

Obs: Foi dada a entrada em nome de Sarah Monte com a finalidade de no caso não ser  
possível a entrega da tese em nome de Sarah Monte.

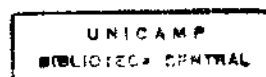
**Sarah Monte Alegre**

# **ESTUDO DA DINÂMICA INSULÍNICA E DA SECREÇÃO DE CORTISOL EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE**

*Tese apresentada à Faculdade de  
Ciências Médicas da UNICAMP  
para a obtenção do título de  
Doutor em Medicina.*

*Orientador : Prof. Dr. Mário José Abdalla Saad*

*Campinas - SP  
1994*



*Ao Mário Albano,  
pela companhia, carinho e compreensão  
tão importantes nesta fase da minha vida.*

*Ao Rodrigo e ao Pedro :  
pela companhia e pelo amor que com  
certeza me estimularam na realização  
deste trabalho.*

*Aos colegas da Disciplina de Medicina Interna e Semiologia :  
Avelino, Brenelli, Cidinha, Elza, Eros, Gontijo, Jamiro, Laura,  
Maria Elena, Mário, 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;*
- *À Disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina, pelo fornecimento de padrões e anticorpos para o radioimunoensaio de insulina;*
- *Aos colegas Wagner e Malu ( Hemocentro ) pela colaboração na convocação dos participantes deste estudo;*
- *À disciplina de Hematologia e, principalmente a : Tereza, Maria Helena e Dilmara, funcionárias do laboratório de Hematologia, pelo auxílio na seleção dos pacientes com Deficiência de G-6-PD;*
- *Às enfermeiras : Lourdes, Zilda e Eliana e, à escriturária Neusa pela ajuda e eficiência durante a fase de coleta de material;*
- *À Conceição pela amizade, eficiência e precisão durante a realização das dosagens;*
- *Ao Paulinho e ao Rubens pelo capricho e eficiência na confecção deste trabalho;*
- *Ao Ranulfo pelo auxílio no preparo da solução de arginina utilizada neste estudo;*
- *Ao Prof. Dr. Mário José Abdalla Saad pela orientação ímpar, valioso exemplo de dedicação, espírito científico e extrema boa vontade, o meu muito obrigado.*

## ***ÍNDICE***

### E R R A T A

- Pag. 6  $\Rightarrow$  1º parágrafo - 3ª linha - célula  $\beta$
- Pag. 9  $\Rightarrow$  5ª linha - peptídeo C
- Pag. 15  $\Rightarrow$  5º parágrafo - 2ª linha - expressos em  $\mu$ U/ml
- Pag. 50  $\Rightarrow$  tabela 27:  $p < 0,05$  aos 30 min e não aos 60 min
- Pag. 59  $\Rightarrow$  1ª linha = fontes citoplasmáticas



*O ser humano passa, diariamente, por uma sequência de acontecimentos na qual o alimento é ingerido, usado como energia, para reposição estrutural de tecidos e estocado para uma necessidade subsequente no período pós-prandial, principalmente durante o jejum noturno. Um complexo conjunto de vias metabólicas intracelulares, interrelacionando os vários tecidos e órgãos, é o responsável pela utilização desses nutrientes e também pela manutenção da homeostase geral do organismo.*

*Frente a condições fisiológicas diversas a que os indivíduos são submetidos, vários mecanismos de controle de natureza nutricional, hormonal ou nervosa foram destacados por suas ações a nível metabólico.*

*Dentre os fatores hormonais envolvidos na regulação do metabolismo humano, a insulina é, sem dúvida, o elemento de maior significado, dadas as suas ações predominantemente anabólicas em vários tecidos. Na verdade, é de se esperar 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 foram realizados usando técnicas variadas (Hellerstrom - 1964; Malaisse e cols. - 1967; Vecchio e Gonet - 1967; Lacy e Kostlanovsky - 1967; Malaisse e cols. - 1968; Lambert e cols. - 1969; Lambert e cols. - 1974; Kikuchi e cols. - 1974; Kuzuya e cols. - 1974; Idahl e cols. - 1976; Davis e Lazarus - 1977; Hedeskov - 1980, Delatre - 1981; Jones e cols. - 1985; Prentki e Matschinsky - 1987; Jones e cols. - 1989; Rajan e cols. - 1990, Hughes e cols. - 1990 e Ashcroft e Hughes 1990) com a finalidade de elucidar o mecanismo secretor de insulina. Embora haja muito 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 100mg/dl) causado por infusão endovenosa de glicose, observa-se uma resposta insulínica bifásica (Porte e Pupo - 1969 e Ward e cols. - 1984). Desta forma, após um*

*período de latência de 50-100 seg. ocorre um rápido aumento na secreção de insulina retornando a níveis próximos do basal em 5-10 min. 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 foram aventados para explicar a dinâmica da liberação de insulina induzida por glicose (Grodsky e cols. - 1973; Malaisse e cols. - 1974; Meissner - 1976, Schauder e cols. 1977; Zawulich e cols. -1983, Zawulich - 1985 e Ashcroft e Rorsman - 1990), embora, para se esclarecer a natureza bifásica da secreção de insulina, seja necessária uma melhor compreensão do mecanismo molecular que acopla a estimulação com a secreção. O metabolismo da glicose é fundamental no mecanismo de secreção de insulina, e esta é a base do modelo "sítio-substrato" (Malaisse e cols. - 1976, Malaisse e cols. - 1979, Malaisse - 1983 e Laychock - 1990). Existe, também, uma relação sigmoidal entre a concentração extracelular de glicose e a liberação de insulina, assim como para o consumo de oxigênio, o conteúdo de glicose-6-fosfato, a formação de lactato, a captação de  $45\text{Ca}^{++}$  e a 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 proteína transportadora denominada de "Glut 2" (Bell e cols. - 1990 e Kahn - 1992). Essa proteína, também encontrada no tecido hepático, é um carreador saturável e com  $K_m$  alto (50mM), o qual não representa um passo limitante para o metabolismo da glicose. A glicólise parece ser a via principal de metabolismo da glicose. A ilhota pancreática contém hexoquinase com baixo  $K_m$  (0,1mM), a glicoquinase com alto  $K_m$  (10mM), estando esta última presente, também, 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, Malaisse e cols. - 1990 e Lenzen - 1990). Intermediários da glicólise foram 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 cofatores 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  $\beta$ , como conversão a glicogênio (Kibler e cols. - 1964) e oxidação na via das pentoses-fosfato (Cahill - 1971).*

Ashcroft e cols. (1972) demonstraram que, na célula  $\beta$ , 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 enfatizado a importância da via oxidativa na regulação da secreção de insulina pela célula  $\beta$  (Ammon e Verspohl - 1976, Verspohl e cols. - 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.

Entretanto, só recentemente um estudo procurou caracterizar "in vivo" e em humanos o papel da via das pentoses no processo de secreção de insulina (Monte Alegre e cols. - 1991). A glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) é uma importante enzima dessa via cuja deficiência foi descrita há algumas décadas. Mais de 400 variantes foram caracterizadas por suas propriedades bioquímicas, porém a caracterização molecular a nível de DNA demonstra cerca de 30 mutações diferentes, sugerindo que variações bioquímicas podem corresponder a uma mesma variante molecular (Beutler e cols. - 1989; Beutler - 1991, Beutler e cols. - 1991 e Weimer e cols. - 1993). O gene para a G-6-PD está localizado no cromossomo X, de forma que sua herança está ligada ao sexo. Assim, os homens apresentam a deficiência de G-6-PD enquanto que as mulheres podem ser apenas portadoras. Esse gene para a G-6-PD possui vários alelos, daí o grande número de variantes conhecidas atualmente, o que torna esta deficiência enzimática a doença mais comum produzida por polimorfismo genético humano (Beutler e cols. - 1989).

A variante "normal" é designada como tipo B (GdB) e representa a forma mais frequente da enzima em todas as populações estudadas. Em indivíduos da raça negra é encontrada, também, outra variante conhecida como A (GdA+). Essa enzima ocorre em aproximadamente 20% dos homens negróides (Beutler - 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 frequência 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 frequência 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, na Guerra da Coreia, no início dos anos 50, os soldados negros americanos desenvolviam hemólise explosiva depois de receber primaquina para tratamento de malária (Beutler - 1959). 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 (Beutler e cols. - 1983).*

*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 experimentos foram realizados, procurando caracterizar o metabolismo glicídico e a síntese de outros hormônios, como o cortisol, nesses pacientes.*

*Estudos anteriores utilizando os testes oral ou endovenoso de tolerância à glicose (Chammugan e Frumin - 1964 e Eppes e cols. - 1966) ou estes testes sensibilizados por cortisona (Eppes e cols. - 1969) demonstraram que os pacientes com deficiência de G-6-PD apresentavam níveis glicêmicos significativamente mais elevados que os indivíduos normais.*

*Em nosso estudo anterior (Monte Alegre e cols. - 1991) pacientes com deficiência de G-6-PD e indivíduos normais foram submetidos aos testes de tolerância à glicose oral e endovenoso. Demonstramos níveis glicêmicos mais elevados associados a uma redução na fase rápida de secreção de insulina nos pacientes com essa deficiência enzimática. Entretanto, uma maneira mais precisa de se avaliar a função secretória da célula  $\beta$  pancreática é através da quantificação do peptídeo C, uma vez que, este é secretado com a insulina em concentrações equimolares (Rubenstein e cols. - 1969 e Chou e cols. - 1991) e não sofre metabolização hepática como a molécula de insulina (Polonsky e cols. - 1986, Eaton e cols. - 1980), além de possuir meia vida de 11,1 min., enquanto que a da insulina é de 4,8 min. (Horwitz e cols. - 1973).*

*Assim, segue o 1º. objetivo deste estudo : avaliar a secreção de insulina em pacientes com deficiência de G-6-PD utilizando-se um índice mais preciso como a dosagem de peptídeo C após estímulo glicídico endovenoso.*

*Uma outra vantagem em se determinar os níveis de peptídeo C é que a relação insulina/peptídeo C nos permite calcular a extração hepática de insulina que, também, constou dos objetivos desse estudo. Todavia, outros substratos metabólicos podem agir sobre as células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans estimulando a secreção de insulina. Deste modo outros carboidratos, alguns aminoácidos, corpos cetônicos, ácidos graxos e, também, fatores neurohormonais regulam a função secretória.*

*Entre os aminoácidos a L-arginina é citada por seus efeitos sobre a secreção de insulina e a sua deficiência está associada a insulinoopenia e falha em secretar insulina em resposta à glicose (Mulloy e cols. - 1982). A L-arginina é comumente metabolizada nos tecidos incluindo a ilhota pancreática, embora seu mecanismo de ação como substância estimulante da secreção de insulina*

não está totalmente elucidado. Vários mecanismos foram propostos na tentativa de explicar o efeito da L-arginina sobre a célula  $\beta$ : desde alterações na carga e pH intracelulares, estimulação de canais de  $\text{Ca}^{+2}$  voltagem-sensíveis e utilização da L-arginina como substrato para síntese de poliaminas ou transglutaminases, mas nenhuma dessas características explica de maneira satisfatória o efeito sobre a secreção de insulina.

Estudos recentes têm demonstrado que no citoplasma, a L-arginina é metabolizada a óxido nítrico o qual atua como uma "substância sinalizadora" em muitos tecidos como : em plaquetas modulando a agregação plaquetária (Radomski e cols. - 1991), na célula  $\beta$  (Southern e cols. - 1990, Schmidt e cols. - 1992) e em células tumorais secretoras de insulina (Laychock e cols. - 1991, Schmidt e cols. - 1992). O óxido nítrico é gerado a partir da L-arginina, por ação da enzima óxido-nítrico sintetase cuja atividade parece existir em duas formas distintas, mas dependentes de NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido) para manifestar seus efeitos (Radomski e cols. - 1991 e Moncada e Higgs - 1991).

Fundamentada assim, surge uma outra motivação para o nosso estudo, ou seja: avaliar, em pacientes com deficiência de G-6-PD, a secreção de insulina após estímulo com L-arginina endovenosa.

A via das pentoses, embora com menor papel quantitativo, participa da metabolização de glicose em tecidos periféricos (muscular e adiposo) e hepático, e está ativada após estímulo insulínico (Harper e cols. - 1982). Nesse contexto, nenhum estudo procurou, ainda, caracterizar a sensibilidade periférica à insulina em pacientes com deficiência de G-6-PD.

Este fato definiu, então, mais um aspecto importante da nossa investigação: avaliar a sensibilidade periférica à insulina em pacientes com a referida deficiência enzimática, utilizando o teste endovenoso de tolerância à insulina modificado (TTI de 15 min.) que demonstra uma boa correlação com o clamp normoglicêmico ou hiperglicêmico (Bonora e cols. - 1989).

Além da importância da glicose-6-fosfato desidrogenase no metabolismo glicídico, deve ser ressaltado que esta enzima está presente também no córtex da adrenal (Chan e cols. - 1965) desempenhando um papel na síntese e secreção de cortisol. Após a estimulação com ACTH no homem normal, a atividade da G-6-PD está aumentada, sugerindo que a via das pentoses teria um papel importante na secreção de cortisol, sendo o NADPH um importante doador de elétrons nas reações de hidroxilação (Studzinsky e cols. - 1962).

So e cols., utilizando como estímulo o ACTH de longa duração durante 3 dias, não demonstraram alteração nos níveis de cortisol em pacientes com deficiência de G-6-PD. Entretanto, sabe-se que o teste de 3 dias com o ACTH de longa duração é pouco sensível para

*avaliar alterações discretas na secreção de cortisol, sendo o teste com ACTH curto mais sensível (Leisti e Perheentupa - 1978 e Leisti e cols. -1983).*

*Assim, incluímos nos objetivos do nosso trabalho de pesquisa avaliar a secreção de cortisol após estimulação com ACTH curto em pacientes com deficiência de G-6-PD.*

**OBJETIVOS**

*Foram objetivos deste estudo avaliar em pacientes com deficiência de G-6-PD -*

- a secreção de insulina induzida por glicose através da quantificação de insulina e peptídeo C durante o teste endovenoso de tolerância à glicose ( T. E. T. G. ) ;*
- a secreção de insulina induzida por arginina através da quantificação de insulina e peptídeo C após a infusão endovenosa desse aminoácido;*
- a extração hepática de insulina durante o T. E. T. G. e o teste da arginina;*
- a sensibilidade periférica à insulina durante o teste de tolerância à insulina de 15 minutos,*
- a secreção de cortisol após infusão de ACTH.*

***MATERIAL E MÉTODOS***

### **- Casuística**

*Foram estudados 48 indivíduos do sexo masculino, sendo 22 com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) e 26 indivíduos controles, subdivididos em grupos de acordo com os testes a que foram submetidos.*

*- Grupo I : 22 indivíduos (11 controles e 11 com deficiência de G-6-PD) realizaram estudo da secreção e ação insulínicas através dos testes endovenoso de tolerância à glicose, de estimulação com arginina e de tolerância à insulina. Apenas 1 indivíduo do grupo I com deficiência de G-6-PD não realizou o teste de tolerância à insulina (TTI).*

*- Grupo II : 28 indivíduos (12 com deficiência de G-6-PD e 16 controles) submeteram-se apenas ao teste para avaliação da secreção de cortisol.*

*Por condições que fogem aos objetivos deste estudo não foi possível que todos participassem de todos os testes. Apenas 1 indivíduo normal e 1 paciente com deficiência de G-6-PD participaram dos grupos I e II.*

*A seleção dos participantes foi realizada após anamnese cuidadosa e exames laboratoriais inespecíficos entre os doadores de sangue que procuraram o Serviço de Hemoterapia do Hemocentro - UNICAMP. Nenhum dos participantes apresentou antecedentes pessoais e familiares de: obesidade, doença endócrina, metabólica ou hepática.*

*Todos os participantes apresentaram-se normotensos no momento da seleção e durante a realização de cada teste.*

*Os pacientes comprovadamente portadores de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase foram encaminhados pela Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FCM - UNICAMP.*

*As características clínicas e o estudo da G-6-PD (atividade eritrocitária e eletroforese) de pacientes e controles, assim como a inclusão dos mesmos nos grupos I e II encontram-se representadas nas tabelas 1A e 1B.*

*Pode-se observar a equivalência dos grupos controle e de pacientes quanto a faixa etária, peso, altura e índice de massa corporal.*

*Os objetivos, procedimentos e possíveis riscos envolvidos na investigação foram submetidos a avaliação pela Comissão de Ética Médica da FCM - UNICAMP e, após aprovação, detalhadamente transmitidos a todos os participantes antes de se obter seus consentimentos voluntários.*

*Os estudos foram realizados no 6º. andar do Hospital de Clínicas da UNICAMP em sala apropriada para estudos metabólicos.*

#### ***- Estudo da Atividade da Glicose - 6 - Fosfato Desidrogenase***

*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 dextrose e 1000ml de água deionizada) como anticoagulante na proporção de 0,5ml de ACD para 3,0ml de sangue. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3000 rpm por 5min., o plasma sobrenadante e a camada leucocitária desprezados e as hemácias lavadas três vezes em solução salina (NaCl 0,9%). A medida da atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase foi realizada segundo técnica descrita por Beutler - 1983 e a eletroforese de G-6-PD em acetato de celulose pH 9,0 - modificado por Sparkes e cols. - 1969 - a leitura foi feita classificando-se a enzima de acordo com a mobilidade eletroforética em normal, rápida ou lenta. Os resultados destes estudos encontram-se nas tabelas : 1A e 1B.*

#### ***- Estudo Metabólico***

*Por um período de pelo menos três dias antes dos experimentos, os indivíduos controle e pacientes ingeriram uma dieta caloricamente adequada para as suas necessidades energéticas diárias, contendo, no mínimo, 200g de carboidratos. Todos mantiveram suas atividades físicas habituais e não usaram qualquer tipo de medicação e um intervalo mínimo de três dias foi respeitado entre a realização dos diferentes testes para o grupo I.*

Os procedimentos experimentais iniciaram-se entre 7:30 e 8 horas da manhã, após um período de jejum de 12-14 horas. Os participantes ficaram confortavelmente acomodados em um leito com os membros superiores em posição adequada para a realização dos testes. A seguir um escalpe nº. 19 foi posicionado na fossa cubital direita para a coleta de sangue com permeabilidade preservada por infusão intermitente de solução fisiológica a 0,9% e heparina na proporção de 19,5:0,5ml. No membro superior esquerdo, também na fossa cubital, outro escalpe nº. 21 (nº. 19 para o teste endovenoso de tolerância à glicose) foi posicionado para infusão de substâncias mencionadas a seguir no sumário de cada teste. Amostras de 3,0ml de sangue venoso (6,0ml para o teste endovenoso de tolerância à glicose) foram colhidas em seringas plásticas descartáveis centrifugadas, separadas e utilizadas de acordo com as exigências de cada teste. As amostras de soro foram separadas após centrifugação a 2000 rpm por 10 min. e as aliquotas armazenadas a -20°C para posteriores determinações conforme veremos a seguir.

Para o grupo I os experimentos foram realizados obedecendo a sequência :

#### **- Teste Endovenoso de Tolerância à Glicose**

No primeiro dia foi realizado o teste endovenoso de tolerância à glicose (TETG) com coleta de sangue em jejum (tempo zero) seguida da administração endovenosa de 0,5g de glicose/Kg de peso corporal na forma de glicose a 25%, sendo esta infusão realizada em tempo inferior a 3 min. (tempo médio de 2 min. e 30 seg.) (Srikanta - 1985).

Para a determinação de glicose, insulina e peptídeo C séricos, novas coletas também foram realizadas nos tempos 1, 3, 5, 7, 10, 30 e 60 min. tendo o final da infusão de glicose como referência.

As amostras de 6,0ml de sangue venoso foram colhidas e separadas da seguinte forma : 3,0ml de sangue foram colocados em tubos de vidro sem anticoagulante para obtenção de soro e posterior dosagem de insulina e peptídeo C e, os outros 3,0ml, em tubos de vidro com fluoreto de sódio a 2%, cujo soro foi utilizado para a quantificação da glicose sérica.

Para estudo da fase rápida de secreção de insulina no T. E. T. G. utilizamos os seguintes parâmetros: somatória dos níveis insulinêmicos nos tempos 1 e 3 min., área 0 - 10 min. e acima do basal (incremento da área de 0-10 min.) sob a curva de insulina nos primeiros 10 min. do teste e área acima do basal entre 3 e 5 min. (incremento da área de 3 e 5 min.) (Bardet e cols. - 1989).

Para estudo da secreção de peptídeo C o cálculo da área de 0 - 10 min. sob a curva de peptídeo C durante o TETG foi utilizado como índice, assim como o "incremento" da área nos

primeiros 10 min. do teste. Outro parâmetro utilizado foi a somatória dos níveis séricos de peptídeo C nos tempos 1 e 3 min. do teste.

#### **- Teste da Arginina**

A seguir, respeitando-se o intervalo mínimo de 3 dias, realizou-se o experimento de estimulação da secreção de insulina pela arginina. Neste foram colhidas duas amostras basais de 3,0ml de sangue cada, com intervalo mínimo de 2 min. entre elas, e seguidas da infusão, em 30 seg., de 50ml de solução de L-arginina HCl a 10% (5,0g de arginina, 50ml de solução fisiológica a 0,9% e solução de HCl necessária para manter o pH da solução entre 6,2 e 6,6) (Seaquist e Robertson - 1992).

Considerando-se o final da infusão de arginina, novas amostras de sangue foram coletadas em tubos de vidro sem anticoagulante, nos tempos: 2, 3, 4, 5, 7 e 10 min. As aliquotas de plasma, adequadamente separadas, foram posteriormente utilizadas para a quantificação de insulina e peptídeo C.

Apenas dois indivíduos do grupo controle não tiveram o peptídeo C dosado no teste da arginina pois, entre a coleta e a dosagem havia decorrido, aproximadamente, 5 meses.

Para estudo da secreção de insulina durante o teste da arginina utilizamos como parâmetros o cálculo da área total sob a curva de insulina nos 10 min. do teste e a média dos 3 maiores valores de insulina nos primeiros 5 min. do estudo.

De forma semelhante, para o teste da arginina, o cálculo das áreas sob a curva de peptídeo C, nos diferentes tempos e total foi utilizado como índice de secreção de peptídeo C.

#### **- Extração Hepática de Insulina**

Com o objetivo de avaliar a extração hepática de insulina convertimos os valores de insulina e de peptídeo C para uma mesma unidade ( pmol/l ) e, estabeleceu-se a relação da área total sob a curva de insulina pela área total sob a curva de peptídeo C, durante o T.E.T.G. e o teste da arginina. O resultado obtido foi subtraído de 1 e convertido em porcentagem.

