

SARAH MONTE ALEGRE

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp pela médica Sarah Monte Alegre em 20 de junho de 1990. A1

**ESTUDO DA SECREÇÃO DE INSULINA
EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE
GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE**

Prof. Dr. Mário José Abdalla Saad
Orientador

**TESE APRESENTADA À FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE
EM MEDICINA.**

ORIENTADOR : Prof. Dr. MARIO JOSÉ ABDALLA SAAD.

CAMPINAS, 1.990

"Porque eu, o Senhor teu Deus,
te tomo pela tua mão direita,
e te digo : Não temas, que eu
te ajudo".

Isaías 41:13.

Aos meus pais,

pelo amor, orientação e
constante estímulo.

Ao Mario Albano,

meu ponto de apoio, pelo carinho,
compreensão e ajuda na
realização deste trabalho.

Aos colegas da Disciplina de Medicina Interna e
Semiologia : Avelino, Brenelli, Cidinha, Elza, Eros,
Gontijo, Jamiro, Laura, Maria Elena, Mario, Milton, Olga e
Sandra pelo carinho, compreensão e ótimo ambiente de
trabalho, o meu agradecimento especial.

AGRADECIMENTOS

- Aos pacientes e indivíduos normais que participaram deste estudo, pela valiosa colaboração voluntária que permitiu a realização deste trabalho;
- Aos Profs. Drs. Ewaldo M.K. Russo, Rui M.B. Maciel e J.G.H. Vieira, da Escola Paulista de Medicina, pelo fornecimento de padrões e anticorpos para o radioimunoensaio de insulina;
- Ao Prof. Dr. Marcelo Carvalho Ramos, ex - presidente da Comissão de Pós - Graduação, pela colaboração no início deste trabalho;
- Ao Prof. Dr. Cármino Antônio de Souza, pela ajuda no fornecimento das bancadas para o laboratório de Medicina Interna;
- Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Boschero e Edson Delatre, por sua colaboração permitindo o uso do laboratório de Endocrinofisiologia;

- À Prfª. Drª. Sarita e funcionárias do laboratório de Hematologia, pelo auxílio na seleção dos pacientes com Deficiência de G - 6 - PD;
- Às enfermeiras : Zilda, Lourdes e Renata pela eficiente ajuda durante toda a fase de coleta de material;
- À Ieda Nice Gonçalves, pela extrema gentileza e eficiência na correção deste texto;
- À Elza e Brenelli, pela amizade e agradável companhia durante a realização das dosagens;
- Ao Prof. Dr. Mario José Abdalla Saad que, com seu espírito científico, incansável dedicação, valiosa orientação, tanto me estimulou durante a realização deste trabalho, o meu muito obrigado.

ÍNDICE

I. - INTRODUÇÃO.....	01
II. - MATERIAL E MÉTODO.....	12
III.- RESULTADOS.....	20
IV. - DISCUSSÃO.....	50
V. - RESUMO.....	64
VI. - SUMMARY.....	69
VII.- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74

ERRATA

1. A legenda da figura 5 - (página 40) refere-se à figura da página 46.
2. A legenda da figura 7 - (página 46) refere-se à figura da página 40.

INTRODUÇÃO

Diariamente o ser humano passa por uma sequência de acontecimentos na qual o alimento é ingerido, usado como energia, como reposição estrutural de tecidos e estocado para uma necessidade subsequente no período pós-prandial, principalmente durante o jejum noturno.

Um conjunto complexo de vias metabólicas intracelulares, inter-relacionando os vários tecidos e órgãos, é o responsável pela utilização desses nutrientes e também pela manutenção da homeostase geral do organismo.

Diante das diversas condições fisiológicas a que os indivíduos são submetidos, vários mecanismos de controle de natureza nutricional, hormonal ou nervosa têm sido destacados por suas ações a nível metabólico.

Dentre os fatores hormonais envolvidos na regulação metabólica humana, a insulina é, sem dúvida, o elemento de maior significação, dadas as suas ações predominantemente anabólicas em vários tecidos. Na verdade, é muito relevante que, diante das mais variadas condições de estímulo no sentido de satisfazer as necessidades do organismo, ocorram oscilações nos níveis circulantes desse hormônio.

Nos últimos anos, vários estudos têm sido realizados usando técnicas variadas (Kuzuya, Kajinuma e Ide - 1974 ; Kikuchi et al - 1974 ; Malaisse, Malaisse - Lagae e Wright - 1967 ; Vecchio e Gonet - 1967 ; Hellerstrom - 1964 ; Lacy e Kostianovsky 1967 ; Malaisse, Malaisse - Lagae e King - 1968 ; Lambert, Henquin e Malvaux - 1974 ; Lambert et al - 1969 ; Kostianovsky et al - 1974 ; Idahl et al 1976 ; Davis e Lazarus 1977, Hedekov 1980, Delatre 1981 e Prentki e Matschinsky - 1987) com a finalidade de elucidar o mecanismo secretor de insulina. Embora haja muito ainda a ser esclarecido, um ponto está claro há

algumas décadas: a glicose é o mais importante estímulo-fisiológico para a secreção de insulina e, quando há um rápido aumento na glicose plasmática (acima de 100 mg/dl) causado por infusão endovenosa de glicose, observa-se uma resposta insulínica bifásica (Porte e Pupo - 1969 e Ward - 1984). Dessa forma, após um período de latência de 50 - 100 seg. ocorre um rápido aumento na taxa de secreção de insulina retornando a níveis próximos do basal em 5 - 10 minutos. Seguindo-se a esse período, ocorre a segunda fase mais prolongada, que aumenta de maneira gradual e está relacionada diretamente com a duração do estímulo (nível elevado de glicose) (Meissner e Atwater 1976).

Vários mecanismos têm sido aventados para explicar a dinâmica da liberação de insulina induzida por glicose (Grodsky, Fanska e Schmid - 1973 ; Malaisse et al - 1974 ; Meissner - 1976 ; Schauder et al 1977, Zawalich - 1985, Zawalich, Brown e Rasmussen - 1983 e Zawalich - 1985), embora, para se esclarecer a natureza bifásica da secreção de insulina, seja necessária uma melhor compreensão do mecanismo molecular que acople a estimulação com secreção.

O metabolismo da glicose é fundamental no mecanismo de secreção de insulina, e esta é a base do modelo "sítio - substrato" (Malaisse et al 1976; Malaisse et al 1979, Malaisse 1983). A confirmação de que o metabolismo da glicose é requerido para a estimulação, vem das observações de que a liberação da insulina é provocada somente por esse monossacarídeo e açúcares análogos que são metabolizáveis, enquanto que a monoheptulose (um inibidor do metabolismo da glicose) inibe a liberação desse hormônio. Uma relação sigmoideal existe também entre a concentração extracelular de glicose e a liberação de insulina, assim como para o consumo de oxigênio, conteúdo de glicose - 6 - fosfato, formação de lactato, captação de 45 Ca^{+2} e atividade elétrica da membrana (Howell e Tyhurst - 1986).

A ligação entre o metabolismo de nutrientes e o processo secretório de insulina poderia, portanto, ser feita por um metabólito da glicose, ou um dos cofatores gerados durante o seu metabolismo. A glicose é transportada através da membrana plasmática por um processo mediado por "carreador" (Hellman et al 1971 e Ashcroft - 1980). É um "carreador" saturável e com Km muito alto (50 mM), o qual não representa um passo limitante para o metabolismo da glicose. A glicólise parece ser a principal via de

metabolismo da glicose. A ilhota contém hexoquinase com baixo K_m (0,1 mM), a glicóquinase com alto K_m (10 mM), estando essa última presente, além da ilhota, nos hepatócitos. Desde que o baixo K_m da hexoquinase é competitivamente inibido por glicose - 6 - fosfato e glicose - 1 - 6 difosfato, a hexoquinase poderia ter um papel na fosforilação da glicose, em concentrações fisiológicas desse monossacarídeo (Malaisse e Sener 1985). Intermediários da glicólise têm sido demonstrados evocando secreção de insulina, como por exemplo o D-gliceraldeído. Assim, é possível que a disponibilidade ou geração de certos metabólitos, durante a glicólise, poderiam agir como fatores no acoplamento entre a concentração aumentada de glicose e os eventos distais na regulação da secreção de insulina.

Apesar da importância da via glicolítica, a glicose, em altas concentrações, pode ter outros destinos metabólicos na célula B, como conversão a glicogênio (Kibler, Taylor e Myers - 1964) e oxidação na via das pentoses-fosfato (Cahill - 1971).

Ashcroft e cols (1972) demonstraram que, na célula B, pequena quantidade de glicose é convertida a glicogênio e que também uma pequena porcentagem desse

monossacarídeo parece ser utilizado na via das pentoses (Field e cols 1960).

Todavia, Ammon e cols têm, recentemente, enfatizado a importância da via oxidativa na regulação da secreção de insulina pela célula B (Ammon e Verspohl - 1976, Verspohl, Handel e Ammon 1979). Nesses estudos estabeleceu-se a relação entre a concentração de glicose e a atividade do "shunt" das pentoses quando algumas condições foram afastadas do meio de incubação, como o acúmulo de insulina junto a ilhotas isoladas. Ressaltam, ainda, que as condições "in vivo" diferem desta situação graças a fatores circulatórios que diluem a insulina ao redor da ilhota.

Nenhum estudo, entretanto, procurou caracterizar "in vivo" e em humanos o papel da via das pentoses no processo de secreção de insulina.

A glicose - 6 - fosfato desidrogenase (G-6-PD) é, dessa via, uma importante enzima cuja deficiência hereditária vem sendo descrita há algumas décadas. O gene para a G-6-PD está localizado no cromossoma X, de forma que sua herança está ligada ao sexo. Assim, os homens são homozigotos para a deficiência de G-6-PD enquanto que as

mulheres podem ser homozigotas ou heterozigotas. Esse gene para a G-6-PD possui vários alelos e conhece-se, atualmente, mais de 150 variantes de deficiência de G-6-PD com atividade e ou estabilidade enzimáticas diminuídas.

A variante "normal" é designada como tipo B (Gd B) e representa a forma mais freqüente da enzima em todas as populações estudadas. Em indivíduos da raça negra é encontrada, também, outra variante conhecida como tipo A (Gd A+). Essa enzima ocorre em 20 % dos homens negróides (Beiguelman 1983), tem migração eletroforética mais rápida que a enzima normal, podendo ter uma redução de até 20% da atividade funcional (Yoshida e cols 1967).

No Brasil, a freqüência de deficiência de G-6-PD é de aproximadamente 10% na população masculina negróide e 2% da caucasóide (Ramalho e Beiguelman 1976). Em algumas regiões do país, há freqüência elevada da variante Africana (A-) ao passo que a variante mediterrânea é restrita aos caucasóides descendentes de italianos (Azevedo e Azevedo 1974).

A descoberta da deficiência de G-6-PD seguiu-se à observação de que os soldados negros desenvolviam hemólise explosiva depois de receber primaquina para a

malária. Foi demonstrado que havia uma anormalidade intrínseca da hemácia, e a hemólise, que era auto-limitada, dependia basicamente da idade celular. Numerosos agentes oxidantes foram implicados como agentes etiológicos, porém a causa mais comum da hemólise é a infecção. A hemólise pode, também, ser precipitada por cetoacidose diabética e é exacerbada pela uremia (Saad - 1987).

Assim, embora com manifestações clínicas limitadas ou ausentes, estudos em pacientes com deficiência de G-6-PD podem fornecer informações sobre a importância da via das pentoses em alguns tecidos específicos.

Nesse contexto, alguns estudos foram realizados procurando caracterizar o metabolismo glicídico nesses pacientes.

Chanmugam e Frumin em 1964 demonstraram resposta anormal no teste oral de tolerância à glicose em pacientes adultos com deficiência de G-6-PD. As respostas variavam de curvas francamente diabéticas, hiperglicemia aos 120 minutos ou resposta anormal no teste de tolerância à glicose sensibilizado com cortisona. Deve-se ressaltar que, nessa época, os critérios para interpretação desse teste eram diferentes dos usados atualmente.

Eppes e cols (1966), em estudo realizado com indivíduos negróides adultos portadores de deficiência de G-6-PD e adultos normais, não observaram diferenças nos níveis de glicose sanguínea entre os dois grupos quando submetidos ao teste oral de tolerância à glicose padrão e ao modificado com aumento da dose de glicose ingerida. Mas, quando esses mesmos indivíduos submeteram-se ao teste de tolerância à glicose modificado por cortisona, os níveis de glicose sanguínea nas 1ª e 2ª horas do teste foram significativamente mais altos nos portadores da referida deficiência enzimática.

Eppes e cols (1969) realizaram estudo usando, agora, o teste endovenoso de tolerância à glicose padrão e modificado por cortisona. E observaram que, em ambos os testes, os níveis de glicose sanguínea dos indivíduos portadores de deficiência de G-6-PD foram significativamente mais elevados que os apresentados pelos indivíduos normais. Apesar disso, os níveis de insulina sérica nos dois grupos (deficientes e normais) não apresentaram diferenças. É importante ressaltar que, durante essa investigação, não se pormenorizou o estudo de secreção de insulina durante os primeiros dez minutos do teste endovenoso, momento provável de ocorrência de

alterações na liberação de insulina (Brunzell e cols 1976).

Assim, o objetivo desse trabalho foi estudar a secreção de insulina após estímulo glicídico oral e endovenoso em pacientes com deficiência de G-6-PD, destacando a fase rápida de secreção de insulina, que se tem mostrado um indicador precoce e sensível de anormalidades na célula B pancreática (Srikanta e cols 1985 e Soeldner e cols - 1986).

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 23 indivíduos do sexo masculino sendo 11 normais e 12 com deficiência de glicose - 6 - fosfato desidrogenase, cujas características gerais se encontram nas tabelas 1A e 1B.

A seleção dos participantes foi feita após anamnese e exames laboratoriais inespecíficos. Nenhum dos participantes apresentava antecedentes pessoais ou familiares de obesidade, doença endócrina, metabólica ou hepática.

Os pacientes comprovadamente portadores de deficiência de glicose - 6 - fosfato desidrogenase foram encaminhados pela Disciplina de Hematologia da F.C.M. UNICAMP.

Para estudo da G-6-PD coletou-se sangue de todos os indivíduos em frascos contendo ACD (7,3g de ácido cítrico, 22g de citrato de sódio; 24,5g de glicose e 1.000 ml de água deionizada) como anticoagulante, na proporção de 0,5 ml de ACD para 3,0 ml de sangue.

