

Felipe Marcelino De Lima Fernandes

Lucas Pereira Chaves

**FLEXIBILIDADE METABÓLICA, RESISTÊNCIA À INSULINA E
OBESIDADE, TRÊS VÉRTICES DO MESMO PROBLEMA.**

Artigo apresentado ao curso de graduação em nutrição da Universidade Católica de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel/Licenciado em nutrição.

Orientadora: Prof.^a M.^a Maria Fernanda Castioni Gomes de Souza

Brasília

2018

FLEXIBILIDADE METABÓLICA, RESISTÊNCIA À INSULINA E OBESIDADE, TRÊS VÉRTICES DO MESMO PROBLEMA.

FELIPE MARCELINO DE LIMA FERNANDES

LUCAS PEREIRA CHAVES

Resumo:

Flexibilidade metabólica é a capacidade do organismo de adaptar a oxidação do combustível à sua disponibilidade. A incapacidade de modificar essa oxidação em resposta a mudanças na disponibilidade de nutrientes tem sido implicada no acúmulo de lipídios intramiocelulares (IMCL) e na resistência à insulina. Assim, a rigidez na mudança das vias metabólicas e seleção de substratos independente do momento alimentado ou jejum em variados órgãos e células é conhecido como inflexibilidade metabólica, o que sugere em alguns estudos que essa resistência do organismo em selecionar o substrato mais fisiológico é prejudicial à saúde. Avaliando a variação da atividade mitocondrial entre indivíduos resistentes à insulina e indivíduos eutróficos em relação a estrutura e a função dessas organelas, é possível identificar que a disfunção mitocondrial pode contribuir para a inflexibilidade metabólica e a própria resistência à insulina. A disfunção mitocondrial está no centro de muitos distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes mellitus tipo 2. As deficiências mitocondriais limitam a capacidade dos tecidos de oxidação de gordura, levando à um acúmulo de lipídios em tecidos não adiposos, como o músculo esquelético. Os IMCL são usados como combustível durante o exercício regular, mas o acúmulo de lipídios no tecido não adiposo também está altamente associado à resistência à insulina. Em indivíduos obesos, a função mitocondrial comprometida contribui para o aumento da lipotoxicidade. Esse excesso de lipídio tem interferência na sinalização da insulina, sendo um dos principais aspectos que podem contribuir com a resistência. Portanto quanto menor a capacidade do organismo de oxidar o lipídio em função da sua disponibilidade, menor a sensibilidade à insulina.

Palavras-chave: Flexibilidade metabólica, Obesidade, Resistência à insulina

1. INTRODUÇÃO

Flexibilidade metabólica é a capacidade do organismo de responder a determinada necessidade orgânica do metabolismo e está relacionada à seleção de substratos e mudanças de vias anabólicas e catabólicas. Portanto, a mudança da utilização de substratos refere-se, de maneira geral, à adaptação do metabolismo a diferentes estados metabólicos e situações orgânicas. Esse termo foi utilizado primeiramente por Kohler em 1985 em estudos que investigavam a versatilidade de parasitas (helmintos) em gerar energia, de forma aeróbica ou anaeróbica, dependendo do ambiente. Em suma, a capacidade de um sistema em ajustar a

utilização de combustível a disponibilidade do mesmo é conhecida como flexibilidade metabólica (GOODPASTER et al, 2017).

Dessa forma, a rigidez na mudança das vias metabólicas e a seleção de substratos, independente do momento alimentado ou jejum em variados órgãos e células, é conhecido como inflexibilidade metabólica baseado em algumas teorias que indicam que essa resistência do organismo em selecionar o substrato mais fisiológico é prejudicial à saúde. O processo fisiológico humano e natural tem a capacidade de suportar determinados períodos de inanição e hiperalimentação após um período de privação alimentar prolongada sem causar danos metabólicos conhecidos. Porém, o ser humano moderno apresenta consumo alimentar exacerbado e constante de nutrientes como carboidratos e gorduras que, segundo algumas linhas de pesquisa, levam a um estado de insensibilidade metabólica e homeostase energética prejudicada (MUOIO, 2014).

