



FACULDADE DE VETERINÁRIA

DEPARTAMENTO DE CLÍNICAS VETERINÁRIA

Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária

www.ufpel.edu.br/nupeec



Regulação da glicose hepática e do metabolismo de ovinos adultos: efeitos da betametasona pré natal



American
Physiologic
Society

AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY

Endocrinology and Metabolism

FI: 3,855

Camila Pizoni e Igor Santa Barbara Araújo
Orientadora: Elizabeth Schwegler

Introdução



Resistência a Insulina

Fisiológico no periparto de ruminantes

Insulina Normal

Adipócitos

Miócitos

Hepatócitos

- ✓ Número e afinidade dos receptores
- ✓ Transporte

Introdução



Glicocorticóides

- ❖ ↑ produção de glicose a partir do glicogênio assim como de AA, ác. gráxos e glicerol (substratos para gliconeogênese);
- ❖ ↓ sensibilidade dos tecidos à insulina;
- ❖ Ações antiinflamatórias;
- ❖ Imunossupresoras;
- ❖ Inibe formação do osso;
- ❖ Inibe formação de colágeno.



Introdução



Efeitos ↑ glicocorticóides



Síndrome Metabólica Hiperglicêmica



Introdução



- Liga-se a 75% do Corticóide circulante
- 25% restante fica livre p/ atuar nas células-alvo

Introdução

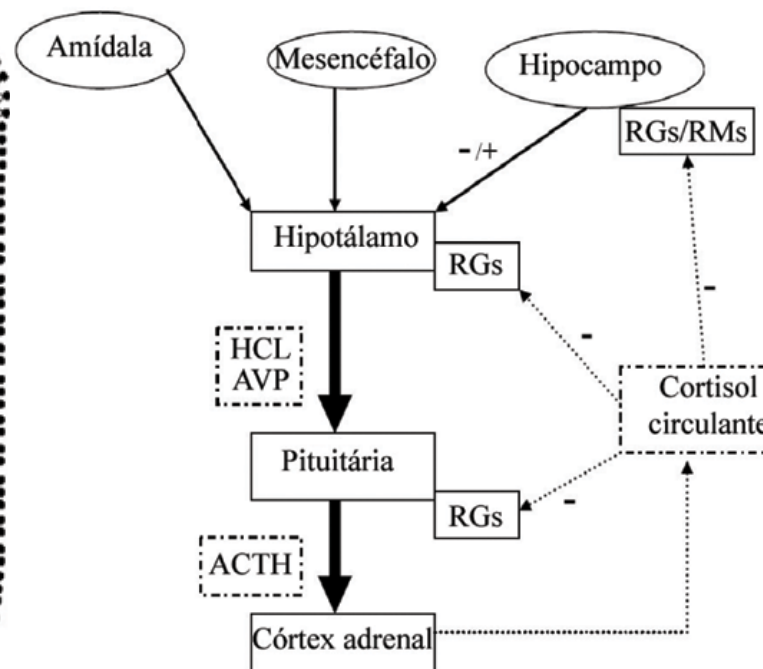
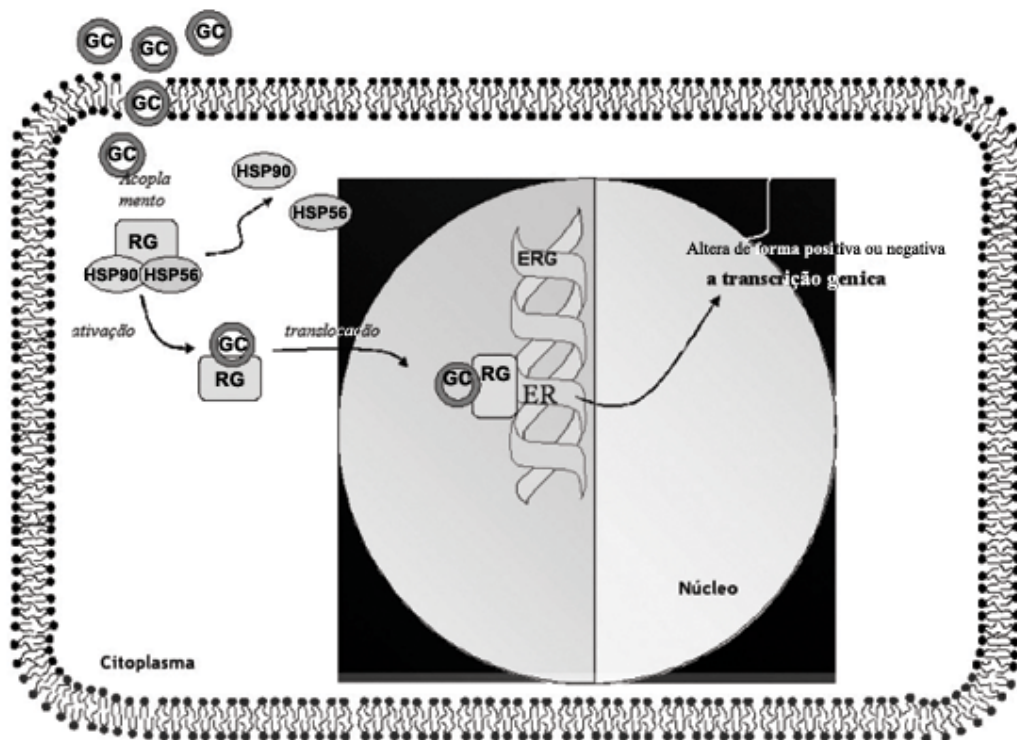
GR \rightleftharpoons GC \rightleftharpoons Citoplasma
↓
Núcleo