#### **- Teste de Tolerância à Insulina**

O terceiro teste realizado, para avaliar a sensibilidade periférica à insulina, foi o de tolerância à insulina (T.T.I.) com coleta de sangue no tempo zero (jejum) seguida da infusão de

0,1U de insulina regular humana (Humulin R - U100) por Kg de peso corporal diluída em 0,9ml de solução fisiológica a 0,9%.

Novas amostras de 3,0ml de sangue venoso foram coletadas nos tempos: 3, 6, 9, 12 e 15 min. após o final da infusão de insulina. As amostras de sangue foram colocadas em tubos de vidro com fluoreto de sódio a 2% e posteriormente, após separação do soro e armazenagem, utilizadas para a determinação da glicose sérica.

Para o TTI, o cálculo da velocidade de desaparecimento (K<sub>tti</sub>) de glicose durante os 15 min. após a infusão de insulina foi utilizado como índice de sensibilidade à insulina. O cálculo do K<sub>tti</sub> foi baseado na seguinte equação:  $0,696/t_{1/2}$ , e o  $t_{1/2}$  foi calculado a partir da redução logarítmica dos níveis de glicose, determinados no programa 4TT Q PRÓ efetuado em um microcomputador (Bonora e cols. - 1989).

#### **- Determinação da Glicose Sérica**

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

#### **- Determinação da Insulina Sérica**

Para a dosagem da insulina sérica foi utilizada a técnica de radioimunoensaio, empregando-se o método de duplo anticorpo para insulina humana descrita por Vieira e cols. - 1980.

Em cada ensaio foram feitas uma ou duas curvas-padrão, com várias concentrações conhecidas de insulina humana, em duplicatas e os resultados expressos em mU/ml. A insulina marcada, os padrões e os anticorpos (1º. e 2º.) foram gentilmente fornecidos pela Disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina. As determinações da insulina sérica para indivíduos controle e pacientes com deficiência de G-6-PD foram realizadas em duplicatas, sendo todas as amostras de um mesmo experimento dosadas no mesmo ensaio.

A sensibilidade do método para a determinação da insulina nos ensaios realizados expressa como dose mínima detectada média: foi de  $4,4 \pm 0,6$  mU/ml e os coeficientes de variação intra e inter-ensaio foram de  $5,6 \pm 1,9\%$  e  $6,5\%$ , respectivamente.

#### ***- Determinação do Peptídeo C Sérico***

*A determinação do peptídeo C sérico foi realizada pela técnica de radioimunoensaio empregando-se kit "Diagnostic Systems Laboratories Inc." Os coeficientes de variação intra e inter-ensaio foram 5,2% e 7,1%, respectivamente. Em cada ensaio foram feitas uma ou duas curvas-padrão, em duplicatas e os resultados expressos em ng/ml. As determinações de peptídeo C foram realizadas em duplicatas sendo todas as amostras de um mesmo experimento dosadas no mesmo ensaio.*

#### ***- Teste do Cortisol***

*Para o grupo II foi realizado o teste do cortisol obedecendo as mesmas condições pré-teste já descritas. Duas amostras basais foram colhidas, com intervalo mínimo de 15 min. entre elas e a seguir, procedeu-se à infusão de 0,25mg de cortrosina (ACTH) no catéter locado na fossa cubital esquerda. Novas amostras de 3,0ml de sangue venoso foram colhidas, em tubos de vidro sem anticoagulante, nos tempos 30, 60 e 120 min. após o término da infusão, sendo posteriormente utilizadas para a determinação do cortisol sérico.*

#### ***- Determinação do Cortisol***

*A dosagem do cortisol foi realizada por técnica de radioimunoensaio utilizando o kit comercial da Diagnostic Products Corporation (DPC) e os resultados expressos em µg/dl. Os coeficientes de variação intra e inter-ensaio foram 3,6% e 6,4%, respectivamente.*

*O cálculo da área total sob a curva de cortisol e os valores individuais foram utilizados como índices para avaliar a secreção de cortisol em indivíduos controles e pacientes.*

### ***- 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 ( $\bar{X} \pm EPM$ ).*

*Com relação ao grupo II, o estudo estatístico dos resultados obtidos foi feito utilizando-se a análise de variância multivariada, além do teste t de Student. Os cálculos foram realizados em microcomputador IBM.*

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

| Controles       | Cor | Idade      | Peso (Kg)  | Altura (cm) | Índice de Massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> ) | Atividade G-6-PD eritrocitária (UI/gHb) | Eletroforese de G-6-PD | Grupo |
|-----------------|-----|------------|------------|-------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|-------|
| A. E. C.        | N   | 25         | 61         | 168         | 21,61                                         | 13,0                                    | B                      | I     |
| A. M. P.        | B   | 27         | 85         | 176         | 27,44                                         | 11,5                                    | B                      | I     |
| E. A. O.        | N   | 28         | 84         | 189         | 23,52                                         | 10,7                                    | B                      | I     |
| E. P. S.        | N   | 25         | 68         | 179         | 21,22                                         | 10,3                                    | B                      | I     |
| F. C. R.        | B   | 23         | 76         | 174         | 25,10                                         | 13,6                                    | B                      | I     |
| H. S. L.        | B   | 25         | 64         | 177         | 20,43                                         | 11,5                                    | B                      | I     |
| M. A. O.        | N   | 26         | 72         | 169         | 25,21                                         | 12,0                                    | B                      | I     |
| M. J. A. S.     | B   | 37         | 76         | 176         | 24,54                                         | 10,7                                    | B                      | VII   |
| P. J.           | N   | 27         | 51         | 162         | 19,43                                         | 13,5                                    | B                      | I     |
| V. R. S.        | N   | 27         | 51         | 165         | 18,73                                         | 11,1                                    | B                      | I     |
| W. R.           | B   | 30         | 76         | 183         | 22,69                                         | 11,5                                    | B                      | I     |
| A. C. V.        | B   | 29         | 66         | 174         | 21,79                                         | 11,8                                    | B                      | II    |
| A. P. S.        | N   | 31         | 68         | 179         | 21,22                                         | 13,8                                    | B                      | II    |
| C. H. R.        | B   | 26         | 59         | 161         | 22,76                                         | 10,6                                    | B                      | II    |
| E. J. B.        | B   | 28         | 66         | 167         | 23,66                                         | 12,4                                    | B                      | II    |
| E. T.           | B   | 28         | 66         | 164         | 24,53                                         | 13,5                                    | B                      | II    |
| H. S.           | N   | 32         | 66         | 170         | 22,83                                         | 11,9                                    | B                      | II    |
| J. A. C.        | N   | 26         | 66         | 172         | 22,31                                         | 11,1                                    | B                      | II    |
| J. M. R.        | N   | 28         | 67         | 175         | 21,88                                         | 10,9                                    | B                      | II    |
| M. A. R.        | N   | 30         | 62         | 165         | 22,77                                         | 12,3                                    | B                      | II    |
| O. I. O.        | N   | 32         | 72         | 171         | 24,62                                         | 12,6                                    | B                      | II    |
| R. M.           | B   | 23         | 67         | 171         | 22,91                                         | 11,1                                    | B                      | II    |
| S. L. M.        | N   | 37         | 65         | 172         | 21,97                                         | 10,9                                    | B                      | II    |
| S. S. T.        | B   | 28         | 87         | 192         | 23,60                                         | 12,2                                    | B                      | II    |
| V. C. S.        | N   | 35         | 68         | 168         | 24,09                                         | 11,3                                    | B                      | II    |
| V. R. M.        | B   | 33         | 72         | 165         | 26,47                                         | 11,2                                    | B                      | II    |
| <b>Média</b>    |     | <b>29</b>  | <b>69</b>  | <b>172</b>  | <b>22,97</b>                                  |                                         |                        |       |
| <b>E. P. M.</b> |     | <b>1,0</b> | <b>2,0</b> | <b>2,0</b>  | <b>0,5</b>                                    |                                         |                        |       |

**TABELA 1B : CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE E GRUPO CONTROLE E ATIVIDADE DA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE.**

| Pacientes       | Cor | Idade      | Peso (Kg)  | Altura (cm) | Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> ) | Atividade G-6-PD eritrocitária (UI/gHb) | Eletrofo-rese de G-6-PD | Grupo |
|-----------------|-----|------------|------------|-------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-------|
| A. G.           | B   | 28         | 65         | 167         | 23,31                                         | 0,64                                    | A-                      | I     |
| C. P. L.        | N   | 30         | 68         | 167         | 24,38                                         | 0,40                                    | A-                      | I     |
| E. P. S.        | B   | 30         | 66         | 175         | 21,55                                         | 0,34                                    | A-                      | I     |
| E. J. S.        | N   | 40         | 71         | 166         | 25,77                                         | 0,16                                    | A-                      | I     |
| G. G. A.        | B   | 42         | 58         | 171         | 19,84                                         | 0,10                                    | A-                      | I     |
| J. B. N.        | N   | 41         | 63         | 170         | 21,80                                         | 0,50                                    | A-                      | I     |
| J. A. R.        | N   | 35         | 73         | 166         | 26,49                                         | 0,06                                    | A-                      | I     |
| J. F. D.        | B   | 35         | 63         | 164         | 23,42                                         | 0,13                                    | A-                      | I     |
| J. S. C.        | B   | 37         | 72         | 165         | 26,45                                         | 0,30                                    | A-                      | I     |
| R. P.           | N   | 27         | 80         | 193         | 21,48                                         | 0,62                                    | A-                      | VII   |
| W. R. S.        | N   | 25         | 62         | 167         | 22,23                                         | 0,39                                    | A-                      | I     |
| A. A.           | N   | 40         | 74         | 179         | 25,60                                         | 0,50                                    | A-                      | II    |
| A. D. S.        | B   | 33         | 68         | 160         | 26,56                                         | 0,09                                    | A-                      | II    |
| C. L. B.        | B   | 21         | 70         | 168         | 24,82                                         | 0,20                                    | A-                      | II    |
| J. A. S.        | B   | 25         | 81         | 172         | 27,37                                         | 1,07                                    | A-                      | II    |
| J. P. S.        | N   | 36         | 75         | 177         | 23,93                                         | 1,02                                    | A-                      | II    |
| J. R. S.        | N   | 32         | 70         | 176         | 22,59                                         | 0,40                                    | A-                      | II    |
| J. V. S.        | B   | 40         | 84         | 162         | 32,00                                         | 0,70                                    | A-                      | II    |
| L. C. S.        | B   | 21         | 76         | 174         | 25,10                                         | 0,20                                    | A-                      | II    |
| L. P. F.        | N   | 37         | 75         | 165         | 27,54                                         | 1,17                                    | A-                      | II    |
| P. G. N.        | B   | 25         | 65         | 172         | 21,97                                         | 0,70                                    | A-                      | II    |
| R. L.           | B   | 23         | 60         | 173         | 20,04                                         | 1,90                                    | A-                      | II    |
| <b>Média</b>    |     | <b>32</b>  | <b>70</b>  | <b>171</b>  | <b>24,28</b>                                  |                                         |                         |       |
| <b>E. P. M.</b> |     | <b>2,0</b> | <b>2,0</b> | <b>2,0</b>  | <b>1,0</b>                                    |                                         |                         |       |

#### GRUPO CONTROLE

|                 |            |            |            |              |
|-----------------|------------|------------|------------|--------------|
| <b>Média</b>    | <b>29</b>  | <b>69</b>  | <b>172</b> | <b>22,97</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>1,0</b> | <b>2,0</b> | <b>2,0</b> | <b>0,5</b>   |

**RESULTADOS**

*Inicialmente serão descritos os resultados obtidos com o grupo de estudo I (controles e pacientes com deficiência de G-6-PD) submetido aos testes endovenoso de tolerância à glicose (T. E. T. G.) e da arginina, para avaliação da secreção de insulina e, ao teste de tolerância à insulina (T. T. I.), para estudo da sensibilidade periférica à insulina.*

#### **- Teste Endovenoso de Tolerância à Glicose**

*As concentrações séricas de glicose no teste endovenoso de tolerância à glicose dos 2 grupos de estudo encontram-se nas tabelas 2 e 3 e figura 1. Houve uma resposta glicêmica semelhante entre os grupos, inclusive durante o período basal, ocorrendo maior valor após o 3º. min. de infusão para o grupo controle:  $313 \pm 22$  mg/dl e, após o 1º. min. para o grupo de pacientes com deficiência de G-6-PD:  $314 \pm 20$  mg/dl, com volta a níveis próximos do basal ao término da 1ª. hora após a infusão. Em concordância com esses resultados, a determinação das áreas sob as curvas glicêmicas do T. E. T. G. não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os 2 grupos.*

*Os níveis séricos de insulina foram similares em controles e pacientes no período pós absorptivo. Após infusão endovenosa de glicose, os níveis de insulina sérica (tabelas 4, 5 e figura 2) elevaram-se rapidamente sendo que, nos indivíduos controle ocorreu resposta insulinêmica máxima 1 ou 3 min. após o término da infusão de glicose, com diminuição progressiva posteriormente, mas com níveis ainda maiores que o basal aos 60 min. Os pacientes com deficiência de G-6-PD mostram comportamento similar mas com níveis insulinêmicos significativamente menores nos tempos: 1 min. (C:  $137 \pm 22$   $\mu$ U/ml X G-6-PD:  $73 \pm 10$   $\mu$ U/ml,  $p < 0,02$ ); 3 min. (C:  $156 \pm 19$   $\mu$ U/ml X G-6-PD:  $90 \pm 8,0$   $\mu$ U/ml,  $p < 0,01$ ); 7 min. (C:  $115 \pm 12$   $\mu$ U/ml*

X G-6-PD:  $66 \pm 12 \mu\text{U/ml}$ ,  $p < 0,01$ ) e 10 min. (C:  $107 \pm 16 \mu\text{U/ml}$  X G-6-PD:  $66 \pm 8,0 \mu\text{U/ml}$ ,  $p < 0,05$ ). Aos 30 e 60 min. do T. E. T. G., os níveis séricos de insulina foram menores nos pacientes com a referida deficiência enzimática, mas essas diferenças não são estatisticamente significativas.

A determinação das áreas sob as curvas insulinêmicas demonstrou valores significativamente menores no grupo de pacientes com deficiência de G-6-PD nos primeiros 10 min.: 0 - 1 min. (C:  $76 \pm 11 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $45 \pm 5,0 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,02$ ); 1 - 3 min. (C:  $293 \pm 39 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $162 \pm 16 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ); 3 - 5 min. (C:  $280 \pm 32 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $177 \pm 18 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,02$ ); 5 - 7 min. (C:  $237 \pm 25 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $153 \pm 23 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,02$ ); 7 - 10 min. (C:  $321 \pm 40 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $198 \pm 25 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,02$ ); 10 - 30 min. (C:  $1.794 \pm 251 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $1.091 \pm 124 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,02$ ) assim como na área total sob a curva insulinêmica (C:  $4.720 \pm 672 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $2.909 \pm 302 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,05$ ) - tabelas 6, 7 e figura 3.

min. A análise de todos os índices de avaliação da fase rápida de secreção de insulina, assim como os resultados descritos anteriormente, mostraram valores significativamente menores no grupo de indivíduos com deficiência de G-6-PD: somatória de 1+3 (C:  $293 \pm 38 \mu\text{U/ml}$  X G-6-PD:  $163 \pm 17 \mu\text{U/ml}$ ,  $p < 0,01$ ); área sob a curva insulinêmica nos primeiros 10 min. (C:  $1.208 \pm 139 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $736 \pm 77 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ), incremento da área nos primeiros 10 min. (C:  $1.059 \pm 140 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $563 \pm 79 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ). Esses resultados encontram-se nas tabelas 8 e 9.

Ainda durante o T. E. T. G., a quantificação de peptídeo C, um índice mais preciso para avaliar a secreção de insulina, também está em concordância com os resultados já descritos. Assim, após um jejum de 12 - 14 horas os níveis desse peptídeo foram semelhantes em pacientes e controles. Após infusão de glicose, nos pacientes com deficiência enzimática os níveis séricos de peptídeo C são significativamente menores do que os do grupo controle nos tempos: 1 min. (C:  $3,2 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$  X G-6-PD:  $1,2 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,01$ ); 3 min. (C:  $4,5 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$  X G-6-PD:  $1,9 \pm 0,4 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,02$ ); 5 min. (C:  $4,8 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$  X G-6-PD:  $1,8 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,01$ ); 7 min. (C:  $4,1 \pm 0,7 \text{ ng/ml}$  X G-6-PD:  $1,4 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,01$ ); aos 10 min. (C:  $4,7 \pm 1,0 \text{ ng/ml}$  X G-6-PD:  $1,5 \pm 0,4 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,01$ ) e aos 30 min. (C:  $4,3 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$  X G-6-PD:  $1,9 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,01$ ) do T. E. T. G. - tabelas 10, 11 e figura 4.

A determinação das áreas sob as curvas de peptídeo C no T. E. T. G., também demonstrou valores menores estatisticamente significativos no grupo de pacientes com deficiência de G-6-PD entre todos os intervalos de tempo do estudo: 0 - 1 min. (C:  $2,2 \pm 0,3 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $1,0 \pm 0,2 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ); 1 - 3 min. (C:  $7,7 \pm 1,3 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $3,1 \pm 0,7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ); 3 - 5 min. (C:  $6,8 \pm 1,1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $2,8 \pm 0,6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ); 5 - 7 min. (C:  $5,9 \pm 1,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $2,4 \pm 0,5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ); 7 - 10 min. (C:  $4,8 \pm 0,8 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $1,9 \pm 0,4 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ); 10 - 30 min. (C:  $18,5 \pm 3,2 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $7,8 \pm 1,5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ) - tabelas 12, 13 e figura 5.

min.<sup>-1</sup>,  $p < 0,01$ ); 3 - 5 min. (C:  $9,3 \pm 1,7$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup> X G-6-PD:  $3,7 \pm 0,6$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup>,  $p < 0,01$ ); 5 - 7 min. (C:  $9,6 \pm 1,6$  ng · ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup> X G-6-PD:  $3,2 \pm 0,5$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ); 7 - 10 min. (C:  $13,1 \pm 2,3$  ng · ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup> X G-6-PD:  $4,5 \pm 1,0$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup>,  $p < 0,01$ ), 10 - 30 min. (C:  $90 \pm 12,5$  ng · ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup> X G-6-PD:  $34,3 \pm 6,8$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ), entre 30 - 60 min. (C:  $122,3 \pm 14,8$  ng · ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup> X G-6-PD:  $70,6 \pm 17,2$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup>,  $p < 0,05$ ) assim como a área total (C:  $254 \pm 27,5$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup> X G-6-PD:  $120,4 \pm 25,8$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup>,  $p < 0,01$ ). As tabelas 12, 13 e figura 5 expressam esses resultados.

A análise dos índices de avaliação da fase rápida da secreção de insulina, com relação ao peptídeo C, está em concordância com esses resultados, mostrando valores significativamente inferiores nos indivíduos com deficiência de G-6-PD: somatória de 1+3 min. (C:  $7,7 \pm 1,3$  ng/ml X G-6-PD:  $3,1 \pm 1,0$  ng/ml,  $p < 0,01$ ); área sob a curva de peptídeo C nos primeiros 10 min. (C:  $41,9 \pm 6,9$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup> X G-6-PD:  $15,5 \pm 2,7$  ng · ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup>,  $p < 0,01$ ) e incremento da área de 0 - 10 min. (C:  $29,8 \pm 5,2$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup> X G-6-PD:  $9,0 \pm 1,8$  ng ml<sup>-1</sup> · min.<sup>-1</sup>,  $p < 0,01$ ) - tabelas 14 e 15.

Com objetivo de avaliar a extração hepática de insulina convertemos os valores de insulina e de peptídeo C para uma mesma unidade (pmol/l) e, estabeleceu-se a relação de área total sob a curva de insulina durante os 60 min. do T. E. T. G. pela área total sob a curva de peptídeo C durante o mesmo tempo, os resultados obtidos demonstram que a extração hepática de insulina é significativamente menor nos indivíduos com deficiência de G-6-PD (C:  $58,4 \pm 4,1\%$  X G-6-PD:  $38,6 \pm 8,8\%$ ,  $p < 0,05$ ).

