

* Glucose Toxicity

Rossetti & col: Diabetes Care 13: 610-30, 1990

- Sugere-se que a hiperglicemia pode ter grande papel na patogenia da deficiência das células e na resist. à insulina.

Bom equilíbrio metabólico c/ d., s., i., ext. resultante a secreção de insulina e a sensibilidade à insulina
 A penicilopess, penic., manter efeitos na act. das cél. B / Penicilopess, sulf. e met. benfícios na sensibilidade à insulina exógena inibe a sec. de insulina
- Consequências patogénicas da hiperglicemia crónica
 - mucronutriens: mihr, nervo e sistema nervoso central
 - exper. de membrana basal
 - diseases macrovascular
 - glicosilações de proteínas
 - diminuição da imunidade celular
 - ammonia do cito cellular

glucotoxicidade: efeitos deletérios sobre secreção de insul. e sobre ação da insulina

A hiperglicemia é fator precipitador de estados diabéticos (e também a sua cura)
- Glicotoxicidade no pâncreas
 - a cél. B perde a cap. de resposta ao estimulo glucídico
 - a falta de resposta ao estimulo glucídico compreende 1º e a 2ª fase de secreção
 - perda de resposta a estimulos não glucídicos, v.g. arginina
 - reverte completamente da sensibilização da glicose (efeito funcional e não orgânico).
- Hiperglicemia e resistência das tecidoins às insulinas
 - a resistência é real. e característica de tipo II (genética ou hereditária) e de tipo I (adquirida)
 - em situações de englycemia e hiperinsulinismo a captação periférica de glucose pelas cél. adiposas e nos cel. pluripotenciais é elevada, devido à alta resist. periférica, tanto em normais com em tipo II
 - em situações de hiperglicemia avóice a resist. periférica é subida devido à hiperinsulina
 - hiperglicemia causa fisiológica indireta resistência periférica
 - por defeito no sistema de transporte da glicose
 - por defeito dos pacm apres. transport. en volúmenes maiores do que o normal
 - a resistência periférica à insulina melhora quando a sensibilização glucídica
 - com insulina exógena no dia tipo II e penic. no dia tipo II
 - melhora muito cf. penic. de pen e sulfamururas (+d. tipo II penic.)

- Papel de glicoxotoxicidade na patogenia do diabetes tipo II
 - assistência à resistência é genética, e à medida que aumenta, a englicemia mantém-se elevada e pâncara é capaz de > a sec. insul. (na obesidade é remediável)
 - porquê é já o pâncara mas mantém a necessidade de foodigerar malas? um tipo II é já responde a glucotoxicidade (talvez haja outras razões; defet pancreatico hereditário com menor nº de ribos em defeito do capping sintetizada - secretor) nessa hipótese: o fundamental será reduzir a produção para não haver défice de produzir insulina (e também para diminuir alguma resistência periférica)

	ante	após insulinização	
tip II	20	42	+ 40 %
tip I	55	75	+ 43,6 %

mais na tip I

- glicotoxicidade, implicações terapêuticas
 - sulfonilureias (+ melhora de tolerância e glicose por bts mec.):
 - melhora a captação periférica (+ muscular) de glicose [+ slip-jede?]
 - suprime o aumento da secreção hepática de glicose [+ liberação?]
 - aumenta a secreção de insulina [o mais importante; reduz a glicose periférica, a tolerância glicemica: reduz a glicotoxicidade]
 - perda de peso - (1) reduz a produção hepática de glicose (que no tip II este > sobretudo é causa da neoglucogênese) → baixa de glicose → perde peso → reduz a glicotoxicidade
 - provoca da glicotoxicidade } > crescimento de músculo } < a resistência = insulina
 - exercício - (ao contrário de sulf. e perda de peso mas < apreciar + juntas)
 - > a captação periférica (+ muscular) de glicose (mais produção de insulina mas aumenta a tolerância glicemica mas insuficiente)
 - (2) com > a sensibilidade periférica = insulina tem outros efeitos benéficos na atrofogênese

[- insulina - "Como a resistência à insulina depende largamente da genética de tip II e a hiperglucemias persistente pode indezar resistência insulínica, mas surpreende que terapêutica insulínica intensiva falha para conseguir uma melhoria significativa da sensibilidade tecidual à insulina, em diabéticos tip II."]