GC

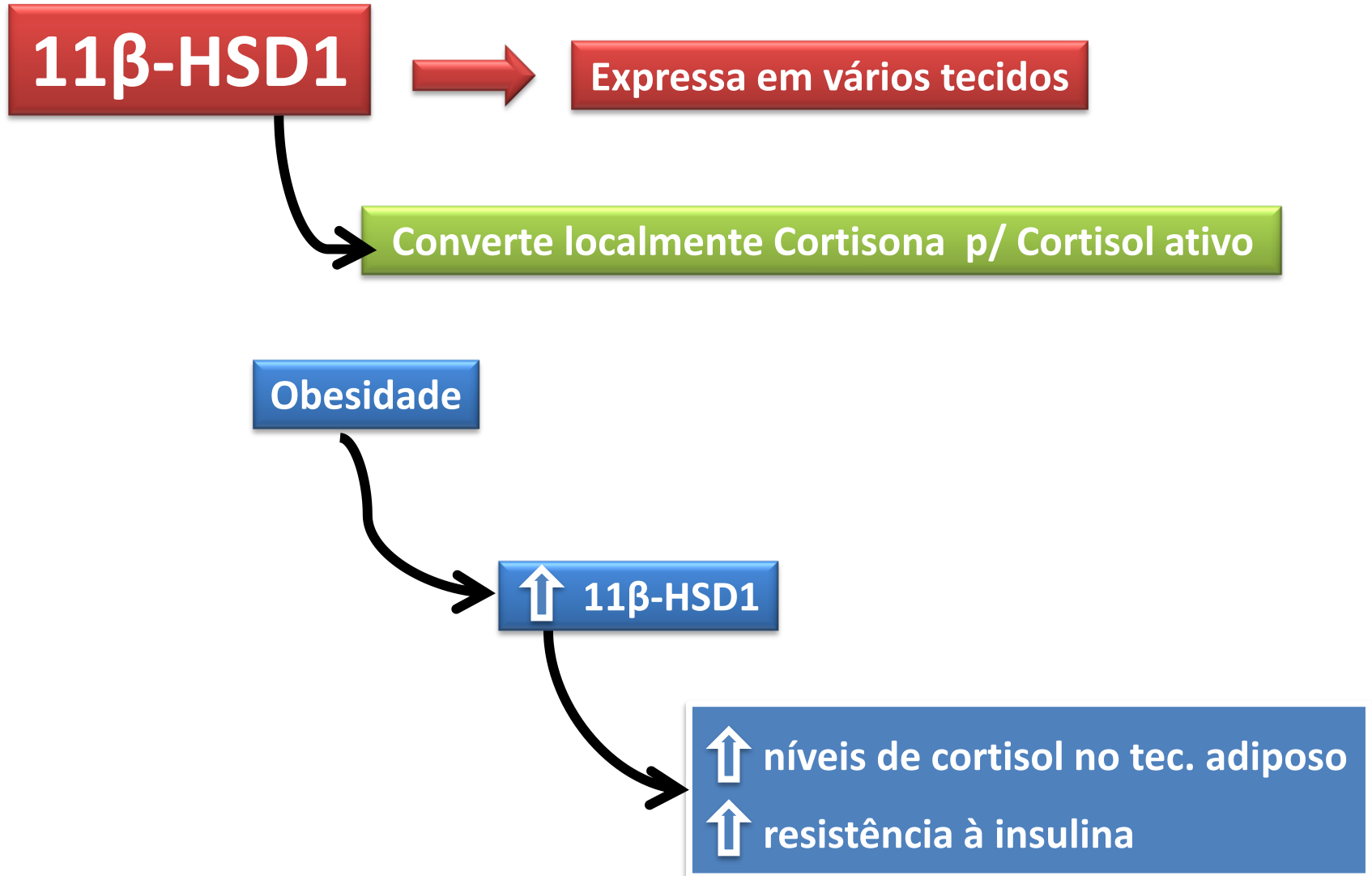


GR

Feedback do eixo HPA



Introdução



Introdução



Glicose-6-fosfatase



Fígado

Rim

Mucosa Intestinal



Objetivo



- ✓ Determinar se alterações na regulação intra-fetal de glicocorticóides persistiriam até a idade adulta após a injeção IM de betametasona na ovelha gestante;
- ✓ Associação destas mudanças com a regulação da glicose hepática e alterações no metabolismo da glicose a longo prazo;
- ✓ Injeções IM fetal teriam efeitos semelhantes.