Estudos realizados por Goodpaster et al (2012) demonstram que a inflexibilidade metabólica está ligada diretamente a resistência à insulina, umas das principais causas do diabetes melitus tipo II e da obesidade. Segundo dados da Vigitel Brasil¹ (2016), 18,9% dos brasileiros estão obesos. Em dez anos, a prevalência de obesidade aumentou 60% e o número de pessoas diagnosticadas com diabetes aumentou 61,8%, de acordo com o mesmo sistema de dados.

Tais informações clamam por olhares voltados a essa problemática, de modo que a (in)flexibilidade metabólica possa ser uma das chaves para compreender a elevação dessas taxas. Frente a este contexto, levando em consideração que a inflexibilidade metabólica possa ser um dos agentes influenciadores da problemática obesidade, o objetivo deste artigo é a partir de uma revisão bibliográfica, conhecer os principais mecanismos e possíveis processos que podem estar implicados na dificuldade de utilização de diferentes substratos energéticos em situações metabólicas diversas, acarretando o que chamamos de inflexibilidade metabólica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica. A busca bibliográfica foi realizada de fevereiro de 2018 a maio do mesmo ano, nas bases de dados do portal da Capes (teses e dissertações), da Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS, MEDLINE, SciELO, Cochrane Library), e no PUBMED, nos idiomas inglês, português e espanhol, abrangendo artigos

¹ Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Disponível em < <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel>>.

publicados entre janeiro de 2008 a maio de 2018. Os descritores utilizados foram: flexibilidade metabólica, inflexibilidade metabólica, resistência a insulina, Disfunção mitocondrial. No estudo foram incluídos artigos originais de revisão bibliográfica e estudos de caso. Foram excluídos os artigos com animais. Foram utilizados 20 artigos para descrever a inflexibilidade metabólica e demais mecanismos relacionados a essa disfunção.

3. REVISÃO

O homem, para se manter vivo, necessita dos três substratos energéticos básicos, isto é, carboidratos, proteínas e lipídios, provenientes dos alimentos. Esses substratos energéticos são oxidados pela célula, produzindo energia para as demais atividades diárias, desde as mais simples como andar até mais complexas como a degradação ou síntese de músculos e gorduras, todos esses processos estão ligados ao metabolismo celular que é responsável por essa produção de energia. Segundo Nelson e Cox (2014) o metabolismo pode ser descrito da seguinte maneira.

O metabolismo é uma atividade celular altamente coordenada, em que muitos sistemas multienzimáticos cooperam para obter energia química degradando nutrientes energeticamente ricos obtidos do meio ambiente, convertendo as moléculas dos nutrientes em moléculas com características próprias de cada célula, incluindo precursores de macromoléculas, polimerizando precursores monoméricos em macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos e polissacarídeos), sintetizando e degradando as biomoléculas necessárias para as funções celulares especializadas, como lipídeos de membranas, mensageiros intracelulares, músculos e pigmentos (NELSON; COX, 2014, p. 501).

Sendo assim o metabolismo é o conjunto de todas as transformações químicas que ocorrem em uma célula ou em um organismo, ocorre por meio de uma série de reações catalisadas por enzimas que compõem as vias metabólicas. Cada uma das etapas consecutivas em uma via metabólica produz uma pequena alteração química específica, em geral a remoção, a transferência ou adição de intermediários metabólicos que são chamados de metabólitos (MARZZOCO, 2015).

Parte do metabolismo humano é denominado por Nelson e Cox (2014) como bioenergética, pois, trata das rotas metabólicas de utilização de energia em sistemas biológicos, onde também são estudados a origem dos substratos energéticos e o destino metabólico dos produtos do metabolismo. Um conceito fundamental da bioenergética é o da energia livre, pois essa determina os processos e os cenários metabólicos tais como perda de peso, jejum, etc.

Ainda segundo Nelson e Cox (2014), o metabolismo pode ser dividido em dois processos integrados e complementares: o catabolismo e o anabolismo.

O catabolismo consiste na fase de degradação metabólica na qual moléculas orgânicas (carboidrato, proteína e lípideo) são convertidas em produtos finais menores e mais simples (ácido lático, amônia, ácidos graxos CO₂, etc). Essas rotas metabólicas liberam energia e parte dessa energia é conservada na forma de ATP e de transportadores de elétrons reduzidos (NADH, NADPH e FADH) ou perdidas na forma de calor. Por sua vez, o anabolismo é um processo de biossíntese utilizado como substrato, precursores pequenos e simples na construção de moléculas maiores como lipídeos, polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos (NELSON; COX, 2014).