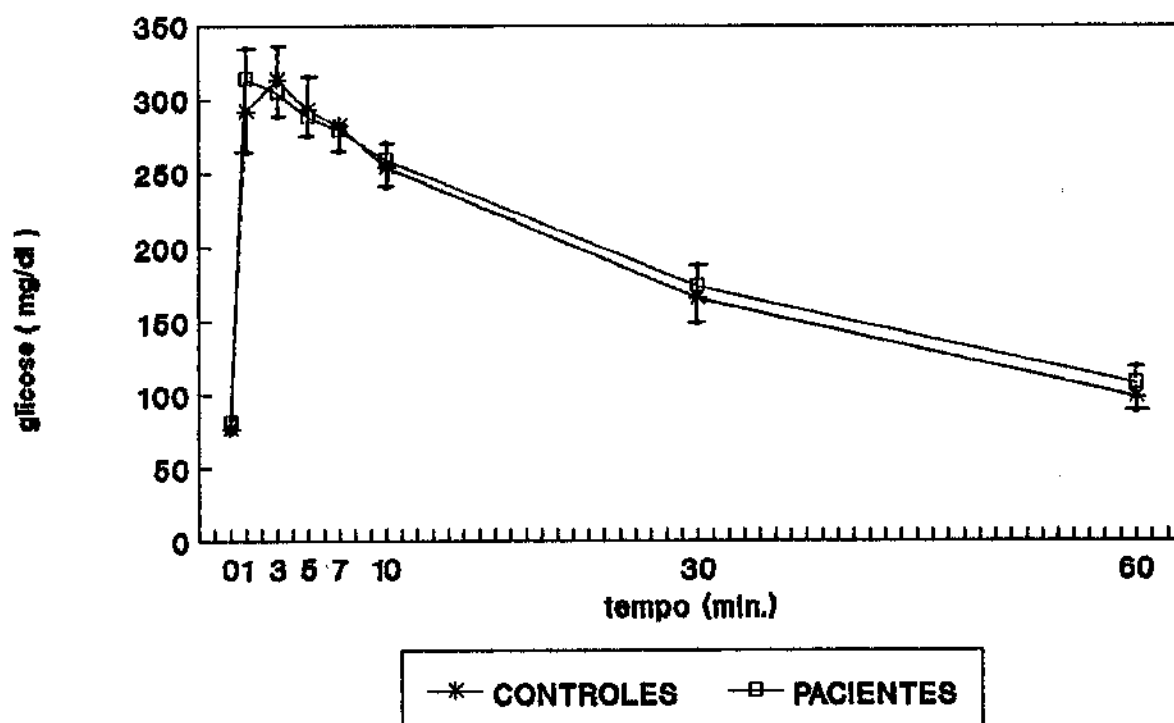
**TABELA 2 :** NÍVEIS SÉRICOS DE GLICOSE ( mg/dl ) EM INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES ( TEMPO 0 ) E DURANTE 1 HORA APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5 g GLICOSE/Kg PESO CORPORAL. ( T.E.T.G.).

| Controles       | 0         | 1 min.     | 3 min.     | 5 min.     | 7 min.     | 10 min.    | 30 min.    | 60 min.   |
|-----------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| A. E. C.        | 76        | 341        | 329        | 289        | 295        | 264        | 159        | 99        |
| A. M. P.        | 89        | 422        | 403        | 358        | 347        | 299        | 270        | 165       |
| E. A. O.        | 67        | 219        | 242        | 210        | 202        | 208        | 108        | 60        |
| E. P. S.        | 73        | 154        | 239        | 221        | 237        | 194        | 139        | 90        |
| F. C. R.        | 77        | 294        | 342        | 273        | 278        | 266        | 178        | 97        |
| H. S. L.        | 92        | 392        | 396        | 376        | 334        | 333        | 214        | 132       |
| M. A. O.        | 76        | 227        | 245        | 218        | 215        | 185        | 64         | 55        |
| M. J. A. S.     | 69        | 351        | 390        | 401        | 315        | 276        | 184        | 111       |
| P. J.           | 58        | 313        | 292        | 245        | 269        | 228        | 129        | 64        |
| V. R. S.        | 82        | 142        | 205        | 258        | 238        | 253        | 181        | 117       |
| W. R.           | 88        | 348        | 358        | 371        | 369        | 287        | 203        | 98        |
| <b>Média</b>    | <b>77</b> | <b>292</b> | <b>313</b> | <b>293</b> | <b>282</b> | <b>254</b> | <b>166</b> | <b>99</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>3</b>  | <b>28</b>  | <b>22</b>  | <b>22</b>  | <b>17</b>  | <b>14</b>  | <b>17</b>  | <b>10</b> |

**TABELA 3 :** NÍVEIS SÉRICOS DE GLICOSE ( mg/dl ) EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES ( TEMPO 0 ) E DURANTE 1 HORA APÓS INFUSÃO A ENDOVENOSA DE 0,5g GLICOSE/Kg DE PESO CORPORAL. ( T.E.T.G.).

| Pacientes       | 0         | 1 min.     | 3 min.     | 5 min.     | 7 min.     | 10 min.    | 30 min.    | 60 min.    |
|-----------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| A. G.           | 75        | 302        | 271        | 263        | 238        | 233        | 228        | 87         |
| C. P. L.        | 74        | 345        | 379        | 340        | 326        | 283        | 167        | 100        |
| E. P. S.        | 86        | 356        | 331        | 302        | 275        | 243        | 124        | 79         |
| E. J. S.        | 86        | 194        | 214        | 225        | 215        | 236        | 150        | 95         |
| G. G. A.        | 75        | 275        | 269        | 255        | 244        | 241        | 187        | 169        |
| J. B. N.        | 80        | 275        | 276        | 248        | 242        | 209        | 116        | 67         |
| J. A. R.        | 81        | 353        | 324        | 312        | 312        | 284        | 176        | 104        |
| J. F. D.        | 76        | 350        | 380        | 328        | 348        | 309        | 219        | 139        |
| J. S. C.        | 98        | 422        | 363        | 345        | 325        | 316        | 222        | 161        |
| R. P.           | 83        | 230        | 237        | 237        | 240        | 231        | 116        | 56         |
| W. R. S.        | 80        | 352        | 314        | 317        | 300        | 261        | 205        | 131        |
| <b>Média</b>    | <b>81</b> | <b>314</b> | <b>305</b> | <b>288</b> | <b>279</b> | <b>259</b> | <b>174</b> | <b>108</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>2</b>  | <b>20</b>  | <b>17</b>  | <b>13</b>  | <b>14</b>  | <b>11</b>  | <b>13</b>  | <b>11</b>  |

**FIGURA 1:** REPRESENTAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS MÉDIOS DE GLICOSE (mg/dl) EM INDIVÍDUOS CONTROLES E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 1 HORA APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5 g GLICOSE/Kg DE PESO CORPORAL (TETG). AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



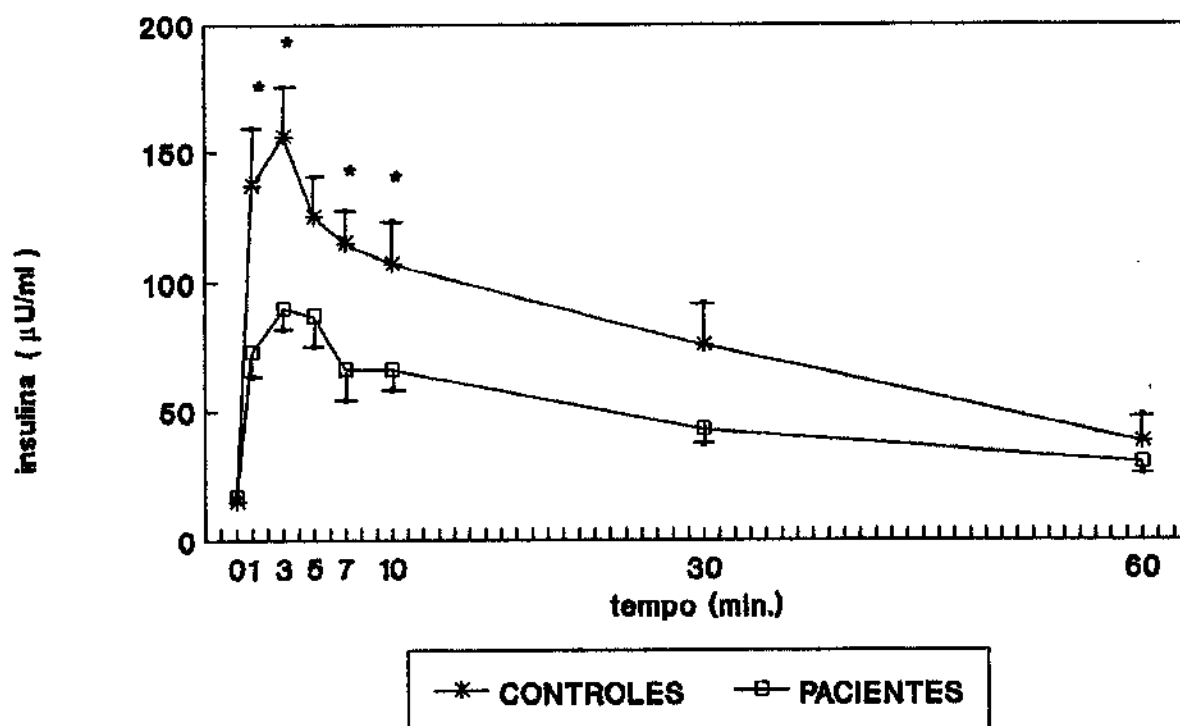
**TABELA 4 :** NÍVEIS SÉRICOS DE INSULINA ( $\mu\text{U/ml}$ ) EM INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 1 HORA APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 0,5 g GLICOSE/Kg PESO CORPORAL. (T.E.T.G.).

| Controles       | 0         | 1 min.     | 3 min.     | 5 min.     | 7 min.     | 10 min.    | 30 min.   | 60 min.   |
|-----------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
| A. E. C.        | 18        | 140        | 215        | 151        | 171        | 110        | 37        | 31        |
| A. M. P.        | 24        | 300        | 272        | 186        | 144        | 168        | 218       | 129       |
| E. A. O.        | 9         | 142        | 176        | 124        | 120        | 98         | 46        | 10        |
| E. P. S.        | 5         | 107        | 108        | 106        | 87         | 38         | 34        | 20        |
| F. C. R.        | 18        | 48         | 165        | 78         | 44         | 54         | 91        | 31        |
| H. S. L.        | 20        | 69         | 109        | 86         | 110        | 78         | 48        | 44        |
| M. A. O.        | 15        | 210        | 198        | 188        | 155        | 150        | 53        | 5         |
| M. J. A. S.     | 13        | 80         | 57         | 58         | -          | 62         | 53        | 46        |
| P. J.           | 5         | 184        | 188        | 194        | 125        | 222        | 92        | 12        |
| V. R. S.        | 12        | 122        | 122        | 126        | 115        | 100        | 74        | 48        |
| W. R.           | 25        | 110        | 102        | 74         | 78         | 97         | 90        | 45        |
| <b>Média</b>    | <b>15</b> | <b>137</b> | <b>158</b> | <b>125</b> | <b>115</b> | <b>107</b> | <b>76</b> | <b>38</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>2</b>  | <b>22</b>  | <b>19</b>  | <b>15</b>  | <b>12</b>  | <b>16</b>  | <b>18</b> | <b>10</b> |

**TABELA 5 :** NÍVEIS SÉRICOS DE INSULINA ( $\mu\text{U/ml}$ ) EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 1 HORA APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5 g GLICOSE/Kg DE PESO CORPORAL. (T.E.T.G.).

| Pacientes       | 0         | 1 min.    | 3 min.    | 5 min.    | 7 min.    | 10 min.   | 30 min.   | 60 min.   |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| A. G.           | 15        | 64        | 96        | 86        | 77        | 67        | 23        | 17        |
| C. P. L.        | 18        | 82        | 84        | 100       | 64        | 67        | 30        | 22        |
| E. P. S.        | 18        | 92        | 98        | 72        | 51        | 62        | 29        | 23        |
| E. J. S.        | 25        | 47        | 66        | 66        | 55        | 67        | 58        | 29        |
| G. G. A.        | 15        | 18        | 30        | 23        | 21        | 22        | 26        | 23        |
| J. B. N.        | 9         | 30        | 98        | 72        | 61        | 42        | 25        | 17        |
| J. A. R.        | 22        | 98        | 104       | 94        | 51        | 58        | 44        | 37        |
| J. F. D.        | 21        | 68        | 71        | 64        | 59        | 58        | 54        | 50        |
| J. S. C.        | 14        | 132       | 116       | 98        | 60        | 116       | 88        | 45        |
| R. P.           | 16        | 78        | 98        | 183       | 173       | 98        | 36        | 19        |
| W. R. S.        | 17        | 92        | 132       | 100       | 52        | 72        | 58        | 52        |
| <b>Média</b>    | <b>17</b> | <b>73</b> | <b>90</b> | <b>87</b> | <b>66</b> | <b>66</b> | <b>43</b> | <b>30</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>1</b>  | <b>10</b> | <b>8</b>  | <b>12</b> | <b>12</b> | <b>8</b>  | <b>6</b>  | <b>4</b>  |
|                 |           | p<0,02    | p<0,01    |           | p<0,01    | p<0,05    |           |           |

**FIGURA 2 :** REPRESENTAÇÃO DOS NÍVEIS MÉDIOS DE INSULINA SÉRICA ( $\mu\text{U/ml}$ ) EM INDIVÍDUOS CONTROLES E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 1 HORA APÓS INFUSÃO INTRAVENOSA DE 0,5 g DE GLICOSE/Kg PESO CORPORAL. AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



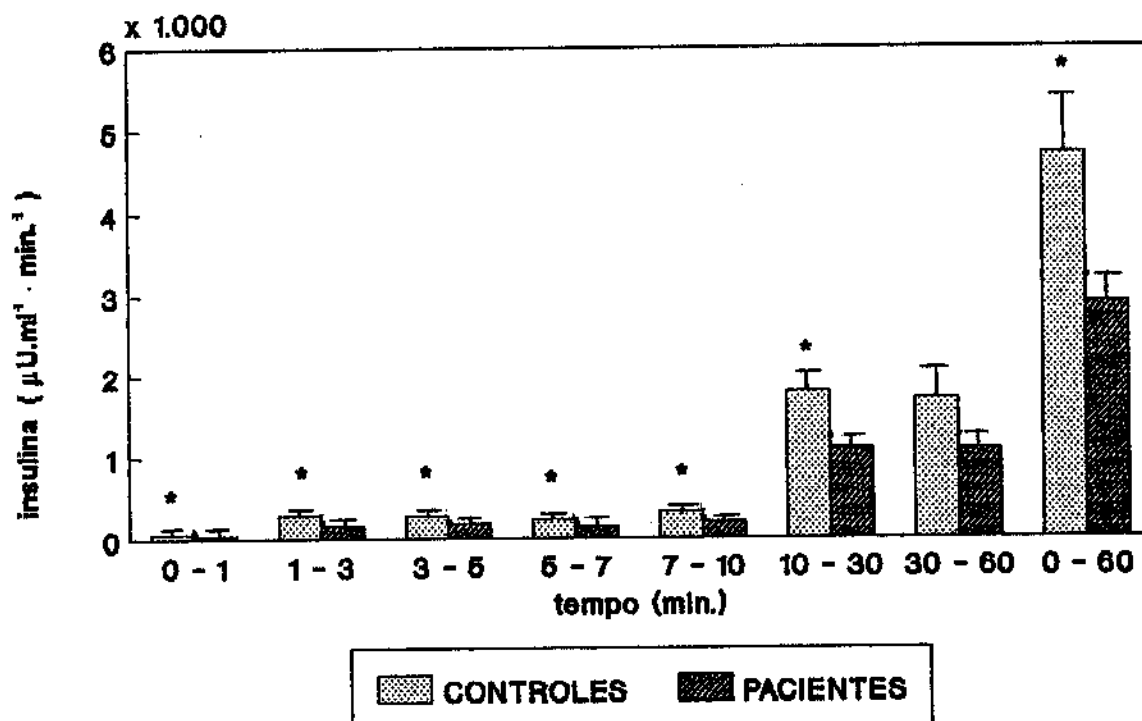
**TABELA 6:** ÁREAS SOB AS CURVAS DE INSULINA SÉRICA ( $\mu\text{U. ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES NOS VÁRIOS SEGMENTOS DESDE O PERÍODO BASAL (TEMPO 0) ATÉ 1 HORA APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 0,5 g GLICOSE/ Kg PESO CORPORAL.

| Controles       | 0-1<br>min. | 1-3<br>min. | 3-5<br>min. | 5-7<br>min. | 7-10<br>min. | 10-30<br>min. | 30-60<br>min. | TOTAL       |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|-------------|
| A. E. C.        | 79          | 355         | 366         | 322         | 422          | 1470          | 1020          | 4034        |
| A. M. P.        | 162         | 572         | 458         | 330         | 468          | 3460          | 5205          | 10655       |
| E. A. O.        | 76          | 318         | 300         | 244         | 327          | 1440          | 840           | 3545        |
| E. P. S.        | 56          | 215         | 214         | 193         | 188          | 720           | 810           | 2396        |
| F. C. R.        | 33          | 213         | 243         | 122         | 147          | 1450          | 1830          | 4038        |
| H. S. L.        | 45          | 178         | 195         | 196         | 282          | 1260          | 1380          | 3576        |
| M. A. O.        | 113         | 408         | 386         | 343         | 458          | 2030          | 870           | 4608        |
| M. J. A. S.     | 47          | 137         | 115         | 300         | 300          | 1150          | 1485          | 3234        |
| P. J.           | 94          | 372         | 382         | 319         | 521          | 3140          | 1560          | 6388        |
| V. R. S.        | 67          | 244         | 248         | 241         | 308          | 1740          | 1830          | 4678        |
| W. R.           | 68          | 212         | 176         | 152         | 263          | 1870          | 2025          | 4766        |
| <b>Média</b>    | <b>76</b>   | <b>293</b>  | <b>280</b>  | <b>237</b>  | <b>321</b>   | <b>1794</b>   | <b>1714</b>   | <b>4720</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>11</b>   | <b>39</b>   | <b>32</b>   | <b>25</b>   | <b>40</b>    | <b>251</b>    | <b>375</b>    | <b>672</b>  |

**TABELA 7:** ÁREAS SOB AS CURVAS DE INSULINA SÉRICA ( $\mu\text{U. ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD NOS VÁRIOS SEGMENTOS DESDE O TEMPO 0 ATÉ 1 HORA APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5 g GLICOSE/ Kg DE PESO CORPORAL.

| Pacientes       | 0-1<br>min. | 1-3<br>min. | 3-5<br>min. | 5-7<br>min. | 7-10<br>min. | 10-30<br>min. | 30-60<br>min. | TOTAL       |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|-------------|
| A. G.           | 40          | 160         | 182         | 163         | 216          | 900           | 600           | 2261        |
| C. P. L.        | 50          | 166         | 184         | 164         | 197          | 970           | 780           | 2511        |
| E. P. S.        | 55          | 190         | 170         | 123         | 170          | 910           | 780           | 2398        |
| E. J. S.        | 36          | 113         | 132         | 121         | 183          | 1250          | 1305          | 3140        |
| G. G. A.        | 17          | 48          | 53          | 46          | 65           | 480           | 735           | 1444        |
| J. B. N.        | 20          | 128         | 170         | 133         | 155          | 670           | 460           | 1736        |
| J. A. R.        | 60          | 202         | 198         | 145         | 164          | 1020          | 1215          | 3004        |
| J. F. D.        | 45          | 139         | 135         | 123         | 176          | 1120          | 1560          | 3298        |
| J. S. C.        | 73          | 232         | 214         | 158         | 264          | 2040          | 1995          | 4976        |
| R. P.           | 47          | 176         | 281         | 356         | 407          | 1340          | 825           | 3432        |
| W. R. S.        | 55          | 224         | 232         | 152         | 186          | 1300          | 1650          | 3799        |
| <b>Média</b>    | <b>45</b>   | <b>162</b>  | <b>177</b>  | <b>153</b>  | <b>198</b>   | <b>1091</b>   | <b>1082</b>   | <b>2909</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>5</b>    | <b>16</b>   | <b>18</b>   | <b>23</b>   | <b>25</b>    | <b>124</b>    | <b>150</b>    | <b>302</b>  |
|                 | p<0,02      | p<0,01      | p<0,02      | p<0,02      | p<0,02       | p<0,02        |               | p<0,05      |

**FIGURA 3 :** REPRESENTAÇÃO DAS ÁREAS SOB AS CURVAS DE INSULINA SÉRICA ( $\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES E DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 1 HORA APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 0,5 g DE GLICOSE/Kg PESO CORPORAL . A ÁREA TOTAL (0-60 MIN. ) PARA OS 2 GRUPOS; ESTÁ REPRESENTADA NO FINAL DO GRÁFICO. AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



**TABELA 8 :** ÍNDICES DE AVALIAÇÃO DA FASE RÁPIDA DE SECREÇÃO DE INSULINA, CONSIDERANDO-SE OS VALORES SÉRICOS DE INSULINA, EM INDIVÍDUOS CONTROLES DURANTE O TESTE ENDOVENOSO DE TOLERÂNCIA À GLICOSE.

| Controles       | insulina<br>1+3 min. | área insulina<br>0-10 min. | incremento da área<br>0-10 min. |
|-----------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------|
| A. E. C.        | 355                  | 1544                       | 1364                            |
| A. M. P.        | 572                  | 1990                       | 1750                            |
| E. A. O.        | 318                  | 1265                       | 1175                            |
| E. P. S.        | 215                  | 866                        | 816                             |
| F. C. R.        | 213                  | 758                        | 578                             |
| H. S. L.        | 178                  | 896                        | 696                             |
| M. A. O.        | 408                  | 1708                       | 1558                            |
| M. J. A. S.     | 137                  | 599                        | 469                             |
| P. J.           | 372                  | 1688                       | 1638                            |
| V. R. S.        | 244                  | 1108                       | 988                             |
| W. R.           | 212                  | 871                        | 621                             |
| <b>Média</b>    | <b>293</b>           | <b>1208</b>                | <b>1059</b>                     |
| <b>E. P. M.</b> | <b>38</b>            | <b>139</b>                 | <b>140</b>                      |

**TABELA 9 :** ÍNDICES DE AVALIAÇÃO DA FASE RÁPIDA DE SECREÇÃO DE INSULINA, CONSIDERANDO-SE OS VALORES DE INSULINA SÉRICA, EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD DURANTE O TESTE ENDOVENOSO DE TOLERÂNCIA À GLICOSE.

| Pacientes       | insulina<br>1+3 min. | área insulina<br>0-10 min. | incremento da área<br>0-10 min. |
|-----------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------|
| A. G.           | 160                  | 761                        | 611                             |
| C. P. L.        | 166                  | 761                        | 581                             |
| E. P. S.        | 190                  | 708                        | 528                             |
| E. J. S.        | 113                  | 585                        | 335                             |
| G. G. A.        | 48                   | 229                        | 79                              |
| J. B. N.        | 128                  | 606                        | 516                             |
| J. A. R.        | 202                  | 769                        | 549                             |
| J. F. D.        | 139                  | 618                        | 408                             |
| J. S. C.        | 248                  | 941                        | 801                             |
| R. P.           | 176                  | 1267                       | 1107                            |
| W. R. S.        | 224                  | 849                        | 679                             |
| <b>Média</b>    | <b>163</b>           | <b>736</b>                 | <b>563</b>                      |
| <b>E. P. M.</b> | <b>17</b>            | <b>77</b>                  | <b>79</b>                       |
|                 | p<0,01               | p<0,01                     | p<0,01                          |

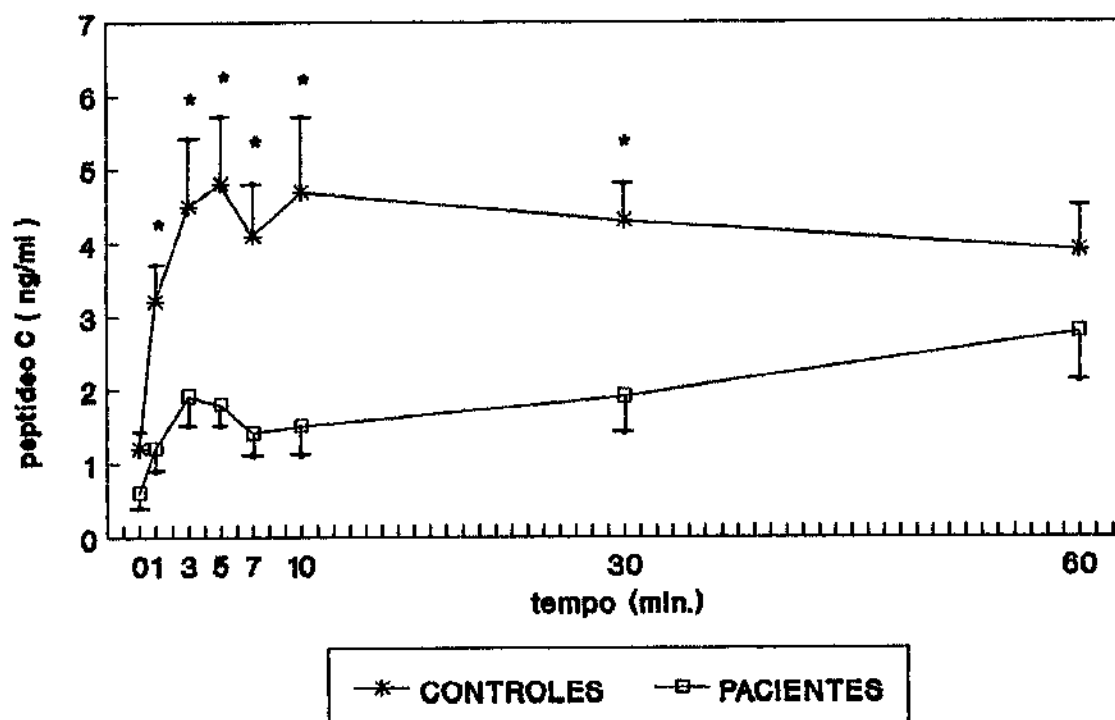
**TABELA 10:** NÍVEIS SÉRICOS DE PEPTÍDEO C (ng/ml) EM INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES (TEMPO 0) E DURANTE UMA HORA APÓS INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5 g GLICOSE/Kg PESO CORPORAL. (T.E.T.G.).