Hipótese



Injeções de betametasona materna resultaria em aumento nos níveis de glicocorticóides intrahepático que contribuem para o aumento da produção hepática de glicose e alterações no metabolismo da glicose no corpo inteiro. Antecipando que as injeções de betametasona fetal não teria esses efeitos.



Materiais e Métodos



Protocolo: tratamento pré-natal

Injeção Intramuscular

Materna

| Dias de Gestação | MS <i>n</i> (5) | M1 <i>n</i> (5) | M4 <i>n</i> (5) |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| ~100 | MPA | MPA | MPA |
| ~104 | Salina | Beta | Beta |
| ~111 | Salina | Salina | Beta |
| ~118 | Salina | Salina | Beta |
| ~124 | Salina | Salina | Beta |

Injeção Intramuscular

Fetal

| FS <i>n</i> (5) | F1 <i>n</i> (7) | F4 <i>n</i> (4) |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| MPA | MPA | MPA |
| Salina | Beta | Beta |
| Salina | Salina | Beta |
| Salina | Salina | Beta |
| Salina | Salina | Beta |

Dose: 0,5 mg/kg

Materiais e Métodos



Procedimentos pós-natais

- ✓ 2 meses: imunizados, caudectomia, orquiectomia
- ✓ 3 meses: desmamados
- ✓ Antes dos 2 e 3 anos: fêmeas sincronizadas



