

MECANISMOS BIOQUÍMICOS ENVOLVIDOS NA DIGESTÃO, ABSORÇÃO E METABOLISMO DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA

Biochemical mechanisms involved in the Omega fatty acids digestion, absorption and metabolism

Artigo de revisão

RESUMO

Os lipídios são formados por diversos compostos químicos bastante diferentes entre si, sendo os ácidos graxos as substâncias presente em maior quantidade. A ingestão inadequada de ácidos graxos poliinsaturados têm sido relacionados com diversas doenças, tais como: doenças cardiovasculares; doenças autoimunes, alguns tipos de câncer e artrite reumatoide. Para entender os efeitos dos lipídios no organismo animal é necessário conhecer a composição lipídica dos alimentos, bem como as etapas de absorção e digestão destes compostos. Os ácidos graxos, componentes lipídicos presentes em maior quantidade nos alimentos, estão esterificados como triacilglicerol e fosfolipídio. Estes compostos têm uma importância fisiológica para manutenção das estruturas, funções e integridade das membranas celulares, e isto faz com que o organismo animal tenha uma série de mecanismos para alterar o número de átomos de carbono e de duplas ligações de um ácido graxo, para que este seja adequado à necessidade da membrana celular. A razão entre o consumo de ácidos graxos w_6/w_3 na dieta é um importante fator para determinar a ingestão adequada de lipídios, bem como prevenir o aparecimento de doenças. O objetivo desta revisão é descrever os mecanismos bioquímicos envolvidos na digestão, absorção e metabolismo dos lipídios, destacando a importância dos ácidos graxos ômega 3 na nutrição humana.

Descritores: Lipídios; Ácidos graxos ômega; Metabolismo dos lipídios; Nutrição humana.

ABSTRACT

Lipids consist of a broad group of compounds that are very different from one another and fatty acids are the substances present in greater quantity. The inadequate ingestion of these substances has an influence on the incidence of various diseases, such as coronary heart disease, some types of cancer, immune diseases and rheumatoid arthritis. In order to understand the role of lipids in the animal body it is necessary to know the food lipid composition, as well the absorption and digestion mechanisms of these compounds. Fatty acids are presented in form of triacylglycerol and phospholipids. They have a significant physiological importance for the maintenance of the cellular membranes structures, functions and integrity, and this allows that the animal organism be capable of altering the fatty acids number of carbon atoms and double joints, in order to turn it adequate for the cellular membrane needs. Several sources of information suggest that a diet with a ratio w_6/w_3 is an important factor in diseases prevention. The purpose of this present review was to describe the biochemical mechanisms involved in lipid digestion, absorption and metabolism, by pointing out the importance of omega 3 in human nutrition.

Descriptors: Lipids; Omega fatty acid; Lipid metabolism; Human nutrition.

Léa Silvia Sant'Ana⁽¹⁾

1) Engenheira química, professora doutora da Faculdade de Ciências Agronômicas, UNESP, Botucatu, SP

Recebido em: 02/07/2004

Revisado em: 15/09/2004

Aceito em: 21/10/2004

INTRODUÇÃO

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega atuam em processos fisiológicos normais, sendo responsáveis pela geração e estocagem de energia; manutenção da estrutura, integridade e funcionamento das membranas plasmáticas e na síntese de eicosanoídes⁽¹⁾.

Por outro lado, a ingestão de níveis adequados destes ácidos graxos têm um importante papel na prevenção e modulação de várias doenças, comuns nas civilizações ocidentais, como: doenças coronarianas, doenças autoimunes, câncer de mama, próstata e colon e artrite reumatoíde^(2,3).

Assim, conhecer os mecanismos bioquímicos envolvidos nos processos de absorção, digestão e metabolismos destes compostos é imprescindível para realização de intervenções nutricionais adequadas.

BIOQUÍMICA DOS LIPÍDIOS

O termo lipídios se refere a diversos compostos químicos que têm como característica comum o fato de serem insolúveis em água.

Os lipídios simples ou acilgliceróis são formados pela reação entre o álcool glicerol ($\text{CH}_2\text{OH} - \text{CHOH} - \text{CH}_2\text{OH}$) e ácidos graxos, por meio de uma reação de esterificação, formando, portanto, um éster de ácido graxo^(4,5).