Cellular mechanism of action of metformin

A. Klip, L.A. Leiter, Diabet Care 13: 696-704, 1990

- estimula todos os componentes do organismo sensíveis à ação da insulina, incluindo o efeito ^{depois de 4 horas} da insulina; não é efeito puro efeito independente da insulina
- aumenta a ligação da insulina mas mas não impõe a ação
 - < de alterações insulinolíticas de glicem, > da sec. de insulina e < de produção hipocística de glicem mas explicam os efeitos;
 - são contradições das várias ações do efeito na cintose insulino-responsiva
 - glicem
- > a util. perif. da glucose nos músculos (rotulário) e nos adipócitos (1) parecendo que o efeito principal se exerce a nível dos receptores e na GLUT4 na membrana, aumentando o transporte transmembranal ^{de met. de glicem} ^{independente}
- o mecc. celular pode inferir nos países independentes da insulina (receptores de insulina em baixos níveis, transporte de glicem através da membrana, oxidação de glicem para piruvato-deidrogenase, sintese de glicogênio)

(1) também em obesos

Effect of Metformin on C-H and Lipoprotein metab. in patients with diabetes			
M-S Wan et al. Diabet Care 13: 1-8, 1990			
baixa significativa concentração de triglicerídeos > a HDL			
baixa pressão arterial significativa e insulino-responsiva			

Abnormal glucose tolerance and hypertension

Reaven P D , Diabet Care 13: 119-25, 1990

→ há associação entre hipertensão e diabète e tolerância < à glicem, mais exposta para os diabéticos, observado em um de antihipertensivo

→ hipertensão em geral de população com mais de 50 anos
em tolerância < à glicem
diabète marx/diab. tipo II
e obesidade

	♂	♀	♂	♀
overall	11.5	36.4	16.5	
31.9%	12.3	44.7	17.5	
45.3%	17.8	45.1	18.2	
57.4%	29.6	59.5	25.4	
60.9%	27.6	59.5	25.4	

→ mecanismos possíveis

- hiperinsulínismo
 - > concent. de catecolaminas
 - > retención renal de Na e água
 - > atracmose

Insulin and atherosclerosis

U.PORTO



FACULDADE DE CIÉNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

R. W. Stout Diabetes Care 13: 631-54, 1950

It has been suggested that insulin may have a protective effect against the development of atherosclerosis. This paper presents evidence that insulin does not have such an effect.

The results of a study of the relationship between insulin and atherosclerosis in the rat are presented. The results indicate that insulin does not have a protective effect against the development of atherosclerosis in the rat.

The results of a study of the relationship between insulin and atherosclerosis in the rat are presented. The results indicate that insulin does not have a protective effect against the development of atherosclerosis in the rat.

The results of a study of the relationship between insulin and atherosclerosis in the rat are presented. The results indicate that insulin does not have a protective effect against the development of atherosclerosis in the rat.

The results of a study of the relationship between insulin and atherosclerosis in the rat are presented. The results indicate that insulin does not have a protective effect against the development of atherosclerosis in the rat.

The results of a study of the relationship between insulin and atherosclerosis in the rat are presented. The results indicate that insulin does not have a protective effect against the development of atherosclerosis in the rat.

The results of a study of the relationship between insulin and atherosclerosis in the rat are presented. The results indicate that insulin does not have a protective effect against the development of atherosclerosis in the rat.

The results of a study of the relationship between insulin and atherosclerosis in the rat are presented. The results indicate that insulin does not have a protective effect against the development of atherosclerosis in the rat.

Test	Dose (U/ml)	Test	Dose (U/ml)
7.81	2.08	8.58	2.16
7.91	3.02	6.68	8.74
5.81	1.22	0.85	0.81
4.73	7.27	8.15	8.00