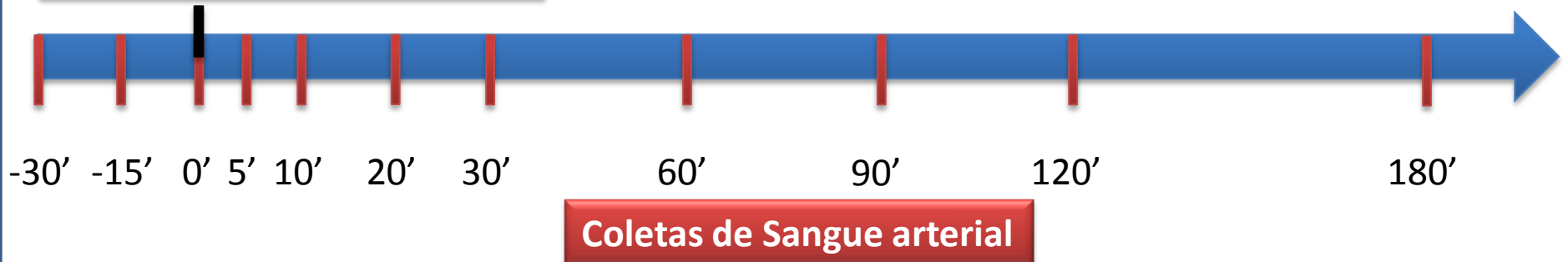
Materiais e Métodos

Análises feitas aos 2 e 3 anos de idade

✓ 12 horas de jejum hídrico

✓ Implante cateter intra-arterial e venoso

0,5g/Kg glicose intra-venosa



Análise de glicose, Insulina e Relação I:G



Materiais e Métodos

Análise de Western blot

CBG

GR

11 β HSD1

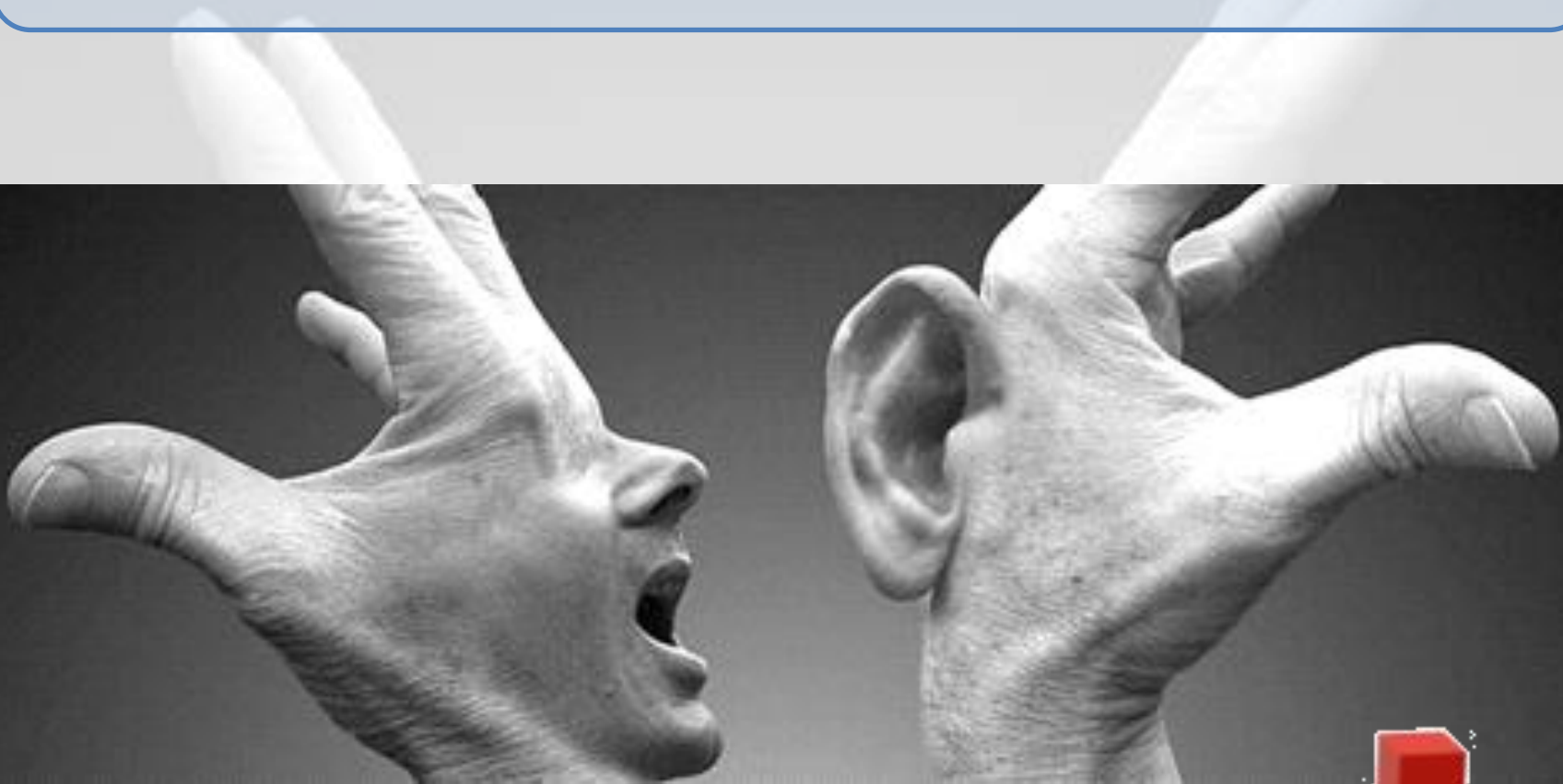
Teste de glicose-6-fosfatase

✓ **Amostras Hepáticas**

✓ **3,5 anos**



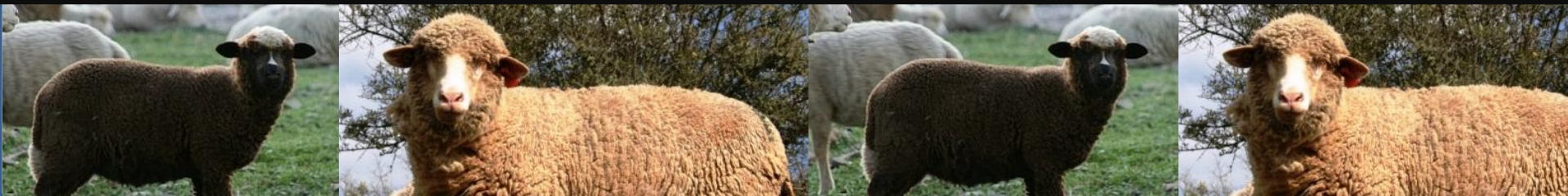
RESULTADOS E DISCUSSÃO



NÍVEIS DE INSULINA



Obs: aos 3 anos M4 \longrightarrow tendência

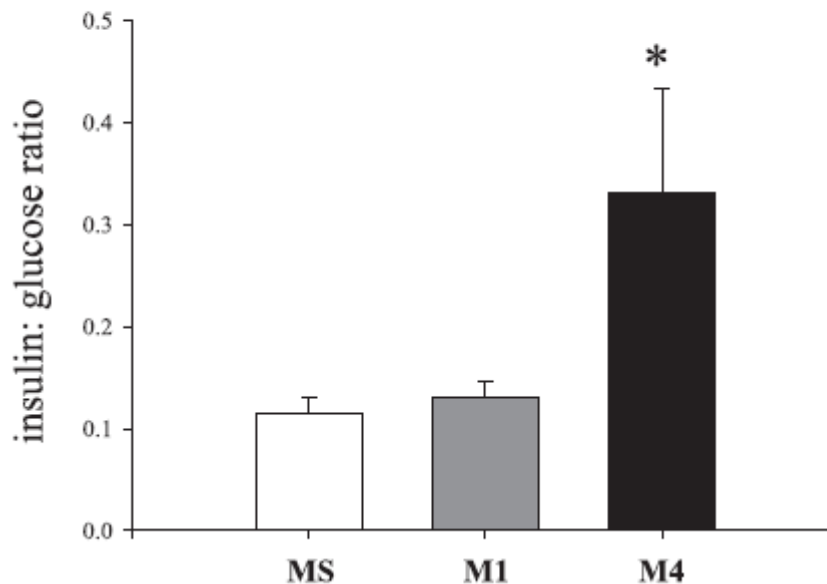


RELAÇÃO INSULINA : GLICOSE



Consequência...