As amostras de sangue foram centrifugadas a 3.000 rpm por 5 minutos, o plasma sobrenadante e a camada leucocitária desprezados, as hemácias foram lavadas três vezes em solução salina (Na Cl 0,9%).

A medida de atividade de glicose - 6 - fosfato desidrogenase foi realizada segundo técnica descrita por Beutler em 1983 e a eletroforese de G - 6 - PD em acetato de celulose pH 9,0 - modificado de Sparkes 1969 - a leitura foi feita classificando-se a enzima de acordo com a modalidade eletroforética em normal, rápida ou lenta.

Os resultados destes estudos encontram-se nas tabelas 1A e 1B.

Por um período de pelo menos três dias antes dos experimentos, indivíduos normais e pacientes ingeriram uma dieta caloricamente adequada para suas necessidades energéticas diárias, contendo, no mínimo, 200g de carboidratos. Todos mantiveram suas atividades físicas habituais e não usaram qualquer tipo de medicação. Os objetivos, procedimentos e possíveis riscos envolvidos na investigação foram detalhadamente transmitidos aos pacientes antes de se obter seus consentimentos voluntários.

Os estudos foram realizados no Hospital das Clínicas da Unicamp em sala apropriada para estudos metabólicos na Enfermaria Geral de Adultos.

Os procedimentos experimentais iniciaram-se por volta das oito horas da manhã, após um período de jejum de 12-14 horas. Os participantes ficaram confortavelmente acomodados com os membros superiores adequadamente posicionados.

A seguir, um escalpe nº 21 foi posicionado em uma veia da fossa cubital direita para coleta de sangue com permeabilidade mantida por infusão intermitente de solução fisiológica 0,9% e heparina na proporção de 19:1 ml.

No teste endovenoso de tolerância à glicose um escalpe nº 19 foi posicionado na fossa cubital contra-lateral para infusão de glicose.

No primeiro dia, foi realizado o clássico teste oral de tolerância à glicose com coleta de sangue em jejum (tempo zero) e nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração via oral de 75g de glicose dissolvidos em 400 ml de água.

Após um intervalo que variou de 5 a 7 dias, foi realizado o segundo teste: o endovenoso, de tolerância à glicose, com coleta de sangue no tempo zero (jejum) seguido de administração endovenosa de 0,5g de glicose/kg de peso na forma de glicose 25% - sendo esta infusão realizada em tempo inferior a 3 min (médio de 2 min e 30 seg. - Srikanta e cols 1985). Novas coletas para determinação da glicose sérica foram realizadas nos tempos 1, 3, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos, tendo o final da infusão de glicose como referência. A determinação da insulinemia realizou-se

nas amostras coletadas nos tempos 0, 1, 3, 5, 10, 30, e 60 min..

Amostras de 6,0 ml de sangue venoso foram colhidas em seringas plásticas descartáveis, processados da seguinte forma: 3,0 ml colocados em tubos de vidro sem anticoagulante para obtenção de soro e os outros 3,0 ml em tubos de vidro com fluoreto de sódio a 2%

As amostras de soro foram separadas após centrifugação a 2.000 rpm por 10 min. e as alíquotas armazenadas a -200 C para posterior determinação de insulina e glicose séricas (soro provindo do tubo com fluoreto de sódio a 2%).

As dosagens foram realizadas no Laboratório de Medicina Interna - Hospital das Clínicas - e Laboratório de Endocrinologia do Departamento de Fisiologia locado no Instituto de Biologia - Unicamp.

A determinação da glicose sérica foi feita através de método enzimático - glicose oxidase (Lott e Turner 1975) e os resultados expressos em mg/dl.

No teste endovenoso de tolerância à glicose o cálculo da velocidade de desaparecimento da glicose (U) foi baseado na seguinte equação : $U = 70/(t_{1/2})$, onde $t_{1/2}$ corresponde ao intervalo de tempo necessário para que o nível de glicose plasmática seja a metade daquele aos 10 minutos (Marble e Ferguson - 1985).

Para dosagem da insulina sérica foi utilizada técnica de radioimunoensaio, empregando-se o método de duplo anticorpo para insulina humana descrita por Vieira e cols 1980. A insulina marcada, os padrões e os anticorpos (10 e 20) foram gentilmente fornecidos pela Disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina.

Em cada ensaio foram feitas de uma a duas curvas-padrão, com várias concentrações conhecidas de insulina humana em duplicata e os resultados expressos em uU/ml.

As determinações da insulina sérica para indivíduos normais e pacientes com deficiência de glicose - 6 - fosfato desidrogenase foram realizadas em duplicatas, sendo todas as amostras de um mesmo experimento dosados no mesmo ensaio. A sensibilidade do método para determinação da

insulina nos ensaios realizados, expressa como dose mínima detectada média foi de $4,4 \pm 0,6$ uV/ml e os coeficientes de variação intra e entre-ensaio foram de $5,6 \pm 1,9\%$ e $6,5\%$, respectivamente.

Para estudo da fase rápida de secreção de insulina no teste endovenoso, utilizamos os seguintes parâmetros: somatória dos níveis insulinêmicos nos tempos 1 e 3 min; áreas total e acima do basal (incremento da área de 0 - 10 min) sob curva de insulina nos primeiros 10 min dos testes e área acima do basal entre 3 - 5 min (incremento da área de 3 - 5 min.).

A segunda fase da secreção de insulina - fase tardia - de semelhante forma foi analisada no teste venoso pela área sob a curva insulinêmica de 10 a 60 min.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística, utilizou-se o "Teste t de Student" não pareado com nível de significância de 5% ($p < 0,05$) sendo os resultados expressos como média e erro-padrão da média ($\bar{X} \pm E.P.M.$).

RESULTADOS

As características gerais dos indivíduos normais e pacientes com Deficiência de Glicose - 6 - Fosfato Desidrogenase (G - 6 - PD) demonstram equivalência entre os grupos de estudo quanto a faixa etária, peso, altura, porcentagem de peso ideal e índice de massa corporal (tabelas 1A e 1B).

As concentrações plasmáticas venosas de glicose no teste oral de tolerância à glicose dos dois grupos de estudos encontram-se nas tabelas 2, 3 e figura 1. Houve uma resposta normal de tolerância à glicose no grupo controle, atingindo valor máximo aos 30 min. (142 ± 8 mg/dl) com retorno a níveis próximos do basal ao final de 2

horas. No grupo de pacientes com deficiência de G - 6 - PD o valor máximo ocorreu aos 60 min (156 ± 15 mg/dl) também com retorno aos níveis de jejum aos 120 min. O paciente L.P.G (nº 4) apresentou resposta compatível com intolerância a carboidratos (National Diabetes Data Group 1979) e outros dois: WM (nº 7) e A.A. (nº 9) apresentaram por dois tempos sucessivos (30' e 60'; 60' e 90' respectivamente) níveis plasmáticos de glicose maiores que 200 mg/dl com valores aos 120 min menores que 140 mg/dl (Bennett - 1983).

A análise comparativa entre os grupos demonstra que os pacientes com deficiência de G - 6 - PD apresentam valores de glicose plasmática mais elevados que o grupo controle nos tempos 30', 60', 90' e 120 min.. Mas essas diferenças não são estatisticamente significativas.

Quanto ao teste venoso de tolerância à glicose, as concentrações plasmáticas venosas de glicose não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos, ocorrendo maior valor após o primeiro minuto de infusão nos dois grupos: controle: 401 ± 16 mg/dl e pacientes com deficiência de G - 6 - PD: 373 ± 24 mg/dl com volta a níveis próximos do basal ao término da primeira hora após a infusão. A determinação da velocidade de

desaparecimento de glicose (U) também não mostrou diferenças significativas entre os grupos, mas é importante citar que o paciente L.P.F., anteriormente citado por apresentar intolerância a carboidratos, apresentou "U" menor que 1,0, confirmando essa classificação (tabelas 4 e 5, figura 2).

Em concordância com esses resultados, a determinação das áreas sob as curvas glicêmicas dos testes oral e venoso de tolerância à glicose não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos (figura 3).

Os níveis sérios de insulina (tabelas 6 e 7, figura 4) dos indivíduos normais se elevaram rapidamente em resposta à carga oral de glicose atingindo níveis máximos aos 60 min ($114 \pm 23 \mu\text{V/ml}$), declinando a seguir, mas mantendo-se em níveis mais elevados que o basal aos 120 min. No grupo de pacientes com deficiência de G - 6 - PD notamos resposta semelhante, mas os valores aos 30 min ($N = 100 \pm 17 \mu\text{V/ml}$ x G - 6 - PG = $51 \pm 13 \mu\text{V/ml}$) - $p < 0,05$) foram significativamente menores que os do grupo controle.

A determinação das áreas sob a curva de insulina no teste oral de tolerância à glicose demonstrou valores significativamente menores nos indivíduos com deficiência de G - 6 - PD nos segmentos: 0 - 30 min ($N = 1758 \pm 260 \mu\text{V}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ x G - 6 - PD = $974 \pm 203 \mu\text{V}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ - $p < 0,05$), 30 - 60 min ($N = 3210 \pm 515 \mu\text{V}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ x G - 6 - PD = $1711 \pm 398 \mu\text{V}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ - $p < 0,05$) e também quando comparamos a área total ($N = 10068 \pm 1426 \mu\text{V}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ x G - 6 - PD = $5995 \pm 1289 \mu\text{V}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ - $p < 0,05$) (tabelas 8 e 9, figura 5).

Os níveis séricos de insulina durante o teste venoso são apresentados nas tabelas 10 e 11 e figura 6. Notamos que, nos indivíduos normais, ocorre resposta insulinêmica máxima 1 e/ ou 3 minutos após o término da infusão de glicose, com diminuição progressiva posteriormente, mas com níveis ainda maiores que o basal aos 60 minutos. Os pacientes com deficiência de G - 6 - PD mostram comportamento similar mas com níveis insulinêmicos significativamente menores nos tempos 1 minuto ($160 \pm 17 \mu\text{V}/\text{ml}$ X G - 6 - PD $77 \pm 9 \mu\text{V}/\text{ml}$ - $p < 0,01$); 3 minutos ($N = 140 \pm 17 \mu\text{V}/\text{ml}$ X G - 6 - PD $64 \pm 8 \mu\text{V}/\text{ml}$ - $p < 0,01$); 5 minutos ($N = 114 \pm 12 \mu\text{V}/\text{ml}$ X G - 6 - PD $58 \pm 7 \mu\text{V}/\text{ml}$ - $p < 0,01$) e 10 minutos ($N = 95 \pm 12 \mu\text{V}/\text{ml}$ x G - 6 - PG = $45 \pm 5 \mu\text{V}/\text{ml}$ $p < 0,01$).

Em concordância com estes resultados, a análise de todos os índices de avaliação da fase rápida de secreção de insulina também demonstra valores significativamente menores no grupo de indivíduos com deficiência de G - 6 - PD: somatória de 1 + 3 min ($N = 301 \pm 34 \mu\text{V}/\text{ml} \times \text{G} - 6 - \text{PD} = 142 \pm 16 \mu\text{V}/\text{ml} - p < 0,01$); área sob a curva insulinêmica nos primeiros 10 minutos ($N = 1.167 \pm 127 \mu\text{V}.\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1} \times \text{G} - 6 - \text{PD} = 569 \pm 62 \mu\text{V}.\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1} - p < 0,01$), incremento da área nos primeiros 10 minutos ($N = 1004 \pm 120 \mu\text{V}.\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1} \times \text{G} - 6 - \text{PD} = 427 \pm 62 \mu\text{V}.\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1} - p < 0,01$) e incremento entre 3 e 5 minutos ($N = 222 \pm 28 \mu\text{V}.\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1} \times \text{G} - 6 - \text{PD} = 95 \pm 15 \mu\text{V}.\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1} - p < 0,01$) (tabelas 14 e 15, figura 8).

Ainda no teste venoso de tolerância à glicose os níveis sérios de insulina nos tempos 30 e 60 minutos são menores nos pacientes com deficiência enzimática, mas essas diferenças não são estatisticamente significativas.

A determinação das áreas sob as curvas insulinêmicas nos 60 minutos de estudo demonstram valores significativamente menores no grupo de pacientes com deficiência de G - 6 - PD ($N = 3980 \pm 371 \mu\text{V}.\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1} \times \text{G}$

- $\delta - pd = 2333 \pm 27 \mu V \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1} - p < 0,01$ (tabelas 12 e 13, figura 7).

É importante, ainda, salientar que o indivíduo nº 4 (L.P.F) do grupo dos pacientes portadores da deficiência enzimática, que apresenta intolerância a carboidratos no teste oral de tolerância à glicose e $\dot{U} < 1$ no teste venoso de tolerância à glicose, mostrou os mais baixos níveis de insulina plasmática nos dois testes, sendo que, no venoso, a resposta máxima ocorreu aos 30 minutos após a infusão de glicose com nível de insulina plasmática de 22 uV/ml.

TABELA 1A: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS INDIVÍDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) E ATIVIDADE DA GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE.

PACIENTE	COR	IDADE	PESO (Kg)	ALTURA (cm)	PESO IDEAL (%)	ÍNDICE MASSA CORPORAL (Kg/m ²)	ATIV. G-6-PD ERITROCITARIA (UI/gHB)*	ELETROFORESE DE G-6-PD
A.B.Jr.	B	22	69	173	108	23,00	13,70	B
A.M.P.	N	27	62	182	89	18,70	11,60	B
I.V.	B	37	82	176	110	26,40	11,20	B
J.R.B.	B	21	61	177	93	19,40	11,60	B
M.A.N.A.	B	22	69	178	97	21,70	11,32	B
M.J.A.S.	B	31	79	176	113	25,50	10,76	B
R.G.A.	B	22	61	175	92	19,70	13,50	B
V.M.P.L.	B	23	65	178	99	20,50	10,70	B
W.F.S.	N	33	84	184	104	24,80	10,40	A
V.D.	N	40	73	165	109	26,80	10,50	B
N.R.C.	N	30	81	177	105	25,80	12,70	B
MÉDIA		28	71	177	102	23,00		
E.P.M.		2	2	1	2	0,90		

TABELA 1B: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES COM DEFICIÊNCIAS DE GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE E ATIVIDADE DA GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE.

