

RESISTÊNCIA À INSULINA EM VACAS LEITEIRAS DE ALTA PRODUÇÃO: IMPLICAÇÕES METABÓLICAS¹

Pelo terceiro ano consecutivo a produção leiteira no Brasil vem crescendo. Em 2020 foram produzidos 35,4 bilhões de litros de leite, 2,8% a mais que o ano anterior. A produção de leite aumentou 13,4% entre 2010 e 2019 (Hott et al., 2021). O maior percentual de produção leiteira vem dos estados de Minas Gerais, Paraná e Rio Grande do Sul, seguidos por Santa Catarina e Goiás. Em 2019 esses estados foram responsáveis por 51% da produção nacional de leite (Hott et al., 2022).

Com o aumento acelerado na produção leiteira, a busca por animais cada vez mais produtivos é inevitável. Porém quanto maior a produção, maior é a demanda energética para atender essa exigência e maior é a necessidade que o organismo funcione perfeitamente (Cupertino, 2011).

A resistência à insulina é observada com maior frequência em animais de alta produção, pois sua demanda energética é bem maior e o organismo acaba dando prioridade para a glândula mamária e os tecidos periféricos saem prejudicados no requisito energético e também em animais obesos (Weschenfelder, 2013). Este fenômeno ocorre devido à insensibilidade do organismo a se ligar à insulina, de forma que a glicose não consegue entrar na célula. A glicose é uma das fontes energéticas mais importantes e utilizadas pelo organismo, principalmente, durante as oito primeiras semanas após o parto, período em que as vacas requerem maior energia e apresentam balanço energético negativo, ou seja, elas não conseguem comer o suficiente para suprir suas necessidades energéticas, o corpo acaba mobilizando energia do tecido adiposo para tentar suprir essa necessidade do organismo. A resistência à insulina também é observada em vacas obesas (Leiva, 2014).

O hormônio de crescimento (GH) tem papel importante na disponibilidade de insulina, estando aumentado no período pós parto. Fígado, tecido adiposo e músculo são tecidos atingidos por este hormônio. No rúmen praticamente toda a glicose que chega é captada pelas bactérias, de forma que o organismo tem alta dependência da gliconeogênese, processo mediado pelo GH (Azevedo e Coelho; 2016). O GH, acaba induzindo uma resistência insulínica, pois o organismo não consegue suprir toda a

¹ Ferraboli, T.M. (2022). Resistência à insulina em vacas leiteira de alta produção: implicações metabólicas. Disciplina de Fundamentos Bioquímicos dos Transtornos Metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 6 p.

demanda energética, no pós-parto e acaba restringindo a utilização de insulina, criando uma resistência para os demais tecidos e dando prioridade para a utilização de energia na glândula mamária, processo que nas vacas de alta produção é vista por um período maior após o pós-parto. A insulina é um hormônio peptídico vital para várias rotas metabólicas no organismo, principalmente dos carboidratos. Por exemplo, no tecido adiposo, a insulina facilita a entrada de glicose nas células por meio do GLUT- 4 (transportador de glicose do tipo 4) e no fígado motiva a lipogênese e inibe a cetogênese, dentre outras participações (Leiva, 2014). A resistência à insulina, pode levar a várias complicações, como: cetose, mastite, deslocamento de abomaso, problemas reprodutivos, dentre outros; que acabam impactando negativamente no desempenho produtivo.

A insulina é um hormônio peptídico produzido e secretado pelas células β do pâncreas, que responde a glicose e seus precursores, têm sua metabolização no fígado e nos rins. Os órgãos que consomem mais glicose são o músculo esquelético, a glândula mamária e o útero em gestação (Azevedo e Coelho, 2016). Envolvida principalmente no metabolismo da glicose, lipídios e aminoácidos, a insulina regula a homeostase da glicose, atua no sistema reprodutivo, armazena energia em conjunto com a hormônio glucagon, além de interagir com outros hormônios (Weschenfelder, 2013). Ela sofre influência do balanço energético, da concentração de propionato, dos níveis glicêmicos e da ingestão de alimentos. A glicose entra na célula conforme a quantidade que houver no fluido intracelular e extracelular, mantendo sempre a homeostase entre estes meios.

