

---

---

## INIBIÇÃO DA LIPASE PANCREÁTICA NO CONTROLE DO METABOLISMO LIPÍDICO

### INHIBITION OF PANCREATIC LIPASE IN CONTROL OF LIPID METABOLISM

OLIVEIRA<sup>1</sup>, G. R. B.

1 - Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais (Mestre),

Email para correspondência: bellei10@yahoo.com.br

#### RESUMO:

Os lipídeos são os componentes mais abundantes do organismo e da dieta humana. Quando consumidos nas proporções recomendadas são bem tolerados, mas o excesso resulta em efeitos prejudiciais no estado de saúde ocasionando acúmulo excessivo de gordura, ganho de peso, obesidade e dislipidemia. Uma alternativa terapêutica valiosa para auxiliar no controle dos distúrbios do metabolismo lipídico em seres humanos é a inibição da lipase pancreática. A lipase é uma enzima lipolítica chave no mecanismo de digestão e absorção de lipídeos no organismo, sendo essencial para a formação dos quilomícrons, metabolismo e armazenamento de ácidos graxos e formação das lipoproteínas HDL, IDL, LDL e VLDL. Neste contexto o presente trabalho teve como objetivo fazer uma abordagem sobre os lipídeos, sua digestão e absorção e o auxílio no controle do seu metabolismo através da inibição da lipase pancreática.

**Palavras-chave:** Lipídeos; Metabolismo Lipídico; Lipase Pancreática

#### ABSTRACT

Lipids are the most abundant components of the body and the human diet. When consumed in the recommended proportions are well tolerated, but excess results in harmful effects on health resulting in excessive accumulation of fat, weight gain, obesity and dyslipidemia. A valuable alternative therapy to assist in the control of lipid metabolism disorders in humans is the inhibition of pancreatic lipase. The lipase is a key enzyme in lipolytic digestion mechanism and the absorption of lipids in the body and is essential for the formation of chylomicrons, metabolism and storage of fatty acids and formation of HDL, IDL, LDL and VLDL lipoproteins. In this context, this study aimed to make an approach on lipids, your digestion and absorption and measure in controlling your metabolism by inhibiting pancreatic lipase.

**Keywords:** Lipids; Lipid metabolism; Pancreatic Lipase

## 1. INTRODUÇÃO

O termo lipídeo é usado de forma geral para designar os diferentes tipos de gorduras como as gorduras neutras ou lipídeos simples (acilglicerois); os fosfolipídios (glicerofosfolipídios); o colesterol; os esteróides (ésteres do colesterol) dentre outras substâncias (BEVILACQUA, GIMENO & MATSUMURA, 2007).

No corpo humano os lipídeos são os componentes mais abundantes, estando presentes nas estruturas das membranas celulares e dos sistemas nervoso e

circulatório, sendo encontrados, sobretudo, no tecido adiposo na forma de triglicerídeos (ALVIM, 2002; DANIELS, 2006).

Do ponto de vista químico, os triglicerídeos apresentam como componentes estruturais três moléculas de ácido graxo, que consistem simplesmente em ácidos orgânicos hidrocarbonados de cadeia longa. Entretanto, no contexto geral da alimentação, são os constituintes mais importantes da dieta, totalizando 90%, sendo praticamente inexistentes na forma livre (FERNANDES, 2002; WILBORN et al., 2005).

Mesmo sendo considerados gorduras, quando consumidos nas proporções recomendadas, não excedendo os 30% do valor energético diário, esses diferentes tipos de lipídios provenientes de diversos alimentos são bem tolerados e essenciais ao bom funcionamento do organismo (BORGES, 2008; CARVALHO, 2012).

De maneira geral, servem como uma importante fonte de calorías e fornecem energia aos diferentes processos metabólicos, além de estar envolvidos em uma grande variedade de funções hormonais, reguladoras e imunológicas em todos os animais (ALVIM, 2002; LOTTENBERG, 2009).

