

# O Paradoxo da Glicose

Sandra Costa Valle<sup>1</sup>

## Resumo

---

A concepção da via pela qual o glicogênio hepático é sintetizado após a realimentação tem passado por grandes mudanças. A visão clássica da síntese de glicogênio evidenciava que esta ocorria, preferencialmente, através da utilização direta da glicose ingerida para glicogênio. Entretanto, muitos estudos indicam que, após jejum, o fígado repõe o glicogênio em grande parte de substratos gliconeogênicos, produzidos a partir da metabolização inicial da glicose ingerida. De acordo com este paradoxo metabólico, a síntese de glicogênio ocorre pelas vias direta e indireta. A via indireta caracteriza-se pela utilização de substratos gliconeogênicos, que através da via de gliconeogênese formam glicose 6-fosfato, incorporada posteriormente ao glicogênio hepático. Já na via direta, a glicose é fosforilada no carbono 6, isomerizada a glicose 1-fosfato e incorporada ao glicogênio. Neste artigo realizamos uma breve revisão sobre o metabolismo da glicose e em especial sobre a síntese de glicogênio.

**Palavras-chave:** glicose, glicogênio, metabolismo, via indireta.

---

<sup>1</sup> Nutricionista, MSC em Ciências Biológicas-Bioquímica, docente do Curso de Nutrição da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul- Ijuí /RS.

## The Glucose Paradox

---

**Abstract:** The concept of as how hepatic glycogen is synthesized after refeeding is a point of discussion in the literature. In the classical view hepatic glycogen synthesis occurs mainly by the direct use of ingested glucose in to glycogen. However, several studies indicate that after the ingestion of glucose in the fast, the liver replenish glycogen stores by gluconeogenic substrates, mainly produced from the initial metabolism of the ingested glucose. In agreement with this metabolic paradox, glycogen synthesis occurs by the direct and indirect pathways. The indirect pathway is characterized by the utilization of the gluconeogenic substrates that through the gluconeogenesis pathway forms glucose 6-phosphate, further incorporated into hepatic glycogen. By the direct pathway, the glucose is phosphorylated at the 6 carbon, isomerized to glucose 1 – phosphate and incorporated into glycogen. In this work we present a brief review of the glucose metabolism and glucogen synthesis.

**Keywords:** Glucose, glycogen, metabolism, indirect pathway.

## Introdução

Neste artigo apresentamos uma breve revisão sobre o metabolismo da glicose, em particular sobre a síntese de glicogênio no estado realimentado (alimentação pós-jejum). A abordagem deste tema torna-se relevante uma vez que condições experimentais, às quais mimetizam o jejum, estão associados a hipoinsulinemia e diversas outras desordens que igualmente estão presentes na diabetes melito. Estudos sobre o metabolismo do glicogênio estão diretamente relacionados à ação da insulina e a homeostase da glicose e contribuem para a melhor compreensão das alterações metabólicas que ocorrem em indivíduos com diabetes.

O presente trabalho está organizado em sete sessões, nas quais discutiremos: a captação de glicose nos diferentes tecidos corporais; a atuação dos hormônios insulina e glucagon sobre a glicemia; o metabolismo da glicose no estado basal; o metabolismo da glicose no estado absoritivo; a síntese de glicogênio no estado realimentado e o paradoxo da glicose; o papel da glicose, galactose, frutose e aminoácidos na síntese de glicogênio e os possíveis efeitos dos substratos gliconeogênicos sobre a síntese de glicogênio hepático.

## Captação de glicose

A concentração de glicose no sangue é mantida em níveis constantes. Em um organismo normal, a glicemia não ultrapassa o limite de 140 mg/dL mesmo depois de uma refeição que contenha de 50 a 60% de carboidratos. Os níveis de glicose após o jejum noturno, são de aproximadamente 80-100 mg/ dL (~5mM). Após uma refeição estes valores passam para aproximadamente 120-140 mg/dL (~8mM), permanecendo neste patamar, por um período de 30 min a 1 h (Marks, Marks e Smith, 1997). Após este período, a concentração de glicose no sangue começa a diminuir, retornando aos valores basais. Evidências “in vitro”,

indicam que o fígado responde diretamente a mudanças na concentração de glicose circulante, sendo este órgão o principal fornecedor de glicose para os tecidos (Hers, 1990).