| Controles       | 0          | 1 min.     | 3 min.     | 5 min.     | 7 min.     | 10 min.    | 30 min.    | 60 min.    |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| A. E. C.        | 0.8        | 3.3        | 4.6        | 3.5        | 1.8        | 2.4        | 3.1        | 1.8        |
| A. M. P.        | 2.2        | 3.3        | 3.3        | 3.1        | 4.4        | 4.0        | 7.0        | 9.0        |
| E. A. O.        | 1.0        | 4.0        | 7.0        | 6.0        | 6.0        | 5.0        | 3.7        | 2.4        |
| E. P. S.        | 0.9        | 1.6        | 4.0        | 3.3        | 4.2        | 3.5        | 2.5        | 4.0        |
| F. C. R.        | 0.6        | 1.4        | 1.8        | 5.0        | 1.6        | 5.0        | 2.3        | 3.1        |
| H. S. L.        | 0.4        | 2.0        | 3.0        | 3.1        | 2.2        | 1.1        | 2.3        | 2.5        |
| M. A. O.        | 2.7        | 6.0        | 12.0       | 13         | 9.0        | 13         | 5.4        | 2.9        |
| M. J. A. S.     | 2.2        | 6.0        | 5.2        | 5.4        | -          | 7.6        | 4.8        | 3.6        |
| P. J.           | 0.8        | 2.6        | 3.0        | 2.6        | 3.2        | 5.4        | 6.0        | 4.4        |
| V. R. S.        | 0.9        | 1.6        | 3.0        | 3.7        | 4.4        | 3.3        | 5.0        | 5.0        |
| W. R.           | 0.8        | 3.1        | 2.6        | 4.4        | 4.4        | 1.3        | 5.2        | 3.7        |
| <b>Média</b>    | <b>1.2</b> | <b>3.2</b> | <b>4.5</b> | <b>4.8</b> | <b>4.1</b> | <b>4.7</b> | <b>4.3</b> | <b>3.9</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>0.2</b> | <b>0.5</b> | <b>0.9</b> | <b>0.9</b> | <b>0.7</b> | <b>1.0</b> | <b>0.5</b> | <b>0.6</b> |

**TABELA 11:** NÍVEIS SÉRICOS DE PEPTÍDEO C (ng/ml) EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) ANTES E APÓS INFUSÃO DE 0,5 g GLICOSE/Kg DE PESO CORPORAL. (T.E.T.G.).

| Pacientes       | 0          | 1 min.     | 3 min.     | 5 min.     | 7 min.     | 10 min.    | 30 min.    | 60 min.    |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| A. G.           | 1.1        | 1.5        | 3.1        | 1.1        | 0.4        | 1.5        | 0.6        | 0.8        |
| C. P. L.        | 0.3        | 0.3        | 0.6        | 1.8        | 0.7        | 0.3        | 1.3        | 0.5        |
| E. P. S.        | 1.0        | 1.5        | 3.5        | 1.3        | 2.4        | 3.3        | 1.3        | 2.4        |
| E. J. S.        | 1.1        | 1.3        | 2.5        | 2.3        | 4.0        | 2.7        | 2.1        | 3.7        |
| G. G. A.        | 0.1        | 0.3        | 0.5        | 0.8        | 0.7        | 0.4        | 0.5        | 2.3        |
| J. B. N.        | 0.3        | 0.6        | 1.2        | 2.2        | 1.3        | 1.6        | 1.8        | 1.6        |
| J. A. R.        | 1.5        | 3.7        | 3.3        | 2.2        | 2.3        | 3.5        | 3.0        | 6.0        |
| J. F. D.        | 0.5        | 0.9        | 1.5        | 1.6        | 0.6        | 0.6        | 2.4        | 4.4        |
| J. S. C.        | 0.5        | 2.0        | 3.8        | 4.1        | 1.9        | 1.6        | 6.2        | 7.2        |
| R. P.           | 0.3        | 0.5        | 0.5        | 0.7        | 0.7        | 0.5        | 0.6        | 0.3        |
| W. R. S.        | 0.4        | 0.9        | 0.4        | 1.5        | 0.7        | 1.0        | 0.9        | 1.9        |
| <b>Média</b>    | <b>0.6</b> | <b>1.2</b> | <b>1.9</b> | <b>1.8</b> | <b>1.4</b> | <b>1.5</b> | <b>1.9</b> | <b>2.8</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>0.2</b> | <b>0.3</b> | <b>0.4</b> | <b>0.3</b> | <b>0.3</b> | <b>0.4</b> | <b>0.5</b> | <b>0.7</b> |
|                 |            | p<0,01     | p<0,02     | p<0,01     | p<0,01     | P<0,01     | P<0,01     |            |

**FIGURA 4 :** REPRESENTAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS MÉDIOS DE PEPTÍDEO C (ng/ml) EM INDIVÍDUOS CONTROLES E EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 1 HORA APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 0,5 g DE GLICOSE/Kg PESO CORPORAL (T.E.T.G.). AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



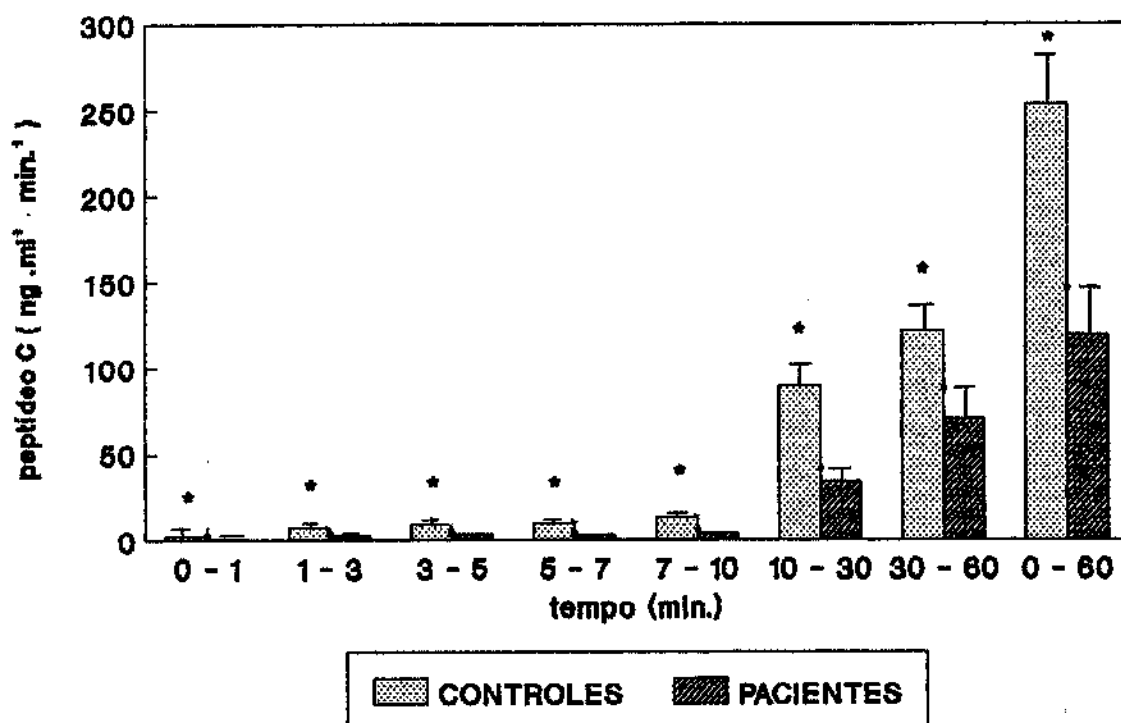
**TABELA 12:** ÁREAS SOB AS CURVAS DE PEPTÍDEO C SÉRICO ( ng. ml<sup>1</sup>.min<sup>1</sup> ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES DESDE O PERÍODO BASAL E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 1 HORA DO TESTE ENDOVENOSO DE TOLERÂNCIA À GLICOSE.

| Controles       | 0-1<br>min. | 1-3<br>min. | 3-5<br>min. | 5-7<br>min. | 7-10<br>min. | 10-30<br>min. | 30-60<br>min. | TOTAL        |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
| A. E. C.        | 2.1         | 7.9         | 8.1         | 5.3         | 6.3          | 55            | 73.5          | 158.2        |
| A. M. P.        | 2.8         | 6.6         | 6.4         | 7.5         | 12.6         | 110.0         | 240           | 385.9        |
| E. A. O.        | 2.5         | 11.0        | 13.0        | 12.0        | 16.5         | 87.0          | 91.5          | 233.5        |
| E. P. S.        | 1.3         | 5.6         | 7.3         | 7.5         | 11.6         | 60.0          | 97.5          | 190.8        |
| F. C. R.        | 1.0         | 3.2         | 6.8         | 6.6         | 9.9          | 73.0          | 81.0          | 181.5        |
| H. S. L.        | 1.2         | 5.0         | 6.1         | 5.3         | 5.0          | 34.0          | 72.0          | 128.6        |
| M. A. O.        | 4.4         | 18.0        | 25.0        | 22.0        | 33.0         | 184.0         | 124.5         | 410.9        |
| M. J. A. S.     | 4.1         | 11.2        | 10.6        | 32.5        | 32.5         | 124.0         | 126.0         | 308.4        |
| P. J.           | 1.7         | 5.6         | 5.6         | 5.8         | 12.9         | 114.0         | 156.0         | 301.6        |
| V. R. S.        | 1.3         | 4.6         | 6.7         | 8.1         | 11.6         | 83.0          | 150.0         | 265.3        |
| W. R.           | 2.0         | 5.7         | 7.0         | 8.8         | 8.6          | 65.0          | 133.5         | 230.6        |
| <b>Média</b>    | <b>2.2</b>  | <b>7.7</b>  | <b>9.3</b>  | <b>9.6</b>  | <b>13.1</b>  | <b>90.0</b>   | <b>122.3</b>  | <b>254.0</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>0.3</b>  | <b>1.3</b>  | <b>1.7</b>  | <b>1.6</b>  | <b>2.3</b>   | <b>12.5</b>   | <b>14.8</b>   | <b>27.5</b>  |

**TABELA 13:** ÁREAS SOB AS CURVAS DE PEPTÍDEO C SÉRICO ( ng. ml<sup>1</sup>.min<sup>1</sup> ) DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD DESDE O PERÍODO BASAL E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 1 HORA DO TESTE ENDOVENOSO DE TOLERÂNCIA À GLICOSE.

| Pacientes       | 0-1<br>min. | 1-3<br>min. | 3-5<br>min. | 5-7<br>min. | 7-10<br>min. | 10-30<br>min. | 30-60<br>min. | TOTAL        |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
| A. G.           | 1.3         | 4.6         | 4.2         | 1.5         | 2.9          | 2.1           | 21.0          | 56.5         |
| C. P. L.        | 0.3         | 0.9         | 2.4         | 2.5         | 1.5          | 16.0          | 27.0          | 50.6         |
| E. P. S.        | 1.3         | 5.0         | 4.8         | 3.7         | 8.6          | 46.0          | 55.5          | 124.9        |
| E. J. S.        | 1.2         | 3.8         | 4.8         | 6.3         | 10.1         | 48.0          | 87.0          | 161.2        |
| G. G. A.        | 0.2         | 0.8         | 1.3         | 1.5         | 1.7          | 9.0           | 42.0          | 56.5         |
| J. B. N.        | 0.5         | 1.8         | 3.4         | 3.5         | 4.4          | 34.0          | 5.1           | 898.6        |
| J. A. R.        | 2.6         | 7.0         | 5.5         | 4.5         | 8.7          | 65.0          | 135.0         | 228.3        |
| J. F. D.        | 0.7         | 2.4         | 3.1         | 2.2         | 1.8          | 30.0          | 102.0         | 142.2        |
| J. S. C.        | 1.3         | 5.8         | 7.9         | 6.0         | 5.3          | 78.0          | 201.0         | 305.3        |
| R. P.           | 0.4         | 1.0         | 1.2         | 1.4         | 1.8          | 11.0          | 13.5          | 30.3         |
| W. R. S.        | 0.7         | 1.2         | 1.9         | 2.2         | 2.6          | 19.0          | 42.0          | 69.6         |
| <b>Média</b>    | <b>1.0</b>  | <b>3.1</b>  | <b>3.7</b>  | <b>3.2</b>  | <b>4.5</b>   | <b>34.3</b>   | <b>70.6</b>   | <b>120.4</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>0.2</b>  | <b>0.7</b>  | <b>0.6</b>  | <b>0.5</b>  | <b>1.0</b>   | <b>6.8</b>    | <b>17.2</b>   | <b>25.8</b>  |
|                 | p<0,01      | p<0,01      | p<0,01      | p<0,001     | p<0,01       | p<0,001       | p<0,05        | p<0,01       |

**FIGURA 5:** REPRESENTAÇÃO DAS ÁREAS SOB AS CURVAS DE PEPTÍDEO C ( $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 1 HORA APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 0,5 g DE GLICOSE/Kg PESO CORPORAL (TETG). AS ÁREAS TOTAIS (0-60 MIN.), PARA OS 2 GRUPOS, ESTÃO REPRESENTADAS NO FINAL DO GRÁFICO. AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



**TABELA 14 :** ÍNDICES DE AVALIAÇÃO DA FASE RÁPIDA DE SECREÇÃO DE INSULINA, CONSIDERANDO-SE OS VALORES DE PEPTÍDEO C SÉRICO, EM INDIVÍDUOS CONTROLES DURANTE O TESTE DE INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,5 g GLICOSE/ Kg DE PESO CORPORAL.

| Controles       | peptídeo C<br>1+3 min. | área peptídeo C<br>0-10 min. | incremento da área<br>0-10 min. |
|-----------------|------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| A. E. C.        | 7.9                    | 29.7                         | 21.7                            |
| A. M. P.        | 6.6                    | 35.9                         | 13.9                            |
| E. A. O.        | 11.0                   | 55                           | 45                              |
| E. P. S.        | 5.6                    | 33.3                         | 24.3                            |
| F. C. R.        | 3.2                    | 27.5                         | 21.5                            |
| H. S. L.        | 5.0                    | 22.6                         | 18.6                            |
| M. A. O.        | 18.0                   | 102.4                        | 75.4                            |
| M. J. A. S.     | 11.2                   | 58.4                         | 36.4                            |
| P. J.           | 5.6                    | 31.6                         | 23.6                            |
| V. R. S.        | 4.6                    | 32.3                         | 23.3                            |
| W. R.           | 5.7                    | 32.1                         | 24.1                            |
| <b>Média</b>    | <b>7.7</b>             | <b>41.9</b>                  | <b>29.8</b>                     |
| <b>E. P. M.</b> | <b>1.3</b>             | <b>6.9</b>                   | <b>5.2</b>                      |

**TABELA 15 :** ÍNDICES DE AVALIAÇÃO DA FASE RÁPIDA DE SECREÇÃO DE INSULINA, CONSIDERANDO-SE OS VALORES DE PEPTÍDEO C SÉRICO, DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD DURANTE O TESTE ENDOVENOSO DE TOLERÂNCIA À GLICOSE.

| Pacientes       | peptídeo C<br>1+3 min. | área peptídeo C<br>0-10 min. | incremento da área<br>0-10 min. |
|-----------------|------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| A. G.           | 4.6                    | 14.5                         | 3.5                             |
| C. P. L.        | 0.9                    | 7.6                          | 4.6                             |
| E. P. S.        | 5.0                    | 23.4                         | 13.4                            |
| E. J. S.        | 3.8                    | 26.2                         | 15.2                            |
| G. G. A.        | 0.8                    | 5.5                          | 4.5                             |
| J. B. N.        | 1.8                    | 13.6                         | 10.6                            |
| J. A. R.        | 7.0                    | 28.3                         | 13.3                            |
| J. F. D.        | 2.4                    | 10.2                         | 5.2                             |
| J. S. C.        | 5.8                    | 26.3                         | 21.3                            |
| R. P.           | 1.0                    | 5.8                          | 2.8                             |
| W. R. S.        | 1.3                    | 8.6                          | 4.6                             |
| <b>Média</b>    | <b>3.1</b>             | <b>15.5</b>                  | <b>9.0</b>                      |
| <b>E. P. M.</b> | <b>1.0</b>             | <b>2.7</b>                   | <b>1.8</b>                      |
|                 | p<0,01                 | p<0,01                       | p<0,01                          |

### - Teste da Arginina

Durante a estimulação da secreção de insulina com infusão endovenosa de arginina, indivíduos controles e pacientes com deficiência de G-6-PD apresentaram níveis insulinêmicos semelhantes durante os primeiros 5 min. do teste, com resposta máxima 2 ou 3 min. após o término da infusão e diminuição progressiva, mas com níveis superiores ao basal. No final do teste, ou seja 7º. e 10º. min., os pacientes com deficiência de G-6-PD mostraram níveis insulinêmicos estatisticamente menores: 7º. min. (C:  $47 \pm 8,0 \mu\text{U/ml}$  X G-6-PD:  $29 \pm 3,0 \mu\text{U/ml}$ ,  $p < 0,05$ ) e 10º. min. (C:  $37 \pm 8,0 \mu\text{U/ml}$  X G-6-PD:  $19 \pm 2,0 \mu\text{U/ml}$ ,  $p < 0,05$ ) - tabelas 16, 17 e figura 6.

Também, a determinação da área total sob as curvas insulinêmicas durante os 10 min. da estimulação com arginina demonstrou valores menores no grupo de pacientes (C:  $556 \pm 64 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $446 \pm 55 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), apesar desses resultados não terem sido estatisticamente significantes; Tabelas 18, 19 e figura 7.

Os níveis de peptídeo C nos controles e nos deficientes de G-6-PD, durante o teste da arginina, apresentaram-se semelhantes aos da insulina, exceto nos 3º. e 5º. min. do estudo onde os pacientes mostraram valores significativamente menores que os controles, 3º. min (C:  $2,6 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$  X G-6-PD:  $1,2 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,01$ ) e 5º. min. (C:  $1,8 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$  X G-6-PD:  $1,0 \pm 0,2 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,05$ ). Esses resultados encontram-se nas tabelas 20, 21 e figura 8.

A determinação das áreas sob as curvas de peptídeo C, assim como a área total mostraram, durante o estudo com arginina, resultados estatisticamente menores para os pacientes com deficiência de G-6-PD (C:  $18,0 \pm 2,7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  X G-6-PD:  $10,1 \pm 2,2 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,05$ ) - tabelas: 22, 23 e figura 9.

Entretanto, essa análise dos valores de insulina ou peptídeo C durante tempos específicos bem como a área total nos 10 minutos do teste demonstraram resultados heterogêneos e de difícil interpretação. Nesse sentido, Seaquist e Robertson (1992) utilizaram como índice de avaliação da secreção de insulina durante o teste da arginina a média dos 3 maiores valores de insulina ou peptídeo C durante os primeiros 5 minutos do teste. A análise desse índice em relação aos níveis de insulina demonstra que indivíduos com deficiência de G-6-PD e controles apresentam valores similares, mas quando utilizamos o peptídeo C, os valores foram significativamente menores nos portadores dessa deficiência enzimática (C:  $2,2 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$  X G-6-PD:  $1,3 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,05$ ).

