U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Hormonas e Nutrição

Curso de Mestrado em Nutrição Clínica

Coimbra, 1995.06.17

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Eicosanoides

* Transmissores de semi-vida muito curta
derivados de ac.g. polinsaturados de cadeia longa, araquidónico (20:4 ω6) e eicosapentaenoico (20:5 ω3),
por sua vez, resultantes dos efeitos de alongases e dessaturases sobre os ac.g. essenciais (linoleico = 18:2ω6, e linolénico = 18:3ω3),
e do factor activador plaquetário (PAF):

prostaglandinas: PGE_2, PGF_2, PGD_2, PGI_2 (=prostaciclina)
tromboxano: TXA_2, [TXB_2 não é activo]
leucotrienos: LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4
ácidos mono e di-hidroxilados (hidroxieicosatetraenoicos = HETE)
ácidos tri-hidroxilados (lipoxinas).

* Ao contrário de outras hormonas não são produzidos em glândulas especificas;
produzidos por todas as células, excepto por eritrócitos e linfócitos;
não são armazenados porque inactivados em segundos ou minutos;
efeitos circunscritos aos tecidos onde são produzidos e aos mais vizinhos; só passam ao sangue em condições particulares: choque hipovolémico, sepsis, anáfilaxia, traumatismos de órgãos, trombose venosa profunda, etc..

* Potentes transmissores de sinais intra e intercelulares
com efeitos próprios muito especificos
e com efeitos agonistas para receptores hormonais;
todas as células humanas possuem receptores para eicosanoides.

...

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

...

* Todos os esteroides derivam de um percursor único
– o ciclopentanoperidrofenantreno;
também de um percursor prevalente – o ácido araquidónico –
derivam tão variados ecosanoides
e ainda um conjunto de compostos diferentes aparentados.

Mas há células e estímulos que orientam o sentido da produção;
por exemplo:
TXA2, por plaquetas activadas: potente vasoconstrição e estímulo da agregação plaquetária;
PGI2 e PGE2, por células endoteliais: potente vasodilatação e inibição da agregação plaquetária;
Leucotrienos e PGD_3, por basófilos, monócitos e mastócitos: broncoconstrição e activação imunológica anafilática pelos leucotrienos.

* Certos efeitos melhor documentados:
As PGE modulam a contractilidade de todos os músculos lisos;
mimetizam certas hormonas – ACTH, TSH, LH – e inibem outras – antidiurética, gastrina, norepinefrina;
inibem a produção de factores inflamatórios (tal como PGD_2 e PGI_2), em oposição a tromboxano e leucotrienos, que elevam o Ca^{++} intracelular.

Quando aumenta a disponibilidade de ác. araquidónico, aumenta a agregação plaquetária e a vasoconstricção;
quando aumenta a disponibilidade de ác. eicosapentaenoico, aumenta a produção de TXA4, pouco agregante, de PGD_3, potente antiagregante plaquetário, e de PGI_3, potente antiagregante endotelial.
O ác. oleico aumenta a fixação de ac. araquidónico nas membranas e reduz os mecanismos pró-trombóticos e constrictores.

...

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

...

Modulação da produção de eicosanoides

* Os substractos disponíveis para a produção – 20:4 ω6 e 20:5 ω3 – os ac. araquidónico e eicosapentanoico estão incorporados na posição β dos fosfolípidos membranais e também nos triglicéridos.
As quantidades disponíveis variam conforme as proporções de ac. gordos ω3 e ω6 na alimentação.

* A produção de ecosanoides também varia conforme as actividades enzimáticas específicas para cada substracto e também depende do equilíbrio e quantidade de nutrimentos presentes com intervenção no balanço redox.

* Os substractos são oxidados por 3 classes de enzimas:

ciclo-oxidase → prostaglandinas

ac. araquidónico —ciclo-oxid.→ endoperóxido PGG2 —peroxid.→ PGH2

PGH2 → PGI2 (p-sintet.) / TXA2 (t.-sint.)

PGH2 → PGE2, PGF2α, PGD2 (isomerases) → oxidantes

di-oxigenases (lipo-oxigenases) → HETE e hidroperóxidos, etc.

ac. araquidónico —5-lipo-ox→ LTA4

epóxidos ← outras → hidroxiperóxidos, HETE

→ hidroxiácidos (leucotrienos, lipoxinas*)

mono-oxigenases (citocromo P-450 oxidases) → ?