Os acilgliceróis podem ser monoésteres, diésteres ou triésteres do glicerol com ácidos graxos sendo denominados respectivamente, de monoacilgliceróis, diacilgliceróis e triacilgliceróis. São comumente denominados de glicerídios, entretanto o termo não é recomendado pelo órgão responsável pela nomenclatura de compostos químicos, a International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), por que pode gerar interpretações duvidosas⁽⁶⁾. Neste trabalho será utilizada a nomenclatura recomendada pela IUPAC. Os acilgliceróis são também chamados de gorduras neutras.

Os fosfolipídios são lipídios compostos, formados por um ácido fosfatídico que está ligado com uma substância contendo nitrogênio. O ácido fosfatídico é formado por uma molécula de glicerol, sendo que em duas posições desta molécula estão esterificados ácidos graxos e em uma posição está ligado um ácido fosfórico. O prefixo “fosfo” é utilizado para designar ligações do ácido fosfórico^(4,5).

A fração quantitativa mais importante na alimentação de populações ocidentais são os triacilgliceróis, que corresponde a 90-98 % da ingestão de gordura, isto é, cerca de 100 g /dia, seguida dos fosfolipídios, que fornecem 2-10% da ingestão de gordura, isto é, cerca de 5g/dia, e em percentuais bem menores estão os glicolipídios, esteróis e vitaminas lipossolúveis^(7,8).

Os lipídios derivados estão presentes em alimentos em percentuais inferiores a 1%. Nos alimentos de origem animal, carne, ovos e leite, o colesterol representa menos que 0,5% da ingestão diária de lipídios, e esta substância está normalmente esterificada com um ácido graxo, portanto sob a forma de éster de colesterol⁽⁸⁾.

Como os triacilgliceróis possuem em sua estrutura três moléculas de ácido graxos, enquanto os fosfolipídios possuem duas moléculas, os ácidos graxos são, portanto os constituintes mais importantes do alimento. Deve se esclarecer que nos alimentos ácidos graxos na forma livre são praticamente inexistentes.

DIGESTÃO E ABSORÇÃO DOS LIPÍDIOS

O primeiro critério para entender as vantagens ou desvantagens de determinado alimento lipídico é o conhecimento das etapas que ocorrem na absorção e digestão dos lipídios presentes nestes alimentos.

A digestão dos lipídios se inicia com a decomposição das grandes gotículas de gordura em gotas menores, permitindo assim a ação das enzimas. Este processo é denominado de emulsificação e é mediado por sais biliares, que são derivados do colesterol.⁽⁹⁾ Os sais biliares emulsificam as gorduras provenientes da dieta no intestino delgado formando micelas menores⁽¹⁰⁾.

A digestão dos lipídios, chamada de lipólise, é efetuada por enzimas que digerem os lipídios, as lipases pancreáticas [EC.3.1.1.3]⁽¹⁰⁾, que são secretadas pelo pâncreas e digerem os triacilgliceróis.⁽⁹⁾ As lipases não atuam sobre fosfolipídios e éster de colesterol⁽¹¹⁾.

Os fosfolipídios da dieta são digeridos por enzimas denominadas de fosfolipase A_2 .⁽¹²⁾

A enzima digestiva lipase pancreática atua predominantemente nas posições sn-1 e sn-3 das ligações éster de triacilgliceróis.⁽¹¹⁾ As lipases pancreáticas hidrolisam os triacilgliceróis liberando ácidos graxos livres e 2-monoacilgliceróis^(11,13).

As fosfolipases A_2 consistem em uma família de enzimas definidas por sua habilidade de catalisar a hidrólise específica da ligação sn-2 dos fosfolipídios, liberando um ácido graxo e um lisofosfolipídio⁽¹³⁾.

Estes produtos de hidrólise, ao contrário dos lipídios originais da dieta, podem ser absorvidos no lúmen intestinal⁽¹⁴⁾.

A etapa seguinte à digestão dos lipídios é a absorção destes. Os ácidos graxos livres de cadeia longa (>12 carbonos) e os 2-monoacilgliceróis gerados após a hidrólise pelas lipases são absorvidos pelos enterócitos, principalmente no jejuno e íleo, onde são reesterificados como triacilgliceróis^(1, 14,15,16).

