

Nelma Sofia Magro Fernandes

Alterações metabólicas no diabético

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2013

Nelma Fernandes

Alterações metabólicas no diabético

Orientadora: Professora Doutora Carla Sousa e Silva

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2013

Alterações metabólicas no diabético

Declaro que este trabalho foi realizado por mim e que todas as fontes utilizadas foram devidamente referenciadas na sua totalidade.

(Nelma Sofia Magro Fernandes)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, cada vez mais cedo, acarretando complicações adjacentes que podem aumentar a morbidade. Como tal, esta patologia tem vindo a ser acompanhada por várias organizações mundiais de saúde, com o objetivo de criar medidas e guias para diminuir a sua evolução e o número de novos casos, que se tem mostrado exponencial.

É classificada em diabetes tipo 1, tipo 2 e gestacional, estando cada uma delas associada a alterações nas células β e/ou na secreção de insulina. Estas alterações afetam as vias metabólicas das proteínas, lípidos e hidratos de carbono, resultando daí as doenças secundárias que se manifestam na diabetes.

Foi possível assim comparar estas vias metabólicas em indivíduos saudáveis e quando afetados pela diabetes tipo 1 ou 2, relacionar as alterações que ocorreram e em que fases do processo metabólico.

De uma maneira geral, as vias metabólicas mais afetadas nesta patologia, embora variem de acordo com o tipo da diabetes, são as dos hidratos de carbono e as dos lípidos, especialmente porque ambas são essenciais para o fornecimento e armazenamento de energia. O metabolismo das proteínas é também alterado, a nível da síntese proteica, com alterações na transcrição genética de vários intervenientes nas vias metabólicas, e da produção de intermediários para o ciclo de Krebs e de proteínas intracelulares.

Na diabetes, embora o indivíduo tenha hiperglicemia, como os tecidos não conseguem captar a glucose devido a falhas nos transportadores da mesma, o organismo reage como se houvesse falta desta hexose, aumentando as vias para a sua produção e para obtenção de energia, através do aumento da gluconeogénese, da lipólise e da produção de corpos cetónicos.

Abstract

Diabetes *mellitus* is a metabolic disease, which affects millions of people worldwide in an early age and comes with complications that increase morbidity. As such, this disease has been accompanied by various world health organizations with the goal of creating actions and guidelines to decrease the progression of the disease and the number of new cases, which has shown exponential.

This disease is classified into type 1 diabetes, type 2 diabetes and gestational diabetes and are with each one of them are associated alterations β cells and / or insulin secretion. These changes affect the metabolism of proteins, carbohydrates and lipids, resulting secondary diseases that manifest themselves in diabetes.

It was thus possible, by analyzing the action of these pathways in normal conditions and when affected by type 1 and type 2 diabetes, to relate the changes that have occurred and at what stage of the process.

Generally speaking, the pathways that are more affected by this pathology, although they vary according to the type of diabetes, are the ones of carbon hydrates and lipids, especially because they are both essential to the energy supply and storage. The protein metabolism is also altered, in terms of protein synthesis, with changes in gene transcription of various elements in the metabolic pathways and also with the production of intermediates for the TCA Cycle and intracellular proteins.

In terms of Diabetes, although the individual has hyperglycemia, as the tissues fail to capture the glucose due to failures in its carriers, the body reacts as if there was lack of this hexose, increasing pathways for its production and for obtaining energy by increasing gluconeogenesis, lipolysis and production of ketone bodies.

Agradecimentos

O final desta etapa não teria sido possível sem o apoio e compreensão das pessoas que me apoiaram ao longo deste percurso académico. Como tal, e não podendo numerar todos os envolvidos, tenho que agradecer à minha família e a todo o grupo de docentes da Universidade Fernando Pessoa.

Um agradecimento muito especialmente à minha orientadora, Professora Doutora Carla Sousa e Silva, pela enorme disponibilidade, acompanhamento, esforço e dedicação prestados para eu poder realizar este trabalho com sucesso.

Índice

I. Introdução	12
II. Diabetes <i>mellitus</i>	14
1. Pâncreas e insulina	15
2. Tipos	18
i. Diabetes tipo 1 (insulinodependentes).....	18
ii. Diabetes tipo 2 (não-insulinodependentes).....	20
iii. Diabetes gestacional.....	21
III. Metabolismo e vias metabólicas	22
1. Metabolismo dos hidratos de carbono	22
i. Glicólise.....	22
ii. Gluconeogénese.....	28
iii. Glicogenólise e Glicogénese.....	30
2. Metabolismo dos lípidos	35
i. β -Oxidação dos ácidos gordos.....	35
ii. Formação de corpos cetónicos.....	37
iii. Síntese de ácidos gordos.....	37
iv. Biossíntese de triacilglicéridos e colesterol.....	38
3. Metabolismo das proteínas	38
i. Síntese proteica.....	38
ii. Degradação de proteínas.....	39
iii. Biossíntese de aminoácidos.....	39
iv. Degradação de aminoácidos.....	40
IV. Alterações metabólicas	41
1. Ciclo do estado de jejum e pós-prandial	42
i. Estado pós-prandial.....	42
ii. Estado de jejum.....	44
iii. Regulação enzimática.....	48
2. Alterações metabólicas no diabético	52
i. Diabetes tipo 1.....	53
ii. Diabetes tipo 2.....	54
V. Conclusão	57
VI. Bibliografia	59

Índice de figuras

Figura 1 – Estrutura primária (sequência de aminoácidos) da insulina humana.....	16
Figura 2 – A secreção bifásica da insulina pelas ilhotas de Langerhans por estimulação da glucose.....	17
Figura 3 – As duas fases da glicólise.....	23
Figura 4 – As principais vias em que o piruvato formado na glicólise é o precursor	26
Figura 5 – Glicólise e gluconeogénese.....	29
Figura 6 - Via da glicogenólise.....	31
Figura 7 - Via da glicogénese.....	33
Figura 8 – β -oxidação de ácidos gordos.....	36
Figura 9 – Visão geral da biossíntese de aminoácidos	40
Figura 10 – Visão geral do catabolismo dos aminoácidos nos mamíferos	41
Figura 11 - Relação entre glucose, aminoácidos e ácidos gordos em vários tecidos durante o estado pós-prandial.....	43
Figura 12 - Relacionamento do metabolismo entre os principais órgãos no início do estado de jejum.....	45
Figura 13 – Inter-relações metabólicas entre os principais órgãos no estado de jejum..	46
Figura 14 – Inter-relações metabólicas dos tecidos na diabetes tipo 1.....	54
Figura 15 – Inter-relações metabólicas nos tecidos na diabetes tipo 2.....	55

Índice de tabelas

Tabela 1 - Valores de glicemia plasmática para diagnóstico da diabetes.....	14
Tabela 2 – Sintomas que se manifestam na diabetes tipo 1	19

Lista de abreviaturas

- ACP – Proteína transportadora de grupos acilo (do inglês: *acyl carrier protein*)
- ADP – Difosfato de adenosina (do inglês: *adenosine diphosphate*)
- AMP – Monofosfato de adenosina (do inglês: *adenosine monophosphate*)
- AMPK – Proteína quinase ativada por AMP (do inglês: *AMP-activated protein kinase*)
- ATP – Trifosfato de adenosina (do inglês: *adenosine triphosphate*)
- cAMP – Monofosfato cíclico de adenosina (do inglês: *cyclic adenosine monophosphate*)
- CREB – Proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (do inglês: *cAMP response element-binding protein*)
- FAD – Dinucleótido de flavina e adenina (do inglês: *flavin adenine dinucleotide*)
- FOXO – Subgrupo da família *forkhead* de fatores de transcrição (do inglês: *subgroup of the Forkhead family of transcription factors*)
- GLUT – Proteínas transportadoras de glucose (do inglês: *glucose transporter protein*)
- HDL – Lipoproteínas de elevada densidade (do inglês: *high density lipoprotein*)
- HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA
- IDF – International Diabetes Federation
- IDL – Lipoproteínas de densidade intermédia (do inglês: *intermediate density lipoprotein*)
- IRE – Elementos de resposta à insulina (do inglês: *insulin-responsive element*)
- k_m – medida da estabilidade do complexo enzima-substrato
- LADA – Diabetes latente autoimune do adulto (do inglês: *Latent autoimmune diabetes of adults*)
- LDL – Lipoproteínas de baixa densidade (do inglês: *low density lipoprotein*)
- NAD⁺ – Dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma oxidada) (do inglês: *nicotinamide adenine dinucleotide*)

NADH – Dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma reduzida) (do inglês: *nicotinamide adenine dinucleotide*)

NADPH – Dinucleótido fosfato de nicotinamida e adenina (forma reduzida) (do inglês: *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)

P_i – Fosfato inorgânico

PI₃ quinase – (do inglês: *phosphatidylinositide 3-kinase*)

PPAR – receptores ativados por proliferador de peroxissoma (do inglês: *peroxisome proliferator-activated receptors*)

PP_i – Pirofosfato

PTGO – Prova de tolerância à glucose oral

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro (do inglês: *messenger ribonucleic acid*)

tRNA – Ácido ribonucleico de transferência (do inglês: *transfer ribonucleic acid*)

SREBP – Proteína de ligação ao elemento regulatório de esterol (do inglês: *sterol Regulatory Element-Binding Proteins*)

TNF α – Fator de necrose tumoral α (do inglês: *tumor necrosis factor*)

UDP – Difosfato de uridina (do inglês: *uridine diphosphate*)

UDP-glucose – Glucose uridina difosfato (do inglês: *uridindiphosphat-Glucose*)

UTP – Trifosfatada de uridina (do inglês: *uridine triphosphate*)

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade (do inglês: *very low density lipoprotein*)

WHO – World Health Organization

I. Introdução

Este trabalho tem como tema as alterações que ocorrem num indivíduo diabético a nível bioquímico e metabólico quando comparado com uma pessoa que não sofre desta patologia. Principalmente desde o século XX até à atualidade, a diabetes *mellitus* tem sido objeto de estudo, tendo-se desenvolvido inúmeros avanços, tanto na prevenção como no tratamento, que permitiram melhorias na qualidade de vida dos doentes.

Apesar da investigação já efetuada e dos avanços científicos atingidos, continua a ser uma doença intensamente estudada devido ao aumento da sua prevalência em todo o mundo e da mortalidade e morbilidade que provoca. Assim, segundo a *World Health Organization* (WHO) há vários factos a ter em conta e que justificam a importância que se dá a esta doença:

- 347 milhões de pessoas em todo o mundo têm diabetes;
- em 2004 um valor estimado de 3,4 milhões de pessoas morreu devido a complicações provocadas por níveis elevados de glucose no sangue;
- mais de 80% das mortes provocadas pela diabetes ocorrem em países com uma economia com baixa e média receita;
- a WHO prevê que a diabetes será a sétima principal causa de morte em 2030;
- a prevenção ou atraso do aparecimento da diabetes tipo 2 podem ser conseguidas através de uma dieta equilibrada, do exercício físico regular, da manutenção dum peso corporal normal, sendo também de evitar o uso de tabaco.

A diabetes é uma doença crónica de etiologia múltipla, caracterizada por alterações no metabolismo de lípidos, proteínas e hidratos de carbono e que é possível identificar pela detecção de valores elevados de glucose no sangue (hiperglicemia). A glucose é regulada pela insulina, que é produzida no pâncreas, e quando os seus valores estão elevados, isso pode dever-se à insuficiente ou ausente produção da hormona anteriormente referida, ou à incapacidade do organismo a utilizar de modo eficiente. Quando não há um controlo dos níveis de glucose, quer seja por a diabetes ainda não estar diagnosticada ou pelo facto dos doentes não seguirem o tratamento, podem surgir sérios danos em todo o organismo, especialmente a nível circulatório e nervoso. A diabetes está atualmente classificada em diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional, havendo ainda outros tipos específicos de diabetes (por exemplo devido a

fármacos ou efeitos secundários de algumas doenças genéticas).

O metabolismo está organizado em diferentes vias e é um conjunto de reações químicas que ocorrem no organismo a nível celular para transferir, converter e armazenar energia dos nutrientes ingeridos. As vias metabólicas podem ser anabólicas (síntese de moléculas) ou catabólicas (degradação de moléculas) e para além de estarem interligadas umas às outras, são controladas enzimaticamente de acordo com as necessidades energéticas e atividade fisiológica do organismo. No entanto, em algumas patologias, todas ou algumas das vias são mais ou menos afetadas, provocando alterações que podem ser graves para o bom funcionamento do organismo.

A glucose presente no organismo provém de várias fontes: 1) diretamente da dieta, 2) como resultado da degradação do glicogénio no fígado ou ainda 3) pela sua formação no fígado a partir de outros compostos de carbono, tais como lactato, piruvato, aminoácidos e glicerol. A concentração plasmática de glucose é normalmente mantida dentro de uma faixa estreita, apesar das variações existentes devido às exigências e fornecimento de nutrientes. Em condições normais, o metabolismo da glucose é controlado, direta e indiretamente, pela insulina, juntamente com a hormona glucagon que a regula. Para além do envolvimento da glucose em várias vias metabólicas, também a insulina as influencia, percebendo-se então que quando este mecanismo regulatório é afetado, também os processos metabólicos envolvidos sofrem alterações. Essas vias metabólicas são as dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas (Poretsky, L., 2010).

Uma vez que a doença está relacionada com as vias referidas, este trabalho pretendeu expor com clareza as principais alterações a nível metabólico num indivíduo diabético, tendo por base um indivíduo sem a doença, justificando assim os sintomas e complicações que surgem na diabetes *mellitus*.

A análise realizada é baseada em revisão bibliográfica com pesquisa de vários artigos científicos disponíveis em bases de dados na internet (PubMed, ScienceDirect, SciELO, entre outras), artigos de revistas e jornais científicos e livros disponíveis em bibliotecas e também na internet em bibliotecas digitais. A relevância da pesquisa efetuada a nível de artigos e de livros teve como condicionante a data da publicação, sendo consideradas apenas as fontes com um máximo de 10 anos.

II. Diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* é uma desordem complexa que afeta o metabolismo das proteínas, hidratos de carbono e lípidos, caracterizada por uma hiperglicemia crônica que resulta de defeitos na secreção da insulina ou sua ação (Holt, R. I. G. e Hanley, N. A., 2012). A insulina é uma hormona produzida no pâncreas que permite que a glucose obtida através da alimentação seja convertida, a nível celular, em energia necessária ao normal funcionamento de músculos e tecidos. Uma pessoa diabética não consegue absorver de modo apropriado a glucose, permanecendo assim grandes quantidades no sangue, o que leva a complicações na saúde do indivíduo (International Diabetes Federation).

Após algumas revisões relativamente à definição, classificação e diagnóstico da doença, a diabetes *mellitus* está atualmente classificada em três tipos principais: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional. Existem ainda outros tipos específicos relacionados com alterações genéticas ou certas patologias (International Diabetes Federation). Para além disso, pode ainda ser considerada a situação de pré-diabetes que se não tratada ou controlada, pode evoluir para a diabetes tipo 2. É caracterizada por valores de glucose no sangue mais elevados do que os normais (American Diabetes Association).

O diagnóstico da diabetes é realizado através da análise dos níveis de glucose numa amostra de sangue, de preferência com 8h de jejum, sendo os valores de referência indicados na tabela 1. Quando não há manifestação de sintomas, devem ser realizadas duas análises ao sangue em dias separados (World Health Organization).

Tabela 1 - Valores de glicemia plasmática para diagnóstico da diabetes (adaptado de American Diabetes Association).

Valores de glicemia plasmática em jejum	Condição
>70 mg/dl e <100 mg/dl	Normal
>100 mg/dl e <126 mg/dl	Pré-diabetes
≥126 mg/dl (7 mmol/L)	Diabetes
≥200 mg/dl (11,1 mmol/L) 2h após a refeição ou uma bebida com 75g de glucose	

Em todo o mundo, a diabetes (tipo 1 e 2) afeta cerca de 285 milhões de pessoas. A sua prevalência tendo vindo a aumentar rapidamente e a *WHO* prevê que no ano de 2030, o número de adultos com diabetes em todo o mundo será superior a 552 milhões. No entanto, atualmente mais de 371 milhões de pessoas têm diabetes e 50% não têm conhecimento que sofrem da doença (Correia, L. G. *et alii.*, 2012). O número de pessoas afetadas também varia conforme a região a nível mundial, participando a Ásia com 60% da população diabética em todo o mundo (Hu, F. B., 2011). A nível europeu, Portugal está entre os países com taxa mais elevada de prevalência da diabetes (Correia, L. G. *et alii.*, 2012). Este aumento na incidência da diabetes implica a necessidade da criação de programas de controle e prevenção eficazes em todo o mundo.