* A oxidação dos substractos é limitada pela acção da fosfolipase A2 activada
Ac. acetilsalicílico, aines, glicorticoides, pinogéneos, isquemia, etc. são activadores da fosfolipase A2.

* Como interferem os eicosanoides na fisiologia e patologia?

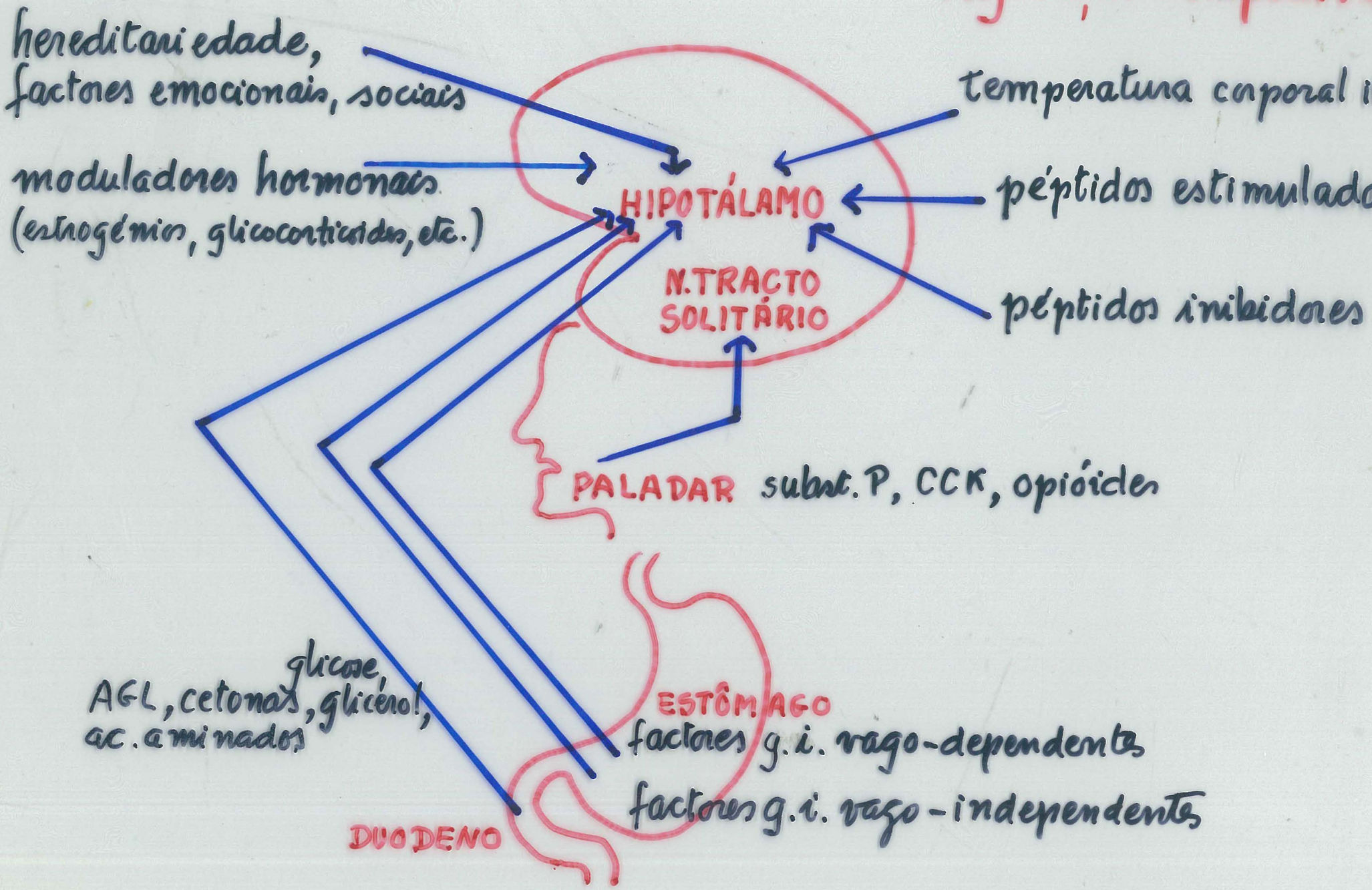
---

*lipoxinas: geradores potentes de superóxido e desgranuladores de neutrófilos

1955/MC 4.1

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Regulação tempestiva do apetite



U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

* A ingestão de alimentos envolve um complexo de sinais reguladores
Tempestivos (agudos)
e continuados (crónicos)

* Volume, frequência e composição das refeições é regulada dia a dia. Este sistema tempestivo de regulações e reguladores compreende factores periféricos: percepção de sabores, textura, temperatura, e saciantes hormonais gástricos e intestinais,
e uma integração central: hormonal, térmica, metabólica, neurogénia.