Como os triacilgliceróis e o colesterol são insolúveis na fase aquosa há necessidade de uma proteção destas moléculas para o transporte de lipídios para os diversos órgãos. Esta proteção é feita por uma estrutura formada por uma monocamada de moléculas anfipáticas, isto é, hidrofóbicas e hidrofílicas, chamadas lipoproteínas⁽¹⁷⁾.

O objetivo maior do transporte de gorduras pelas lipoproteínas é fornecer aos diferentes tecidos do organismo o colesterol e os ácidos graxos necessários para o metabolismo.

A enzima lipase lipoprotéica [EC 3.1.1.34]¹⁰ hidrolisa os triacilgliceróis das lipoproteínas de maneira similar a lipase pancreática, isto é, libera ácidos graxos para o fígado, músculo e tecido adiposo e a lipoproteína remanescente é rica em 2- monoacilglicerol^(13,17).

Quando o organismo animal necessita de ácidos graxos saturados em períodos que estes não são supridos pela dieta, existe a possibilidade destes serem sintetizados a partir de carboidratos e aminoácidos, em uma síntese denominada “*de novo*” a partir de acetil - CoA, pela ação de uma enzima chamada de ácido graxo sintetase [EC.2.3.1.85]^(10, 18,19).

Porém, as membranas celulares necessitam de ácidos graxos insaturados para manutenção de suas estruturas, funções e integridade, sendo estas formadas por monocamadas de fosfolipídios⁽¹⁾.

O termo ácido graxo poliinsaturado se refere aos ácidos graxos cujas moléculas possuem de 18 a 22 carbonos, e duas ou mais duplas ligações, sendo denominados de w ou n. A denominação w ou n diferencia os ácidos graxos em relação à posição da primeira dupla ligação contada a partir do grupamento metila final da molécula, conforme representado na Figura 1⁽²⁰⁾.

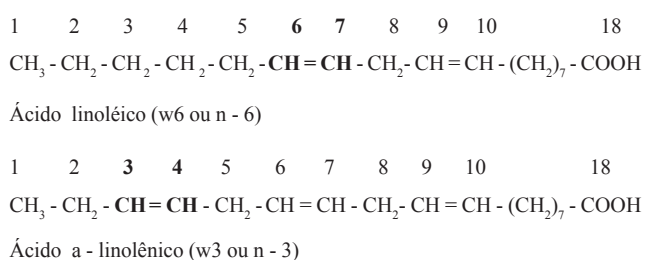


Figura 1: Ácidos graxos poliinsaturados das séries w6 e w3

Os ácidos linoléico (C18: 2) e linolênico (C18: 3) são representantes dos w6 e w3, sendo que estes ácidos não podem ser sintetizados pelos organismos animais, sendo necessária a oferta por meio da dieta, e por isso são denominados de ácidos graxos essenciais.

Para suprir as necessidades destes ácidos graxos nos fosfolipídios existe um mecanismo para a introdução de

duplas ligações em ácidos graxos denominada de dessaturação. Esta reação é catalisada por enzimas denominadas dessaturases ou acil CoA dessaturases [EC.1.3.99]¹⁰; estas enzimas introduzem duplas ligações em ácidos graxos ligados à coenzima A, e existem diferentes dessaturases para introdução de duplas ligações em posições específicas da cadeia no ácido graxo^(18,21,22,23).

Os ácidos linoléico e linolênico, também aumentam o número de carbonos, por meio da ação das enzimas elongases, localizadas no retículo endoplasmático das células, produzindo os ácidos graxos altamente poliinsaturados das séries w6 e w3⁽²²⁾, como mostra a Figura 2. As dessaturações nos animais, sempre ocorrem em direção ao grupamento carboxílico, assim, não ocorre interconversão entre as famílias, isto é, os animais não têm habilidade para dessaturar ácidos graxos para formar duplas ligações nas posições w6 ou w3^(18,24,25).

Como o mesmo sistema enzimático irá transformar os ácidos linoléico e linolênico, respectivamente em ácidos altamente poliinsaturados das séries w6 e w3, é necessário um equilíbrio entre a ingestão destes ácidos graxos pela dieta.

