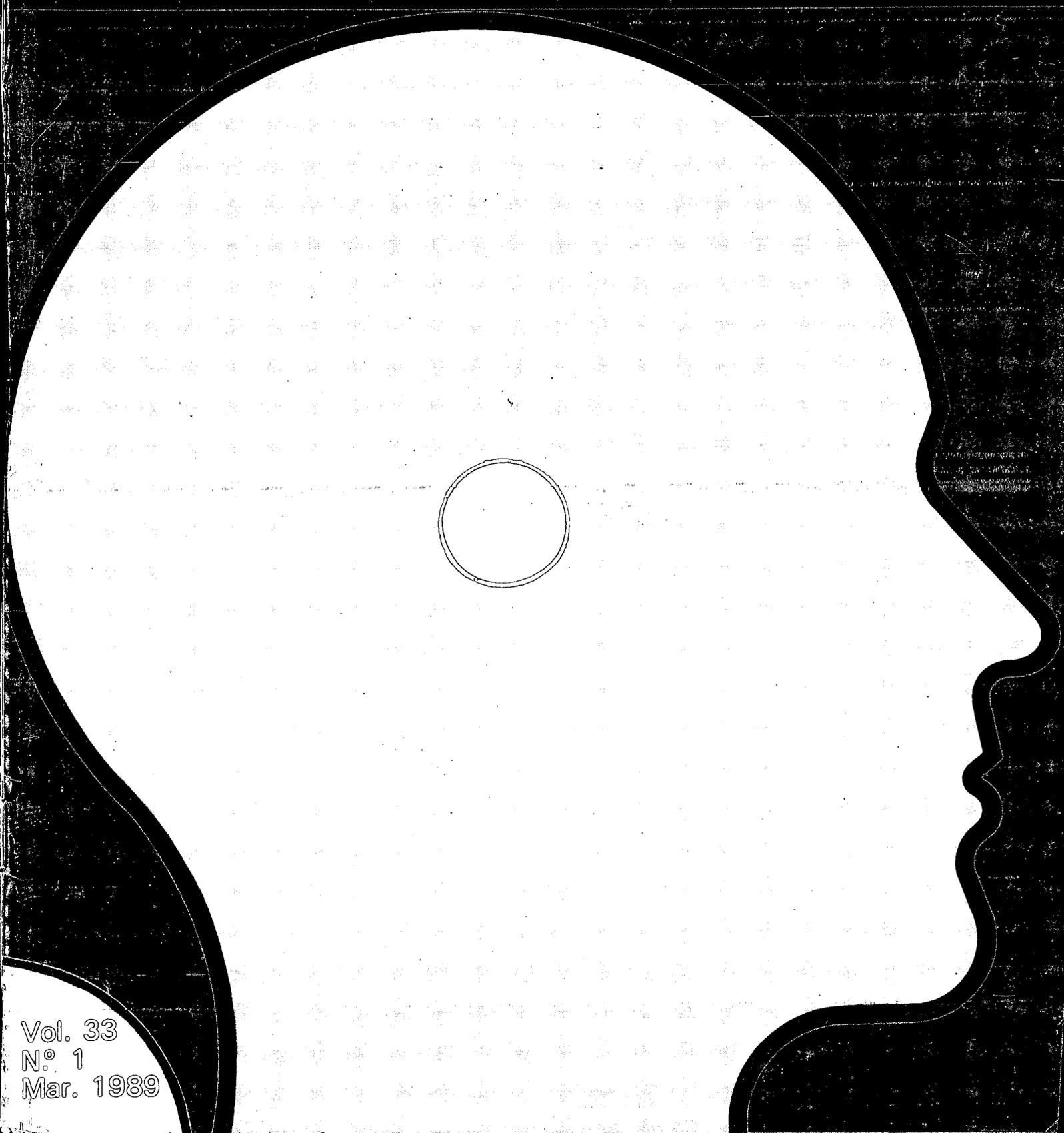


ARQUIVOS BRASILEROS DE
ENDOCRINOLOGIA &
METABOLOGIA



Vol. 33
N.º 1
Mar. 1989

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia

Órgão oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Endocrinologia & Metabologia (Departamento da Associação Médica Brasileira) e da Sociedade Brasileira de Diabetes.

Publicado nos meses de março, junho, setembro e dezembro.

Editor e Diretor Responsável
Antônio Roberto Chacra

Comissão Editorial

Adriana Costa e Forti, Antonio Barros de Ulhôa Cintra, Arhon Hutz, Armando de Aguiar Pupo, Aurélio Borelli, Bernardo Léo Wajchenberg, Bernardo Liberman, Cláudio Elias Kater, Doris Rosenthal, Eder Rocha Quintão, Eduardo Pimental Dias, Ewaldo Kuhlman Russo, Francisco Arduino, Francisco Eduardo Valdetaro, Francisco dos Santos Moura, Geraldo A. Medeiros-Neto, Gilda Kelner Silveira, Giuseppe Repetto, Henrique de Lacerda Suplicy, Ingborg Laun, João Modesto Filho, João Hamilton Romaldini, Jorge Luís Gross, José Carlos Cabral de Almeida, José Cassido Pinto, José Gilberto Henriques Vieira, José Taboşa Veríssimo, Laerte Ferreira Damasceno, Luís Carlos Fernandes Reis, Luís Hungria de Camargo, Luiz Lacerda Filho, Maria Marcílio Rabelo, Mário Caleiro Lima, Milton César Foss, Moisés Purish, Regina Daher Vaz, Reginaldo Holanda Albuquerque, Renan Magalhães Montenegro, Rui Monteiro de Barros Maciel, Syd de Oliveira Reis, Waldemar Barbosa Cruz, Walter Bloise, Wlian Nicolau.

Co-Editores

Emílio Mattar, Luiz Cesar Póvoa, Arhon Hutz, Thomaz Rodrigues Porto Cruz.

Fundador e Editor (1951-1955)
Waldemar Berardinelli

Editor (1951-1955)
Thales Martins

Editor (1957-1972)
Clementino Fraga Filho

Editor (1978-1982)
Armando Aguiar Pupo

Publicação auxiliada pelo CNPq.

Secretaria Editorial

Escola Paulista de Medicina — Disciplina de Endocrinologia: Caixa Postal 20.266. CEP 04034, Tel.: (011) 571-9826, São Paulo, SP

Publicação editada pela EDITORA DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS LTDA.

Rio de Janeiro: Rua Major Suckow, 30/36
Tel.: 201-3722 — Cx. Postal 1.555 — CEP 20911 — São Paulo: Rua Borges Lagoa, 426 — Vila Clementino — Tels.: 570-6594 e 549-2982 — CEP 04038

Editor: J.M.S. Melo

Secretária: Lícia M. S. Andrade

Arte e Produção: Edson de Oliveira Vilar

Sec. de Redação: Hidelita Lôbo dos Santos

Revisão: Waldyr dos Santos Dias

Fotocomposição: Lúcia Machado Remor

Tráfego: Carlos Augusto César

Contatos (RJ): Silvio F. Faria

S.B. Gargano

Secretária: Yolanda Lopes Borges

Gerente (SP): Pedro C. Barros Silva

Contato (SP): José Márcio Rodrigues

Secretária: Deojanete C. Vasconcelos

Tiragem: 2.500 exemplares

Fotolitos: Colorfoto Fotolitos Ltda.

Impressão: Pontual Editora Ltda.

ÍNDICE — MARÇO/1989 — N.º 1

ARTIGOS ORIGINAIS

- 5 **A função adrenocortical na Aids — avaliação através do teste de estimulação rápida com ACTH sintético — cortrosina**
Mauro Tendrich, Antonio Paulo de Menezes, Regina Lana Braga Costa, Mário Vaisman, Edna Alves de Almeida, Ivan Gomes Marques, Janete Cuba e Keyla B. F. Marzochi
- 9 **O custo do tratamento do diabetes "mellitus" tipo I**
Ruth Clapauich
- 11 **Pharmacokinetics of insulin infused intraperitoneally into catheters lying on the liver via portable pumps**
Manuel Herminio de Aguiar Oliveira, R. Rouaud, G. Costalat, D. Lauton, D. Chenon, A. Orsetti e J. Mirouze
- 14 **Efecto de los contraceptivos hormonales (neocon y enantato de noretisterona) sobre el metabolismo hidrocarbonado**
Manuel Licea Puig, Antonio Claro López e Oscar Mateo de Acosta Fdez

CASUÍSTICA

- 19 **Tumores do sistema nervoso simpático da supra-renal**
Sérgio Luís Amantéa, Maria Lúcia de Martino, Jane Maria da Silva Ulbrich e Ligia Maria Barbosa-Coutinho

REVISÃO

- 22 **REVIEW: the insulin receptor: Its distribution and physiological properties — Part II**
Bernardo Leo Wajchenberg e Antonio Carlos Lerario

Os Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia (ISSN 0004-2730) figuram no **Index Medicus Latino Americano, Excerpta Medica, Chemical Abstracts, Biological Abstracts.**

DOSAGENS HORMONAIS

Aldosterona Sérica
Aldosterona Urinária
AMP Cíclico
Beta HCG
Catecolaminas Urinárias
Cortisol
DHEA-S
DHT
Estradiol
Estriol
FSH
HGH
17 α Hidroxiprogesterona
Insulina
LH
Metanefrinas Urinárias
25 OH vit D
Progesterona
PTH Carboxi Terminal
PTH Amino Terminal
Renina
Somatomedina
T3 Retenção
T3 Reverso
T3 RIE
T4
T4 Livre
TBG
Testosterona
Testosterona Livre
Tiroglobulina
TSH
TSH Hipersensível
VMA Urinário

OUTRAS DOSAGENS

Anticorpos Anti-Insulina
Anticorpos Anti-HGH
Anticorpos Anti-Tiróide
Hemoglobina Glicosilada
Microalbuminúria
Proteína Glicosilada

TESTES FUNCIONAIS

Testes de Depressão:
Bromocriptina para PRL e HGH
Dexametasona para Cortisol
Glicose para HGH

Testes de Estímulo:
ACTH para Cortisol e 17 α OHP
Clonidina para HGH
Exercício para HGH
Glucagom para HGH
Insulina para Cortisol e HGH
L-Dopa para HGH
LHRH para LH e FSH
Plasil para PRL
TRH para PRL, T3 e TSH

Megatest

Perfil Metabólico para Nefrolitíase

MEDICINA NUCLEAR

Mapeamento de Paratiroide
Mapeamento de Tiróide
Dose Terapêutica com 131,

BIOPSIA E CITOLOGIA

De tiróide com agulha fina

F FLEURY

LABORATÓRIO FLEURY

RUA CINCINATO BRAGA, 282
01333 SÃO PAULO SP

AV. BRASIL, 216
01430 SÃO PAULO SP

AV. REBOUÇAS, 3073
05401 SÃO PAULO SP

TEL (011) 284-5233
TELEX (011) 24618

Atendemos a todo território nacional. Ligue 284-5233 e peça "Divisão de Serviços Externos"

A função adrenocortical na Aids — avaliação através do teste de estimulação rápida com ACTH sintético — cortrosina*

MAURO TENDRICH¹, ANTONIO PAULO DE MENEZES², REGINA LANA BRAGA COSTA³, MÁRIO VAISMAN⁴, EDNA ALVES DE ALMEIDA⁵, IVAN GOMES MARQUES⁵, JANETE CUBA⁶, KEYLA B.F. MARZOCHI⁷

INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenocortical resulta da destruição da córtex adrenal — insuficiência adrenal primária ou doença de Addison — por uma série de condições, tais como tuberculose (etiologia infecciosa específica); adrenalite auto-imune⁽¹⁾ (etiologia auto-imune); paracoccidioidomicose⁽²⁾ (etiologia micótica); hemocromatose (etiologia infiltrativo-metabólica); sarcoidose (etiologia granulomatosa), dentre outras. Nestas afecções, com o emprego da cortrosina (ACTH sintético, exógeno), através do teste de estimulação rápida, a córtex adrenal lesada não responderá adequadamente, secretando níveis anormais de cortisol plasmático. Assim, a reserva adrenal mostrar-se-á diminuída, com hipocortisolemia e elevação dos níveis de ACTH plasmático endógeno (RIE). Enfim, o parênquima corticoadrenal remanescente não será capaz de aumentar a secreção do cortisol após injeção IM ou EV de cortrosina⁽³⁾, caracterizando a baixa reserva adrenal. Recentemente, a síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids), condição de etiologia viral

(retrovírus HIV), foi considerada uma causa provável de doença de Addison. Em realidade a Aids é comprovadamente responsável por necrose e destruição das adrenais, indiretamente através do vírus de inclusão citomegálica (VICM) e possivelmente também por graus de baixa reserva adrenocortical.

