

+ o 57 das aulas

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 almagases e dessaturases sobre os ac.g. essenciais (linoleico = 18:2 ω6, elinolémico = 18:3 ω3), e do factor activador plaquetário (PAF):
 - prostaglandinas: PGE₂, PGF₂, PGD₂, PGI₂ (= prostaciclina)
 - tromboxano: TXA₂, [TXB₂ não é activo]
 - leucotrienos: LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄
 - ácidos mono e di-hidroxilados (hidroxieicosatetraenoicos = HETE)
 - ácidos tri-hidroxilados (lipoxinas).
- * Ao contrário de outras hormonas não são produzidos em glândulas específicas; produzidos por todas as células, excepto por eritrocitos 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, anafilaxia, traumatismos de órgãos, trombose venosa profunda, etc..
- * Potentes transmissores de sinais intra e intercelulares com efeitos próprios muito específicos e com efeitos agonistas para receptores hormonais; todas as células humanas possuem receptores para eicosanoides.

- ...
* Todos os esteroides derivam de um precursor único
- o ciclopentanoperidrofenantreno;
também de um precursor 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 PGD₂, por basófilos, monócitos e mastócitos:
broncoconstrição e activação imunológica anafilática pelos leucotrienos.
- * Certos efeitos melhor documentados:
As PGs modulam a contractilidade de todos os músculos lisos;
mimetizam certas hormonas - ACTH, TSH, LH - e inibem outras
- anti-diurética, gastrina, norepinefrina;
inibem a produção de factores inflamatórios (tal como PGD₂ e PGI₂),
em oposição a tromboxano e leucotrienos, que elevam o Ca⁺ intracelular.
Quando aumenta a disponibilidade de ác. araquidónico, aumenta
a agregação plaquetária e a vasoconstrição;
quando aumenta a disponibilidade de ác. eicosapentaenoico,
aumenta a produção de TXA₄, pouco agregante, de PGD₂, potente
antiagregante plaquetário, e de PGI₃, potente antiagregante endotelial.
O ác. oleico aumenta a fixação de ac. araquidónico nas membranas,
e reduz os mecanismos pró-trombiticos e constritores.