Por outro lado, quando consumidas em excesso, os efeitos prejudiciais são muitos e rapidamente se fazem sentir no estado de saúde, contribuindo para o depósito de gordura corporal, excesso de peso, obesidade, dislipidemia, estresse oxidativo, inflamações, irritações, disfunção fisiológica de alguns órgãos e câncer (EHRICH et al., 2003; BEVILACQUA, GIMENO & MATSUMURA, 2007).

Com isso, delimitou-se o presente trabalho visando uma abordagem sobre os lipídeos, seu metabolismo, possíveis distúrbios e alterações durante a digestão e absorção e a importância da inibição da lipase pancreática no controle do metabolismo de lipídeos no organismo.

## **2. METODOLOGIA**

Trata-se de um artigo de revisão que busca reunir conhecimentos atuais sobre a inibição da lipase pancreática no controle do metabolismo de lipídeos. Foram utilizados 31 artigos através de pesquisa em sites científicos como BVS, Bireme, Periódicos Capes, PubMed, Scielo, Free Medical Journals, USP, UNESP, UNICAMP. As bases de dados utilizadas foram LILACS e Scielo, MEDLINE, COCHRANE, IBECs, Banco de Teses da CAPES, DRUGDEX.

## **3. METABOLISMO LIPÍDICO: DIGESTÃO E ABSORÇÃO**

As gorduras de que depende o organismo humano não são absorvidas em suas formas naturais através da mucosa gastrintestinal, havendo necessidade de uma modificação química durante a digestão. Ao serem ingeridas, as gorduras passam pelo

---

trato gastrointestinal quase inalteradas sofrendo pequena digestão por enzimas salivares e gástricas (FERNANDES, 2002; BERTOLAMI, 2004; BORGES, 2008).

Ao atingirem o intestino delgado e o duodeno elas passam pelo processo de emulsificação lipídica, que desdobra os glóbulos de gordura em partículas de tamanho pequeno. A superfície da emulsificação lipídica é então exposta por meio da ação de enzimas gástricas que revestem as gotículas lipídicas da emulsão e as unem à lipase pancreática que através de hidrólise reversível, quebra em poucos minutos os triglicerídeos em ácidos graxos livres e monoglicerídeos (ALVIM, 2002; GRILLO et al., 2005; KLOP & CABEZAS, 2013).

Ao mesmo tempo em que ocorre a hidrólise pela lipase pancreática, há também a formação de micelas, pequenos glóbulos esféricos de gordura, que atuam como meio de transporte para os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres. As gorduras em forma de micelas são transportadas até as superfícies das microvilosidades das bordas em escova das células epiteliais do intestino, onde são absorvidas (FERNANDES, 2002; EHRICH et al., 2003; BORGES, 2008).

Após absorção, os ácidos graxos e os monoglicerídeos são recombinados principalmente para a formação de novos triglicerídeos e agregam-se em glóbulos (quilomícrons) juntamente com o colesterol e os fosfolipídios. Os quilomícrons são, então, levados pelos vasos linfáticos para a corrente sanguínea e carregados até o fígado onde os triglicerídeos são reagrupados em lipoproteínas - HDL, IDL, LDL e VLDL. Dessa forma são transportados principalmente para o tecido adiposo para metabolismo e armazenamento (ALVIM, 2002; POZZAN et al., 2004; GRILLO et al., 2005; SINGH et al., 2011).

#### **4. LIPASE PANCREÁTICA**

As lipases são um grupo heterogêneo de proteínas encontradas em inúmeras espécies de plantas, micro-organismos e animais, sendo descritas como triacilglicerol lipase. Atuam diretamente sobre ligações ésteres das carboxilas dos triglicerídeos, hidrolisando principalmente os de cadeia longa (cadeia acila com mais de 10 átomos de carbono) liberando ácidos graxos e glicerol (MESSIAS et al., 2011; BHUTANI et al., 2014).