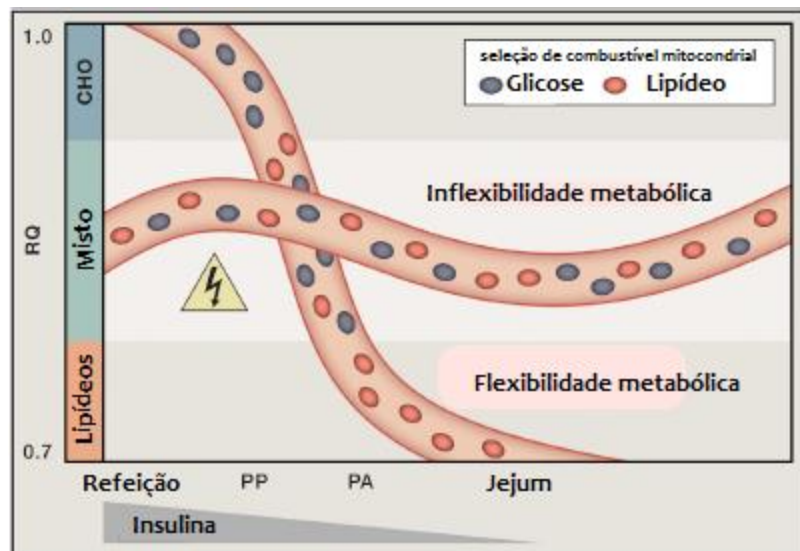
O sistema respiratório humano é vital para a vida, e o principal combustível para que isso ocorra é o oxigênio (O²). Paralelo a esse sistema, ao consumir alimentos ingerimos substratos energéticos presentes na composição do alimento tais como; amido, frutose, galactose, ácidos graxos e aminoácidos. Subsequente ao consumo, o corpo precisa usá-los como fonte de energia, portanto o oxigênio que respiramos oxida os átomos de carbono e hidrogênio presente nos alimentos e com isso geramos energia na forma de ATP além de produzirmos produtos finais como dióxido de carbono (CO²) e água (H₂O) (BUCHANAN; GRUISSEM; JONES, 2000).

Contudo, cada tipo de substrato energético requer uma quantidade diferente de oxigênio para ser completamente oxidado para gerar o seu produto final, portanto existe uma relação chamada de quociente respiratório que relaciona o CO² produzido e O² consumido. Deste modo para uma célula oxidar uma molécula de glicose (C₆H₁₂O₆) são necessárias 6 moléculas de oxigênio que iram produzir de produto final 6 moléculas de dióxido de carbono, sendo assim o coeficiente respiratório da oxidação de carboidratos é aproximadamente 1. Já para uma célula oxidar completamente uma molécula de ácido graxo como o ácido palmítico (C₁₆H₃₂O₂) e necessário o consumo de 23 moléculas de oxigênio para produzir 16 moléculas de dióxido de carbono, portanto o quociente respiratório do lipídio e em torno de 0,7.

A calorimetria indireta é capaz de determinar as necessidades nutricionais de um indivíduo e a taxa de utilização dos substratos energéticos a partir do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico obtidos por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões. Dessa forma é possível determinar qual substrato energético o indivíduo utiliza preferencialmente (LAM; RAVUSSIN, 2016).

Em geral humanos tendem a ser metabolicamente flexíveis às mudanças de substratos de energia, portanto após um pico glicêmico pós prandial o quociente respiratório tende a aumentar e ficar próximo ou minimamente superior a 1, conforme mostrado na figura 1, demonstrando que o corpo está priorizando a oxidação de glicose e produzindo quantidades suficientes de insulina para carrear a mesma para o sangue, Porém no ano de 1999 Kelley et al, analisaram que em indivíduos obesos e diabéticos tipo 2 após um teste de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, procedimento esse que foi descrito pela primeira vez por Ralph et al em 1976, que consiste em infundir insulina via cateter ligado a uma artéria e elevar os níveis plasmáticos de insulina cima dos níveis basais e criar um platô por cerca de 120 minutos, enquanto os níveis de glicose se encontram nos níveis basais, para analisar a sensibilidade tecidual a insulina e avaliar os tempos de captação da mesma notou que o quociente respiratório não teve alterações significantes, tendendo a uma possível resistência à insulina nos indivíduos obesos analisados. Já em indivíduos eutróficos foi notório o aumento do quociente respiratório após o teste, demonstrando, portanto, uma boa capacidade de oxidação de glicose.