2 anos



3 anos

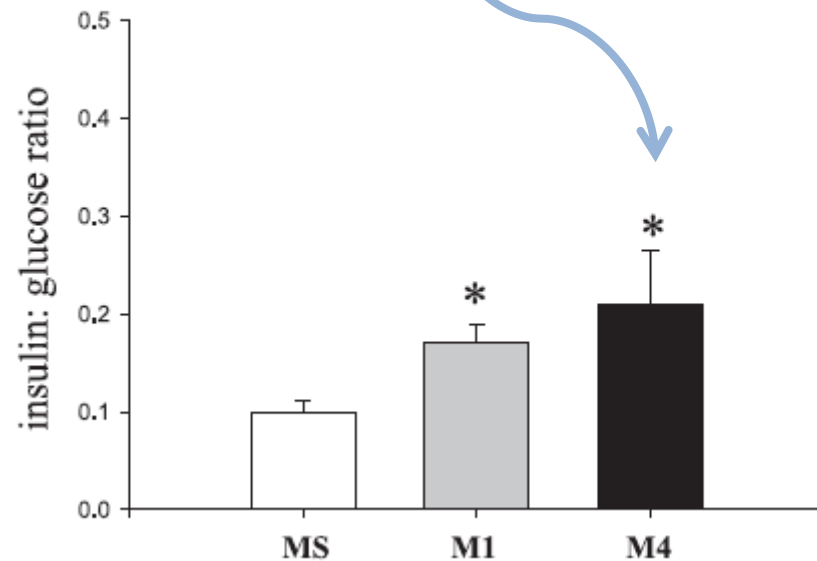


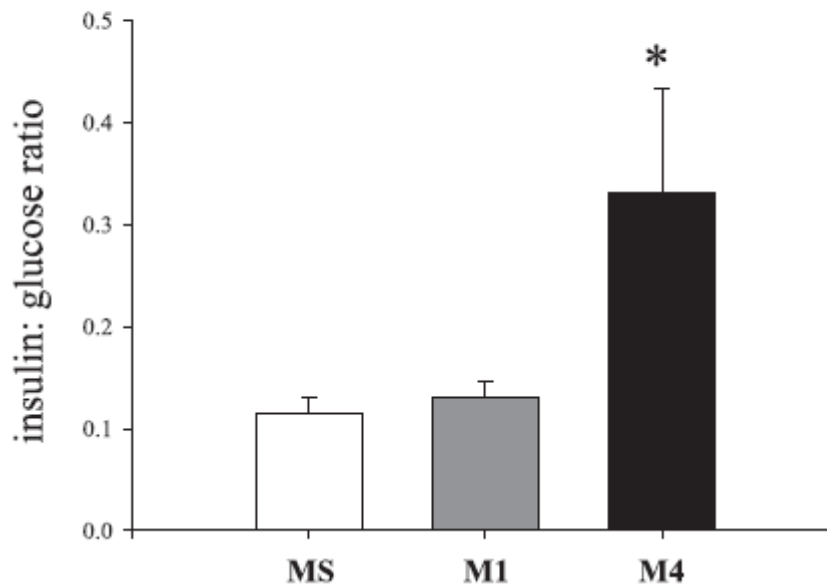
FIGURA 1: Relação de insulina : glicose em proles de 2 e 3 anos idade após o tratamento pré-natal com solução salina materno (MS), dose única de betametasona aos 104 dias de dias de gestação e salina aos 111, 118 e 124 dias de gestação (M1), ou quatro doses de betametasona injetados aos 104, 111, 118 e 124 dias de gestação (M4). * P 0,05, diferente do MS.