A manutenção dos níveis estáveis de glicemia, apesar do aumento da demanda (exercício intenso) e fornecimento de glicose (refeição contendo de 50 a 60% de carboidratos) é resultado da coordenação de fatores que regulam a liberação de glicose e a sua remoção da circulação. Os principais fatores determinantes da glicemia são: *a)* a proporção de glicose ingerida na dieta; *b)* a captação de glicose nos tecidos (tecido muscular, adiposo e demais tecidos) e, *c)* a ação de diversos hormônios (Foster e McGarry, 1994).

A velocidade de produção de glicose hepática é de 150mg/min, ou cerca de 840mmol/min, em um homem adulto de 70 Kg, que equivale a 2,16 mg/min/Kg ou 12 mmol/min/Kg (Harris, Crabb, 1997). No estado basal aproximadamente 70% da utilização da glicose basal é realizada pelos tecidos independentes da insulina para o transporte de glicose (cérebro, fígado, intestinos, eritrócitos). Destes, o cérebro predomina, sendo responsável por quase metade da utilização total de glicose. Os tecidos hepático e gastrointestinal são responsáveis por 20%, o músculo esquelético representa 40% do total do peso e recebe 16% do fluxo sanguíneo, sendo responsável por  $\frac{1}{4}$  da utilização de glicose, o que corresponde, aproximadamente, a 245  $\mu$ mol/min ou 44,0 mg/min (De Fronzo, et al, 1992). Segundo Harris e Crabb (1997), as peculiaridades de cada um dos tecidos descritos anteriormente são decorrentes do tipo e número de transportadores específicos de glicose com os quais os vários tecidos estão dotados.

O transporte facilitado de glicose é realizado por membros de uma família de proteínas denominados “Glucose Transporters” (GLUTs). A identificação de seis isoformas de proteínas da família dos GLUTs (GLUT 1-5 e 7, e o GLUT-6 é um pseudogene), permite enfatizar três características relevantes desses transportadores de glicose: *a)* o transporte de glicose ocorre com diferentes propriedades cinéticas nos diversos tecidos; *b)* as isoformas exibem uma distribuição

tecido específica e um único tipo celular pode expressar duas ou mais isoformas; c) os genes dos GLUT-1, GLUT-2 e GLUT-4 estão sujeitos a regulação por diversos fatores endógenos e xenobióticos (Cruz, et al, 2001). A tabela 1 mostra as propriedades das diferentes proteínas transportadoras de glicose indicando sua distribuição tecidual e suas propriedades especiais em cada tecido.

Tabela 1 - Propriedades das proteínas transportadoras de glicose

Transportador	Distribuição Tecidual	Propriedades Especiais
GLUT 1	Hemáceas, cérebro microvasos, rim e outras células	Pode limitar o transporte de glicose no cérebro
GLUT 2	Fígado, células beta do pâncreas, intestino delgado	Pode transportar galactose e frutose
GLUT 3	Neurônio, placenta e testículos	Assegura o transporte de glicose para estes tecidos
GLUT 4	Tecido adiposo, tecido muscular e coração	Atua mediante estímulo da insulina
GLUT 5	Intestino delgado, testículos e esperma	Transporta frutose
GLUT 7	Fígado e rim	Transporta glicose através da membrana do retículo endoplasmático

## Atuação dos Hormônios Insulina e Glucagon Sobre a Regulação da Glicemia

De acordo com o estado metabólico predominante (anabólico ou catabólico), os processos de produção e utilização de energia são controlados principalmente pelos hormônios insulina e glucagon (Marks, Marks e Smith, 1997).

### Insulina

A insulina é o principal hormônio responsável pela homeostase da glicose. Por exercer este efeito, os tecidos mais importantes para a ação da insulina são músculos, fígado e tecido adiposo, embora a insulina também exerça efeito regulatório e de crescimento sobre quase todas as células do corpo. A deficiência da insulina para a estimulação da captação de glicose pelo músculo e inibição da produção de glicose hepática, são elementos fundamentais na patogenicidade da diabetes melito independente de insulina (Kasuga, et al, 1992). A insulina é um polipeptídeo composto de duas cadeias, alfa e beta, ligadas por duas pontes dissulfeto entre  $\alpha 7-\beta 7$  e  $\alpha 20-\beta 19$ , sendo que uma terceira ponte dissulfeto une os resíduos 6 e 11 da cadeia  $\alpha$  (Litwack e Schimidt, 1997). Este hormônio peptídeo inicia sua ação, através da ligação, a seu receptor na membrana plasmática das células alvo, sendo este composto por duas subunidades alfa e beta ( $\alpha$  e  $\beta$ ), ligadas por pontes dissulfeto, formando um beta-alfa-alfa-beta heterotetrâmero. A união da insulina a seu receptor é rápida, reversível, saturável e tem uma especificidade compatível com a conhecida potência biológica da insulina e análogos (Litwack e Schimidt, 1997).