* A regulação continuada depende de factores hormonais (e outros?) que modelam a estabilidade do peso e da quantidade de tecido adiposo.

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Regulação tempestiva diária. Reguladores periféricos

* Recepto-transmissores orais sinalizadores de sabor, textura, temperatura, etc.

Substância P: fibras das papilas gustativas e no tracto solitário
reduz a ingestão de água e sal e incrementa a de soluções doces e amargas

CCK: modifica a palatibilidade e interfere no tracto solitário

Opioides: modificam a palatibilidade e fazem rejeitar comida

* Factores gastro-intestinais mediadores da saciação dependentes da transmissão vagal

CCK: poderoso saciador; Somastatina; Glicagina

Secretina, Gastrina e GIP são menos activos

independentes da transmissão vagal

Calcitonina, Bombesina, Péptido libertador de gastrina = GRP?, Neuromedina C?

metabolitos circulantes

glicose, glicerol, AGL, cetonas, alguns aminoácidos

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Reguladores centrais tempestivos _ estimulantes do apetite activos no N.P.V.

Norepinefrina: activa na presença de corticosteroides através de receptores adrenérgicos α; acção cresce com o número de receptores
- estimula a ingestão de h.carb. e aumenta o volume refeitoral; não a frequência
- compensa gastos de energia, stress e situações de privação alimentar e de h.carb. (dietas selvagens!)

Opioides (Bendorfinas, metencefalina, dimorfina): activos também noutros pontos do hipotálamo através de receptores α adren.
- estimulam a ingestão de gorduras e proteínas

Neuropéptido Y: estimulam a ingestão de hidratos de carbono

GRF (factor libertador da GH): efeito independente da GH: estimula maiores ingestões para satisfazer necessidades de desenvolvimento
- efeito dependente de GH e somatomedina: estimula a ingestão de calorias

Ácido γ aminobutírico: interage com a norepinefrina na procura de h.carb.
- efeito estimulado por benzodiazepinas

Galanina: aumenta o volume refeitoral

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Reguladores centrais tempestivos _ inibidores do apetite

C.R.F.: potentíssimo ; antagoniza o efeito da norepinefrina

Neurotensina, calcitonina e péptidos relacionados com o gene da calcitonina
efeitos inibidores relativamente prolongados mas mal localizados

Glicagina: inibe a actividade dos neurónios sensíveis à glicose

Dopamina, epinefrina e serotonina: actuam nas áreas laterais do fórnix sobre receptores específicos : dopaminérgicos (< ingestão de proteínas), β-adrenérgicos (< volume refeitoral), serotoninérgicos (< ingestão de h.carb. e de proteínas e gorduras ; < nº e volume de refeições).

