

# FATORES DE REGULAÇÃO GLICÊMICA

## Sua participação no Diabetes sacarino (\*)

J. NOVIS

Docente-livre da Fac. de Med. da Univ. da Bahia

### I

Depois de ingeridas e suficientemente tratadas pelas ações enzimáticas específicas, as glicidas alimentares terão atingido no intestino delgado a forma simplificada de hexoses, — glicose, frutose, galactose. Não são, porém, de pronto absorvidas. Submetem-se a um processo prévio de fosforilação (Verzar) (1), comandado por influências principalmente endócrinas (Althausen, Soulairac, Ponz e outros) (2, 3, 4), — o qual proporcionará à mucosa intestinal a capacidade de absorvê-las de um modo seletivo (Cori) (5), — regulado assim seu ingresso no organismo, em função da quantidade/minuto, e também da qualidade.

Em linhas gerais, ao fígado compete a captação dessas hexoses absorvidas e a êle dirigidas pela circulação portal. E, si pequenas porções terão uma utilização imediata, — quer no aproveitamento muscular, quer na difusão ao líquido lacunar, ou na oxidação direta, a grande parte acumular-se-á como glicogênio hepático para o posterior desdobramento em d-glicose, ou glicose “naturalizada”, na medida das necessidades teciduais, — mantido assim o nível glicêmico como um território de equilíbrio dinâmico entre a produção e o consumo, — espelho para onde convergem as imagens do funcionamento hepático e da atividade textural, como elementos fundamentais, — e ainda as da participação neuro-endocrina, como fatores de regulação.

---

(\*) Estudo sumário lido em Mesa Redonda sôbre Diabetes, promovida pela Ass. Bahiana de Medicina — Julho, 1950.

O nível glicêmico é pois mantido, normalmente, (0.70 a 1.20 g p. 1.000), por uma série de elementos que passaremos a fixar, de relance, em visão sumária e panorâmica, tanto quanto nos permitem as circunstâncias, — e que se encontra condensada no quadro anexo.

1 — A importância da participação do fígado, “regulando a mantendo estável a glicêmia” (6), encontra-se bem gravada no que se chama “homeostase hepática”, — modalidade específica da homeostase de Cannon, na adaptação de Soskin. Órgão por excelência de produção, o fígado acumula sob a forma de glicogênio (glicogênese) as hexoses absorvidas, para o abastecimento às necessidades orgânicas, — o que realiza por sequentes processos químicos já esclarecidos nos seus trâmites, de natureza nitidamente reversível. Sucede que à falta dessa matéria prima glicídica, pode o fígado por seu próprio metabolismo acelerar a desintegração de lípidas e principalmente prótidas, realizando desta sorte reações que se terminam em uma conversão glicídica (gliconeogênese) através o “plateau” pirúvico, de modo a evitar resinta-se o organismo da carência mencionada. E’ justamente para êstes processos, — glicogênese e gliconeogênese, — que veremos convergidas algumas atividades endócrinas de regulação, bem como para o setor da glicogenólise, — que é, em breve análise, a conversão do glicogênio de depósito em d-glicose, ou glicose de circulação.

2 — O consumo de glicose pelo organismo pode ser resumido, à vista do alto índice percentual que representa, no realizado pelo metabolismo muscular. Dispondo de depósitos próprios de glicogênio (glicogênio muscular), os músculos recolhem a glicose sanguínea para sua elaboração, — e podem contribuir, quando em certas condições de atividade, para restituir ao fígado seu nível glicogenado, ao fornecer-lhe o ácido láctico, — produto catabólico, — passível dessa conversão como se retrata no chamado ciclo de Cori. E’ claro que os processos químicos que envolvem a formação e a destruição do glicogênio hepático e do glicogênio muscular

não são os mesmos. Diferem os sistemas enzimáticos actua-  
ntes na própria razão da divergência nas atribuições fun-  
cionais de seus produtos. Daí a incapacidade em que se en-  
contram os músculos, de suplementar de modo direto a gli-  
cemia, quando de um déficit na função glicogênica hepáti-  
ca. Si as razões clínicas afirmam, o equivalente experimen-  
tal confirma na prática das hepatectomias.