METABOLISMO DE ÁCIDOS GRAXOS

As dietas das populações ocidentais possuíam há 100 - 150 anos atrás uma relação de w6/ w3 de aproximadamente 1; atualmente esta relação é de 10 : 1 e em alguns países de até 25:1, mostrando que em um período relativamente curto houve uma mudança drástica no perfil do consumo de ácidos graxos poliinsaturados, conseqüentemente alterando padrões genéticos estabelecidos durante a evolução humana⁽²⁶⁾.

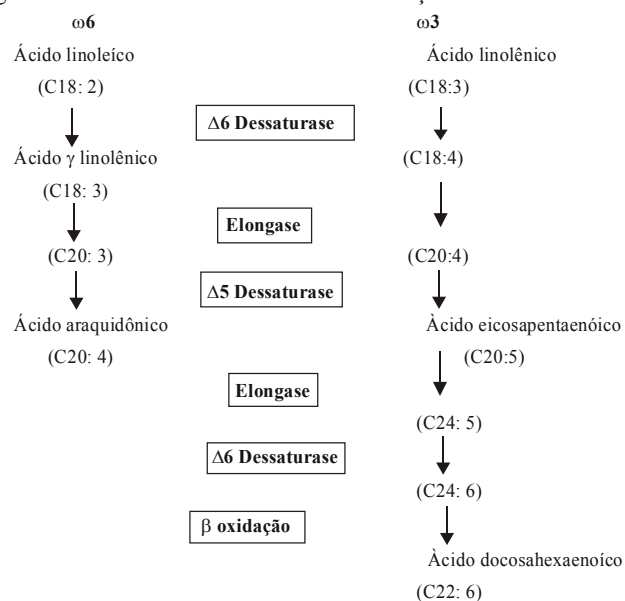


Figura 2: Esquema ilustrativo da síntese de ácidos graxos insaturados

Além da manutenção das membranas, os ácidos graxos poliinsaturados presentes nos fosfolipídios são também precursores da síntese dos eicosanóides.

Os eicosanóides são produzidos a partir do ácido araquidônico, dihomog - linolênico e do ácido eicosapentaenóico, quando estes são liberados da posição sn-2 de fosfolipídios teciduais pela ação da fosfolipase A₂ (12,27).

Estes compostos são sintetizados pela ação das enzimas ciclooxigenases, cuja nomenclatura correta é prostaglandina endoperóxido sintase [EC.1.14.99.1]¹⁰ e lipoxigenases [EC.1.13.11.34]¹⁰, e têm diversas funções fisiológicas, nos sistemas cardiovascular, reprodutivo, respiratório, renal, endócrino e imune^(18,28).

Para o equilíbrio na produção de eicosanóides derivados do ácido araquidônico e do ácido eicosapentaenóico deve existir uma ótima razão entre estes dois ácidos no organismo animal, entretanto esta razão permanece indeterminada para os animais vertebrados.

Além das inter-relações dos ácidos graxos poliinsaturados com a síntese de eicosanóides, a existência de um elevado teor do ácido docosahexaenóico (C22:6 w3) no cérebro e na retina, sugerem que este ácido exerce um importante papel para o funcionamento adequado dos sistemas nervoso e visual⁽²⁹⁾.

Estudos pioneiros conduzidos por Neuringer⁽³⁰⁾ e Connor⁽³¹⁾, em 1986 e 1992 demonstraram ser necessária uma provisão adequada de ácido docosahexaenóico em três períodos da vida: gestação, lactação e infância.

FONTES E PADRÕES NUTRICIONAIS

O benefício da ingestão de peixes na dieta, único alimento com teores elevados de ácidos graxos altamente poliinsaturados da série w3, esta relacionado com a não necessidade de atuação das dessaturases, pois este alimento já possui ácido eicosapentaenóico (C 20:5 w3), substrato para produção de eicosanóides derivados da série w3.

O elevado teor de ácidos graxos altamente poliinsaturados encontrado em peixes se deve à característica poiquilotérmica, isto é, a temperatura corporal é ajustada em função da temperatura ambiental e ao fato deste animal se deslocar na água. Estes dois fatos causam a necessidade de membranas biológicas fluidas que se consegue com alto percentual de ácido graxo altamente poliinsaturados^(32,33).