Uma das lipases mais conhecidas é a lipase pancreática. Esta enzima é considerada chave na absorção de lipídeos no corpo humano, devido sua importância na eficiência da digestão de triglicerídeos. É a principal enzima lipolítica sintetizada e secretada pelo pâncreas (COSTA & AMORIM, 1999; BROD, 2010).

A lipase pancreática atua em meio aquoso removendo os ácidos graxos do triglicerídeo que é ingerido na dieta, produzindo monoglicerídeos e ácidos graxos de cadeia longa saturada e poli-insaturada como produto lipolítico. Assim, consegue

---

hidrolisar de 50-70% da gordura total da dieta (COSTA & AMORIM, 1999; ARAUJO, 2009; MESSIAS et al., 2011).

Apresenta como substratos naturais os óleos e as gorduras agindo na interface entre a água e o substrato insolúvel que contem triglicerídeos com ligações ésteres tríplexes. É a enzima responsável por catalisar a hidrólise total ou parcial e a síntese desses triglicerídeos. Sendo, portanto, conhecida como triacilglicerol acil hidrolase e carboxil éster hidrolase (COSTA-SILVA, 2010; SUKHDEV & SINGH, 2013).

## 5. DISTÚRBIOS E ALTERAÇÕES NO METABOLISMO LIPÍDICO

O desequilíbrio entre gordura, peso corporal, lipídeos e lipoproteínas pode interferir na suscetibilidade do organismo ao aumento das reservas de gordura, acúmulo de tecido adiposo, ganho de peso, gordura abdominal e conseqüentemente uma série de doenças metabólicas (DANIELS, 2006; BEVILACQUA, GIMENO & MATSUMURA, 2007).

Estas doenças respondem por uma parte muito importante da mortalidade, custos médicos em saúde e co-morbidades e aumentam por meio de fatores de risco como obesidade abdominal, alterações do perfil lipídico, estados pró-inflamatórios, estresse oxidativo e aterosclerose (BERTOLAMI, 2004; CARVALHO et al., 2012).

Possíveis desordens e alterações no metabolismo de lipídeos podem aumentar as reservas calóricas e conseqüentemente alterar o perfil lipídico resultando em crescente incidência e prevalência de dislipidemia (EHRICH et al., 2003; WILBORN et al., 2005).

Na dislipidemia, as concentrações séricas dos triglicerídeos, colesterol total, LDL e ácidos graxos livres estão aumentadas, enquanto que o nível de HDL está baixo, definindo quadros de hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (POZZAN, et al., 2004; GRILLO et al., 2005).

A dislipidemia pode estar associada à diversas manifestações clínicas. Os elevados níveis de lipoproteínas no organismo exercem um papel significativo na manifestação de uma série de eventos, como a infiltração e aprisionamento do LDL e remanescentes de quilimícrons e VLDL na parede do vaso sanguíneo, resultando em desequilíbrio redox que leva a peroxidação lipídica do LDL (EHRICH et al., 2003; LOTTENBERG, 2009).

Além disso, o excesso de gordura sérica pode sobrecarregar as vias de oxidação e a estocagem e acúmulo de ácidos graxos livres e a ativação de importantes cascatas de sinalização pró-inflamatória. Todo esse processo acaba ativando uma resposta inflamatória vascular, levando à formação de placas aterogênicas e ao estreitamento das artérias e vasos, resultando no desenvolvimento de placas fibrosas

---

prejudicando o fluxo sanguíneo, culminando em sérios problemas de saúde como hipertensão e problemas cardiovasculares (BERTOLAMI, 2004; POZZAN, et al., 2004; SINGH et al., 2011).

## 6. CONTROLE DO METABOLISMO LIPÍDICO – INIBIDORES ENZIMÁTICOS

Uma estratégia para reduzir a digestão e absorção de gordura por meio de mecanismos gastrintestinais, sem alterar qualquer mecanismo do sistema nervoso central, seria o controle do metabolismo lipídico por inibição direta da lipase pancreática (SHARMA, SHARMA & SEO, 2005; BHUTANI et al., 2014).