Do exposto, e em síntese, conclue-se realmente a posi-  
ção glicêmica situada entre um centro de produção e um  
campo de utilização. Sobre estes, — que então se consti-  
tuem em zonas término-receptoras, — dirigem-se as ações  
tônicas dos fatores endócrinos de regulação, organizados  
em hiper e hipoglicemiantes, num frisante exemplo do an-  
tagonismo harmônico que preside a tantos fatos de nature-  
za biológica. A prehipófise, a suprarenal (medula e cortex),  
a tireóide, formam os hiperglicemiantes, contrabalançados  
nos seus efeitos pela oposta ação pancreática.

3 — O modo pelo qual interferem tais glândulas, pelos  
seus hormônios, no metabolismo glicídico é então variavel,  
e por muitos aspectos ainda controvertido. A prehipófise,  
por exemplo, à luz da interpretação de fatos clínicos e expe-  
rimentais, era claro contribuir com certo número de “fato-  
res”, chamados “cetogênico”, diabetógeno”, etc., na depen-  
dência dos efeitos observados. Aliás, de muitos, tais “fato-  
res” receberam a denominação de “hormônios”, numa pre-  
cipitação terminológica que ora, ainda mais que antes, pa-  
rece imprópria. E’ que, recentemente, Houssay e Anderson  
(7) demonstraram a inespecificidade com que agem alguns  
hormônios ante-hipofisários em relação ao metabolismo gli-  
cídico. Utilizando isoladamente hormônio condrotrofico, a  
prolactina e o ACTH, verificaram destes as mesmas ações  
que se julgavam de elementos específicos.

Age a prehipófise, de quatro modos:

- a) ação glicostática — focalizando a capacidade de  
manter o glicogênio muscular, em jejum;

- b) ação glicotrópica — pelo antagonismo oferecido à ação insulínica;
- c) ação cetogênica — traduzida pela aceleração na degradação lipídica, com a conseqüente produção de compostos cetônicos;
- d) ação diabética — criando pelo exagero da administração hormonal um quadro semelhante ao diabético.

4 — Já a adrenalina, como fator hiperglicemiante, liga-se estreitamente aos mecanismos de rápida mobilização glicídica. Nos moldes fixados pela sedutora “teoria da emergência” de Cannon, sua secreção determinaria uma glicogênólise mais ou menos intensa, visando proporcionar elementos ao abastecimento dos músculos em ação. Nada foi provado em contrário, quanto à sede e ao mecanismo da mobilização glicídica.

5 — Ainda entre os fatores endócrinos hiperglicemiantes situa-se a tireóide, interferindo como agente glicogenolítico. Seu campo de ação estende-se porém à utilização tecidual, ativando-a mais que promovendo-a, e particularmente à absorção intestinal das hexoses, incentivada pela tiroxina.

6 — Finalmente, há que ressaltar a contribuição em igual sentido da cortex suprarenal, através os chamados glicocorticoides não só interferindo na fosforilação glicídica intestinal, como sobretudo, na regulação da gliconeogênese.

7 — A contrabalançar tais efeitos acima descritos, todos conjugados com um só objetivo, opõe-se a ação hipoglicemiante das células *beta* do pâncreas pela insulina que secretam. A pancreatectomia ou a lesão de tais células por agentes químicos como o aloxano, trouxeram, no plano experimental, a identificação das reais possibilidades da insulina na regulação glicêmica. Sua ação, atingindo varios setores, traduz-se na estimulação à glicogênese, na inibição à glico-

neogênese, à glicogenólise e à cetogênese hepática; e ainda, por colaborar na manutenção do glicogênio muscular, na utilização da glicose pelos tecidos e na fixação dos aminoácidos.