Em função disto nem todas as espécies de peixes têm a mesma composição em ácidos graxos, sendo em geral maiores os percentuais em peixes marinhos do que em peixes de água doce. Em relação à temperatura ambiental peixe de

água frio é mais rico em ácidos graxos altamente poliinsaturados que peixe de regiões tropicais⁽³³⁾.

Existem muitas evidências que uma razão de w6/w3, oferecida pela dieta de 5:1, fornece uma ótima razão tecidual de ácido araquidônico: ácido eicosapentaenóico, entretanto as recomendações atuais variam bastante.

Alguns países, como a Suécia e a Alemanha têm estabelecido recomendações para uma ingestão por meio da dieta de w6 e w3, na razão de 5:1, enquanto o Japão é mais rigoroso e estabelece uma ingestão na razão de w6/w3 de 2:1. A Food and Agricultural Organization (FAO) é menos exigente e estabelece uma ingestão de w6/w3 na razão de 5-10:1^(34,35).

As recomendações da razão entre w6/w3 sempre causam controvérsias, pois existem na dieta diferentes ácidos graxos, como o ácido linoleico, representante da série w6, e os ácidos α -linolênico, eicosapentaenóico e docosahexaenóico, representantes da série w3. A ingestão de ácido araquidônico pela dieta é insignificante.

Assim, alguns órgãos acreditam que ao invés da razão w6/w3, é mais eficiente estabelecer níveis de Ingestão Adequada (IA) para os ácidos graxos individualmente.

A "International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids" (ISSFAL) é uma sociedade de cientistas, profissionais da saúde, administradores e educadores que vem discutindo e estabelecendo padrões de ingestão dos ácidos graxos para indivíduos saudáveis e doentes⁽³⁶⁾. Esta sociedade estabeleceu uma IA para consumo de diferentes ácidos graxos w6 e w3. A IA estabelecida para o ácido linoleico é de 4,44 g/dia (ou 2% do total de energia ingerida), para o ácido linolênico é de 2,22 g/dia (ou 1% do total de energia ingerida), e ainda, para o consumo dos ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico, de 0,65 g/dia (ou 0,3% do total de energia ingerida)^(35,36).

As recomendações do "Food and Nutrition Board", disponibilizadas pela National Academic Press⁽³⁷⁾ no entanto são bastante diferentes, sendo as IA estabelecidas apenas para os ácidos linoleico e linolênico. A IA de 17 g/dia para homens e 12 g/dia para mulheres e de 1,6 g/dia para homens e 1,1 g/dia para mulheres, respectivamente para o ácido linoleico e linolênico⁽³⁷⁾.

CONCLUSÃO

Pelo exposto acreditamos que pesquisadores da área de nutrição, tecnologia de alimentos e saúde, devem estar atentos para duas questões importantes, em relação aos ácidos graxos poliinsaturados: a primeira se refere às alterações dietéticas que possam reduzir o risco de doenças provenientes de mudanças incorretas da dieta em populações saudáveis,

enquanto a segunda se relaciona com a utilização de alimentos ou suplementos nutricionais que possam diminuir os efeitos danosos de dietas inadequadas em populações com doenças já estabelecidas.

