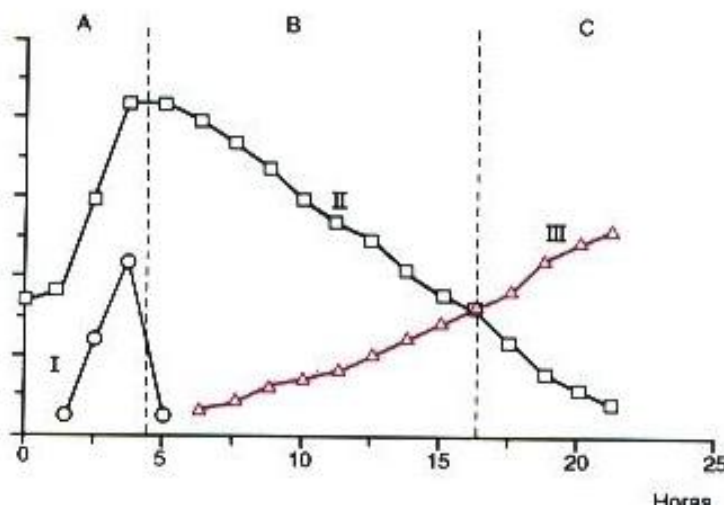
Fig. 21.2 Período absorptivo: esquema da distribuição dos nutrientes absorvidos e de alguns de seus destinos metabólicos em músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo. O transporte de lipídios pelas lipoproteínas plasmáticas não está mostrado. A alta razão insulina/glucagon determina a predominância dos processos de síntese.

Questão 12-Pag 352 Livro

12. O gráfico a seguir foi obtido medindo-se alguns parâmetros em tempos subsequentes à ingestão de uma refeição (tempo zero). Os valores de ordenadas são diferentes para cada curva. De **a** até **j**, verificar se a sentença é falsa ou verdadeira.

- a. A concentração citossólica de citrato é maior em B do que em A.
- b. A concentração plasmática de HCO_3^- é maior em B do que em C.
- c. Em C, a maior parte da glicose, aminoácidos e corpos cetônicos plasmáticos é originária do fígado.
- d. A curva I pode representar a concentração de glicogênio hepático e a curva III, a utilização de corpos cetônicos pelo cérebro.
- e. Em B ocorre oxidação de aminoácidos essenciais no fígado.
- f. Em B a lipogênese é mais intensa que a lipólise no tecido adiposo.
- g. Em C a atividade da proteína fosfatase 1 é maior do que a da proteína quinase dependente de cAMP.
- h. A oxidação dos esqueletos carbônicos dos aminoácidos pelo fígado é maior em C do que em B.
- i. A maior atividade da carnitina acil transferase em hepatócitos é encontrada em A.
- j. A curva II pode representar a atividade da via das pentoses.

- a. F
- b. V
- c. F
- d. F
- e. V
- f. F
- g. F
- h. F
- i. F
- j. F



CORPOS CETONICOS ==ácidos!!

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
β -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 (μ 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

Questão 12-Pag 352 Livro

A====→ F

B====→ F (acidose, $\text{H}_2\text{CO}_3 \Rightarrow \text{CO}_2$ e H_2O)

C==→ F (aminoácidos não, vem do musculo)