A resistência à insulina pode ocorrer em qualquer fase da ligação com o receptor, ou até mesmo antes da própria ligação, no receptor, devido a problemas na chamada cascata fosforilativa (Cruz, 2015).

Segundo González e Silva (2022), quando a resistência à insulina ocorre devido a problemas em seu pré-receptor, é observada a diminuição na quantidade de insulina ativa no metabolismo. Este problema ocorre pelo aumento de insulina e anticorpos anti-insulina. Quando o problema é no receptor, observa-se uma redução dos receptores de insulina na membrana plasmática, e, por fim, quando o problema é no pós-receptor, ocorre uma diminuição na quantidade e na fosforilação de várias enzimas: IRS-1 e IRS-2, fosfatidil-inositol-3-OH quinase, produção e translocação da GLUT-4, mudanças nos transportadores de glicose e sinalização das enzimas intracelulares.

Geralmente os defeitos nos receptores e no pós-receptor são difíceis de diferenciar e ocorrem juntos, estando relacionados a obesidade, secreções de hormônios que são ao contrário a insulina (cortisol, glucagon, adrenalina, hormônio do crescimento,

progesterona e hormônios tireóideos) ou quando o metabolismo lipídico está desregulado (González e Silva, 2017).

Distúrbios metabólicos relacionados à resistência à insulina

A cetose é o distúrbio que mais se destaca quando ocorre resistência à insulina em vacas de alta produção. Os ruminantes produzem a maior parte de sua energia (glicose) no fígado, pelo processo de gliconeogênese. Sua utilização pelo organismo varia ao longo da vida produtiva do animal. Uma vaca gestante no final de sua gestação consome três vezes menos glicose de quando está em seu pico de produção. Por conta dessa oscilação no consumo de energia e o balanço energético negativo no pós-parto, o fígado não consegue atender essa demanda e os níveis de glicose, reduzem muito no pico de lactação das vacas, fato que piora em animais de alta produção (Devigili e Guerios, 2020). Para tentar suprir esse déficit energético durante o pós-parto, o organismo acaba mobilizando seus depósitos de gordura, através da ação das lipases, que são estimuladas pelo hormônio de crescimento, além do glucagon, adrenalina e o próprio balanço energético negativo. Estresse e jejum também estimulam a ação das lipases (Delamura et al., 2020). As lipases, mobilizam os triglicerídeos, que se convertem em glicerol e ácidos graxos não esterificados (AGNE), que são oxidados nos hepatócitos, gerando energia e acetil-coenzima A (acetil-CoA), a qual se liga ao oxaloacetato, formando citrato, que entra no ciclo de Krebs, produzindo ATP (Devigili e Guerios, 2020). Quando a produção de acetil-CoA é maior que o oxaloacetato disponível, o excesso de acetil-CoA é transformado em acetoacetato, seguindo acetona e por fim em β -hidroxibutirato (β HB), os chamados corpos cetônicos. Na cetose a produção de corpos cetônicos é em grande número, e esse aumento causa diminuição na disponibilidade de glicose para a glândula mamária, aumentando a resistência insulínica e diminuindo o apetite dos animais, com o que exacerba o balanço energético negativo (Aroeira, 1998).

Existem várias classificações para a cetose. De forma geral, existem 3 formas: tipo I, gerada pela deficiência alimentar no pós parto; tipo II, ao contrário, excesso de alimentação no pré-parto (vacas obesas) e tipo III, ou secundária, por doenças que causam a cetose de forma secundária (Delamura et al., 2020). Em relação aos sinais clínicos, tem a forma mais branda, onde os sintomas têm uma evolução média, e a mais agressiva, que é formada por sinais mais intensos, como agressividade, hiperestesia, sialorreia intensa andar cambaleante, mas, de forma geral, a maioria dos animais apresentam os mesmos