8 — Além desses fatores, que integram o quadro de manutenção do equilíbrio glicêmico, podem eventualmente se associar:

a) o rim — a extravasar os excessos de uma hiperglicemia dando margem ao aparecimento da glicosuria por ultrapassar o limiar específico;

b) o sistema angio-histio-lacunar — desviando glicose do sangue circulante nas hiperglicemias para depositá-la no líquido lacunar, em mecanismo a que Cannon denominou "storage by inundation" de tão prestantes efeitos. A reversibilidade da trajetória estaria na dependência da diminuição glicêmica ocasionada.

9 — Contudo, não apenas fatores endócrinos ou de derivação mantêm vigilância ao equilíbrio glicêmico. Há ainda que considerar a participação neuro-vegetativa, que encara dentro nos moldes esquematizados a que nos devemos cingir, — restringe-se às influências hiperglicemiantes do território simpático e às opostas do parasimpático, representadas pela inervação vagal do pâncreas e sujeitas aos centros glico-sensíveis mesencefálicos. Admitamos ainda, a filiação aos impulsos diencefálicos, donde, por suas conexões corticais, poder-se abrir uma brecha de interpretação às estreitas relações psico-somáticas entrevistas no particular. Não será a "glicosuria emocional" um exemplo?

Como seja, o sentido da inervação vegetativa é evidente, e decorre da necessidade de presteza na manutenção do equilíbrio glicêmico, à qual só bem atenderiam os atos de natureza reflexa.

## II — DIABETES SACARINO

As clássicas investigações de Claude Bernard (1855), provando a função glicogênica exercida pelo fígado; as experiências de von Mering e Minkowski (1889), reproduzindo pela extirpação do pâncreas no cão o quadro e a sequência do diabetes humano; aquél'outras de Mann e Magath (1922), precisando a participação hepática no processo; a descoberta e o isolamento da insulina por Banting e Best (1922), possibilitando com sua aplicação clínica a colheita de tão grandes lições; e finalmente os trabalhos de Houssay e sua escola, trazendo vigorosa documentação experimental da ação diabética de outras glândulas de secreção interna, — foram os marcos de maior destaque fixados na evolução dos conceitos para chegarmos ao ponto em que nos achamos, reconhecendo o diabetes sacarino ou mellitus, como o resultado de alterações mais ou menos profundas ocorridas no metabolismo glicídico, atingidos particularmente um ou mais entre os fatores endócrinos que o regulam, com o comprometimento decorrente e progressivo dos metabolismos lipídico, protídico, hídrico e salino.

1 — Alterações no metabolismo glicídico — Dominam o quadro, a hiperglicemia e a glicosuria, resultantes para uns (Minkowski, Lepine) da falta de utilização glicídica pelos tecidos, para outros (Chauveau, Kaufmann) da hiperprodução hepática em glicose, — muito embora, a começar com Falta e Bernstein (1917) se tenha consolidado a tendência para interpretar as origens de modo eclético, atingidos, fígado e tecido muscular, — fonte de produção e campo de consumo, — no quadro do diabetes.

No plano experimental, reproduz-se tipicamente o quadro humano pela pancreatectomia total ou parcial. A hiperglicemia surge pela rutura do equilíbrio glicêmico estudado, vencendo os esforços de neutralização do sistema lacunar e em taxa suficiente para, extravasando o limiar renal, constituir a glicosuria, — forma de espoliação constante das re-

servas glicídicas. E' que, não apenas ficam os tecidos incapitados para a utilização glicídica, como, desestimulada a glicogênese, aceleram-se a gliconeogênese e a glicogenólise, libertadas e entregues à atividade descompensada dos fatores hiperglicemiantes. O fígado perdeu então sua ação reguladora e continua a lançar glicose à circulação apesar da hiperglicemia. Como consequência, afetam-se progressivamente os metabolismos paralelos, protídico e lipídico.

2 — Alterações no metabolismo protídico — No fígado, as proteínas são mais rapidamente catabolisadas, para atender pela desaminação de seus aminóácidos às transformações gliconeogenéticas. A excreção do nitrogênio urinário eleva-se consideravelmente, como também aumenta o metabolismo basal. E apesar da polifagia manifesta, o diabético caminha a largos passos por uma debilitação progressiva até os limites extremos da caquexia.