Figura 1: inflexibilidade metabólica



Fonte: adaptado de MUIO, 2014.

3.1. Papel da mitocôndria na flexibilidade metabólica

A mitocôndria é uma organela essencial na regulação de inúmeros processos celulares, incluindo geração de energia através de quebra de nutrientes, autofagia / mitofagia e apoptose. Contudo, é pouco descrito como esses processos são influenciados por situações de

disponibilidade limitada de nutrientes, como o jejum e restrição calórica, ou pelo suprimento excessivo de nutrientes, como alimentação com alto teor de gordura e carboidratos o impacto desses estímulos excedentes na função mitocondrial (GAO, 2014).

Avaliando a variação mitocondrial entre indivíduos resistentes à insulina e indivíduos eutróficos, em relação à estrutura e a função dessas células, é possível identificar que a disfunção mitocondrial pode contribuir para a inflexibilidade metabólica e a própria resistência à insulina. A disfunção mitocondrial está no centro de muitos distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (GAO, 2014).

As deficiências mitocondriais limitam a capacidade dos tecidos de oxidar gordura, levando a um acúmulo de lipídios em tecidos não adiposos, como o músculo esquelético. Lipídios intramiocelulares (IMCL) são usados como combustível durante o exercício regular, mas o acúmulo de lipídios no tecido não adiposo também está altamente associado à resistência à insulina. A ligação entre a IMCL e resistência à insulina foi confirmada em biópsias de indivíduos com obesidade e DM2 (GOODPASTER et al, 2012).

Em indivíduos obesos, a função mitocondrial comprometida contribui para o aumento da lipotoxicidade. Esse excesso de lipídio tem interferência na sinalização da insulina, sendo um dos principais aspectos que podem contribuir com a resistência (GOODPASTER et al, 2012).

Usando como premissa que a flexibilidade metabólica é a capacidade do organismo de se adaptar a oxidação do combustível com a disponibilidade do mesmo, a incapacidade desse mecanismo vem sendo estudada, e uma das hipóteses é a resistência à insulina e o acúmulo de lipídios intramiocelulares.

Segundo Galgani, Moro e Ravussin (2008), uma capacidade reduzida de ajuste de tecidos e órgãos oxidativos para oxidação lipídica com esse substrato ofertado, pode levar a um acúmulo exagerado de lipídios nos tecidos como os triglicerídeos, dessa forma esse acúmulo lipídico pode induzir uma lipotoxicidade, refletida pelo acúmulo celular de ceramidas e diglicerídeos. Esses lipídeos prejudicam a sinalização da insulina através de diversos mecanismos e o aumento da fosforilação de serina do receptor de insulina. Portanto quanto menor a capacidade do organismo de oxidar o lipídio em função da sua disponibilidade menor será a sensibilidade à insulina.

Células sob uma condição bem alimentada mantêm suas mitocôndrias em estado separado (ou fragmentado), enquanto em jejum ou condições de fome, as mitocôndrias tendem a persistir em uma forma agregada (fundida). Isso sugere que a adaptação da bioenergética envolve a remodelação da arquitetura das mitocôndrias celulares. De fato, mudanças na

arquitetura mitocondrial podem afetar a montagem de um complexo respiratório adequado à síntese de ATP (GOMES et al, 2011).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados cinco estudos relevantes para a temática proposta neste trabalho, que trazem como principal objeto de estudo a comparação de indivíduos eutróficos com indivíduos obesos e sedentários para avaliação dos níveis de flexibilidade metabólica, como demonstrado na tabela a seguir:

TABELA 1: tabela de comparação de estudos

AUTOR/ANO	POPULAÇÃO	METODOLOGIA	RESULTADO	CONCLUSÃO
BATTAGLIA, G. M. et al., 2012	12 indivíduos eutróficos (IMC \leq 25,0 kg/m ²) 10 indivíduos obesos (IMC maior ou igual a 30kg/m ²) sexo masculino idades (18 – 30 anos).	- Objetivo: comparar a oxidação dos ácidos graxos no músculo esquelético de indivíduos magros e obesos em resposta a uma dieta hiperlipídica antes e após o treinamento físico. - coleta de exames bioquímicos : exames de sangue - Biópsias musculares esqueléticas após um jejum de 12 horas - Dieta hiperlipídica consistia em 70% de gordura, 15% de carboidrato e 15% de proteína, normocalórica.	- Massa corporal, IMC, insulina de jejum, e avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina - > em obesos (P 0,01). - Lipídios, glicose e insulina sérica não mudaram como resultado da dieta hiperlipídica ou treinamento físico e não foram associado com capacidade reduzida de oxidar ácidos graxos ou conteúdo mitocondrial. - indivíduos eutróficos ↑ oxidação de palmitato em 27% em resposta a dieta hiperlipídica de 3 dias (P 0,03) o que revela flexibilidade metabólica - Sem alteração na oxidação de ácidos graxos no grupo obeso indicando uma falta de flexibilidade.	- Indivíduos relativamente jovens e obesos demonstram diminuição da flexibilidade metabólica - treinamento físico aumenta a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético
PATRUNO, E. A. et al., 2018	46 indivíduos do sexo masculino caucasianos com idades entre 21 e 56 anos.	- Objetivo: Medir o gasto de energia e oxidação de glicose e de lipídico em estado de jejum e pós prandial em indivíduos normais e obesos. - 2 grupos: IMC normal e com IMC sobreobeso. - Grupo 1: 11 homens eutróficos e 12 homens com sobrepeso - Grupo 2: 12 homens eutróficos e 11 homens sobrepeso. - Após jejum noturno eram colocados em salas monitoras, Após as refeições - calorimetria indireta o gasto calórico 60, 120, 180 e 240 minutos após as refeições. - Grupo 1 receberam um refeição hiperglicídica (RHG) e após 2 semanas receberam refeições normoglicídica (RNG) - Grupo 2 receberam uma refeição hiperglicídica (RHG) e após 2 semanas receberam refeições normoglicídica (RNG) e hiperlipídica (RHL).	- Grupo I: Indivíduos com peso corporal normal (N1), sem diferenças significativas no gasto energético após a ingestão RHG ou RNG. Indivíduos sobrepeso / obesidade - tendência para um maior dispêndio energético 60 min após o consumo de farinha. .	- Gasto energético > nos eutróficos do que em indivíduos com sobrepeso / obesidade em jejum, assim como pós prandial. - O gasto energético foi > após RHG com peso normal, -Menor gasto energético nas refeições rica em gordura em pessoas com peso normal. - A maior utilização de glicose após RHG em eutróficos.