D==→ curva I não. Curva III –uso de corpos cetonicos pelo cérebro OK

E==→ Sim – Fígado oxida aa essenciais em B

F==→ F

G=→ F

H=→ V

I==→ F

J=→ F

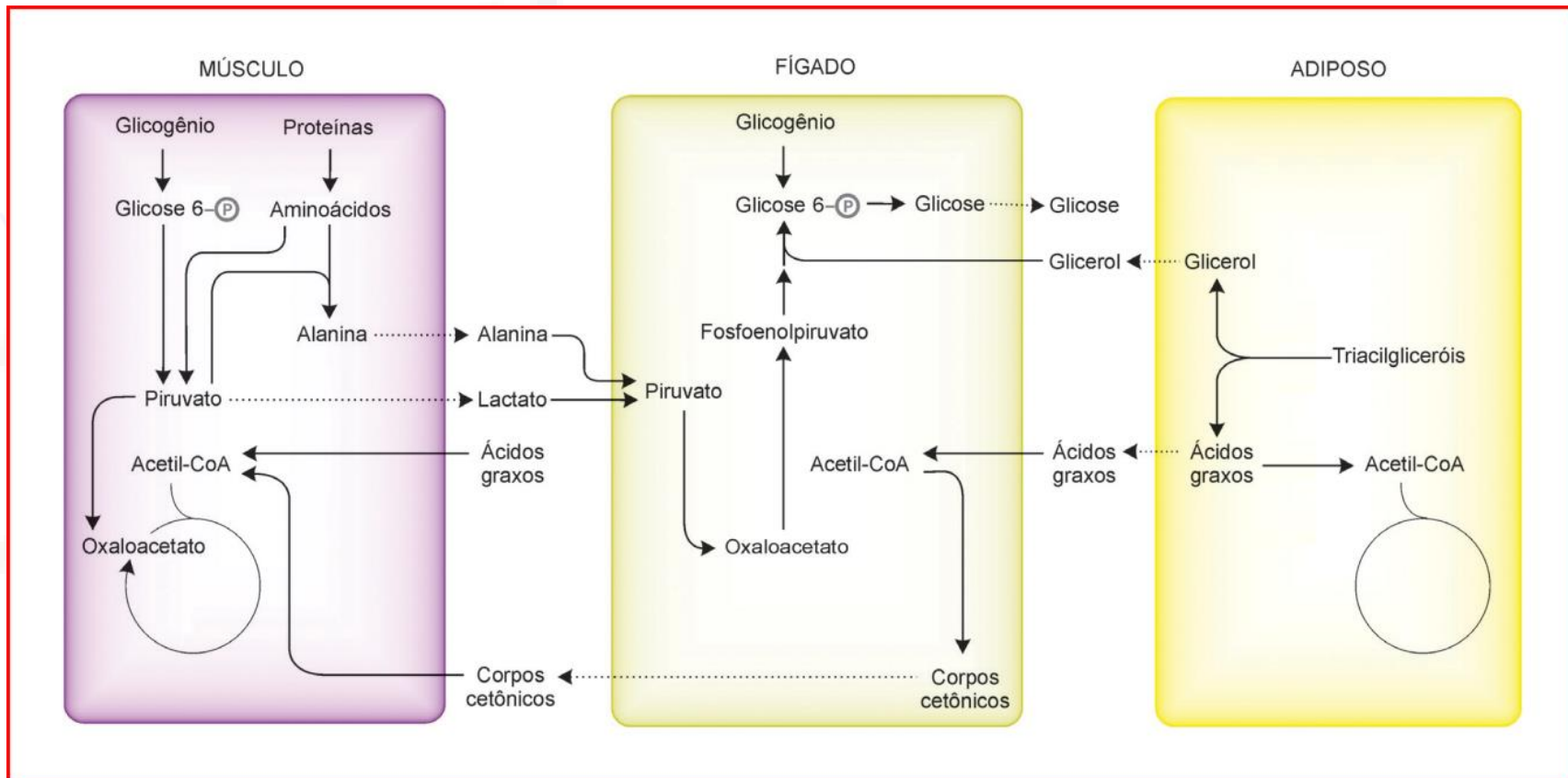


Fig. 21.3 Período pós-absortivo/jejum: esquema das principais adaptações metabólicas induzidas pela baixa razão insulina/glucagon. No fígado, notar a não-ocorrência do ciclo de Krebs devido ao consumo de oxaloacetato pela gliconeogênese, e o conseqüente desvio da acetil-CoA para formar corpos cetônicos; 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.