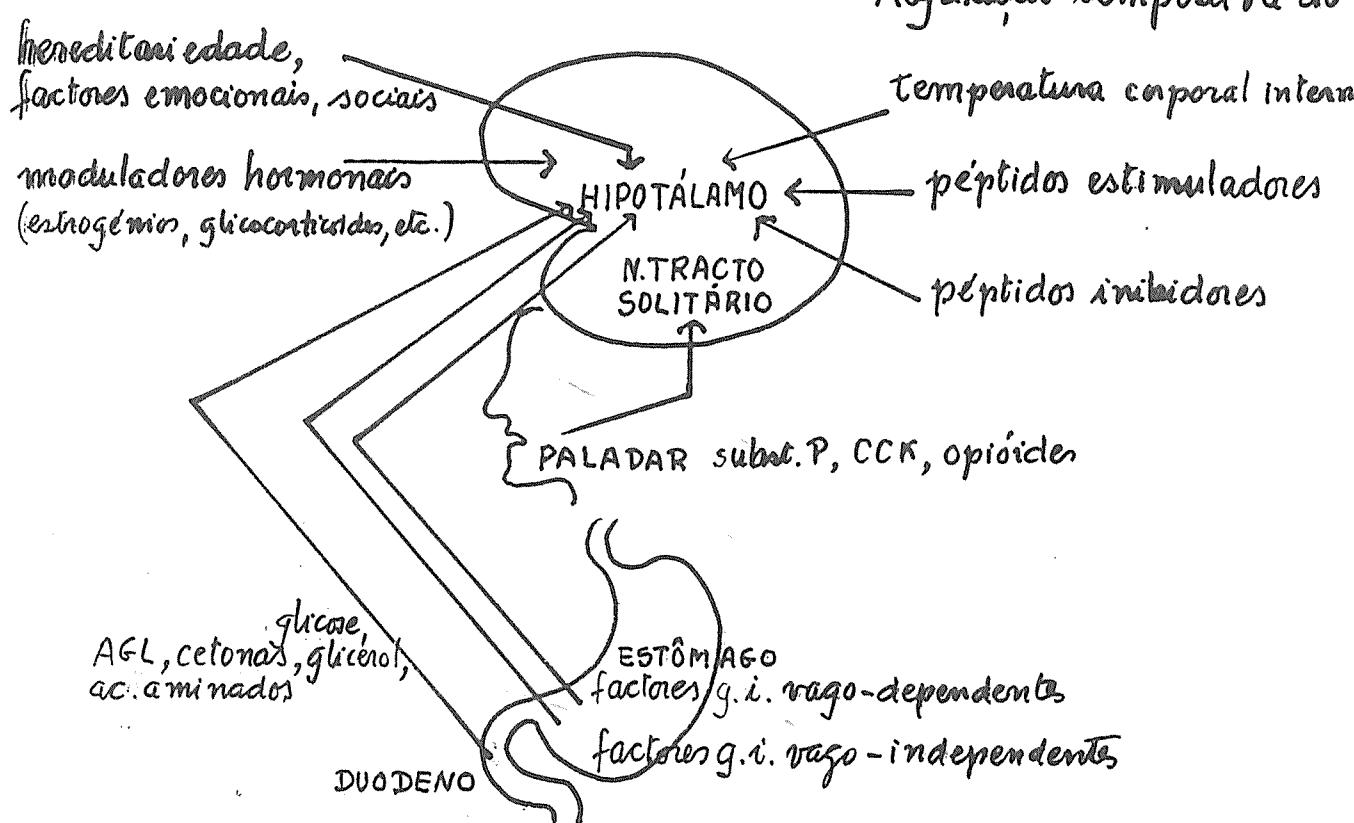
Modulação da produção de eicosanoides

- * Os substratos disponíveis para a produção - 20:4 ω6 e 20:5 ω3 - ac. araquidónico e eicosapentaenoico estão incorporados na posição β dos fosfolipídios membranais e também nos triglicéridos. As quantidades disponíveis variam conforme as proporções de ac. gordos ω3 e ω6 na alimentação (proporção ideal: 6; entre 4 e 10).
- * A produção de eicosanoides também varia conforme as actividades enzimáticas específicas para cada substrato e também depende do equilíbrio e quantidade de nutrientes presentes com interação no balanço redox.
- * Os substratos são oxidados por 3 classes de enzimas:
 - ciclo-oxidase → prostaglandinas
 - ac. araquidónico $\xrightarrow{\text{ciclo-oxid.}}$ endoperóxido PGG2 $\xrightarrow{\text{peroxid.}}$ PGH2
 - di-oxigenases (lipo-oxigenases) → HETE e hidroperóxidos, etc.
 - ac. araquidónico $\xrightarrow{5\text{-lipo-ox.}}$ LTA4
 - epóxidos $\xleftarrow{\text{outros}}$ hidroxiperóxidos, HETE
 - $\xrightarrow{\text{outros}}$ hidroxiácidos (leucotrienos, lipoxinas*)
 - mono-oxigenases (citocromo P-450 oxidases) → ?
- * A oxidação dos substratos é limitada pela ação da fosfolipase A2 activada
 - Ac. acetilsalicílico, aines, glicorticoides, pinogénos, isquémia, etc. são activadores da fosfolipase A2.
- * Como interferem os eicosanoides na fisiologia e patologia?

*lipoxinas: geradoras potentes de superóxido e desgranuladoras de neutrófilos



Regulação tempestiva do apetite



* A ingestão de alimentos envolve um complexo de sistemas 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, neurogénica.

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

Regulação temperatira diária. Reguladores periféricos

U.PORTO

FACULDADE DE CIÉNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

* 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 comidas

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

CCK: poderoso saciador; Somatostatina; Glicagina

Secretina, Gasterina e GIP são menos activos

independentes da transmissão vagal

Calcitonina, Bombesina, Peptído libertador de gastrina = GRP?, Neuropeptídeo C
metabolitos circulantes

glicose, glicerol, AGL, cetonas, alguns aminoácidos

1955/MC 5.1

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

Norepinefrina: activa na presença de corticosteroides através de receptores adrenérgicos α ; ação cresce com o número de receptores

- estimula a ingestão de h. carb. e aumenta o volume refeitorial; não a frequência
- compensa gastos de energia, stress e situações de privação alimentar e de h. carb. (dietas selvagens!)

Opioides (β -endorfinas, metencefalina, dimorfina): activos também noutras pontas do hipotálamo através de receptores α adren.

- estimulam a ingestão de gorduras e proteínas

Neuropeptido Y: estimulam a ingestão de hidratos de carbono

GRF (fator 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 -amino butírico: interage com a norepinefrina na procura de h. carb.