Os autores pretendem estabelecer a correlação entre Aids, insuficiência adrenal primária e diminuição da reserva da glândula em pacientes atingidos pela síndrome, em diferentes graus de gravidade, através de teste de estimulação rápida com ACTH, visando contribuir para maior conhecimento acerca do tema, no sentido da melhor avaliação do diagnóstico e da instituição da terapêutica, a mais adequada nesses casos.

MATERIAL E MÉTODOS

Os 18 aidéticos, todos do sexo masculino, internados nas enfermarias do Hospital Evandro Chagas — IOC — Fiocruz, situaram-se entre 19 e 43 anos (média 28,9

anos). Quinze eram homossexuais (dois desses eram usuários de drogas por via endovenosa e um por aspiração), um era bissexual; um apresentava história de transfusão sanguínea (com sangue contaminado) e um com fator de risco ignorado (Tabela 1).

Quanto ao diagnóstico da Aids, foi confirmado pelos testes de Elisa (em todos os 18 casos) e de imunofluorescência (realizados em 13 pacientes testados), sendo todos HIV positivo (Tabela 2). Os casos em que se realizou apenas o teste de Elisa tiveram o diagnóstico confirmado pelos dados clínicos — grupo IV (Tabela 2) — e epidemiológicos — grupo de risco (Tabela 1). Dentre as infecções associadas (Tabela 2), estiveram presentes nestes pacientes: monilíase cutaneomucosa em oito; isosporíase em três; tuberculose em cinco; pneumocistose em três; toxoplasmose em um; proctite herpética em um; sífilis em dois; sarcoma de Kaposi em um e associação com esquistossomose mansônica em um.

TABELA 1
Fatores de risco em 18 pacientes com Aids — Hospital Evandro Chagas, 1988

Paciente	Idade/Sexo	Fatores de risco
1	36 M	Homossexual
2	43 M	História de transfusões de sangue
3	31 M	Homossexual
4	29 M	Homossexual
5	25 M	Homossexual
6	27 M	Homossexual
7	27 M	Homossexual
8	28 M	Desconhecido
9	25 M	Homossexual
10	33 M	Homossexual
11	29 M	Homossexual
12	22 M	Homossexual
13	30 M	Homossexual
14	27 M	Homossexual
15	26 M	Homossexual — uso de droga EV até 1980
16	27 M	Homossexual
17	37 M	Homossexual — uso de droga EV
18	19 M	Bissexual — aspiração de cocaína

* Trabalho realizado no Hospital Evandro Chagas (HEC) — IOC — Fiocruz-RJ.

1. Professor adjunto e mestre em Endocrinologia — Faculdade de Medicina — UFRJ. Pesquisador III A do CNPq.
2. Professor adjunto e mestre em DIP. Faculdade de Medicina — UFRJ. Vice-diretor de Pesquisa e Ensino — HEC — Fiocruz.
3. Médica do HEC — Fiocruz.
4. Professor adjunto e doutor em Endocrinologia. Faculdade de Medicina — UFRJ. Pesquisador II C do CNPq.
5. Enfermeiros do HEC — Fiocruz.
6. Médica chefe do Laboratório de Patologia Clínica — HEC — Fiocruz.
7. Professora adjunta e doutora em DIP. Faculdade de Medicina — UFRJ. Diretora do HEC — Fiocruz.

TABELA 2

Infecções associadas e diagnóstico em 18 pacientes com Aids — Hospital Evandro Chagas, 1988

Paciente	Idade/Sexo	Infecções associadas	Diagnóstico da Aids		
			IFI	Elisa	
1	36	M	Linfadenopatia generalizada	+	+
2	43	M	Tuberculose ganglionar	/	+
3	31	M	—	+	+
4	29	M	Monilíase cutaneomucosa. Sífilis.		
5	25	M	Abcesso anal. Linfadenopatia	/	+
6	27	M	Monilíase cutaneomucosa	/	+
7	27	M	Isosporíase pulmonar	+	+
8	28	M	Sarcoma de Kaposi. Tuberculose pulmonar.		
9	25	M	Monilíase cutaneomucosa. Proctite herpética	+	+
10	33	M	Isosporíase intestinal	+	+
11	29	M	Sinusite bacteriana crônica	+	+
12	22	M	Monilíase cutaneomucosa. Tuberculose e isosporíase pulmonares	+	+
13	30	M	Monilíase cutaneomucosa	+	+
14	27	M	Toxoplasmose cerebral. Tuberculose pulmonar e ganglionar. Monilíase cutaneomucosa e esofagiana — Dermatofitose	+	+
15	26	M	Monilíase cutaneomucosa. Tuberculose pulmonar. Isosporíase. Pneumocistose pulmonar (<i>Pneumocystis carinii</i>)	/	+
16	27	M	Monilíase cutaneomucosa. Pneumocistose pulmonar (<i>Pneumocystis carinii</i>). Mielite transversa	/	+
17	37	M	Esquistossomose mansônica. Pneumocistose (<i>Pneumocystis carinii</i>) e pneumopatia intersticial	+	+
18	19	M	—	+	+

— ausência de infecções associadas; / não realizada; + positivo

TABELA 3

Função adrenocortical na Aids
Níveis de cortisol plasmático basal e pós-teste de estimulação rápida com ACTH — Hospital Evandro Chagas, 1988

Paciente	Idade/Sexo	Cortisol basal (ng/ml)		Cortisol pós-estimulação com ACTH (ng/ml)			
		8:00	16:00	8:00(0')	8:30(30')	9:00(60')	
1	36	M	159,0	135,0	90,0	204,0	211,0
2	43	M	67,0	26,0	35,0	34,0	176,0
3	31	M	141,0	68,0	148,0	176,0	260,0
4	29	M	328,0	288,0	340,0	297,0	396,0
5	25	M	76,0	58,0	92,0	100,0	236,0
6	27	M	184,0	124,0	160,0	146,0	121,0
7	27	M	208,0	141,0	178,0	233,0	252,0
8	28	M	242,0	192,0	292,0	320,0	360,0
9	25	M	187,0	116,0	226,0	373,0	346,0
10	33	M	182,0	103,0	221,0	232,0	281,0
11	29	M	189,0	128,0	121,0	366,0	592,0
12	22	M	336,0	114,0	576,0	528,0	360,0
13	30	M	312,0	274,0	305,0	192,0	121,0
14	27	M	205,0	128,0	206,0	291,0	93,0
15	26	M	359,0	294,0	178,0	328,0	360,0
16	30	M	144,0	32,0	116,0	148,0	246,0
17	37	M	212,0	80,0	162,0	199,0	354,0
18	19	M	116,0	29,0	26,0	127,0	178,0

Valores normais:

— Cortisol basal: 8h = 70-180ng/ml, 16h = 20-90ng/ml

— Cortisol pós cortrosina = acima de 140ng/ml ou elevação de 50ng/ml acima do normal

Em relação à avaliação da função adrenocortical, os 18 casos de Aids foram submetidos às dosagens hormonais basais plasmáticas e urinárias: no primeiro dia — cortisol (ritmo circadiano) 8 e 16 horas e 17 OHCS e cortisol livre (urina 24 horas); e pós teste de estimulação rápida com ACTH sintético (0,25mg) — Cortrosina EV Organon: cortisol plasmático (RIE) às 8:00 (0'), 8:30 (30') e 9:00 (60') no segundo dia. Em

todos os pacientes foram colhidos 10ml de sangue total em seringa heparinizada, nos tempos determinados e após centrifugá-los a 5.000 rotações por minuto, durante 5 minutos, foram dosados nas amostras de plasma obtidas, os níveis de cortisol pelo método do radioimunoensaio — Kit DPC Double AB, valores normais: 8 horas — 70 a 180ng/ml e 16 horas — 20 a 90ng/ml. Pós-estimulação rápida com ACTH: cor-

tisol, valores normais: acima de 140ng/ml ou acréscimo de pelo menos 50ng/ml em relação aos valores normais. Na urina de 24 horas foram dosados os níveis de 17 OHCS e de cortisol livre. Valores normais (basais): 3 a 9mg/24 horas e de cortisol livre (basal): 20ng/24 horas. Pós-estimulação rápida com ACTH — valores normais: 17 OHCS — aumento de duas a três vezes o valor basal; e de cortisol livre aumento acima de três vezes o valor basal.

Finalmente foi avaliado grupo-controle, composto de cinco homens normais, cujas faixas etárias situaram-se entre 20 e 45 anos, através das determinações hormonais sanguíneas e urinárias basais e pós-teste de estimulação rápida com ACTH (Tabelas 5 e 6).