PACIENTE	COR	IDADE	PESO (KG)	ALTURA (cm)	PESO IDEAL (%)	ÍNDICE MASSA CORPORAL (Kg/m ²)	ATIV. G-6-PD ERITROCITARIA (UI/gHB)*	ELETROFORESE DE G-6-PD
G.V.C.	N	23	74	174	110	24,60	1,00	A
J.P.S.	N	36	75	177	108	23,90	1,02	A
J.S.	N	38	60	175	94	19,60	2,17	A
L.P.F.	N	37	75	165	112	27,50	1,17	A
P.G.N.	B	25	65	172	99	21,90	0,70	A
R.P.	N	20	73	192	89	19,80	1,16	A
W.M.	B	33	87	178	113	27,40	0,09	A
J.B.	B	40	76	172	112	25,60	0,50	A
A.A.	N	40	74	179	103	23,10	0,38	A
J.A.S.	B	25	81	172	112	27,50	1,07	A
J.R.S.	N	32	70	176	101	22,60	0,40	A
L.C.S.	B	21	76	174	102	25,10	0,20	A
MÉDIA		31	74	175	105	24,00		
E.P.M.		2	2	2	2	0,00		

* : UI/gHB = unidade internacional por grama de hemoglobina.

TABELA 2: NIVEIS DE GLICOSE PLASMATICA (mg/dl) EM INDIVIDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) ANTES (tempo 0) E DURANTE 2 HORAS APÓS A INGESTÃO DE 75g DE GLICOSE.

PACIENTE	TEMPO (minuto)				
	0	30	60	90	120
A.B.Jr.	77	91	95	96	97
A.M.P.	80	122	76	65	62
I.V.	94	172	187	147	152
J.R.B.	107	187	169	139	144
M.A.N.A.	84	140	129	112	93
M.J.A.S.	72	140	164	134	122
R.G.A.	83	162	146	102	111
V.M.P.L.	71	120	84	95	88
M.F.S.	82	141	127	88	50
V.D.	89	134	114	117	76
M.R.C.	83	154	132	126	122
MÉDIA	84	142	129	111	101
E.P.M.	3	8	11	8	10

TABELA 3: NIVEIS DE GLICOSE PLASMATICA (mg/dl) EM INDIVIDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) E PACIENTES COM DEFICIENCIA DE GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE E ANTES (tempo 0) E DURANTE 2 HORAS APOS INGESTÃO DE 75g DE GLICOSE.

PACIENTE	TEMPO (minuto)				
	0	30	60	90	120
G.V.C.	79	152	167	124	124
J.P.S.	94	128	116	138	112
J.S.	72	81	121	82	101
L.P.F.	94	166	242	227	151
P.G.N.	76	107	101	84	85
R.P.	84	91	93	82	96
W.M.	101	208	211	171	125
J.B.	101	166	171	121	112
A.A.	93	168	234	207	130
J.A.S.	82	191	169	162	135
J.R.S.	83	184	167	142	136
L.C.S.	67	81	84	55	76
MÉDIA	85	143	156	133	115
E.P.M.	3	13	15	15	6

GRUPO CONTROLE

MÉDIA	84	142	129	111	101
E.P.M.	3	8	11	8	10

FIGURA 1 : Níveis plasmáticos de glicose (mg/dl) em indivíduos normais e pacientes com deficiência de Glicose - 6 - Fosfato Desidrogenase, antes (tempo 0) e durante 2 horas após a ingestão de 75g de glicose. As barras verticais representam o Erro Padrão da Média.

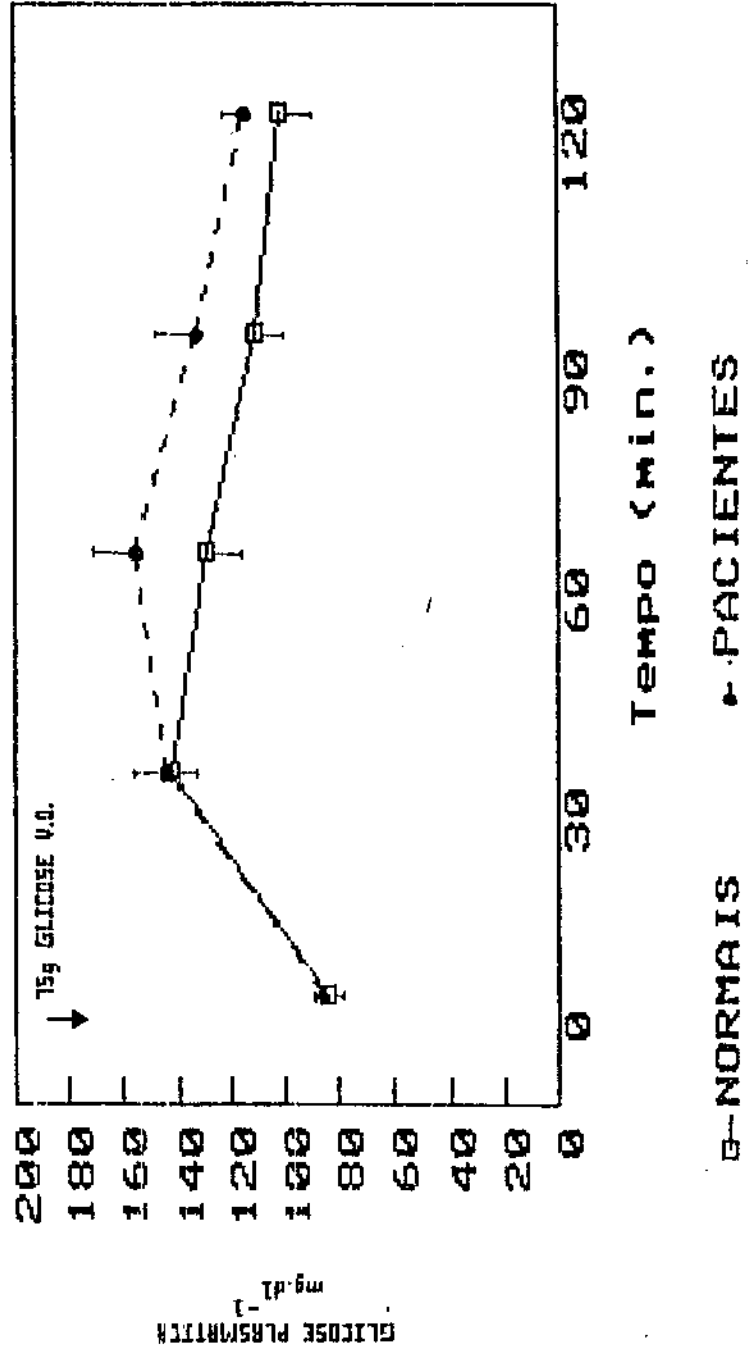


TABELA 4: NÍVEIS PLASMÁTICOS DE GLICOSE (mg/dl) EM INDIVÍDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) ANTES (tempo 0) E DURANTE 1 HORA APOS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5g DE GLICOSE/Kg DE PESO CORPORAL. Kg : TAXA DE DESAPARECIMENTO DE GLICOSE.

PACIENTE	TEMPO (minuto)											
	0	1	3	5	7	10	20	30	40	50	60	U Z min.
A.B.Jr.	89	407	340	345	345	313	340	210	188	161	131	1,75
A.M.P.	95	372	348	330	322	310	226	180	134	101	81	2,80
I.V.	75	330	314	289	266	237	222	181	150	139	125	1,16
J.R.B.	86	405	377	360	354	322	278	221	197	168	141	1,75
M.A.N.A.	79	428	357	329	313	289	269	170	134	110	95	2,80
M.J.A.S.	69	351	390	401	315	276	211	184	149	145	111	1,50
R.G.A.	87	306	302	289	251	250	218	190	161	123	103	1,75
V.H.P.L.	75	476	437	391	358	312	231	171	136	111	97	2,80
M.F.S.	85	433	415	377	349	296	195	108	91	75	67	4,67
V.D.	84	454	396	370	339	329	215	155	114	84	79	4,67
M.R.C.	92	447	392	342	326	318	249	201	180	153	137	1,75
MÉDIA	83	401	370	347	322	296	241	179	148	124	106	2,49
E.P.M.	2	16	13	11	11	9	12	9	10	9	7	0,75

TABELA 5: NIVEIS PLASMATICOS DE GLICOSE (mg/dl) EM INDIVIDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) E PACIENTES COM DEFICIENCIA DE GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE ANTES (tempo 0) E DURANTE 1 HORA APOS A INFUSAO ENDOVENOSA DE 0,5g DE GLICOSE.

PACIENTE	TEMPO (minuto)											
	0	1	3	5	7	10	20	30	40	50	60	U Z min.
G.V.C.	75	424	369	341	324	284	211	159	123	96	79	2,80
J.P.S.	77	237	256	259	265	221	163	143	119	96	78	2,00
J.S.	84	339	310	291	287	242	156	102	72	56	52	4,67
L.P.F.	82	340	376	355	336	280	286	243	225	227	202	1,00
P.G.N.	81	403	357	339	302	280	218	190	157	127	93	2,00
R.P.	82	231	259	262	263	224	141	94	83	70	64	4,67
W.M.	87	464	398	360	335	331	250	212	182	161	156	1,75
J.B.	90	427	439	427	379	366	303	226	184	151	124	2,33
A.A.	100	387	401	374	362	325	298	257	247	207	182	1,27
J.A.S.	92	472	405	389	389	368	326	284	251	225	196	1,27
J.R.S.	80	459	372	385	364	331	264	204	139	112	81	2,80
L.C.S.	66	289	251	237	244	222	170	113	84	62	30	3,50
MÉDIA	83	373	350	335	321	289	232	186	155	132	114	2,54
E.P.M.	2	24	18	17	14	15	18	18	18	18	16	0,72

GRUPO CONTROLE

MÉDIA	83	401	370	347	322	296	241	179	148	124	106	2,49
E.P.M.	2	16	13	11	11	9	12	9	10	9	7	0,75

FIGURA 2 : Níveis plasmáticos de glicose (mg/dl) em indivíduos normais e pacientes com Glicose - 6 - Fosfato Desidrogenase antes (tempo 0) e durante 1 hora após a infusão endovenosa de 0,5 g glicose/kg de peso corporal. As barras verticais representam o Erro Padrão da Média.

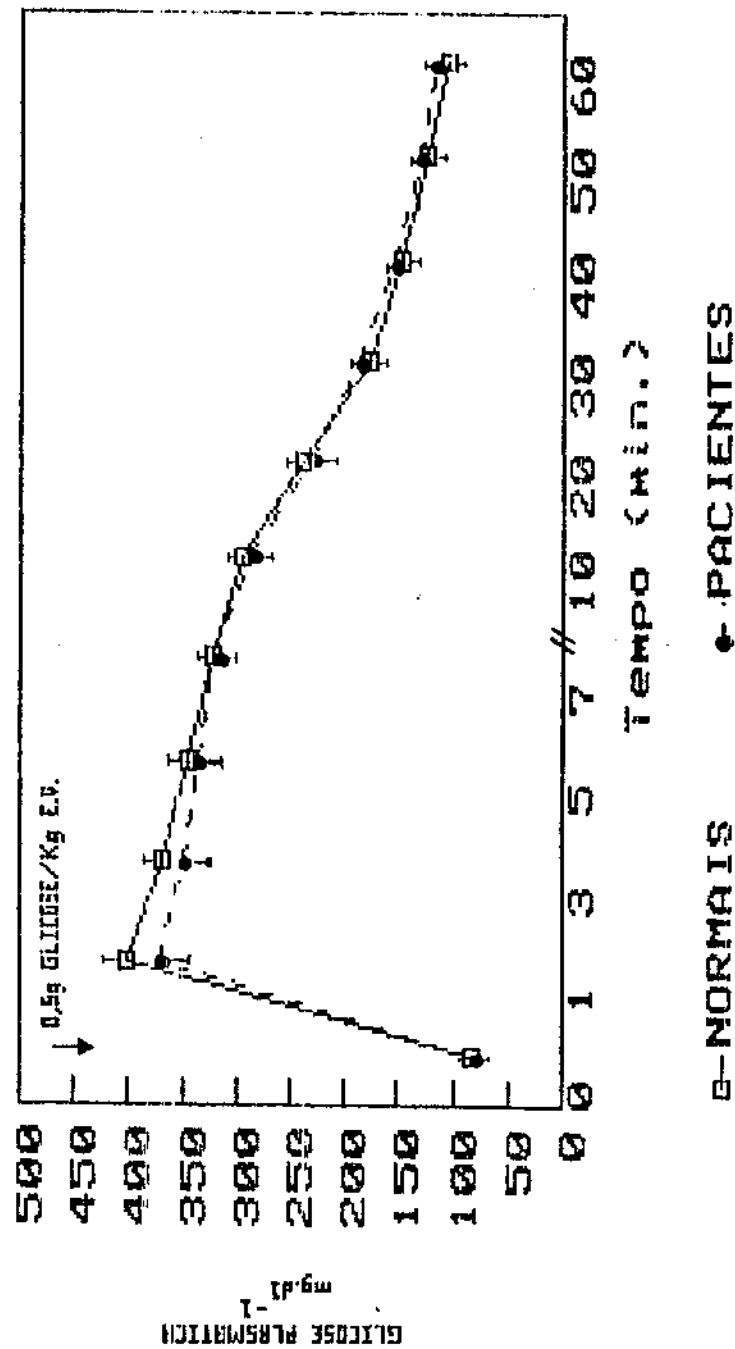


FIGURA 3 : Representação das áreas sob as curvas de glicose plasmática (mg/dl.min) de indivíduos normais e pacientes com G - 6 - PD (hachurado) antes e nos segmentos de 30 minutos durante 2 horas após ingestão de 75g de glicose. A área total representada no final corresponde ao intervalo de tempo de 0 - 120 minutos. A barras verticais representam o Erro Padrão da Média.