- efeito estimulado por benzodiazepinas

Galanina: aumenta o volume refeitorial

1955/MC 5.2

Reguladores centrais tempestivos - inibidores do apetite

CRF: potentíssimo; antagoniza o efeito da norepinefrina

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

Glicaginese: inibe a actividade dos neurónios sensíveis à glicose

Dopamina, epinefrina e serotonina: actuam nas vias laterais do fornix
sobre receptores específicos: dopamínergicos (< ingestão de proteínas),
 β -adrenérgicos (< volume refeitor), serotoninérgicos (< ingestão de h. carb.
e de proteínas e gorduras; < n.º e volume de refeições).

Ciclo His-Pro (TRH proteolizada): possível iniciador da saciação
grandes concentrações hipotalâmicas em anorexicos
provável actividade periférica concorrente

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

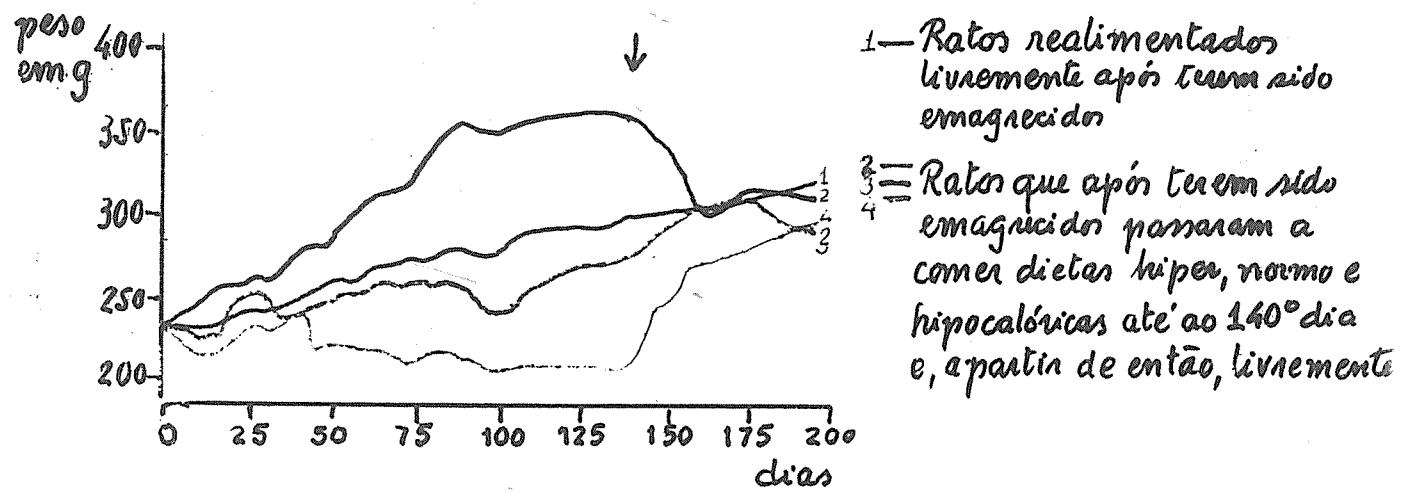
1955/MC 6.1

Regulação continuada da gordura corporal

- * Os mamíferos que vivem livremente em ambientes sem carença 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 Bernstein IL & Col.



- * De entre as várias hormonas, a insulina parece ser um dos mais importantes no homem para regular as respostas à adiposidade.

• Boa correlação entre insulinemia e massa gorda.