RESULTADOS

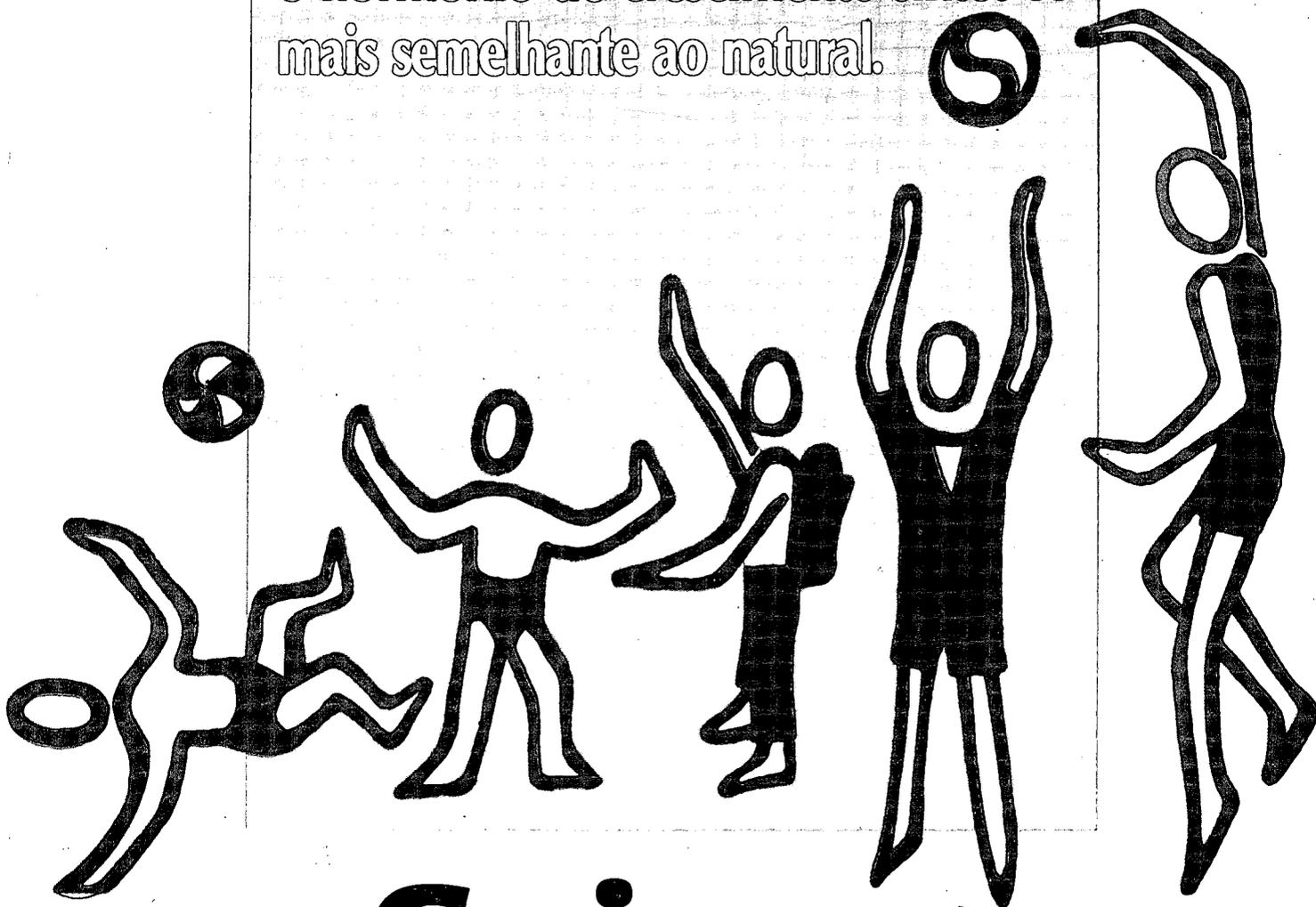
A baixa reserva adrenal ficou plenamente caracterizada nos pacientes 2 e 5 (Tabela 3). Nestes casos foi instituída a esteroideoterapia. Um deles continua vivo (2), enquanto o outro (5) faleceu, possivelmente por doença de Addison (sintomatologia compatível). Em outros casos (3, 8 e 10) os resultados foram compatíveis com "suspeita" de baixa reserva glandular (Tabela 3). Finalmente a reserva adrenal mostrou-se normal nos pacientes 1, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18 (Tabela 3). Nos casos 12 e 13 havia cortisol plasmático basal muito elevado — stress?? (Tabela 3).

Quanto aos resultados dos 17 OHCS e cortisol livre urinário (Tabela 4), com exceção dos casos 2, 5 e 8, onde seus níveis basais eram baixos, mas que mostraram elevação significativa pós-estimulação rápida com ACTH, nossos resultados demonstraram que, enquanto no âmbito do cortisol livre (basal e pós-estimulo) os valores obtidos foram compatíveis, o mesmo não se deu em relação aos 17 OHCS. Nestes os níveis foram muito heterogêneos, o que nos levou a concluir que os resultados obtidos com as determinações dos níveis dos 17 OHCS pós-estimulação rápida com ACTH exógeno não nos pareceram dignos de confiança, no sentido da avaliação da reserva adrenal, nessa condição viral.

DISCUSSÃO

Vários trabalhos vêm dando ênfase ao acometimento adrenal na Aids. Neidt & Schinella⁽⁶⁾, através de estudo clinicopatológico em 56 autópsias de pacientes com a síndrome, encontraram, em 29 de 43 pacientes, grandes áreas de necrose adrenal determinadas pelo vírus de inclusão citomegálica (VICM), com envolvimento pelo vírus de grande parte das adrenais em cinco casos e áreas de calcificação em uma delas. Finalmente, no material estudado, destacaram que a adrenal constituiu-se no segundo órgão mais atingido no paciente aitético. Tapper *et al.*⁽⁵⁾, em autópsias realizadas em 10 indivíduos com Aids (oito homossexuais e dois usuários de drogas injetáveis), encontraram adrenalite por VICM em sete casos, o que permitiu-lhes concluir pelo acentuado tropismo deste vírus pela adrenal, quando de sua infecção disseminada pelos vários aparelhos e sistemas. Naqueles sete casos, ambas as adrenais foram

Chega ao Brasil
o hormônio de crescimento sintético
mais semelhante ao natural.



Saizen*

Somatrofina 4 UI

Saizen* é mais semelhante ao hormônio natural

- na composição aminoácida (estrutura primária)
- na sequência de aminoácidos (estrutura secundária)
- na atividade biológica (estrutura terciária)

**Saizen* não apresenta moléculas adicionais
que podem induzir à formação de anticorpos.**

Informações mais detalhadas à disposição da classe médica mediante solicitação.

Serono

SERONO PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.
Av. Arapoema, 480 - Barueri - SP - CEP 06400 - Tel. (011) 421-3319

TABELA 4
Função adrenocortical na Aids
 Níveis de 17 OHCS e cortisol urinário, basal e pós-teste de estimulação rápida com ACTH — Hospital Evandro Chagas, 1988

Paciente	Idade/Sexo	17 OHCS basal (ng/24h)	17 OHCS pós-estimulação (ng/24h)	Cortisol basal (ng%)	Cortisol pós-estimulação (ng%)
1	36 M	4,0	6,2	24,0	184,0
2	43 M	1,5	5,5	8,0	27,0
3	31 M	4,9	6,0	71,0	146,0
4	29 M	5,3	7,2	66,0	203,0
5	25 M	1,1	6,3	4,0	74,0
6	27 M	5,2	11:3	38,0	50,0
7	27 M	1,7	4,4	36,0	204,0
8	28 M	0,6	2,0	10,0	23,0
9	25 M	2,9	4,0	27,0	63,0
10	33 M	13,1	5,2	157,0	115,0
11	29 M	2,5	3,6	3,0	12,0
12	22 M	2,0	3,8	67,0	206,0
13	30 M	11,7	2,7	74,0	296,0
14	27 M	5,4	10,0	90,0	195,0
15	26 M	6,8	2,6	21,0	67,0
16	27 M	4,6	6,8	13,0	39,0
17	37 M	6,5	9,8	13,0	27,0
18	19 M	5,0	7,3	41,0	73,0

Valores normais: — 17 OHCS — basal = 3,0 — 9,0ng/24h
 — Cortisol urinário basal = 20ng/24h (homens)
 — 17 OHCS pós-estimulação com cortrosina = duas a três vezes o basal
 — Cortisol urinário pós-estimulação com cortrosina = mais que três vezes o basal

atingidas em igual gravidade (nível cortical e medular), com inflamação necrotizante de extrema gravidade em quatro, acompanhada de infiltrado neutrofilico ao redor de áreas necróticas. Concluíram pelo cuidado que o médico deve dispensar a estes pacientes, não só em virtude do risco potencial de insuficiência adrenocortical primária, como também pela necessidade da avaliação repetida da função adrenal na Aids.

Por sua vez, Guenther *et al.*⁽⁴⁾ também ressaltaram o freqüente envolvimento adrenal em infecções disseminadas presentes em doentes com Aids e relataram ca-

so de doença de Addison em usuário de drogas por via endovenosa, tendo a Aids como suposta etiologia. Neste caso, a par da sintomatologia, da baixa reserva adrenal aferida através do teste de estímulo prolongado com ACTH e da melhora do quadro clínico com a corticoesteroidoterapia, quatro meses após instalou-se a síndrome de imunodeficiência adquirida, com evidências da presença de infecção disseminada pelo VICM, com inclusões em vários órgãos. À autópsia, as adrenais mostraram-se com pequeno número de células corticais e com ausência de tecido medular, inclusões do vírus e áreas necróticas com in-

filtrado leucocitário, aspecto histopatológico também presente no material de autópsia observado por Reichert *et al.*⁽⁸⁾.

Quanto à sintomatologia presente em doentes com Aids, Klein *et al.*⁽⁷⁾ chamaram a atenção para o fato de que muitos destes pacientes apresentaram sintomas como perda de peso, fraqueza, febre, diarreia, vômitos, náuseas e que estas manifestações eram inexplicáveis nestes casos, contudo muito semelhantes àquelas presentes nos addisonianos, aspecto também destacado por Membreno *et al.*⁽⁹⁾. Assim, avaliaram a função adrenocortical em apenas cinco casos, através do teste de estimulação rápida com ACTH exógeno. Em todos os casos os níveis plasmáticos do cortisol estiveram dentro da normalidade, caracterizando reserva adrenal mantida e normal.

Mais recentemente, Membreno *et al.*⁽⁹⁾, após realizarem testes de estimulação com ACTH em 74 pacientes com Aids, observaram a presença de insuficiência adrenal em quatro casos, presumivelmente devido ao vírus HIV ou doença oportunistica.

Finalmente Dobs *et al.*⁽¹⁰⁾, ao avaliarem a reserva adrenocortical através do teste de estimulação com ACTH em 39 aidéticos, encontraram-na normal em 36 desses casos (92%).