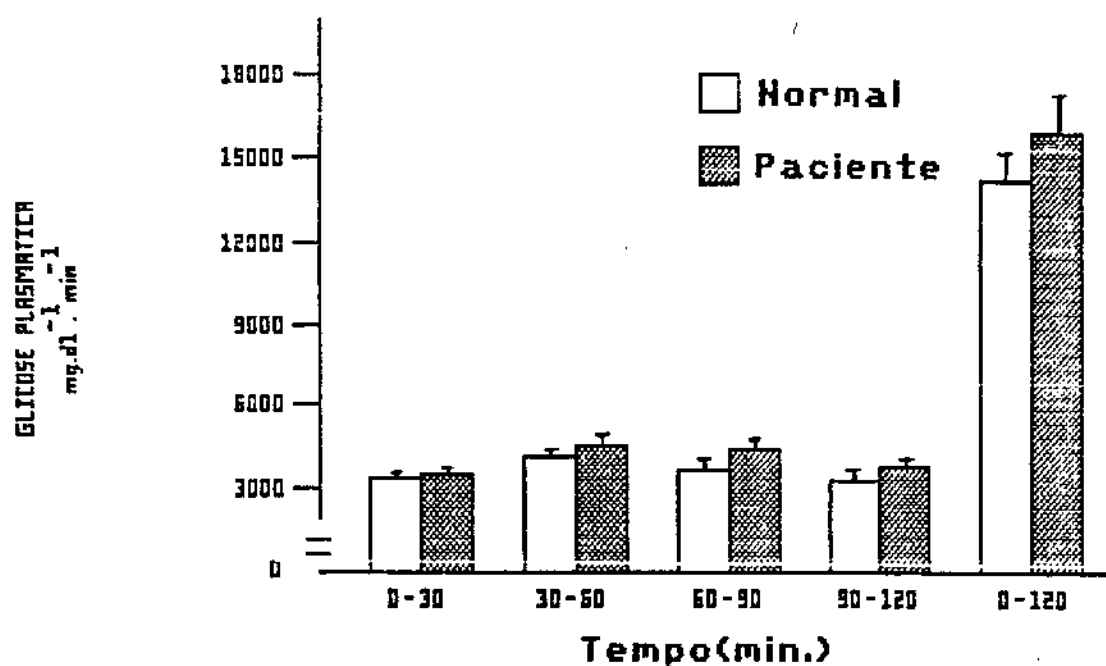


TABELA 6: NIVEIS PLASMATICOS DE INSULINA ($\mu\text{V/ml}$) EM INDIVIDUOS NORMAIS (GRUP CONTROL) ANTES (tempo 0) E DURANTE 2 HORAS APDS A INGESTÃO DE 75g DE GLICOSE.

PACIENTE	TEMPO (minuto)				
	0	30	60	90	120
A.B.Jr.	15	62	28	56	47
A.M.P.	14	53	67	35	37
I.V.	19	160	244	150	115
J.R.B.	21	120	58	50	74
M.A.N.A.	-	-	-	-	-
M.J.A.S.	13	19	148	-	125
R.G.A.	18	164	184	48	69
V.M.P.L.	14	75	34	52	59
M.F.S.	13	80	94	49	17
V.D.	24	91	126	103	10
M.R.C.	24	173	160	123	99
MÉDIA	17	100	114	74	65
E.P.M.	1	17	23	13	13

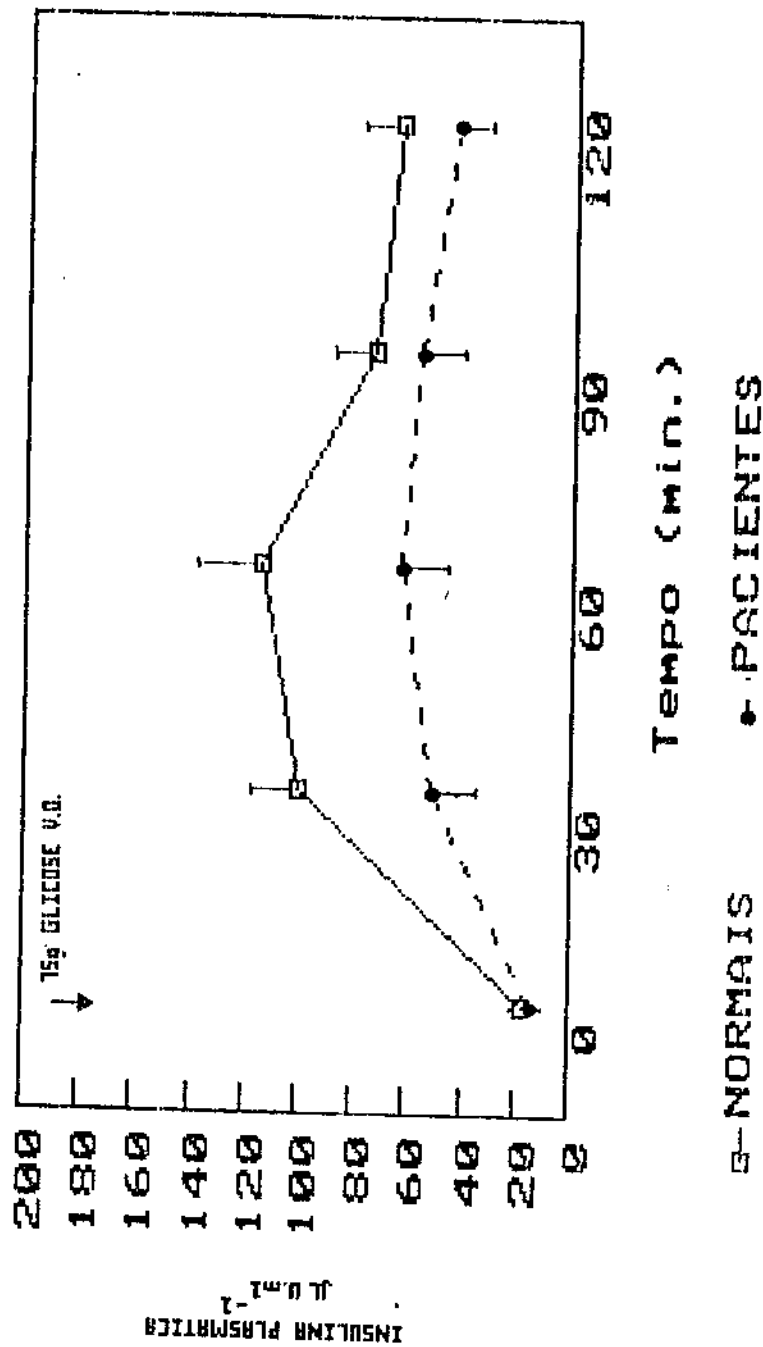
TABELA 7: NIVEIS PLASMATICOS E INSULINA ($\mu\text{V}/\text{ml}$) EM INDIVIDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) E PACIENTES COM DEFICIENCIA DE GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE ANTES (tempo 0) E DURANTE 2 HORAS APÓS A INGESTÃO DE 75g DE GLICOSE.

PACIENTE	TEMPO (minuto)				
	0	30	60	90	120
G.V.C.	17	84	80	51	45,0
J.P.S.	7	29	22	28	26,0
J.S.	14	18	27	30	30,0
L.P.F.	9	21	20	32	34,0
P.G.N.	11	34	61	34	28,0
R.P.	12	24	46	20	43,0
W.N.	25	62	64	63	34,0
J.B.	11	46	67	39	28,0
A.A.	13	48	107	150	69,0
J.A.S.	21	176	200	150	143,0
J.R.S.	18	46	45	55	47,0
L.C.S.	13	20	22	26	4,4
NÉDIA	14	51	63	56	44,0
E.P.N.	1	13	14	13	10,0

GRUPO CONTROLE

NÉDIA	17	100	114	74	65
E.P.N.	1	17	23	13	13

FIGURA 4 : Níveis de insulina plasmática ($\mu\text{V/ml}$) em indivíduos normais e pacientes com deficiência de Glicose - 6 - Fosfato Desidrogenase antes (tempo 0) e durante 2 horas após a ingestão de 75g de glicose. As barras verticais representam o Erro Padrão da Média.



□ - NORMAIS

● - PACIENTES

Tempo (min.)

TABELA B: AREAS SOB AS CURVAS DE INSULINA PLASMÁTICA ($\mu\text{V}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) DE INDIVÍDUOS NORMAIS ANTES E NOS SEGMENTOS DE 30 MINUTOS DURANTE 2 HORAS APÓS A INGESTÃO DE 75g DE GLICOSE.

PACIENTE	TEMPO (minuto)				TOTAL
	0 - 30	30 - 60	60 - 90	90 - 120	
A.B.Jr.	1.155	1.350	1.260	1.545	5.310
A.M.P.	1.005	1.800	1.530	1.080	5.415
I.V.	2.685	6.060	5.910	3.975	18.630
J.R.B.	2.115	2.670	1.620	1.860	8.265
M.A.N.A.	-	-	-	-	-
M.J.A.S.	480	2.505	4.095	4.095	11.175
R.G.A.	2.730	5.220	3.480	1.755	13.185
V.M.P.L.	1.335	1.635	1.290	1.665	5.925
M.F.S.	1.395	2.610	2.145	990	7.140
V.D.	1.725	3.255	3.435	1.695	10.110
M.R.C.	2.955	4.995	4.245	3.330	15.525
MÉDIA	1.758	3.210	2.901	2.199	10.068
E.P.M.	260	515	492	361	1.426

TABELA 9: AREAS SOB AS CURVAS DE INSULINA PLASMÁTICA ($\mu\text{V.ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) DE INDIVÍDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE ANTES E NOS SEGMENTOS DE 30 MINUTOS DURANTE 2 HORAS APÓS INGESTÃO DE 75g DE GLICOSE.

PACIENTE	TEMPO (minuto)				
	0 - 30	30 - 60	60 - 90	90 - 120	TOTAL
G.V.C.	1.515	2.460	1.965	1.440	7.380
J.P.S.	540	765	750	810	2.865
J.S.	480	675	855	900	2.910
L.P.F.	450	615	780	990	2.835
P.G.N.	675	1.425	1.425	930	4.455
R.P.	540	1.050	990	945	3.525
W.H.	1.305	1.890	1.905	1.455	6.555
J.B.	855	1.695	1.590	1.005	5.145
A.A.	915	2.325	3.855	3.285	10.380
J.A.S.	2.955	5.640	5.250	4.395	18.240
J.R.S.	960	1.365	1.500	1.530	5.355
L.C.S.	495	530	720	450	2.295
MÉDIA	974	1.711	1.799	1.511	5.995
E.P.M.	203	398	397	330	1.289

GRUPO CONTROLE

MÉDIA	1.758	3.210	2.901	2.199	10.068
E.P.M.	260	515	492	361	1.426

FIGURA 5 : Representação das áreas sob as curvas de insulina plasmática ($\mu\text{U.}/\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) de indivíduos normais e pacientes com deficiência de G - 6 - PD (hachurado) antes e nos segmentos de 30 minutos durante 2 horas após ingestão de 75g de glicose. A somatória das áreas (área total) está representada por 0 - 120 minutos. As barras verticais representam o Erro Padrão da Média.

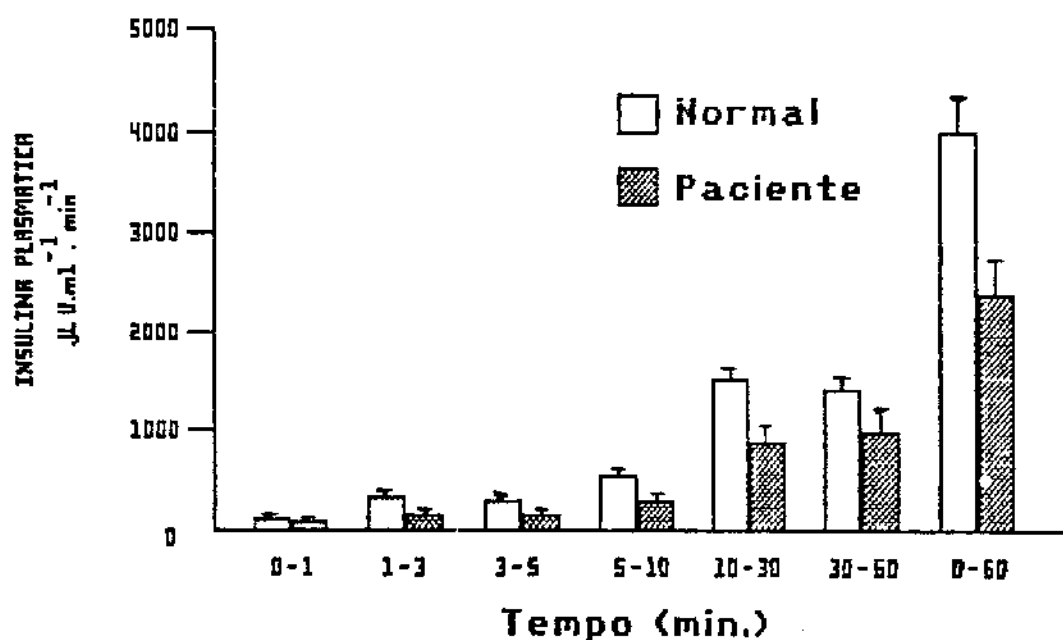


TABELA 10: NIVEIS PLASMATICOS DE INSULINA (uV/ml) DE INDIVIDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) ANTES (tempo 0) E DURANTE 1 HORA APOS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5g DE GLICOSE/Kg DE PESO CORPORAL.

PACIENTE	TEMPO (minuto)								
	0	1	3	5	10	30	60	1+3	
A.B.Jr.	12	164	122	108	64	47	51	286	
A.M.P.	11	133	100	80	73	44	19	233	
I.V.	19	122	118	95	90	57	69	240	
J.R.B.	23	190	196	152	106	79	84	386	
M.A.N.A.	11	67	50	45	42	34	15	117	
M.J.A.S.	13	80	57	58	62	53	46	137	
R.G.A.	23	172	172	134	132	70	33	344	
V.M.P.L.	16	210	208	128	65	39	21	418	
W.F.S.	18	206	150	124	118	32	12	356	
V.O.	14	250	220	172	188	76	24	470	
M.R.C.	19	172	148	162	106	40	38	320	
MÉDIA	16	160	140	114	95	52	37	301	
E.P.M.	1	17	17	12	12	5	7	34	

TABELA 11: NIVEIS PLASMATICOS DE INSULINA ($\mu\text{V/ml}$) DE INDIVIDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) E PACIENTES COM DEFICIENCIA DE GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE ANTES (tempo 0) E DURANTE 1 HORA APOS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5g DE GLICOSE/kg PESO CORPORAL.