1. Pâncreas e insulina

O pâncreas é um órgão com duas porções distintas: a porção exócrina e a porção endócrina. O pâncreas exócrino é composto por ácinos que sintetizam o suco pancreático, contituído por várias enzimas digestivas, que é posteriormente lançado no duodeno. O pâncreas endócrino é composto por ilhotas de Langerhans que segregam hormonas como a insulina e o glucagon, diretamente libertadas na corrente sanguínea, e que são fundamentais para o metabolismo da glucose, dos lípidos e das proteínas (Guyton, A. C. e Hall, J. E., 2006). O pâncreas humano possui cerca de um milhão de ilhotas de Langerhans, organizadas em torno de capilares e com quatro tipos diferenciados de células: células α (responsáveis pela produção de glucagon), células β (produtoras de insulina; podem variar em tamanho, número e função ao longo da idade do ser humano e representam o maior número de células nas ilhotas, cerca de 80%), células δ (produzem somatostatina) e células PP (produtoras do péptido pancreático). As células das ilhotas de Langerhans interagem entre si através do contacto direto entre as mesmas e através do seu produto, as hormonas, que têm um efeito regulador entre si, modulando os aspetos celulares da nutrição, tais como a taxa de absorção dos alimentos para armazenamento celular ou o metabolismo dos nutrientes (Guyton, A. C. e Hall, J. E., 2006).

A insulina humana é uma hormona de natureza proteica que, na sua forma biologicamente ativa e em circulação, é um monómero composto por duas cadeias polipeptídicas, a cadeia A com 21 aminoácidos e a cadeia B com 30 aminoácidos, tal

como se pode ver na figura 1. Estas cadeias estão ligadas por duas pontes, tendo a cadeia A uma ponte dissulfídica interna (Gardner, D. G. e Shoback, D., 2011).

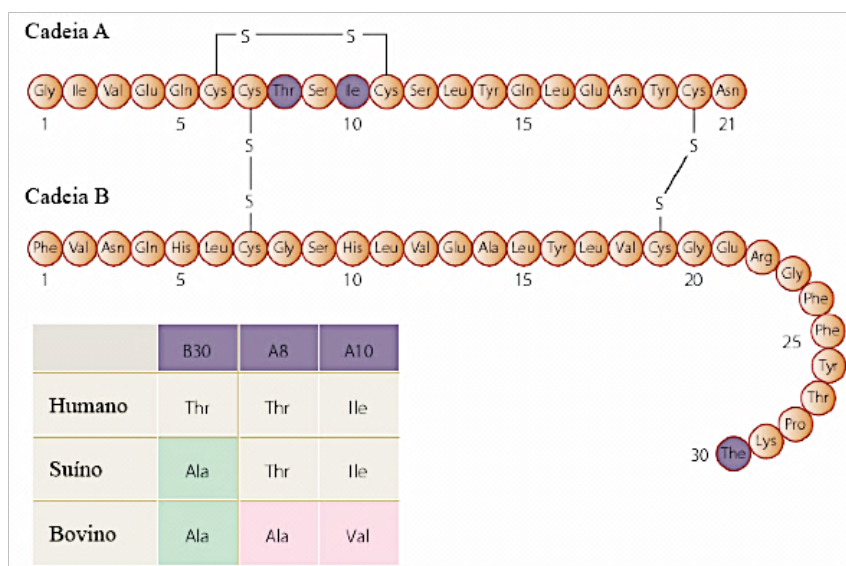


Figura 1 – Estrutura primária (sequência de aminoácidos) da insulina humana. No quadro estão indicados com cor diferente os aminoácidos que diferem nos humanos, bovinos e porcinos (adaptado de Bilous, R. e Donnelly, R., 2010).

A insulina é fundamental no metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e proteínas em vários processos, tais como: a absorção e o metabolismo da glucose pelas células do organismo, a prevenção da libertação de glucose a partir do fígado, a inibição da degradação e libertação dos lípidos, permitindo ainda que os aminoácidos entrem nos tecidos musculares e promovam a síntese de proteínas (Guyton, A. C. e Hall, J. E., 2006).

Em jejum ocorre secreção de insulina basal sem a necessidade de um estímulo exógeno. No entanto, esta secreção também ocorre como resposta a um estímulo exógeno que se obtém após a ingestão de uma refeição. Assim, a secreção da insulina a partir das células β é principalmente estimulada pela glucose, quando o seu valor plasmático é superior a 90 mg/dL (Bilous, R. e Donnelly, R., 2010). A secreção da insulina ocorre em duas fases. A primeira ocorre em resposta ao aumento súbito da concentração de glucose, sendo libertada por um curto período de tempo uma grande quantidade de insulina. Se a concentração de glucose se mantiver elevada, a libertação da insulina diminui gradualmente, voltando depois a aumentar até se manter constante enquanto

houver o estímulo, sendo esta a segunda fase (Bilous, R. e Donnelly, R., 2010). A figura 2 representa graficamente a secreção bifásica da insulina.



Figura 2 – A secreção bifásica da insulina pelas ilhotas de Langerhans por estimulação da glicose (adaptado de Bilous, R. e Donnelly, R., 2010).

O transporte da glicose para o interior das células é feito por proteínas específicas designadas transportadores de glicose (GLUT) (Olson, A., L., 2012). Para além do GLUT-2 no fígado, intestino e rins, existem outros, mas só este e o GLUT-4 é que são dependentes da estimulação pela insulina para permitir o transporte deste monossacarídeo. O GLUT-4 é encontrado no tecido adiposo e no músculo esquelético. O GLUT-2 tem uma afinidade baixa para a glicose, aumentando assim o seu transporte quando os níveis desta no plasma estão elevados. Os GLUT-4 sofrem translocação no interior de vesículas para a membrana celular onde se fundem com a mesma e permitem assim a entrada da glicose para a célula, sendo removidos e armazenados quando os níveis de insulina diminuem. A insulina exerce os seus principais efeitos biológicos através da ligação a um receptor na superfície da célula que após várias reações, levam à ativação de outras proteínas e outros substratos, bem como de moléculas sinalizadoras, estando todo este processo intrinsecamente ligado ao metabolismo dos vários nutrientes e aos efeitos da insulina no crescimento e proliferação celular (Gardner, D. G. e Shoback, D., 2011).

Há ainda duas hormonas importantes segregadas pelas células α e δ , o glucagon e a somatostatina, respetivamente, que têm efeitos diferentes sobre a insulina. A somatostatina é um forte inibidor da insulina e do glucagon. A secreção de glucagon é estimulada pela diminuição da insulina plasmática e é inibida pelo aumento do nível de glicose (Cryer, P. E., 2012).

2. Tipos

i. Diabetes tipo 1 (insulinodependentes)

A diabetes tipo 1 aparece normalmente na infância ou na adolescência, embora possa surgir noutras idades e representa entre 5 a 10% do total de casos desta patologia. A incidência varia nas diferentes populações e países e em todo o mundo continua a aumentar. Um grupo de estudo europeu, EURODIAB, em 2011, reportou que em vários países da Europa houve um aumento anual da incidência da diabetes tipo 1 em crianças com menos de 15 anos, entre 0,6% e 9,3% (Gardner, D. G. e Shoback, D., 2011).

De uma forma geral, o número de pessoas que desenvolvem a diabetes tipo 1 tem vindo a aumentar, podendo dever-se à influência predominante de fatores ambientais de risco como sedentarismo ou infeções virais, juntamente com a suscetibilidade genética, despoletando o aparecimento da doença (Bilous, R. e Donnelly, R., 2010).

A diabetes tipo 1 é uma doença crónica em que o paciente necessita da administração de insulina durante toda a vida, permitindo esta o controlo efetivo da doença, mas não a sua cura (Wass, J. *et alii.*, 2011). A necessidade de administração de insulina deve-se a alterações que ocorrem no organismo e que levam ao deficiente funcionamento das células β do pâncreas e consequentemente a pouca ou nenhuma produção de insulina (Devlin, T. M., 2006). A etiologia da diabetes tipo 1 não é totalmente conhecida sabendo-se apenas que a principal causa, em cerca de 90% dos casos, se deve a uma reação autoimune que provoca a destruição gradual das células β do pâncreas e consequentemente a falha na produção de insulina (International Diabetes Federation). Neste tipo de diabetes, a velocidade de destruição das células β é variável, sendo frequente uma progressão rápida nas crianças e, embora possa ocorrer também em adultos, nestes é mais frequente uma progressão lenta, sendo denominada diabetes latente autoimune do adulto (LADA) que muitas vezes é confundida inicialmente com a diabetes tipo 2, uma vez que a atividade residual das células β é durante muito tempo suficiente para prevenir um dos primeiros sintomas da diabetes tipo 1, a cetoacidose (Bilous, R. e Donnelly, R., 2010).

Em alguns casos da diabetes tipo 1, não é detetado um processo autoimune ou a presença de determinados genes e a sua etiologia é desconhecida, denominando-se então diabetes tipo 1 idiopática (Gardner, D. G. e Shoback, D., 2011). Em algumas

situações pode haver a recuperação da função das células β , permitindo um nível praticamente normal de glucose no sangue, deixando de ser necessária a administração exógena de insulina (Poretsky, L., 2010).

Sintomas e complicações

Os sintomas podem ocorrer de forma repentina e para além dos principais que estão descritos na tabela 2, podem manifestar-se infeções recorrentes ou severas, coma e morte (Holt, R. I. G. e Hanley, N. A., 2012).

Tabela 2 – Sintomas que se manifestam na diabetes tipo 1 (adaptado de Holt, R. I. G. e Hanley, N. A., 2012).

<p>Sintomas relacionados com o efeito osmótico provocado pela hiperglicemia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Poliúria (aumento do volume de urina)• Polidipsia (excessiva sensação de sede)• Polifagia (sensação excessiva de fome)• Visão turva
<p>Sintomas relacionados com a incapacidade ou o transporte não adequado de substratos energéticos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Perda de peso• Fadiga• Perda de massa muscular devido às alterações no metabolismo das proteínas• Cetoacidose

Muitas vezes a cetoacidose é um dos primeiros sintomas a aparecer devido à falha repentina das células β , especialmente em crianças (Poretsky, L., 2010). Pode desenvolver-se pela progressão acelerada de todos os sintomas referidos anteriormente ou após um evento stressante, levando à desidratação e hiperosmolalidade severas que provocam anorexia, náuseas e vómitos e interferem com a reposição de fluidos. A diabetes tipo 1 afeta vários órgãos como o coração, vasos sanguíneos, sistema nervoso, olhos e rins. Assim, várias complicações podem desenvolver-se ao longo do tempo, tendo em conta a altura do aparecimento da diabetes, bem como o controlo dos níveis de glucose, podendo mesmo levar à morbilidade ou mortalidade do doente (Wass, J. *et alii.*, 2011).

ii. Diabetes tipo 2 (não-insulinodependentes)

A diabetes tipo 2 é o tipo mais comum representando cerca de 90% dos casos em todo o mundo, o que constitui um grave problema de saúde pública. A incidência aumenta com a idade, sendo feito o diagnóstico na maior parte dos casos a partir dos 40 anos de idade. No entanto, a situação tem vindo a mudar devido às alterações alimentares e ao sedentarismo em idades jovens, sendo cada vez mais comum o aparecimento da diabetes tipo 2 em crianças e jovens adultos (International Diabetes Federation). Este é um problema de saúde global comum que está diretamente relacionado com fatores de risco não modificáveis (predisposição genética, peso do recém-nascido, etnia, idade e historial da diabetes gestacional) e fatores de risco modificáveis (obesidade, exercício físico, dieta, urbanização) que variam conforme o tipo de cultura (World Health Organization).

É uma desordem heterogênea que resulta da interação existente entre a predisposição genética para a doença e fatores ambientais. Estes fatores associados criam uma combinação das duas principais componentes patológicas presentes na diabetes tipo 2: resistência à insulina com diminuição da sua ação e disfunção das células β com diminuição da secreção da insulina pelas mesmas. Assim, com a diminuição da sensibilidade à insulina, as células β aumentam a secreção desta hormona para compensar e manter a concentração de glucose dentro dos valores normais. Embora a maior parte dos indivíduos com resistência à insulina desenvolva a doença, muitos revertem o processo com alterações no estilo de vida, diminuindo os casos de morbilidade prematura provocados pelas complicações decorrentes da diabetes (Holt, R. I. G. e Hanley, N. A., 2012).

Sintomas e complicações

Os sintomas da diabetes tipo 2 aparecem de forma lenta e, em muitos dos casos, não são perceptíveis durante anos até ser diagnosticada a doença (International Diabetes Federation). Muitas vezes o diagnóstico só acontece quando são realizadas análises de rotina e se verificam níveis elevados de glucose no sangue ou, então, quando se manifestam certos sintomas ou complicações da diabetes, podendo a hiperglicemia estar presente há mais de vinte anos antes do diagnóstico ser confirmado. Muitos dos sintomas são idênticos aos da diabetes tipo 1, embora menos severos e podem manifestar-se com maior ou menor rapidez. Podem também ocorrer infeções recorrentes

ou severas, dormência nas extremidades, disestesia, úlceras com demorado tempo de cicatrização, cetose (em situações de stress) e perda de consciência ou coma (menos frequente do que na diabetes tipo 1). A diabetes tipo 2 tem sido uma das maiores causas de morbidade e morte prematuras, principalmente devido ao risco acrescido de desenvolvimento de doença cardiovascular, que é responsável por mais de 80% das mortes de indivíduos esta patologia (Holt, R. I. G. e Hanley, N. A., 2012).

iii. Diabetes gestacional

Durante a gestação a diabetes *mellitus* é um dos problemas médicos mais comuns em grávidas. Nesta fase, ocorrem alterações metabólicas na mãe, de modo a permitir as condições essenciais ao desenvolvimento do feto. Uma dessas alterações é a redução na sensibilidade à insulina, ajudando assim ao correto fornecimento de glucose para o crescimento fetal. A diabetes gestacional é definida como uma intolerância à glucose, caracterizada pela diminuição anormal da sensibilidade à insulina juntamente com a incapacidade de compensação com o aumento desta hormona (Devlin, T. M., 2006). Considera-se a diabetes gestacional quando a hiperglicemia tem início ou é detetada, pela primeira vez, durante a gravidez. Neste tipo estão, assim, incluídas também as mulheres com pré existência da diabetes (normalmente a tipo 2) tendo sido esta patologia apenas identificada durante a gravidez. A diabetes gestacional só costuma desenvolver-se na segunda metade da gravidez, quando as alterações hormonais características deste período interferem com a insulina (Bilous, R. e Donnelly, R., 2010). Uma vez que as mulheres são geralmente assintomáticas, é importante realizar o rastreio através de testes bioquímicos, geralmente em duas fases: determinar o valor da glicemia em jejum na primeira consulta de vigilância pré-natal e realizar a prova de tolerância à glucose oral (PTGO) entre as 24^a e 28^a semanas de gestação (Wass, J. *et alii.*, 2011). A diabetes gestacional normalmente desaparece após o nascimento do bebé, embora cerca de 30 a 50% das mulheres fiquem com um maior risco de desenvolver diabetes do tipo 2 mais tarde, em particular se forem obesas. Há também uma maior probabilidade dos bebés, cujas mães desenvolveram diabetes gestacional, sofrerem de obesidade e da diabetes tipo 2 em idade adulta (International Diabetes Federation). A diabetes gestacional tem vindo a aumentar como reflexo das alterações na sociedade, nomeadamente o aumento da obesidade e da idade a maioria das mulheres têm filhos, tendo-se verificado em Portugal uma taxa de prevalência da diabetes gestacional de 4,9% (Correia, L. G. *et alii.*, 2012).