*Como já descrito para o T.E.T.G., também no Teste da Arginina estabeleceu-se a relação dos valores convertidos para pmol/l, obtidos entre a área total sob a curva de insulina e a área total sob a curva de peptídeo C, com o objetivo de se avaliar a extração hepática de insulina e os resultados demonstraram que, apesar de não existir diferença estatisticamente significativa, os pacientes com deficiência de G-6-PD apresentaram menor extração hepática (C:  $35 \pm 9,0\%$  X G-6-PD:  $15 \pm 6,0\%$ ).*

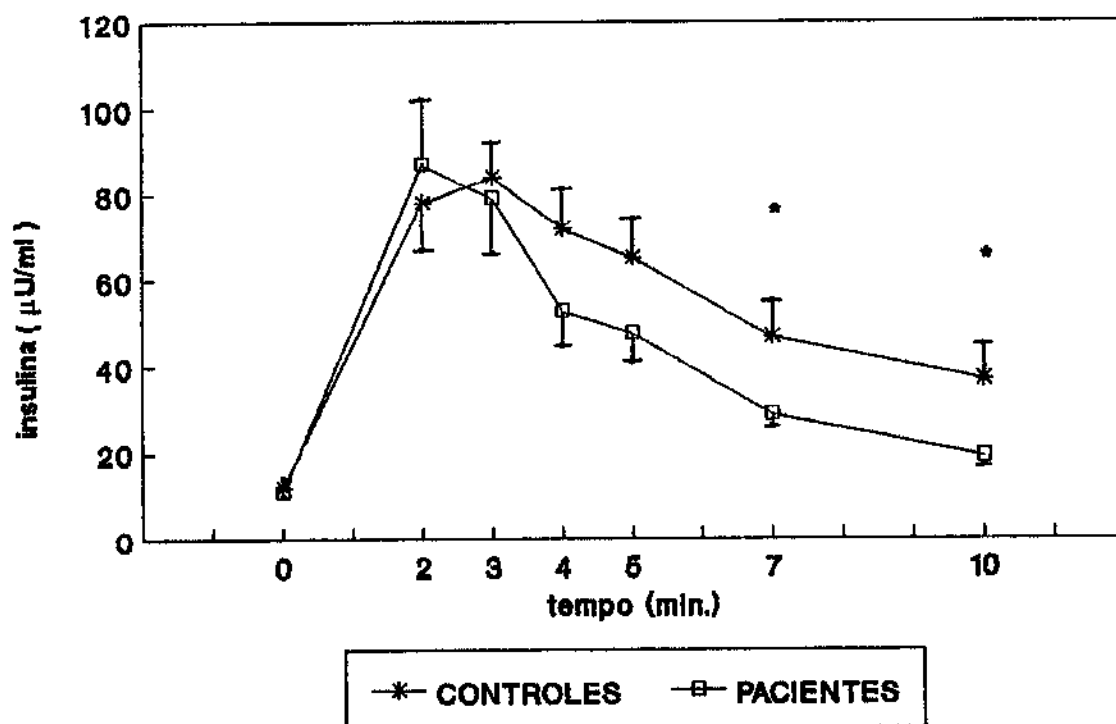
**TABELA 16 :** NÍVEIS SÉRICOS DE INSULINA ( $\mu\text{U/ml}$ ) EM INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 10 MIN. APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 50 ml DE SOLUÇÃO DE L-ARGININA A 10% (TESTE DA ARGININA).

| Controles       | 0         | 2 min.    | 3 min.    | 4 min.    | 5 min.    | 7 min.    | 10 min.   |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| A. E. C.        | 11        | 23        | 69        | 75        | 64        | 36        | 31        |
| A. M. P.        | 17        | 146       | 124       | 103       | 84        | 68        | 37        |
| E. A. O.        | 13        | 82        | 118       | 120       | 118       | 72        | 58        |
| E. P. S.        | 5         | 80        | 86        | 60        | 52        | 32        | 22        |
| F. C. R.        | 5         | 70        | 110       | 72        | 62        | 26        | 15        |
| H. S. L.        | 11        | 97        | 66        | 41        | 21        | 19        | 18        |
| M. A. O.        | 30        | 124       | 82        | 62        | 84        | 80        | 90        |
| M. J. A. S.     | 16        | 74        | 85        | 60        | 55        | 35        | 14        |
| P. J.           | 5         | 70        | 80        | 68        | 64        | 64        | 40        |
| V. R. S.        | 10        | 48        | 70        | 110       | 100       | 80        | 70        |
| W. R.           | 9         | 42        | 29        | 19        | 15        | 10        | 8         |
| <b>Média</b>    | <b>12</b> | <b>78</b> | <b>84</b> | <b>72</b> | <b>65</b> | <b>47</b> | <b>37</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>2</b>  | <b>11</b> | <b>8</b>  | <b>9</b>  | <b>9</b>  | <b>8</b>  | <b>8</b>  |

**TABELA 17 :** NÍVEIS SÉRICOS DE INSULINA ( $\mu\text{U/ml}$ ) EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 10 MIN. APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 50 ml DE SOLUÇÃO DE L-ARGININA A 10% (TESTE DA ARGININA).

| Pacientes       | 0         | 2 min.    | 3 min.    | 4 min.    | 5 min.    | 7 min.     | 10 min.    |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| A. G.           | 10        | 60        | 74        | 66        | 51        | 37         | 20         |
| C. P. L.        | 10        | 51        | 37        | 18        | 18        | 23         | 16         |
| E. P. S.        | 16        | 101       | 69        | 56        | 54        | 36         | 27         |
| E. J. S.        | 12        | 127       | 154       | 77        | 60        | 25         | 20         |
| G. G. A.        | 8         | 22        | 26        | 17        | 18        | 13         | 8          |
| J. B. N.        | 5         | 34        | 40        | 18        | 32        | 35         | 12         |
| J. A. R.        | 14        | 55        | 54        | 56        | 44        | 32         | 18         |
| J. F. D.        | 14        | 148       | 132       | 74        | 69        | 39         | 23         |
| J. S. C.        | 15        | 159       | 114       | 73        | 38        | 36         | 21         |
| R. P.           | 8         | 58        | 54        | 34        | 44        | 22         | 17         |
| W. R. S.        | 10        | 143       | 111       | 93        | 98        | 21         | 23         |
| <b>Média</b>    | <b>11</b> | <b>87</b> | <b>79</b> | <b>53</b> | <b>48</b> | <b>29</b>  | <b>19</b>  |
| <b>E. P. M.</b> | <b>1</b>  | <b>15</b> | <b>13</b> | <b>8</b>  | <b>7</b>  | <b>3</b>   | <b>2</b>   |
|                 |           |           |           |           |           | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ |

**FIGURA 6 :** REPRESENTAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS MÉDIOS DE INSULINA ( $\mu\text{U/ml}$ ) EM INDIVÍDUOS CONTROLES E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 10 MIN. APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 50 ml DE SOLUÇÃO DE L-ARGININA A 10%. AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



**TABELA 18 :** ÁREAS SOB A CURVAS DE INSULINA SÉRICA ( $\mu\text{U. ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 10 MIN. DO TESTE DA ARGININA.

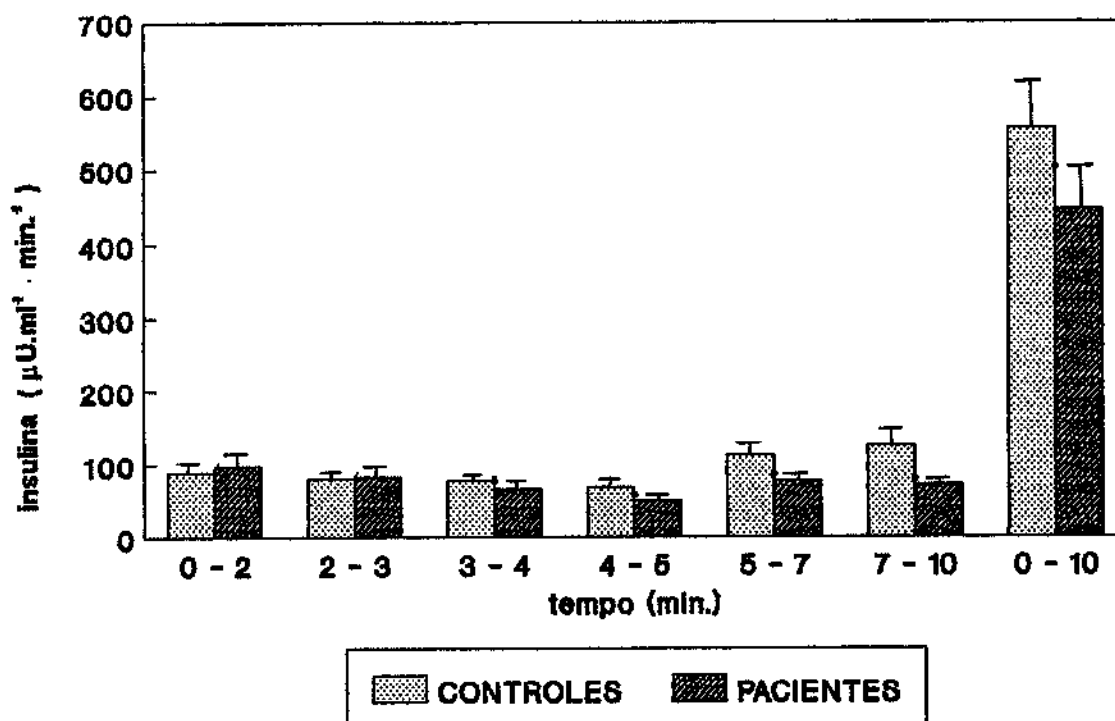
| Controles       | 0-2<br>min. | 2-3<br>min. | 3-4<br>min. | 4-5<br>min. | 5-7<br>min. | 7-10<br>min | TOTAL      |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| A. E. C.        | 34          | 46          | 72          | 70          | 100         | 101         | 423        |
| A. M. P.        | 163         | 135         | 114         | 94          | 152         | 158         | 816        |
| E. A. O.        | 95          | 100         | 119         | 119         | 190         | 195         | 818        |
| E. P. S.        | 85          | 83          | 73          | 56          | 84          | 81          | 462        |
| F. C. R.        | 75          | 90          | 91          | 67          | 88          | 62          | 473        |
| H. S. L.        | 108         | 82          | 54          | 31          | 40          | 56          | 371        |
| M. A. O.        | 154         | 103         | 72          | 73          | 164         | 255         | 821        |
| M. J. A. S.     | 90          | 80          | 73          | 58          | 90          | 74          | 465        |
| P. J.           | 75          | 75          | 74          | 66          | 128         | 156         | 574        |
| V. R. S.        | 58          | 59          | 90          | 105         | 180         | 225         | 717        |
| W. R.           | 51          | 36          | 24          | 17          | 25          | 27          | 180        |
| <b>Média</b>    | <b>90</b>   | <b>81</b>   | <b>78</b>   | <b>69</b>   | <b>113</b>  | <b>126</b>  | <b>556</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>12</b>   | <b>9</b>    | <b>8</b>    | <b>9</b>    | <b>17</b>   | <b>23</b>   | <b>64</b>  |

**TABELA 19 :** ÁREAS SOB AS CURVAS DE INSULINA SÉRICA ( $\mu\text{U. ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 10 MIN. DO TESTE DA ARGININA.

| Pacientes       | 0-2<br>min. | 2-3<br>min. | 3-4<br>min. | 4-5<br>min. | 5-7<br>min. | 7-10<br>min. | TOTAL      |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|------------|
| A. G.           | 70          | 67          | 70          | 59          | 88          | 86           | 440        |
| C. P. L.        | 61          | 44          | 28          | 18          | 41          | 59           | 251        |
| E. P. S.        | 117         | 85          | 63          | 55          | 90          | 95           | 505        |
| E. J. S.        | 139         | 141         | 116         | 69          | 85          | 68           | 618        |
| G. G. A.        | 30          | 24          | 22          | 18          | 31          | 32           | 157        |
| J. B. N.        | 39          | 37          | 29          | 25          | 67          | 71           | 268        |
| J. A. R.        | 69          | 55          | 55          | 50          | 76          | 75           | 380        |
| J. F. D.        | 162         | 140         | 103         | 72          | 108         | 93           | 678        |
| J. S. C.        | 174         | 137         | 94          | 56          | 74          | 86           | 621        |
| R. P.           | 66          | 56          | 44          | 39          | 66          | 59           | 330        |
| W. R. S.        | 153         | 127         | 102         | 96          | 119         | 66           | 663        |
| <b>Média</b>    | <b>98</b>   | <b>83</b>   | <b>66</b>   | <b>51</b>   | <b>77</b>   | <b>72</b>    | <b>446</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>16</b>   | <b>14</b>   | <b>10</b>   | <b>7</b>    | <b>8</b>    | <b>6</b>     | <b>55</b>  |

p<0,02

**FIGURA 7 :** REPRESENTAÇÃO DAS ÁREAS SOB AS CURVAS DE INSULINA SÉRICA ( $\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES E DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE OS 10 MN. APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 50 ml DE SOLUÇÃO DE L-ARGININA A 10%. A ÁREA TOTAL (0-10 MIN.) ESTÁ REPRESENTADA NO FINAL DO GRÁFICO. AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



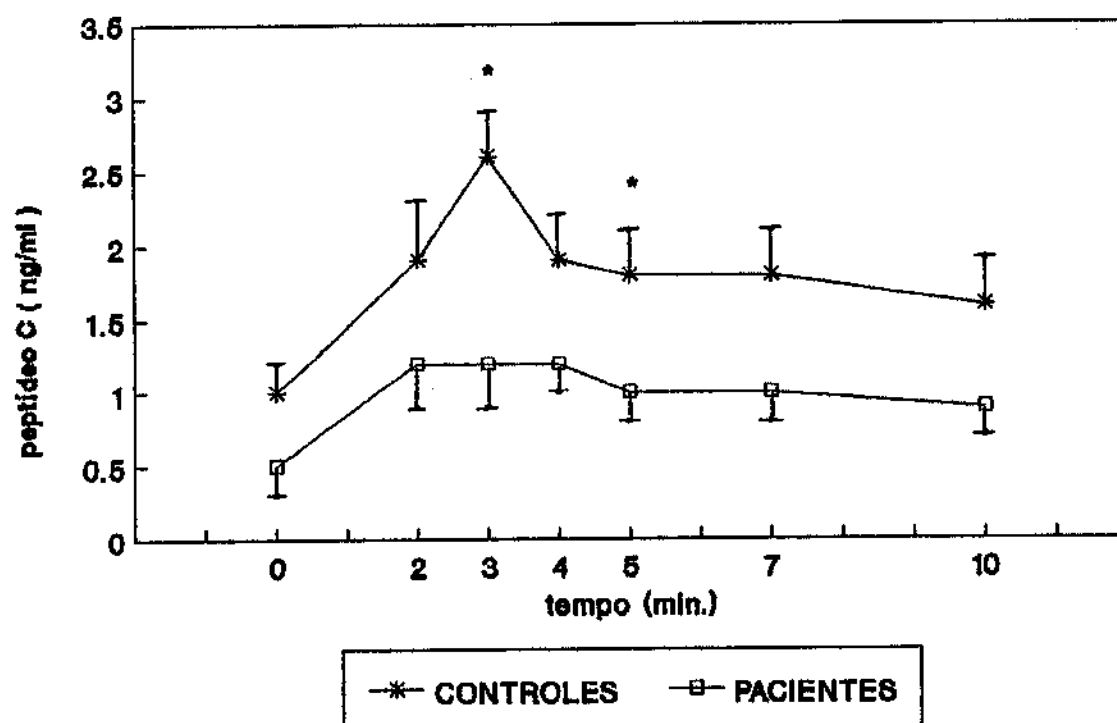
**TABELA 20:** NÍVEIS SÉRICOS DE PEPTÍDEO C (ng/ml) EM INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 10 MIN. APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 50 ml DE L-ARGININA A 10%.

| Controles       | 0          | 2 min.     | 3 min.     | 4 min.     | 5 min.     | 7 min.     | 10 min.    |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| A. E. C.        | 1.2        | 1.3        | 3.5        | 0.7        | 0.9        | 0.7        | 0.3        |
| A. M. P.        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| E. A. O.        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| E. P. S.        | 0.3        | 0.8        | 1.1        | 0.8        | 0.8        | 0.7        | 0.6        |
| F. C. R.        | 1.5        | 2.4        | 3.3        | 3.3        | 2.9        | 2.6        | 2.2        |
| H. S. L.        | 0.7        | 1.2        | 2.2        | 2.3        | 2.0        | 1.9        | 1.5        |
| M. A. O.        | 2.0        | 4.0        | 4.2        | 2.4        | 3.0        | 2.9        | 3.0        |
| M. J. A. S.     | 0.3        | 0.7        | 2.1        | 1.6        | 0.7        | 0.8        | 0.2        |
| P. J.           | 1.5        | 1.8        | 2.6        | 2.7        | 2.8        | 2.8        | 2.1        |
| V. R. S.        | 0.8        | 1.2        | 1.8        | 1.5        | 1.6        | 2.5        | 2.4        |
| W. R.           | 1.1        | 3.3        | 2.2        | 2.0        | 1.5        | 1.5        | 1.7        |
| <b>Média</b>    | <b>1.0</b> | <b>1.9</b> | <b>2.6</b> | <b>1.9</b> | <b>1.8</b> | <b>1.8</b> | <b>1.6</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>0.2</b> | <b>0.4</b> | <b>0.3</b> | <b>0.3</b> | <b>0.3</b> | <b>0.3</b> | <b>0.3</b> |

**TABELA 21:** NÍVEIS SÉRICOS DE PEPTÍDEO C (ng/ml) EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 10 MIN. APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 50 ml DE L-ARGININA A 10%.

| Pacientes       | 0          | 2 min.     | 3 min.     | 4 min.     | 5 min.     | 7 min.     | 10 min.    |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| A. G.           | 0.1        | 0.5        | 0.4        | 0.6        | 0.4        | 0.5        | 0.3        |
| C. P. L.        | 0.7        | 0.8        | 0.9        | 1.0        | 0.8        | 1.3        | 0.8        |
| E. P. S.        | 0.1        | 0.4        | 0.5        | 0.3        | 0.3        | 0.2        | 0.3        |
| E. J. S.        | 0.1        | 0.5        | 0.8        | 0.5        | 0.8        | 0.5        | 0.3        |
| G. G. A.        | 0.3        | 1.2        | 0.4        | 0.6        | 0.7        | 0.6        | 0.7        |
| J. B. N.        | 0.1        | 0.4        | 0.6        | 0.9        | 0.8        | 0.7        | 0.7        |
| J. A. R.        | 0.4        | 1.2        | 0.8        | 1.3        | 1.0        | 0.6        | 1.1        |
| J. F. D.        | 0.9        | 2.0        | 1.7        | 1.4        | 0.8        | 0.9        | 0.4        |
| J. S. C.        | 1.2        | 3.5        | 3.1        | 2.5        | 2.5        | 2.3        | 2.0        |
| R. P.           | 0.1        | 0.3        | 2.0        | 1.4        | 1.1        | 0.5        | 0.7        |
| W. R. S.        | 1.4        | 2.7        | 2.2        | 2.4        | 1.9        | 2.9        | 2.3        |
| <b>Média</b>    | <b>0.5</b> | <b>1.2</b> | <b>1.2</b> | <b>1.2</b> | <b>1.0</b> | <b>1.0</b> | <b>0.9</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>0.2</b> | <b>0.3</b> | <b>0.3</b> | <b>0.2</b> | <b>0.2</b> | <b>0.2</b> | <b>0.2</b> |
|                 |            |            | p<0,01     |            | p<0,05     |            |            |

**FIGURA 8 :** REPRESENTAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS MÉDIOS DE PEPTÍDEO C (ng/ml) EM INDIVÍDUOS CONTROLES E EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 10 MIN. APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 50 ml DE SOLUÇÃO DE L-ARGININA A 10 %. AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



**TABELA 22 :** ÁREAS SOB AS CURVAS DE PEPTÍDEO C SÉRICO ( ng.ml<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE OS 10 MIN. DO TESTE DA ARGININA.

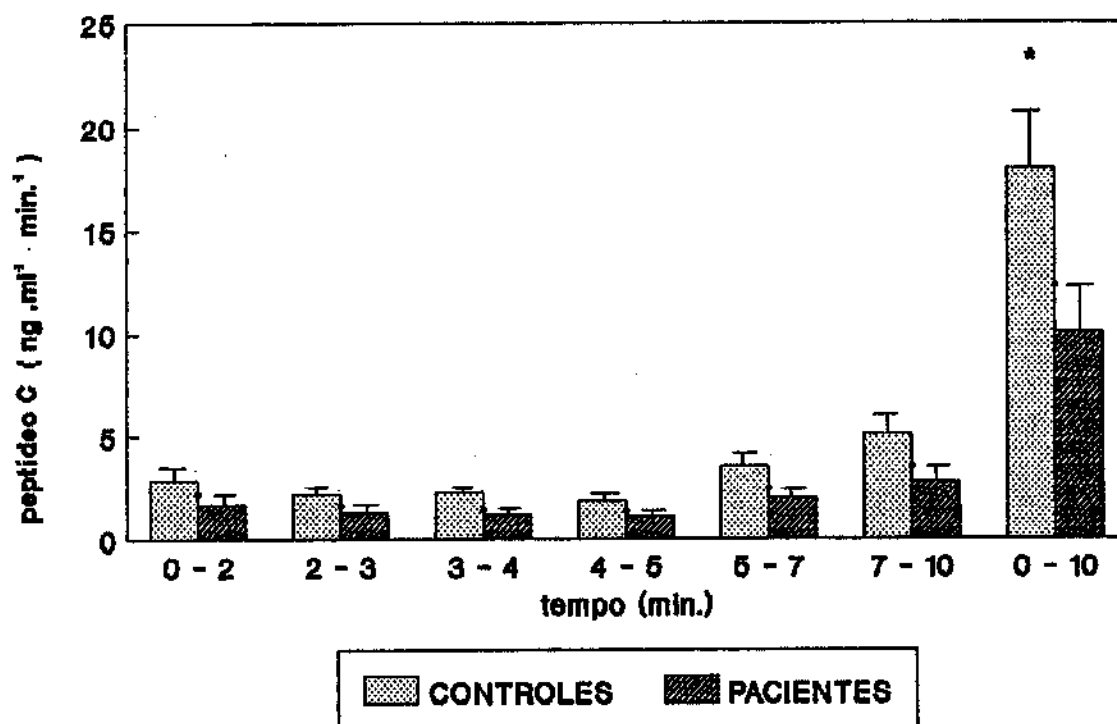
| Controles       | 0-2<br>min. | 2-3<br>min. | 3-4<br>min. | 4-5<br>min. | 5-7<br>min. | 7-10<br>min. | TOTAL      |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|------------|
| A. E. C.        | 2.5         | 2.4         | 2.1         | 0.8         | 1.6         | 1.5          | 10.9       |
| A. M. P.        | -           | -           | -           | -           | -           | -            | -          |
| E. A. O.        | -           | -           | -           | -           | -           | -            | -          |
| E. P. S.        | 1.1         | 1.0         | 1.0         | 0.8         | 1.5         | 2.0          | 7.4        |
| F. C. R.        | 3.9         | 2.9         | 3.3         | 3.1         | 5.5         | 7.2          | 25.9       |
| H. S. L.        | 1.9         | 1.7         | 2.3         | 2.2         | 3.9         | 5.1          | 17.1       |
| M. A. O.        | 6.0         | 4.1         | 3.3         | 2.7         | 5.9         | 8.9          | 30.9       |
| M. J. A. S.     | 1.0         | 1.4         | 1.9         | 1.2         | 1.5         | 1.5          | 8.5        |
| P. J.           | 3.3         | 2.2         | 2.7         | 2.8         | 5.6         | 7.4          | 24         |
| V. R. S.        | 2.0         | 1.5         | 1.7         | 1.6         | 4.1         | 7.4          | 18.3       |
| W. R.           | 4.4         | 2.8         | 2.1         | 1.8         | 3.0         | 4.7          | 18.8       |
| <b>Média</b>    | <b>2.9</b>  | <b>2.2</b>  | <b>2.3</b>  | <b>1.9</b>  | <b>3.6</b>  | <b>5.1</b>   | <b>18</b>  |
| <b>E. P. M.</b> | <b>0.6</b>  | <b>0.3</b>  | <b>0.2</b>  | <b>0.3</b>  | <b>0.6</b>  | <b>0.9</b>   | <b>2.7</b> |

**TABELA 23 :** ÁREAS SOB AS CURVAS DE PEPTÍDEO C SÉRICO ( ng.ml<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> ) DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE OS 10 MIN. DO TESTE DA ARGININA .