PACIENTE	TEMPO (minuto)							
	0	1	3	5	10	30	60	1+3
G.V.C.	14	89	65	60	48	21	12	155
J.P.S.	10	81	58	73	57	21	12	139
J.S.	10	100	100	82	49	39	15	200
L.P.F.	11	20	11	16	13	22	15	31
P.G.N.	15	132	83	65	64	58	20	215
R.P.	13	79	109	110	72	38	13	188
W.M.	25	110	90	62	41	49	39	200
J.B.	10	64	56	51	41	39	33	120
A.A.	14	42	37	25	18	22	27	79
J.A.S.	21	66	41	50	54	83	94	107
J.R.S.	14	97	70	66	57	34	14	167
L.C.S.	13	46	52	42	28	21	11	98
MÉDIA	14	77	64	58	45	37	25	142
E.P.M.	1	9	8	7	5	5	7	16
GRUPO CONTROLE								
MÉDIA	16	160	140	114	95	52	37	301
E.P.M.	1	17	17	12	12	5	7	34

FIGURA 6 : Níveis de insulina plasmática (uV/ml) de indivíduos normais e pacientes com deficiência de Glicose - 6 - Fosfato Desidrogenase antes (tempo 0) e durante 1 hora após infusão intravenosa de 0,5g de glicose/kg peso corporal. As barras verticais representam o Erro Padrão da Média.

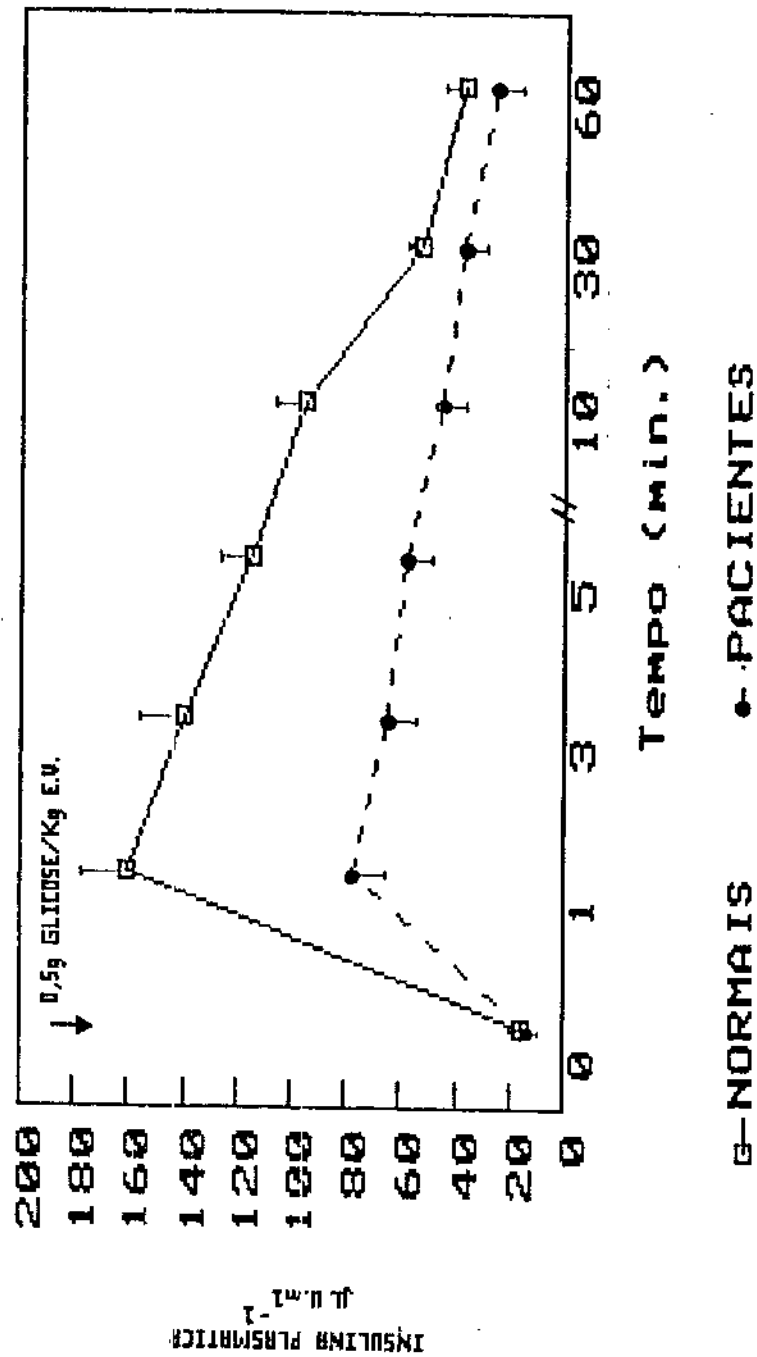


TABELA 12: AREAS SOB AS CURVAS DE INSULINA PLASMÁTICA ($\mu\text{V}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) DE INDIVÍDUOS NORMAIS ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 1 HORA APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5g DE GLICOSE/Kg DE PESO CORPORAL.

PACIENTE	TEMPO (minuto)						TOTAL
	0 - 1	1 - 3	3 - 5	5 - 10	10 - 30	30 - 60	
A.B.Jr.	88,0	286,0	230,0	430,0	1.110,0	1.470,0	3.614,0
A.K.P.	72,0	233,0	180,0	382,5	1.170,0	945,0	2.982,5
I.V.	70,5	240,0	213,0	462,5	1.470,0	1.890,0	4.346,0
J.R.B.	106,5	386,0	348,0	645,0	1.850,0	2.445,0	5.780,5
M.A.N.A.	39,0	117,0	95,0	217,5	760,0	735,0	1.963,5
M.J.A.S.	46,5	137,0	115,0	300,0	1.150,0	1.485,0	3.233,5
R.G.A.	97,5	344,0	306,0	665,0	2.020,0	1.545,0	4.977,5
V.M.P.L.	113,0	418,0	336,0	482,5	1.040,0	900,0	3.289,5
W.F.S.	112,0	356,0	274,0	605,0	1.500,0	660,0	3.507,0
V.D.	132,0	470,0	392,0	900,0	2.640,0	1.500,0	6.034,0
M.R.C.	95,5	320,0	310,0	670,0	1.460,0	1.170,0	4.025,5
MÉDIA	88,0	301,0	254,0	524,0	1.470,0	1.340,0	3.980,0
E.P.M.	9,0	34,0	29,0	59,0	161,0	161,0	371,0

TABELA 13: AREAS SOB AS CURVAS DE INSULINA PLASMÁTICA ($\mu\text{V}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) EM INDIVÍDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6- FOSFATO DESIDROGENASE ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 1 HORA APOS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5g DE GLICOSE/Kg PESO CORPORAL.

PACIENTE	TEMPO (minuto)						TOTAL
	0 - 1	1 - 3	3 - 5	5 - 10	10 - 30	30 - 60	
G.V.C.	51,5	155,0	126,0	270,0	690,0	495,0	1.787,5
J.P.S.	45,5	139,0	131,0	325,0	780,0	495,0	1.915,5
J.S.	55,0	200,0	182,0	327,5	880,0	810,0	2.454,5
L.P.F.	15,5	31,0	27,0	72,5	350,0	555,0	1.051,0
P.G.N.	73,5	215,0	148,0	322,5	1.220,0	1.170,0	3.149,0
R.P.	46,0	188,0	219,0	455,0	1.100,0	765,0	2.773,0
W.M.	67,5	200,0	152,0	257,5	900,0	1.320,0	2.897,0
J.B.	37,0	120,0	107,0	230,0	800,0	1.080,0	2.374,0
A.A.	28,0	79,0	62,0	107,5	400,0	735,0	1.411,5
J.A.S.	43,5	107,0	91,0	260,0	1.370,0	2.655,0	4.526,5
J.R.S.	55,5	167,0	136,0	307,5	910,0	720,0	2.296,0
L.C.S.	29,5	98,0	94,0	175,0	490,0	480,0	1.366,5
MÉDIA	46,0	142,0	123,0	259,0	824,0	940,0	2.333,0
E.P.M.	5,0	16,0	15,0	30,0	90,0	173,0	271,0
GRUPO CONTROLE							
MÉDIA	88,0	301,0	254,0	524,0	1.470,0	1.340,0	3.980,0
E.P.M.	9,0	34,0	29,0	59,0	161,0	161,0	371,0

FIGURA 7 : Representação das áreas sob as curvas de insulina plasmática ($\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) em indivíduos normais e pacientes com deficiência de G - 6 - PD (hachurado) antes e nos vários segmentos durante 1 hora após a infusão intravenosa de $0,5\text{g}$ de glicose/kg peso corporal. A área total (0 - 60 min) está representada no final do gráfico. As barras verticais representam o Erro Padrão da Média.

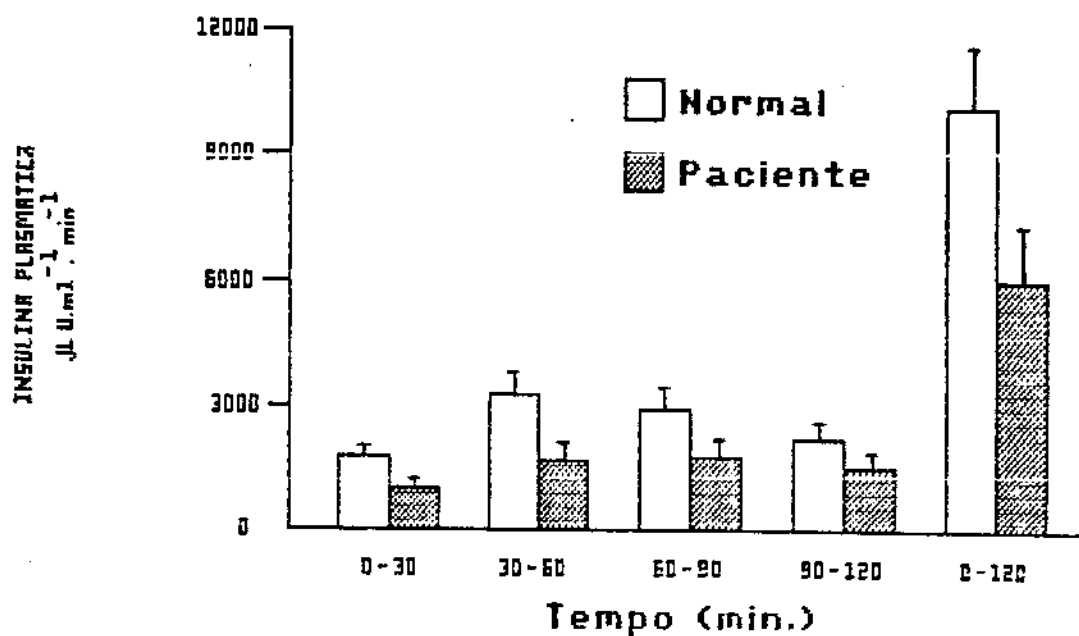


TABELA 14: INDICES DE AVALIAÇÃO DA FASE RAPIDA DE SECREÇÃO DE INSULINA EM INDIVÍDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) NO TESTE DE INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5g DE GLICOSE/Kg DE PESO CORPORAL.

PACIENTE	1 + 3 (uU.ml ⁻¹)	Area 0-10 min. *	Incremento da Area 0-10 min. *	Incremento da Area 3-5 min. *
A.B.Jr.	286	1.034	914	206
A.M.P.	233	867	757	158
I.V.	240	985	795	175
J.R.B.	386	1.405	1.255	302
M.A.N.A.	117	468	358	73
M.J.A.S.	137	598	468	89
R.G.A.	344	1.412	1.182	260
V.M.P.L.	418	1.349	1.189	304
W.F.S.	356	1.347	1.167	238
V.O.	470	1.894	1.754	364
M.R.C.	320	1.395	1.205	272
MÉDIA	301	1.167	1.004	222
E.P.M.	34	127	120	28

* : uU.ml⁻¹.min⁻¹

TABELA 15: INDICES DE AVALIAÇÃO DA FASE RÁPIDA DE SECREÇÃO DE INSULINA EM INDIVÍDUOS NORMAIS (GRUPO CONTROLE) E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE GLICOSE - 6 - FOSFATO DESIDROGENASE NO TESTE DE INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5g DE GLICOSE/Kg PESO CORPORAL.

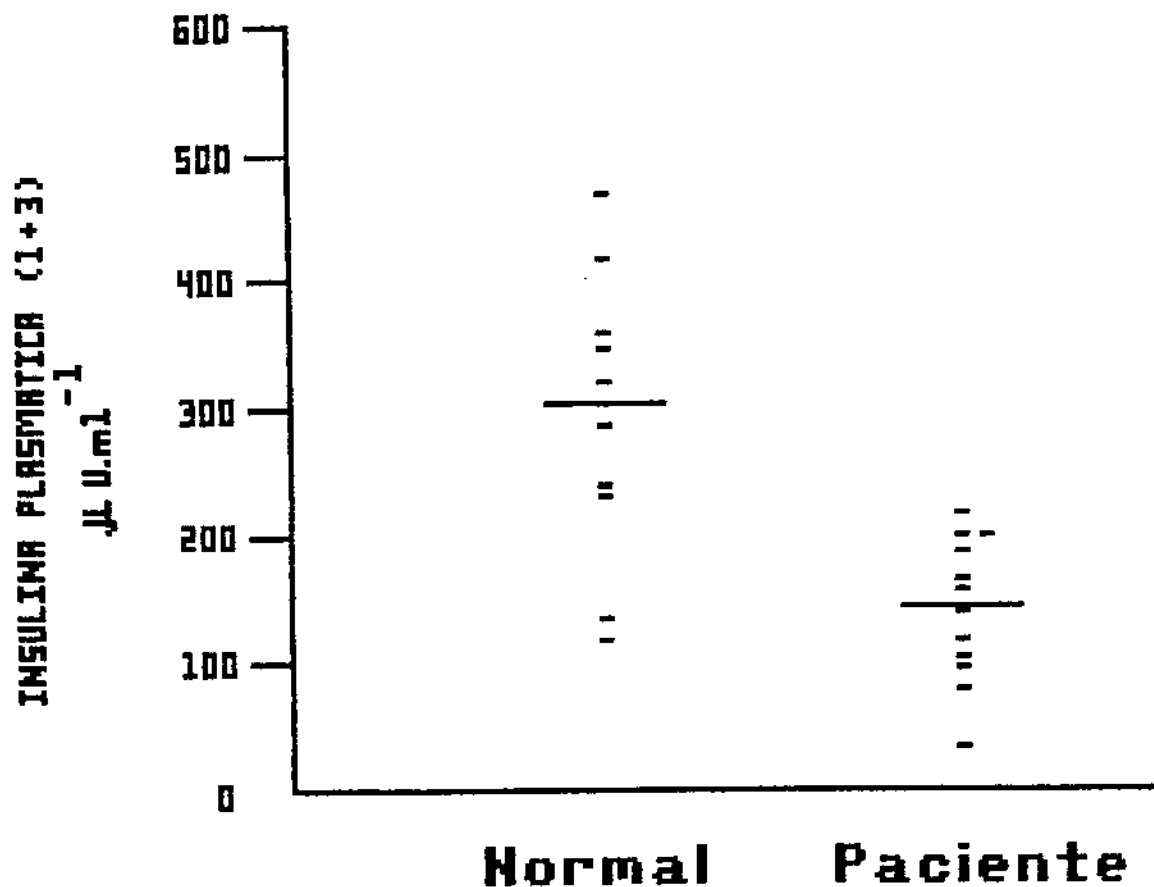
NOME	1 + 3	Area	Incremento	Incremento
	(uV.ml-1)	0-10 min. *	da Area 0-10 min. *	da Area 3-5 min. *
G.V.C.	155	602	462	98
J.P.S.	139	640	540	111
J.S.	200	764	664	162
L.P.F.	31	146	36	5
P.G.N.	215	759	609	118
R.P.	188	908	778	193
W.H.	200	677	427	102
J.B.	120	494	394	87
A.A.	79	276	136	34
J.A.S.	107	501	291	49
J.R.S.	167	666	526	108
L.C.S.	98	396	266	68
MÉDIA	142	569	427	95
E.P.M.	16	62	62	15

GRUPO CONTROLE

MÉDIA	301	1.167	1.004	222
E.P.M.	34	127	120	28

* : uV.ml-1.min-1

FIGURA 8 : Representação da somatória dos níveis de insulina plasmática ($\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$) nos 10 e 30 minutos (1+3) após a infusão intravenosa de 0,5 g de glicose/kg de peso corporal em indivíduos normais e pacientes com deficiência de B - 6 - PD. As linhas horizontais são a representação da Média.