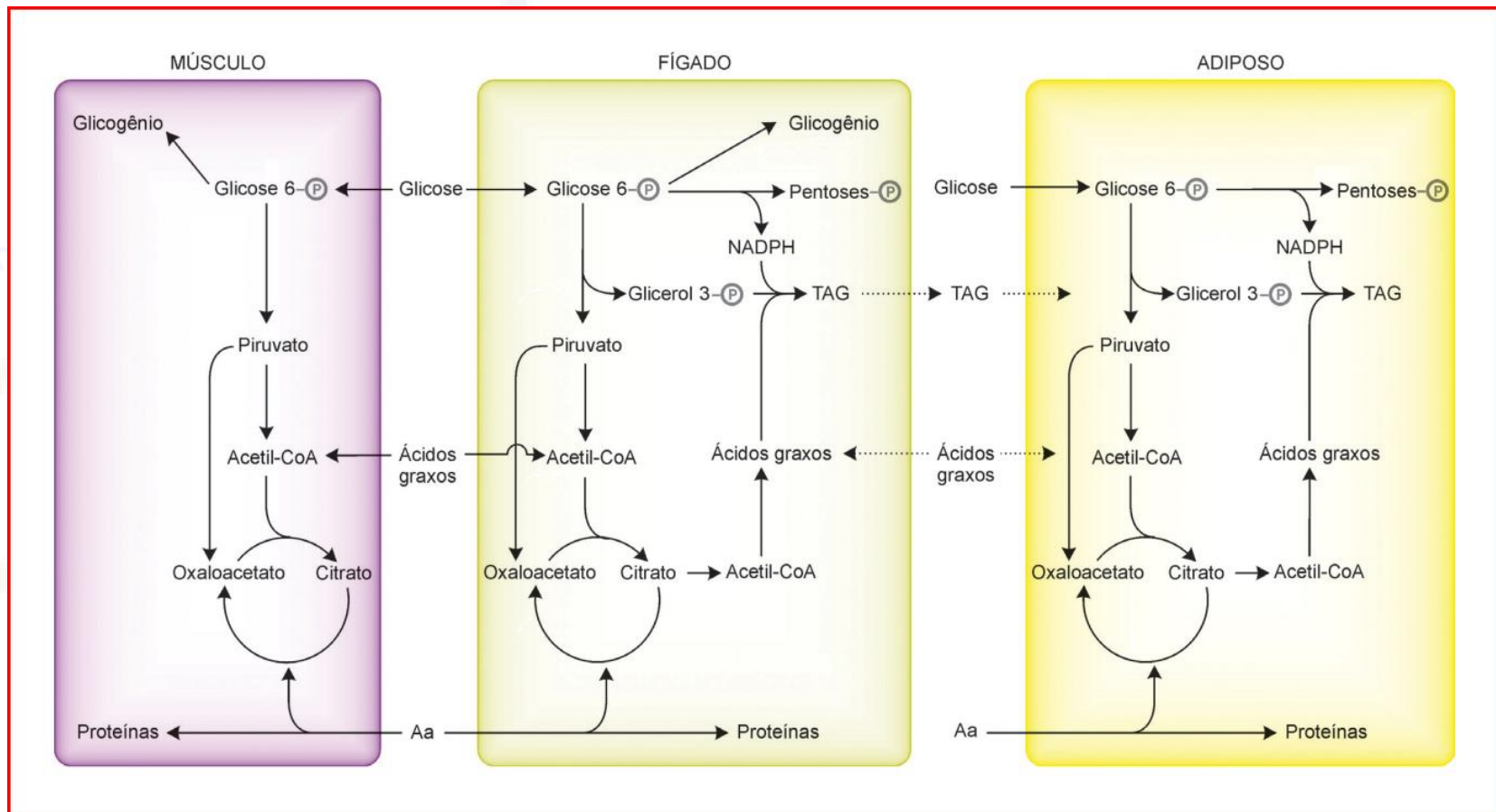


Fig. 21.2 Período absorptivo: esquema da distribuição dos nutrientes absorvidos e de alguns de seus destinos metabólicos em músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo. O transporte de lipídios pelas lipoproteínas plasmáticas não está mostrado. A alta razão insulina/glucagon determina a predominância dos processos de síntese.