Do ponto de vista cinético, os efeitos da insulina a nível celular, podem ser classificados em imediato, intermediário e a longo prazo, dependendo do tempo decorrido desde o seu início (Harris e Crabb,

1997). O efeito imediato ocorre dentro de segundos a minutos após a estimulação da insulina. Este efeito resulta principalmente na ativação de sistemas de transportes existentes, recrutamento de proteínas intracelulares, tais como transportadores de glicose à membrana plasmática, e modificações covalentes de enzimas preexistentes por fosforilação ou desfosforilação, tais como piruvato desidrogenase, Acetil CoA carboxilase, triacilglicerol lipase, fosforilase quinase, glicogênio sintase e glicogênio fosforilase (Litwack e Schimidt, 1997).

O efeito intermediário requer de alguns minutos até poucas horas para ser medido e envolve a estimulação ou a inibição da transcrição de genes específicos e a síntese de novas proteínas (enzimas). Este efeito inclui estimulação de síntese da piruvato quinase, enzima málica e glicoquinase e inibição da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), carbamoil fosfato e frutose 1,6-bifosfatase (O'Brien e Granner, 1991; Harris e Crabb, 1997).

O efeito, a longo prazo, da insulina requer muitas horas até alguns dias e inclui a estimulação da síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA), proliferação e diferenciação celular. Estes efeitos requerem a pré-estimulação criada pelos efeitos intermediários, bem como mudanças combinadas na expressão de muitos genes celulares que ocorrem através da indução de fatores de transcrição com efeitos amplos (O'Brien e Granner, 1991). Não está claro ainda, se a extensão de todas estas ações da insulina tomam parte numa via única, ou se pontos de ramificação na ação da insulina podem ocorrer.

## **Glucagon**

Relativamente à regulação da concentração da glicemia o glucagon desempenha um papel de extrema importância. Os efeitos deste hormônio são, em geral, opostos aos da insulina. As ações do glucagon estão presentes quando os níveis da glicemia e a insulínia apresentam-se baixos, como por exemplo no jejum (Litwack e Schimidt, 1997).

Este hormônio mantém a glicemia, através do estímulo à produção de glicose hepática (glicogenólise e gliconeogênese), e à mobilização das reservas lipídicas do organismo (Harris e Crabb, 1997).

O glucagon é um hormônio peptídico composto de 29 aminoácidos, liberado pelas células  $\alpha$  das ilhotas de Langerhans. Este inicia sua ação através da ligação aos seus receptores de membrana, nas células alvo, este último O principal receptor é uma glicoproteína de 63-kDa, tendo sido identificado à existência de um segundo receptor de glucagon de 33-kDa (De Fronzo et al, 1992). Além disso, o receptor de glucagon é acoplado a adenilato ciclase e a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), o qual exerce seus efeitos intracelulares ativando um tipo particular de proteína quinase, chamada proteína quinase dependente de AMPC. A ativação desta quinase, desencadeia uma cascata de fosforilação de proteínas, que leva a uma alteração da atividade funcional de enzimas envolvidas na regulação do metabolismo. Como resultado ao estímulo do glucagon ocorre a inativação de enzimas chave da via glicolítica e estímulo a gliconeogênese (Harris e Crabb, 1997). O glucagon exerce efeitos a longo prazo sobre as enzimas chave da glicólise e gliconeogênese, os quais são verificados através da repressão e indução da transcrição genética das principais enzimas, destas duas vias metabólicas respectivamente (Stalmans, 1983; Marks, Marks e Smith, 1997).

## Metabolismo da Glicose no Estado Basal

A vida animal é dependente da disponibilidade de energia química presente nos nutrientes obtidos por meio da dieta. No entanto, a ingestão de alimentos não é constante, assim como a demanda de energia. Desta forma, durante o dia um indivíduo oscila entre o estado de basal (jejum) ou absorptivo (alimentado) (De Fronzo et al, 1992).