III. Metabolismo e vias metabólicas

1. Metabolismo dos hidratos de carbono

A glucose é um monossacarídeo que desempenha um papel fundamental no corpo humano. Os hidratos de carbono são absorvidos no intestino e são apresentados às células na sua forma mais comum, a glucose. É o substrato mais usado pelos tecidos e o principal usado pelo cérebro para obtenção de energia. Deste modo, verifica-se que o metabolismo da glucose é deficitário nas doenças metabólicas mais comuns, como a obesidade e a diabetes, contribuindo assim para problemas mais graves como aterosclerose, hipertensão, cegueira e doenças renais. Embora a glucose seja o monossacarídeo mais utilizado, é importante ter em conta que outros monossocarídeos como a frutose, a galactose e a manose, também podem ser degradados através da glicólise, sendo necessário para isso que sejam transformados em intermediários glicolíticos (Guyton, A. C. e Hall, J. E., 2006).

i. Glicólise

A via glicolítica ocorre em todas as células do ser humano, podendo acontecer na presença ou ausência de oxigénio. Na fermentação anaeróbia, ocorre a degradação da glucose a lactato, com produção de 2 mol de adenosina trifosfato (ATP) a partir de 1 mol de glucose. Muitas vezes este processo ocorre como obtenção de energia em casos de emergência quando não há fornecimento de oxigénio, mantendo os níveis de ATP através da glicólise por um pequeno período de tempo (Guyton, A. C. e Hall, J. E., 2006). A glicólise ocorre nos tecidos também na presença de oxigénio, no citosol, sendo o produto final o piruvato. O piruvato é completamente oxidado a CO₂ e água pelo complexo piruvato desidrogenase e por enzimas do ciclo de Krebs ou ciclo do ácido cítrico, no interior das mitocôndrias. Segue-se a cadeia de transporte de eletrões, que vai originar a formação de ATP, por fosforilação oxidativa. É produzida uma maior quantidade de ATP neste processo (32 ATP/glucose) do que na conversão da glucose em lactato (2 ATP/glucose) (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010).

a) Via metabólica da glicólise

A glicólise pode ocorrer em condições aeróbias ou anaeróbias e tem várias etapas onde ocorrem reações sequenciais, com diferentes produtos finais e balanço energético. Desta

forma, as reações que ocorrem na glicólise podem ser divididas em duas fases principais, com cinco passos cada uma, tal como se pode ver na figura 3.

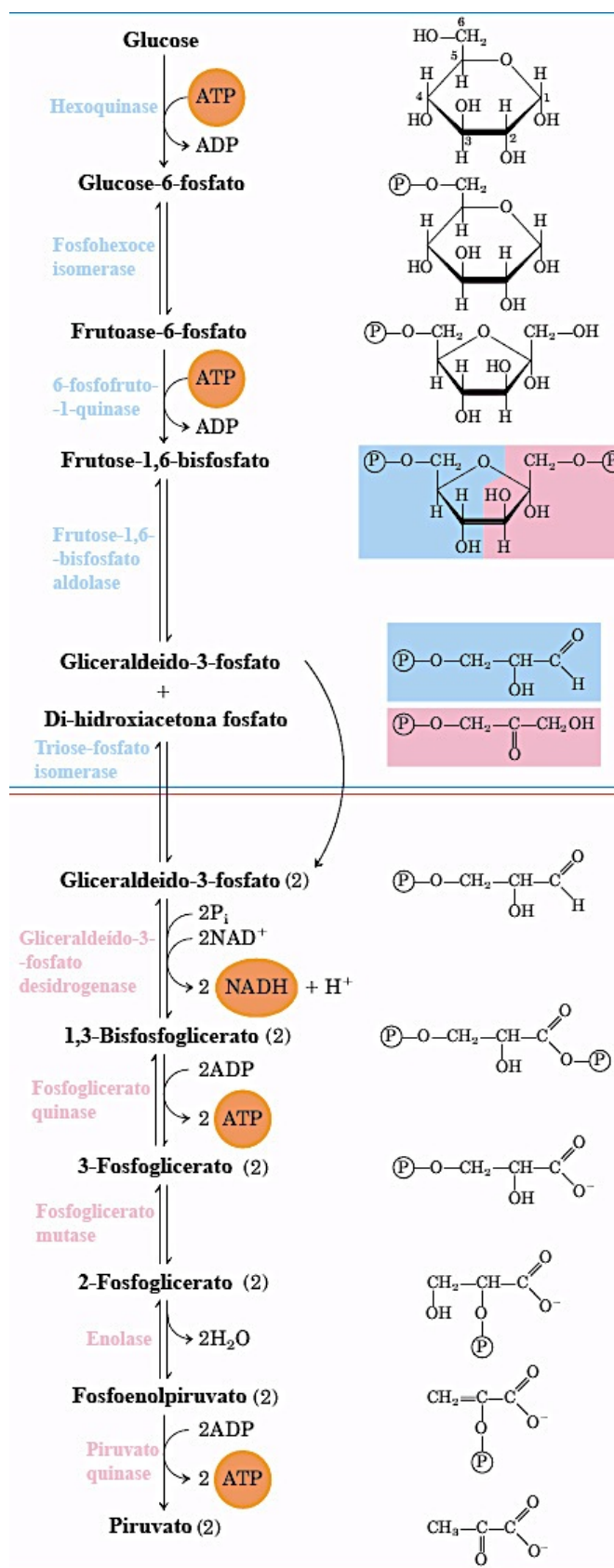


Figura 3 – As duas fases da glicólise (adaptado de Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Primeira fase

A primeira fase da glicólise é uma preparação para a transferência de elétrons e para a fosforilação do adenosina difosfato (ADP) que acontece na segunda parte da glicólise. É constituída por cinco passos sequenciais:

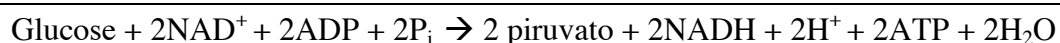
- 1) A primeira reação catalisada pela enzima hexoquinase, com fosforilação da glucose através da adição de um grupo fosfato ao carbono 6 da glucose, originando a glucose-6-fosfato, não permitindo a passagem da glucose pela membrana, uma vez que esta ficou carregada e hidrofílica. Em condições fisiológicas esta reação é irreversível, havendo inibição da enzima hexoquinase pela glucose-6-fosfato. O ATP foi o dador do grupo fosfato para a fosforilação (Voet, D. e Voet, J. G., 2011);
- 2) A glucose-6-fosfato formada sofre isomerização reversível sendo convertida em frutose-6-fosfato através da enzima fosfoglucose isomerase. Nesta reação há um rearranjo e não perda de carbonos, havendo a conversão de uma aldose (glucose-6-fosfato) numa cetose (frutose-6-fosfato) (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008). Neste caso, o grupo aldeído presente no carbono 1 da glucose-6-fosfato é reduzido a um grupo hidroxilo e o grupo hidroxilo do carbono 2 é oxidado dando assim o grupo ceto da frutose-6-fosfato (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010);
- 3) Seguidamente ocorre a reação, irreversível e dependente do ATP (grupo dador de fosfato), de fosforilação da frutose-6-fosfato no carbono 1, formando a frutose-1,6-bisfosfato. Esta reação é catalisada pela enzima 6-fosfofruto-1-quinase (ou fosfofrutoquinase-1) e é um importante ponto de regulação da glicólise, uma vez que após a transformação da glucose em frutose-1,6-bisfosfato este não pode ser utilizado em mais nenhuma via (Mor, I. *et alii.*, 2011);
- 4) Na reação seguinte, que é reversível, a frutose-1,6-bisfosfato é clivada em duas moléculas diferentes, cada uma composta por três carbonos, através da ação da frutose-1,6-bisfosfato aldolase, a dihidroxiacetona (cetose) fosfato e o D-gliceraldeído-3-fosfato (aldose) (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008);
- 5) No último passo da primeira fase da glicólise, a di-hidroxiacetona fosfatada é convertida a gliceraldeído-3-fosfato, pela ação reversível de interconversão da enzima triosefosfato isomerase. Assim, cada molécula de glucose é convertida em duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Segunda fase

A segunda fase da glicólise envolve cinco reações envolvendo a primeira ambas as moléculas de gliceraldeído-3-fosfato formadas na primeira parte desta via metabólica:

- 6) A ambas as moléculas de gliceraldeído-3-fosfato, sendo simultaneamente transferidos elétrons para o NAD^+ , que se reduz a NADH . O gliceraldeído-3-fosfato sofre uma fosforilação oxidativa, originando 1,3-bisfosfoglicerato, sendo esta reação catalisada pela enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase;
- 7) Na reação seguinte ocorre, pela primeira vez na glicólise a produção de ATP pela enzima fosfoglicerato quinase a partir da conversão do composto altamente energético 1,3-bisfosfoglicerato em 3-fosfoglicerato. É assim transferido um grupo fosfato do 1,3-bisfosfoglicerato para o ADP. Como são produzidas duas moléculas de 1,3-bisfosfoglicerato a partir de uma molécula de glucose, nesta altura são também obtidas duas moléculas de ATP, sendo por isso recuperadas, a nível do balanço energético, as duas moléculas de ATP utilizadas na fase inicial da glicólise (Voet, D. e Voet, J. G., 2011);
- 8) O 3-fosfoglicerato, pela ação da fosfoglicerato mutase, sofre um rearranjo reversível com transferência do grupo fosfato do carbono 3 para o carbono 2, sendo obtido o 2-fosfoglicerato (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010);
- 9) O 2-fosfoglicerato sofre desidratação reversível pela enzima enolase, formando fosfoenolpiruvato (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010);
- 10) O fosfoenolpiruvato, pela ação da enzima piruvato quinase, transfere o grupo fosfato para o ADP, com produção de piruvato e ATP, sendo o balanço final de duas moléculas de piruvato e duas de ATP. Esta reação é irreversível (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Assim, tendo em conta o destino do esqueleto de carbono da glucose, a entrada de P_i e ADP e a saída de ATP, e a via dos elétrons nas reações de oxidação-redução, a equação global da glicólise é a seguinte (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008):



b) Destinos do piruvato

O piruvato formado na glicólise é metabolizado em um de três destinos possíveis, tal como está representado na figura 4.

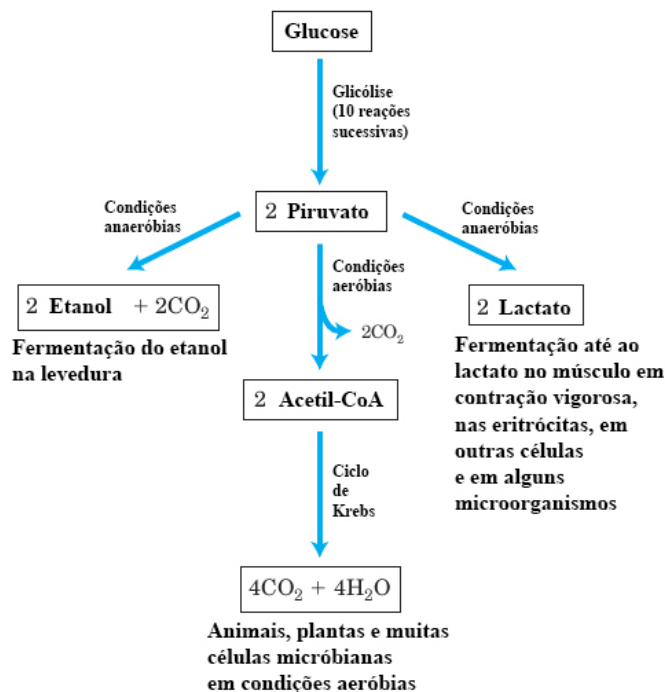


Figura 4 – As principais vias em que o piruvato formado na glicólise é o precursor (adaptado de Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Em condições aeróbias a glicólise é a primeira etapa da degradação completa da glucose. O piruvato é oxidado com perda do grupo carboxílico (CO_2) para formar o grupo acetilo do acetil-CoA, sendo este completamente oxidado a CO_2 no ciclo de Krebs. Os eletrões provenientes destas oxidações são transferidos para o NAD^+ ou para o FAD, reduzindo-os respetivamente a NADH e FADH_2 . Estas coenzimas reduzidas dão os eletrões ao O_2 , reduzindo-o a água. Ocorre assim simultaneamente o transporte de eletrões na cadeia transportadora de eletrões, a fosforilação do ADP com produção de energia sob a forma de ATP e a redoxidação do NADH e do FADH_2 (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Em condições anaeróbias, o piruvato pode ter dois destinos. Nos organismos que têm a capacidade de realizar a fermentação alcoólica, como microorganismos, o piruvato é convertido em etanol (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010). No entanto, a via mais comum em condições anaeróbias é a fermentação láctica com redução do piruvato a lactato, pela ação da lactato desidrogenase, ocorrendo principalmente nos músculos quando é realizado exercício físico intensivo ou em células e tecidos que não possuem

mitocôndria ou O_2 , tal como os eritrócitos. A desidrogenação das duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato a partir de uma molécula de glucose provoca a conversão de duas moléculas de NAD^+ em duas moléculas de NADH. Quando ocorre a redução das duas moléculas de piruvato obtidas na glicólise a duas moléculas de lactato, duas moléculas de NAD^+ são regeneradas, não havendo por isso alteração no balanço energético do NAD^+ ou NADH (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008). Em condições anaeróbias esta regeneração é necessária que ocorra na célula, de modo a que o NAD^+ esteja disponível para a glicólise.

c) Regulação da glicólise

A glicólise tem três pontos de controlo que correspondem às seguintes enzimas que catalisam reações na glicólise: a hexoquinase, a 6-fosfofruto-1-quinase e a piruvato quinase (Mulukutla, B. *et alii.*, 2010).

A hexoquinase, que é inibida pela glucose-6-fosfato, possui isoformas (isoenzimas), estando presente no fígado e nas células β do pâncreas a glucoquinase, específica para a glucose e que permite a diminuição dos níveis deste monossacarídeo no sangue após a ingestão de uma refeição (Voet, D. e Voet, J. G., 2011). Esta isoenzima necessita de um nível mais elevado de substrato para atingir a saturação do que a hexoquinase e por esse motivo, quando os níveis de glucose são altos, o fígado tem preferência em relação a outros tecidos para metabolizar a glucose através da glicólise (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

A 6-fosfofruto-1-quinase é a enzima-chave no controlo da glicólise (Mor, I. *et al.*, 2011). Ela catalisa a reação irreversível de fosforilação da frutose-6-fosfato a frutose-1,6-bisfosfato, não podendo ser utilizada noutras vias, seguindo obrigatoriamente a partir deste ponto o resto das reações da glicólise (Devlin, T. M., 2006). Existem efetores alostéricos importantes: os efetores negativos são o citrato, ATP e protões de hidrogénio; os efetores positivos são o AMP e a frutose-2,6-bisfosfato. Cada um destes efetores sinalizam a necessidade de alteração da taxa da glicólise como resposta a alterações a vários níveis: energético (ATP e AMP), ambiente interno da célula (protões de hidrogénio), disponibilidade na alternância de substratos, tal como ácidos gordos ou corpos cetónicos (citrato), e taxa de insulina/glucagon presente no sangue (frutose-2,6-bisfosfato) (Mulukutla, B. *et alii.*, 2010). Devido ao equilíbrio energético que existe nas células a nível do ATP e AMP, quando há uma pequena diminuição da concentração de

ATP, surge de imediato um aumento da concentração de AMP, com consequente aumento do fluxo da glicólise devido a uma maior produção de frutose-1,6-bisfosfato. Quando a glicólise ocorre em condições anaeróbias, é gerado ácido láctico que tem de ser transportado para fora da célula, devido à acidificação intracelular. Assim, quando a taxa de glicólise é excessiva é provocada uma diminuição do pH sanguíneo e consequentemente há diminuição da atividade da 6-fosfofruto-1-quinase (Devlin, T. M., 2006). A frutose-2,6-bisfosfato é um efector negativo para a frutose-1,6-bisfosfato, que sofre uma diminuição quando há a ligação do glucagon ao receptor com estimulação da adenilato ciclase através do cAMP. Este processo faz com que a enzima 6-fosfofruto-1-quinase seja menos efetiva e assim haja uma restrição no fluxo da glicólise da frutose-6-fosfato para a frutose-1,6-bisfosfato (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010).

A piruvato quinase catalisa a reação de conversão do fosfoenolpiruvato a piruvato e é altamente inibida pelas concentrações fisiológicas elevadas de ATP. Esta enzima é induzida no fígado pela entrada de grandes quantidades de hidratos de carbono e por níveis elevados de insulina. A piruvato quinase tem isoenzimas presentes no fígado e músculo, sendo ativado primeiro pela frutose-1,6-bisfosfato (Voet, D. e Voet, J. G., 2011).

ii. Gluconeogénese

A síntese da glucose pode ser realizada a partir de substratos que não são hidratos de carbono, como vários aminoácidos, lactato, piruvato, propionato e glicerol, sendo este processo denominado de gluconeogénese. Ocorre principalmente no fígado e é uma via essencial para a sobrevivência de organismos. Dois importantes ciclos ou vias que ocorrem entre os tecidos e estão envolvidos na gluconeogénese são o ciclo de Cori (ciclo glucose-lactato) e o ciclo da alanina (ciclo glucose-alanina) (Devlin, T. M., 2006). A escolha das vias a utilizar depende do precursor glucogénico, sendo predominante o ciclo da alanina quando o piruvato ou a alanina são os precursores glucogénicos ou o ciclo de Cori no caso de ser o lactato (Devlin, T. M., 2006).