CONCLUSÕES

É também nossa impressão que vários sinais e sintomas, tais como anorexia, astenia, emagrecimento, diarreia, vômitos, desidratação, choque e petéquias poderão, possivelmente, significar a presença de insuficiência adrenal primária, daí termos submetido nossos 18 casos de Aids à investigação da função córtico-adrenal. Portanto, dados os resultados obtidos em nossa casuística e os mencionados na literatura, consideramos oportuno empreender-se a avaliação da função adrenal em todos os

TABELA 5
Avaliação da função adrenocortical na Aids
 Grupo-controle — Hospital Evandro Chagas, 1988

Indivíduos normais	Cortisol basal Plasma		Cortisol plasmático pós-estimulação ACTH exógeno			
	8h	16h	7:30 (-30')	8:00 (0')	8:30 (30')	9:00 (60')
M.X.L., masc., 36 anos	238,0	129,0	201,0	165,0	167,0	244,0
W.F.O., masc., 44 anos	114,0	66,0	101,0	109,0	246,0	350,0
J.A.S., masc., 27 anos	119,0	112,0	182,0	152,0	261,0	306,0
E.F.P., masc., 25 anos	172,0	122,0	134,0	99,0	212,0	359,0
J.B.M., masc., 28 anos	36,0	25,0	138,0	195,0	212,0	252,0

TABELA 6
Avaliação da função adrenocortical na Aids
 Grupo-controle — Hospital Evandro Chagas, 1988

Indivíduos normais	17 OHCS basal urina 24 horas	17 OHCS pós-estímulo ACTH urina 24 horas	Cortisol livre basal urina 24 horas	Cortisol livre pós-estímulo ACTH urina 24 horas
M.X.L., masc., 36 anos	5,9	10,6	9,0	68,0
W.F.O., masc., 44 anos	6,2	7,6	25,0	73,0
J.A.S., masc., 27 anos	5,4	12,0	19,0	313,0
E.F.P., masc., 25 anos	6,3	7,1	9,0	26,0
J.B.M., masc., 28 anos	4,9	9,6	46,0	93,0

casos da síndrome, dado o grau de destruição (necrose) do tecido glandular presente nesses casos^{4, 5, 6, 7, 8}) e a possível insuficiência adrenal primária já amplamente caracterizada. Finalmente, naqueles em que a doença de Addison declarar-se clinicamente ou a baixa reserva adrenal ficar devidamente comprovada, tornar-se-á indispensável, a nosso ver, a instituição da corticosteroidoterapia, a fim de estabelecer-se a regressão sintomatológica e restabelecer-se a normofunção adrenocortical.

RESUMO

A função adrenocortical na Aids, com a caracterização da baixa reserva adrenal ou doença de Addison, foi investigada em 18 pacientes portadores daquela condição

viral. Assim, foram obtidas amostras de plasma e de urina, basais e pós-teste de estimulação rápida com ACTH exógeno cortrosina, para determinações dos níveis plasmáticos de cortisol e de 17 OHCS e de cortisol livre urinário.

Os resultados obtidos demonstraram: função adrenocortical normal em 13 casos (72%); baixa reserva adrenal "suspeita" em três casos (17%) e finalmente baixa reserva adrenal definida em dois casos (11%), com sintomatologia sugestiva de doença de Addison, sendo indicada a corticosteroidoterapia, no sentido da melhoria da sintomatologia e da normalização da função adrenocortical.

SUMMARY

The adrenocortical function in Aids and

the possibility of low adrenal reserve or Addison's disease were investigated in that viral affection. Blood and urinary samples from 18 patients with Aids were obtained basal and after rapid stimulation test with exogenous synthetic ACTH (cortrosyn), for measurement of plasmatic cortisol and 17 hydroxysteroids and free urinary cortisol.

The results characterized: normal adrenal reserve in 13 patients (72%); "suspected" low adrenal reserve in three patients (17%) and low adrenal reserve in two (11%) with symptomatology suggestive of Addison's disease. In these last two patients it was indicated therapy with steroids in order to improve the symptoms and normalize the adrenal function.

REFERÊNCIAS

1. TENDRICH, M. *et al.* — Doença de Addison auto-imune. *Medicina HC-UFRJ*, 1:344, 1982.
2. TENDRICH, M. *et al.* — Função da córtex adrenal em pacientes com paracoccidioidomycose. Estudo através da dosagem radioimunológica do ACTH plasmático. *Arq. Bras. Med.*, 61(4):223, 1987.
3. BAXTER, J.D. & TYRELL, J.B. — The cortex adrenal ACTH stimulation tests. In: Felig, P. *et al.* (eds.) — *Endocrinology and metabolism*. 2. ed., New York, Mc Graw-Hill Book, 1987. p. 576-77.
4. GUENTHNER, E.E. *et al.* — Primary Addison's disease in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 100(6):847, 1984.
5. TAPPER, M.L. *et al.* — Adrenal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 100(2):239, 1984.
6. NEIDT, G.W. & SCHINELLA, R.A. — Acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 109:727, 1985.
7. KLEIN, R.S. *et al.* — Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 99(4):566, 1983.
8. REICHERT, C.M. *et al.* — Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Pathol.*, 112:357, 1983.
9. MEMBRENO, L. *et al.* — Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65:482, 1987.
10. DOBS, A.S. *et al.* — Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am. J. Med.*, 84:619, 1988.

O custo do tratamento do diabetes "mellitus" tipo I

RUTH CLAPAUCH

INTRODUÇÃO

A prática diária na rede pública hospitalar faz-nos refletir sobre as dificuldades encontradas pelos diabéticos tipos I e II na execução completa de seu plano de tratamento. Tais dificuldades compreendem fatores psicológicos, sociais e basicamente econômicos, que serão os que abordaremos a seguir, em relação ao diabético tipo I.

Tendo em vista que o diabetes *mellitus* é uma doença crônica, cujo tratamento eficaz reduz drasticamente a incidência de complicações, estaremos sempre comprometidos com a importância do controle metabólico^(1, 2), porém tentando adequar os meios de alcançá-lo à realidade do paciente.

MÉTODOS

Levantamos os custos dos seguintes itens do tratamento do diabetes tipo I: dieta, insulina, seringa e agulha, material próprio para glicosúria ou glicemia capilar, bem como o custo global do tratamento. Os valores obtidos foram pesquisados em amostras múltiplas e indexados através da OTN. Comparamos os custos das diversas modalidades de tratamento entre si e a seguir os relacionamos com o piso salarial mínimo.

Como modelo, calculamos uma dieta de 1.800 calorias contendo 55% de hidratos de carbono, 20% de proteínas e 25% de lipídios, sempre utilizando da lista de substituições os alimentos mais baratos da estação. O custo com temperos e preparo das refeições foi desprezado.

Para estimativa do gasto mensal com insulina, calculamos uma dose média diária de 40U de insulina lenta ou NPH (0,7 a 0,8U/kg para pessoas de 50 a 60kg) + 6U de insulina regular, ajustando estes valores em 90% para as insulinas monocomponente e humana.

Para cálculo do gasto com seringas e agulhas, utilizamos a prática da reutilização de seringas descartáveis por sete a oito dias (quatro por mês), comparando com o gasto de uma seringa de vidro a cada três meses⁽³⁾.

Glicosúrias ou glicemia capilar foram estimadas como se realizadas quatro vezes ao dia, sem considerar o gasto com lancetas ou agulhas necessárias para a obtenção da gota de sangue (reutilizáveis e de baixo

custo), nem com tubo de ensaio, contagotas e restante do material utilizado para glicosúria.

Não consideramos gastos com exercício, já que este pode ser realizado sem gasto adicional (andar, correr etc.).

RESULTADOS

Dieta (custo mensal para uma pessoa): 9,85 OTN

Percentualmente, o peso dos vários tipos de vegetais componentes da dieta neste custo foi o seguinte:

	%
Vegetais A _____	27,0
Vegetais B _____	21,0
Carne/peixe/frango/ovos _____	17,0
Frutas _____	7,0
Pão _____	6,0
Leite C _____	5,0
Queijo _____	4,0
Arroz _____	2,3
Feijão _____	1,9
Outros (café, adoçante, margarina etc.) _____	8,8

Insulina

	OTN/mês
NPH U 80 _____	1,35
Suína lenta _____	2,50
Monotard (importada) _____	7,76
Humana lenta U 100 _____	3,25
Regular U 80 _____	0,18
Suína simples U 80 _____	0,40
Actrapid (importada) _____	1,12
Humana regular U 100 _____	0,22

Seringa e agulha

	OTN/mês
Descartáveis _____	0,24
De vidro _____	0,16

Glicosúria

	OTN/mês
Reagente de Benedict _____	0,08
Glicofita _____	0,81
Clinitest _____	1,32

Glicemia capilar (cortando-se a fita ao meio)

	OTN/mês
Hemoglucotest _____	3,60
Destrostix _____	3,75
Glucostix _____	3,12

CUSTO GLOBAL DO TRATAMENTO

Analisamos os custos para três tipos de paciente: o primeiro (custo mínimo) recebe insulina da Ceme e realiza glicosúrias com reagente de Benedict; o segundo (custo médio) usa insulina purificada e faz glicosúrias com Clinitest e o terceiro (custo máximo) utiliza insulina humana e faz automonitorização sanguínea com Hemoglucotest ou Glucostix.

Todos utilizam seringas descartáveis, reaproveitando-as, e fazem o mesmo tipo de dieta, que já foi calculada da forma mais econômica possível, dentro do prescrito.

1º paciente (custo mínimo)

	OTN/mês
Dieta _____	9,85
Insulina _____	—
Seringa e agulha _____	0,24
R. Benedict _____	0,08
Total _____	10,17

2º paciente (custo médio)

	OTN/mês
Dieta _____	9,85
Insulina suína _____	2,90
Seringa e agulha _____	0,24
Clinitest _____	1,32
Total _____	14,31

3º paciente (custo máximo)

	OTN/mês
Dieta _____	9,85
Insulina humana _____	3,83
Seringa e agulha _____	0,24
Automonitorização sanguínea _____	3,12
Total _____	17,04

Piso salarial: 7,03 OTN.

Então: Tratamento de custo mínimo = 1,5 x o piso salarial.
Tratamento de custo médio = 2 x o piso salarial.
Tratamento de custo máximo = 2,5 x o piso salarial.

DISCUSSÃO

Nestes dados, observamos que, sem dúvida, o tratamento do diabetes na maioria da população brasileira é inalcançável, mesmo garantindo-se a disponibilidade de insulina fornecida pela Ceme.

Isoladamente, o fator de maior peso financeiro no tratamento é a dieta. Talvez isto explique a pequena aderência a ela descrita que, em estimativas americanas, não chega a 10% dos pacientes^(3, 4). Este descumprimento é particularmente decisivo no diabético tipo II, que poderá passar a um grupo com necessidade de hipoglicemiantes orais ou insulina, na dependência do fracasso na realização da dieta, aumentando seu custo de tratamento e expondo-se aos efeitos colaterais destes medicamentos.

Observamos que o alimento mais frequentemente suprimido da dieta, nas classes carentes, é o vegetal tipo A, seguido do vegetal B, que juntos são responsáveis por quase 50% do custo da dieta. Estes vegetais, unitariamente, não têm custo elevado. Porém são necessárias grandes quantidades de alimento cru para se chegar à quantidade que realmente deve estar presente à mesa do paciente, considerando-se que estes vegetais, muitas vezes, têm partes inaproveitáveis, como os talos de alguns vegetais folhosos.

Quanto à insulina, deve-se assegurar ao paciente de baixa renda o acesso à insulina distribuída pela Ceme, isentando-o deste custo adicional. No caso de indicação de

uma insulina mais purificada ao diabético carente, este deve, a nosso ver, também ter o direito de recebê-la através da mesma via. Assim também pensamos em relação a seringas e agulhas, sem as quais a aplicação da insulina distribuída não é possível. Neste particular, considerando-se que a diferença financeira entre o uso de seringas e agulhas descartáveis, reaproveitando-se, e o uso de seringas de vidro é muito pequena, recomendamos o uso das primeiras, por serem mais leves, menos suscetíveis a estragos e mais facilmente transportáveis.

O custo do reagente de Benedict é mínimo: devemos, portanto, incentivar este método de glicosúria frente à população de baixa renda.