No estado basal (jejum), o qual é definido como a condição metabólica que predomina após 10-14 horas de jejum, à ausência de alimento, os níveis plasmáticos de glicose, aminoácidos e proteínas, assim como os níveis de insulina diminuem. O decréscimo da razão insulina:glucagon

e a menor disponibilidade de substratos circulantes caracterizam o jejum como um período catabólico quando ocorre a degradação de triacilgliceróis, proteínas e glicogênio (Harris e Crabb, 1997).

Um indivíduo adulto, normonutrido, pesando 70Kg, contém cerca de 80 g de glicogênio hepático, o qual durante o jejum, é degradado a uma velocidade de 110mg/min, ou 11% por hora. Em vista disto, após 12 horas de jejum, o fígado esgota suas reservas de glicogênio. A combinação da hipoinsulinemia, hipoglicemia e aumento de ácidos graxos livres, bem como de aminoácidos, estimulam a gliconeogênese hepática. Com a permanência do jejum a gliconeogênese substitui a glicogenólise na manutenção da glicemia tornando-se responsável por aproximadamente 25% do total da glicose hepática liberada (De Fronzo et al, 1992).

O aumento da razão glucagon:insulina diminui a concentração de malonil-CoA, favorecendo a oxidação de ácidos graxos livres e cetogênese (Marks, Marks e Smith, 1997). Com exceção do fígado, muitos tecidos podem oxidar corpos cetônicos com sua utilização pelos tecidos periféricos, incluindo músculos, regulada principalmente por sua concentração plasmática. Estes corpos cetônicos representam a principal fonte energética para o sistema nervoso central durante o jejum prolongado, uma vez que seu nível circulante no sangue pode aumentar de 1 a 3 mM (Foster e McGarry, 1994).

Outra importante conseqüência do declínio da concentração plasmática de insulina decorrente do jejum é a estimulação da proteólise, a qual aumenta o fluxo de aminoácidos, principalmente alanina, responsável por aproximadamente 50% do total de nitrogênio alfa-amino liberado neste período (Harris e Crabb, 1997).

## **Metabolismo da Glicose no Estado Absortivo**

Já o estado absortivo (após alimentação) é o período que ocorre intensa absorção ativa de nutrientes do trato gastrointestinal. Este período permanece até as concentrações de insulina e glicose no plasma retornarem aos valores basais (De Fronzo et al, 1992).

A maior parte de uma dieta normal é composta de carboidratos, aproximadamente 50 a 60%, presentes na forma de amido, sacarose e lactose. Estes carboidratos são convertidos a açúcares simples (monossacarídeos) dentre os quais os principais são: glicose, galactose e frutose, nos tecidos galactose e frutose são transformadas a intermediários do metabolismo da glicose (Foster e McGarry, 1994).

O principal açúcar circulante na corrente sanguínea é a glicose. O fígado recebe a maior parte da glicose absorvida do trato gastrointestinal, através da veia porta (Harris e Crabb, 1997). Este órgão independe da insulina para a captação de glicose, porém o seu metabolismo é dependente dos níveis da mesma. Cerca de dois terços da glicose ingerida é metabolizada pelo fígado (Cruz et al, 2001).

Após uma refeição existem três principais mecanismos que impedem o aumento exagerado da glicemia: a) aumento da utilização da glicose como substrato energético; b) síntese de ácidos e triacilgliceróis c) síntese de glicogênio.

Com a elevação da glicemia e insulinemia a velocidade da rota glicolítica aumenta e este aumento é devido principalmente a ativação das enzimas alostéricas. A ativação da rota glicolítica determina que uma alta quantidade de glicose se transforme em piruvato, a qual na matriz mitocondrial é transformado em Acetil CoA saturando o ciclo de Krebs (Harris, 1997).

O Acetil CoA proveniente da glicose será transformado principalmente em ácidos graxos, que no fígado, são convertidos a triglicérides. Os triacilgliceróis, colesterol e fosfolípidios no retículo endoplasmático são envolvidos por apo-proteínas e constituem as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (Foster e McGarry, 1994).