AUTOR/ANO	POPULAÇÃO	METODOLOGIA	RESULTADO	CONCLUSÃO
AMATI, F. et al., 2011	14 indivíduos com eutrofos (IMC entre – 18 – 25kg/m ²), desses 14 indivíduos 7 atletas de endurance e 7 sedentários. 21 indivíduos obesos (IMC maior ou igual a 30kg/m ²) Idosos entre 60 a 75 anos.	- Objetivo: comparar a oxidação dos ácidos graxos, sensibilidade a insulina e ceramidas no músculo esquelético de indivíduos magros treinados e obesos idosos a um clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, ceramidas e expressão proteica que foram medidos através de biópsias musculares em todos os indivíduos.	- O resultado de diacilglicerol muscular, no grupo dos atletas de endurance, foi de aproximadamente duas vezes maior do que no grupo dos obesos sedentários e 50% maior que o grupo de peso normal sedentários. O teor de ceramidas foi maior no grupo obeso. A expressão de OXPAT, lipase, esteroil coa foram mais expressas no grupo dos praticantes de atividade física, correspondendo a um maior conteúdo mitocondrial e maior sensibilidade á insulina.	- Maior sensibilidade á insulina, sugerindo um maior papel mais complexo das DAGs na ação da insulina em indivíduos treinados. - Os indivíduos treinados apresentaram maior sensibilidade a insulina e maior capacidade mitocondrial e maior expressão de proteínas relacionadas ao metabolismo lipídico em relação aos indivíduos obesos.
PHIELIX, E. et a., 2012	9 indivíduos treinados em endurance (IMC = 21.2 ± 0.6 kg/m ²) 10 indivíduos não treinados, (IMC = 22.8 ± 0.6 kg/m ²) Jovens com idade (23,4 ± 0,9 anos) treinados – (21,9 ± 0,9) – sedentários	-Objetivo: testar à capacidade oxidativa e a sensibilidade a insulina e capacidade mitocondrial de indivíduos atletas em relação a indivíduos não treinados. - Foram submetidos a um clamp com infusão de glicerol ou lipídeo intramuscular. - Biopsias musculares foram realizadas para avaliar a expressão de proteínas. -Medida a densidade mitocondrial (mtDNA).	- Os sujeitos treinados tiveram 32% maior capacidade mitocondrial e 22% maior sensibilidade à insulina (P, 0,05 para ambos). - A infusão lipídica reduziu a estimulação da insulina e captação da glicose em 63% em indivíduos não treinados (P <0,05), enquanto este efeito foi embotado em indivíduos treinados (29%, P, 0,05). - A infusão lipídica reduziu os efeitos oxidativo e não-oxidativo eliminação de glicose (NOGD), indivíduos treinados foram completamente protegidos contra a redução induzido por NOGD, suportado pela desfosforilação do glicogênio sintase.	- Em conclusão o treinamento crônico atenua a resistência a insulina especialmente a insensibilidade induzida por lipídeos, os dados de sinalização suportam que a alta absorção de glicose em sujeitos treinados é mantida para o transporte da glicose para o armazenamento como glicogênio.

<p>DUBÉ, J.J. et al., 2014</p>	<p>14 indivíduos treinados com eutróficos (IMC entre – 18 – 25kg/m²)</p> <p>13 indivíduos sedentários eutróficos (IMC entre – 18 – 25kg/m²)</p> <p>14 indivíduos obesos sedentários (IMC maior ou igual a 30kg/m²)</p> <p>Indivíduos de ambos os sexos entre 20 a 35 anos</p>	<p>- Objetivo: Efeitos da sobrecarga lipídica aguda na insulina do músculo esquelético resistência, flexibilidade metabólica e desempenho mitocondrial.</p> <p>- Os participantes completaram dois estudos de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico com e sem glicerol (controle).</p> <p>- A flexibilidade metabólica foi medida por calorimetria indireta como a oxidação de ácidos graxos e glicose durante as condições de jejum e estimuladas pela insulina, e sem excesso de lipídios. Biópsias musculares foram obtidas para estudos mitocondriais e de sinalização insulínica.</p>	<p>- as taxas de oxidação de gordura foram maiores nos indivíduos treinados do que nos indivíduos sedentários eutróficos e obesos;</p> <p>- Durante a hiperinsulinemia sem lipídio, a taxa de infusão de glicose (GIR) foi menor nos indivíduos obesos devido a menores taxas de eliminação de glicose não oxidativa (NOGD),</p> <p>- respiração foi aumentada em todos os grupos.</p> <p>- Indivíduos treinados (endurace), a oxidação de gordura foi maior com o excesso de oferta de lipídeo, embora a oxidação da glicose tenha diminuído, a NOGD foi melhor preservada em comparação com os indivíduos obesos e indivíduos eutróficos sedentários. - - O desempenho mitocondrial foi positivo associado com melhor NOGD e sensibilidade à insulina em indivíduos eutróficos;</p>	<p>- Os indivíduos eutróficos tiveram maior flexibilidade metabólica em relação aos indivíduos obesos;</p>
---------------------------------------	--	--	---	--

5. DISCUSSÃO

Segundo a análise dos resultados obtidos, alguns indivíduos tendem a ter maiores alterações do funcionamento considerado normal do metabolismo, onde o metabolismo destes indivíduos trabalha de forma menos eficiente apresentando uma baixa flexibilidade metabólica, o que pode explicar em muitos casos a dificuldade desses de melhora a composição corporal e a oxidação dos nutrientes, por diferentes motivos.