| Pacientes       | 0-2<br>min. | 2-3<br>min. | 3-4<br>min. | 4-5<br>min. | 5-7<br>min. | 7-10<br>min. | TOTAL       |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| A. G.           | 0.4         | 0.5         | 0.5         | 0.5         | 0.9         | 1.2          | 4.0         |
| C. P. L.        | 1.5         | 0.9         | 1.0         | 0.9         | 2.1         | 3.2          | 9.6         |
| E.P.S.          | 0.5         | 0.5         | 0.4         | 0.3         | 0.5         | 0.8          | 3.0         |
| E. J. S.        | 0.6         | 0.7         | 0.7         | 0.7         | 1.3         | 1.2          | 5.2         |
| G. G. A.        | 1.5         | 0.8         | 0.5         | 0.7         | 1.3         | 2.0          | 6.8         |
| J. B. N.        | 0.5         | 0.5         | 0.8         | 0.9         | 1.5         | 2.1          | 6.3         |
| J. A. R.        | 1.6         | 1.0         | 1.1         | 1.2         | 1.6         | 2.6          | 9.1         |
| J. F. D.        | 2.9         | 1.9         | 1.6         | 1.1         | 1.7         | 2.0          | 11.2        |
| J. S. C.        | 4.7         | 3.3         | 2.8         | 2.5         | 4.8         | 6.5          | 24.6        |
| R. P.           | 0.4         | 1.2         | 1.7         | 1.3         | 1.6         | 1.8          | 8.0         |
| W. R. S.        | 4.1         | 2.5         | 2.3         | 2.2         | 4.8         | 7.8          | 23.7        |
| <b>Média</b>    | <b>1.7</b>  | <b>1.3</b>  | <b>1.2</b>  | <b>1.1</b>  | <b>2.0</b>  | <b>2.8</b>   | <b>10.1</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>0.5</b>  | <b>0.3</b>  | <b>0.2</b>  | <b>0.2</b>  | <b>0.4</b>  | <b>0.7</b>   | <b>2.2</b>  |

p&lt;0,05

**FIGURA 9 :** REPRESENTAÇÃO DAS ÁREAS SOB AS CURVAS DE PEPTÍDEO C SÉRICO ( $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 10 MIN. APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 50 ml DE SOLUÇÃO DE L-ARGININA A 10 %. A ÁREA TOTAL (0-10 MIN.) ESTÁ REPRESENTADA NO FINAL DO GRÁFICO. AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



#### **- Teste de Tolerância à Insulina**

*Em relação ao estudo da sensibilidade periférica à insulina, avaliado pelo Teste de Tolerância à Insulina (T. T. I.), os resultados dos níveis glicêmicos encontram-se nas tabelas 24, 25 e figura 10.*

*Este teste mostra uma correlação muito boa com o melhor método para avaliar a sensibilidade periférica à insulina, que é o "clamp euglicêmico". De maneira semelhante ao clamp, os indivíduos controle apresentaram uma dispersão muito grande nos valores do K<sub>iti</sub> variando de 2,94 a 14,75, sugerindo que a sensibilidade periférica à insulina apresenta grandes variações em indivíduos controle. De maneira semelhante os pacientes com deficiência de G-6-PD também apresentaram essa dispersão nos valores do K<sub>iti</sub>, e quando comparados com indivíduos controles, não houve diferenças significativas.*

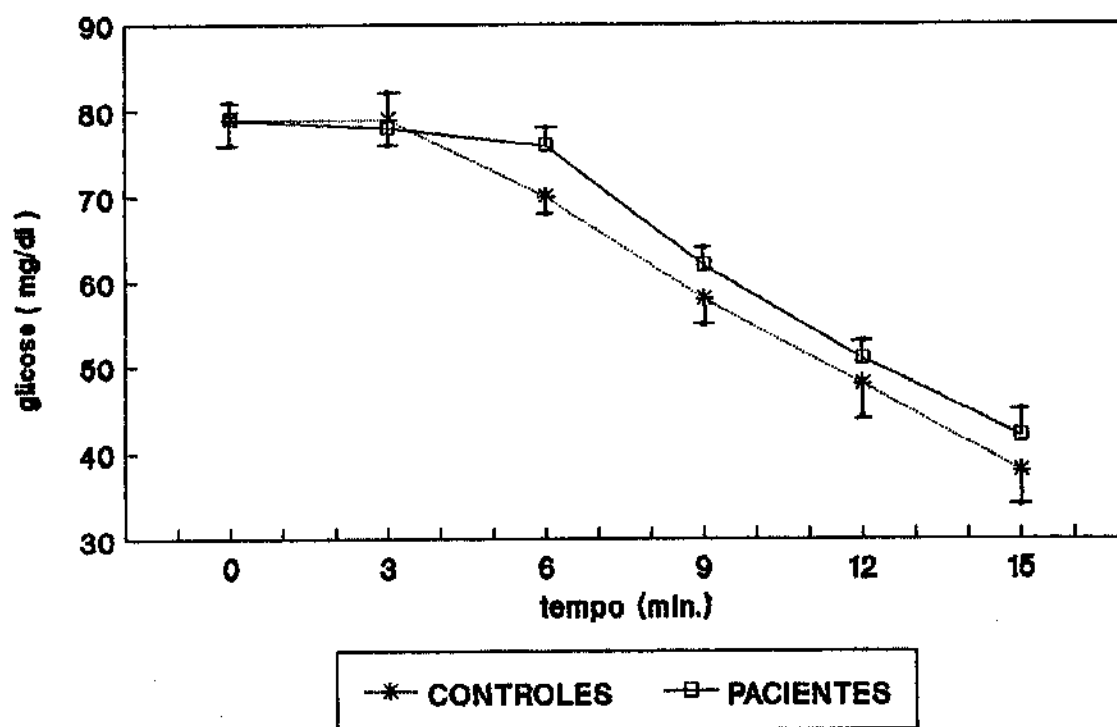
**TABELA 24:** NÍVEIS SÉRICOS DE GLICOSE (mg/dl) EM INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 15 MIN. APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,1 UI DE INSULINA HUMANA / Kg DE PESO CORPORAL (TESTE DE TOLERÂNCIA À INSULINA). AS DUAS COLUNAS DA DIREITA DEMONSTRAM OS VALORES DE  $1\frac{1}{2}$  E K.T.T.I., RESPECTIVAMENTE.

| Controles       | 0         | 3 min.    | 6 min.    | 9 min.    | 12 min.   | 15 min.   | T½           | K <sub>TTI</sub> |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------------|
| A. E. C.        | 80        | 78        | 68        | 54        | 43        | 28        | 8.29         | 8.35             |
| A. M. P.        | 74        | 71        | 70        | 64        | 56        | 51        | 23.50        | 2.94             |
| E. A. O.        | 68        | 67        | 58        | 50        | 39        | 30        | 10.37        | 6.68             |
| E. P. S.        | 75        | 68        | 63        | 60        | 48        | 43        | 17.49        | 3.96             |
| F. C. R.        | 84        | 98        | 88        | 74        | 67        | 59        | 16.15        | 4.29             |
| H. S. L.        | 78        | 82        | 67        | 46        | 24        | 13        | 4.70         | 14.75            |
| M. A. O.        | 70        | 65        | 67        | 49        | 41        | 32        | 10.89        | 6.36             |
| M. J. A. S.     | 85        | 89        | 75        | 69        | 62        | 56        | 18.61        | 3.72             |
| P. J.           | 83        | 80        | 70        | 62        | 53        | 35        | 10.76        | 6.44             |
| V. R. S.        | 92        | 79        | 61        | 47        | 39        | 29        | 8.48         | 8.17             |
| W. R.           | 84        | 88        | 77        | 61        | 51        | 38        | 9.94         | 6.97             |
| <b>Média</b>    | <b>79</b> | <b>79</b> | <b>70</b> | <b>58</b> | <b>48</b> | <b>38</b> | <b>12.65</b> | <b>6.60</b>      |
| <b>E. P. M.</b> | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>4</b>  | <b>4</b>  | <b>1.70</b>  | <b>1.00</b>      |

**TABELA 25:** NÍVEIS SÉRICOS DE GLICOSE (mg/dl) EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPO 0) E DURANTE 15 MIN. APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,1 UI DE INSULINA HUMANA/Kg DE PESO CORPORAL (TESTE DE TOLERÂNCIA À INSULINA). AS DUAS COLUNAS DA DIREITA DEMONSTRAM OS VALORES DE  $1\frac{1}{2}$  E K.T.T.I., RESPECTIVAMENTE.

| Pacientes       | 0         | 3 min.    | 6 min.    | 9 min.    | 12 min.   | 15 min.   | T½           | K <sub>TTI</sub> |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------------|
| A. G.           | 80        | 79        | 76        | 65        | 51        | 48        | 14.90        | 4.65             |
| C. P. L.        | 75        | 88        | 81        | 57        | 48        | 34        | 8.57         | 8.08             |
| E. P. S.        | 79        | 71        | 67        | 66        | 54        | 47        | 19.98        | 3.47             |
| E. J. S.        | 85        | 76        | 81        | 75        | 60        | 57        | 23.75        | 2.92             |
| G. G. A.        | 88        | 81        | 78        | 63        | 49        | 40        | 11.08        | 6.25             |
| J. B. N.        | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -            | -                |
| J. A. R.        | 66        | 73        | 76        | 53        | 45        | 29        | 8.77         | 7.90             |
| J. F. D.        | 89        | 93        | 81        | 70        | 58        | 47        | 12.24        | 5.66             |
| J. S. C.        | 75        | 71        | 73        | 51        | 46        | 40        | 12.92        | 5.36             |
| R. P.           | 70        | 74        | 68        | 60        | 53        | 41        | 14.54        | 4.77             |
| W. R. S.        | 84        | 74        | 77        | 62        | 43        | 37        | 10.56        | 6.56             |
| <b>Média</b>    | <b>79</b> | <b>78</b> | <b>76</b> | <b>62</b> | <b>51</b> | <b>42</b> | <b>13.73</b> | <b>5.56</b>      |
| <b>E. P. M.</b> | <b>3</b>  | <b>2</b>  | <b>2</b>  | <b>2</b>  | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>1.50</b>  | <b>0.50</b>      |

**FIGURA 10 :** NÍVEIS SÉRICOS MÉDIOS DE GLICOSE ( mg/dl ) EM INDIVÍDUOS CONTROLES E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES ( TEMPO 0 ) E DURANTE 15 MIN. APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,1 U INSULINA HUMANA/Kg DE PESO CORPORAL. AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



### **- Teste do Cortisol**

*Para o grupo II, as características gerais dos indivíduos controle e pacientes com deficiência enzimática, submetidos ao teste de estimulação da adrenal com ACTH - Teste do Cortisol - encontram-se nas tabelas 1A e 1B e demonstram equivalência entre os grupos.*

*Os níveis basais de cortisol plasmático para indivíduos controle e deficientes em G-6-PD não apresentaram diferenças estatisticamente significativas - tabelas 26, 27 e figura 11.*

*Após estímulo com ACTH, utilizando o teste t de student, os níveis de cortisol foram significativamente menores em pacientes com deficiência de G-6-PD no tempo 30 min. (C:  $26 \pm 1,2$  µg/dl X G-6-PD:  $21,1 \pm 1,8$  µg/dl,  $p < 0,05$ ), mas aos 60 e 120 min. essa diferença desapareceu. Quando os resultados foram submetidos à análise de variância multivariada, foram menores durante a primeira hora para o grupo de pacientes com deficiência de G-6-PD ( $p=0,03$ ), mas durante a segunda hora do teste não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.*

*A análise das áreas sob as curvas de cortisol plasmático, também, não mostrou diferenças estatísticas entre indivíduos controle e portadores de deficiência de G-6-PD - tabelas 28, 29 e figura 12.*

**TABELA 26 : NÍVEIS SÉRICOS DE CORTISOL ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES (TEMPOS -15 E 0) E DURANTE 2 HORAS APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,25 mg DE CORTROSINA (ACTH) - TESTE DO CORTISOL.**

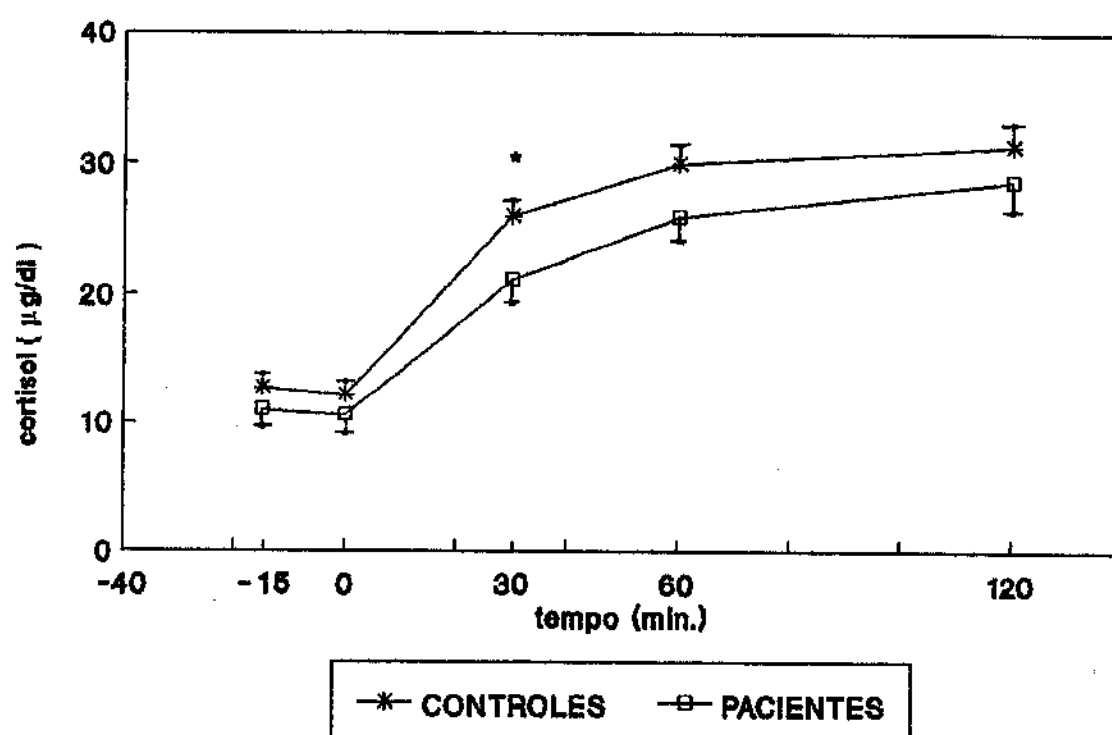
| Controles       | -15 min.    | 0           | 30 min.     | 60 min.     | 120 min.    |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| A.C.V.          | 12.8        | 13.3        | 28.6        | 36.0        | 40.0        |
| A.P.S.          | 14.0        | 11.5        | 21.0        | 24.5        | 26.0        |
| C.H.R.          | 7.7         | 9.5         | 36.1        | 33.2        | 33.9        |
| E.J.B.          | 8.2         | -           | 25.5        | 25.5        | 26.0        |
| E.T.            | 14.6        | 8.7         | 22.9        | 34.2        | 37.1        |
| H.S.            | 14.5        | 15.0        | 22.6        | 30.4        | 21.6        |
| J.A.C.          | 15.0        | 16.0        | 26.5        | 26.5        | 28.5        |
| J.M.R.          | -           | 12.3        | 26.0        | 21.0        | 26.0        |
| M.A.R.          | 9.8         | 9.7         | 23.1        | 31.2        | 24.4        |
| M.J.A.S.        | 10.0        | 11.8        | 22.8        | 32.0        | 31.0        |
| O.I.O.          | 17.0        | 14.8        | 30.0        | 30.0        | 38.0        |
| R.M.            | 18.7        | 12.4        | 23.8        | 23.8        | 36.9        |
| S.L.M.          | 9.8         | 9.6         | 29.0        | 36.0        | 40.0        |
| S.S.T.          | 7.2         | 7.4         | 17.5        | 25.3        | 22.2        |
| V.C.S.          | 19.5        | 18.0        | 27.0        | 29.0        | 30.0        |
| V.R.M.          | -           | 13.0        | 33.0        | 42.0        | 40.0        |
| <b>Média</b>    | <b>12.8</b> | <b>12.2</b> | <b>26.0</b> | <b>30.0</b> | <b>31.4</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>1.0</b>  | <b>1.0</b>  | <b>1.2</b>  | <b>1.4</b>  | <b>1.7</b>  |

**TABELA 27 : NÍVEIS SÉRICOS DE CORTISOL ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES (TEMPOS -15 E 0) E DURANTE 2 HORAS APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,25 mg DE CORTROSINA (ACTH) - TESTE DO CORTISOL.**

| Pacientes       | -15 min.    | 0           | 30 min.     | 60 min.     | 120 min.    |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| A. A.           | 17.5        | 17.5        | 28.6        | 34.0        | 34.0        |
| A.D.S.          | 5.4         | 4.2         | 24.0        | 28.0        | 25.5        |
| C.L.B.          | 1.0         | 1.0         | 7.7         | 9.5         | 14.1        |
| J.A.S.          | 16.5        | 15.0        | 19.0        | 29.5        | 38.0        |
| J.P.S.          | 17.2        | 17.5        | 29.6        | 31.0        | 44.0        |
| J.R.S.          | 10.0        | 10.1        | 21.6        | 26.6        | 31.8        |
| J.V.S.          | 10.0        | 6.6         | 22.5        | 26.5        | 27.5        |
| L.C.S.          | 10.8        | 8.4         | 23.0        | 28.5        | 29.0        |
| L.P.F.          | 15.0        | 11.5        | 17.0        | 25.0        | 25.5        |
| P.G.N.          | 12.0        | 10.0        | 27.0        | 29.0        | 32.4        |
| R.L.            | 10.0        | 17.0        | 19.0        | 21.5        | 21.0        |
| R.P.            | 7.2         | 8.8         | 14.5        | 22.0        | 22.0        |
| <b>Média</b>    | <b>11.0</b> | <b>10.6</b> | <b>21.1</b> | <b>25.9</b> | <b>28.7</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>1.4</b>  | <b>1.5</b>  | <b>1.8</b>  | <b>1.8</b>  | <b>2.3</b>  |

$p < 0,05$

**FIGURA 11:** NÍVEIS SÉRICOS DE CORTISOL ( $\mu\text{g/dl}$ ) EM INDIVÍDUOS CONTROLES E PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD (GRUPO II) ANTES (TEMPO -15 E 0) E DURANTE 2 HORAS APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,25 mg DE CORTROSINA (ACTH). AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



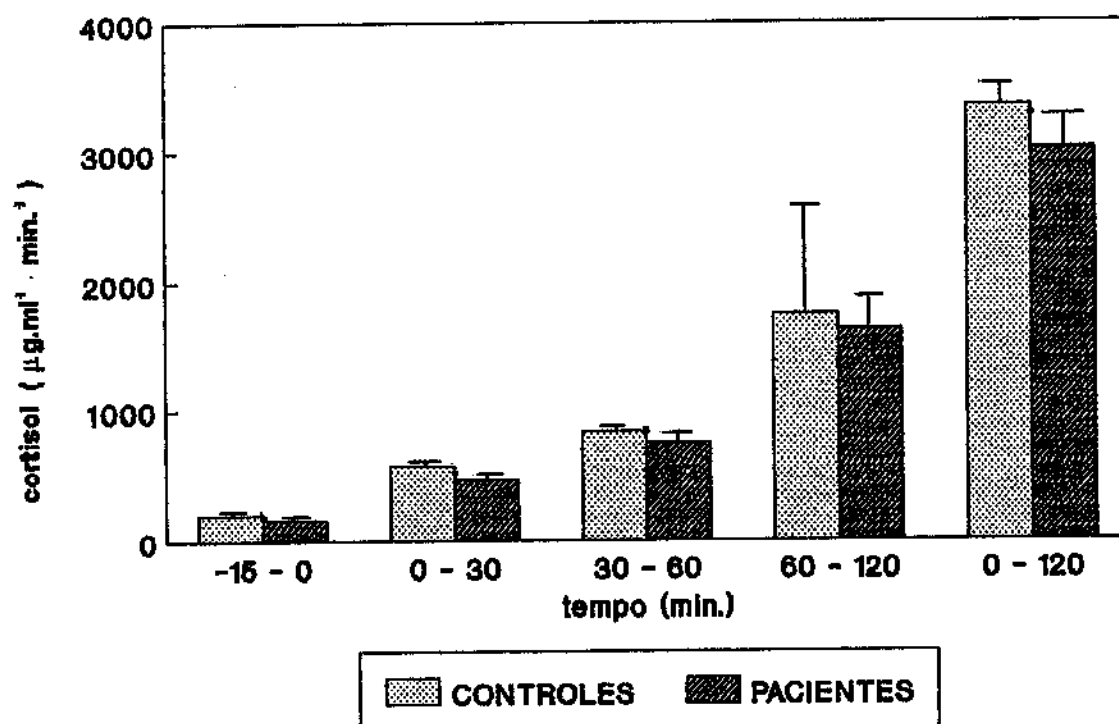
**TABELA 28 :** ÁREAS SOB AS CURVAS DE CORTISOL SÉRICO ( $\mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 2 HORAS APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,25 mg DE CORTROSINA (ACTH).

| Controles       | -15-0<br>min. | 0-30<br>min. | 30-60<br>min. | 60-120<br>min. | TOTAL          |
|-----------------|---------------|--------------|---------------|----------------|----------------|
| A.C.V.          | 195,8         | 628,5        | 969,0         | 2.280,0        | 4.073,3        |
| A.P.S.          | 191,3         | 487,5        | 682,5         | 1.515,0        | 2.876,3        |
| C.H.R.          | 129,0         | 684,0        | 1.039,5       | 2.013,0        | 3.865,5        |
| E.J.B.          | 379,2         | 379,2        | 765,0         | 1.545,0        | 3.068,3        |
| E.T.            | 174,8         | 474,0        | 856,5         | 2.139,0        | 3.644,3        |
| H.S.            | 221,3         | 564,0        | 795,0         | 1.560,0        | 3.140,3        |
| J.A.C.          | 232,5         | 952,5        | 795,0         | 1.650,0        | 3.630,0        |
| J.M.R.          | -             | 574,5        | 705,0         | 1.410,0        | 2.689,5        |
| M.A.R.          | 146,3         | 492,0        | 814,5         | 350,4          | 1.803,2        |
| M.J.A.S.        | 163,5         | 519,0        | 822,0         | 1.890,0        | 3.394,5        |
| O.I.O.          | 238,5         | 672,0        | 900,0         | 2.040,0        | 3.850,5        |
| R.M.            | 233,3         | 543,0        | 714,0         | 1.821,0        | 3.311,3        |
| S.L.M.          | 145,5         | 579,0        | 975,0         | 2.280,0        | 3.979,5        |
| S.S.T.          | 109,5         | 373,5        | 642,0         | 1.425,0        | 2.550,0        |
| V.C.S.          | 281,3         | 675,0        | 840,0         | 1.770,0        | 3.566,3        |
| V.R.M.          | -             | 690,0        | 1.125,0       | 2.460,0        | 4.275,0        |
| <b>Média</b>    | <b>203,0</b>  | <b>580,0</b> | <b>840,0</b>  | <b>1.759,3</b> | <b>3.357,4</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>19,0</b>   | <b>35,0</b>  | <b>33,0</b>   | <b>124,0</b>   | <b>162,0</b>   |