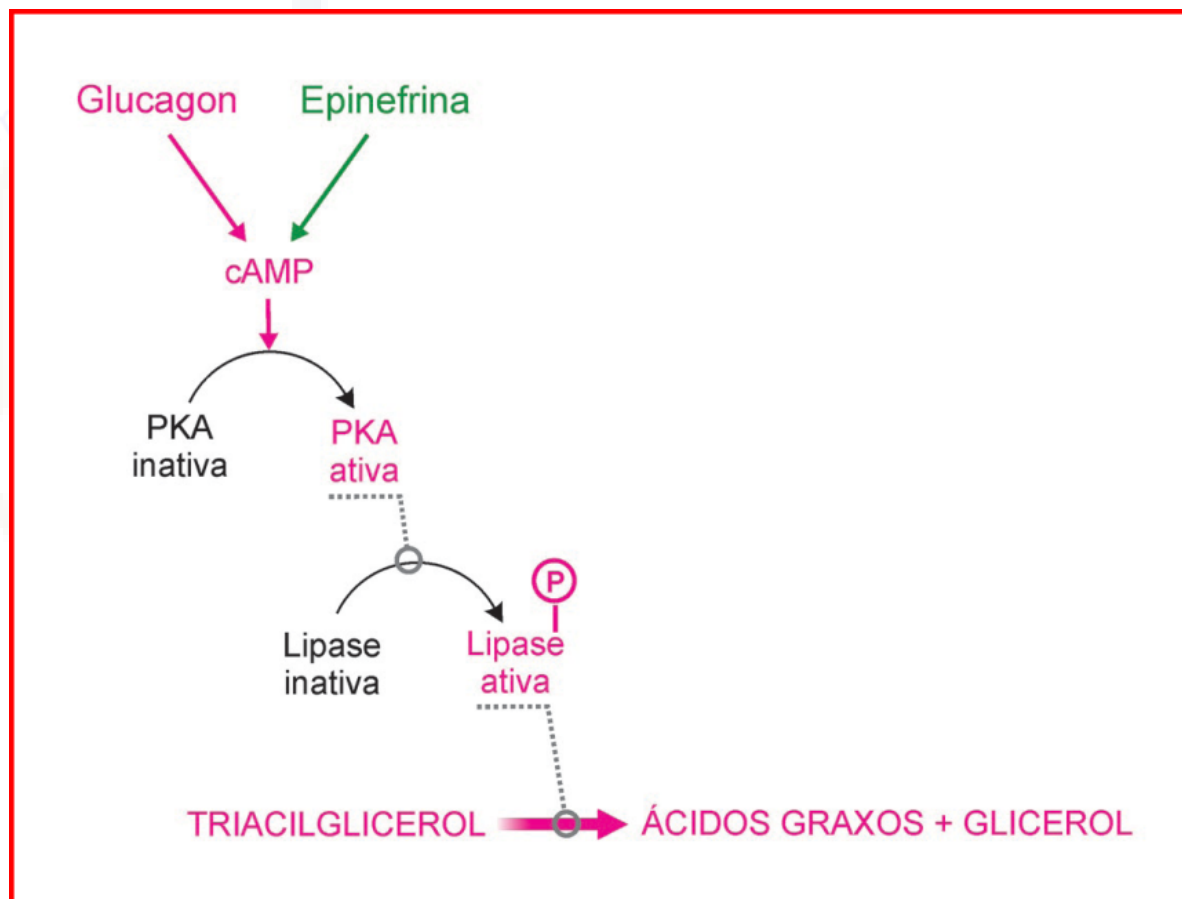


Fig. 20.11 Regulação da lipase hormônio-sensível do tecido adiposo. Glucagon e epinefrina provocam aumento da concentração de cAMP e a proteína quinase A (PKA) é estimulada. PKA catalisa a fosforilação da lipase que se torna ativa, promovendo a hidrólise dos triacilgliceróis.