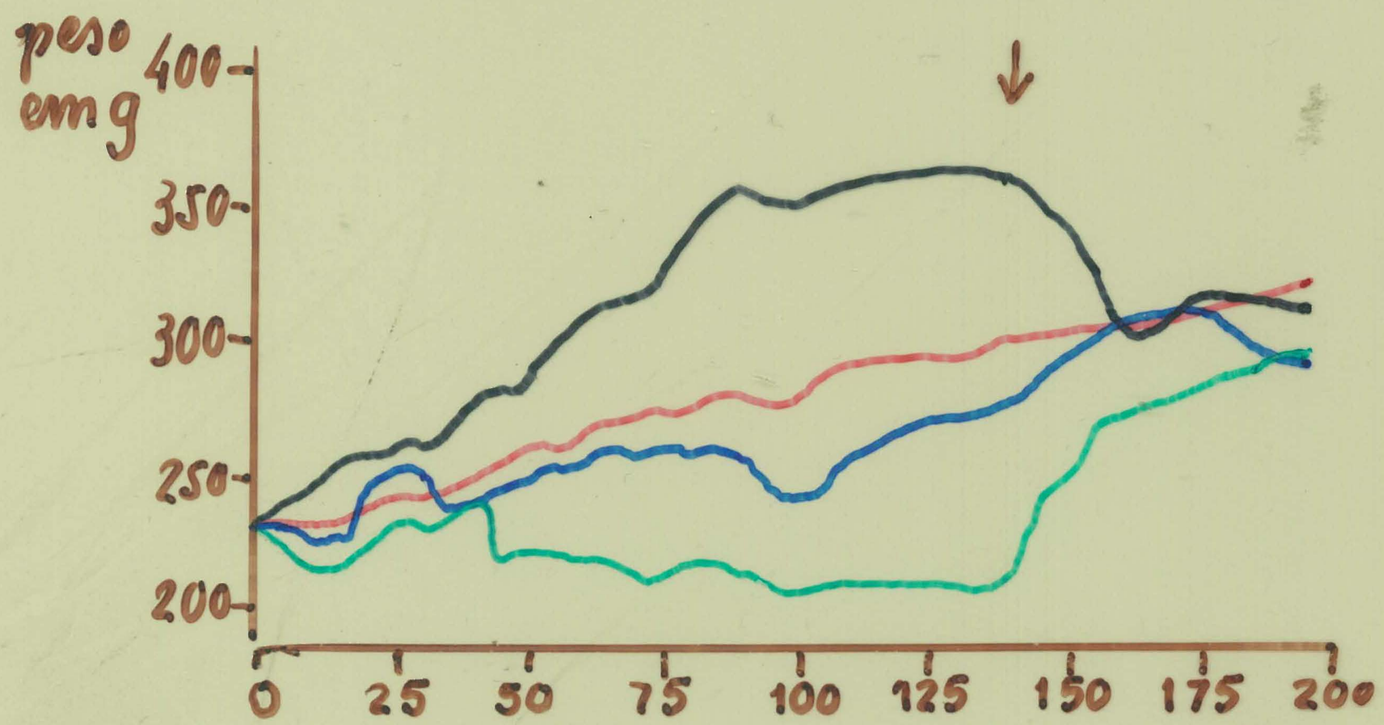
Ciclo His-Pro (TRH protedisado): possível iniciador da saciação
grandes concentrações hipotalâmicas em anoréticos
provável actividade periférica concumitante

As inter-relações das actividades serotoninérgicas, α adrenérgicas, β adrenérgicas e dopaminérgicas devem corresponder a um sistema regulador balançado com as necessidades orgânicas em cada momento

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Regulação continuada da gordura corporal

* Os mamíferos que vivem livremente em ambientes sem carência de alimentos, no geral, mantêm uma composição corporal "normal" para cada uma das fases ou ciclos de vida.
Não conhecemos o mecanismo regulador desse "nível fixo ~ set point".
A hipótese do "set point" nasce com a experiência de Bernatein I.L. & Col.



— Ratos realimentados livremente após terem sido emagrecidos

= Ratos que após terem sido emagrecidos passaram a comer dietas hiper, normo e hipocalóricas até ao 140º dia e, a partir de então, livremente

* De entre as várias hormonas, a insulina parece ser um dos mais importantes sinais nos humanos para regular as respostas à adiposidade