Em compensação, quando for necessária a automonitorização sanguínea, esta será inatingível para um número significativo de diabéticos.

Assim, considerando que o tratamento do diabetes não se limita à insulina, acreditamos que devemos orientar nossos pacientes mais carentes no sentido de:

1. Utilizar, sempre que possível, a insulina fornecida pela Ceme.
2. Incentivar o uso de seringas descartáveis, reutilizando-as por sete a oito dias.
3. Incentivar como método de glicosúria o reagente de Benedict.
4. Cortar a fita de glicemia capilar ao meio, no caso de automonitorização sanguínea.
5. Recriminar hábitos prejudiciais e dispendiosos, como, por exemplo, o fumo, cuja supressão inclusive permitiria um maior gasto com a alimentação.
6. Incentivar uma dieta mais rica em carboidratos menos refinados^(6, 7, 8).

Em nível de órgãos governamentais, cremos que deveria ser criada uma política de fornecimento de material básico para o tratamento do diabetes, ou seja: insulina, seringas e agulhas e reagente de Benedict,

bem como ajuda de custo ou local para a realização de refeições, já que a dieta é um fator fundamental no tratamento.

Da mesma forma, o diabético que necessite de um tratamento mais sofisticado, como o uso de insulina purificada ou de automonitorização sanguínea, deve ter, mediante requisição médica, o direito ao fornecimento do material necessário a este tipo de abordagem.

Queremos finalizar reenfatizando a importância da preocupação com a dieta ao nível da cobertura governamental, já que ela é o item mais dispendioso do tratamento e é responsável pelo êxito no controle da glicemia, isoladamente, em uma grande parcela de diabéticos tipo II. No diabético tipo I, corretamente realizada, diminui as necessidades de insulina e ajuda o controle metabólico, reduzindo as complicações agudas e crônicas, que certamente serão bem mais dispendiosas ao Estado e ao indivíduo.

RESUMO

Foi levantado o custo, em OTNs, do tratamento do diabético tipo I, do ponto de vista do paciente. Fizeram parte da avaliação os seguintes itens: dieta, insulina, seringa e agulha, material próprio para glicosúria ou glicemia capilar, comparando-se as diversas opções existentes no mercado, bem como o custo global do tratamento. O custo total variou de 10,17 a 17,04 OTNs, de acordo com o tipo de medicamento empregado, durante o período de um mês. A dieta foi o item isolado de maior custo do tratamento. Concluímos que, para as classes de nível sócio-econômico mais baixo, que recebem entre um a dois pisos salariais/mês (7 a 14 OTNs por mês), é impossível em alguns casos arcar com os custos do tratamento e, basicamente, de alguns itens mais dispendiosos da dieta.

REFERÊNCIAS

1. SERVICE, F.J. — What is "tight control" of diabetes? Goals, limitations and evaluation of therapy. *Mayo Clin. Proc.*, 61:792-795, 1986.
2. KROLEWSKI, A.S.; WARRAM, J.H. *et al.* — Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N. Engl. J. Med.*, 317(22):1390-1398, 1987.
3. WATKINS, J.D.; WILLIAMS, T.F. *et al.* — A study of diabetic patients at home. *Am. J. Public Health*, 57:452, 1967.
4. WATKINS, J.D. & MOSS, F.T. — Confusion in the management of diabetes. *Am. J. Nurs.*, 69:521, 1969.
5. REPORT OF THE NATIONAL COMMISSION ON DIABETES — US Department of Health, Education and Welfare. Washington DC, National Institutes of Health, DHEW Publication 1976; No. (NIH) 78-1021.
6. SILVA, M.E.R.; PUPO, A.A. & URSICH, M.J.M. — Effects of a high carbohydrate diet on blood glucose, insulin and triglyceride levels in normal and obese subjects and in obese subjects with impaired glucose tolerance. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 20:339-350, 1987.
7. RAYNER, P.H.W. — Diet for diabetic children: a change in emphasis. *Arch. Dis. Child.*, 57:487-489, 1987.
8. KINMONTH, A.L.; ANGUS, R.M. *et al.* — Whole foods and increased dietary fibre improve blood glucose control in diabetic children. *Arch. Dis. Child.*, 57:187-194, 1982.
9. GREENOUGH, A.; COCKCROFT, P.M. & BLOOM, A. — Disposable syringes for insulin injection. *Brit. Med. J.*, 7:1467-1468, 1979.
10. HOMMEL, E.; PARVING, H.H. *et al.* — Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Br. Med. J.*, 293:467-470, 1986.
11. RYAN, W.G. — Endocrinology. *JAMA*, 258(16):2238-2240, 1987.

Pharmacokinetics of insulin infused intraperitoneally into catheters lying on the liver via portable pumps

MANUEL HERMINIO DE AGUIAR OLIVEIRA^{1, 4}, R. ROUAUD¹, G. COSTALAT², D. LAUTON¹, D. CHENON^{1, 3}, A. ORSETTI¹, J. MIROUZE¹

INTRODUCTION

Continuous peritoneal insulin infusion has been proposed in brittle diabetes to achieve near-normalization of blood glucose^(1, 2). However the obstruction of the chronic catheter represents the major obstacle. In order to improve local tolerance of the indwelling material, we have inserted the catheter directly on the surface of the liver.

AIM OF THE STUDY

The aim of this study was to determine if intraperitoneal catheter lying on the liver, compared with catheter in the mid abdomen, can induce significant differences in levels of plasma free insulin and plasma glucose after a square wave of regular insulin infused via portable pump.

MATERIAL AND METHODS

Ten insulin-dependent diabetic C peptide negative patients (three men and seven women) chronically infused intraperitoneally by portable pumps (M.R.S. infusor, Biomedic France), with regular neutral porcine insulin 100iu/ml (Organon, France), gave informed written consent according to the declaration of Helsinki.

Two sub-groups of five patients matched for age, weight, height, diabetes duration, portable pump duration, daily insulin doses, diabetic control (HbA1C levels) and insulin antibodies levels (see table) were characterised according to the site of the peritoneal portion of their catheter (polyethylene tube externally covered with silastic: internal diameter 0,3mm, external diameter 1,3mm (Siemens A.G.F.R.G.).

TABLE
Clinical data

	Group I	Group II	n = 5
Age (years)	33.2 ± 1.91	37.0 ± 5.44]]]]] NS
Weight (kg)	58.0 ± 2.66	63.3 ± 4.45	
Height (m)	1.62 ± 0.02	1.65 ± 0.04	
Diabetes duration (years)	20.6 ± 2.16	23.0 ± 2.47	
I.P. duration (years)	4.90 ± 0.40	3.20 ± 1.29]]]]] NS
Daily insulin doses (I.U.)	42.2 ± 9.63	54.0 ± 12.6	
HbA1C (%)	8.90 ± 0.58	8.30 ± 0.70	
Insulin antibodies (%)	13.1 ± 5.25	12.9 ± 6.12	



Fig. 1 — X rays example of catheter lying on the liver (group I).



Fig. 2 — X rays example of catheter in mid abdomen position (group II).

1. Service des Maladies Metaboliques et Endocriniennes.
2. Service de Chirurgie Viscerale A Hospital Lapeyronie.
3. Laboratoire de Pharmacologie-Faculte de Medecine Montpellier.
4. Universidade Federal de Sergipe.

Pedidos de separata: Dr. Manuel Herminio de A. Oliveira — Rua Ananias Azevedo, 605 — 49000 — Aracaju — SE

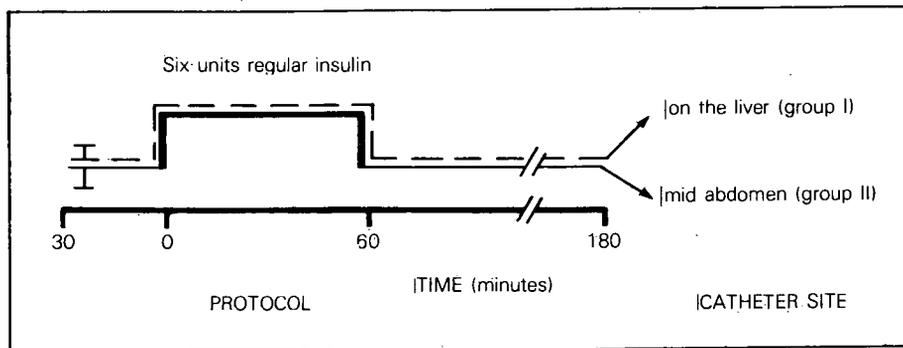


Fig. 3

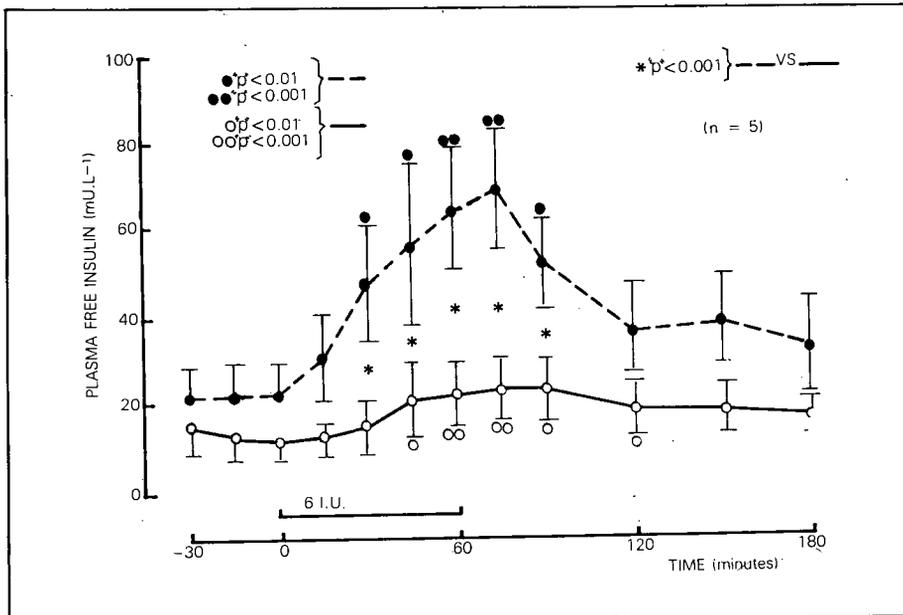


Fig. 4 — Insulin levels (--- liver site and — mid abdomen site of catheter).