3 — Alterações no metabolismo lipídico — As lípidas são igualmente mobilizadas para idênticos fins. Daí a hiperlipemia e a hipercolesterolemia verificadas, — e o que é mais, e peor: seguindo a marcha natural de seu catabolismo então intensificado, aumenta de muito a produção de corpos cetônicos (ácido hidroxibutírico, aceto-acético e acetona), — em quantidades que si ultrapassam a capacidade ceto-oxidativa dos tecidos (A. White) (8), invadem livremente a circulação, determinando a cetonemia e consequente cetonúria.

4 — Outras alterações — Eis o momento que seria crucial, verdadeiro divisor de águas para a vida do diabético. Porque, si a insulina é então ministrada a bom critério, a suplência far-se-ia sentir nos seus efeitos, proporcionando de um lado a solução ao problema hepático (aumentada a glicogênese e porisso mesmo atenuada a necessidade da gliconeogênese) e por outro permitindo aos tecidos a reconquista de sua capacidade de utilização metabólica.

Mas, si falta a providência redentora, — um caminho acena de logo os rigores de sua gravidade: prevalecendo a

cetogênese hepática sobre a ceto-oxidação textural, o pH sanguíneo é modificado severamente, deprimida a reserva alcalina e declarando-se franca a acidose, — compensada ou não compensada. É a cetose, estágio para o coma diabético: o ácido aceto-acético em parte decomposto nos pulmões em CO<sub>2</sub> e acetona conferindo o típico “hálito cetônico”; surge a hiperventilação alveolar com diminuição da tensão parcial do CO<sub>2</sub> alveolar; aumenta o NH<sub>3</sub> urinário; a desidratação se pronuncia com severidade resultante dos vômitos e da poliúria a que levam a glicosúria e a acidose, e que condiciona a cloro e natrípenias.

Pela desidratação progressiva manifesta-se afinal a hipotensão, colapso circulatório, — choque. Todo o quadro estará sujeito à agravação quando do comprometimento da função renal, desta ou daquela natureza: a retenção de potássio que pode atingir concentrações perigosas e a azotemia extra-renal que se pode seguir à hipotensão, e por esta à oligúria, — como efeitos principais.

Nestas condições, declarado o coma diabético, muito há que fazer, e pouco a colher. O prognóstico é severamente sombrio. A recuperação, duvidosa.

### III — CONCEITO PLURIGLANDULAR DE DIABETES

Mas, à vista dos fatores fixados como participantes da regulação glicêmica, nem sempre se pode compreender o diabetes sacarino exclusivamente na dependência da atividade pancreática. Os fatores hiperglicemiantes podem participar do processo de modo ativo, agravando-o consideravelmente, pelo predomínio relativo que então passam a exercer e que tem sua prova clara e evidente num exemplo, — qual seja, o dos efeitos atenuantes obtidos no plano experimental e num diabetes pancreático, pela ablação hipofisária (Houssay).

E da mesma sorte que há o diabetes pancreático por insuficiência relativa ou absoluta da secreção insulínica, — déficit de fator hipoglicemiante, — poderá haver, seguindo



a mesma linha de raciocínio, o diabetes hipofisário, tireoideano, suprarenal, por exagêro na produção de hormônios hiperglicemiantes, que romperá como no primeiro caso o equilíbrio glicêmico, dando inicialmente a hiperglicemia e a glicosuria.

E' o que se deduz dos trabalhos de Young (9), Long (10), Luckens (11), Ingle (12), mas sobretudo dos de Hous-say e sua escola, para estabelecer definitivamente o critério pluriglandular na apreciação fisiopatológica do diabetes sa-carino. Muito há que se fazer para transferir integralmente os achados da investigação *in anima vili* à interpretação do diabetes humano. Contudo, as bases estão lançadas e alguns fatos clínicos aparecem para confirmar as hipóteses levan-tadas nesse sentido.