Qualquer substância, seja ela sintética ou natural, isolada ou associada - como nos extratos de plantas que contêm uma mistura heterogênea de compostos - que consiga diminuir a velocidade de reação enzimática pode ser considerada como um “inibidor” enzimático (ARAUJO, 2009; COUTINHO, 2009).

Um exemplo de inibidor enzimático é o Orlistate (tetrahidrolipostatina), um medicamento sintético aprovado e liberado pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para o tratamento, em longo prazo, do excesso de peso e da obesidade, através da limitação da absorção de gordura da alimentação (MANCINI & HALPERN, 2002; LEWIS & LIU, 2012).

O Orlistate atua inibindo as lipases digestivas na região do lúmen intestinal, sendo efetivo em 30% na hidrólise dos triglicerídeos da dieta e assim reduz a subsequente absorção intestinal dos produtos da lipólise: monoglicerídeos e ácidos graxos livres (SHARMA, SHARMA & SEO, 2005; MAYER et al., 2009).

Por bloqueio covalente do sítio ativo das lipases, o fármaco liga-se de maneira irreversível reagindo especificamente com a serina nucleofílica residual da tríade catalítica da lipase pancreática. Por não apresentar efeito a nível Sistema Nervoso Central, sua ação se baseia, não só no bloqueio dos triglicerídeos da dieta, mas também na redução do colesterol total e frações: LDL e VLDL (MANCINI et al., 2002; YUN, 2010).

Entretanto, assim como a maioria dos medicamentos sintéticos, seus efeitos colaterais (dores abdominais, esteatorréia, incontinência fecal, náuseas e vômitos), acabam limitando o uso por alguns pacientes (MOTYCKA, ONGE & ONGE, 2005).

### 6.1. COMPOSTOS BIOATIVOS NATURAIS

Uma alternativa aos efeitos colaterais causados pelos medicamentos sintéticos seria a utilização de plantas medicinais (SUKHDEV & SINGH, 2013).

Estudos vêm demonstrando resultados satisfatórios na utilização de compostos bioativos produzidos durante o metabolismo vegetal secundário das plantas

como adjuvantes no controle da digestão e absorção de nutrientes pela inibição direta de enzimas digestivas, favorecendo o controle do ganho de peso e dos níveis séricos de lipoproteínas circulantes comuns em distúrbios metabólicos (GONDOIN et al., 2010; BHUTANI et al., 2014; MEZA & VALDÉS, 2015).

Segundo Sharma e colaboradores (2005), os compostos polifenólicos antioxidantes têm a capacidade de se combinar com proteínas e outros polímeros formando complexos estáveis, impedindo a absorção dos nutrientes, fazendo com que sejam possíveis inibidores de algumas enzimas digestivas.

Avaliações *in vitro* têm relatado atividade inibidora de lipases por extratos vegetais. Nesses trabalhos os autores sugerem que os compostos fenólicos e muitos derivados flavonoídicos têm a capacidade de complexar com íons presentes em solução fazendo com que a lipase pancreática perca sua atividade enzimática (NAKAI et al., 2005; YUN, 2010; SUKHDEV & SINGH, 2013).

Essa capacidade de se combinar pode se dar, provavelmente, através de pontes de hidrogênio entre os grupos fenólicos e determinados sítios ativos das proteínas, conferindo uma grande estabilidade a estas substâncias. Porém, esses compostos aromáticos e hidroxilados apresentam características estruturais exclusivas como grupos C-glicosilado, galato e galoil, procianidinas e proantocianidinas entre outros, que contribuem especificamente para inibição da atividade enzimática da lipase pancreática (GONDOIN et al., 2010; BHUTANI et al., 2014; MEZA & VALDÉS, 2015).