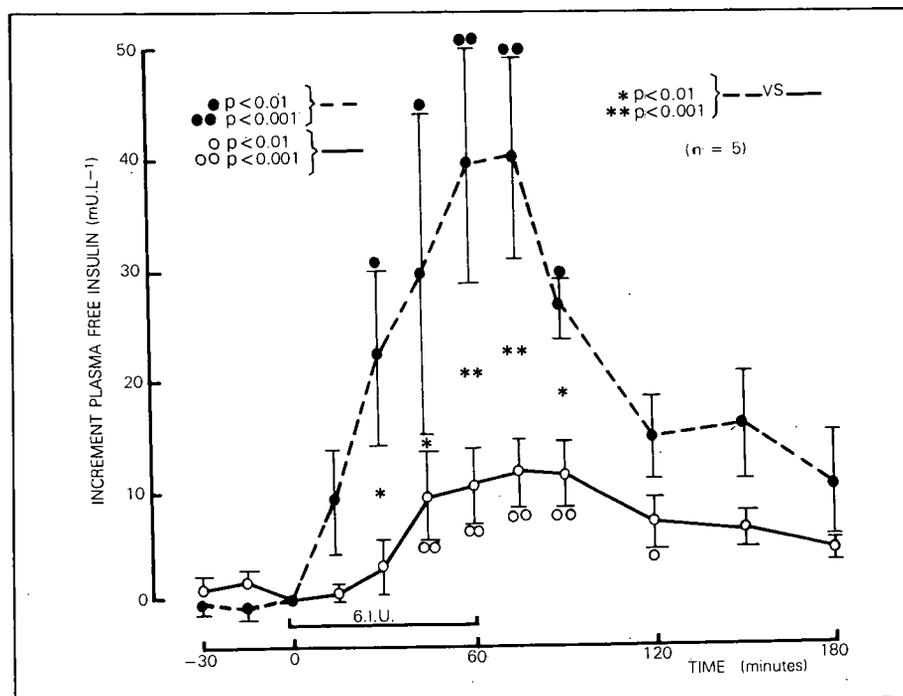


Fig. 5 — Insulin increment levels (--- liver site and — mid abdomen site of catheter)

In five patients, the catheter was implanted through ligamentum falciforme hepatis on the surface of the liver (group I) under general anesthesia using coelioscopy. Five other patients were infused intraperitoneally using a chronic catheter under local anesthesia through the umbilical area in the mid abdomen (group II). The hepatic and periumbilical positions of the catheters were all verified using contrast X rays (see Figs. 1 and 2).

The patients were admitted to the Lapeyronie hospital in the evening, 18 hours before the pharmacokinetic study and they were asked to switch their pump on a minimal basal rate of insulin just necessary to maintain blood glucose concentration at about 200mg/dl. There was no statistical difference between insulin basal rate of group I (0.62 ± 0.14 I.U./h) and group II (0.56 ± 0.13 I.U./h). On the morning of the test, the patients were maintained fasting. After 30 minutes basal period, the pump was switched on a 1 hour surimposed squarewave of 6 units (see Fig. 3). Patients of groups I and II were randomized in a double blind assay.

Venous samples were taken 30, 15 and 0 minutes before starting the surimposed squarewave, then every 15 minutes for 90 minutes and every 30 minutes during the last 90 minutes for determination of free immunoreactive insulin (FIRI). Blood samples were immediately centrifuged and the plasma frozen. Plasma free insulin was extracted by a polyethylene glycol solution^(3, 4) then measured by radioimmunoassay using the charcoal dextran technique⁽⁵⁾. Validity of the assay was verified by addition and dilution tests, and between-run and within-run reproducibility of 14.5 and 13.5% respectively (coefficient of variation). Plasma glucose levels were also measured during the experiment by a glucose oxidase method using a continuous blood glucose analyser (ISA Biologie — France).

Results are given as means \pm standard error of the mean (SEM). Biostatistical analysis used multiple comparison test of Student-Newman-Keuls⁽⁶⁾.

RESULTS

The FIRI results are shown in Figs. 4 and 5. Basal values were not significantly different: 21.14 ± 7.24 mU/l⁻¹ (group I) 10.8 ± 4.01 mU/l⁻¹ (group II).

In group I plasma free insulin significantly increase between 30 to 90 minutes ($p < 0.01$ at 30, 45, 90 minutes and $p < 0.001$ at 60 and 75 minutes) as for increment plasma free insulin ($p < 0.01$ at 30, 45, 90 minutes and $p < 0.001$ at 60 and 75 minutes).

In group II plasma free insulin significantly increase from 45 to 120 minutes ($p < 0.01$ at 45, 90, 120 minutes and $p < 0.001$ at 60 and 75 minutes) like the increment of plasma free insulin ($p < 0.01$ at 120 minutes and $p < 0.001$ at 45, 60, 75 and 90 minutes).

So a faster significant change of FIRI was found in group I patients, but there was no difference between the peak time of group I and II (66 ± 15.4 VS 69 ± 7.65 minutes, N.S.). Plasma free insulin levels were higher for 60 minutes in group I and

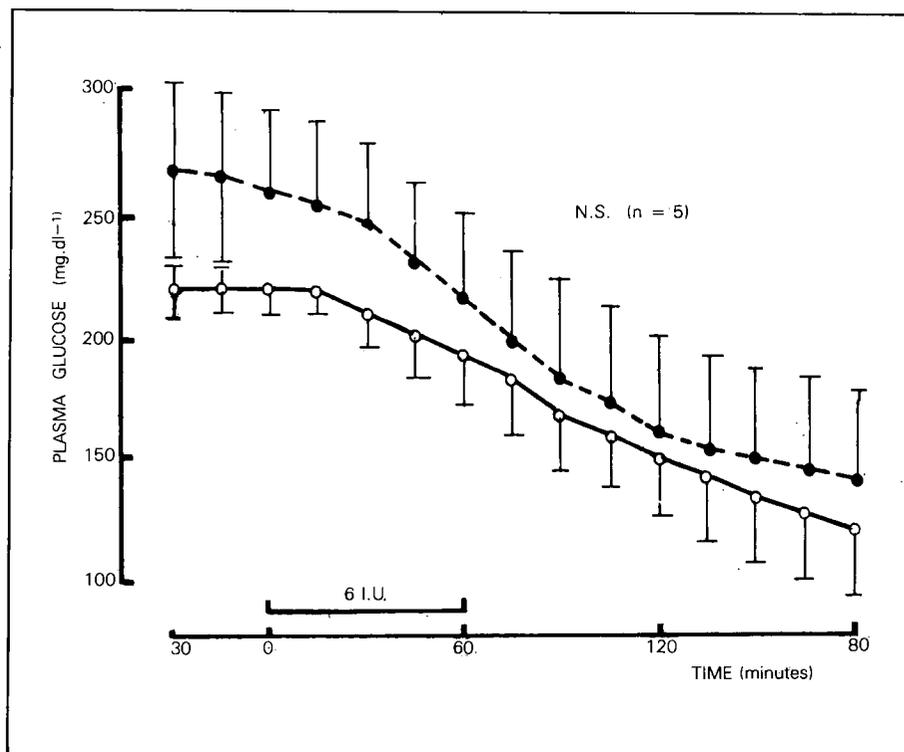


Fig. 6 — Glucose levels (--- liver site and — mid abdomen site of catheter).

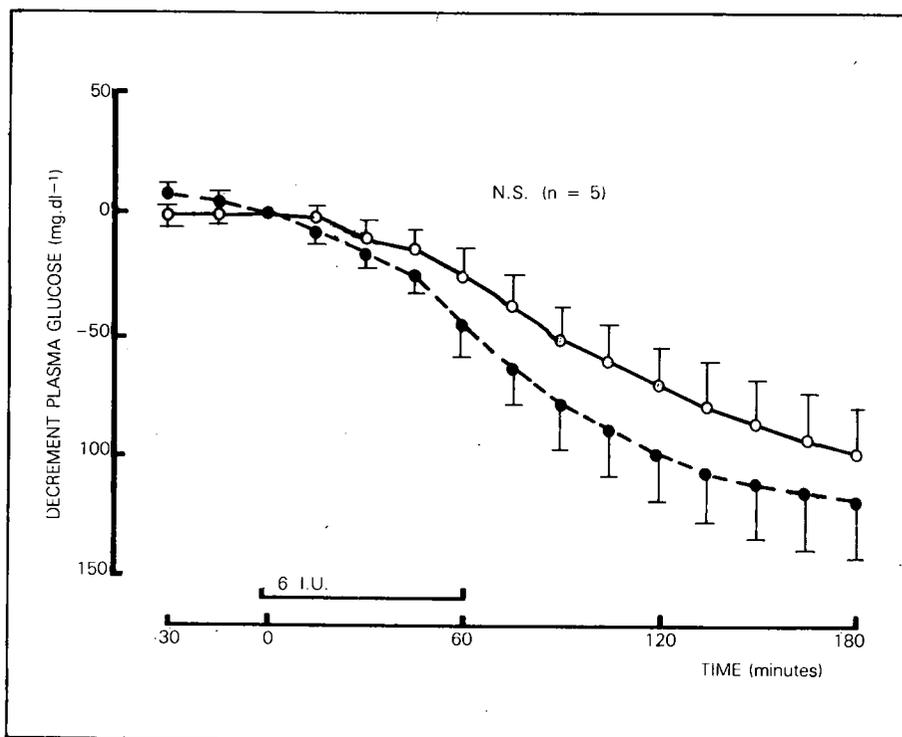


Fig. 7 — Glucose decrement levels (--- liver site and — mid abdomen site of catheter).

for 75 minutes in group II than basal values with significant difference in peak value (39.4 ± 8.85 VS 11.2 ± 3.02 mU/l⁻¹, $p < 0.001$).

CONCLUSION

In spite of the necessity of coelioscopy, this new technique may represent an attractive alternative in chronically implanted patients suffering with abdominal pain or when adhesions appeared in the mid abdomen.

According to previous studies⁽⁷⁾, the pharmacokinetic of insulin when catheter lie directly on the liver suggest:

- A first pass effect low important.
 - A faster hepatic absorption of insulin.
- In contrast, the incidence on plasma glucose seems to be negligible.

Further experimental studies will confirm these preliminary results in patients as well as the long term tolerance.

SUMMARY

The intraperitoneal administration of insulin has been recommended to achieve a strict metabolic control in brittle diabetics because insulin is theoretically absorbed into the portal venous system. The aim of this study was to investigate the pharmacokinetics of insulin infused into catheter lying directly on the surface of the liver. 10 type I diabetic, C peptide negative patients were treated intraperitoneally with portable pumps (MRS infusor). In five patients (group I), the catheter was implanted on the surface of the liver under general anesthesia using coelioscopy. In five other patients (group II) it was inserted under local anesthesia through the umbilical area in the mid-abdomen. The hepatic and periumbilical positions of the catheters were verified using contrast X rays. Plasma free insulin was measured repeatedly for 3 hours following a 1h square wave of 6 units infused via catheters glycemia was also assessed using a continuous blood glucose analyser. Fasting free insulin was not significantly different in group I and II. Dose-induced peaks occurred similarly in both groups (but was significantly higher in group I) (60.8 ± 13.7 nU/ml) vs group II (22 ± 6.9 nU/ml $p < 0.001$).

Values tended to baseline after 120 min in both groups. Glycemia, during the experiment, was slightly lower in group I (but NS). Then, according to experimental study, these clinical data show that insulin peaks are higher when catheter lies on the liver instead of in the mid-abdomen suggesting a higher capacity for reabsorption. In contrast the effect on glucose modulation seems to be similar whatever the position of the catheters in the peritoneal cavity.