Glucose sintetizada a partir do piruvato/lactato

A gluconeogénese requer ATP e é muitas vezes realizada a partir do piruvato ou lactato dependendo dos produtos glucogénicos. Muitas enzimas e reações da glicólise são

comuns à gluconeogénese. O processo é semelhante ao inverso da glicólise, com a exceção de três reações irreversíveis, como se pode ver na figura 5.

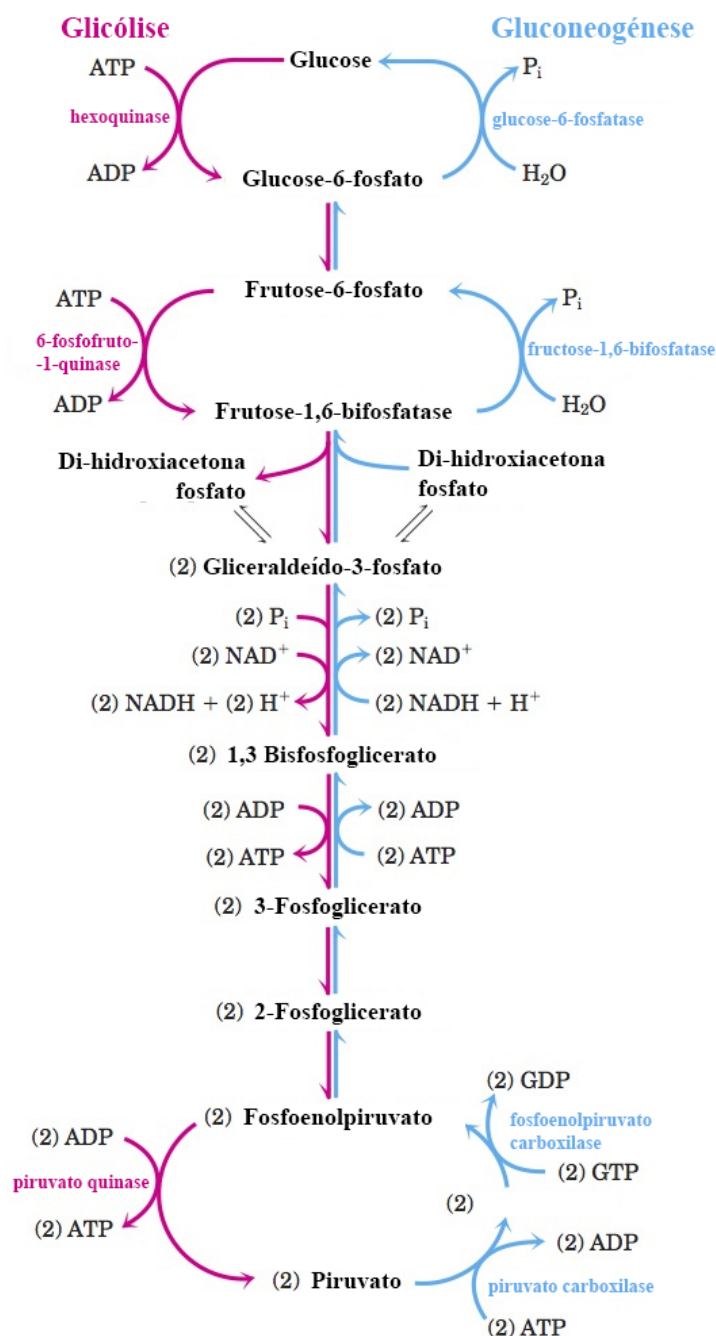


Figura 5 – Glicólise e gluconeogénese (adaptado de Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

O ciclo de Cori que engloba a conversão do piruvato a fosfoenolpiruvato (que ocorre em duas reações) é predominante quando é o lactato o precursor glucogénico. Esta via utiliza o lactato, obtido na glicólise, seguida da fermentação láctica, em tecidos e células em condições anaeróbias, e converte-o em piruvato no citosol dos hepatócitos com

formação de NADH, através da enzima lactato desidrogenase. O piruvato é transportado para a mitocôndria e convertido em oxaloacetato pela piruvato carboxilase. No entanto, o oxaloacetato produzido é transformado em malato, atravessa a membrana da mitocôndria, passando para o citosol, onde origina oxaloacetato, por ação da malato desidrogenase citosólica, que reage com GTP levando à formação do fosfoenolpiruvato.

(Devlin, T. M., 2006) (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Embora a gluconeogénese não seja exatamente o reverso da glicólise, as enzimas que participam na glicólise desde a frutose-1,6-bisfosfato até ao fosfoenolpiruvato são as mesmas, mas atuam na direção inversa na gluconeogénese, desde o fosfoenolpiruvato até à frutose-1,6-bisfosfato. A frutose-1,6-bisfosfatase hidrolisa a frutose-1,6-bisfosfato a frutose-6-fosfato, com produção do ião fosfato. Esta enzima é inibida pelo AMP e estimulada por citrato. O último passo da gluconeogénese é catalisado pela glucose-6-fosfatase que hidrolisa a glucose-6-fosfato a glucose, sendo esta libertada na corrente sanguínea. Esta reação, à semelhança da anterior também origina fosfato.

iii. Glicogenólise e Glicogénese

Quando é ingerida uma refeição rica em hidratos de carbono, a quantidade de glucose em excesso é armazenada nos tecidos na forma de glicogénio, que fica disponível para ser utilizado quando as necessidades energéticas estão aumentadas. O glicogénio é um polissacarídeo constituído por monómeros de glucose unidos entre si por ligações α -1,4 e α -1,6 nas ramificações. Este polímero ramificado pode libertar um resíduo de glucose-1-fosfato do final de cada ramificação, quando necessário, podendo também a libertação dos vários resíduos. O glicogénio pode então ser degradado através do processo denominado de glicogenólise, ou sintetizado através da glicogénese (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Glicogenólise

O glicogénio, que é armazenado no fígado e nas células do músculo na forma de grânulos, é degradado quando são detetados níveis baixos de glucose no sangue (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Como se pode ver na figura 6, na primeira reação de quebra do glicogénio, catalisada pela enzima glicogénio fosforilase, cada resíduo de glucose que é clivado (ligações glicosídicas α -1,4) reage com o fosfato inorgânico com formação de glucose-1-fosfato

(Murray, R. K. *et alii.*, 2012). Na segunda reação, catalisada pela enzima fosfoglucomutase, ocorre a isomerização da glucose-1-fosfato a glucose-6-fosfato. A completa quebra do glicogénio requer ainda enzimas adicionais, como a enzima desramificadora de glicogénio, sendo a desramificação limitada a uma transferência de três resíduos de glucose com ligações α -1,4 para o final de outra ramificação. Quando os novos ramos são transferidos, esta enzima também hidrolisa o último resíduo de glucose com uma ligação glicosídica α -1,6 convertendo assim uma estrutura ramificada numa estrutura linear. A glicogénio fosforilase volta a entrar em ação quando ocorrem duas destas reações de desramificação (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010).

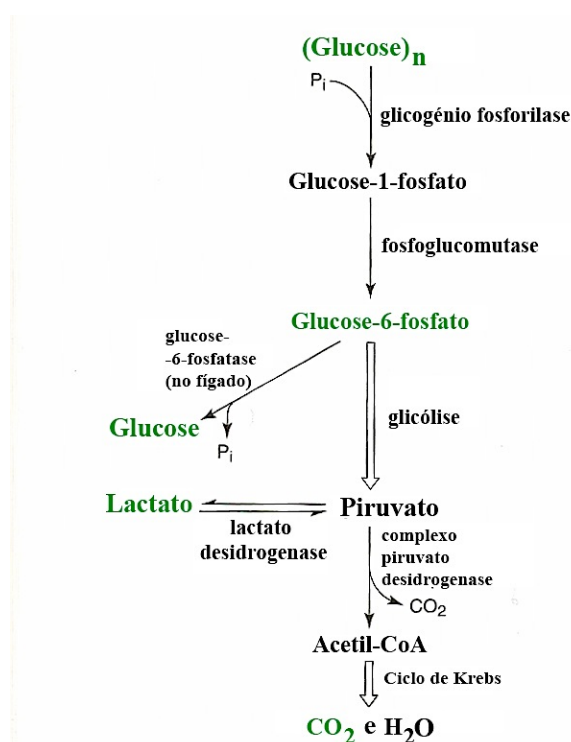


Figura 6 - Via da glicogenólise (adaptado de Devlin, T. M., 2006).

Glicogénese

A glicogénese é o processo através do qual ocorre a formação de glicogénio a partir da glucose, tal como se pode ver na figura 7. Este processo não é exatamente o inverso da degradação do glicogénio a glucose, sendo no caso da glicogénese necessária energia conseguida através de um nucleosídeo trifosfato, uridina trifosfatada (UTP) (Murray, R. K. *et alii.*, 2012). No primeiro passo da síntese de glicogénio, catalisado pela enzima UDP-glucose pirofosforilase, a glucose-1-fosfato, obtida a partir da isomerização glucose-6-fosfato pela enzima fosfoglucomutase, reage com o UTP com produção de uridina difosfato glucose (UDP-glucose) e pirofosfato (PP_i). A adição de UDP-glucose à

cadeia em crescimento de glicogénio é o passo seguinte na síntese do glicogénio. Cada passo na formação de glicogénio envolve uma reação catalisada pela enzima glicogénio sintase com formação de uma nova ligação glicosídica α -1,4 numa cadeia já existente (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Uma vez que esta reação ocorre numa cadeia de glucose que já existe, inicialmente é necessário a presença de um *primer* para se formar glicogénio. Esse *primer* é a glicogenina, ligando-se um resíduo de glucose proveniente da UDP-glucose ao oxigénio denólico de um resíduo de tirosina de uma proteína designada glicogenina. O primeiro resíduo de glucose é ligada à glicogenina por ação da glucosiltransferase. Depois a glicogenina atua como catalisador para a adição de novos resíduos de glucose, até estarem ligados oito monómeros, atuando a partir daí a enzima glicogénio sintase. Uma outra enzima é utilizada para garantir a formação das ligações α -1,6, necessárias para a ramificação do glicogénio, uma enzima ramificadora que atua transferindo um segmento composto por cerca de sete resíduos do final de uma cadeia em crescimento com, pelo menos, onze monómeros de glucose, para um ponto de ramificação com, pelo menos, quatro resíduos de distância do ponto de ramificação mais próximo, onde catalisa a formação da ligação glicosídica α -1,6. (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

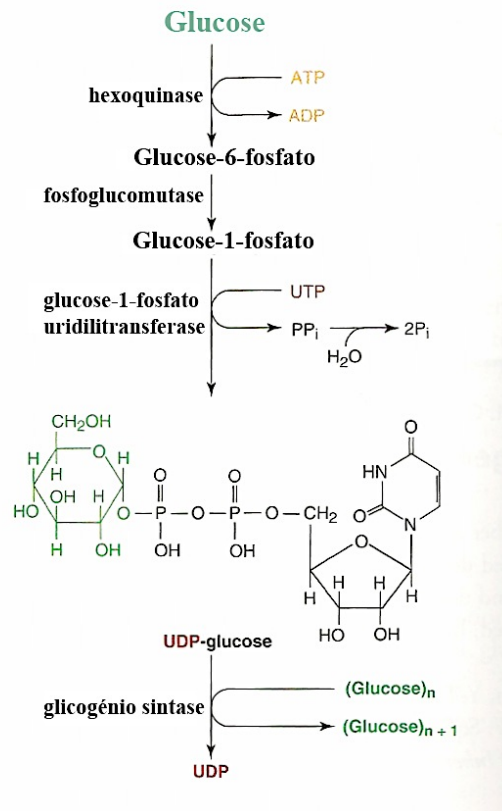


Figura 7 - Via da glicogénese (adaptado de Devlin, T. M., 2006).

Regulação da síntese e degradação de glicogénio

O principal fator que controla a síntese e degradação do glicogénio é a enzima glicogénio fosforilase, sendo sujeita a controlo alostérico e também a modificações covalentes. Esta enzima é um dímero com duas formas, a ativa (R) e a inativa (T) (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010). Quando se encontra na forma T pode ser modificada para ser ativada, pela fosforilação de um resíduo específico de serina em cada uma das subunidades, havendo assim esterificação a ácido fosfórico, pela ação da enzima fosforilase *b* quinase. Esta forma fosforilada e ativa é denominada por glicogénio fosforilase *a* e a forma desfosforilada é a glicogénio fosforilase *b*, menos ativa (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010). No fígado a glucose é um efetor alostérico negativo que inibe a ação da glicogénio fosforilase *a* através da ligação ao sítio do substrato favorecendo a transição para o estado T. Isto leva também à exposição das serinas fosforiladas que assim são hidrolisadas pela fosfatase, mudando o equilíbrio entre os estados com mudança para glicogénio fosforilase *b* (Voet, D. e Voet, J. G., 2011). No músculo os efetores que atuam primariamente são o ATP, AMP e a glucose-6-fosfato. Quando o músculo contrai a utilização de ATP leva ao aumento do AMP que

estimula a formação do estado R da glicogénio fosforilase *b*, sendo por isso um efetor positivo. No entanto quando os níveis de ATP estão elevados ou há acumulação de glucose-6-fosfato o equilíbrio é alterado voltando para o estado T, sendo por isso estas moléculas efetores inibidores (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

O controlo hormonal é também importante, havendo regulação pela epinefrina no músculo e pelo glucagon no fígado. Quando ocorre a estimulação a partir destas hormonas, há um aumento da concentração de cAMP, um segundo mensageiro, que inicia uma cascata de ação da epinefrina e do glucagon. O aumento da concentração de cAMP ativa a proteína quinase dependente de cAMP ou proteína quinase A, que provoca a fosforilação e ativação da fosforilase *b* quinase (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Na síntese de glicogénio existe também um controlo alostérico da enzima glicogénio sintase por modificações covalente, mas com uma resposta oposta à da glicogénio fosforilase. Assim, a forma inativa é a fosforilada (glicogénio sintase *b*) e ativa é a desfosforilada (glicogénio sintase *a*). A glicogénio sintase *b* é dependente da glucose-6-fosfato porque apenas fica ativa quando se encontra na presença de concentrações muito elevadas da mesma e a glicogénio sintase *a* é ativa em condições de baixa concentração de glucose-6-fosfato (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010). A conversão da forma inativa em ativa acontece com a fosforilação de cadeias laterais hidroxilo dos resíduos de serina em ambas as subunidades. A glicogénio sintase pode ser fosforilada em vários resíduos por várias proteínas quinases diferentes, sendo no entanto a mais importante a glicogénio sintase quinase 3. No entanto, para a glicogénio sintase quinase 3 entrar em ação, é necessário que a enzima caseína quinase II tenha primeiro fosforilado a glicogénio sintase num resíduo próximo. No fígado a glicogénio sintase torna-se ativa pela ação da enzima fosfoproteína fosfatase 1 que remove os grupos fosforil dos três resíduos de serina que foram fosforilados pela glicogénio sintase quinase 3. A glucose-6-fosfato é um efetor positivo uma vez que, ao ligar-se à glicogénio sintase *b* esta fica mais acessível para a desfosforilação (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

2. Metabolismo dos lípidos

Os lípidos são moléculas hidrofóbicas, constituintes principais das membranas celulares e a forma de armazenar energia mais utilizada pelos organismos (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

As lipoproteínas são o sistema de transporte dos lípidos pela corrente sanguínea e possuem várias densidades. Os triacilglicéridos ingeridos na dieta são empacotados com colesterol e proteínas específicas, formando-se quilomicrons. No transporte de lípidos endógenos, as lipoproteínas principais são: lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

i. β -Oxidação dos ácidos gordos

Os ácidos gordos com catorze carbonos ou mais têm de ser submetidos às reações enzimáticas do sistema de transporte da carnitina e para isso precisam de ser ativados, através da ação das acil-CoA sintetases no exterior da membrana mitocondrial. Esta reação permite a ligação entre o ácido gordo e a coenzima A, obtendo-se acil-CoA, juntamente com a conversão do ATP a AMP e PP_i . Após a ativação, o transporte é efetuado por transesterificação dos acil-CoA com a carnitina, formando-se acil-carnitina, pela ação da carnitina acil-transferase I. O grupo acilo é transferido da carnitina para a coenzima A mitocondrial, por transesterificação, através da carnitina acil-transferase II. A carnitina livre é libertada para o citoplasma (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

Na matriz mitocondrial uma série de reações quebram sucessivamente unidades de dois carbonos na forma de acetil-CoA, a partir do acil-CoA que passou para a matriz mitocondrial. O ciclo de oxidação está descrito na figura 8 e requer quatro reações (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010):

- 1) A oxidação da acil-CoA produz uma ligação entre os átomos de carbono α e β (C-2 e C-3), originando trans- Δ^2 -enoil-CoA. Esta reação é dependente de FAD e é catalisada pela acil-CoA desidrogenase;
- 2) Na reação seguinte a enzima enoil-CoA hidratase catalisa a hidratação da trans- Δ^2 -enoil-CoA com formação de β -hidroxiacil-CoA;

- 3) Ocorre novamente uma reação de oxidação com produção de β -cetoacil-CoA, catalisada pela enzima β -hidroxiacil-CoA desidrogenase. Esta enzima é dependente de NAD^+ , que é o aceitador de elétrons;
- 4) Este passo é catalisado pela acil-CoA acetiltransferase ou tiolase que promove a reação do β -cetoacil-CoA com uma molécula de livre de coenzima A. Assim, é obtido um acil-CoA com o qual a coenzima A formou a nova ligação tioéster, com menos dois carbonos que o acil-CoA original que entrou no ciclo da β -oxidação, na forma de acetil-CoA. O acil-CoA menor volta a repetir o ciclo da β -oxidação, sendo possível uma degradação total em acetil-CoA, que pode ser usado no ciclo de Krebs e sofrer uma completa oxidação a CO_2 .