RELAÇÃO INSULINA : GLICOSE



2 anos



3 anos

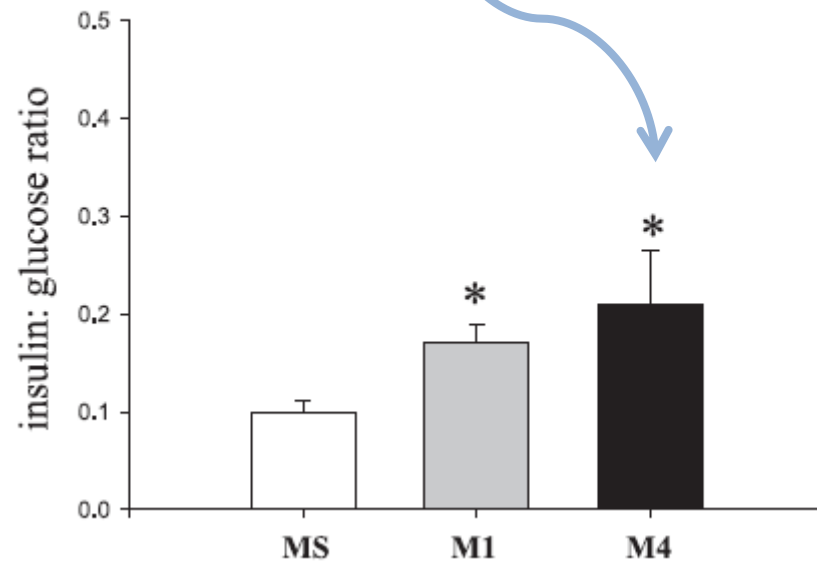


FIGURA 1: Relação de insulina : glicose em proles de 2 e 3 anos idade após o tratamento pré-natal com solução salina materno (MS), dose única de betametasona aos 104 dias de dias de gestação e salina aos 111, 118 e 124 dias de gestação (M1), ou quatro doses de betametasona injetados aos 104, 111, 118 e 124 dias de gestação (M4). * P 0,05, diferente do MS.

M4 exige maiores níveis de Insulina para manter a glicemia

Glicose - 6 - fosfatase

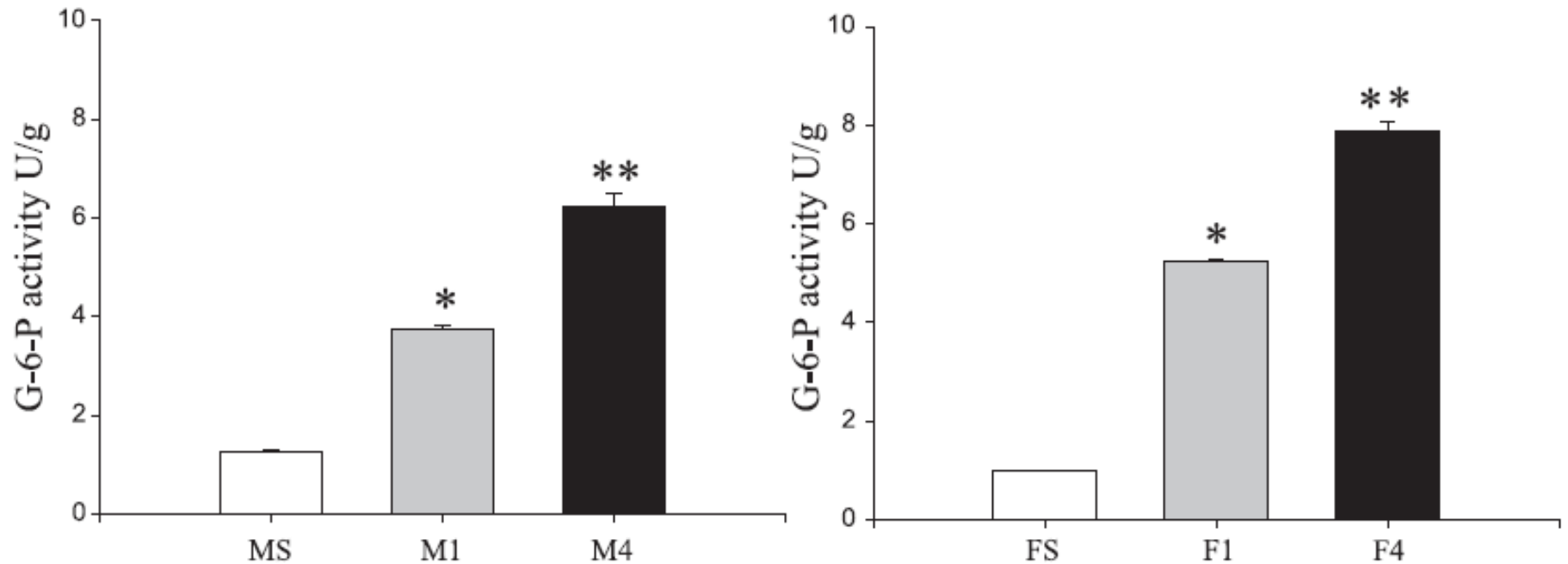


FIGURA 2: Avaliação hepática de glicose-6-fosfatase (G6Pase) na prole em 3,5 ano de pós-parto, tratadas com MS ou FS , M1, F1 , ou M4, F4 . * P <0,05 X MS ou FS; ** P <0,05 X MS, M1, ou FS, F1.