REFERENCES

1. SCHADE, D.S.; EATON, R.P. *et al.* — Normalization of plasma insulin profiles with intraperitoneal insulin infusion in diabetic man. *Diabetologia*, 19:35-39, 1980.
2. SELAM, J.L.; RAYMOND, M. *et al.* — Pharmacokinetics of insulin infused intra-peritoneally via portable pumps. *Diabete & Métabolisme*, 11:170-173, 1985.
3. NAKAGAWA, S.; NAAAYAMA, H. *et al.* — A simple method for the determination of serum free insulin levels in insulin treated patients. *Diabetes*, 22:590-600, 1973.
4. KUZUYA, H.; BLIX, P.M. *et al.* — Determination of free and total insulin and C-peptide in insulin-treated diabetics. *Diabetes*, 26:22-29, 1977.
5. CRESTO, J.C.; DUJOVNE, I.L. *et al.* — Insulin radioimmunoassay by the charcoal-dextran technique. *Diabetologia*, 8:292-295, 1970.
6. JENOLD, H. & ZAR — *Biostatistical analysis*. Prentice-Hall Inc., 1974. p. 151-162.
7. ZINGG, W.; RAPPAPORT, A.M. & LEIBEL, B.S. — Studies on transhepatic insulin absorption. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 64(3):231-234, 1986.

Efecto de los contraceptivos hormonales (Neocon y enantato de noretisterona) sobre el metabolismo hidrocarbonado*

MANUEL LICEA PUIG¹, ANTONIO CLARÓ LÓPEZ², OSCAR MATEO DE ACOSTA FDEZ³

INTRODUCCION

La morbilidad por diabetes mellitus es elevada en nuestro país, así lo confirman estudios clínicos y epidemiológicos, el 1% de la población tiene una diabetes mellitus conocida y el 2,8% presenta una tolerancia a la glucosa alterada (TGA)⁽¹⁾. El problema es más preocupante aún, si tenemos en consideración que en nuestra población existe una elevada frecuencia de mujeres con alto riesgo de padecer diabetes y a la gran difusión alcanzada en los últimos años en el empleo de los contraceptivos hormonales. Se puede añadir a lo antes señalado, los efectos indeseables sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico incriminados a estos preparados^(2, 4). Estos argumentos han motivado la confección de programas preventivos encaminados a controlar los factores capaces de favorecer el desarrollo de la diabetes mellitus en grupos susceptibles, es por ello nuestro interés en estudiar los efectos que sobre el metabolismo hidrocarbonado puede ocasionar los contraceptivos hormonales.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos un total de 63 mujeres en edades comprendidas entre 21-40 años, las que fueron divididas en 4 grupos.

Grupo I constituídas por 20 mujeres en normopeso a las que se les administró enantato de noretisterona (EN-NET) durante 1 año. Grupo II formado por 14 mujeres en normopeso las que recibieron un contraceptivo oral combinado (COC)—Neocon—por 1 año. Grupo III constituído por 14 mujeres obesas las que recibieron tratamiento con EN-NET. Grupo IV formado por 15 mujeres obesas que fueron tratadas con Neocon.

El EN-NET utilizado en esta investigación, se presenta en ampulas de solución oleosa (bencilbenzoato y aceite ricino) en el rango de (6:4) de 1cc, la que contiene 200 mg de EN-NET. La aplicamos por vía intramuscular (IM) profunda cada 2 meses por 1 año, del primero al quinto día del ciclo menstrual; independiente de que las pacientes presentasen ausencia de sangrado o irregularidades del mismo. Este tratamiento se mantuvo por un período de 1 año. El Neocon empleado se presenta en tabletas que contienen 1mg de noretisterona y 35mcg de etinilestradiol, en sobres de 21 tabletas. Se administró durante 21 días a partir del quinto día del ciclo menstrual. Las usuarias debían esperar la "hemorragia" de "retiro" para repetir el régimen terapéutico. De no presentarse sangrado, comenzaban de nuevo a tomar las tabletas al séptimo día después de terminar la última dosis. Ningún caso tenían antecedentes de trastornos menstruales, enfermedad crónica, tromboembólica, diabetes mellitus, hiperlipoproteinemias y otras endocrinopatías. Todas eran mujeres sanas. Consideramos obesas a todas aquellas con un peso corporal mayor del 20% de su peso ideal según su talla.

A todos los pacientes se les realizó antes de iniciar el estudio y a los 4, 8 y 12 meses de tratamiento una prueba de tolerancia oral a la glucosa PTG-O (ingestión de 75g de glucosa), con determinación de glicemia e insulinemia a los 0, 30, 60, 120 y 180 minutos y una prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa (PTG-EV), administrando una solución de glucosa EV a razón de 0,60g/kg, con determinación de glicemia e insulinemia a los 0, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos. La insulinemia se determinó por radioinmunoensayo según el

método de doble anticuerpo de Hales y Tandle⁽⁵⁾. El área bajo la curva de glucosa e insulina se halló por integración trapezoidal para puntos discretos. El índice insulinogénico lo determinamos por la relación existente entre las áreas bajo la curva de insulina y de glucosa. Se evaluó también el índice de utilización de la glucosa (índice K). La glicemia se determinó por el método de la glucosa oxidada en un autoanalizador Technicon MT II.

Para el análisis estadístico de los resultados se procedió de forma descriptiva a través de medias aritméticas (\bar{X}) y el error standard de la media (ESM) y de forma inferencial, mediante la prueba de "t" de Student para muestras pareadas e independientes, comparándose los grupos correspondientes. Se consideró significativo una $p < 0,05$. Para el procedimiento de los datos se utilizó una computadora IBM-PC.

RESULTADOS

Grupo I: EN-NET-normopeso

En la PTG-O los valores de glicemia se mantuvieron normales durante todo el período de observación de 1 año. La insulinemia a los 30' fue de $73,0 \pm 1,49 \mu\text{U/ml}$, aumentando significativamente ($p < 0,02$) a los 12 meses de tratamiento a $101 \pm 1,48 \mu\text{U/ml}$. A los 120' el valor pretratamiento fue de $58,9 \pm 1,5 \mu\text{U/ml}$ aumentando significativamente ($p < 0,05$) a $93,0 \pm 1,82 \mu\text{U/ml}$ a los 4 meses. A los 180' las cifras iniciales de insulina fueron de $2,40 \pm 0,77 \mu\text{U/ml}$ incrementándose significativamente ($p < 0,05$) a $42,0 \pm 1,41 \mu\text{U/ml}$ a los 8 meses (Fig. 1).

El área total de insulina partía antes del tratamiento de $10,2 \pm 0,49$ aumentando significativamente ($p < 0,05$) a $13,9 \pm 0,63$ a los 4 meses y un $13,3 \pm 0,56$ a los 12 meses también de forma significativa ($p < 0,05$).

El índice insulinogénico tenía un valor inicial de $2,65 \pm 0,29$ y aumentó significativamente a los 8 meses ($p < 0,05$) a $5,49 \pm 0,57$ y a los 12 meses a $7,05 \pm 0,71$ ($p < 0,05$) (Cuadro 1).

En la relación con la PTG-EV hallamos un aumento significativo de la glicemia a

* Este trabajo fue subvencionado en parte por el Programa Especial de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud (Proyecto N° 77170).

1. Especialista de 2do. Grado en Endocrinología. Investigador titular. Responsable del Centro Diurno del Centro de Atención al Diabético. Instituto Nacional de Endocrinología.
2. Candidato a doctor en Ciencias. Especialista de 2do. Grado en Bioquímica Clínica. Jefe del Laboratorio del Instituto Nacional de Endocrinología.
3. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de 2do. Grado en Endocrinología. Profesor titular de Medicina Interna de la Universidad de La Habana. Director del Instituto Nacional de Endocrinología.

ARQUIVOS BRASILEIROS DE ENDOCRINOLOGIA & METABOLOGIA

INFORMAÇÕES GERAIS E NORMAS PARA COLABORAÇÃO

Todos os artigos, trabalhos e colaborações para publicação e toda correspondência devem ser enviados para:

ANTONIO ROBERTO CHACRA — Editor dos *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*
Disciplina de Endocrinologia
Escola Paulista de Medicina
Caixa Postal 20.266 — CEP 04034
Tel.: (011) 571-9826 — São Paulo, SP.

O objetivo dos *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* é publicar pesquisas originais e que tenham contribuído significativamente para o conhecimento da especialidade. A revista é dirigida mais especificamente para investigação clínica, aceitando-se também trabalhos de caráter experimental e metodológico, assim como artigos de revisão. São publicáveis as colaborações que, aceitas pela Comissão Editorial, não tenham sido previamente publicadas e nem o venham a ser, simultaneamente, em outros periódicos.

Os manuscritos devem filiar-se a um dos seguintes tópicos: 1. Artigos Originais; 2. Notas Prévias; 3. Comunicações (inclusive casuísticas e relato de casos); 4. Revisões.

A responsabilidade pelas afirmações relativas a fatos ou opiniões cabe inteiramente aos autores.

São aceitos manuscritos em português, espanhol ou inglês. A redação deve primar pela clareza, brevidade e concisão, terminando por cuidadoso resumo, o qual deverá ser bastante sintético. Os artigos em português devem ser acompanhados do título e resumo (Summary) em inglês. Os artigos em espanhol ou inglês devem ser acompanhados do título e resumo em português. Erros gramaticais e de dactilografia são de responsabilidade dos autores, devendo o manuscrito passar por cuidadosa revisão antes de ser enviado.

Todos os trabalhos deverão ser enviados em triplicata ao Editor, acompanhados de carta solicitando análise do trabalho para possível publicação.

Os manuscritos devem ter as páginas numeradas consecutivamente, incluindo a *página inicial*, devendo seguir a ordem:

Página inicial: a) título; b) nome(s) completo(s), autor(es); c) nome e endereço da instituição onde o trabalho foi realizado; d) agradecimentos de eventual auxílio financeiro à pesquisa; e) nome e endereço completo do autor para o qual os pedidos de separatas deverão ser encaminhados.

Resumo: O resumo deve ser enviado em página separada e sempre bastante conciso, porém compreensível, sem necessidade de recorrer ao texto.

Introdução: Deve ser limitada a trabalhos anteriores relacionados ao assunto, devendo deixar bem claro o *objetivo* do trabalho e as razões que justificaram a pesquisa.

Material e Métodos: Deve conter informação suficiente (no próprio texto ou através de referência bibliográfica) que permita ser o trabalho eventualmente repetido por outros autores.

Resultados: Os resultados devem ser apresentados de uma maneira clara e concisa. Figuras, ilustrações e tabelas devem ser usadas quando efetivamente necessárias para melhor compreensão dos dados e do texto. Eventualmente, *Resultados e Discussão* podem estar agrupados num único tópico.

Discussão: O objetivo da discussão é comentar, analisar e interpretar os resultados, relacionando-os a dados já existentes e ao conhecimento prévio daquele determinado assunto. Deve incluir também comentários sobre as conclusões obtidas, evitando-se, contudo, especulações e planos futuros.

Agradecimentos: Neste tópico incluem-se agradecimentos a colegas e a eventual assistência técnica ou secretarial.