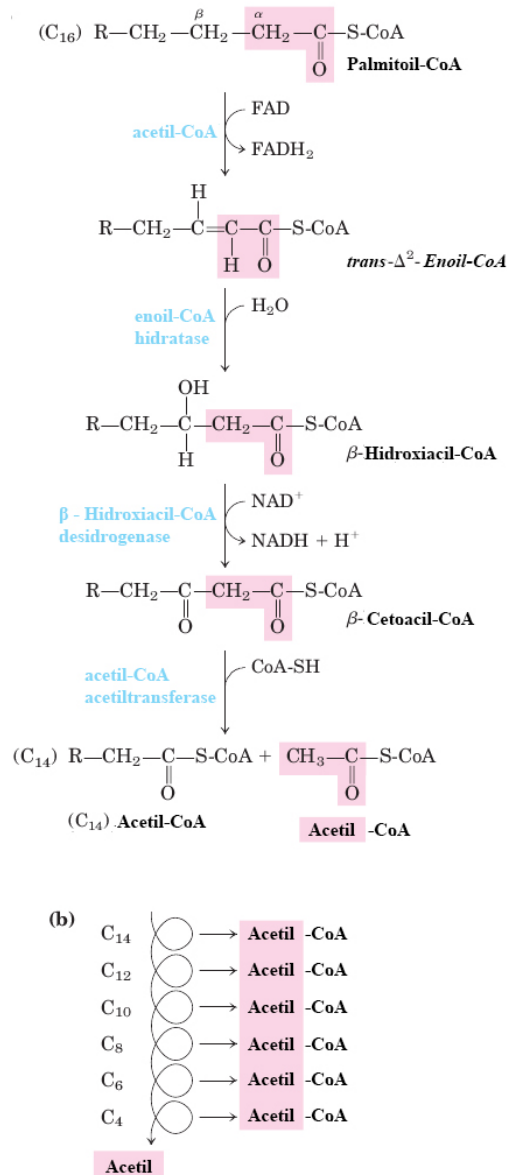


Figura 8 – β -oxidação de ácidos gordos (adaptado de Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

ii. Formação de corpos cetônicos

Os acetil-CoA obtidos por oxidação dos ácidos gordos podem ser usados no ciclo de Krebs ou podem ser convertidos em corpos cetônicos quando estão em excesso: acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona. Quando há pouca ingestão de hidratos de carbono, o organismo promove a utilização de ácidos gordos para obtenção de energia, com produção de grandes quantidades de acetil-CoA (Foster, D. W., 2012). No início da síntese dos corpos cetônicos, são condensadas duas moléculas de acetil-CoA e é formado acetoacetil-CoA. Outra molécula de acetil-CoA é condensada e produz 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Esta molécula é degradada em acetil-CoA e acetoacetato, que pode ser reduzido a β -hidroxibutirato ou pode sofrer descarboxilação espontânea dando origem a acetona (Voet, D. e Voet, J. G., 2011). Quando o acetoacetato é transportado para os tecidos, na mitocôndria ocorre uma reação com o succinil-CoA com produção de succinato e acetoacetil-CoA, que pode ser clivado em duas moléculas de acetil-CoA (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010).

iii. Síntese de ácidos gordos

A síntese de ácidos gordos é efetuada no citosol e após o transporte do acetil-CoA a partir da mitocôndria, é ativada pela carboxilação a malonil-CoA, pela ação da acetil-CoA carboxilase que possui biotina. A biossíntese dos ácidos gordos envolve a adição sucessiva de unidades de dois carbonos à cadeia em crescimento, pela ação da sintase dos ácidos gordos. Cada ciclo é composto por quatro reações que se repetem até ser formado um ácido gordo saturado (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010):

- 1) Após ativação do acetil-CoA, o grupo malonilo formado é transferido para a proteína transportadora de grupos acilo (ACP), sendo formado o malonil-ACP. Este será então condensado com acetil-CoA, com produção de CO_2 e acetoacetil-CoA;
- 2) O acetoacetil-ACP sofre uma redução do seu grupo carbonilo, catalisada pela β -cetoacil-ACP redutase, formando-se β -hidroxibutiril-ACP. O NADPH é o dador de eletrões;
- 3) O β -hidroxibutiril-ACP é desidratado pela ação da enzima β -hidroxiacil-ACP desidratase, obtendo-se o *trans*- Δ^2 -butenoil-ACP;
- 4) Na reação final, há a redução do *trans*- Δ^2 -butenoil-ACP pela enoil-ACP redutase, para obter butiril-ACP, sendo o NADPH o dador de eletrões.

Normalmente o produto obtido é o palmitato, um ácido gordo saturado de dezasseis carbonos, todos obtidos a partir do grupo acetilo do acetil-CoA (Liu, H. *et alii*, 2010).

Os ácidos poli-insaturados ou de cadeia mais longa são produzidos a partir do palmitato através de ações de alongação, dessaturação e hidroxilação.

iv. Biossíntese de triacilglicéridos e colesterol

O glicerol-3-fosfato reage sequencialmente com três moléculas de acil-CoA. Na primeira adição do grupo acilo, é formado ácido lisofosfatídico, com libertação da coenzima A. Quando é adicionado o segundo grupo acilo é formado ácido fosfatídico o qual é hidrolisado pela enzima fosfatidato fosfatase para obter o diacilglicerol. Finalmente é adicionado o terceiro grupo acilo formando-se o triacilglicérido (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010).

O colesterol é um esteroide produzido nas células a partir do acetato e a sua biossíntese é feita em alguns passos: são condensados três grupos acetilo com produção de mevalonato e a sua descarboxilação produz isopreno, sendo um ponto chave na biossíntese do colesterol; seis unidades de isopreno condensam com formação do esqualeno que é convertido em colesterol (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010).

3. Metabolismo das proteínas

i. Síntese proteica

O processo de biossíntese de proteínas é um processo complexo que envolve a ação de ribossomas, RNA mensageiro (mRNA), RNA de transferência (tRNA) e fatores proteicos. O local de síntese é o ribossoma e tanto o mRNA como o tRNA, que permitem o correto crescimento e ordenação de aminoácidos, estão ligados ao mesmo. As proteínas são polímeros de aminoácidos que estão unidos por ligações peptídicas, que precisam de ser ativados antes de entrarem no processo de síntese. Essa ativação ocorre pela ação do tRNA e enzimas da classe das aminoacil-RNAt sintetases, com formação de aminoacil-RNAt (Gottlieb, A. *et alii.*, 2011; Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010). Três passos principais permitem a formação de cadeias polipeptídicas para obtenção de proteínas. O processo começa com a cadeia de iniciação, em que o primeiro aminoacil-RNAt se liga ao mRNA, que está ligado ao ribossoma, no local que codifica o início da síntese polipeptídica. O sítio de ligação do segundo aminoacil-RNAt localiza-se perto do primeiro e forma-se uma ligação peptídica entre estes dois

aminoácidos ativados, com alongação da cadeia. Este processo repete-se até a cadeia polipeptídica estar completa, sendo este último passo o de terminação, com libertação da cadeia formada (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010).

ii. Degradação de proteínas

O processo de degradação de proteínas de semi-vida curta mais comum ocorre no citosol e no núcleo das células através da ligação à ubiquitina, com gasto de ATP. Proteínas defeituosas ou com erros de síntese sofrem este tipo de degradação (Zheng, Q. *et alii.*, 2009). Através da ação de enzimas específicas, a ubiquitina sinaliza proteínas para a sua degradação, ligando-se pelo seu grupo carboxilo terminal a grupos ϵ -amino de resíduos de lisina da proteína marcada. Após a primeira ligação da ubiquitina, outras se ligam à proteína marcada com o mesmo tipo de ligação (Murray, R. K. *et alii.*, 2012). A proteína ubiquitinada é então degradada a peptídeos no complexo macromolecular, o proteassoma (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

iii. Biossíntese de aminoácidos

Os aminoácidos podem ser provenientes da dieta, das proteínas intracelulares ou de intermediários da glicólise, do ciclo de Krebs ou da via das pentoses fosfato, como se pode ver na figura 9. Nos animais, o glutamato e a glutamina têm um papel importante na formação dos aminoácidos. O glutamato é formado a partir de amónio e de α -cetoglutarato numa aminação redutora e reversível que requer NADPH. O glutamato é assim o principal dador do grupo amino e o α -cetoglutarato é o maior aceitador. O esqueleto de carbono é proveniente dos intermediários das vias acima referidas (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008). Os aminoácidos podem ainda ser divididos em classes com base nas vias de biossíntese das quais são originários (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010).

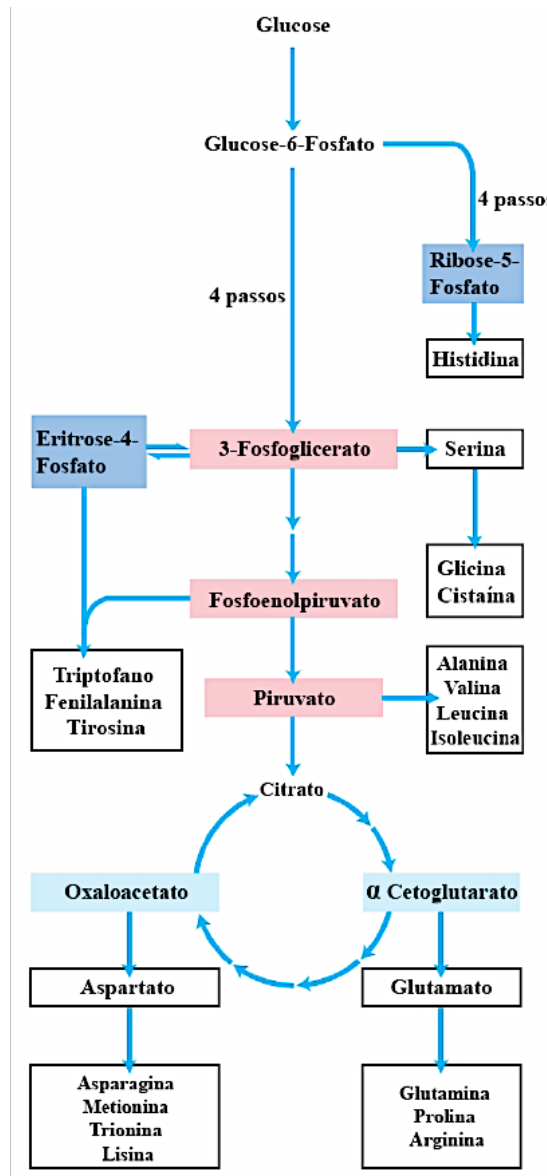


Figura 9 – Visão geral da biossíntese de aminoácidos (adaptado de Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

iv. Degradação de aminoácidos

Os aminoácidos não podem ser armazenados como no caso dos ácidos gordos em triacilgliceróis. Assim, os aminoácidos provenientes da dieta que ficam em excesso por não serem necessários para a síntese de proteínas, são rapidamente degradados (Brosnan, J., T., 2003). Os aminoácidos sofrem degradação oxidativa quando não são precisos para a síntese de novas proteínas ou quando são necessários como fonte de energia. A cadeia de carbono é convertida em compostos comuns aos do metabolismo dos hidratos de carbono e lípidos e o grupo amino, depois de removido e transferido para o α -cetoglutarato, origina glutamato e α -cetoácido. Após esta reação, o glutamato pode sofrer desaminação, com formação de NH_4^+ que é eliminado na forma de

H_2NCONH_2 no ciclo da ureia, ou transaminação através da reação com o oxaloacetato e formação de aspartato e α -cetoglutarato (Campbell, M. K. e Farrell, S. O., 2010). A figura 10 mostra uma visão geral do catabolismo dos aminoácidos.

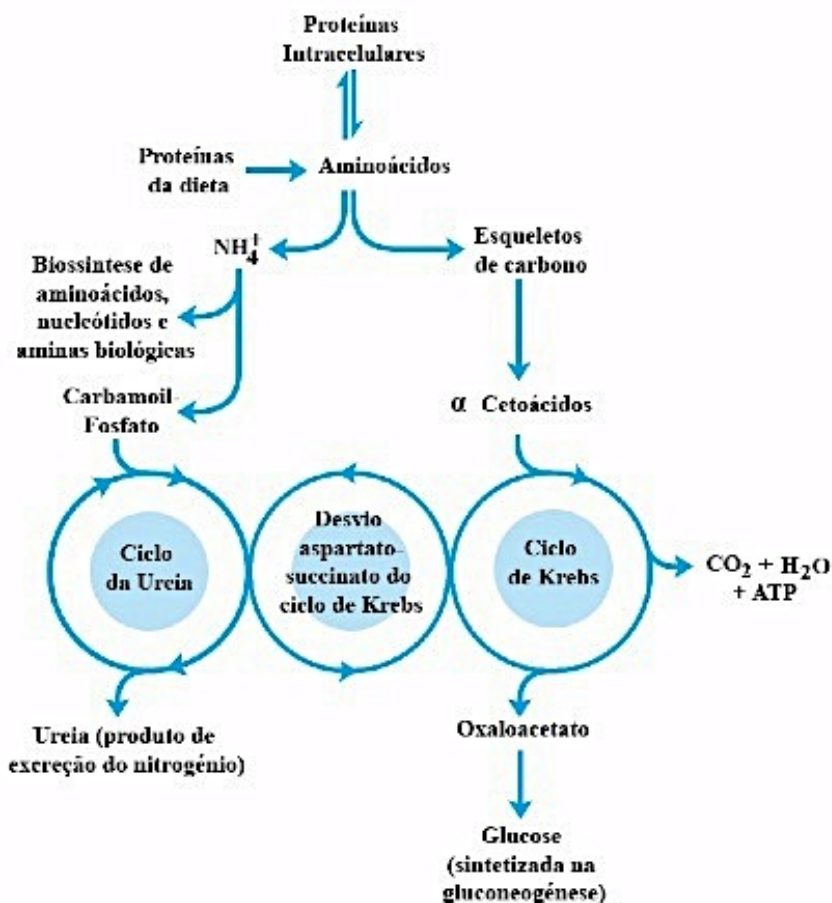


Figura 10 – Visão geral do catabolismo dos aminoácidos nos mamíferos (adaptado de Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

IV. Alterações metabólicas

Para compreender as alterações que ocorrem a nível do metabolismo na diabetes, é necessário entender o que acontece normalmente quando o organismo está em jejum e no estado pós-prandial. Após uma compreensão geral desses estados, é possível então relacionar a patologia e as suas alterações metabólicas.

1. Ciclo do estado de jejum e pós-prandial

i. Estado pós-prandial

Após a ingestão de uma refeição, o organismo realiza o aporte energético necessário a partir da mesma, sendo a glucose a principal fonte de energia. De uma maneira geral, a glucose passa das células epiteliais do intestino para o fígado pela veia porta, os aminoácidos são metabolizados parcialmente no intestino antes de serem libertados no sistema portal e os triacilgliceróis, contidos nos quilomicrons, são lançados no sistema linfático que depois os distribui para o resto do corpo. Todo este processo está representado na figura 11, estando representado o trajeto dos quilomicrons pelos pontos largos amarelos e os quilomicrons remanescentes por pontos pretos (Devlin, T. M., 2006).