Proteína de ligação dos glicocorticóides

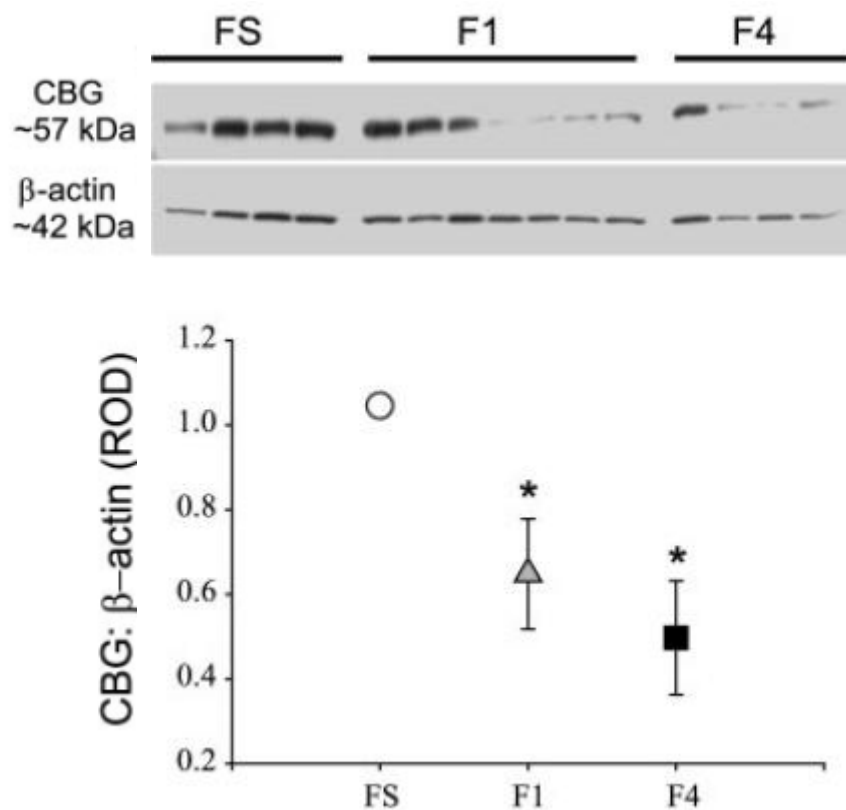


FIGURA 4: Avaliação hepática da proteína de ligação dos glicocorticóides (CBG), proteína (57 kDa) aos 3,5 ano de idade pós-natal na prole tratados com FS , F1, ou F4. Autorradiografia para CBG e β -actina são mostrados no topo. Os valores são apresentados como densidade óptica relativa (ROD). * $P < 0,05$, FS x F4.



Receptor de glicocorticóides

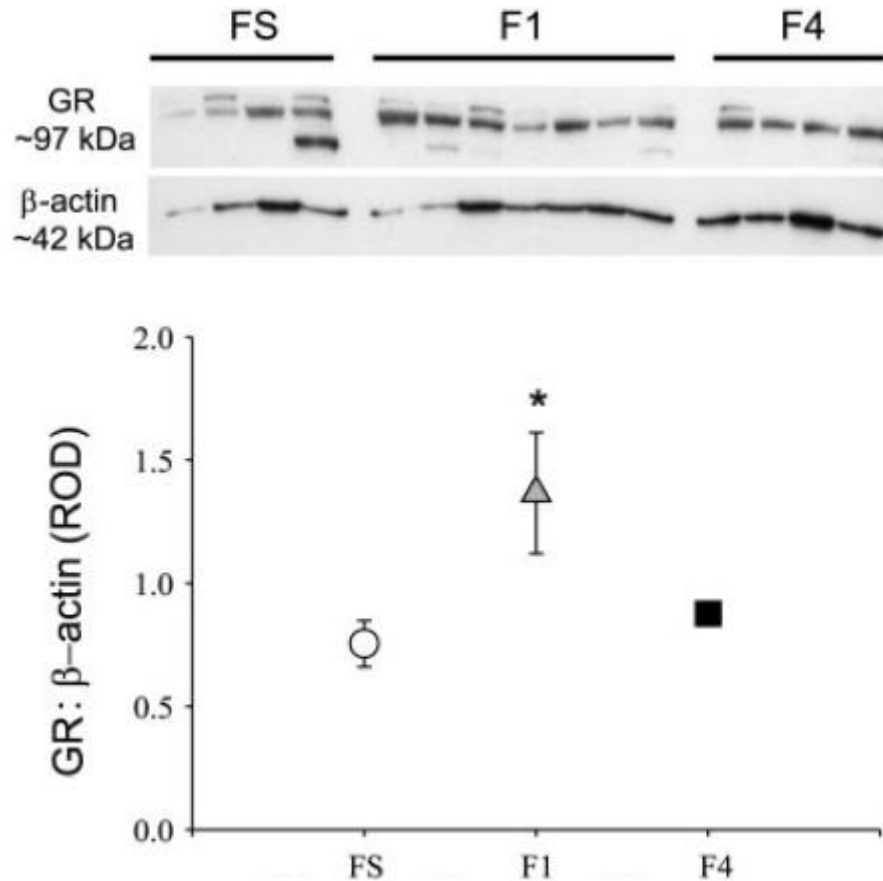


FIGURA 3: Avaliação hepática dos receptores de glicocorticóides (GR), proteína (97 kDa) aos 3,5 anos em filhotes tratados com FS, F1 ou F4. Os valores são apresentados como densidade óptica relativa (ROD). * $P < 0.05$, FS X F1 e F4