Assim, com a inibição direta da lipase pancreática, os produtos da hidrólise enzimática não estarão prontos para as etapas de transporte através das microvilosidades intestinal, formação das lipoproteínas (HDL, IDL, LDL e VLDL) e transporte para o tecido adiposo, controlando assim o metabolismo de gorduras no organismo (SINGH et al., 2011; KLOP & CABEZAS, 2013).

## **7. CONCLUSÃO**

As gorduras são componentes essenciais ao organismo humano. Quando ingeridas de maneira balanceada têm diversos efeitos benéficos, mas quando consumidas desregradadamente podem levar à alterações no metabolismo de lipídios e desencadear severos problemas de saúde. Com isso, a inibição da atividade enzimática da lipase pancreática, como ponto crucial na digestão e absorção de lipídios, representa um “alvo” importante no auxílio do controle do metabolismo de gorduras no organismo relacionado à distúrbios metabólicos em decorrência de dietas hipercalóricas.

---

## 8. REFERÊNCIAS

ARAUJO, L. T. C. **Aplicações de lipases**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte / Minas Gerais, 2009.

ALVIM, T. C. **Redução in vitro do teor de colesterol de óleo de manteiga utilizando farelos de trigo, aveia e soja**. 106p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciência e tecnologia de Alimentos, Universidade federal de Viçosa, Viçosa / Minas Gerais, 2002.

BERTOLAMI MC. Alterações do Metabolismo Lipídico no Paciente com síndrome Metabólica. **Rev. Soc. Cardiol** 4: 551-556, 2004.

BEVILACQUA MR, GIMENO SGA, MATSUMURA LK. Hiperlipidemias e Fatores Dietéticos: Estudo Transversal Entre Nipo-Brasileiros. **Arq Bras Endocrinol Metab** 51(4): 51-54, 2007.

BHUTANI KK, LUNAGARIYA NA, PATEL NK, JAGTAP SC. Inhibitors of pancreatic lipase: state of the art clinical perspectives. **Excli Journal** 13: 897-921, 2014.

BORGES, A. K. N. **Estudo do metabolismo lipídico através da espectroscopia de prótons por ressonância magnética em seres humanos obesos pré e pós-gastroplastia correlacionando com dados antropométricos, exames laboratoriais e biópsia hepática**. 121p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

BROD, F. C. A. **Expressão, purificação e caracterização bioquímica de lipase recombinante de *Staphylococcus xylosus* e esterase recombinante de *Lactobacillus plantarum***. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Alimentos, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis / Santa Catarina, 2010.

CARVALHO, F. G., MONTEIRO, B. A., GOULART-DE-ANDRADE, D. E., BRONZI, E. S., OLIVEIRA, M. R. M. Método de avaliação de necessidades nutricionais e consumo de energia em humanos. **Rev. Simbio-Logias**, V.5, n.7, 2012.

COSTA, V. E. U., AMORIM, H. L. N. O emprego de lipases como agentes de resolução cinética de enantiômeros em síntese orgânica: aspectos gerais sobre a influência do solvente. **Rev. Quím. Nova** v.22 n.6, p. 863-873, 1999.

---

COSTA-SILVA, T. A. **Caracterização Bioquímica e secagem em “spray-dryer” de lipases produzidas pelo fungo endolítico *Cercospora Kikuchii***. 88p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Produtos Naturais e Biosintéticos, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto / São Paulo, 2010.

COUTINHO, W. A primeira década da sibutramina e do orlistate: reavaliação do seu crescente papel no tratamento da obesidade e condições associadas. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.53, n.2, p. 262-270, 2009. DANIELS SR. The Consequences of Childhood Overweight and Obesity. **J future of children** 16(1): 47-67, 2006.