No fígado, a glucose proveniente da dieta, pode seguir vários destinos: conversão em glicogénio pela glicogénese e em piruvato e lactato pela glicólise ou ser utilizada na via das pentoses fosfato para a formação de NADPH para processos de síntese. O piruvato pode ainda ser oxidado a acetil-CoA, que pode ser convertido em triacilgliceróis ou em CO₂ e água no ciclo de Krebs (Devlin, T. M., 2006). Muita da glucose obtida na dieta passa pelo fígado para chegar a outros órgãos, sendo utilizada nos mesmos de diferentes maneiras: o cérebro depende quase exclusivamente da glucose como fonte de energia (ATP) para o seu correto funcionamento, os eritrócitos e a medula renal que apenas realizam a glicólise, o tecido adiposo que primeiro a converte em glicerol, que faz parte dos triacilgliceróis, e o músculo que a utiliza na glicólise e no ciclo de Krebs ou então que a converte em glicogénio. O lactato e piruvato produzidos noutros tecidos, através da glicólise, são captados pelo fígado e oxidados a CO₂ ou convertidos em triacilgliceróis. Como neste estado há fornecimento de glucose, que pode ser utilizada, no fígado, existe interrupção do ciclo de Cori e não ocorre a gluconeogénese (Kahn, C. R. *et alii.*, 2005).

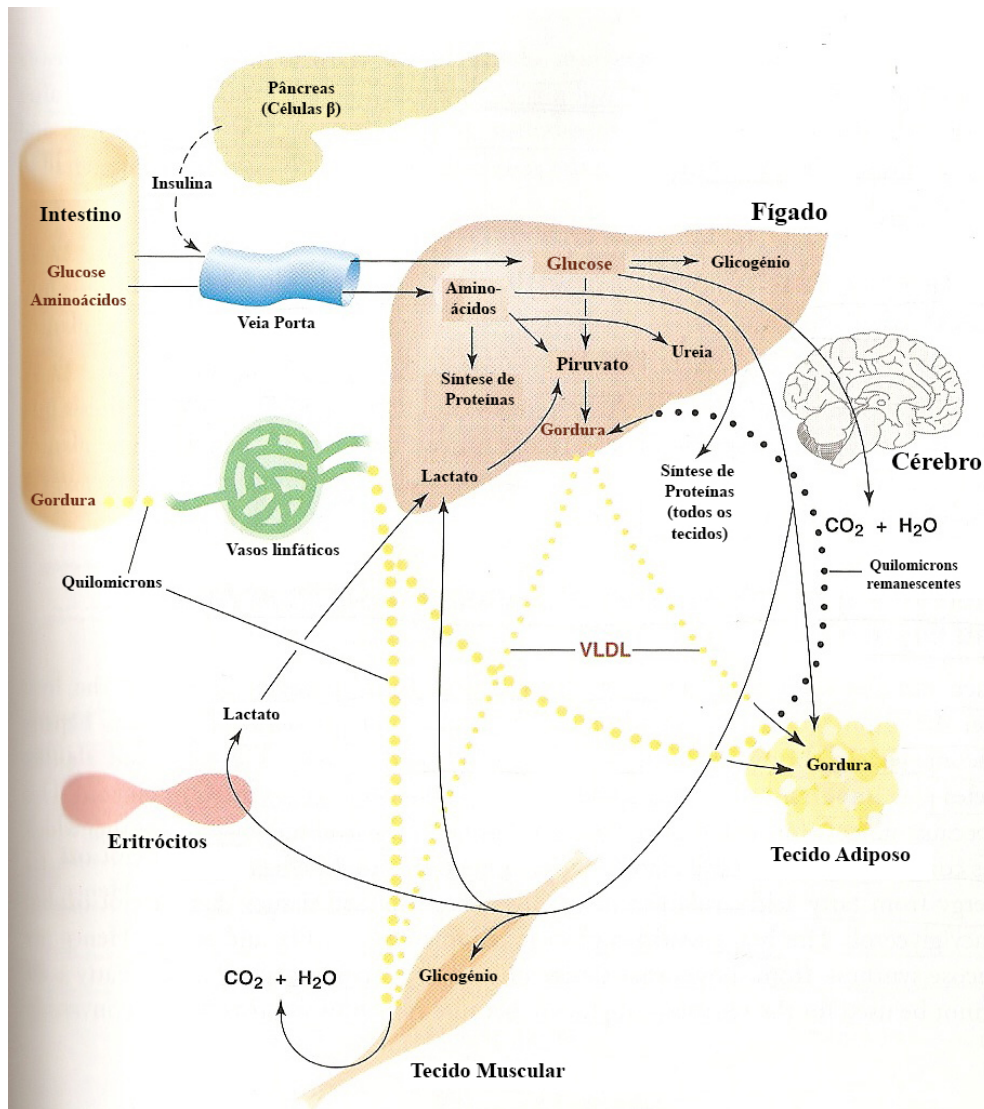


Figura 11 - Relação entre glucose, aminoácidos e ácidos gordos em vários tecidos durante o estado pós-prandial (adaptado de Devlin, T. M., 2006).

Dos aminoácidos obtidos na dieta, alguns são utilizados pelas células intestinais como fonte de energia, mas a maior parte é transportada para o sistema portal para ser distribuída, embora no fígado haja alguma absorção dos mesmos. Este mecanismo é importante para todas as células terem disponíveis aminoácidos essenciais para a síntese de proteínas ou então como fonte de energia. Na metabolização de aminoácidos no fígado, devido à baixa afinidade das enzimas envolvidas (valor elevado do k_m), estes têm de estar presentes numa grande concentração para ocorrer um catabolismo significativo. No entanto, as enzimas aminoacil-RNAt sintetases têm uma maior afinidade, o que permite que a síntese de proteínas ocorra enquanto todos os aminoácidos estão presentes. Quando estão em excesso podem ser completamente

oxidados em CO₂, água e ureia ou formar intermediários que podem ser usados na síntese de ácidos gordos (Owen, O., 2005; Devlin, T. M., 2006).

Os triacilgliceróis provenientes da dieta atingem a corrente sanguínea na forma de quilomicrons sendo hidrolisados em grande quantidade pela lipoproteína lipase, presente especialmente no tecido adiposo. Os ácidos gordos libertados são absorvidos pelos adipócitos e são novamente esterificados com o glicerol-3-fosfato, proveniente da glucose (através da glicólise), para formar triacilgliceróis que são armazenados nos mesmos na forma de gotículas de gordura. Os quilomicrons remanescentes, após a ação da lipoproteína lipase, são retirados da corrente sanguínea e vão para o fígado, onde os triacilgliceróis sofrem a ação de uma lipase do lisossoma. Os ácidos gordos libertados sofrem o processo de esterificação anterior, embora o glicerol-3-fosfato também seja proveniente do glicerol livre, formando-se triacilgliceróis. A produção destas moléculas ocorre por este processo, a partir da dieta e da produção *de novo* a partir da glucose e dos aminoácidos, e são empacotados em VLDL que são lançadas na corrente sanguínea. As VLDL e os quilomicrons competem pelos sítios de ligação da lipoproteína lipase e, após a ligação, há formação de ácidos gordos que podem depois ser usados novamente para formar os triacilgliceróis e serem armazenados nos adipócitos (Søndergaard, E. *et alii.*, 2012; Devlin, T. M., 2006).

Após o consumo de uma refeição, a glucose proveniente da dieta é absorvida pelos órgãos periféricos através dos GLUT específicos de cada tecido (Olson, 2012). Quando a glucose entra nas células β do pâncreas, através dos GLUT-4, a sua oxidação provoca o aumento dos níveis de ATP, fecho dos canais de potássio sensíveis ao ATP e despolarização das células e aumento do cálcio intracelular, levando à libertação de insulina. A insulina é libertada durante e após a ingestão de uma refeição, permitindo assim o decorrer do metabolismo dos nutrientes no fígado, músculo e tecido adiposo (Wilcox, G., 2005).

ii. Estado de jejum

No início do jejum, ocorre no fígado a glicogenólise que mantém os níveis de glucose no sangue, tal como está representado na figura 12. Os compostos lactato, piruvato e alanina são desviados da oxidação e síntese dos ácidos gordos para a formação da glucose, completando deste modo o ciclo de Cori (Cahill, G. F. Jr.; Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

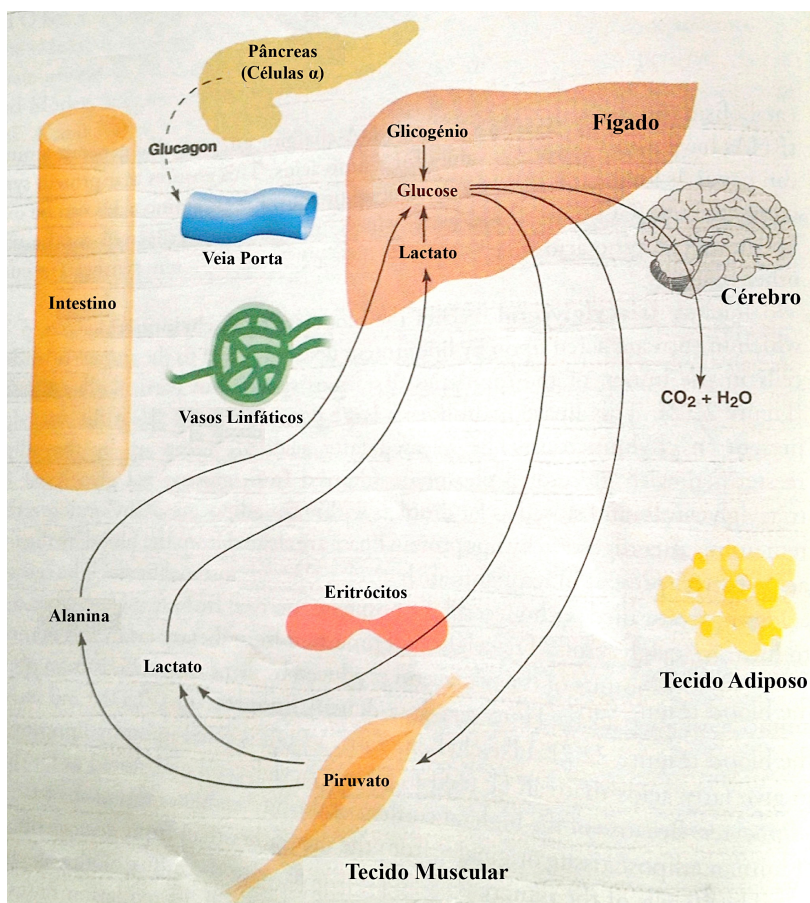


Figura 12 - Relacionamento do metabolismo entre os principais órgãos no início do estado de jejum (adaptado de Devlin, T. M., 2006).

Quando o organismo está em jejum há cerca de 10 ou 12 horas, tal como se pode ver na figura 13, o organismo sofre uma adaptação para garantir energia para a sua sobrevivência. As reservas de glicogénio no fígado são muito baixas, sendo necessário recorrer à gluconeogénese hepática, a partir do lactato, glicerol e alanina, para obtenção de fontes de energia (Devlin, T. M., 2006). O ciclo de Cori e da alanina, embora sejam fundamentais para obtenção de energia, não fornecem o carbono necessário para a síntese de glucose. Isto deve-se ao facto da glucose formada no fígado, a partir do lactato e da alanina, apenas substitui a que foi convertida em lactato e alanina nos tecidos periféricos. O que acontece é então uma transferência de energia a partir da oxidação dos ácidos gordos no fígado, para os tecidos periféricos que são incapazes de oxidar triacilgliceróis. No cérebro a oxidação completa da glucose origina CO_2 e água e como tal, durante o jejum a síntese de glucose, a partir de outras fontes de carbono, tem de ocorrer (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

e glutamina (Kahn, C. R. *et alii.*, 2005). Quando o organismo está num estado de jejum, os aminoácidos são libertados do músculo esquelético (na forma de glutamina e alanina), podendo assim modular a libertação de glucagon a partir das células α pancreáticas, que por sua vez pode assim influenciar a secreção de insulina (Newsholme, P. *et alii.*, 2006). Os aminoácidos de cadeia ramificada são a maior fonte de azoto para a produção de alanina e glutamina no músculo. Os α -cetoácidos de cadeia ramificada produzidos por transaminação são parcialmente libertados na corrente sanguínea para serem captados pelo fígado, que produz glucose (a partir do α -cetoácido produzido através da valina), corpos cetónicos (a partir do α -cetoácido obtido a partir da leucina) ou ambos (a partir do α -cetoácido que se obtem da isoleucina). A glutamina é um importante aminoácido utilizado como fonte de energia por células que se dividem rapidamente, como os enterócitos e os linfócitos, sendo convertida em glutamato, que é transaminado com piruvato para formar α -cetogluturato e alanina. Posteriormente o α -cetogluturato é convertido em malato no ciclo de Krebs, que é convertido pela enzima málica em piruvato, necessário para a formação de alanina pelos enterócitos. Quando é o aspartato o produto final deste processo, é usado pelos linfócitos e macrófagos para satisfazer uma grande parte das suas necessidades energéticas, bem como na síntese de nucleótidos (Devlin, T. M., 2006).

A síntese de glucose no fígado durante o estado de jejum está relacionada com a da ureia. A maior parte dos aminoácidos pode sofrer transaminação com α -cetogluturato, formando glutamato e um novo α -cetoácido, que pode ser utilizado para a síntese de glucose. O glutamato fornece amónia (por desaminação oxidativa pela glutamato desidrogenase) e aspartato (por transaminação do oxaloacetato pela aspartato aminotransferase) necessárias para a síntese da ureia (Cahill, G. F. Jr., 2006; Devlin, T. M., 2006).

Durante o estado de jejum os níveis de insulina são baixos, o que leva à ativação da degradação de lípidos no tecido adiposo, aumentando a concentração sanguínea de ácidos gordos para serem usados pelos tecidos para a síntese da glucose. No músculo e no coração, a oxidação dos ácidos gordos inibe a glicólise e a oxidação do piruvato e no fígado disponibiliza a maior parte de ATP necessária para a gluconeogénese (Devlin, T. M., 2006). Além disso, no fígado alguma parte de acetil-CoA formada é convertida em corpos cetónicos que são libertados na corrente sanguínea para fornecerem energia a

outros tecidos, como por exemplo, o cérebro, onde os ácidos gordos não passam a barreira hemato-encefálica. Os corpos cetônicos podem também inibir a degradação de proteínas e a oxidação de aminoácidos de cadeia ramificada no músculo e diminuir a libertação de alanina. Esta ação permite assim ao músculo diminuir o desperdício de energia e reduzir a quantidade de glucose sintetizada pelo fígado. Os níveis elevados de corpos cetônicos mantidos pela oxidação hepática de ácidos gordos permitem uma diminuição da necessidade de glucose, de aminoácidos glucogénicos e de perda de tecido muscular (Cahill, G. F. Jr., 2006; Brosnan, J. T., 2003). Isto pode dever-se aos níveis de insulina suficientemente altos para suprimir parcialmente a degradação de proteínas no músculo, enquanto os níveis de glucose forem razoáveis para estimular alguma libertação da hormona (Brosnan, J. T., 2003; Devlin, T. M., 2006).

As inter-relações entre o fígado, tecido adiposo e muscular são de extrema importância para o fornecimento prioritário de glucose ao cérebro, uma vez que tem uma necessidade absoluta da mesma. Assim, como se pode ver na figura 3, o fígado sintetiza a glucose, enquanto o músculo e o intestino fornecem a alanina como substrato e o tecido adiposo fornece o ATP necessário para a gluconeogénese. Esta colaboração conjunta dos vários órgãos é dependente dos níveis sanguíneos hormonais adequados: no estado de jejum os níveis de glucose são baixos, o que provoca diminuição da secreção de insulina e estimula a libertação de glucagon e epinefrina (Kahn, C. R. *et alii.*, 2005).

iii. Regulação enzimática

A regulação metabólica é efetuada dependendo do organismo se encontrar no estado de jejum ou no estado pós-prandial. Assim, o fígado passa de um extremo metabólico a outro devido a alterações enzimáticas.