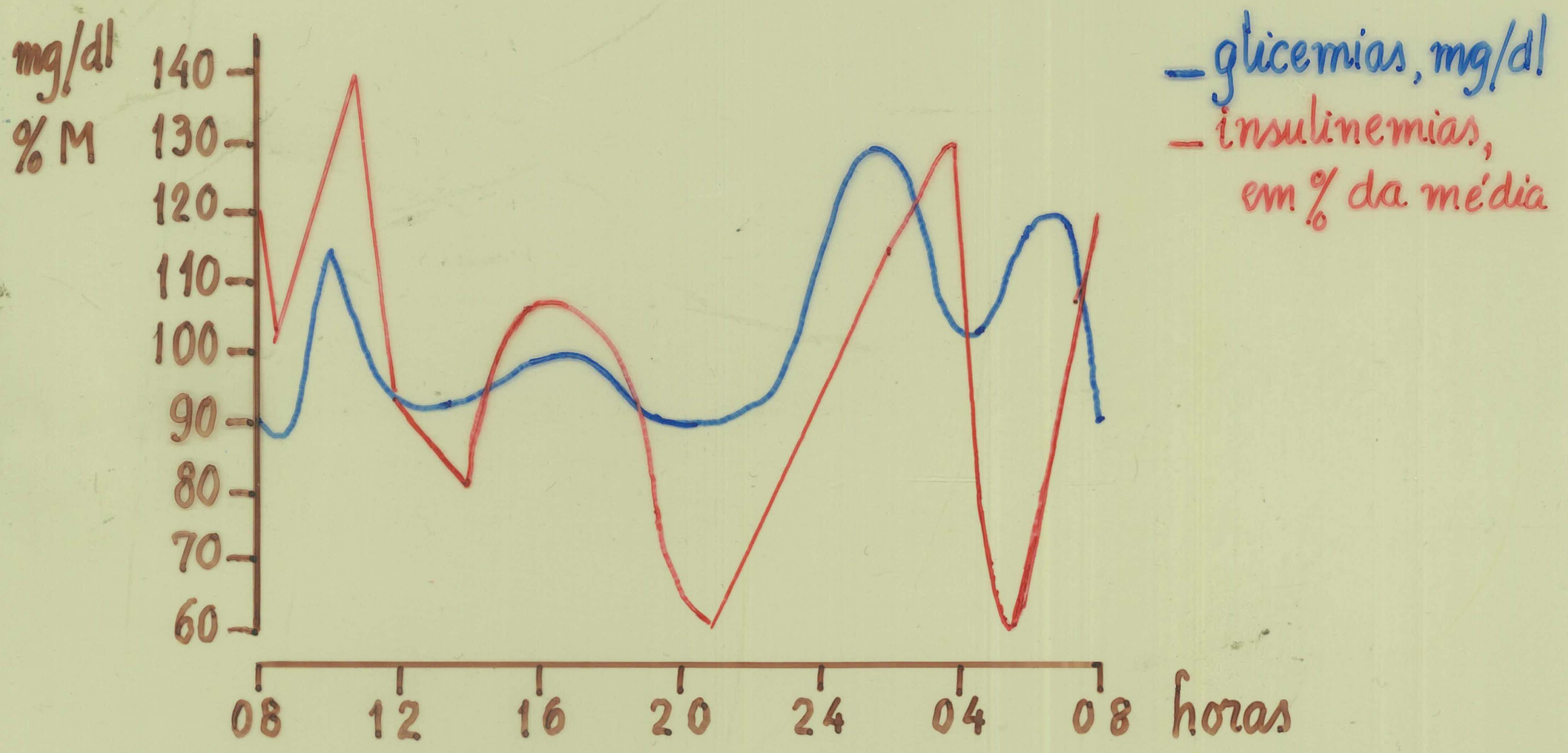
- Boa correlação entre insulinemia e massa gorda.
- Os níveis insulínicos no L.C.R. flutuam mais lentamente do que a insulinemia ; quando aumentam, simulando ou transmitindo um sinal de anabolismo adiposo, a ingestão alimentar baixa.
- O encéfalo, nomeadamente o hipotálamo médio-ventral, possui receptores neuronais específicos para insulina.
- A insulina potencia os efeitos inibidores do CCK.
- Talvez o hiperinsulinismo de obesos não hipoglicémicos represente uma tentativa falhada para reduzir a ingestão alimentar.

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Cronobiologia nutricional

* A utilização dos nutrimentos varia
conforme os períodos nictemerais e as fases estacionais,
conforme as necessidades instantâneas e periódicas,
e também conforme nº e ritmo de ingestões alimentares;
por ex.: lipogénese e lipólise, glicogénese e neoglicogénese, balanço proteico.

* As variações circadianas e anuais dos balanços metabólicos dependem de ritmos cronobiológicos, enzimáticos (e neuronais?).
Como exemplo, as variações diárias à glicose, apesar da dificuldade de as separar das que são determinadas por alternâncias de exercício e repouso, de refeições e jejuns.
Quando mantidos em jejum e em repouso, recebendo i.v. 4 mg/kg/min. de glicose, indivíduos normais revelam os seguintes perfis:



Em d.n.i.d. a variação glicémica é semelhante mas mais ampla.

...