DISCUSSÃO

O erro inato do metabolismo de carboidratos ligado ao cromossomo X deficiência de Glicose - 6 - Fosfato Desidrogenase (G-6-PD) é mais conhecido por causa da sua susceptibilidade à hemólise, seja induzida por drogas, infecções ou outras situações. Se essa deficiência enzimática ocorresse somente a nível eritrocitário, poucas alterações no metabolismo de carboidratos poderiam ser esperadas.

Estudos em vários grupos de indivíduos portadores de deficiência de G-6-PD têm demonstrado que essa deficiência enzimática ocorre, também, em outras células, tecidos e líquidos corporais, incluindo: leucócitos (Marks

e Gross - 1959 e Ramot e cols 1959); plaquetas (Ramot e cols 1959); fígado (Brunetti, Rosetti e Broccia 1960); pele (Gartler, Gandini e Ceppellini - 1962 e Nitwsky, Davidson, Soderman e Childs - 1965); cristalino (Zinkham - 1960); glândulas supra-renais (córteX) e rins (Chan, Todd e Wong - 1965); leite-durante a lactação (Sklaunu - Zurukzoglu, Mameletzis e Katriu - 1965) e saliva (Ramot, Sheba, Adam e Ashkenasi - 1960). Portanto, a extensão e a gravidade da deficiência G-6-PD poderiam estar associadas a alterações no metabolismo da glicose em outras células e tecidos de todo organismo.

A análise dos resultados obtidos focaliza inicialmente o processo secretório de insulina em pacientes com deficiência de G-6-PD, considerando que a síntese e secreção deste hormônio dependem de sinais gerados durante o metabolismo da glicose na célula B pancreática.

No presente estudo, ficou evidente que o grupo de indivíduos com deficiência de G-6-PD apresentou uma redução de secreção insulínica marcante nos primeiros minutos após infusão endovenosa de glicose.

Esses resultados enfatizam a importância do uso do teste endovenoso de tolerância à glicose na detecção da disfunção discreta ou inicial da célula B pancreática. E, nesse sentido, esse teste vem sendo utilizado há duas décadas.

Boden e cols (1968) demonstraram alteração na secreção de insulina em pacientes adultos pré-diabéticos, nos primeiros 10 minutos após infusão endovenosa de glicose, destacando, pela primeira vez, a utilidade desse teste como marcador pré-clínico.

Posteriormente, Porte Jr. e cols (1969) demonstraram que esses primeiros minutos após a infusão endovenosa de glicose representavam a fase rápida de secreção de insulina, deixando definitivamente estabelecidas as duas fases no processo secretório desse polipeptídeo.

Na última década, entretanto, juntamente com as investigações de marcadores imunológicos para detecção precoce de diabetes mellitus tipo I, procurou-se marcadores funcionais para um melhor conhecimento etiopatogênico dessa doença. E o teste endovenoso de tolerância à glicose, ressurgiu com grande importância clínica.

Assim, Srikanta e cols (1985) e Soldner e cols (1986), utilizando esse teste em parentes em primeiro grau de indivíduos com diabetes mellitus tipo I, evidenciaram que a diminuição na fase rápida de secreção de insulina é uma alteração funcional marcante nos indivíduos que desenvolverão essa doença, num momento em que a resposta insulínica a outros estímulos e a curva glicêmica ainda são normais.

Smith e cols (1988) e Bardet e cols - (1989), após avaliação das variações entre e intra-individuais na primeira fase de secreção de insulina em resposta à glicose endovenosa, concluíram que, apesar da resposta insulínica a esse teste ser variável, o estudo da primeira fase é de grande valor prognóstico e importante para estudos epidemiológicos. Nesse estudo, os autores propõem índices para avaliação da 1ª fase da secreção como: área total nos primeiros 10 minutos sob a curva insulínica; "incremento" da área nos primeiros 10 minutos; média do incremento da área de 3 a 5 minutos e a somatória dos valores insulínicos obtidos aos 10 e 30 minutos. A utilização de qualquer desses índices em nosso estudo demonstra que a fase rápida de secreção de insulina é significativamente diminuída em pacientes com deficiência de G-6-PD. Em concordância com

esses resultados, durante o teste oral de tolerância à glicose observamos diminuição significativa dos níveis séricos de insulina desses pacientes somente aos 30 minutos.

É provável que Eppes e cols (1969), por não terem pormenorizado seu estudo nos minutos iniciais do teste endovenoso, concluíram que os pacientes com deficiência de G-6-PD não apresentavam alterações na resposta insulínica.

É importante ressaltar que, em todos esses estudos de secreção bifásica de insulina em resposta à glicose endovenosa, a primeira fase da secreção ocorre em momentos precoces após a infusão desse monossacarídeo, com início em 50-100 segundos, prolongando-se por mais ou menos 6 minutos. E conclui-se que, para o estudo dessa fase, durante o teste endovenoso, as coletas de amostras de sangue para a determinação do nível sérico de insulina devem ocorrer em intervalos regulares nos primeiros 10 minutos após a infusão de glicose.

As hipóteses para explicar a secreção de insulina reduzida nos indivíduos com deficiência de G-6-PD nascem das observações da seqüência de eventos metabólicos e iônicos nas células pancreáticas mediados pela glicose

(Sener e Malaisse - 1978; Prentki e Matschinsky - 1987 e Petit e cols - 1987).

Nos pacientes com deficiência de G-6-PD a provável diminuição de produção de NAD(P)H poderia explicar a resposta secretória reduzida após a infusão de glicose endovenosa.

Estudos nas últimas duas décadas sugerem, entre outros que o efeito do metabolismo da glicose na diminuição da permeabilidade ao K^+ poderia ser mediado por alterações no estado "redox" de NAD(P)H/NAD(P) (Hedeskov 1980 e Ashcroft 1980). Esses estudos demonstraram que, ao se diminuir o nível de NAD(P)H nas células, pelo uso de bloqueadores (menadiona ou azul de metileno, por exemplo), há aumento da permeabilidade ao K^+ mesmo em presença de glicose. Em contrapartida, o aumento de NAD(P)H conduz a alterações nas concentrações iônicas intracelulares com consequente influxo de Ca^{+2} e secreção de insulina. - (Boschero et al 1977, Howell 1984; Kakei et al 1986; Henquin - 1986; Dunne e Petersen - 1986, Prentki e Matschinsky - 1987; Draznin 1988 e Howell e Bird - 1989).

Em estudos com ilhotas pancreáticas isoladas - Paten e cols (1973), usando variações na concentração de glicose, monitorizaram por meio de fluorescência, a presença de nucleotídeos piridínicos reduzidos. E demonstraram que a elevação na concentração da D-glicose do meio de 0 - 5 mM para 20 mM levou a um aumento na fluorescência (NAD(P)H) iniciada 10-20 segundos após a mudança no meio.

Esse efeito de aumentar a fluorescência poderia ser devido a uma maior produção de NAD(P)H pela metabolização da glicose no ciclo das pentoses-fosfato.

Howell e cols (1989) e Verspohl e cols (1988), sugerem que a relação NAD(P)H/NAD(P) regularia a permeabilidade iônica da célula B através do sistema glutatona, onde a relação glutatona reduzida (GSH) / glutatona (GSSG) modificaria o estado reduzido dos grupos sulfidrílicos de proteínas da membrana celular. Estas, por sua vez, poderiam determinar a permeabilidade dessa membrana ao K⁺, iniciando a fase rápida da secreção de insulina.

Todavia Verphol e cols (1988), estudando cultura de ilhotas pancreáticas de ratos demonstraram que a secreção de insulina induzida por glicose estava diminuída com o decorrer do tempo de cultura. Observaram também que, apesar do efluxo de potássio (86Rb^+) não ter sido afetado durante o período de cultura, o conteúdo de NAD(P)H e GSH, assim como a captação de cálcio estavam diminuídos sugerindo uma relação direta entre o conteúdo de NAD(P)H e a captação de cálcio, mas não uma relação entre o efluxo de potássio e o conteúdo de NAD(P)H.

Como podemos observar, na deficiência de G-6-PD, a produção de NAD(P)H está reduzida, podendo, em consequência, levar a alterações na primeira fase da secreção insulínica.

Estudos recentes têm demonstrado que a glicose induz profundas mudanças no metabolismo de palmitato na ilhota, concomitantemente à estimulação da liberação de insulina. Vara e Rodriguez (1986), utilizando métodos isotópicos (glicose - U - 14C), mostraram que a síntese de novo de ácidos graxos é um processo presente na ilhota após adição de glicose, e que a incorporação desse ácido graxo sintetizado a fosfolípidos mostrou uma relação positiva e significativa com a secreção de insulina. Conclui-se, desse modo, que a síntese de novo de ácidos graxos é uma via

metabólica que pode prover as células da ilhota de intermediários lipídicos (diacilglicerol e/ou fosfolipídes específicos), que têm sido considerados como possíveis mediadores do sistema mensageiro de cálcio. É importante destacar que, no processo de síntese de ácidos graxos, a partir de glicose, o NAD(P)H é um cofator essencial que atua como doador de hidrogênio. E isso poderia explicar a menor secreção de insulina em pacientes com alteração enzimática na via das pentoses (que gera NAD(P)H) - (Laychock - 1983, Montague et al 1985 e Metz - 1988). Entretanto, Wolf e cols (1990), estudando ilhotas humanas e também utilizando métodos isotópicos, demonstraram que a síntese de novo de diacilglicerol, a partir de glicose, não participa do acoplamento estímulo-resposta no mecanismo secretor de insulina.

Embora nas hipóteses aventadas a via inicial comum é uma diminuição da produção de NAD(P)H pelo "shunt" das pentoses, existem duas outras fontes citoplasmáticas desse nucleotídeo reduzido que são: a reação da isocitrato desidrogenase e a enzima málica que cataliza a descarboxilação oxidativa do malato a piruvato (Harper 1982).

A análise dos nossos resultados, à luz desses conhecimentos, pode indiretamente sugerir que, nos pacientes com deficiência de G-6-PD, a diminuição da produção de NAD(P)H pela via das pentoses possivelmente explica a alteração na primeira fase de secreção insulínica. Mas, posteriormente, as outras fontes citoplasmáticas atuam e compensam a produção de NAD(P)H.

As conseqüências clínicas da diminuição da fase rápida de secreção de insulina são controversas. Srikanta e cols (1985) demonstraram redução progressiva dessa fase de secreção insulínica antes do início do diabetes mellitus tipo I e ainda antes de alterações no teste oral de tolerância à glicose. No entanto, Vialletes e cols (1988), estudando a evolução funcional do diabetes mellitus tipo I, sugerem que a diminuição drástica da primeira fase, ainda que mantida em estudos prospectivos, não indica, necessariamente, evolução para diabetes.

De maneira semelhante, Brunzell e cols (1976) demonstraram que a diminuição da fase rápida de secreção de insulina é uma alteração presente também no diabetes mellitus tipo II. Recentemente, Eriksson e cols (1989), estudando pacientes com alto risco para desenvolvimento de

diabetes mellitus tipo II, sugerem que o defeito primário nesses pacientes é a resistência periférica à insulina, e que a diminuição da primeira fase de secreção de insulina é marcante somente quando os indivíduos já apresentam intolerância à carboidratos.

Os estudos que procuram associar a deficiência de G-6-PD com intolerância a carboidratos ou diabetes mellitus também são controversos.

Em 1964, Chanmugam e Frumin demonstraram, em estudo com 13 indivíduos portadores de deficiência de G-6-PD, que as respostas ao teste oral de tolerância à glicose e ao sensibilizado com cortisona variavam de hiperglicemia aos 120 minutos do teste a curvas francamente diabéticas.

Eppes e cols (1966) não observaram diferenças nos níveis de glicose sanguínea entre os grupos de pacientes com deficiência de G-6-PD e de indivíduos normais quando submetidos aos testes de tolerância à glicose oral padrão, e ao modificado com aumento da dose de glicose. Mas, quando esses mesmos indivíduos foram submetidos ao teste de tolerância à glicose modificado por cortisona, os pacientes portadores de deficiência de G-6-PD

apresentaram, na 1ª e 2ª horas do teste, níveis de glicose sangüínea significativamente mais altos.

Em 1969, Eppes e cols observaram, nos pacientes portadores de deficiência de G-6-PD, quando comparados a indivíduos normais, níveis de glicemias significativamente maiores, aos 20, 30, 40, 50 e 60 minutos do teste endovenoso de tolerância à glicose modificado por cortisona.