A quantidade de substrato disponível para realização das vias metabólicas é um dos mecanismos de controlo. No fígado, a concentração de ácidos gordos que entra é o maior fator determinante para a taxa de formação de corpos cetônicos e a síntese de glucose é afetada pela taxa à qual os produtos da gluconeogénese fluem para o fígado (Devlin, T. M., 2006). Em situações em que a degradação de proteínas é elevada e descontrolada, como no caso da diabetes, os aminoácidos no fígado estimulam a gluconeogénese e agravam a hiperglicemia. Quando não há o fornecimento adequado de

substratos glucogénicos, podem surgir casos de hipoglicemia. Os aminoácidos metabolizados no intestino disponibilizam uma importante fração de amónio utilizado na produção de ureia pelo fígado (Brosnan, J. T., 2003).

As mudanças no metabolismo não são apenas devidas às variações na quantidade de substrato. Efeitores alostéricos são importantes reguladores de enzimas chave nas várias vias metabólicas. No estado pós-prandial, a glucose ativa a glucoquinase (indiretamente pela promoção da sua translocação do núcleo para o citoplasma) que promove assim a fosforilação da glucose. Também inativa a glicogénio fosforilase e ativa a glicogénio sintase (de forma indireta), prevenindo a degradação e promovendo a síntese do glicogénio. A frutose-2,6-bisfosfatase estimula a 6-fosfofruto-1-quinase e inibe a frutose-1,6-bisfosfatase, com estimulação da glicólise e inibição da gluconeogénese. A frutose-1,6-bisfosfato ativa a piruvato quinase, provocando a estimulação da glicólise, e o piruvato ativa o complexo piruvato desidrogenase (pela inibição da piruvato desidrogenase quinase). O citrato ativa a acetil-CoA carboxilase, estimulando a síntese de ácidos gordos e a malonil-CoA inibe a carnitina palmitoiltransferase I com consequente inibição da oxidação de ácidos gordos (Devlin, T. M., 2006).

Quando o organismo está em jejum, a acetil-CoA estimula a gluconeogénese pela ativação de piruvato carboxilase e inibição do complexo piruvato desidrogenase. Ésteres de acil-CoA de cadeia longa inibem a acetil-CoA carboxilase, com diminuição de malonil-CoA e aumento da atividade de carnitina palmitoiltransferase I e oxidação de ácidos gordos. A frutose-6-fosfato inibe a glucoquinase indiretamente e o citrato, que tem a concentração aumentada devido à elevada oxidação dos ácidos gordos, inibe 6-fosfofruto-1-quinase e a 6-fosfofruto-2-quinase. (Devlin, T. M., 2006).

O AMP é um efetor alostérico que mantém a sua concentração muito baixa, tanto no estado de jejum, como pós-prandial. Normalmente a elevada concentração de ATP nas células mantém a do AMP baixa. No entanto, quando há falta de energia nas células (ATP diminuído), a reação de equilíbrio catalisada pela adenilato quinase ($ATP + AMP \rightleftharpoons 2ADP$) ocorre no sentido inverso (para a esquerda) para obtenção de trifosfato de adenosina. Isto causa um aumento de AMP, da ativação da glicogénio fosforilase e da 6-fosfofruto-1-quinase, e da inibição da frutose-1,6-bisfosfatase, com consequente aumento da glicogenólise e gluconeogénese e da produção de ATP (Kahn, C. R. *et alii.*, 2005).

As enzimas podem ser alteradas por modificações covalentes, especialmente por fosforilação de resíduos de serina. No estado pós-prandial, a insulina tem uma concentração elevada, enquanto que a do glucagon é baixa, com ativação da glicogenólise e gluconeogénese (Lee, Y. *et alii.*, 2012), e diminuição dos níveis de cAMP no fígado com consequente redução da atividade da proteína quinase A e aumento da atividade de fosfoproteína fosfatase (Devlin, T. M., 2006). Este processo induz a desfosforilação de várias enzimas reguladas por modificação covalente: glicogénio sintase, glicogénio fosforilase, fosforilase quinase, 6-fosfofruto-2-quinase/frutose-2,6-bisfosfatase, piruvato quinase e acetil-CoA carboxilase. As enzimas glicogénio fosforilase, fosforilase quinase e frutose-2,6-bisfosfatase ficam inativas neste estado, enquanto que as restantes ficam ativas, resultando o favorecimento da glicogénese, glicólise e a síntese de ácidos gordos no fígado (Devlin, T. M., 2006).

Quando o organismo está em estado de jejum, os níveis de insulina são baixos e os de glucagon são elevados, levando a níveis elevados de cAMP no fígado, que ativam a glicogenólise, a gluconeogénese e a cetogénese (Lee, Y. *et alii.*, 2012).

No tecido adiposo também ocorrem processos de regulação enzimática, ocorrendo a desfosforilação e ativação de piruvato quinase, complexo piruvato desidrogenase e acetil-CoA carboxilase e inativação da lipase hormona sensível, no estado pós-prandial (Holness, M. J. e Sugden, M. C., 2003; Devlin, T. M., 2006). Níveis elevados de insulina no sangue e baixa concentração de cAMP no tecido adiposo são determinantes no estado de fosforilação destas enzimas. Durante o estado de jejum há diminuição dos níveis de insulina e um aumento da epinefrina, o que provoca a paragem da lipogénese e ativação da lipólise, devido à fosforilação destas enzimas (Devlin, T. M., 2006). Assim, a partir das reservas de gordura existentes, o tecido adiposo torna-se numa fonte de ácidos gordos para a oxidação noutros tecidos e de glicerol para a gluconeogénese no fígado (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

No músculo esquelético, neste tipo de regulação, várias enzimas são desfosforiladas no estado de jejum: glicogénio sintase, glicogénio fosforilase, complexo piruvato desidrogenase, acetil-CoA carboxilase e malonil-CoA descarboxilase. Esta alteração enzimática, juntamente com a estimulação da captação da glucose mediada pela insulina pelos GLUT-4, favorece a absorção da glucose e a síntese de glicogénio (González-Sánchez, J. L. e Serrano-Ríos, M., 2007).

Durante o estado de jejum é assim essencial conservar a glucose, o lactato, a alanina e o piruvato existentes, para permitir obtenção de energia, enquanto o organismo não é alimentado. Os tecidos que podem usar outras fontes de energia para além da glucose, como por exemplo ácidos gordos, usam a sua utilização bem como de compostos de que podem ser utilizados para a sua síntese, como o glicerol. Assim, quando a utilização da glucose é regulada pelo catabolismo dos ácidos gordos é criado um ciclo: a diminuição de malonil-CoA e a menor inibição da carnitina palmitoiltransferase I, induzida pela inativação da acetil-CoA carboxilase mediada pela fosforilação e ativação da malonil-CoA descarboxilase (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008).

No músculo, a inativação do complexo piruvato desidrogenase é mediada pela piruvato desidrogenase quinase, estimulada pelo acetil-CoA e NADH, permitindo uma maior utilização dos ácidos gordos para poupar a utilização de glucose (Holness, M. J. e Sugden, M. C., 2003).

Quando há necessidades de adaptação do organismo a longo termo, estas alterações enzimáticas não são suficientes. É necessário haver alterações nas quantidades de enzimas chave. Muitas enzimas são reguladas por alterações na relação insulina/glucagon e pelo nível de glucose no sangue. No estado de jejum, há uma grande diminuição da quantidade de enzimas lipolíticas, enquanto que enzimas que favorecem a gluconeogénese, como a frutose-6-fosfatase e a frutose-1,6-bisfosfatase, são altamente induzidas. Este estado também induz a piruvato desidrogenase quinase, que é responsável pela fosforilação e inativação do complexo piruvato desidrogenase, prevenindo a conversão de piruvato em acetil-CoA, conservando desta forma lactato, piruvato e carbonos de alguns aminoácidos para a síntese de glucose. O ATP necessário para a síntese hepática de glucose tem como fonte primária a oxidação de ácidos gordos, sendo importante por isso a indução da carnitina palmitoiltransferase I e da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase mitocondrial, aumentando a capacidade de degradação de ácidos gordos do fígado (Kahn, C. R. *et alii.*, 2005).

Este tipo de controlo ocorre primariamente pela regulação da taxa de transcrição genética. No estado pós-prandial, os genes que sintetizam os ácidos gordos e o colesterol são controlados pela proteína de ligação à proteína de ligação ao elemento regulatório de esterol (SREBP) (Ye, J. e DeBose-Boyd, A., 2011). Esta tem isoformas, como a SREBP-1, que é modulada pela insulina e hidratos de carbono, quando há um

aumento da insulina há sinalização para o aumento da SREBP-1, que funciona como um fator transcricional para aumentar a transcrição de genes que codificam enzimas lipolíticas (Im, S. *et alii.*, 2007). O glucagon funciona em oposição à insulina, pela sinalização da ativação da proteína quinase A, que provoca a fosforilação da proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (CREB) que é um fator de transcrição dos genes que codificam as enzimas lipolíticas. Dos vários mecanismos envolvidos, um dos mais importantes envolve a inibição da atividade de fatores de transcrição FOXO, que são necessários para a transcrição dos genes contendo elementos de resposta à insulina (IRE) e codificação de enzimas gluconeogénicas (Kahn, C. R. *et alii.*, 2005).

2. Alterações metabólicas no diabético

A diabetes *mellitus* está diretamente relacionada com problemas nas células β e com a insulina. Na diabetes tipo 1 há uma redução da massa de células β devido à destruição autoimune das mesmas, levando a uma deficiência total de insulina que pode progredir para estados de hiperglicemia e cetoacidose graves. No entanto, as restantes células das ilhotas de Langerhans não são afetadas, havendo uma produção excessiva de glucagon, o que contribui também para o estado hiperglicémico do diabético (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008). Na diabetes tipo 2 está envolvida uma forte vertente genética que torna os indivíduos predispostos à obesidade e à resistência à insulina, sendo essas condições agravadas por um estilo de vida com pouca atividade física e má alimentação. Apesar disso, apenas quando as células β deixam de conseguir compensar a resistência à insulina é que surge a diabetes. Por isso, a maior parte das pessoas que tem resistência à insulina não chega a desenvolver a doença (Devlin, T. M., 2006). Anomalias na produção de glucagon são também verificadas na diabetes tipo 1 e tipo 2, não sendo a sua secreção suprimida quando o organismo está em estado de hiperglicemia ou estimulada quando se encontra em hipoglicemia (Skyler, J. S., 2012).

Na diabetes, os processos metabólicos e as inter-regulações dos tecidos nos estados de jejum e pós-prandial sofrem alterações, podendo provocar os sintomas e complicações associados à doença, principalmente quando há mau controlo glicémico. A regulação enzimática das vias metabólicas, tal como já foi referida, é também afetada na diabetes de acordo com os níveis de insulina, que são muito baixos ou inexistentes (Devlin, T. M., 2006).

i. Diabetes tipo 1

Na diabetes tipo 1 há uma completa incapacidade de produção de insulina pelas células β do pâncreas e destruição das mesmas (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008). Assim, a relação insulina/glucagon não aumenta, mantendo o fígado em constante gluconeogênese e cetogênese, não sendo os níveis de glucose no sangue devidamente controlados. No estado pós-prandial este efeito é aumentado, pois a gluconeogênese contínua produz mais glucose, para além da obtida pela dieta, contribuindo assim para a hiperglicemia. No tecido muscular e adiposo, os GLUT-4 permanecem no interior das células, não permitindo assim o transporte da glucose (Im, S. *et alii.*, 2007). Juntamente com a gluconeogênese alterada no fígado, ocorre também a degradação de proteínas de forma descontrolada no músculo esquelético, permitindo manter a hiperglicemia mesmo em jejum (Devlin, T. M., 2006).

A degradação de lípidos pelo tecido adiposo também fica desregulada, aumentando a concentração plasmática de ácidos gordos e a produção de corpos cetónicos pelo fígado. Deste modo, uma das primeiras e principais manifestações da doença, a cetoacidose, desenvolve-se devido à acumulação dos corpos cetónicos e de H^+ . A oxidação dos ácidos gordos e a formação de corpos cetónicos não conseguem eliminar completamente os ácidos gordos produzidos no fígado, sendo o excesso esterificado em triacilgliceróis e direcionados para a síntese de VLDL. Tanto as VLDL como os quilomicrons não podem ser eliminados da corrente sanguínea pela proteína lipase, uma vez que a sua síntese depende da estimulação pela insulina, resultando assim em hipertriacilglicerolemia e hiperquilomicronemia (Nelson, D. L. e Cox, M. M., 2008). Na figura 14 estão representadas as vias e alterações que acontecem em vários órgãos.

Na diabetes tipo 1, os tecidos e o metabolismo têm o mesmo comportamento que no estado de jejum, catabólico, com o objetivo de obter energia, apesar de haver fontes de aporte energético suficientes ou em excesso a partir da absorção no intestino. Assim, uma vez que o organismo reage como se estivesse sempre no estado de jejum, devido à falta de produção de insulina, há um grande gasto dos tecidos, que pode levar à morte se não for administrada insulina exógena (Kahn, C. R. *et alii.*, 2005).

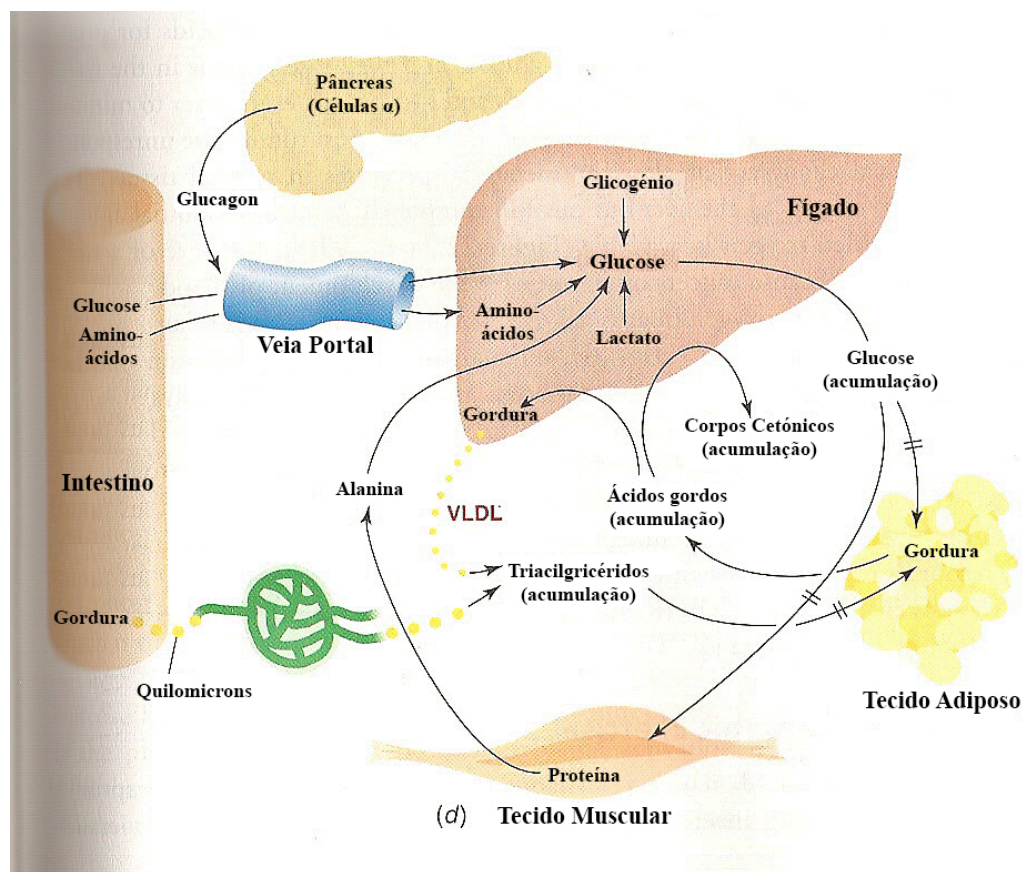


Figura 14 – Inter-relações metabólicas dos tecidos na diabetes tipo 1 (adaptado de Devlin, T. M., 2006).

ii. Diabetes tipo 2

A diabetes tipo 2 é uma patologia na qual há produção de insulina, embora haja disfunção das células β , com diminuição da secreção da hormona e também resistência à mesma, que não consegue ser compensado por causa da sua produção insuficiente (Kasuga, M., 2006). No início da doença, as células β ainda conseguem segregar insulina suficiente para compensar a resistência à mesma, mantendo durante algum tempo os níveis de glucose normais (Savage, D., B. *et alii.*, 2007). No entanto, o declínio progressivo das células β justifica a dificuldade que as pessoas têm de controlar a hiperglicemia ao longo do tempo e a necessidade do aumento progressivo do número e doses dos agentes antidiabéticos *per os*, bem como a eventual necessidade de insulina exógena devido à resistência ao tratamento oral (Holt, R. I. G. e Hanley, N. A., 2012).