sinais clínicos: hipofagia, sintomas nervosos e hipogalactia e perda de peso com a avançar da doença (Aroeira, 1998). O diagnóstico pode ser realizado através da detecção de β -hidroxibutirato na urina ou sangue, com o auxílio de um aparelho portátil que utiliza fitas de reagentes, de forma prática e de fácil manuseio no campo. Também pode ser utilizado o método de dosagem de glicose no sangue, em animais acometidos pelo distúrbio os níveis ficam mais baixos (Cruz, 2015). Também foi observado aumento de algumas enzimas hepáticas, como gama-glutamil transferase (GGT), aspartato transaminase (AST), bilirrubina total, além do aumento dos ácidos graxos não estratificados. A biópsia hepática também é citada em casos de cetose subclínica, porém é pouco utilizada no campo. O tratamento consiste em repor os níveis de glicose, de forma lenta, com o objetivo de diminuir a mobilização das reservas de gordura do organismo do animal. Também se sugere a administração de propilenoglicol com cautela, pois em excesso pode ser tóxico à microbiota do rúmen, onde é fermentado, gerando succinato para o ciclo de Krebs e auxiliando na geração de oxalacetato e, portanto, da gliconeogênese (Devigili e Guerios, 2020).

A melhor forma de evitar a cetose, é manejar os animais com uma dieta adequada que supra suas necessidades, de forma que não estejam muito acima do peso no momento do parto e nem abaixo do peso. O ideal é que o escore corporal, em uma escala de 5, não seja superior a 3,25. Na literatura é citado também a utilização de aditivos alimentares, como ionóforos, além de ficar atento aos níveis de β -hidroxibutirato na urina ou sangue, no pós-parto (Cruz, 2015).

Duas doenças são relacionadas como consequência da cetose: o deslocamento de abomaso e as doenças uterinas como metrite e endometrite. Quando existem concentrações de β HB, acima de 1.000 μ mol/L em conjunto com aumento de AGNE e BHB na circulação sanguínea, os animais têm mais chance de desenvolver o deslocamento de abomaso. Em relação às doenças uterinas, o seu desenvolvimento está associado ao balanço energético negativo e à imunossupressão (Cruz, 2015).

Em relação ao deslocamento de abomaso, pode haver vários fatores envolvidos. Relatado desde 1898, o deslocamento do abomaso pode ser à direita, quando o abomaso se desloca totalmente para o abdômen direito, ou à esquerda, quando o abomaso se desloca e fica entre o rúmen e a parede abdominal esquerda. Disfunção mais prevalente em animais de alta produção, bezerros, novilhas, touros e matrizes de corte, o deslocamento de abomaso pode se desenvolver devido ao tamanho pequeno da fibra, que acaba comprometendo a ruminação e movimentação do abomaso. Dietas ricas em

carboidratos geram muitos ácidos graxos voláteis no rúmen, que também resulta na diminuição no movimento do abomaso, que fica repleto e acaba se deslocando (Santarosa, 2010).

Outros fatores predis põem ao deslocamento de abomaso, como hipocalcemia, pelo fato que níveis baixos de cálcio causam uma inibição no funcionamento do abomaso, doenças infecciosas como metrite, mastite, peritonite, enterite, cetose, lipidose hepática, dietas pobres em energia no pós-parto e a resistência à insulina, fator que ainda não está bem esclarecido na literatura, mas é citado como uma causa do deslocamento de abomaso. Em geral, qualquer fator que leve a atonia ou hipotonia do trato gastrointestinal pode levar ao deslocamento do abomaso.

A mastite é considerada uma das enfermidades que mais resulta em perdas no setor leiteiro, devido ao balanço energético negativo como resultado da menor ingestão de alimentos e maior necessidade energética no período pós-parto, que leva a mobilização de energia provinda do tecido adiposo, com aumento das concentrações de AGNE e BHB, resultando na diminuição da glicose circulante privando a glândula mamária, desestabilizando o sistema imunológico do animal, e ficando mais suscetível ao desenvolvimento da mastite (Schwegler, 2012).