Nitzan e Josefsberg (1966) relatam, entretanto, níveis glicêmicos normais em crianças de origem judaica após a administração endovenosa de glicose, apesar da deficiência de G-6-PD ser mais grave em indivíduos desse grupo étnico do que nos negróides deficientes.

Em nosso estudo, um dos pacientes com deficiência de G-6-PD (L.P.F.) apresentou intolerância a carboidratos pelos critérios do National Diabetes Data Group (NDDG - 1979). E, se usarmos os critérios da Organização Mundial de Saúde, outros dois pacientes também poderiam ser classificados como intolerantes a carboidratos (W.M. e A.A.).

Em estudos epidemiológicos, Kessler (1970) demonstrou uma associação positiva entre deficiência de G-6-PD e diabetes mellitus.

Saha (1979), ao estudar a incidência de deficiência G-6-PD em indivíduos diabéticos, constatou existir também, nos chineses e indianos, associação positiva entre essas duas entidades clínicas. O mesmo não acontece com os malasianos.

Assim, em virtude dessas controvérsias, para se estabelecer com maior precisão, a relação entre intolerância a carboidratos e/ou diabetes mellitus com deficiência de G - 6 - PD, outros estudos serão necessários, abrangendo um número maior de indivíduos deficientes de G-6-PD e que também levem em consideração a raça, a faixa etária, e a gravidade da deficiência enzimática.

Em conclusão, o presente estudo demonstra alteração na fase rápida de secreção de insulina em pacientes com deficiência de G-6-PD, sugerindo que a integridade funcional da via das pentoses, é importante no processo de secreção de insulina em humanos.

RESUMO

A deficiência de Glicose - 6 - Fosfato Desidrogenase (G - 6 - PD) é um erro inato do metabolismo de carboidratos em que a atividade e/ou estabilidade da G - 6 - PD (enzima que cataliza a reação inicial da via das pentoses fosfato) está reduzida.

Uma variedade de alterações é esperada, pois a referida enzima está presente em diferentes células e tecidos, incluindo o pâncreas.

Objetivando investigar o papel da via das pentoses na secreção de insulina, foram estudados 12 indivíduos com deficiência de G - 6 - PD e 11 indivíduos

normais (grupo controle) que, após jejum de 12 - 14 horas, foram submetidos aos testes oral e venoso de tolerância à glicose.

A coleta de amostras de sangue para a determinação dos níveis de glicose e insulina plasmáticas se realizou no tempo zero (jejum) e 30, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão de 75g de glicose via oral para o teste oral. E aos 1, 3, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos após a infusão endovenosa de 0,5g de glicose/Kg peso para o teste endovenoso de tolerância à glicose.

Os resultados demonstram que os pacientes com deficiência de G - 6 - PD apresentam valores de glicose plasmática mais elevados que o grupo controle nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos do teste oral de tolerância à glicose, não sendo essa diferença estatisticamente significativa. Além disso, um dos pacientes com deficiência de G - 6 - PD apresentou resposta compatível com intolerância à carboidratos pelos critérios do N.D.D.G.

As concentrações plasmáticas de glicose durante o teste endovenoso de tolerância à glicose foram semelhantes nos dois grupos. A determinação da taxa de desaparecimento de glicose (U)' também não mostrou

diferenças significativas entre pacientes e controles e somente o paciente citado anteriormente por apresentar intolerância a carboidratos apresentou U menor que 1,0.

Os pacientes com deficiência de G - 6 - PD apresentaram níveis séricos de insulina significativamente menores que os do grupo controle aos 30 minutos do teste oral de tolerância à glicose ($N = 100 \pm 17 \mu\text{V/ml}$ - G - 6 - PD = $51 \pm 13 \mu\text{V/ml}$ - $p < 0,05$)

Ainda no teste oral de tolerância à glicose, a análise das áreas sob a curva de insulina demonstrou valores significativamente menores nos indivíduos com deficiência de G - 6 - PD nos segmentos 0 - 30 minutos ($N = 1.758 \pm 260 \mu\text{V.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ - G - 6 - PD = $974 \pm 203 \mu\text{V.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ - $p < 0,05$) 30 - 60 minutos ($N = 3.210 \pm 515 \mu\text{V.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ - G - 6 - PD = $1.711 \pm 398 \mu\text{V.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ - $p < 0,05$) e também na área total ($N = 10.068 \pm 1.426 \mu\text{V.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ - G - 6 - PD = $5.995 \pm 1.289 \mu\text{V.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ - $p < 0,05$).

Os níveis séricos de insulina durante o teste endovenoso de tolerância à glicose foram menores nos indivíduos portadores de deficiência de G - 6 - PD, sendo essa diferença estatisticamente significante nos 10

primeiros minutos do teste : 1º minuto (N = 160 ± 17 $\mu\text{V/ml}$. G - 6 - PD = 77 ± 9 $\mu\text{V/ml}$ - $p < (0,01)$; 3º minuto (N = 140 ± 17 $\mu\text{V/ml}$. G - 6 - PD = 64 ± 8 $\mu\text{V/ml}$ - $p < (0,01)$; 5º minuto (N = 114 ± 12 $\mu\text{V/ml}$. G - 6 - PD = 58 ± 7 $\mu\text{V/ml}$ - $p < (0,01)$ e 10º minuto (N = 95 ± 12 $\mu\text{V/ml}$. G - 6 - PD = 45 ± 5 $\mu\text{V/ml}$ - $p < (0,01)$).

A análise de todos os índices de avaliação da fase rápida de secreção de insulina também demonstrou valores significativamente menores no grupo de indivíduos com deficiência de G - 6 - PD.

As determinações das áreas sob as curvas insulinêmicas nos 60 minutos do estudo demonstraram valores significativamente menores no grupo de pacientes com deficiência de G - 6 - PD.

Os resultados apresentados por esse estudo demonstram a relação entre deficiência de G - 6 - PD e alterações na fase rápida de secreção de insulina, salientando a importância da integridade funcional da via das pentoses no processo secretório de insulina.

SUMMARY

Glucose - 6 - Phosphate Dehydrogenase Deficiency (G - 6 - PD) is an inborn error of carbohydrate metabolism in which the activity and/or stability of G - 6 - PD (enzyme that catalyses the initial reaction of the pentose phosphate pathway) is decreased.

Recognition that deficiency of G - 6 - PD also occurs in other cells, tissues and biologic fluids of affected persons raises the question of whether, and under what circumstances impairment of glucose induce insulin secretion might occur in such persons.

It was the aim of the present study to investigate insulin responses during intravenous glucose tolerance test and oral glucose tolerance test in patients with G - 6 - PD deficiency. The results might help to define

the role of G - 6 - PD and pentose phosphate pathway in glucose induced insulin secretion in humans.

The study included 12 patients with G - 6 - PD deficiency and 11 males controls. After an overnight fast of at least 12 - 14 h were underwent a standard oral glucose tolerance test and three to seven days after an intravenous glucose tolerance test. The blood samples were collected at 0 (fasting) and 30, 60, 90 and 120 minutes after glucose ingestion (75g) and 0 (fasting) 1, 3, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50 and 60 minutes after the end of the rapid glucose infusion (0,5g glucose/Kg body weight).

Samples of venous blood were used for glucose determination and insulin assay.

In the oral glucose tolerance test the plasma glucose were slightly higher in patients with G - 6 - PD deficiency, but no significant differences were demonstrated between the mean plasma glucose levels of the G - 6 - PD deficient patients and those of the control groups at any time of the oral glucose tolerance test as well as in the intravenous glucose tolerance test.

No significant differences were observed between patients and normal controls for the glucose disappearance rate and only one patient showed carbohydrate intolerance and Kg under 1,0.

The serum insulin levels from G - 6 - PD deficiency patients were significantly lower when compared to insulin levels in the normal men at 1 minute ($N = 160 \pm 17 \mu\text{V/ml}$. G - 6 - PD = $77 \pm 9 \mu\text{V/ml}$ - $p < (0,01)$); 3 minutes ($N = 140 \pm 17 \mu\text{V/ml}$. G - 6 - PD = $64 \pm 8 \mu\text{V/ml}$ - $p < (0,01)$); 5 minutes ($N = 114 \pm 12 \mu\text{V/ml}$. G - 6 - PD = $58 \pm 7 \mu\text{V/ml}$ - $p < (0,01)$) and 10 minutes ($N = 95 \pm 12 \mu\text{V/ml}$. G - 6 - PD = $45 \pm 5 \mu\text{V/ml}$ - $p < (0,01)$) in the intravenous glucose tolerance test and at 30 minutes ($N = 107 \pm 17 \mu\text{V/ml}$. G - 6 - PD = $51 \pm 13 \mu\text{V/ml}$ - $p < (0,05)$) in the oral glucose tolerance test. Also the area under the curve of insulin levels were significantly lower in patients than in controls in intravenous glucose tolerance test at first 10 minutes and total area and in oral glucose tolerance test at the intervals 0 - 30 minutes , 30 - 60 minutes and total area.

All index of the first phase insulin release were significantly lower in the G - 6 - PD deficient patients than for the controls.

The present study showed low first phase insulin release in patients with G - 6 - PD deficiency, emphasizing the metabolic importance of the pentose phosphate pathway in the process of glucose induced insulin release.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMON, H.P.T. e VERSPOHL, E. Pyridine nucleotides in pancreatic islets during inhibition of insulin release by exogenous insulin. *Endocrinology* 99 : 1.469, 1.976.

ASHCROFT, S.J.H. Glucoreceptor mechanisms and the control of insulin release and biosynthesis. *Diabetologia* 18 : 5 - 15, 1.980

ASHCROFT, S.J.H. ; WEERASINGHE, L.C.C.; BASSETT, J.M. e RANDLE, P.J. The pentose cycle and insulin release in mouse pancreatic islets. *Biochem J.* 126 : 525, 1.972.

AZEVEDO, E.S. e AZEVEDO, T.F.S. G - 6 - PD deficiency and neonatal jaundice in Bahia, Brazil. *Ciência e Cultura* 26 : 1044, 1.974.

BARDET, S.; PASQUAL, C.; MAUGENDRE, D.; REMY, J-P.; CHARBONNEL, B. e SAI, P. Inter and intra individual variability of acute insulin response during intravenous glucose tolerance test. *Diabete e Metabolisme* 15 : 224, 1.989.

BEIGUELMAN, B. A deficiência de desidrogenase do ó - fosfato de glicose. In : *Farmacogenética e sistemas sanguíneos eritrocitários*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan p. 13, 1.983.

BENNETT, P.H. The diagnosis of diabetes : new international classification and diagnost criteria. *Ann. Rev. Med.* 34 : 295, 1.983.

BEUTLER, E. : Erythrocyte enzyme assays. em Williams, W. J.; Beuthler, E.; Erslev, A.J.; Lichtman, M.A.: *Hematology*, pp. 1.624 - 1.625, 3rd. ed. Mc Graw - Hill Book Comp. U.S.A., 1.983.

BODEN, G.; SOELDNER, J.S.; GLEASON, R.E. e MARBLE, A. Elevated serum human growth hormone and decreased serum insulin in prediabetic males after intravenous tolbutamide and glucose. *J. Clin. Invest.*, 47 : 729, 1.968.

BOSCHERO, A.C.; KAWAZU, S.; DUCAN, G. e MALAISSE, W.J. Effect of glucose on K⁺ handling by pancreatic islets. *FEBS LETTER* 83 : 151, 1.977.

BRUNETTI, P.; ROSETTI, R. e BROCCIA, G. Nuove acquisizioni in tema di bio - enzimologia del favismo ittero - emoglobinurico : *Nata III*; l'attivita glucosio - 6 - fosfato - deidrogenasica del parenchima epatico. *Rassegna di fisopat. clin. e terap.* 32 : 338, 1.960.

BRUNZELL, J.D.; ROBERTSON, R.P.; LERNER, R.L.; HAZZARD, W.R.; ENSINCK, J.W.; BIERMAN, E.L. e PORTE Jr., D. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance test. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42 : 222, 1.976.

CAHILL, G.F. : Physiology of insulin in man. *Diabetes*, 20 : 785, 1.971.

CHAN, T.K.; TODD, D. e WONG, C.C. Tissue enzyme levels in erythrocyte glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficiency. *J. Lab. e Clin. Med.* 66 : 937, 1.965.

CHANMUGAM, D. e FRUMIN, A.M. : Abnormal oral glucose tolerance response in erythrocyte glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficiency. *New Eng. J. Med.* 271 : 1.202, 1.964.

DAVIS, B. e LAZARUS, N.R. An "in vitro" system for studying insulin release : effects of glucose and glucose - 6 - phosphate. *J. Physiol.*, 271 : 273, 1.977.

DELATRE, E. : Efeitos de antibióticos aminoglicosídicos da família da gentamicina sobre a secreção de insulina. Tese de Mestrado - Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - 1.981.

DRAZNIN, B. Intracellular calcium, insulin secretion, and action. *Am. J. Med.* 85 : 44, 1.988.

DUNNE, M.J. e PETERSEN, O.H. Intracellular ADP activates K⁺ channels that are inhibited by ATP in an insulin - secreting cell line. *FEBS LETTERS* 208 : 59, 1.986.

EPPE, R.B.; BREWER, G.J.; DEGOWIN, R.L.; MCNAMARA, J.V.; FLANAGAN, L.; SCHRIER, S.L.; TARLOV, A.R.; POWELL, R.D. e CARSON, P.E. Oral glucose tolerance in negro men deficient in glucose - 6 - phosphate dehydrogenase. *New Eng. J. Med.* 275 : 855, 1.966.

EPPEES, R.B.; LAWRENCE, A.M.; MCNAMARA, J.V.; POWELL, R.D. e CARSON, P.E. Intravenous glucose tolerance in negro men deficient in glucose - 6 - phosphate dehydrogenase. *New Eng. J. Med.* 281 : 60, 1.969.

ERIKSSON, J.; FRANSSILA - KALLUNKI, A.; EKSTRAND, A., SALORANTA, C.; WIDEN, E.; SCHALIN, C. e GROOP, L. Early metabolic defects in persons at increased risk for non - insulin - dependent diabetes mellitus. *New Eng. J. Med.*, 321 : 337, 1.989.

FIELD, J.B.; JOHNSON, P.; HERRING, B. e WEINBERG, A.N. Evidence for hexose monophosphate pathway for glucose metabolism in human pancreatic B - cells. *Nature (London)* 185 : 468, 1.960.