1 — O diabetes hipofisário tem sido obtido experimen-talmente por injeções repetidas de extratos ante-hipofisá-rios levando como vimos à hiperglicemia, — hiperglicemia que ao cabo de dois a três dias faz apresentar pequenas le-sões nas células *beta* das ilhotas de Langerhans (desgranula-ção, degeneração hidrópica e picnose), — sintomas e lesões que regridirão quando suspenso o uso do fator hiperglicemiante. Si, no entanto, persiste por mais tempo o tratamento, as le-sões instaladas na vigência da hiperglicemia progredirão, le-vando à atrofia irreversível das células *beta* e conseqüente anulação da secreção insulínica. Neste caso, o diabetes ex-perimental assumirá aspecto permanente, recebendo a de-nominação de diabetes meta-hipofisário.

2 — Seguindo técnica semelhante às das experiências precedentes poderá ser obtido o diabetes tireoideano, como o meta-tireoideano. Haverá porém para o caso, a necessida-de de uma prévia redução do volume pancreático, realizado cirurgicamente para conservá-lo em um sétimo a um oitavo do normal. O extrato tireoideano, proporcionado a um cão nestas condições determinará um quadro diabético, que re-gridirá quando suspenso o tratamento, ou permanecerá de-finitivo si o mesmo se prolonga.

3 — Não restam dúvidas quanto à possibilidade de obtenção do diabetes cortico-suprarenal, enquanto perdura a vigência da ministração hormonal correspondente. Não se conseguiu experimentalmente, a forma definitiva que seria a do meta-suprarenal.

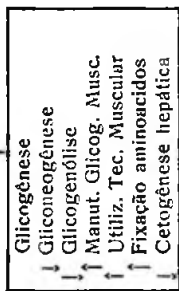
4 — Um problema endócrino relacionado à questão, no entanto, permaneceu até pouco sem estudos experimentais que documentassem o que se pode analisar em fatos clínicos. Foglia, Schuster e Rodriguez (13), trouxeram-no à discussão estudando a participação gonadal no quadro diabético manifesto experimentalmente em ratos albinos sujeitos à extirpação de 95% de pâncreas. Ficaram evidenciados os seguintes fatos: o diabétes incide em maior número e mais precocemente em machos do que em fêmeas; a castração protege discretamente os machos enquanto sensibiliza as fêmeas, o que reforça uma outra conclusão, qual seja, a dos efeitos benéficos obtidos com o estradiol na proteção a animais castrados de ambos os sexos.

Aliás, ante a importância do assunto e pela orientação de V. Foglia, tem o nosso Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Medicina se dedicado a estudar a forma de reação estrogênica natural ao diabetes, cujos resultados foram comunicados em Dezembro de 1950 à Sociedade de Biologia da Bahia, e estão sendo motivo de reiterados estudos.

Os fatos experimentais que ora vimos de expôr, postos ao lado de outros tantos ditados pela análise clínica, no entrosamento salutar em que devem estar, fazem-nos ver mais amplo o problema do diabetes, e porisso mesmo, acreditar mais proxima sua solução ideal. "Conhecer, conhecer bem, para reconhecer". E assim, dilatados os horizontes de sua fisiopatologia não há por que fugir de reconhecê-lo como o resultado de alterações mais ou menos profundas ocorridas no metabolismo glicídico, atingidos particularmente um ou mais entre os fatores endócrinos que o regulam, com o comprometimento decorrente e progressivo dos metabolismos protídico, lipídico, hidrico e salino.