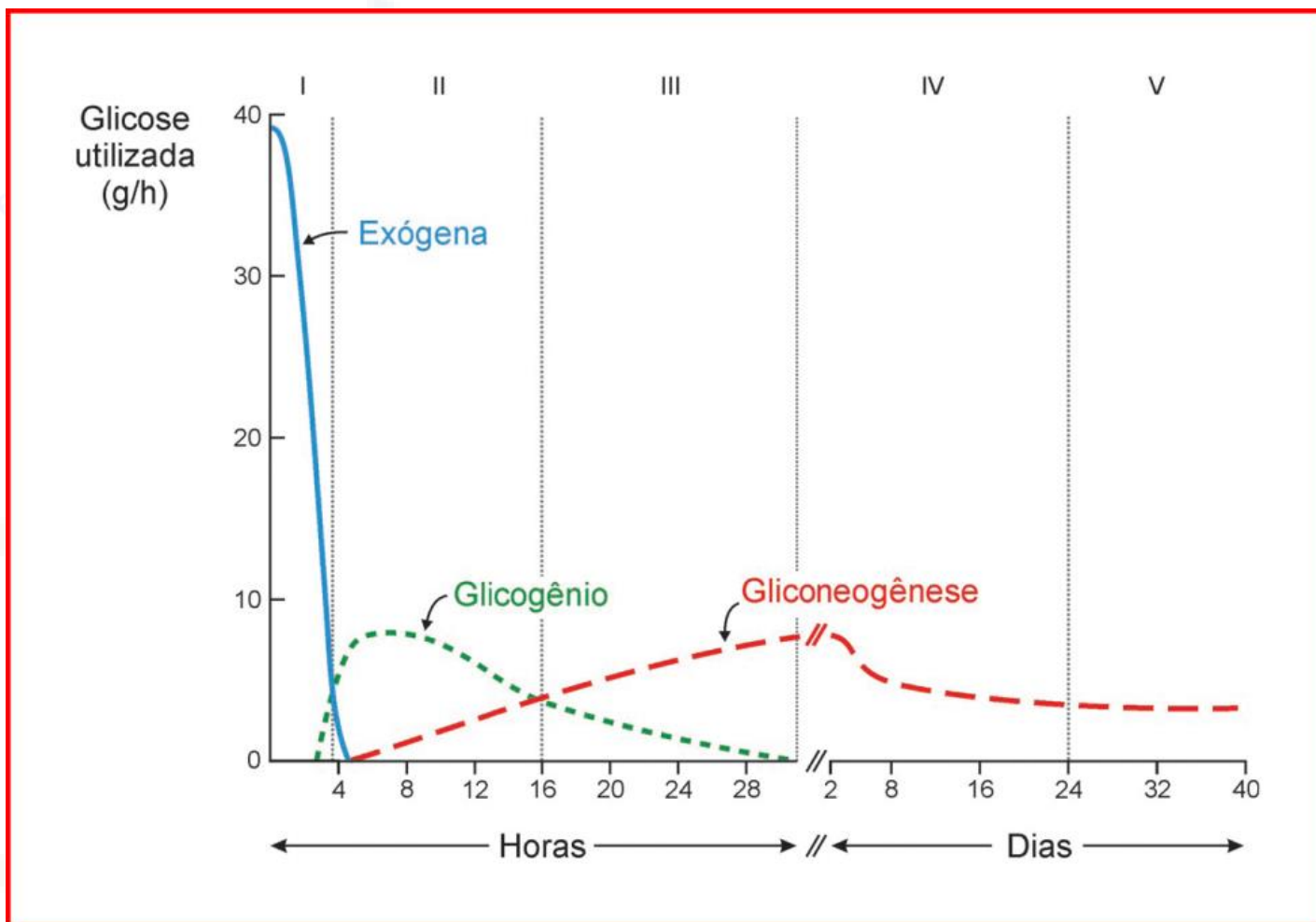


Fig. 21.4 As cinco fases da homeostase da glicose em seres humanos. A figura mostra a quantidade de glicose utilizada e as suas origens — exógena ou da dieta, glicogênio hepático e gliconeogênese hepática e renal — ao longo do tempo, após a ingestão de uma refeição (tempo zero). Ver também a Tabela 21.4. Reproduzida de Ruderman NB, Aoki TT and Cahill GF Jr in Hanson RW, Mehlman MA (editors): *Gluconeogenesis: Its Regulation in Mammalian Species*, p. 515. John Wiley & Sons, 1976.