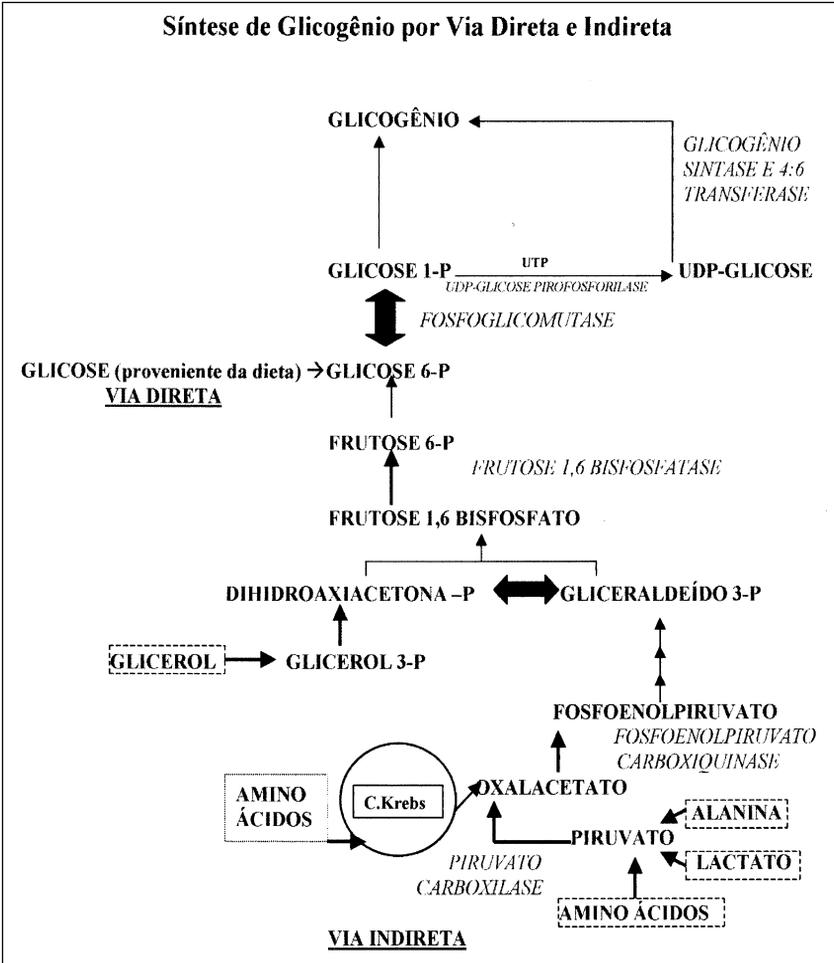
O ciclo das pentoses é uma das rotas metabólicas da glicose, a qual oxida glicose-6 fosfato formando intermediários da via glicolítica, gerando nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) e ribose-5 fosfato para a síntese de ácidos nucleicos. O NADPH é utilizado como fonte redutora para a síntese de lipídios, detoxicação de drogas através da ação de monooxigenases e glutatião (Schwartz, 1997).

Outra rota importante da glicose no fígado é a sua transformação em glicogênio. No estado anabólico a síntese de glicogênio é estimulada (Solini et al, 2001).

## **Síntese de glicogênio e o paradoxo da glicose**

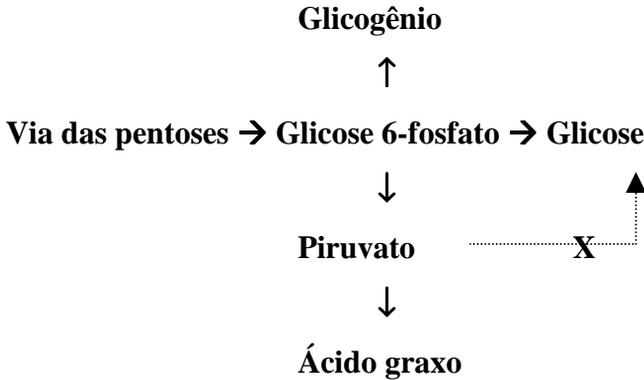
O glicogênio é a forma de armazenamento de carboidratos nos animais, este polissacarídeo apresenta uma estrutura altamente ramificada e constitui-se em uma reserva de glicose capaz de ser mobilizada rapidamente. Muitos estudos indicam que, após o jejum, o fígado repõe o glicogênio em grande parte utilizando substratos gliconeogênicos, produzidos pela metabolização inicial da glicose ingerida por meio da dieta (Schwartz, 1997).