REFERÊNCIAS

1. Hajri T, Abumrad NA. Fatty acid transport across membranes: relevance to nutrition and metabolic pathology. *Ann Review Nutr* 2002;33:383-415.
2. Connor JE. Importance of n-3 fatty acids in health and diseases. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:171S-75S.
3. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 2002;277: 8755-58.
4. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Principles of biochemistry. 2a ed. New York: Worth; 1993.
5. Nawar WW. Lipids. In: Fennema OR, editor. Food chemistry. 3a ed. New York: Marcel Dekker; 1996. p.226-319.
6. International Union of Pure And Applied Chemistry. Recommendations on organic and biochemical nomenclature, symbols and terminology, etc. [online] [citado 2003 Set 11] Disponível em: URL: <http://www.chem.ac.uk/iupac/>.
7. Armand M, Pasquier B, Bore P, André M., Sentf M, Peyrot J, et al. Émulsions et absorption des lipides: importance des propriétés physicochimiques. *OCL Oleagineux Corps Gras Lipides* 1997;4:178-85.
8. Mu H, Hoy CE. The digestion of dietary triacylglycerols. *Progress Lipid Res* 2004;43:105-33.
9. Schauf CL, Mofett DF, Mofett SB. Digestão e absorção. In: Schauf CL, Mofett DF, Mofett SB. *Fisiologia humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p.515-34.
10. Nomenclature Committee of International union of biochemistry and molecular biology (NC-IUBM). 2004 [citado 2004 Out 8]. Disponível em: URL: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme>.
11. Bracco U. Effect of triglyceride structure on fat absorption. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:1002S-9S.
12. Six DA, Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A2 enzymes: classification and characterization. *Biochim Biophys Acta* 2000; (1488):1-19.
13. Fielding BA, Frayn KN. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. *Br J Nutr* 1998;80: 495-502.
14. Greevenbroek MMJ, Van BT. Chylomicron synthesis by intestinal cells in vitro and in vivo. *Atherosclerosis* 1998;141: S9-S16.
15. Besnard P, Niot I, Poirer H, Besnard A, Caselli C. Aspects cellulaires et moléculaires de l'absorption intestinale des acides gras. *OCL Oleagineux Corps Gras Lipides* 1997;4:185-191.
16. Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lipid Res* 1997;38:2173-92.
17. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinology Metab Clin* 1998;27:503-19.
18. Calder PC. Effects of fatty acids and dietary lipids of the immune system. *Proc Nutr Soc* 1996;55:127-50.
19. Miles EA, Calder PC. Modulation of immune by dietary fatty acids. *Proc Nutr Soc* 1998 57:277-92.
20. Ward O. Microbial production of long - chain PUFAs. *Inform* 1995;6:683-88.
21. Ivanetich KM, Bradshaw JJ, Ziman MR. D6 - Desaturase: improved methodology and analysis of the kinetics in a multi - enzym e system. *Biochim Biophys Acta* 1996;(1292):120-32.
22. Sprecher H, Luthria DL, Mohammed BS, Baykousheva SP. Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1995;36:2471-77.
23. Murata N, Wada H. Acyl - lipid desaturases and their importance in the tolerance and acclimatization to cold of cyanobacteria. *Biochem J* 1995;308:1-8.
24. Fischer S. Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in humans. *Adv Lipids Res* 1989;23:169-98.
25. Nelson GJ. Dietary fatty acids and lipids metabolism. In: Chow CK, editor. *Fatty acids in foods and their health implications*. New York : Marcel Dekker; 1992. p.437-71.
26. Simopopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and diseases and in growth and development. *Am J Clin. Nutr* 1991;54:438-63.

27. Zhou L, Nilsson A. Sources of eicosanoid precursor fatty pools in tissue. *J Lipid Res* 2001;42:1521-42.
28. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity: pouring oil on troubled waters or another fishy tale? *Nutr Res* 2001;21:309-41.
29. Linko Y-Y, Hayakawa K. Docohexanoic acid : a valuable nutraceutical ? *Trends Food Sci Technol* 1996;7:59-63.
30. Connor WE, Neuringer M, Reisbick S. Essential fatty acids: the importance of n -3 fatty acids in the retina and brain. *Nutr Rev* 1992;50:21-9.
31. Neuringer M, Connor WE. n - 3 Fatty acids in the brain and retina: evidence for their essentiality. *Nutr Rev* 1986;4:285-94.
32. Henderson J. Fatty acid metabolism in freshwater fish with particular reference to polyunsaturated fatty acids. *Arch Animal Nutr* 1996;49:5-22.
33. Henderson J, Tocher DR. The lipid composition and biochemistry of freshwater fish. *Prog Lipid Res* 1987;26:281-347.
34. Food and Agricultural Organization. *Fats and oils in human nutrition*. Roma: FAO; 1994.
35. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) 2004 [citado 2004 Set 29]. Disponível em: URL: <http://www.issfal.org.uk/>.
36. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega - 6 and omega -3 fatty acid. *Food Rev Int* 2000;16:113-7.
37. National Academic Press. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (macronutrients) 2002* [citado 2003 Mar 29] Disponível em: URL: <<http://www.nap.edu>>.

Endereço para correspondência

Léa Silvia Sant'Ana,
Faculdade de Ciências Agrônômicas,
Fazenda Experimental Lageado, s/n,
Botucatu, SP. CEP 18.603-970
Fone: 0xx 14 3811-7171 Fax: 0xx 14 38155476