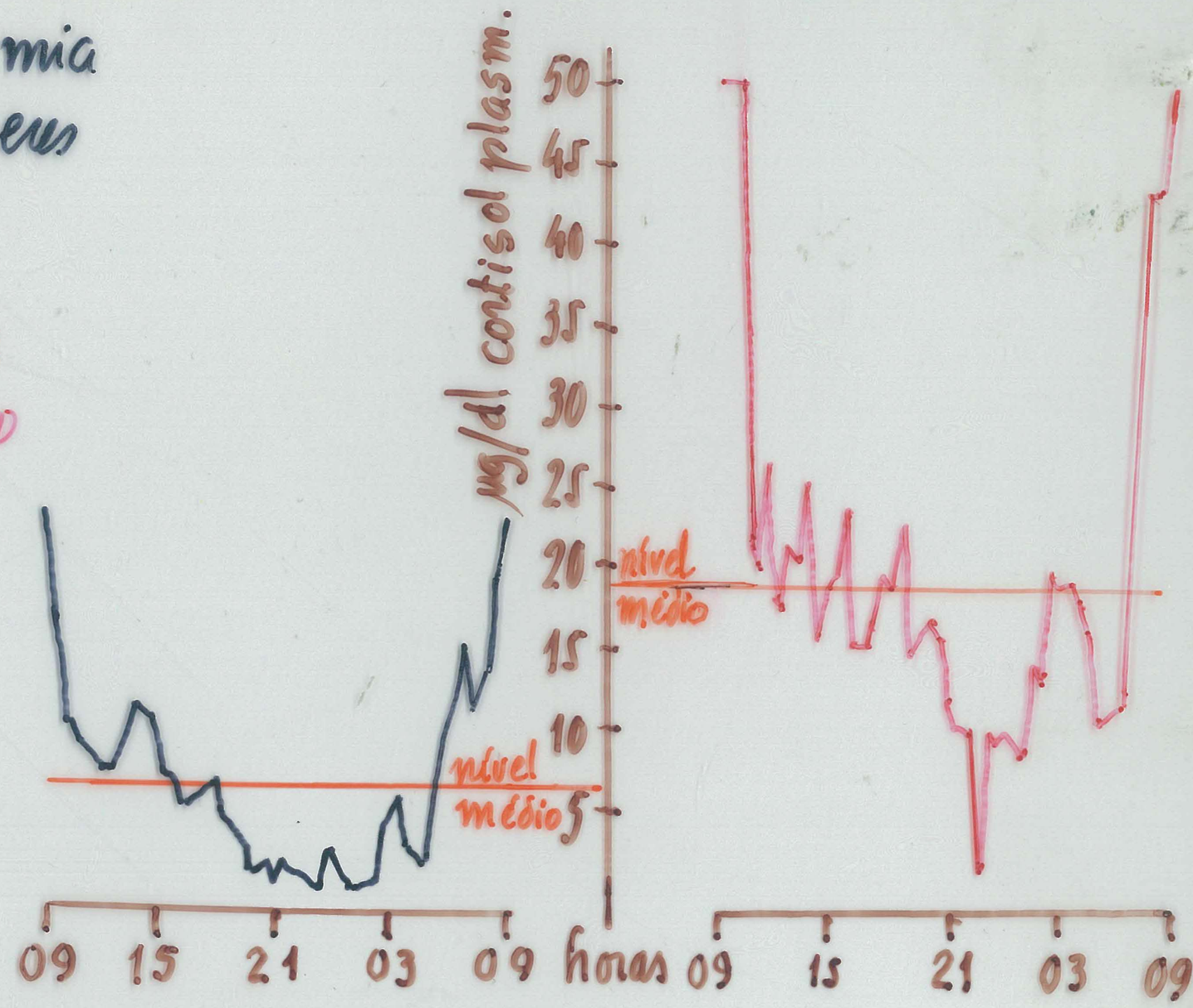
U. PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ritmo circadiano do cortisol

— Perfis médios da cortisolemia ao longo de 24 h em mulheres em fase folicular

— Idem em mulheres que tomam um contraceptivo oral com 0,05 mg de etinilestradiol + 0,5 mg de nogestrel

— Níveis médios ao longo do dia nos 2 casos



U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Anorexia nervosa, desnutrição e regulação dos eixos hipotálamo-hipófiso-periféricos

A.N. e privação calórica sustentada alteram morfologia e neuroquímica encefálicas e funcionamento dos eixos endócrinos centro-periféricos

1. Morfologia encefálica

- Atrofia do encéfalo com expansão dos espaços ocupados pelo l.c.r.
- Correlação positiva entre grau de atrofia e níveis de cortisolemia e negativa com níveis sanguíneos de T3.
- Progressiva (completo?) regressão da atrofia com o decorrer da realimentação.