Esta condição está fortemente relacionada com a obesidade. Pessoas diabéticas obesas têm níveis elevados de ácidos gordos livres e de insulina, bem como pessoas obesas não diabéticas que normalmente também têm níveis de insulina superiores aos de um indivíduo com peso normal. Para além disso, o fator de necrose tumoral α (TNF α) e a

resistina, produzidos pelos adipócitos, estão presentes em grande quantidade, o que faz com que os valores destas moléculas, que têm efeito oposto ao da insulina, sejam também elevados (Im, S. *et alii.*, 2007; Gardner, D. G. e Shoback, D., 2011). Além disso, a acumulação de lípidos intramiocelulares interfere com o recrutamento dos GLUT-4 para a superfície celular, resultando assim na diminuição da taxa do transportador da glucose estimulado pela insulina para as células musculares (Bonen, A. *et alii.*, 2006).

Na figura 15 são representadas as inter-relações metabólicas dos tecidos na presença da diabetes tipo 2.

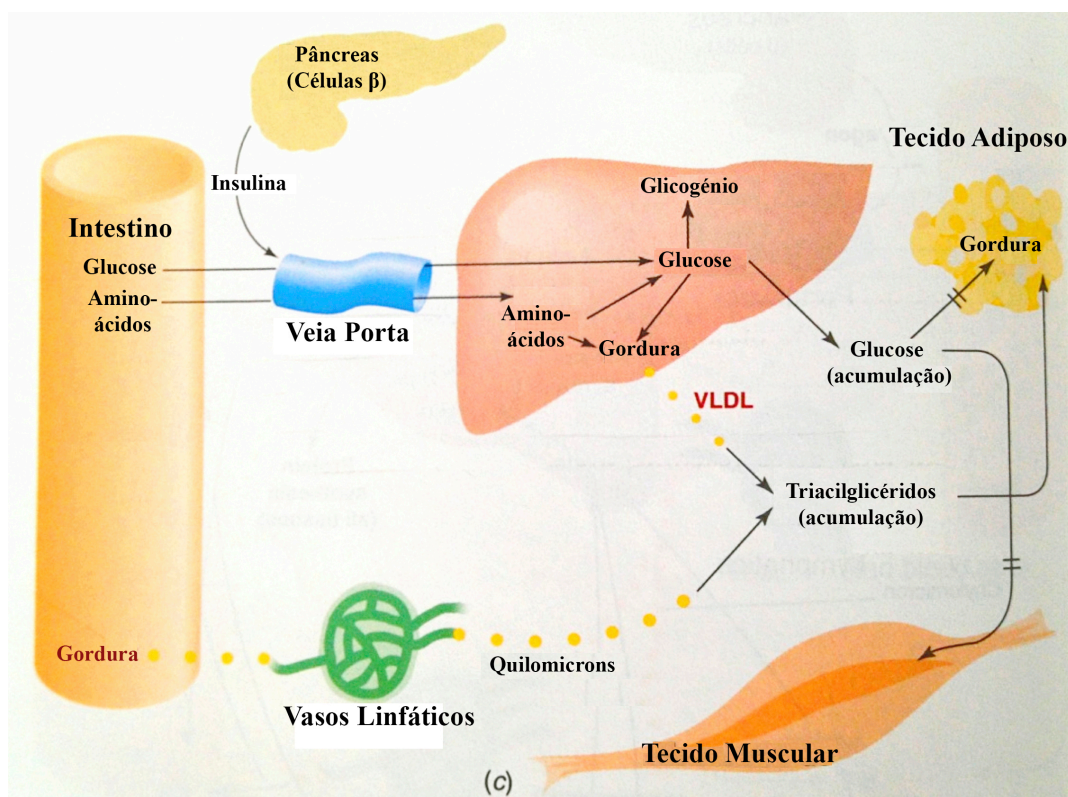


Figura 15 – Inter-relações metabólicas nos tecidos na diabetes tipo 2 (adaptado de Devlin, T. M., 2006).

A hiperglicemia acontece pela insuficiência de insulina para controlar a produção de glucose no fígado e para permitir a captação desta pelo músculo esquelético. Assim, não ocorre o aumento da frutose-2,6-bisfosfatase nem a regulação negativa do fosfoenolpiruvato carboxilase, que aconteceria normalmente. No tecido adiposo e no músculo esquelético, em resposta à estimulação pela insulina, há diminuição da translocação das vesículas intracelulares de GLUT-4 para a membrana (Devlin, T. M., 2006). Ao contrário do que acontece na diabetes tipo 1, a cetoacidose não costuma

manifestar-se devido ao facto de haver produção suficiente de insulina para prevenir a libertação descontrolada de ácidos gordos a partir dos adipócitos. Além disso, os ácidos gordos que chegam ao fígado, após degradação, ou são sintetizados *de novo* ou são direcionados para a formação de triacilgliceróis. A hipertriacilglicerolemia é característica da doença e a hiperquilomicronemia não se costuma desenvolver. Isto deve-se ao aumento da síntese hepática dos ácidos gordos e ao desvio dos mesmos do fígado para formar triacilglicerol e VLDL, com níveis elevados também destas lipoproteínas. Normalmente, a degradação de lípidos e a gluconeogénese não podem ocorrer em simultâneo, mas no caso da diabetes tipo 2, isto acontece devido à alteração, quando há resistência à insulina, da via sinalizadora da mesma que controla estes processos (Devlin, T. M., 2006).

Um defeito na via de sinalização da insulina no controlo da gluconeogénese evita a supressão da produção hepática de glucose, via PI_3 quinase, com níveis elevados de insulina (Wilcox, G., 2005).

Em relação ao controlo da síntese dos ácidos gordos e da sua esterificação, a via de sinalização da insulina tem uma maior capacidade de resposta, o que leva à produção excessiva de triacilglicerol (Devlin, T. M., 2006).

O metabolismo das proteínas na diabetes tipo 2 é dos menos compreendidos, embora as vias relativas às proteínas e aos aminoácidos sejam muito influenciadas pela ação da insulina. A complexidade do conhecimento total do efeito desta patologia sobre o metabolismo é demonstrada pelos testes *in vitro* e *in vivo*, em que apenas os primeiros demonstraram o efeito anabólico da insulina com diminuição da degradação de proteínas no músculo e aumento da síntese proteica (Tessari, P. *et alii.*, 2011).

A combinação de exercício físico e de perda de peso (com restrições alimentares), para além de medicação, são as principais medidas a ter em conta na diabetes tipo 2. A composição lipídica da dieta influencia através de receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) e outros fatores de transcrição, a expressão dos genes que codificam proteínas envolvidas na oxidação de ácidos gordos (Boden, G. e Laakso, M., 2004). A contração muscular que ocorre durante o exercício físico, provoca um aumento no AMP e ativa AMPK, que provoca alteração no metabolismo que promove a oxidação de gordura e a inibição da sua síntese (Xiau, B *et alii.*, 2011).

V. Conclusão

A diabetes *mellitus* é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e é hoje em dia considerado um problema de saúde pública.

As vias metabólicas que são afetadas por esta doença têm vários pontos de regulação e o seu comportamento varia de acordo com o estado em que o organismo se encontra em relação ao aporte de nutrientes pela dieta: estado de jejum ou estado pós-prandial. Além disso, há também uma inter-regulação entre os órgãos, que permite que estas vias se comportem de maneira a garantir a sobrevivência do organismo. Em todo este processo, a insulina tem um papel fundamental e quando há destruição das células β ou resistência à insulina, todas as vias metabólicas são afetadas, provocando problemas a nível cardíaco, hepático, renal e nervoso, que determinam a morbidade e mortalidade do indivíduo.

Na diabetes tipo 1 as alterações metabólicas dependem da fase da doença. No período que antecede o seu aparecimento, ou logo após o diagnóstico, existem níveis de insulina relativamente elevados para manter os níveis de glucose normais em estado de jejum. A hiperglicemia pode manifestar-se apenas no estado pós-prandial, quando são necessários níveis mais elevados de insulina para manter os níveis normais de glucose. No entanto, com a progressiva destruição das células β , no estado de jejum os níveis de insulina diminuem mais do que num indivíduo saudável, levando ao aumento da produção hepática de glucose. Conforme se vai agravando a severidade da deficiência da insulina, os níveis de ácidos gordos livres no plasma crescem, devido ao aumento da lipólise, e os triacilglicerídeos plasmáticos podem também aumentar na sequência da diminuição da lipoproteína lipase.

Quando não há controlo glicémico na diabetes tipo 1, ocorre a cetoacidose diabética, em que a deficiência da insulina e/ou o aumento das hormonas que se opõem à sua ação, como o glucagon, originam um aumento da lipólise, da cetogénese, da gluconeogénese e do catabolismo das proteínas, com utilização de corpos cetónicos pelos tecidos, podendo também o cérebro utilizá-los em alternativa à glucose. No fundo, as alterações metabólicas características da diabetes tipo 1 não tratada são idênticas às que ocorrem num organismo saudável quando sofre um estado de jejum prolongado.

A capacidade dos tecidos periféricos utilizarem glucose e corpos cetônicos é afetada e grandes quantidades destas fontes de energia são perdidas na urina.

A diabetes tipo 2 manifesta-se em indivíduos que desenvolvem resistência à insulina de forma adquirida e geneticamente programada, quando as células β deixam de ser capazes de produzir a quantidade suficiente de hormona para manter os níveis de glucose normais. Nesta patologia, é observada uma diminuição do teor de glicogénio no músculo esquelético, devido à diminuição da ativação da glicogénio sintase pela insulina, bem como diminuição da atividade da piruvato desidrogenase. Além disso, há também decréscimo da captação de glucose pelos tecidos, indicando que ocorrem alterações nos transportadores desta (GLUT). Estas alterações levam à redução da oxidação da glucose e ao aumento da libertação de lactato no músculo. Embora os mecanismos concretos que provocam a resistência à insulina não sejam totalmente compreendidos, pode ocorrer toxidade provocada pelo constante estado de hiperglicemia, agravando a resistência.

VI. Bibliografia

1. American Diabetes Association. Disponível em <<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis/>>. [Consultado em 23/08/2013].
2. Bilous, R. e Donnelly, R. (2010). *Handbook of Diabetes*. 4ª Edição. Reino Unido, Wiley-Blackwell.
3. Boden, G. e Laakso, M. (2004). Lipids and Glucose in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27, pp. 2253-2259.
4. Bonen, A. *et alii*. (2006). Lipid metabolism, exercise and insulin action. *Essays in Biochemistry*, 42, pp. 47-59.
5. Brosnan, J. T. (2003). Interorgan amino acid transport and its regulation. *J. Nutr*, 133, pp. 2068S-2072S.
6. Cahill, G. F. Jr. (2006). Fuel metabolism in starvation. *Annu. Rev. Nutr.* 26, pp. 1–22.
7. Campbell, M. K. e Farrell, S. O. (2010). *Biochemistry*. 7ª Edição. Belmont, Brooks/Cole.
8. Correia, L. G. *et alii*. (2012). *Diabetes: Factos e Números 2012 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Lisboa, Sociedade Portuguesa de Diabetologia.
9. Cryer, P. (2012). Glucagon in the Pathogenesis of Hypoglycemia and Hyperglycemia in Diabetes. *Endocrinology*, 153 (2), p. 1-10.
10. Devlin, T. M. (2006). *Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations*. Sixth Edition. Nova Jérсия, Wiley-Blackwell.
11. Foster, D. W. (2012). Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid syntesis and oxidation. *The Journal of Clinical Investigation*, 6, pp. 1958-1959.
12. Gardner, D. G. e Shoback, D. (2011). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9ª Edição. Nova York, The McGraw-Hill Companies, Inc.
13. González-Sánchez, J. L. e Serrano-Ríos, M. (2007). Molecular basis of insulin action. *Drug News Perspect*, 20, pp. 527-531.
14. Gottlieb, A. *et alii*. (2011). Common Peptides Study of Aminoacyl-tRNA Synthetases. *PLoS ONE*, 6, pp. 1-9.
15. Guyton, A. C. e Hall, J. E. (2006). *Textbook of Medical Physiology*. 11ª Edição. Filadélfia, Saunders-Elsevier Ltda.

16. Holness, M. J. e Sugden, M. C. (2003). Regulation of pyruvate dehydrogenase complex activity by reversible phosphorylation. *Biochem. Soc. Trans.*, 31, pp. 1143-1151.
17. Holt, R. I. G. e Hanley, N. A. (2012). *Essential Endocrinology and Diabetes*. 6ª Edição. Oxford, Wiley-Blackwell.
18. Hu, F. (2011). Globalization of Diabetes. *Diabetes Care*, 34 (6), p. 1249-1257.
19. Im, S. *et alii*. (2007). Regulation of Glucose Transporter Type 4 Isoform Gene Expression in Muscle and Adipocytes. *IUBMB Life*, 59, pp. 134-145.
20. International Diabetes Federation. Disponível em <
<http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes>>. [Consultado em
 04/07/2013].
21. Kahn, C. R. *et alii*. (2005). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14ª Edição. Boston, Lippincott Williams & Wilkins.
22. Kasuga, M. (2006). Insulin resistance and pancreatic β cell failure. *The Journal of Clinical Investigation*, 116, pp. 1756-1760.
23. Lee, Y. *et alii*. (2012). Metabolic manifestations of insulin deficiency do not occur without glucagon action. *PNAS*, 109, pp. 14972-14976.
24. Liu, H. *et alii*. (2010). Biochemistry, molecular biology, and pharmacology of fatty acid synthase, an emerging therapeutic target and diagnosis/prognosis marker. *Int. J. Biochem. Mol. Biol.*, 1, pp. 69-89.
25. Mor, I., Cheung, E. e Vousden, K. (2011). Control of Glycolysis through Regulation of PFK1: Old Friends and Recent Additions. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 76, pp. 211-216.
26. Mulukutla, B. *et alii*. (2010). Glucose metabolismo in mammalian cell culture: new insights for tweaking vintage pathways. *Trends in Biotechnology*, 28, pp. 476-484.
27. Murray, R. K. *et alii*. (2012). *Harper's Illustrated Biochemistry*. 29ª Edição. Nova York, The McGraw-Hill Companies, Inc.
28. Nelson, D. L. e Cox, M. M. (2008). *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª Edição. Nova York, W. H. Freeman and Company.
29. Newsholme, P. *et alii*. (2006). Amino Acid Metabolism, β -Cell Function, and Diabetes. *Diabetes*, 55, pp. S39-S47.
30. Olson, A., L. (2012). Regulation of GLUT4 and Insulin-Dependent Glucose Flux. *ISRN Molecular Biology*, 2012, pp. 1-12.

31. Owen, O. (2005). Ketone Bodies as a Fuel for the Brain during Starvation. *Biochemistry And Molecular Biology Education*, 33, pp. 246-251.
32. Poretsky, L. (2010). *Principles Of Diabetes Mellitus*. 2ª Edição. Nova York, Springer.
33. Savage, D., B., *et alii*. (2007). Disordered Lipid Metabolism and the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Physiol Rev*, 87, pp. 507-520.
34. Skyler, J. S. (2012). *Atlas of Diabetes*. 4ª Edição. Nova York, Springer.
35. Søndergaard E. *et alii*. (2012). Postprandial VLDL-triacylglycerol secretion is not suppressed in obese type 2 diabetic men. *Diabetologia*, 55, pp. 2733-2740.
36. Tessari, P. *et alii*. (2011). Insulin resistance of amino acid and protein metabolism in type 2 diabetes. *Clinical Nutrition*, 30, pp. 267-272.
37. Voet, D. e Voet, J. G. (2011). *Biochemistry*. 4ª Edição. Nova Jérĩa, John Wiley & Sons, Inc.
38. Wass, J. *et alii*. (2011). *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. 2ª Edição. Oxford, Oxford University Press.
39. Wilcox, G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. *Clin. Biochem. Rev.*, 26, pp. 19-39.
40. World Health Organization. Disponível em <http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/>. [Consultado em 15/07/2013].
41. Xiau, B *et alii*. (2011). Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature*, 472, pp. 230-233.
42. Ye, J. e DeBose-Boyd, A. (2011). Regulation of Cholesterol and Fatty Acid Synthesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 3, pp. 1-13.
43. Zheng, Q. *et alii*. (2009). Interplay between the ubiquitin-proteasome system and autophagy in proteinopathies. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.*, 1, pp. 127-142.