A concepção da via pela qual o glicogênio hepático é sintetizado após a realimentação (alimentação pós-jejum), tem passado por grandes mudanças. A visão clássica do metabolismo deste polissacarídeo endógeno evidenciava a utilização direta da glicose ingerida para sua síntese. Entretanto, muitos estudos indicam que a síntese de glicogênio ocorre pelas vias direta e indireta, estas vias estão representadas na figura 1. Na via direta a glicose é fosforilada no carbono 6, isomerizada a glicose 1-fosfato e incorporada ao glicogênio. A via indireta ocorre quando substratos gliconeogênicos (em especial o lactato proveniente da metabolização inicial da glicose ingerida) através da via de gliconeogênese formam glicose 6-fosfato a qual é incorporada ao glicogênio hepático (Foster, 1984).



**Figura 1:** Síntese de glicogênio através das vias direta e indireta

A figura 2 apresenta a nova concepção do metabolismo da glicose. Esta nova visão se opõe ao conceito predito até então, no qual a glicose ingerida após a realimentação seria preferencialmente captada pelo fígado. Além disso, a via gliconeogênica estaria inibida após a realimentação (Foster, 1984).



*Figura 2:* Visão clássica do metabolismo da glicose no estado realimentado

Foster (1984) demonstrou que a glicose tem pequeno efeito estimulatório sobre a síntese de glicogênio em hepatócitos isolados, que se encontravam em condições catabólicas. Nestes estudos a adição de substratos gliconeogênicos ao meio de incubação aumentou a concentração de glicogênio nestas células a valores semelhantes aos de animais alimentados. A partir de suas análises, que objetivavam verificar se a síntese de glicogênio ocorreria “in vivo” de forma semelhante aos experimentos “in vitro”, este pesquisador encontrou que a maior parte da glicose incorporada ao glicogênio é proveniente da via indireta (aproximadamente 70%). Além disso, verificou que estes precursores gliconeogênicos são provenientes, na sua maioria, dos tecidos extra-hepáticos e mesmo após a realimentação a gliconeogênese continuava ativa por várias horas. Esta nova abordagem sobre o metabolismo hepático da glicose, no estado realimentado, foi denominada “Paradoxo da glicose”.

Desde os estudos de Foster (1984), diversos pesquisadores investigam o “Paradoxo da glicose” e sua influência sobre a determinação da via direta e indireta de síntese de glicogênio hepático em cobaias e humanos. Entre eles salientamos os estudos de Valle et al. (1999) os quais verificaram que a incorporação de glicose ao glicogênio hepático

ocorreu principalmente pela via indireta “in vivo” após a administração de diferentes nutrientes (glicose, galactose, frutose). Entretanto, em experimentos “in vitro”, onde a metabolização dos nutrientes utilizados ficou restrita ao tecido hepático, a síntese de glicogênio hepático ocorreu predominantemente pela via direta.

## **O Papel da Glicose, Galactose, Frutose e Aminoácidos na Síntese de Glicogênio**

O estudo do papel da glicose, galactose, frutose e aminoácidos como fonte de carbonos para síntese de glicogênio tem recebido grande atenção. Existem consideráveis evidências, em hepatócitos isolados, de que a glicose contribua precariamente como fonte de carbonos para o armazenamento de glicogênio. Contudo, na presença de substratos gliconeogênicos (frutose e alanina), esta via provê aproximadamente 40% dos carbonos incorporados a este polissacarídeo endógeno (Katz; McGarry, 1984).

Estudos conduzidos por Youn e Bergman (1990), mostraram que um aumento na concentração de glicose no líquido de perfusão hepático, resulta em um aumento da concentração de glicose 6-fosfato hepática. Nestas condições metabólicas igualmente ocorre uma elevação na atividade da enzima marca passo da via de biossíntese, a glicogênio sintase, de modo que a glicose 6-fosfato pode ser incorporada ao glicogênio. Contudo, apesar do aumento da síntese de glicogênio a partir da glicose, não ocorre um substancial armazenamento de glicogênio. Mesmo que seja conhecida a ação da glicose em inativar a glicogênio fosforilase, o efeito da glicose em inibir a glicogenólise não foi tão evidente quanto o da ativação da glicogênese pela mesma.