Betametasona

↓ Sensibilidade Insulina

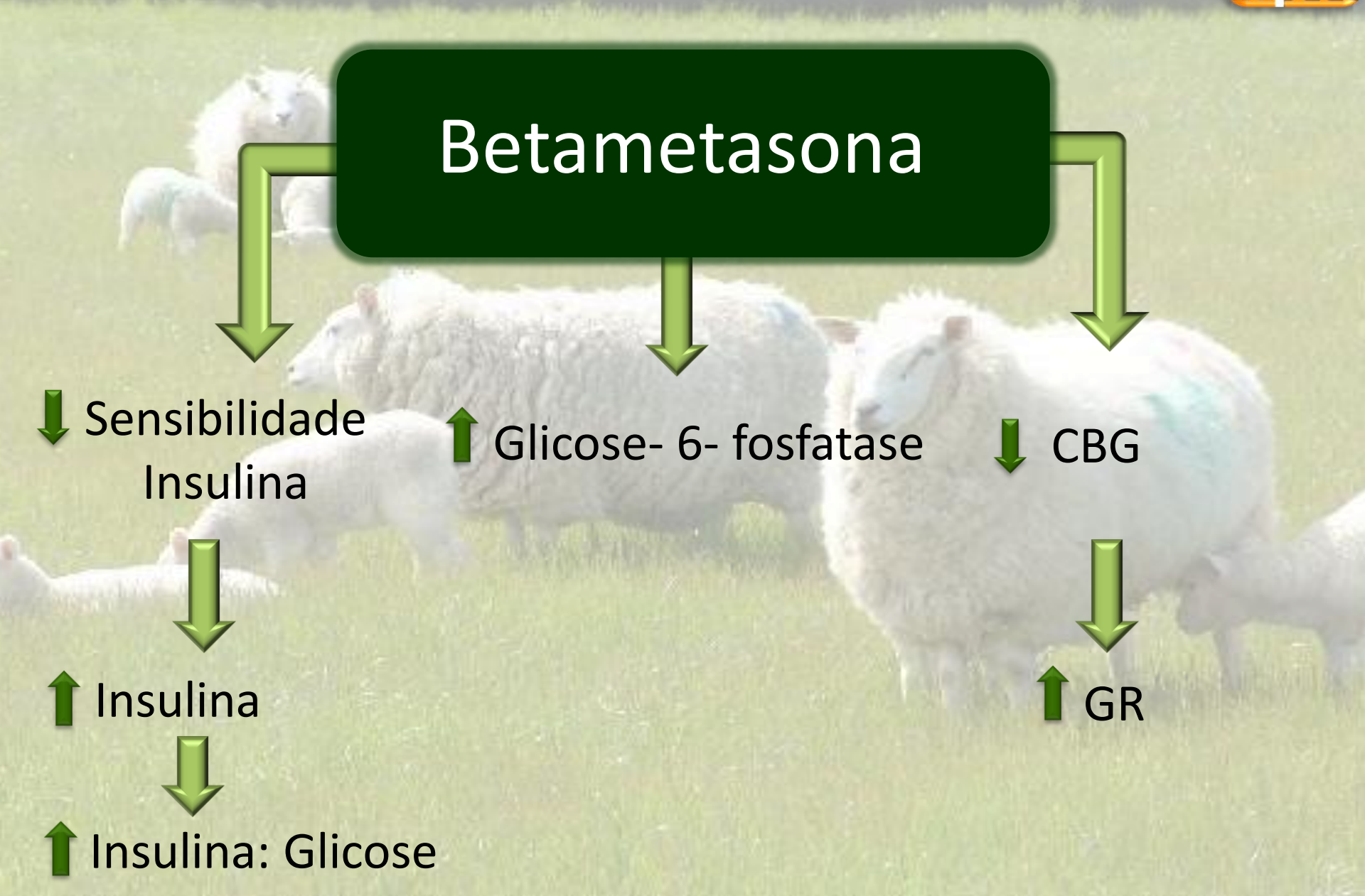
↑ Glicose- 6- fosfatase

↓ CBG

↑ Insulina

↑ GR

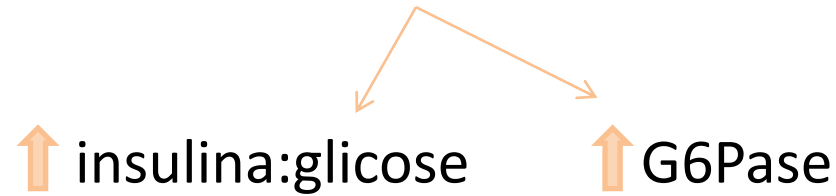
↑ Insulina: Glicose



Conclusão...



Dados não evidentes



Adaptações fetais pré natais de administração de betametasona



Efeitos em longo prazo



Produção de glicose hepática pós natal



Resistência a insulina



OBRIGADO!!