**TABELA 29 :** ÁREAS SOB AS CURVAS DE CORTISOL SÉRICO ( $\mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES E NOS VÁRIOS SEGMENTOS DURANTE 2 HORAS APÓS A INFUSÃO ENDOVENOSA DE 0,25 mg DE CORTROSINA (ACTH).

| Pacientes       | -15-0<br>min. | 0-30<br>min. | 30-60<br>min. | 60-120<br>min. | TOTAL          |
|-----------------|---------------|--------------|---------------|----------------|----------------|
| A. A.           | 262,5         | 691,5        | 939,0         | 2.040,0        | 3.933,0        |
| A.D.S.          | 72,0          | 423,0        | 780,0         | 1.605,0        | 2.880,0        |
| C.L.B.          | 15,0          | 130,5        | 258,0         | 708,0          | 1.111,5        |
| J.A.S.          | 236,3         | 510,0        | 1297,5        | 2.025,0        | 4.068,8        |
| J.P.S.          | 260,3         | 706,5        | 909,0         | 2.250,0        | 4.125,8        |
| J.R.S.          | 150,8         | 475,5        | 723,0         | 1.752,0        | 3.101,3        |
| J.V.S.          | 124,5         | 436,5        | 735,0         | 1.620,0        | 2.916,0        |
| L.C.S.          | 144,0         | 471,0        | 772,5         | 1.725,0        | 3.112,5        |
| L.P.F.          | 198,8         | 427,5        | 630,0         | 1.515,0        | 2.771,3        |
| P.G.N.          | 165,0         | 555,0        | 840,0         | 1.842,0        | 3.402,0        |
| R.L.            | 202,5         | 540,0        | 607,5         | 1.275,0        | 2.625,0        |
| R.P.            | 120,0         | 349,5        | 547,5         | 1.320,0        | 2.337,0        |
| <b>Média</b>    | <b>162,6</b>  | <b>476,4</b> | <b>753,3</b>  | <b>1.639,8</b> | <b>3.032,0</b> |
| <b>E. P. M.</b> | <b>22,0</b>   | <b>45,0</b>  | <b>74,0</b>   | <b>121,0</b>   | <b>246,0</b>   |

**FIGURA 12 :** REPRESENTAÇÃO DAS ÁREAS SOB AS CURVAS DE CORTISOL SÉRICO ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) DE INDIVÍDUOS CONTROLES E DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE G-6-PD ANTES E NOS SEGMENTOS DURANTE AS 2 HORAS APÓS A INFUSÃO INTRAVENOSA DE 0,25 mg DE CORTROSINA (ACTH). A ÁREA TOTAL REPRESENTADA NO FINAL, CORRESPONDE AO INTERVALO DE TEMPO DE -15 A 120 MIN. AS BARRAS VERTICAIS REPRESENTAM O ERRO-PADRÃO DA MÉDIA.



***DISCUSSÃO***

*Apesar da deficiência de G-6-PD, um erro inato do metabolismo de carboidratos ligado ao cromossomo X, ser mais conhecida por causa da sua susceptibilidade à hemólise seja induzida por infecções, drogas, ou outras situações, essa deficiência enzimática não ocorre somente a nível eritrocitário.*

*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 - a); plaquetas (Ramot e cols. - 1959 - b); fígado (Brunetti e cols. - 1960); pele (Gartler e cols - 1962 e Nitwsky e cols. - 1965); cristalino (Zinkham - 1960); glândulas supra-renais (córtex) e rins (Chan e cols. - 1965), leite -durante a lactação- (Sklaunu - Zurukzoglu e cols. - 1965) e saliva (Ramot e cols. - 1960). Portanto, a extensão e a gravidade da deficiência de G-6-PD poderiam estar associadas a alterações no metabolismo da glicose em outras células e tecidos de todo o organismo.*

*Em nosso estudo anterior (Monte Alegre e cols. - 1991) ficou evidente que o grupo de indivíduos com deficiência de G-6-PD apresentava uma redução na secreção insulínica marcante nos primeiros minutos após a infusão endovenosa de glicose.*

*O presente estudo corrobora nossos resultados anteriores quanto ao 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  $\beta$  pancreática (Sener e Malaisse - 1978). Além disso, esses resultados enfatizam a importância do uso do teste endovenoso de tolerância à glicose (T. E. T. G.) na detecção da disfunção discreta ou inicial da célula  $\beta$  pancreática (Boden e cols. - 1968, Porte Jr. e Pupo. - 1969, Srikantha e cols. - 1985, Soldner e cols. - 1986 e Laychock - 1990).*

*Após avaliação das variações entre e intra-individuais na primeira fase de secreção de insulina em resposta à glicose endovenosa, Smith e cols. (1988) e Bardet e cols. (1989), chegaram à conclusão de 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 trabalho, os autores propõem índices para a avaliação da primeira fase de secreção como: somatória dos valores insulínicos obtidos nos 1º. e 3º. minutos da curva insulinêmica, área total nos primeiros 10 minutos sob a curva insulínica, "incremento" da área nos primeiros 10 minutos e média do incremento da área de 3 a 5 minutos.*

*A utilização de quaisquer desses índices em nosso estudo demonstra que a fase rápida de secreção de insulina é significativamente diminuída nos pacientes com deficiência de G-6-PD.*

*Confirmando esses resultados estão os níveis séricos de peptídeo C que vêm sendo utilizado como índice mais preciso para avaliar a secreção de insulina. Vários estudos têm salientado que a melhor maneira de se avaliar a função secretória da célula  $\beta$  pancreática, seja após estímulos com glicose oral ou endovenosa (Eaton e cols. - 1980, Hampton e cols. - 1986) é através da quantificação do peptídeo C a nível sanguíneo ou urinário (Kuzuya e cols. - 1976, Rubenstein e cols. - 1977, Horwitz e cols. - 1977, Kuzuya e cols. - 1978 e Blix e cols. - 1982) e isto se deve, pelo menos em parte, aos fatos de que o peptídeo C, além de ser secretado em concentrações equimolares com a insulina, não é metabolizado a nível hepático, mas sim renal, sendo sua captação por outros tecidos (muscular, adiposo etc) pouco significativa (Katz e Rubenstein - 1973; Horwitz e cols. - 1975, Heding e Rasmussen - 1975, Kuzuya e Matsuda - 1976 e Faber e cols. - 1978).*

*Assim, também, os níveis de peptídeo C no T.E.T.G. estão reduzidos nos pacientes com deficiência de G-6-PD durante a primeira fase de secreção de insulina, da mesma forma que os índices: somatória dos níveis de peptídeo C nos 1º. e 3º. minutos da curva de peptídeo C, área total nos primeiros 10 minutos sob a curva de peptídeo C e o incremento da área nos primeiros 10 minutos do teste.*

*Eppes e cols. (1969) não demonstraram alterações nos níveis insulinêmicos durante o T.E.T.G. em pacientes com deficiência de G-6-PD. Entretanto, nesse estudo os autores não determinaram a insulina nos minutos iniciais do teste, período que reflete a fase rápida de secreção desse hormônio. Assim, é importante a dosagem de insulina a intervalos regulares nos primeiros 10 minutos do T.E.T.G. quando se objetiva investigar de maneira precisa e sensível a secreção insulínica (Srikanta - 1985)*

*As hipóteses para explicar a secreção de insulina reduzida nos indivíduos com deficiência de G-6-PD nascem das observações da sequência de eventos metabólicos e iônicos nas células*

pancreáticas mediados pela glicose (Sener e Malaisse - 1978; Prentki e Matschinsky - 1987 e Petit e cols. - 1987). A provável diminuição na produção de NAD(P)H nos pacientes com deficiência de G-6-PD poderia explicar a resposta secretória de insulina reduzida após a infusão de glicose endovenosa.

Estudos nas últimas 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) (Hedekov - 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 contra partida, o aumento de NAD(P)H conduz a alterações nas concentrações iônicas intracelulares com consequente influxo de  $Ca^{+2}$  e secreção de insulina (Boschero e cols. - 1977; Howell - 1984; Kakei e cols. - 1986; Henquin - 1986; Dunne e Petersen - 1986; Prentki e Matschinsky - 1987; Draznin - 1988, Howell e Bird - 1989 e Pralong e cols. - 1990). Paten e cols. (1973), em estudo com ilhotas pancreáticas isoladas, 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 a 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.

Foi proposto por Howell e cols. (1989) e Verspohl e cols. (1988) que a regulação da permeabilidade iônica da célula  $\beta$  ocorreria através do sistema glutatona, onde a relação glutatona reduzida (GSH)/glutatona (GSSG) modificaria o estado reduzido dos grupos sulfidrílicos de proteínas da membrana celular, sendo este "sistema" regulado pela relação NAD(P)H/NAD(P). Portanto, as alterações nestas proteínas da membrana citoplasmática poderiam, por sua vez, determinar a permeabilidade dessa membrana ao  $K^+$ , iniciando a fase rápida da secreção de insulina.

Em estudo de cultura de ilhotas pancreáticas de ratos, Verspohl e cols. (1988) 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 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

*Alguns estudos 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 a adição de glicose, e que a incorporação desse ácido graxo sintetizado a fosfolípedes 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 fosfolípedes específicos), que foram considerados como possíveis mediadores do sistema mensageiro de cálcio, embora esses dados não sejam uniformemente observados (Wolf e cols. - 1990).*

*Corkey e cols. (1989) e Prentki e cols. (1992), têm proposto um modelo no qual a malonil-CoA e ésteres-CoA de cadeia longa (derivados de ácidos graxos) são os fatores metabólicos que se acoplam quando a célula  $\beta$  pancreática é estimulada com glicose ou outros nutrientes (ácidos graxos). Esses nutrientes ou a sua combinação poderiam concomitantemente aumentar a produção de acetil-CoA e promover a entrada dessa no ciclo de Krebs (causando liberação de insulina). Como resultado haveria um aumento no nível de citrato aumentando, consequentemente, a concentração de malonil-CoA. Esta, por sua vez, acaba por inibir a carnitina palmitato transferase I inibindo a oxidação de ácidos graxos. Desta forma, haveria um aumento nos ésteres de acil-CoA de cadeia longa, elevando, assim, a concentração de complexos com  $\alpha$ -glicerofosfato e a formação de diacilglicerol que ativaria as quinases C citoplasmáticas. Alternativamente, a acil-CoA de ácidos graxos poderia modular a ação das quinases C ou modificar o estado de acetilação das proteínas envolvidas na regulação da atividade dos canais iônicos e exocitose causando liberação de insulina.*

*É importante destacar que, no processo de síntese de ácidos graxos, a partir de glicose, NAD(P)H é um cofator essencial que atua como doador de hidrogênio. Isso poderia explicar a menor secreção de insulina em pacientes com alteração enzimática na via das pentoses (Laychock - 1983, Montague e cols. - 1985 e Metz - 1988).*

*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 citoséricas 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).*

*À luz desses conhecimentos, a análise dos nossos resultados pode indiretamente sugerir que a diminuição da produção de NAD(P)H pela via das pentoses possivelmente explica, nos pacientes com deficiência de G-6-PD, a alteração na primeira fase de secreção de insulina. Mas,*

posteriormente, as outras fontes citoséricas atuam e compensam a produção desse nucleotídeo reduzido.

Mas, o processo secretório de insulina pode ser estimulado, além da glicose, por outros substratos metabólicos como os aminoácidos e, neste grupo, a L-arginina tem sido, recentemente, citada como agente mediador da secreção de insulina induzida por proteínas.

Em nosso estudo, observamos que a estimulação com L-arginina provocou uma resposta secretória de insulina semelhante nos dois grupos, mas os pacientes com deficiência de G-6-PD apresentaram uma elevação menor do peptídeo C que a do grupo controle.

Embora o seu mecanismo como substância estimuladora da secreção de insulina não seja claro, sabe-se que a L-arginina é metabolizada na ilhota pancreática e os produtos do seu metabolismo foram encontrados dentro das ilhotas de Langerhans e em células tumorais secretoras de insulina, de uma maneira diretamente proporcional à secreção deste hormônio. Os mecanismos propostos como alterações na carga e pH intracelulares, estimulação de canais de  $Ca^{+2}$  voltagem-sensíveis e utilização da L-arginina como substrato para a síntese de poliaminas ou transglutaminases não esclarecem no entanto, de maneira satisfatória, a sua ação na secreção de insulina (Schmidt e cols. - 1992).

O metabolismo citoplasmático da L-arginina a óxido nítrico parece ocorrer por ação da óxido nítrico sintetase, uma enzima  $Ca^{+2}$  e NADPH dependente. Assim a produção aumentada de óxido nítrico atuaria estimulando a guanilato ciclase ocasionando um aumento na concentração de GMPc, podendo ser este último um "mensageiro" para a síntese de insulina (Laychock - 1987), embora isto não seja consenso (Jones e cols. - 1992). A partir desses dados podemos inferir, indiretamente, que no mecanismo de ação da arginina, durante a estimulação da célula  $\beta$  pancreática, o NADPH teria algum papel, seja na ativação da enzima óxido nítrico sintetase ou até mesmo em outras etapas da sequência metabólica que ainda necessitam ser elucidadas. Isso poderia explicar a menor secreção de peptídeo C nos pacientes com deficiência de G-6-PD.

Após ser secretada, aproximadamente 50% da insulina é degradada na sua passagem inicial pelo fígado. A etapa inicial na degradação da insulina pelo fígado é a sua ligação nos receptores de insulina na membrana celular dos hepatócitos. Assim, a integridade funcional do receptor é essencial para a degradação de insulina. O receptor é uma proteína transmembrana composto de duas subunidades  $\alpha$  e duas  $\beta$  ligadas por pontes dissulfeto. A enzima GIT (glutathione insulina-transidrogenase) parece desempenhar um importante papel na estabilização da estrutura dessas subunidades. Essa enzima é NAD(P)H dependente e uma diminuição na quantidade desse nucleotídeo reduzido, como ocorre na deficiência de G-6-PD, pode levar a uma menor estabilização das subunidades, com consequente alteração funcional dos receptores. Isso poderia

*explicar a menor extração hepática de insulina nos pacientes com deficiência de G-6-PD durante o T. E. T. G.*

*É interessante observar que, durante o teste da arginina, os portadores de deficiência de G-6-PD apresentaram extração hepática de insulina menor que os indivíduos do grupo controle, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. É fato bem estabelecido que a arginina diminui a extração hepática de insulina (Duckworth - 1988), e isso ficou evidente em nosso estudo pois a extração hepática de insulina, tanto em pacientes como em controles, foi menor após estímulo com arginina em comparação ao T.E.T.G. Reforçando ainda essa observação estão os nossos dados que mostraram uma menor elevação nos níveis periféricos de peptídeo C, mas não de insulina, em pacientes com deficiência de G-6-PD durante o teste da arginina. É provável que, por alguma ação da arginina, pacientes e controles tenham apresentado extração hepática de insulina menor quando comparados aos dados relativos ao T. E. T. G.*

*Avaliamos também, através do teste de tolerância à insulina (TTI) de 15 min., a sensibilidade periférica a esse hormônio em pacientes com deficiência de G-6-PD.*

*O TTI, com duração de uma hora ou mais, sofre restrições para avaliação da sensibilidade periférica à insulina em virtude do aumento de hormônios contra-reguladores como hormônio do crescimento, adrenalina e cortisol no decorrer do teste, que, certamente, influenciarão a sensibilidade periférica à insulina.*

*Bonora e cols. (1989) demonstraram a importância e validade do TTI durante 15 minutos para determinar a sensibilidade periférica à insulina "in vivo", assim como a sua equivalência a métodos mais recentes e mais precisos nesse tipo de avaliação como os estudos com "clamp" de glicose euglicêmicos e hiperglicêmicos (De Fronzo - 1979). Ressalta ainda que o período ideal para o estudo da sensibilidade à insulina são os primeiros 15 min. e que a resposta contra-regulatória aos efeitos da insulina exógena se fazem presentes somente após esse período.*

*Em nosso estudo, mostramos que os indivíduos controle e pacientes com deficiência de G-6-PD não apresentam diferenças quanto à sensibilidade periférica à insulina quando submetidos ao teste de tolerância à insulina exógena. Uma explicação provável para esse dado pode ser baseada no fato de que a via das pentoses é quantitativamente insignificante na metabolização de glicose a nível periférico, sendo que o principal destino metabólico deste monossacarídeo é o armazenamento na forma de glicogênio (Saad e cols. - 1989).*

*Desta forma, demonstramos em nosso estudo que os pacientes com deficiência de G-6-PD apresentaram uma diminuição da secreção de insulina em resposta à glicose e à arginina mas com sensibilidade periférica à insulina semelhante a de indivíduos controle.*

*As consequências clínicas da diminuição da fase rápida de secreção de insulina são controversas. Há alguns anos vários estudos demonstraram redução progressiva dessa fase de secreção de insulina antes do início de diabetes mellitus tipo I (Srikanta e cols. - 1985), assim como alteração no diabetes mellitus tipo II (Brunzell e cols. - 1976). Para outros pesquisadores, a diminuição drástica da primeira fase não indica necessariamente, ainda que mantida, evolução para diabetes mellitus tipo I (Vialletes e cols. - 1988), assim como Eriksson e cols. (1989) sugerem que em pacientes com alto risco para desenvolver diabetes mellitus tipo II o defeito primário é a resistência periférica à insulina, sendo a diminuição da primeira fase de secreção de insulina marcante quando os indivíduos já apresentam intolerância a carboidratos. Entretanto o diabetes mellitus tipo II é uma doença heterogênea e evidências recentes sugerem que uma diminuição na secreção de insulina pode ser um defeito nos parentes em 1º grau em algumas populações de diabéticos (Pimenta e cols. - 1992).*

*Os estudos que procuram associar a deficiência de G-6-PD à intolerância a carboidratos ou diabetes mellitus também são controversos. Para Chammugam e Frumim (1964), em seu estudo, indivíduos com deficiência de G-6-PD apresentaram, ao teste oral de tolerância à glicose padrão e ao sensibilizado com cortisona, desde hiperglicemia aos 120 min. a curvas francamente diabéticas.*

*Eppes e cols. (1966) não observaram alterações quando os pacientes com deficiência de G-6-PD foram submetidos ao teste oral de tolerância à glicose padrão ou com aumento da dose de glicose, mas estes indivíduos apresentaram níveis glicêmicos significativamente mais altos que os controles nas primeira e segunda horas do teste oral de tolerância à glicose modificado por cortisona. Na sequência de seu estudo, Eppes e cols. (1969) mostraram que os portadores dessa deficiência enzimática respondiam ao T. E. T. G. modificado por cortisona, com níveis glicêmicos significativamente superiores aos dos indivíduos controle dos 20 aos 60 minutos do teste.*

*É interessante observar que estudos epidemiológicos demonstram uma clara associação entre diabetes mellitus e deficiência de G-6-PD em populações diferentes como chineses, indianos e malásianos (Kessler - 1970 e Saha - 1979). Nesse sentido estudos epidemiológicos precisam ser realizados em nosso meio.*

*Em relação ao grupo II, submetido ao teste do cortisol, os resultados do nosso estudo mostram que não há diferenças significativas, entre pacientes com deficiência de G-6-PD e indivíduos controle, nos níveis basais de cortisol plasmático. Mas, durante os primeiros 30 minutos após a estimulação das adrenais com infusão de ACTH, os valores de cortisol foram menores nos pacientes com deficiência de G-6-PD, sugerindo que a G-6-PD na adrenal poderia ter um papel na fase inicial de produção do cortisol. Já na segunda hora após a estimulação com ACTH, os resultados são semelhantes nos dois grupos de estudo (controle e deficientes G-6-PD) sugerindo*

*que a G-6-PD, nesta fase, não é mais limitante para a produção de cortisol e que o NAD(P)H produzido pela G-6-PD não é importante nas reações de hidroxilação no citoplasma. Além disso, o NAD(P)H poderia ser produzido por outras fontes, citadas anteriormente, como a reação da isocitrato desidrogenase e da enzima málica, suprindo assim a falta de NAD(P)H gerado na via das pentoses (Harper - 1982).*

*Desta forma, o trabalho realizado por So e cols. (1973) que, estudando pacientes com deficiência de G-6-PD não notaram alterações na secreção de cortisol durante 3 dias após estimulação, e o nosso estudo estão em concordância, pois não demonstraram diminuição na secreção de cortisol após a primeira hora de infusão de ACTH.*

*Em conclusão, os resultados desse estudo demonstram que pacientes com deficiência de G-6-PD apresentam redução na fase rápida de secreção de insulina após estímulo com glicose ou arginina, assim como, redução na extração hepática desse hormônio, sensibilidade periférica à insulina semelhante a de indivíduos controle e redução inicial na secreção de cortisol após estímulo com ACTH, sugerindo que a integridade funcional da via das pentose é essencial no processo de secreção de insulina e cortisol e na metabolização hepática de insulina.*

***RESUMO***

*A deficiência de G-6-PD é um erro inato do metabolismo de carboidratos em que a atividade ou estabilidade da glicose-6-fosfato desidrogenase (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 pâncreas e o córtex da adrenal.*

*Em nosso estudo anterior demonstramos que os portadores dessa deficiência enzimática apresentavam redução na fase rápida de secreção de insulina.*

*No presente trabalho de pesquisa, tivemos como objetivo avaliar de forma mais precisa a secreção de insulina através da quantificação do peptídeo C plasmático após estímulo glicídico, assim como, após a L-arginina, outro estimulante da secreção de insulina, além da sensibilidade periférica à insulina. Constatou-se dos objetivos avaliar a secreção de cortisol após estímulo com ACTH.*

*Para tanto, foram estudados 11 indivíduos com deficiência de G-6-PD e 11 indivíduos controle que formaram o grupo I e foram submetidos aos testes para avaliar a função secretória da célula  $\beta$  pancreática (Teste Endovenoso de Tolerância à Glicose - TETG e Teste da Arginina) e a sensibilidade periférica à insulina (Teste de Tolerância à Insulina - TTI). E, o grupo II composto com 12 indivíduos com deficiência de G-6-PD e 16 indivíduos controle que foram submetidos à estimulação das adrenais com ACTH (Teste do Cortisol).*

