

Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante o exercício físico

Regulation of glucose and fatty acid metabolism in the skeleton muscle during physics exercise

Leonardo R. Silveira¹, Rui Curi²

CARTA-RESPOSTA AO LEITOR

Em resposta à apreciação do estudo, destaco que as considerações são relevantes no seu aspecto geral, incluindo os efeitos do ciclo glicose-ácido graxo durante o exercício intenso. Como previamente mencionado, existe uma competição entre glicose e ácidos graxos (AG) como substratos para a síntese de ATP nos músculos esquelético e cardíaco e nos adipócitos. Nesse processo, foi demonstrado que, sob elevada disponibilidade de lipídios, os músculos esqueléticos utilizam predominantemente AG para a síntese e obtenção de ATP. Em contraste, sob elevada disponibilidade de carboidratos, utilizam predominantemente glicose. Esse conceito foi proposto originalmente por Randle P., Newsholme E. A. e colaboradores em 1963, e definido como ciclo glicose-ácido graxo (1). O mecanismo que suporta esse conceito está associado a uma razão elevada das concentrações de acetil-CoA/CoA-SH como consequência de uma oxidação elevada de lipídios seguido por um aumento no conteúdo intracelular de citrato e glicose-6-P (G6-P). O acúmulo de acetil-CoA inibe a enzima piruvato desidrogenase (PDH), via ativação da PDH quinase, a enzima responsável pela fosforilação e inativação do complexo PDH, reduzindo a oferta de piruvato (glicose) como substrato oxidativo. De modo sinérgico, o conteúdo elevado de citrato inibe a enzima reguladora da via glicolítica fosfofrutoquinase (PFK). Esse efeito aumenta a razão G6-P/F1,6-bifosfato inibindo a hexoquinase, a enzima responsável pela captação e fosforilação de glicose, consequentemente reduzindo a disponibilidade intracelular de glicose como substrato. Porém, durante o exercício intenso demonstramos que o ciclo glicose-ácido graxo falha em exercer seus efeitos (2). Nessas condições, o sistema carnitina palmitoil transferase (CPT1) sofre inibição pela redução do pH intracelular, comprometendo a β -oxidação dos ácidos graxos (2-4). Um efeito similar ao da insulina no período pós-prandial, aumentando a atividade da enzima acetil-CoA carboxilase e favorecendo a formação de malonil-coA, um conhecido inibidor do sistema carnitina. Esse mecanismo de domínio da utilização de glicose é conhecido como ciclo reverso ao ciclo glicose-ácido graxo (5,6). Destaco, também, que esse efeito parece ser independente do tempo, mas sim regulado pela disponibilidade de acetil-CoA e citrato durante o metabolismo de lipídeos, favorecendo o ciclo glicose-ácido graxo, ou, ainda, pela disponibilidade de íons H⁺ durante o metabolismo de glicose no exercício intenso. Esse é um mecanismo similar ao efeito da aumentada disponibilidade de glicose/insulina durante o metabolismo de glicose, favorecendo o ciclo reverso ao ciclo glicose-ácido graxo.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

¹ Departamento de Bioquímica e Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil
² Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas I - ICB - Universidade de São Paulo, USP

Correspondência para:
Leonardo R. Silveira
Av. Bandeirantes, 3900
14040-900 – Ribeirão Preto, SP, Brasil
lrs@icb.usp.br

Recebido em 3/Set/2012
Aceito em 6/Set/2012

REFERÊNCIAS

1. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;13:785-9.
2. Silveira LR, Hirabara SM, Alberici LC, Lambertucci RH, Peres CM, Takahashi HK, et al. Effect of lipid infusion on metabolism and force of rat skeletal muscles during intense contractions. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20:213-26.
3. Newsholme EA. An introduction to the roles of the glucose-fatty acid cycle in sustained exercise. In: *Biochemistry of Exercise IX*. Hargreaves M, Thompson M, eds. Champaign, IL: Human Kinetics; 1999. p. 119-25.
4. Newsholme EA, Leech AR. *Biochemistry for the Medical Sciences*. Toronto: Wiley; 1983. p. 623-7.
5. McGarry JD, Mannaerts GP, Foster DW. A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. *J Clin Invest*. 1977;60:265-70.
6. Muoio DM, Newgard CB. Obesity-related derangements in metabolic regulation. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:367-401.