Segundo os estudos os indivíduos obesos apresentaram em relação a indivíduos magros e sedentários e indivíduos praticantes de atividade física crônica, uma alteração na resposta metabólica em relação aos outros grupos estudados. Essa diferença foi demonstrada em alguns testes como o teste de clamp euglicêmico, na qual em todos os estudos avaliados, os indivíduos obesos demonstraram baixa capacidade de oxidação de gorduras e resistência à insulina, mesmo comparados com indivíduos sedentários. Alguns aspectos foram relevantes para identificar a inflexibilidade metabólica em indivíduos obesos, e os autores demonstraram que esses indivíduos, em resposta a oferta de excesso de lipídios na dieta, tiveram uma redução semelhante na oxidação de glicose quando comparado aos indivíduos treinados. Porém, foram menos capazes de aumentar a oxidação de gordura durante os testes realizados (PHIELIX, et al 2012).

Alguns fatores explicam a melhora da capacidade oxidativa de lipídeos em atletas, como o aumento do conteúdo mitocondrial e capacidade mitocondrial no musculo esquelético bem como a melhora da sensibilidade á insulina que foi maior em indivíduos treinados do que nos outros grupos avaliados. Outros resultados importantes indicaram que os indivíduos treinados mostraram maior capacidade de alternar entre a oxidação de gordura e oxidação de glicose, e esses dados indicam a que a capacidade mitocondrial tem grande relevância na melhora da sensibilidade a insulina no musculo*. Nos estudos avaliados houve a redução da oxidação de glicose, e maior oxidação de lipídeos nos indivíduos treinados avaliados, indicando a maior flexibilidade metabólica em relação a indivíduos sedentários magros e obesos.

Outro ponto que está altamente relacionada com a resistência á insulina é a quantidade de ceramidas muscular que é um metabólito que tem ação importante no mecanismo de resistência insulina. O teor de ceramidas estava menor em indivíduos

treinados e indivíduos magros e sedentários, comparado com indivíduos obesos (Dube, et al, 2014)

Alguns fatores parecem melhorar a inflexibilidade metabólica tais como restrição calórica, visto que alguns estudos indicam que essa estratégia melhora a função mitocondrial. A perda de peso em decorrência da restrição calórica parece melhorar a sensibilidade à insulina por melhorar a capacidade mitocondrial. O modelo de restrição calórica não só mostrou melhora na seleção do substrato como também melhora no atraso do declínio metabólico advindo da idade e, portanto, maior longevidade (MUOIO, 2014).

O exercício físico parece ser também uma estratégia eficaz na melhora da resposta metabólica, pois aumenta o armazenamento dos combustíveis e também aumentam a capacidade de utilização do substrato, podendo promover maiores taxas de oxidação de ácidos graxos, além de aumentar a sensibilidade à insulina. O aumento da biogênese mitocondrial do músculo esquelético explicam a melhora da sensibilidade a insulina e o aumento da oxidação de ácidos graxos. Até mesmo a atividade física de baixa intensidade como caminhada, mostrou melhor controle da glicemia pós-prandial em indivíduos com baixa flexibilidade metabólica como diabéticos.

A alimentação sem restrições calóricas que excedem as necessidades energéticas do indivíduo parece ser prejudicial à homeostase metabólica, pois em teoria o excesso de nutrientes gera alterações importantes na regulação e funcionamento celular. Esses fatos sugerem que uma alimentação com refeições mais volumosas e menos fracionadas são mais prejudiciais a sinalização celular quando comparado a refeições menores e mais frequentes (FUSE et al., 2012).

Apesar de ter sido demonstrado o papel do excesso de peso, consumo calórico e da prática de atividade física na flexibilidade metabólica, alguns pontos ainda devem ser elucidados em pesquisas futuras como o efeito da composição de macronutrientes da dieta na maior flexibilidade metabólica, assim como a ação de possíveis micronutrientes ou fitoquímicos que possam melhorar a disfunção mitocondrial, uma vez que ela tem papel importante no processo de inflexibilidade metabólica.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos sugerem que indivíduos obesos desenvolvem alterações metabólicas que tendem a modificar a sua capacidade em oxidar gorduras quando comparados com