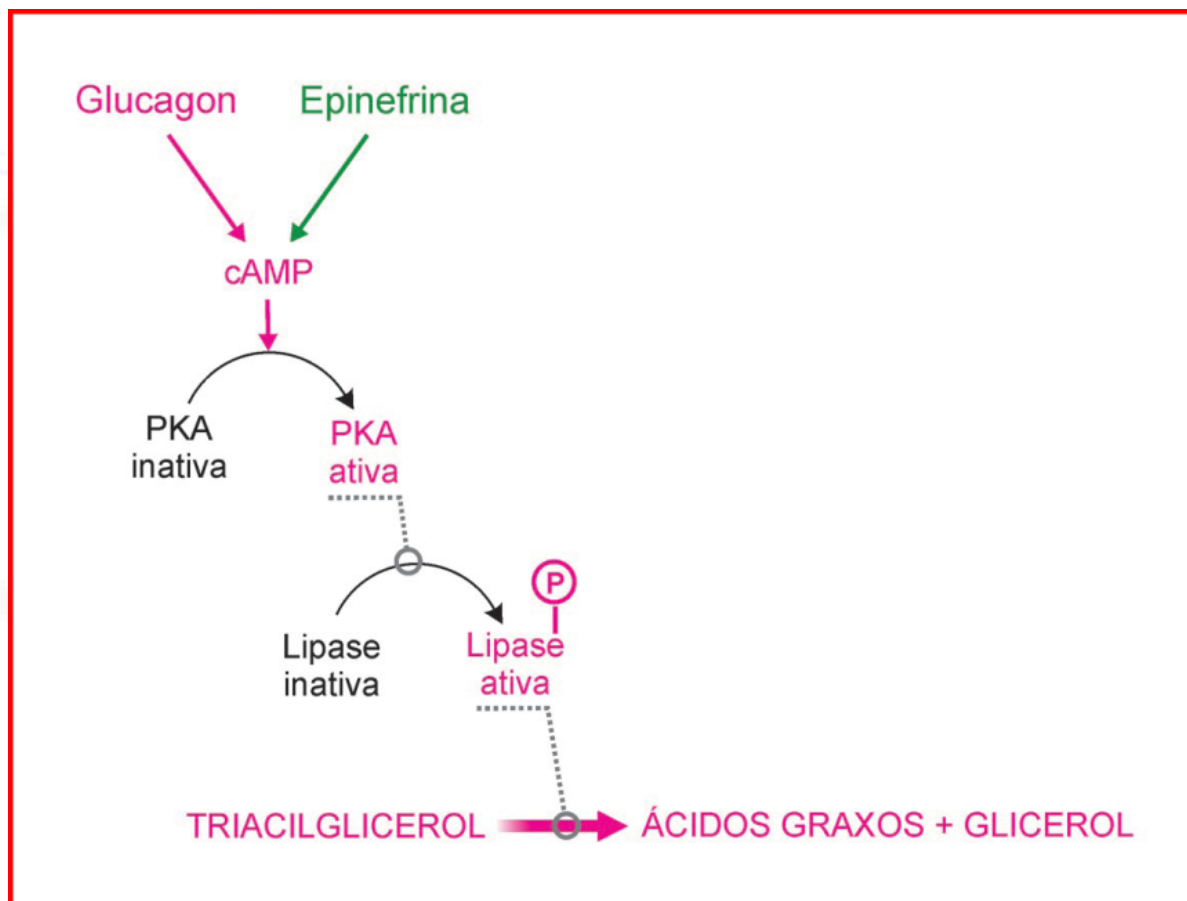


Fig. 20.11 Regulação da lipase hormônio-sensível do tecido adiposo. Glucagon e epinefrina provocam aumento da concentração de cAMP e a proteína quinase A (PKA) é estimulada. PKA catalisa a fosforilação da lipase que se torna ativa, promovendo a hidrólise dos triacilgliceróis.

Questão 13-Pag 352 Livro

13. Um indivíduo adulto recebeu, durante várias semanas, uma dieta com quantidades de carboidratos, lipídios e proteínas adequadas para seu peso, sexo, faixa etária e atividade física. Apesar da dieta conter também o suprimento correto de vitaminas e sais minerais, o indivíduo apresentou perda lenta e contínua de peso.
- Faça duas hipóteses explicativas deste quadro.
 - Escolha uma das hipóteses e descreva como estão, no fígado deste indivíduo, o ciclo de Krebs, a concentração de frutose 2,6-bisfosfato, a gliconeogênese, a síntese de glicogênio, a concentração de acetil-CoA e a síntese de ácidos graxos.
 - Para cada hipótese feita, analise o balanço de nitrogênio e a produção de corpos cetônicos.
 - Segundo as hipóteses formuladas, o caso poderia ser normalizado aumentando a ingestão de carboidratos e diminuindo a de lipídios?

Hipotese 1: Diabetes tipo 1

Hipotese 2:

Hipótese 1 – Diabete tipo 1

Hipótese 2 – Proteínas de má qualidade. Prot que falta pelo menos 1 ou AMINOACIDO ESSENCIAL

Hipotese 3- Dieta de difícil digestão (digestibilidade)