EHRICH TH, JANE PK, Ty T, VAUGHN L, SUSAN P, JAMES MC. Diet, obesity, and hyperglycemia in LG/J and SM/J mice. **Rev. Obes Res** 11: 1400 -1410, 2003

FERNANDES, M. L. M. **Hidrólise de triglicerídeos e síntese de éster de ácido graxo em sistema de micelas reversas**. 123f. Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Química - Área de Concentração em Química Orgânica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba / Paraná, 2002.

GONDOIN A, GRUSSU D, STEWART D, MCDUGALL GJ. White and green tea polyphenols inhibit pancreatic lipase *in vitro*. **Food Research International** 43: 1537–1544, 2010.

GRILLO LP, CRISPIM SP, SIEBERT NA, ANDRADE ATW, ROSSI A, CAMPOS IC. Perfil lipídico e obesidade em escolares de baixa renda. **Rev Bras Epidemiol** 8(1): 75-81, 2005.

KLOP B, ELTE JWF, CABEZAS MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. **Nutrients**, 5: 1218-1240, 2013

LEWIS DR, LIU DJ. Direct Measurement of Lipase Inhibition by Orlistat Using a Dissolution Linked *In Vitro* Assay. **Clin Pharmacol Biopharm** 1: 1-11, 2012.

LOTTENBERG, A. M. P. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 53, n. 5, p. 595-607, 2009.

MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Tratamento farmacológico da obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.46 n.5, p.497-513, 2002.

---

MAYER, MA, HOCHT C, PUYO A, TAIARA CA.. Recent advances in obesity pharmacotherapy. **Current Clinical Pharmacology**, 4(1): 53-61, 2009.

MESSIAS, J. M., COSTA, B. Z., LIMA, V. M. G. GIESE, E. C., DEKKER, R. F. H., BARBOSA, A. M. Lipases microbianas: Produção, propriedades e aplicações biotecnológicas. **Rev Ciências Exatas e Tecnológicas**, Londrina, v. 32, n. 2, p. 213-234, 2011.

MEZA DLM, VALDÉS RM. Inhibición *in vitro* de las enzimas alfa-amilasa y lipasa pancreática por fracciones fenólicas de extractos etanólicos de hojas de Yacón (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. & Endl). **Avances en Química**, 10(1): 33-40, 2015.

MOTYCKA, C., ONGE, E. S. T. ONGE. **Current Treatments For Obesity**. Jointly sponsored by The Dulaney Foundation and Diabetic Microvascular, v., n. p. 38-45, 2005.

NAKAI, M. FUKUI, Y., ASAMI, S. TOYODA-ONO, T., IWASHITA, T., SHIBATA, H., MITSUNAGA, T., HASHIMOTO, F., KISO, Y. Inhibitory effects of oolong tea polyphenols on pancreatic lipase in vitro. **J. Agric Food Chem**, v. 53, n. 11, p. 4593-4598, 2005.

POZZAN R, POZZAN R, MAGALHÃES MEC, BRANDÃO AA. Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. **Rev. SOCERJ** 17(2): 97-104, 2004.

SHARMA N, SHARMA VK, SEO SY. Screening of some medicinal plants for anti-lipase activity. **J. Ethnopharmacology** 97: 453-456, 2005

SINGH AK, SINGH SK, SINGH N, AGRAWAL N, GOPAL K. Obesity and dyslipidemia. **Int J Biol Med Res** 2(3): 824-828, 2011.

SUKHDEV S, SINGH KS. Therapeutic Role of Phytomedicines on Obesity: Importance of Herbal Pancreatic lipase Inhibitors. **Int. Res. J. Medical Sci** 1(9): 15-26, 2013.

WILBORN C, BECKHAM J, CAMPBELL B, HARVEY T, GALBREATH M, La BOUNTY P, NASSAR E,

W ISMANN J, KREIDER R. Obesity: Prevalence, Theories, Medical Consequences, Management, and Research Directions. **J Inter. Soci. Sport. Nutri** 2(2): 4-31, 2005

YUN JW . Possible anti-obesity therapeutics from nature - A review. **Phytochemistry** 71: 1625–1641, 2010.