A resistência à insulina é esperada no pós-parto principalmente pelos animais de alta produção, porém, em situações que não há uma dieta balanceada que supra as necessidades do animal e atenda a demanda da glândula mamária, esse fator é mais agravado e pode trazer sérias consequências à saúde da vaca leiteira. Um monitoramento constante do rebanho e um aporte nutricional adequado são indispensáveis para evitar essas enfermidades.

Referências

Aroeira, L.J.M. (1998). Cetose e infiltração gordurosa no fígado em vacas leiteiras. Embrapa Gado de Leite, Documentos, nº 65. Disponível em:<
[https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/593345/1/Cetoseeinfiltra
caogordurosanofigado.pdf](https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/593345/1/Cetoseeinfiltra%20gordurosanofigado.pdf)>. Acesso em: 28/03/2022.

Azevedo, R.A., Coelho, S.G. (2016). Resistência à insulina no período de transição de vacas leiteiras. Revista Nutri Time. v. 13, nov/dez. Disponível em:<
https://www.nutritime.com.br/arquivos_internos/artigos/Artigo_7.pdf>. Acesso em: 27/03/2022.

Cruz, M.L.F. (2015). Distúrbios do metabolismo energético em vacas de alta produção. Relatório final de estágio de mestrado integrado em medicina veterinária, Universidade

do Porto. Disponível em:< <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/83789/2/35178.pdf>>. Acesso em: 28/03/2022.

Cupertino, C.F., Pereira Neto, E., Barcellos, M.P., Sena, F.P., Lenz, D., Barioni, G. (2011). Avaliação do perfil metabólico em vacas leiteiras de alta produção no período de transição. PUBVET, Londrina, v. 5, p. 1115.

Delamura, B.B., Souza, V.J.T., Fukumoto, N.M. (2020). Aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnóstico, tratamento e prevenção da cetose em vacas leiteiras. PUBVET, v.14, p.1-7. Disponível em: < https://web.archive.org/web/20210428085141id_/http://www.pubvet.com.br/uploads/38d055562213a1a273497793cf0c4515.pdf>. Acesso em: 26/03/2022.

Devigili, M.A.M., Guerios, E.M.A. (2020). Deslocamento de abomaso: revisão bibliográfica. Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG, v. 3, jul/dez. Disponível em: < <http://www.themaetscientia.fag.edu.br/index.php/ABMVFAG/article/view/1278>>. Acesso em: 26/03/2022.

González, F.H.D. (ed.). (2022) A vaca leiteira do século 21: lições de metabolismo e nutrição. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre.

González, F.H.D., Silva, S.C. (2017). Introdução à bioquímica clínica. 3ª edição. Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

Hott, M.C., Andrade, R.G., Magalhães Jr, W.C.P. (2022). Geografia da produção brasileira de leite. Embrapa Gado de Leite.

Leiva, T. (2014) Efeito da densidade nutricional da dieta e suplementação com cromo nas concentrações séricas de glicose, insulina e ácidos graxos não esterificados em vacas de leite lactantes. Dissertação de mestrado, Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu. São Paulo. Disponível em:< <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/108830>>. Acesso em: 01/03/2022.

Santarosa, B.P. (2010). Deslocamento de abomaso em vacas leiteiras. Trabalho de conclusão de curso de graduação, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, campus de Botucatu. Disponível em:< https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120956/santarosa_bp_tcc_botfmvz.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 31/03/2022.

Schwegler, E. (2012). Parâmetros metabólicos e sua relação com mastite e resistência à insulina em vacas leiteiras. Tese de doutorado, Programa de Pós-graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas. Disponível em:< <http://guaiaca.ufpel.edu.br:8080/handle/123456789/2482>>. Acesso em: 28/03/2022.

Weschenfelder, M.M. (2013). Metabolismo energético, resistência à insulina e produção de leite durante o periparto de vacas leiteiras com diferentes concentrações de bPL. Dissertação de mestrado, Programa de Pós-graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas. Disponível em: <<http://guaiaca.ufpel.edu.br:8080/handle/123456789/2508>>. Acesso em: 28/03/2022.