*Para os dois grupos de estudo os procedimentos experimentais foram realizados após jejum de 12 - 14 h.*

*As amostras de sangue para as determinações séricas de glicose, insulina e peptídeo C foram coletadas nos tempos: 0 (jejum), 1, 3, 5, 7, 10, 30 e 60 min. após a infusão de 0,5g de glicose / Kg de peso corporal para o TETG e, 2, 3, 4, 5, 7 e 10 min. após o término da infusão de 50ml de L-arginina a 10% para o teste da arginina.*

*A sensibilidade à insulina foi calculada pelo decaimento dos níveis séricos de glicose nos primeiros 15 min. após a infusão de 0,1U de insulina regular humana / Kg de peso corporal.*

*A secreção de cortisol foi avaliada através de amostras basais de cortisol e, 30, 60 e 120 min. após infusão de 0,25mg de ACTH.*

*Os resultados demonstram que pacientes com deficiência de G-6-PD e indivíduos controle apresentaram valores semelhantes de glicose plasmática durante o TETG.*

*Os níveis séricos de insulina nos primeiros 10 min. do TETG, bem como os índices de avaliação da fase rápida de insulina foram significativamente menores nos pacientes com deficiência de G-6-PD.*

*A quantificação do peptídeo C está em concordância com esses resultados, pois os pacientes com deficiência enzimática apresentaram valores de peptídeo C significativamente menores nos tempos: 1 min. (C:  $3,2 \pm 0,5$  ng/ml X G-6-PD:  $1,2 \pm 0,5$  ng/ml,  $p < 0,01$ ); 3 min. (C:  $4,5 \pm 0,9$  ng/ml X G-6-PD:  $1,9 \pm 0,4$  ng/ml,  $p < 0,02$ ); 5 min. (C:  $4,8 \pm 0,9$  ng/ml X G-6-PD:  $1,8 \pm 0,3$  ng/ml,  $p < 0,01$ ); 7 min. (C:  $4,1 \pm 0,7$  ng/ml X G-6-PD:  $1,4 \pm 0,3$  ng/ml,  $p < 0,01$ ); aos 10 min. (C:  $4,7 \pm 1,0$  ng/ml X G-6-PD:  $1,5 \pm 0,4$  ng/ml,  $p < 0,01$ ) e aos 30 min. (C:  $4,3 \pm 0,5$  ng/ml X G-6-PD:  $1,9 \pm 0,5$  ng/ml,  $p < 0,01$ ) do T. E. T. G.*

*Também a determinação das áreas sob as curvas de peptídeo C, nos 60 min. do teste, bem como os índices de avaliação da fase rápida de secreção de insulina demonstram valores menores, estatisticamente significativos para o grupo de pacientes com deficiência de G-6-PD.*

*A extração hepática de insulina, após estímulo com glicose endovenosa, foi estatisticamente menor para os pacientes com deficiência de G-6-PD (C:  $58,4 \pm 4,1\%$  X G-6-PD:  $38,6 \pm 8,8\%$ ,  $p < 0,05$ ).*

*O índice utilizado para avaliar a secreção de insulina no teste da arginina, a média dos três maiores valores nos primeiros 5 min., foi semelhante para os dois grupos quanto aos níveis de insulina, mas significativamente menor no grupo de indivíduos com deficiência de G-6-PD em relação ao peptídeo C.*

*A extração hepática de insulina, durante o teste da arginina, foi menor para o grupo de portadores de deficiência de G-6-PD, embora esse resultado não tenha sido significativo.*

*A sensibilidade periférica à insulina avaliada pela velocidade de decaimento da glicose foi semelhante nos dois grupos (C:  $6,6 \pm 1,0\%/min.$  X G-6-PD:  $5,56 \pm 0,5\%/min.$ ).*

*Para o grupo II, onde a secreção de cortisol foi avaliada durante a estimulação com ACTH, os níveis de cortisol plasmático foram significativamente menores nos pacientes com deficiência de G-6-PD aos 30 min. (C:  $26 \pm 1,2$  µg/dl X G-6-PD:  $21,1 \pm 1,8$  µg/dl,  $p < 0,05$ ). No*

*período restante do teste essa diferença desapareceu. A análise das áreas sob as curvas de cortisol foi semelhante nos dois grupos.*

*Esses resultados demonstram que pacientes com deficiência de G-6-PD apresentam diminuição na secreção de insulina (fase rápida) após estímulo com glicose e L-arginina, sensibilidade periférica à insulina semelhante a de indivíduos controle e secreção de cortisol diminuída durante a primeira hora após estimulação com ACTH.*

***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 raises the question that some specific functional alterations might happens in the affected persons.*

*We demonstrated in our previous study that the patients with G-6-PD deficiency showed decreased first phase insulin release after glucose stimulation.*

*The aim of the present study was to investigate the insulin secretory activity of pancreatic  $\beta$  - cells through the determination of the C-peptide concentration after the intravenous glucose and L-arginine stimulation, and to evaluate the insulin sensitivity.*

*It was also a purpose of this study to investigate the cortisol levels in response to stimulation with ACTH in those patients.*

*The study included 11 male controls and 11 patients with G-6-PD deficiency ( group I ) that were studied with intravenous infusion of glucose, L-arginine and regular human insulin ( 0,1 UI/Kg B.W ) to evaluate the secretion and action of insulin. The group II with 16 normal subjects and 12 G-6-PD deficient patients were submitted to stimulation with ACTH ( 0,25 mg corticotropin )*

*All the tests were performed in the morning after a 12-14h overnight fast. Blood samples for glucose, insulin, and C-peptide determination were collected before and 1,3,5,7,10,30 and 60 min. after intravenous glucose infusion ( 0,5 g/Kg body weight ) ( IVTT ), before and 2,3,4,5,7 and 10 min. after L-arginine infusion ( 5g as a 10% solution ).*

*The insulin sensitivity was calculated by the glucose disappearance rate during the first 15 min. after intravenous infusion of 0,1U of human insulin/Kg B.W.*

*The cortisol secretion was evaluated before and at 30,60 and 120 min. after 0,25 mg of ACTH infusion.*

*In the intravenous glucose tolerance test no significant differences were demonstrated between the mean plasma glucose levels of the G-6-PD deficient patients and those of the control group.*

*The serum insulin levels during IVGTT from G-6-PD deficient patients were significantly lower when compared to insulin levels in the normal men in the first 10 min. as the index of first phase insulin release.*

*The serum C - peptide levels were significantly lower in the G-6-PD deficient patients than the control group at: 1,3,5,7,10 and 30 min., and as the area under the curve of C - peptide levels in IVGTT.*

*The hepatic extraction of insulin during IVGTT were significantly lower in the patients than in the control group.*

*The index used to evaluate insulin secretory response after arginine infusion, mean of the highest values during the first 5 min. were similar between patients and controls for insulin levels, but significantly lower in G-6-PD deficient patients when we analysed C-peptide, after arginine infusion.*

*Patients and controls showed similar hepatic extraction of insulin in the arginine test.*

*In the group II, after stimulation with ACTH, the cortisol levels were significantly lower in the G-6-PD deficient patients than the normal men at 30 min., but this differences between the groups decreased gradually and were no statistically significant, after the first hour.*

*The areas under the cortisol levels for the two groups were similar.*

*These results demonstrate that the G-6-PD deficient patients showed decreased insulin secretion ( first phase ) after glucose and L-arginine stimulation, decreased hepatic insulin extraction during IVGTT, no alteration in insulin peripheral sensitivity and decreased cortisol production in the first 30 min. after corticotropin stimulation.*

***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, 1.980.

ASHCROFT, S.J.H. e HUGHES, S.J. : Protein phosphorylation in the regulation of insulin secretion and biosynthesis. *Biochem. Soc. Trans.* 18 : 116, 1.990.

ASHCROFT, F.M. e RORSMAN, P. : ATP-sensitive  $K^+$  channels: a link between  $\beta$ -cell metabolism and insulin secretion. *Biochem. Soc. Trans.* 18 : 109, 1.990.

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.

BELL, G.I. ; KAYANO, T. ; BUSE, J.B. ; BURANT, C.F. ; TAKEDA, J. ; LIN, D. , FUKUMOTO, H. e SEINO, S. : Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care* 13 : 198, 1.990.

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

BEUTLER, E. : The hemolytic effect of primaquine and related compounds. A review. *Blood* 14 : 103, 1.959.

**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.

**BEUTLER, E.** : Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 324 : 169, 1.991.

**BEUTLER, E. ; KUHL, W. , GELBART, T. e FORMAN, L.** : DNA sequence abnormalities of human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *J. Biol. Chem.* 266 : 4.145, 1.991.

**BEUTLER, E. ; KUHL, W. , VIVES-CORRONS, J.L. e PRCHAL, J.T.** : Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase A<sup>-</sup>. *Blood* 74 : 2.550, 1.989.

**BLIX, P.M.; BODDIE-WILLIS, C.; LANDAU, R.L., ROCHMAN, H. e RUBENSTEIN, A.H.** : Urinary C-peptide: an indicator of  $\beta$ -cell secretion under different metabolic conditions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54 : 574, 1.982.

**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.

**BONORA, E. ; MOGHETTI, P. ; ZANCANARO, C. ; CIGOLINI, M. ; QUERENA, M. ; CACCIATORI, V. , CORGNATI, A. e MUGGEO, M.** : Estimates of "in vivo" insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68 : 374, 1.989.

**BOSCHERO, A.C.; KAWAZU, S.; DUCAN, G. e MALAISSE, W.J.** : Effect of glucose on K<sup>+</sup> 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 litterso - emoglobinuria : *Nata III*; l'attivit  glucosio-6-fosfato - deidrogenasica del parenchima epatico. *Rassegna di fisiopat. clin. e terap.* 32 : 338, 1.960.

**BRUNZELL, J. D. ; ROBERTSON, R. P. ; LERNER, R. L.; HAZZARD, W. R.; ENSICK, J. W.; BIERMAM, E. L. and 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.

**CHOU, H.-F. ; IPP, E. ; BOWSHER, R.R. ; BERMAN, N. , EZRIN, C. e GRIFFITHS, S. :** Sustained pulsatile insulin secretion from adenomatous human  $\beta$ -cells. Synchronous cycling of insulin, C-peptide, and proinsulin. *Diabetes* 40 : 1.453, 1.991.

**CORKEY, B.E. ; GLENNON, M.C. ; CHEN, K.S. ; DEENEY, J.T. , MATSCHINSKY, F.M. e PRENTKI, M. :** A role for malonyl-CoA in glucose - stimulated insulin secretion from clonal pancreatic  $\beta$ -cells. *J. Biol. Chem.* 264 : 21.608, 1.989.

**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.

**DE FRONZO, R. A., TOBIN, J. and ANDRES, R.:** Glucose clamp technique : a method quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 237 : E 214, 1.979.

**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.

**DUCKWORTH, W.C.** : Insulin degradation: Mechanisms, products, and significance. *Endocr. Rev.* 9 : 319, 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.

**EATON, R.P. ; ALLEN, R.C. ; SCHADE, D.S. , ERICKSON, K.M. e STANDEFER, J.** : Prehepatic insulin production in man: Kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51 : 520, 1.980.

**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.

**EPPE, 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. ; FRANSILA-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.

**FABER, O.K. ; KEHLET, H. , MADSRAD, S. e BINDER, C.** : Kinetics of human C-peptide in man. *Diabetes* 27 (suppl. 1) : 207, 1.978.

**FIELD, J.B. ; JOHNSON, P. , HERRING, B. e WEINBERG, A.N. :** Evidence for hexose monophosphate pathway for glucose metabolism in human pancreatic  $\beta$ -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.

**HAMPTON, S.M. ; MORGAN, L.M. ; TREDGER, J.A. , CRAMB, R. e MARKS, V. :** Insulin and C-peptide levels after oral and intravenous glucose. Contribution of entero-insular axis to insulin secretion. *Diabetes* 35 : 612, 1.986.

**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.

**HEDING, L.G. e RASMUSSEN, S.M. :** Human C-peptide in normal and diabetic subjects. *Diabetologia* 11 : 201, 1.975.

**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 TÅLJEDAL, I.-B. :** Evidence for mediated transport of glucose in mammalian pancreatic  $\beta$ -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.

**HORWITZ, D.L. , RUBENSTEIN, A.H. e KATZ, A.I. :** Quantitation of human pancreatic beta-cell function by immunoassay of C-peptide in urine. *Diabetes* 26 : 30, 1.977.

**HORWITZ, D.L. ; STARR, J.I. ; MAKO, M.E. , BLACKARD, W.G. e RUBENSTEIN, A.H. :** Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J. Clin. Invest.* 55 : 1.278, 1.975.

**HORWITZ, D.L. ; STARR, J.I. , RUBENSTEIN, A.H. e STEINER, D.F. :** Serum connecting peptide - an indicator of beta-cell secretory function. *Diabetes* 22 (suppl. 1) : 298, 1.973.

**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  $\beta$ -cell cytoskeleton and insulin secretion. *Diabetes Metabolism Reviews* 2 : 107, 1.986.

**HUGHES, S.J. , CHALK, J.G. e ASHCROFT, S.J.H. :** The role of cytosolic free  $Ca^{+2}$  and protein kinase C in acetylcholine - induced insulin release in the clonal  $\beta$ -cell line, HIT-T15. *Biochem. J.* 267 : 227, 1.990.

**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.

**JONES, P.M. ; PERSAUD, S.J. ; BJAALAND, T. , PEARSON, J.D. e HOWELL, S.L. :** Nitric oxide is not involved in the initiation of insulin secretion from rat islets of Langerhans. *Diabetologia* 35 : 1.020, 1.992.

**JONES, P.M. , PERSAUD, S.J. e HOWELL, S.L. :** Time-course of  $Ca^{+2}$  - induced insulin secretion from perfused, electrically permeabilised islets of Langerhans: effects of cAMP and a phorbol ester. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 162 : 998, 1.989.

**JONES, P.M. , STUTCHFIELD, J. e HOWELL, S.L. :** Effects of  $Ca^{+2}$  and a phorbol ester on insulin secretion from islets of Langerhans permeabilised by high-voltage discharge. *FEBS LETTERS*. 191 : 102, 1.985.

**KAHN, B.B. :** Facilitative glucose transporters: regulatory mechanism and dysregulation in diabetes. *J. Clin. Invest.* 89 : 1367, 1.992.

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

**KATZ, A.I. e RUBENSTEIN, A.H. :** Metabolism of proinsulin, insulin, and C peptide in the rat. *J. Clin. Invest.* 52 : 1.113, 1.973.

**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. :** Perfusion 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.

**KUZUYA, T. e MATSUDA, A. :** Disappearance rate of endogenous human C-peptide from blood. *Diabetologia* 12 : 519, 1.976.

**KUZUYA, T. ; MATSUDA, A. , SAITO, T. e YOSHIDA, S. :** Human C-peptide immunoreactivity (CPR) in blood and urine - Evaluation of a radioimmunoassay method and its clinical applications. *Diabetologia* 12 : 511, 1.976.

**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.

**LAYCHOCK, S.G. :** Effects of guanosine 3', 5' - monophosphate on glucose utilization in isolated islets of Langerhans. *Endocrinology* 120 : 517, 1.987.

**LAYCHOCK, S.G. :** Glucose metabolism, second messengers and insulin secretion. *Life Sci* 47 : 2.307, 1.990.

**LAYCHOCK, S.G. , MODICA, M.E. e CAVANAUGH :** L-arginine stimulates cyclic guanosine 3', 5' - monophosphate formation in rat islets of Langerhans and RINm5F insulinoma cells: Evidence for L-arginine: nitric oxide synthase. *Endocrinology* 129 : 3.043, 1.991.

**LEISTI, S., AHONEN, P. e JAAKKO, P. :** The diagnosis and staging of hypocortisolism in progressing autoimmune adrenalitis. *Pediatr. Res.* 17 : 861, 1.983.

**LEISTI, S. e PERHEENTUPA, J.** : Two-hour adrenocorticotrophic hormone test: Accuracy in the evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Pediatr. Res.* 12 : 272, 1.978.

**LENZEN, S.** : Hexose recognition mechanisms in pancreatic  $\beta$ -cells. *Biochem. Soc. Trans.* 18 : 105, 1.990.

**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. ; MALAISSSE-LAGAE, F. ; RASSCHAERT, J. ; ZÄHNER, D. ; SENNER, A. , DAVIES, D.R. e SCHAFTINGEN, E.V.** : The fuel concept for insulin release: regulation of glucose phosphorylation in pancreatic islets. *Biochem. Soc. Trans.* 18 : 107, 1.990.

**MALAISSSE, W.J. e SENER, A.** : Glucokinase is not the pancreatic  $\beta$ -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.* 85 : 9, 1.988.

**MONCADA, S. e HIGGS, E.A. :** Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur. J. Clin. Invest.* 21 : 361, 1.991.

**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, 1.985.

**MONTE ALEGRE, S. ; SAAD, S.T.O. , DELATRE, E. e SAAD, M.J.A. :** Insulin secretion in patients deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Horm. Metab. Res.* 23 : 171, 1.991.

**MULLOY, A.L. , KAI, F.W. e VISEK, W.J. :** Dietary arginine, insulin secretion, glucose tolerance and liver lipids during repletion of protein-depleted rats. *Horm. Metab. Res.* 14 : 471, 1.982.

**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.

**PANTEN, U. ; CHRISTIANS, J. ; KRIEGSTEIN, E.v. , POSER, W. e HASSELBLATT, A. :** Effect of carbohydrates upon fluorescence of reduced pyridine nucleotides from perfused 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.

**PIMENTA, W. ; MITRAKOU, A. ; CAPANI, F. , YKI-JARVINEN, H. e GERICH, J. :**  $\beta$ -cell dysfunction with normal insulin sensitivity in glucose tolerant first-degree relatives of caucasian NIDDM patients. *Diabetes* 41 (suppl. 1) : 143A, 1.992.

**POLONSKY, K.S. ; LICINIO-PAIXÃO, J. ; GIVEN, B.D. ; PUGH, W. ; RUE, P. ; GALLOWAY, J. , KARRISON, T. e FRANK, B. :** Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 77 : 98, 1.986.

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

**PRALONG, W.-F. , BARTLEY, C. e WOLLHEIM, C.B. :** Single islet  $\beta$ -cell stimulation by nutrients: relationship between pyridine nucleotides, cytosolic  $\text{Ca}^{+2}$  and secretion. *EMBO. J.* 9 : 53, 1.990.

**PRENTKI, M. e MATSCHINSKY, F.M. :**  $Ca^{+2}$ , cAMP, and phospholipid - derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion. *Physiol. Rev.* 67 : 1.185, 1.987.

**PRENTKI, M. ; VISCHER, S. ; GLENNON, M.C. ; REGAZZI, R. , DEENEY, J.T. e CORKEY, B.E. :** Malonyl-CoA and long chain acyl-CoA esters as metabolic coupling factors in nutrient - induced insulin secretion. *J. Biol. Chem.* 267 : 5.802, 1.992.

**RADOMSKI, M.W. , PALMER, R.M.J. e MONCADA, S. :** Modulation of platelet aggregation by an L-arginine - nitric oxide pathway. *Trends Pharmacol. Sci.* 12 : 87, 1.991.

**RAJAN, A.S. ; AGUILAR-BRYAN, L. ; NELSON, D.A. ; YANEY, G.C. ; HSU, W.H. , KUNZE, D.L. e BOYD III, A.E. :** Ion channels and insulin secretion. *Diabetes Care* 13 : 340, 1.990.

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

**(a) 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.

**(b) 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.

**RUBENSTEIN, A.H. ; CLARK, J.L. , MELANI, F. e STEINER, D.F. :** Secretion of proinsulin C-peptide by pancreatic  $\beta$ -cells and its circulation in blood. *Nature (London)* 224 : 697, 1.969.

**RUBENSTEIN, A.H. , KUZUYA, H. e HORWITZ, D.L. :** Clinical significance of circulating C-peptide in Diabetes Mellitus and Hypoglycemic disorders. *Arch. Intern. Med.* 137 : 625, 1.977.

**SAAD, M.J.A. ; PIMENTA, W.P. ; PACCOLA, G.M.G.F. , PICINATO, C.E. e FOSS, M.C. :** Effects of glucose ingestion on peripheral glucose metabolism in normal man. *Diabète e Metabolisme* 15 : 5, 1.989.

**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 regulatore role of CAMPC. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 75 : 630, 1.977.

**SCHMIDT, H.H.H.W. ; WARNER, T.D. ; ISHII, K. , SHENG, H. e MURAD, F. :** Insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells caused by L-arginine - derived nitrogen oxides. *Science* 255 : 721, 1.992.

**SEAQUIST, E.R. e ROBERTSON, R.P. :** Effects of hemipancreatectomy on pancreatic alpha and beta cell function in healthy human donors. *J. Clin. Invest.* 89 : 1.761, 1.992.

**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.

SO, P.L. ; CHAN, T.K. ; LAM, S.K. ; TENG, C.S. , YEUNG, R.T.T. e TODD, D. : Cortisol metabolism in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Metabolism* 22 : 1.443, 1.973.

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.

SOUTHERN, C. , SCHULSTER, D. e GREEN, I.C. : Inhibition of insulin secretion by interleukin-1 $\beta$  and tumour necrosis factor- $\alpha$  via an L-arginine - dependent nitric oxide generating mechanism. *FEBS. Letters* 276 : 42, 1.990.

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. e 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.

STUDZINSKY, G.P. , SYMINGTON, T. e GRANT, J.K. : Triphosphopyridine nucleotide-linked dehydrogenases in the adrenal cortex in man: the effect of corticotrophin and the distribution of enzymes. *Acta Endocrinol.* 40 : 232, 1.962.

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 hypoglycémiant. *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  $45\text{ Ca}^{+2}$  net uptake, NADPH/NADP<sup>+</sup> and GSH/GSSG ratios. Life Sci 43 : 209, 1.988.*

**VIALETES, B. ; MATTEI-ZEVACO, C. ; BADIER, 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. , GERMEX, O. A. e CHACRA, A.R. :** *Desenvolvimento de um radioimunoensaio heterólogo para a dosagem de insulina humana no soro. Rev. Bras. Pat. Clín. 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.*

**WEIMER, T.A. , SALZANO, F.M. WESTWOOD, B. e BEUTLER, E. :** *Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants from Brazil. Hum. Biol. 65 : 41, 1.993.*

**WOLF, B.A. ; EASOM, 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 whith primaquine - sensitive erythrocytes. Am. J. Dis. Child. 100 : 525, 1.960.*