indivíduos eutróficos, independente do fato de serem atletas ou indivíduos sedentários. Isso possivelmente ocorre devido a alterações mitocondriais, resistência à insulina e até alterações na expressão de proteínas, o que explica em muitos casos a dificuldade na mudança da composição corporal em indivíduos obesos. Estratégias bastante conhecidas pela ciência que objetivam a perda de peso como a prática da atividade física contínua e restrição calórica podem ser fundamentais para a melhora deste quadro de inflexibilidade metabólica. A realização de estudos futuros pode ainda elucidar outros mecanismos que justifiquem porque uma parte da população tem dificuldade em flexibilizar a utilização de seus substratos energéticos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATI, Francesca. Et al. Skeletal Muscle Triglycerides, Diacylglycerols, and Ceramides in Insulin Resistance. *American Diabetes Association*. 2011. 60, October. Disponível em < <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/60/10/2588.long> > Acesso em 25 Abril de 2018.

BATTAGLIA, Gina. M. et al. Effect of exercise training on metabolic flexibility in response to a high-fat diet in obese individuals. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 303, n. 12. 2012. Disponível em < <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00355.2012> > Acesso em 20 de maio de 18.

BUCHANAN, Bob; JONES, Russell; GRUISSEM, Wilhelm. *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*. Wiley Blackwell, 2000.

DUBÉ, John; Effects of acute lipid overload on skeletal muscle insulin resistance, metabolic flexibility, and mitochondrial performance. *American Physiological Society*. 2014. 307, December 12. Disponível em < https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpendo.00257.2014?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed > Acesso em 13 de Abril de 2018.

GAO, Arwen; CANTÓ, Carles; Mitochondrial response to nutrient availability and its role in metabolic disease. *EMBO molecular medicine*. 2014. 6, março. Disponível em < <http://embomolmed.embopress.org/content/embomm/6/5/580.full.pdf> > Acesso em 20 de abril de 2018.

GALGANI, Jose. E. et.al. Metabolic flexibility and insulin resistance. *American journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 295. n° 5. (2008). Disponível em < <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.90558.2008> > Acesso em 05 de maio de 18.

GOMES, Luiz. C. et al. During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability. *Nat Cell Biol.* 2011 May;13(5):589-98. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478857>> Acesso em 22 de maio de 18.

GOODPASTER, Bret H.; SPARKS, Lauren M. Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metabolism*, 25 (2017) 1027-1036. Disponível em <[https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(17\)30220-6](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(17)30220-6)> Acesso em 16 de abril de 18.

GOODPASTER, Bret. H. et al. Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. *Metabolism*. 2000 Apr;49(4):467-72. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10778870>> Acesso em 20 de maio de 18.

KELLEY, David. E. et al. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *American journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 277. n° 6. (1999). Disponível em <<https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1999.277.6.E1130>> Acesso em 28 de abril de 18.

KOHLER, Peter. The strategies of energy conservation in helminths. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 17 (1985) 1-18. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0166685185901240>> Acesso em 18 de maio 18.

LAM, Yan; RAVUSSIN, Eric. Indirect calorimetry: an indispensable tool to understand and predict obesity. *European Journal of Clinical Nutrition* (2016), 1–5. Disponível em <<https://www.nature.com/articles/ejcn2016220>> Acesso em 26 de maio de 2018.

MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. *Bioquímica básica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

MUIO, Deborah; STEDMAN, Sarah; Metabolic Inflexibility: When Mitochondrial Indecision Leads to Metabolic Gridlock. *Cell metabolism*. 2014. 159, December 4, 014. Disponível em <[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(14\)01511-%2FS0092867414015116%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(14)01511-%2FS0092867414015116%3Fshowall%3Dtrue)> Acesso em 12 de Abril de 2018.

NELSON, David; COX, Michael. *Princípios Bioquímicos de Lehninger*. São Paulo: Artmed, 2014

SCHOONEMAN, Marieke. G. et al. Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance *Diabetes*. 2013 Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526046>> Acesso em 20 de maio de 18.

PHIELIX, Esther. Et al; High Oxidative Capacity Due to Chronic Exercise Training Attenuates Lipid-Induced Insulin Resistance. *American Diabetes Association*. 2012. 61, October. Disponível em <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/61/10/2472.long>> Acesso em 27 de abril de 2018.