GARTLER, S.M.; GANDINI, E. e CEPPELLINI, R. Glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficient mutant in human cell culture. *Nature (London)* 193 : 602, 1.962.

GRODSKY, G.M.; FANSKA, R.E. e SCHMID, F.G. Evaluation of the role of exogenous insulin on phasic insulin secretion *Diabetes* 22 : 256, 1.973.

HARPER, H.A.; RODWELL, V.W. e MAYES, P.A. O ciclo do ácido cítrico e o catabolismo da acetil - CoA. em *Manual de Química Fisiológica*. São Paulo, Atheneu Editora. 5ª edição p. 299 - 307, 1.982.

HEDESKOV, C.J. : Mechanism of glucose - induced insulin secretion. *Physiol. Rev.*, 60 : 442, 1.980.

HELLERSTRÖM, C. : A method for the microdissection of intact pancreatic islets of mammals. *Acta Endocr. Copenhagen*, 45 : 122, 1.964.

HELLMAN, B.; SEHLIN, J. e TÄLJEDAL, I.-B. Evidence for mediated transport of glucose in mammalian pancreatic b - cells. *Biochim. Biophys. Acta* , 241 : 147, 1.971.

HENQUIN, J. - C. Metabolic Control of the potassium permeability in pancreatic islet cells. *Biochim. J.* 186 : 541, 1.986.

HOWELL, S.L. The mechanism of insulin secretion. *Diabetologia* 26 : 319, 1.984.

HOWELL, S.L. e BIRD, G. St. J. Biosynthesis and secretion of insulin. *Brit. Med. Bull.* 45 : 19, 1.989.

HOWELL, S.L. e TYHURST, M. The pancreatic B cell cytoskeleton and insulin secretion. *Diabetes Metabolism Reviews* 2 : 107, 1.986.

IDAHL, L. - A.; LERNMARK, A.; SEHLIN, J. e TÅLJEDAL, I - B. The dynamics of insulin release from mouse pancreatic islet cells in suspension. *Pflüg. Arch* , 366 : 185, 1.976.

KAKEI, M.; KELLY, R.P.; ASHCROFT, S.J.H. e ASHCROFT, F.M. The ATP - sensitivity of K⁺ channels in rat pancreatic B - cells is modulated by ADP. *FEBS LETTERS* 208 : 63, 1.986.

KESSLER, I.I. # A genetic relationship between Diabetes and Cancer. *Lancet*, 31 : 218, 1.970.

KIBLER, R.F.; TAYLOR, W.J. e MYERS, J.D. The effect of glucagon on net splanchnic balances of glucose, amino acid, nitrogen, urea, ketones, and oxygen in man. *J. Clin. Invest.* 43 : 904, 1.964.

KIKUCHI, M.; RABINOVITCH, A.; BLACKARD, W.G. e RENOLD, A.E. # Perifusion of pancreas fragments. A system for the study of dynamic aspects of insulin secretion. *Diabetes*, 23 : 550, 1.974.

KOSTIANOVSKY, M. e LACY, P.E. A method for the isolation of intact islets of Langerhans from the mammalian pancreas. *Fed. Proc.*, 25 : 377, 1.966.

KUZUYA, T.; KAJINUMA, H. e IDE, T. # Effect of intrapancreatic injection of potassium and calcium on insulin and glucagon secretion in dogs. *Diabetes*, 23 : 55, 1.974.

LACY, P.E. e KOSTIANOVSKY, M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes*, 16 : 35, 1.967.

LAMBERT, A.E.; HENQUIN, J.C. e MALVAUX, P. : Cationic environment and dynamics of insulin secretion. I. Effect of low concentrations of sodium. *Endocrinology*, 95 : 1.069, 1.974.

LAMBERT, A.E.; JUNOD, A.; STAUFFACHER, W.; JEANRENAUD, B. e RENOLD, A.E. Organ culture of fetal rat pancreas. I. Insulin release induced by caffeine and by sugars and some derivatives. *Biochim Biophys. Acta (Amst)*, 184 : 529, 1.969.

LAYCHOCK, S.G. Fatty acid incorporation into phospholipids of isolated pancreatic islets of the rat. Relationship to insulin release. *Diabetes* 32 : 6, 1.983.

LOTT, J.A. e TURNER, K. Evaluation of trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. *Clin. Chem.* 21/12 : 1.754, 1.975.

MALAISSSE, W.J. Insulin release : the fuel concept. *Diabete e Metabolisme (Paris)* 9 : 313, 1.983.

MALAISSSE, W.J.; MALAISSSE - LAGAE, F. e KING, S. Quantitative and qualitative aspects of islet function in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* , 71 : 56, 1.968.

MALAISSSE, W.J.; MALAISSSE - LAGAE, F. e WRIGHT, P.H. A new method for the measurement "in vitro" of pancreatic insulin secretion. *Endocrinology*, 80 : 99, 1.967.

MALAISSSE, W.J. e SENER, A. Glucokinase is not the pancreatic B - cell glucoreceptor. *Diabetologia* 28 : 520, 1.985.

MALAISSSE, W.J.; SENER, A.; HERCHUELZ, A. e HUTTON, J.C. Insulin release : the fuel hypothesis. *Metabolism* 28 : 373, 1.979.

MALAISSSE, W.J.; SENER, A.; KOSER, M. e HERCHUELZ, A. Stimulus - secretion coupling of glucose - induced insulin release. Metabolism of A and B - D - glucose in isolated islets. *J. Biol. Chem.* 251 : 5.936, 1.976.

MALAISSSE, W.J.; VAN OBBERGHEN, E.; DEVIS, G.; SOMERS, G. e RAVAZZOLA, M. Dynamics of insulin release and microtubular - microfilamentous system. V.A model for the phasic release of insulin. *Europ. J. Clin. Invest.*, 4 : 313, 1.974.

MARBLE, A. e Dan FERGUSON, B. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and nondiabetic meliturias. *Joslin's Diabetes Mellitus* . U.S.A. 12 rd : 332, 1.985.

MARKS, P.A. e GROSS, R.T. Erythrocyte glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficiency : evidence of differences between Negroes and Caucasians with respect to this genetically determined trait. *J. Clin. Invest.* 38 : 2.253, 1.959.

MEISSNER, H.P. : Electrical characteristics of the beta - cells in pancreatic islets. *J. Physiol. (Paris)* 72 : 757, 1.976.

MEISSNER, H.P. e ATWATER, I.J. The kinetics of eletrical activity of beta cells in response to a "square wave" stimulation with glucose or glibenclamide. *Horm. Metabol. Res.* , 8 : 11, 1.976.

METZ, S.A. Membrane phospholipid turnover as an intermediary step in insulin secretion. Putative roles of phospholipases in cell signaling. *Am. J. Med.* 65 : 9, 1.988.

MONTAGUE, W.; MORGAN, N.G.; RUMFORD, G.M. e PRINCE, C.A. Effect of glucose on polyphosphoinositide metabolism in isolated rat islets of Langerhans. *Biochem. J.* 227 : 483, 1.895.

NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28 : 1.039, 1.979.

NITOWSKY, H.M. ; DAVIDSON, R.G.; SODERMAN, D.D. e CHILDS, B. Glucose - 6 - phosphate dehydrogenase activity of skin fibroblast cultures from enzyme - deficient subjects. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 117 : 363, 1.965.

NITZAN, M. e JOSEFSBERG, Z. Glucose tolerance in G - 6 - PD deficient chindren : intravenous glucose tolerance response in children with glucose - 6 - phosphate dehydrogenase G - 6 - PD deficiency. *Am. J. Dis. Child.* 111 : 406, 1.966.

PANTEN, U.; CHRISTIANS, J.; KRIEGSTEIN, E.v.; POSER, W. e HASSELBLATT, A. Effect of carbohydrates upon fluorescence of reduced pyridine nucleotides from perifused isolated pancreatic islets. *Diabetologia* 9 : 477, 1.973.

PETIT, P.; MANTEGHETTI, M.; PUECH, R. e LOUBATIERES - MARIANI, M.M. ATP and phosphate - modified adenine nucleotide analogues. Effects on insulin and calcium uptake. *Biochem. Pharmacol.* 36 : 377, 1.987.

PORTE Jr. e PUPO, A.A. : Insulin responses to glucose evidence for a two - pool system in man. *J. Clin. Invest.* 48 : 2.309, 1.969.

PRENTKI, M. e MATSCHINSKY, F.M. Ca²⁺, cAMP, and phospholipid - derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion. *Physiol. Rev.* 67 : 1.185, 1.987.

RAMALHO, A.S. e BEIGUELMAN, B : Deficiência de G - 6 - PD em doadores de sangue brasileiros. *Folha Médica* 73 : 281, 1.976.

RAMOT, B.; FISHER, S.; SZEINBERG, A.; ADAM, A.; SHEBA, C. e GAFNI, D. : Study of subjects with erythrocyte glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficiency II. Investigation of leukocyte enzymes. *J. Clin. Invest.* 38 : 2.234, 1.959.

RAMOT, B.; SHEBA, C.; ADAM, A. e ASHKENASI, I. Erythrocyte glucose - 6- phosphate dehydrogenase - deficient subjects : enzyme - level in saliva. *Nature (London)* 185 : 931, 1.960.

RAMOT, B.; SZEINBERG, A.; ADAM, A., SHEBA, C. e GAFNI, D. Study of subjects with erythrocyte glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficiency : investigation of platelet enzymes. *J. Clin. Invest.* 38 : 1.659, 1.959.

SAAD, S.T.O. Deficiência de glicose - 6- fosfato desidrogenase (G- 6 - PD) em doenças falciformes. Tese de Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas - 1.987.

SAHA, N. Association of glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficiency with diabetes mellitus in ethnic groups of Singapore. *J. Medical Genetics*, 16 : 431, 1.979.

SCHAUDER, P.; McINTOSH, C.; ARENDS, J.; ARNOLD, R.; FRERICHS, H. e CREUTZFELDT, W. Somatostatin and insulin release from isolated rat pancreatic islets in response to D - glucose, L - leucine, alpha - ketoisocaproic acid or D - glyceraldehyde : evidence for a regulatory role of CAMPC. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 75 : 630, 1.977.

SENER, A. e MALAISSE, W.J. The metabolism of glucose in pancreatic islets. *Diabetes e Metabolisme (Paris)* 4 : 127, 1.978.

SKLAUNU - ZURUKZOGLU , S. MAMELETZIS, C. e KATRIU, D. Observations on glucose - 6 - phosphate dehydrogenase of breast milk. *Helvet. paediat. Acta.* 20 : 193, 1.965.

SMITH, C.P.; TARN, A.C.; THOMAS, J.M.; OVERKAMP, D.; CORAKCI, A.; SAVAGE, M.O. e GALE, E.A.M. Between and within subject variation of the first phase insulin response to intravenous glucose. *Diabetologia* 31 : 123, 1.988.

SOELDNER, J.S.; GLEASON, R.E.; WILLIAMS, R.F.; GARCIA, M.J.; BEARDWOOD, D.M. e MARBLE, A. Diminished serum insulin response to glucose in genetic prediabetic males with normal glucose tolerance. *Diabetes*, 17 : 17, 1.986.

SPARKES, R.S.; BALLUDA, M.C. e TOWNSEND, D.E. Cellulose acetate electrophoresis of human G - 6 - PD. *J. Lab. Clin. Med.* 73 : 531, 1.969.

SRIKANTA, S.; GANDA, Om.P.; RABIZADEH, A.; SOELDNER, J.S.; EISENBARTH, G.S. First - degree relatives of patients with type I Diabetes Mellitus. Islet - cell antibodies and abnormal insulin secretion. *New Eng. J. Med.* 313 : 461, 1.985.

VARA, E. e TAMARIT - RODRIGUEZ, J. Glucose stimulation of insulin secretion in islets of fed and starved rats and its dependence on lipid metabolism. *Metabolism*, 35 : 266, 1.986.

VECCHIO, D. e GONET, A.F. Culture d'organe de pancreas foetal de rat : I. Effects du glucose, d'autres composants du milieu de culture, et d'un sulfamide hypoglycemiant. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 25 : 103, 1.967.

VERSPOHL, E.J.; HÄNDEL, M. e AMMON, H.P.T. Pentosephosphate shunt activity of rat pancreatic islets : its dependence on glucose concentration. *Endocrinology* 105 : 1.269, 1.979.

VERSPOHL, E.J.; KAISER, P.; WAHL, M. e AMMON, H.P.T. Decreased insulin secretory response of pancreatic islets during culture in the presence of low glucose is associated with diminished 45 Ca^{+2} net uptake, NADPH/NADP⁺ and GSH/GSSG ratios. *Life Sci.* 43 : 209, 1.988.

VIALETES, B.; MATTEI - ZEVACO, C.; BADIÉ, C.; RAMAHANDRIDONA, G.; LASSMANN - VAGUE, V. e VAGUE, Ph. Low acute insulin response to intravenous glucose. A sensitive but non - specific marker of early stages of type 1 (insulin - dependent) diabetes. *Diabetologia*, 31 : 592, 1.988.

VIEIRA, J.G.H.; RUSSO, E.M.K.; GERMEK, O. A. e CHACRA, A.R. Desenvolvimento de um radioimunoensaio heterólogo para a dosagem de insulina humana no soro. *Rev. Bras. Pat. Clin.* 16 : 108, 1.980.

YOSHIDA, A.; STAMATOYANNOPOULOS, G. e MOTULSKY, A.G. Negro variant of glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficiency (A-) in man. *Science* 155 : 97, 1.967.

WARD, W.K.; BEARD, J.C.; HALTER, J.B.; PFEIFER, M.A. e PORTE Jr., D. Pathophysiology of insulin secretion in non - insulin - dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 7 : 491, 1.984.

WOLF, B.A.; EASON, R.A.; McDANIEL, M. L. e TURK, J. Diacylglycerol synthesis de novo from glucose by pancreatic islets isolated from rats and humans. *J. Clin. Invest.* 85 : 482, 1.990.

ZAWALICH, W.S. Insulin biosynthesis, structure, storage, and release. *Joslin's Diabetes Mellitus U.S.A.* 12rd : 65, 1.985.

ZAWALICH, W.S.; BROWN, C. e RASMUSSEN, H. Insulin secretion : combined effects of phorbol ester and A23187. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 116 : 555, 1.983.

ZINKHAM, W.H. Enzyme studies on lenses from persons with primaquine - sensitive erythrocytes. *Am. J. Dis. Child.* 100 : 525, 1.960.