Parâmetro	Hipótese Diabete tipo 1	Hipótese 2
Velocidade do Ciclo de Krebs	Lenta (NADH alto e ADP baixo)	normal
[Frutose 2,6-Bisfosfato]	baixa	Alta (per. Absortivo)
Velocidade da Gliconeogênese	Aumenta (Oxaloact) e Frutose 2,6-BP baixa	baixa
[Acetil-CoA]	Aumenta (aumenta deg. ac graxo) –corpos cetonicos	Vai para síntese de Acidos graxos
Balanço de Nitrogênio	negativo	negativo
Síntese de glicogênio	Inibida	Ativada
Produção de corpos cetônicos	Aumenta	baixa
Síntese de ácidos graxos	Não tem	Favorecida

Questão 13-Pag 352 Livro

13. Um indivíduo adulto recebeu, durante várias semanas, uma dieta com quantidades de carboidratos, lipídeos e proteínas adequada para seu peso, sexo, faixa etária e atividade física. Apesar da dieta conter também o suprimento correto de vitaminas e sais minerais, o indivíduo apresentou perda lenta e contínua de peso.

d. Segundo as hipóteses formuladas, o caso poderia ser normalizado aumentando **a ingestão de carboidratos e diminuindo a de lipídeos**?

Questão 14-Pag 352 Livro

14. Um indivíduo normal está ingerindo uma dieta rica em carboidratos e normal nos demais componentes. Comente o que acontece com cada um dos itens seguintes, comparando com uma dieta normal e justificando suas respostas.
- Excreção de uréia e excreção de corpos cetônicos.
 - Atividade de adenilato ciclase e piruvato carboxilase no fígado.
 - Atividade da acetil-CoA carboxilase, da via das pentoses, e intensidade da síntese de glicerol 3-fosfato no tecido adiposo.
-
- Excreção de Ureia- Normal
 - Corpos cetonicos- normal
 - Atividade da Adenilato ciclase (Inativa) e Piruvato carboxilase no Fígado (oxaloacetato) (estimulada pela alta conc. Acetil-CoA-ativa).
 - Atividade da Acetil-CoA carboxilase- (malonil-CoA)-Ativa
 - Via das Pentoses-Ativa(aumento o NADP+) → (forma NADPH)
 - Intensidade da síntese de glicerol-3-fosfato no tecido adiposo- (Triacilglicerol)- Aumentada

Questão 4 apostila-pag 47-Problemas de Metabolismo

4. Estabelecer a diferença entre marasmo e Kwashiorkor. Como estes quadros podem ser revertidos?

Marasmo: deficiência proteica e calórica

Mais prot. boa qualidade e carboidratos e lipídios

Magreza

Kwashiorkor: desmame

Deficiência Proteica : balanço N2 negativo

Barriga grande: edema perda de massa muscular

+ Proteínas boa qualidade

Como estes quadros podem ser revertidos?

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

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

Regulação do Metabolismo

	Enzimas		Efet. alostéricos		Outros
1	Lipase		1 Frutose 2,6 bisfosfato (positivo)		1 GTP
2	Fosfodiesterase		2 NADPH		2 Glucagon
3	Proteína inibidora da proteína fosfatase		3 ATP		3 GDP
4	Acetil-CoA carboxilase		4 Acetil-CoA		4 Insulina
5	Piruvato carboxilase		5 Citrato (positivo)		5 cAMP
6	Glicose 6-fosfato desidrogenase (2)		6 ADP		6 Adrenalina
7	Glicogênio sintase		7 NADH		7 b-hidroxibutirato
8	Carnitina aciltransferase		8 Malonil-CoA		8 ATP
9	Fosfofrutoquinase 2		9 Citrato (negativo)		9 Proteína G
10	Glicogênio fosforilase		10 Frutose 2,6 bisfosfato (negativo)		10 Subunidade a
11	Frutose 1,6 bisfosfatase (10)		11 Glicose 6-fosfato		11 Triacilglicerol
12	Glicose 6-fosfatase		12 Acil-CoA		12 Glicose 1-fosfato
13	Proteína quinase				13 GLUT 4
14	Isocitrato desidrogenase				14 Glicemia
15	Fosfofrutoquinase-1 (1)				15 FAD
16	Adenilato ciclase				16 FADH ₂
17	Subunidade a da proteína G				17 ATP translocase
18	Glicogênio fosforilase quinase				18 Subunidades da PKA
19	Fosfoproteína fosfatase				19 GTPase
20	a 1,6 glicosidase				
21	Glicoquinase				
22	Hexoquinase (11)				
23	Frutose 2,6 bisfosfatase				
24	Fosfoglicomutase				