2. Neurotransmissores

- No l.c.r.: CRH >, cortisol >; ACTH <, β endorfinas <
- Com realimentação: normalização da retro-regulação e do cortisol plasmático e do l.c.r.

1995/MC 10.1

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

3. Eixo hipotálamo - hipófiso - suprarrenal

- Cortisolemia > ao longo das 24 h com manutenção do ritmo
  alongamento da semi-vida do cortisol
  ACTH normal sem resposta à CRH
- A retro-regulação negativa do cortisol (normal) desaparece quando peso corporal desce para menos de 88% do normal
- No início da AN ou da privação alim. as β-endorfinas >>

4. Eixo hipotálamo - hipófiso - gonadal

- Estabelece-se amenorreia sempre que a gordura corporal da mulher desce abaixo de certos (?) valores;
  em metade das anoréctidas precede o emagrecimento;
  acentua-se com exercício e stress;
  não reaparece cedo com a recuperação ponderal.
- Gonadotrofinas <
  GnRH normal ou >; a secreção pulsátil normal não se recompõe antes do peso readquirir 80% do normal

1995/MC 10.2

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

5. Hormona do crescimento e somatomedina-C

- AN ou fome, na puberdade, prejudicam o crescimento, apesar de GH >; definitivamente
- A elevação de GH e GHRH relaciona-se com privação alimentar e não com perda de peso; estabelece-se entre 1º e 5º dia.
- Sm-C < ou normal; GH 10x > quando a privação faz perder 20% do peso
- Na AN as respostas da GH em provas dinâmicas revela:
  - sobrecarga de glicose ou triptofano não reduzem a produção de GH;
  - aumentam-na ou não a modificam;
  - infusão de insulina apenas provoca elevação atenuada;
  - infusão de arginina provoca resposta normal.

6. Prolactina e vasopressina

- Na AN, PRL normal
  Na fome endémica e na privação aguda a resposta da PRL à TRH <
- Na AN e na privação, grandes deficiências do balanço hídrico:
  capacidade renal concentradora < (diab. insípida parcial)
  osmolaridade de fluidos internos >

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

7. Eixo hipotálamo-hipófiso-tireoideu

- AN pode acompanhar-se de uma síndrome que sugere hipotireoidismo. A privação alimentar prolongada, sempre: intolerância ao frio, obstipação pertinaz, pele seca, edema (e mixedema), bradicardia, baixa voltagem electroc., hipotermia, hipotensão, hipercolesterolemia, M.B.<, hormonas tireoideias <.
- TSH < ou normal inferior; T3 e T4 <; começam a subir a partir de ganhos de peso de 10% as subidas correlacionam-se com o aumento progressivo da Sm.C
- É a privação de glícidos, e não de calorias em geral, que afecta a regulação hipotálamo-hipofisária da produção de TSH, e que afecta directamente o metabolismo periférico das h. tir. ["dietas selvagens" e "os sempre em dieta"]
- Sob realimentação experimental, glícidos restauram, primeiro, o metabolismo periférico da T3 e, depois, a resposta TRH-TSH; só prótidos e lípidos não exercem efeitos.

1995/MC 11.2

U.PORTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Avaliação da composição corporal

* A avaliação directa não é acessível à prática corrente.
  Proporciona os dados das tabelas 1 e 2

* A avaliação indirecta é exequível na prática, e mais ou menos acessível
  Objectivos: distinguir massa magra e massa gorda, modo de distribuição da gordura e mineralização óssea
  Métodos:

densimetria
diluimetria : ^{40}K, tritio, deuterio, etc.
activação neutrónica: medição da irradiação pelo corpo de ^{15}N, ^{49}Ca, etc. após ingestão de neutrões livres
condutividade e impedância eléctrica
antropometria
índice de Quetelet / relação cintura/anca

espessura do esqueleto
TAC
ressonância magnética
absorciometria fotónica (densitometria óssea)