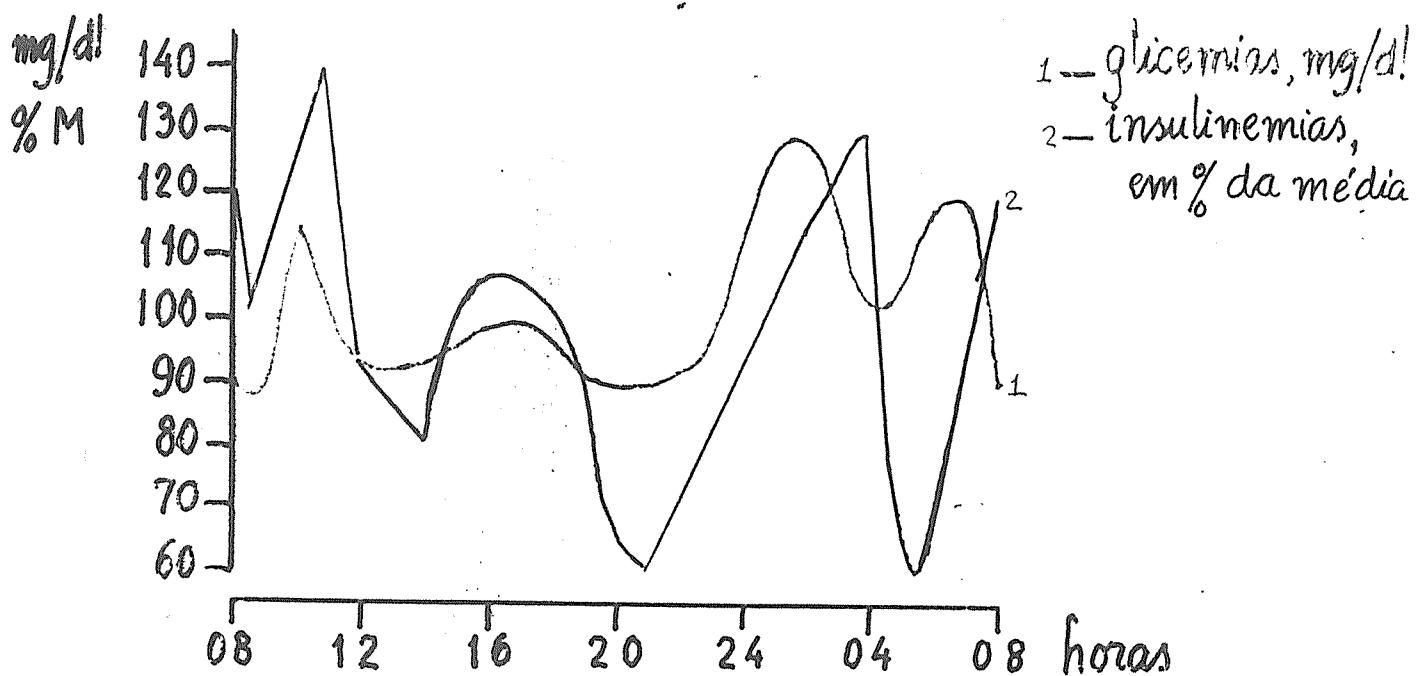
- Os níveis imulínicos no l.c.r. flutuam mais lentamente do que a insulinemia; quando aumentam, simulando ou transmitindo um sinal de anabolismo adiposo, a ingestão alimentar baixa.
- O encéfalo, nomeadamente o hipotalamo médio-ventral, possui receptores neuronais específicos para insulina.
- A insulina potencia os efeitos inibidores do CCK.
- Talvez o hiperinsulinismo de obesos não hipoglicémicos represente uma tentativa falhada para reduzir a ingestão alimentar.

Cronobiologia nutricional

* A utilização dos nutrientes varia conforme os períodos circadianos e as fases estacionais, conforme as necessidades instantâneas e periódicas, e também conforme nº e ritmo de ingestões alimentares; por ex.: lipogénesis e lipólise, glicogênese e neoglicogênese, 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:



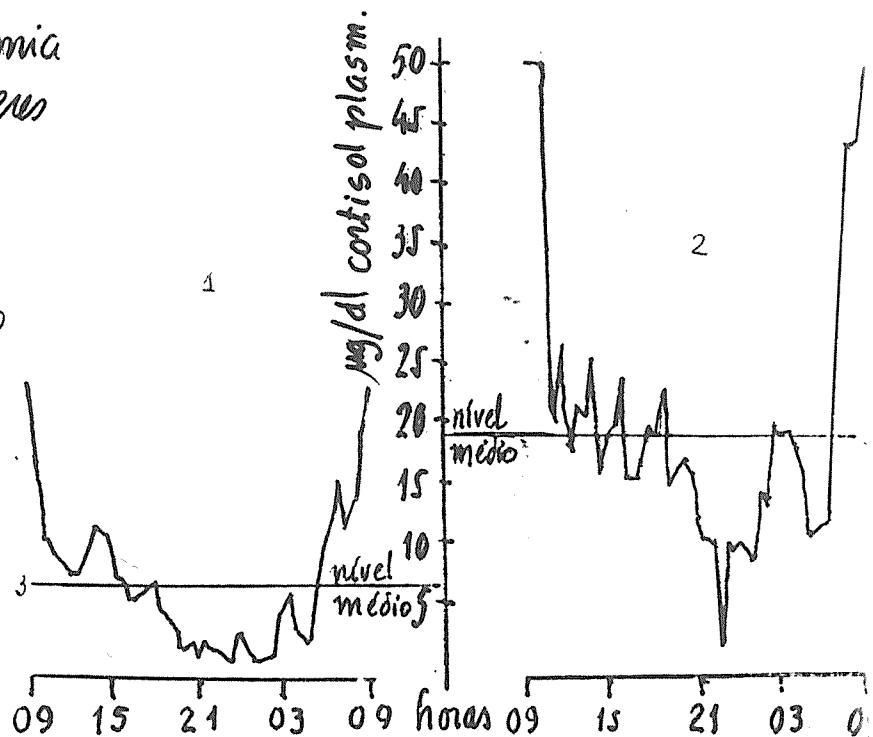
Em d.n.i.d. a variação glicémica é semelhante mas mais ampla.