PANCREAS

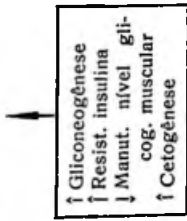
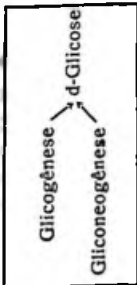
Ação Estrogênios



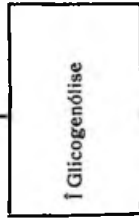
ELIMINAÇÃO RENAL  
 LIQUIDO LACUNAR

NIVEL GLICÊMICO

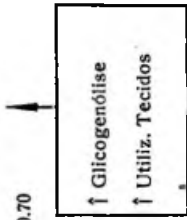
FÍGADO



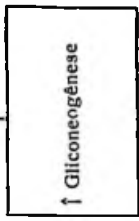
PREHIPÓFISE



SUPRARENAL Medula

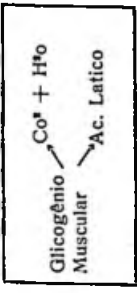


TIREÓIDE



SUPRARENAL Córtex

MÚSCULOS



REGULAÇÃO GLICÊMICA — (Esquema de Houssey, modificado)

As influências endócrinas nos vários setores estão representadas pelos símbolos: ↑ aumento ↓ diminuição

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — VERZAR, F. e MC DOUGALL, E. J. — Absorption from the intestine — N. York — 1930.
- 2 — ALTHAUSEN, T. L., STOCKHOLMM., ANDERSON, E. — Am. J. Physiol. — 126, 420 — 1939.
- 3 — SOULAIRAC, A. — Ann. Endocr. — 8, 377 — 1947.
- 4 — SOLS, A. y PONZ, F. — R. esp. Fisiol. — II, 283 — 1946.
- 5 — CORI, C. F., CORI, G. T. e GOLTZ, H. L. — Proc. Soc. exp. Biol. Med. — 26, 433 — 1929.
- 6 — HOUSSAY, B. y cols. — Fisiologia humana — 2.<sup>a</sup> ed. — Ateneu Bs. As. — 1950.
- 7 — HOUSSAY, B. e ANDERSON, E. — Rev. Soc. Arg. Biol. — XXV, 91 — 1949.
- 8 — WHITE, A. — In "Enfermedades del metabolismo" — G. Duncan — Salvat — 1946.
- 9 — YOUNG, F. G. — Lancet — 372 — 1937.
- 10 — LONG, C. N. — Ann. Rev. Physiol. — 4, 465 — 1942.
- 11 — LUCKENS, F. D. e DOHAN, F. C. — Endocr. — 30, 175 — 1942.
- 12 — INGLE, D. J. — Endocr. — 34, 361 — 1944.
- 13 — FOGLIA, V. G., SCHUSTER, N., RODRIGUEZ, R. R. — Rev. Soc. Arg. Biol. — 23, 202 — 1947.
- 14 — HOUSSAY, B. A. — Rev. Med. Panamer. — I, 255 — 1945.
- 15 — HOUSSAY, B. A. — Rev. Med. Cord. — 33, 3 — 1945.
- 16 — HOUSSAY, B. A. — Am. Diab. Ass. Proc. — 151 — 1946.
- 17 — FRAGA FILHO, C. — Contrib. ao estudo da Expl. Func. Fígado — Tese de docencia-livre — Rio de Janeiro — 1944.
- 18 — PUCHULU, F. y PANGARO, J. A. — Diabetes, Obesidad y Gota — Ateneo — 1947.
- 19 — LEWIS, J. T., FOGLIA, V. G., RODRIGUEZ, R. R. — Rev. Soc. Arg. Biol. — XXV, 67 — 1949.
- 20 — FLORKIN, M. — Biochimie humaine — Maloine et Desoer — 1946.
- 21 — SOSKIN, S. — Progress in Clinical Endocrinology — Grune & Stratton — 1950.
- 22 — SODEMAN, W. A. — Pathologic Physiology — Saunders — 1950.

FATORES DE REGULAÇÃO GLICÊMICA

- 23 — DUNCAN, G. — Enfermedades del Metabolismo — Salvat - 1946.
- 24 — SELYE, H. — Textbook of Endocrinology — 1949.
- 25 — HOUSSAY, B.A., FOGLIA, V.G., PRIETO DIAZ, H., y SARA, J.G. — Rev. Soc. Arg. Biol. — XXI, 232 — 1945.
- 26 — SOUTO MAIOR, MARIA., y FOGLIA, V.G. — Rev. Soc. Arg. Biol. — XX, 79 — 1944.