Estudos apontam que a adição de frutose ao líquido de perfusão hepático aumenta o armazenamento de glicogênio e inibe a glicogenólise. A inibição da atividade da enzima chave da via de degradação do

glicogênio, a glicogênio fosforilase, parece ser mediada por efeito alostérico e não por modificação covalente. Além disso, em nossos experimentos verificamos que a incorporação de [ $^{14}\text{C}$ ] glicose proveniente da administração intraperitoneal (ip) frutose 0,5 mg/g, ao glicogênio hepático foi cerca de 2,6 e 4,3 vezes superior àquela encontrada para glicose 0,5 e 1mg/g, respectivamente. Estes resultados mostram que a gliconeogênese a partir de frutose aumentou a incorporação [ $^{14}\text{C}$ ] glicose ao glicogênio em comparação a ip. de glicose (Youn; Bergman, 1990).

Devemos analisar ainda a ação preponderante da galactose como um potencial regulador da síntese de glicogênio hepático, quando comparada à glicose. Múltiplos estudos apontam que está hexose é preferencialmente captada pelo fígado, após sua administração, em ratos no período neonatal (Kunst et al, 1989; Valle et al, 1999). Deste modo, ao mesmo tempo em que a galactose pode aumentar a velocidade de síntese de glicogênio poderia servir como precursor preferencial para a síntese deste. Necessitamos considerar que esta constatação deve-se em parte à atividade aumentada da galactoquinase no período neonatal, a qual excederia a atividade da glicoquinase. Convém ressaltar, que este fenômeno foi descrito tanto em mamíferos no período neonatal como para adultos.

A galactose e/ou seus metabólitos são igualmente relevantes à síntese de glicogênio, em função de possivelmente ativar as enzimas desta via, inibir a glicogenólise ou inibir a entrada de galactose na via glicolítica (por exemplo: inibindo a fosfoglicomutase). Estes mecanismos potenciais têm sido demonstrados “in vivo” e “in vitro” por diversos pesquisadores, utilizando substratos não marcados (Katz; McGarry, 1984).

Precisamos considerar o papel dos aminoácidos como fonte substrato para a síntese endógena de glicose. Diversos aminoácidos estimulam o acúmulo de glicogênio em hepatócitos. Este estímulo verificado não está associado apenas a um aumento do fluxo de carbonos para o glicogênio. Analisando o metabolismo da glicina e serina sobre a síntese de glicogênio, Valle et al (1999), observaram que a incorpora-

ção de [<sup>14</sup>C]-glicose proveniente da incubação de fatias de fígado com [U-<sup>14</sup>C]glicina também apresentou-se elevada em comparação com os demais nutrientes utilizados. Entretanto a incorporação de [<sup>14</sup>C]-glicose proveniente da incubação “in vitro” com L-[3-<sup>14</sup>C]serina foi 3,3 vezes superior a [U-<sup>14</sup>C]-glicina. Katz e McGarry (1984), demonstrou que os aminoácidos podem aumentar o fluxo de glicose para o glicogênio. Assim, estes precursores gliconeogênicos facilitariam a incorporação de glicose 6- fosfato ao glicogênio.

## **Possíveis efeitos dos Substratos Gliconeogênicos no controle metabólico da síntese de Glicogênio**

Assumindo o papel da gliconeogênese para a síntese de glicogênio hepático após a realimentação, estudos avaliaram o efeito sinérgico dos substratos gliconeogênicos adicionados à glicose na síntese de glicogênio hepático. Nesses estudos foi considerado que a fosforilação da glicose, pela glicoquinase, no fígado não é o passo limitante da síntese de glicogênio. Além disso, existe a possibilidade de que os substratos gliconeogênicos possam exercer efeito regulatório no metabolismo do glicogênio por estarem envolvidos na regulação das enzimas chave deste metabolismo (Kunst et al, 1989).

Através da utilização de ressonância nuclear magnética pesquisas têm apontado que ocorre uma simultânea degradação do glicogênio durante o período de uma ativa síntese do mesmo, tanto “in vivo” quanto “in vitro”. O número de moléculas de fosforilase é cerca de 10 vezes superior ao número de glicogênio sintase e a atividade total da fosforilase em homogeneizado hepático excede ao da atividade da glicogênio sintase por um fator de 10-100. Portanto, é fundamental que a fosforilase esteja inibida durante o período de armazenamento do glicogênio, para que haja um aumento significativo na concentração de glicogênio hepático (Youn e Bergman, 1990).