Ritmo circadiano do cortisol

1 — Perfil médio da controsemia ao longo de 24 h em mulheres em fase folicular

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

3 — Níveis médios ao longo do dia nos 2 casos



1995

MC 9

A.N. e privacão 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 por b.c.r.
- Correlação positiva entre grau de atrofia e níveis de cintisidem e negativa com níveis sanguíneos de T3.
- Progressiva (completa?) regressão da atrofia com o decorrer da reabilitação.

2. Neurotransmissores

- No I.C.N.: CRH > cortisol >; ACTH <; β -endorfinas <
- Com reabilitação: normalização da retro-regulação e do cortisol plasmático e do I.C.N.

1995/MC 10.1

3. Eixo hipotálamo - hipófise - suprarrenal

- Cortisololemia > 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 inicio da AN ou da privacão alim. as β -endorfinas >>

4. Eixo hipotálamo - hipófise - gonadal

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

1995/MC 10.2

- 5. Hormona do crescimento e somatomedina**
- 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.G < ou normal; GH 10X > quando a privação faz perder 20% do peso
 - Na AN as respostas da GH em provas dinâmicas revelam:
 - sobrecarga de glicose ou triptofano não reduzem a produção de GH; aumentam ou não a modificam;
 - infusão de insulina apenas provoca elevação afermada;
 - infusão de arginina provoca resposta minimal.

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 hidroico: capacidade renal concentradora < (diab. insipida parcial)
osmolalidade de fluidos interno >

1995/MC 11.1

7. Eixo hipotálamo-hipófiso-tireoideu

- AN pode acompanhar-se de uma síndrome que sugere hipotireoidismo. A privação alimentar prolongada, sempre: intolerância ao frio, obnipsição pertinaz, pele seca, edema (e mixedema), bradicardia, baixa voltagem eléctrica, hipotermia, hipotensão, hipercolesterolemia, M.B. <, hormonas tireoidianas <.
- 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.G
- É a privação de glicídios, e não de calorias em geral, que afecta a regulação hipotálamo-hipofisária da produção de TS e que afecta directamente o metabolismo periférico das "h. tire." [dietas selvagens e "os sempre em dieta"]
- Sobrealimentação experimental, glicídios restauram, primeiro, o metabolismo periférico da T3 e, depois, a resposta TRH-TSH; só proteinas e lípidos não exercem efeitos.

Composição corporal

1. Repartição, em adultos, de vários componentes, em % do peso corporal

| | água | proteína | gordura | outros |
|----------------|------|----------|---------|--------|
| normais | 60 | 18 | 16 | 6 |
| obesos | 47 | 13 | 35 | 5 |
| subalimentados | 71 | 16 | 9 | 4 |

2. Contribuições de água e proteínas, em g/kg., para a massa magna de adultos e para alguns órgãos

| | água | proteína | potássio | outros |
|---------|------|----------|----------|--------|
| 25 anos | 728 | 195 | 71,5 | 77 |
| 42 anos | 733 | 192 | 73 | 75 |
| 60 anos | 704 | 238 | 66,6 | 58 |
| pele | 694 | 300 | | |
| músculo | 792 | 176 | | |
| figado | 711 | 192 | | |

3. Composição corporal e densidade dos compartimentos corporais

| | água | proteína | lipídios | minerais | densidade celulares | ósseos |
|------------------------------|------|----------|----------|----------|---------------------|--------|
| massa magna | 73,8 | 19,4 | | 1,2 | 5,6 | 1100 |
| m. corporal ref ^o | 62,4 | 16,4 | 15,3 | 1,1 | 4,8 | 1064 |

Densidade a 36°C água = 993,71 proteínas = 1340

Lipídios = 900,7 minerais ósseos = 2982 min. celulares 3317

é o 36.1 das aulas

Avaliação da composição corporal

* A avaliação directa não é acessível à pratica 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

dilumetria: ^{40}K , tritio, deuterio, etc.

activação neutrónica: medições da radiação pelo princípio de ^{15}N , ^{45}Ca , etc. após ingestão de neutrinos livres

condutividade e impedância eléctrica

anthropometria

índice de Quetelet / relação cintura/anc

espessura do esqueleto

TAC

ressonância magnética

absorciometria fotónica (densitometria ós