Referências bibliográficas: As indicações bibliográficas devem ser dispostas por ordem alfabética e numeradas consecutivamente, para efeito de citação. Devem abranger o *número de ordem*, *sobrenome do autor*, *letras iniciais* (repete-se para os co-autores), *ano de publicação*, *título do artigo*, *título da revista*, *volume*, *página inicial*. Atenção deverá ser prestada à pontuação, seguindo-se o exemplo:

1. Olfsky JM, Reaven GM: 1974. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 26:680.

Quando se tratar de capítulo de livro, seguir o exemplo (*nome do autor*, *título do capítulo*, *título do livro*, *editores*, *editora*, *ano*, *volume e página*):

1. Vallance-Owen J: Insulin antagonists and inhibitors. *Advances in Metabolic Disorders*. R Levine e R Luft, editores, New York, Academic Press, 1964, Vol. 1, pág. 191.

Os originais, sempre em *triplicata*, não devem ser dobrados ou enrolados, devem ter as folhas soltas e serem datilografados em papel de formato ofício, de boa qualidade, numa só face, com espaço duplo, deixando margem de aproximadamente 2,5cm em cada lado.

Tabelas, gráficos, desenhos e outras ilustrações sob forma de cópias fotográficas devem ser enviados em triplicata. O conteúdo total de ilustrações não deverá exceder 1/4 do espaço ocupado pelo artigo; as ilustrações em excesso, se aprovadas, terão seu custo indenizado pelo autor, que será previamente informado.

Cada artigo dará direito a 20 separatas. Quantidades maiores devem ser solicitadas quando da entrega dos originais para que possam ser estudados e informados os respectivos custos.

É proibida a reprodução parcial ou total dos trabalhos publicados nesta Revista.

Assinaturas

Assinatura anual, inclusive porte, pagamento adiantado: NCz\$ 16,00. Preço do exemplar: NCz\$ 4,00.

Pagamento: Todos os cheques e outras formas de quitação deverão ser pagáveis à Editora de Publicações Científicas Ltda.

Toda correspondência referente a mudanças de endereços, assinaturas, exemplares atrasados, doações e outros assuntos relacionados deverá ser enviada diretamente ao Editor.

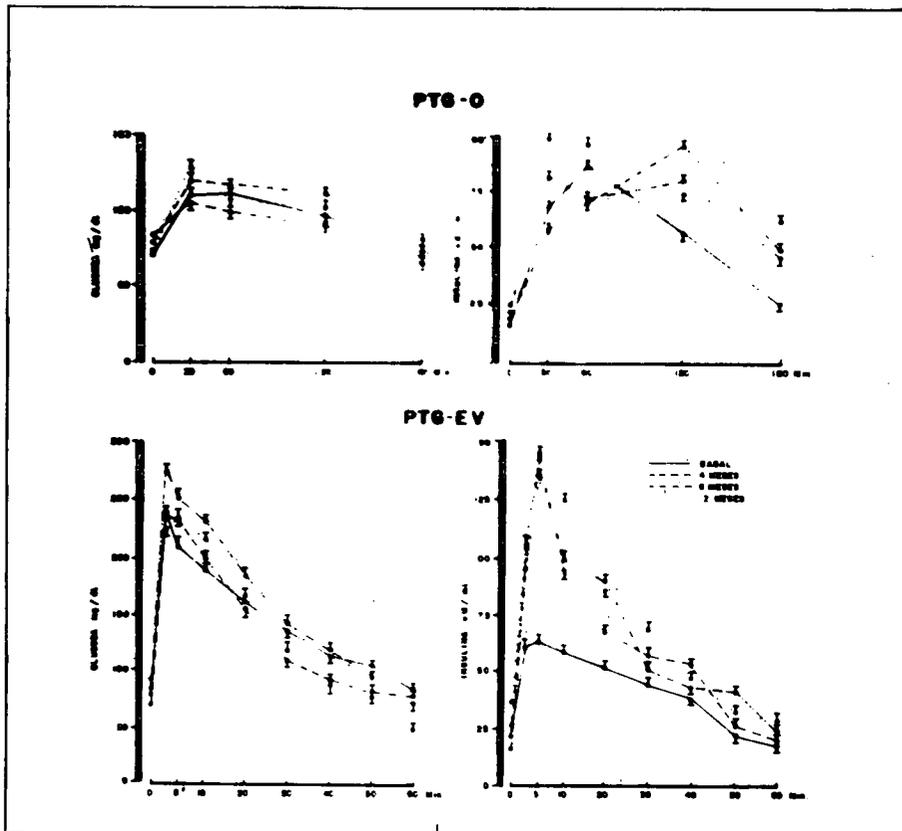


Fig. 1 — Efectos del EN-NET sobre los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en mujeres en normopeso (Grupo I).

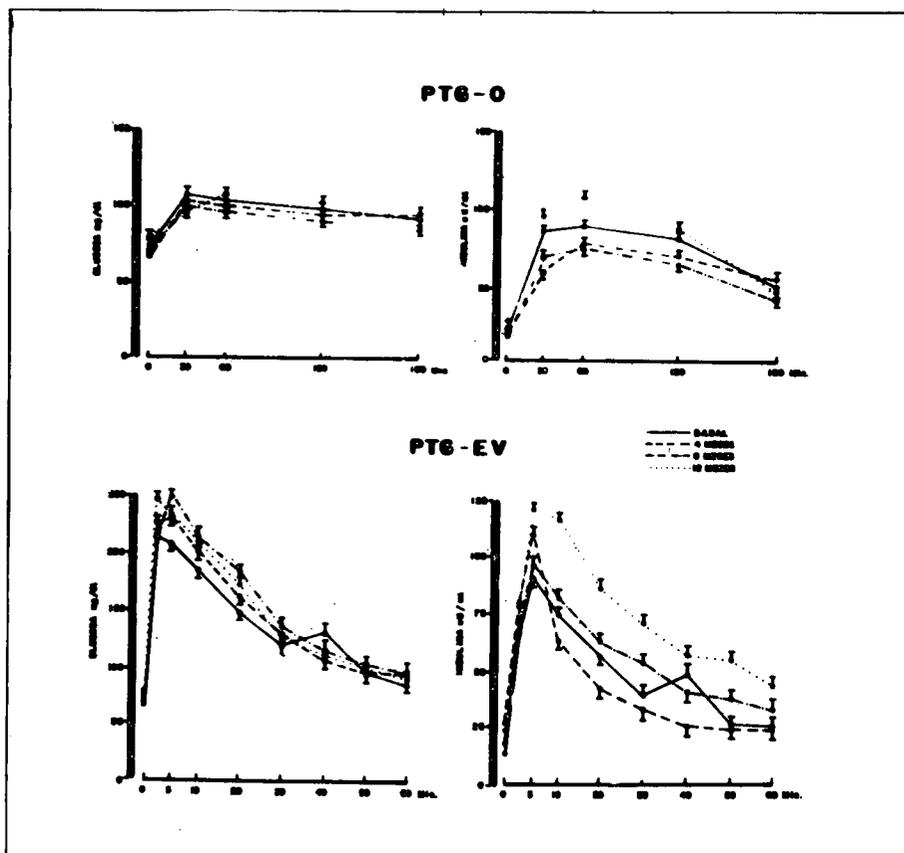


Fig. 2 — Efectos del Neocon sobre los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en mujeres en normopeso (Grupo II).

partir de los 8 meses en ayuna ($p < 0,05$) y a los 5' y 10' respectivamente ($p < 0,02$). La insulinemia mostró un incremento significativo a partir de los 4 meses de tratamiento lo que se mantuvo hasta los 12 meses. Ello ocurrió a los 5' y 10' y a partir del octavo mes a los 20' y 30'. El índice K partió de $1,86 \pm 0,17$ y se incrementó significativamente ($p < 0,05$) a $2,3 \pm 0,19$ a los 4 meses, a $2,44 \pm 0,20$ a los 8 meses ($p < 0,02$) y a $2,79 \pm 0,27$ a los 12 meses ($p < 0,02$) (Cuadro 2, Fig. 1).

Ningún caso se hizo intolerante a la glucosa durante el año de observación.

Grupo II: Neocon-normopeso

Los valores de glicemia e insulinemia se mantuvieron sin cambios significativos durante la PTG-O a todo lo largo del periodo de observación de esta investigación (Fig. 2). Tampoco el área total de insulina ni el índice insulinogénico mostraron cambios significativos (Cuadro 1).

La glicemia durante la PTG-EV aumentó significativamente a los 4 meses ($p < 0,05$), a los 8 meses ($p < 0,02$) y a los 12 meses ($p < 0,05$). A los 5' el valor de la glicemia antes del tratamiento fue de 207 ± 139 mg/dl el que se incrementó significativamente ($p < 0,02$) a $237 \pm 1,66$ mg/dl a los 4 meses, a $252 \pm 1,39$ mg/dl a los 8 meses ($p < 0,001$) y a $238 \pm 1,87$ mg/dl a los 12 meses ($p < 0,05$). A los 10' el aumento significativo de la glicemia se observó a los 8 meses ($p < 0,01$) y a los 20' a los 8 meses ($p < 0,05$). La insulinemia fue más elevada significativamente ($p < 0,02$) al final del estudio (Fig. 2).

El índice de utilización de la glucosa (índice K) no mostró cambios evolutivos significativos (Cuadro 2).

El 61% del total de los casos aumentaron los valores de glicemia al comparar las cifras basales y al año sólo 1 paciente se hizo intolerante a la glucosa.

Grupo III: EN-NET-obesas

Durante la PTG-O la glicemia aumentó significativamente ($p < 0,05$) a los 180' al cabo de 12 meses de tratamiento. La insulinemia en ayuna pretratamiento fue de $15,6 \pm 0,53$ μU/ml, aumentando significativamente ($p < 0,02$) a $23,4 \pm 0,37$ μU/ml a los 4 meses, a ($p < 0,05$) $28,0 \pm 1,34$ μU/ml a los 8 meses y a ($p < 0,05$) $25,0 \pm 2,1$ μU/ml a los 12 meses (Fig. 3).

El área total de insulina no mostró modificaciones evolutivas, no así el índice insulinogénico que fue de $2,27 \pm 0,33$ en el periodo pretratamiento y se incrementó significativamente ($p < 0,05$) a $4,75 \pm 0,57$ a los 4 meses y a ($p < 0,02$) $14,96 \pm 1,24$ a los 8 meses de evolución (Cuadro 1).

La PTG-EV evidenció un incremento significativo de la glicemia ($p < 0,05$) a los 4 meses, en los tiempos 30', 50' y 60'. La insulinemia no mostró cambios durante todo el año de tratamiento (Fig. 3).

El índice de utilización de la glucosa (índice K) fue al inicio de $1,76 \pm 0,20$ y se incrementó significativamente ($p < 0,05$) a los 4 meses a $2,47 \pm 0,26$ y a los 8 meses ($p < 0,05$) a $2,50 \pm 0,29$ (Cuadro 2). En este grupo el 77% de los casos aumentaron los niveles de glicemia al final del año.

CUADRO 1
Area total de insulina e índice insulínico en mujeres tratadas con EN-NET y Neocon por 1 año

	N	Area total de insulina ($\mu\text{U/ml} \times 180 \text{ minutos} \times 10^{-3}$)											
		Antes del tratamiento			4 meses			8 meses			12 meses		
		\bar{x}	DS	ESM	\bar{x}	DS	ESM	\bar{x}	DS	ESM	\bar{x}	DS	ESM
EN-NET-normopeso	20	10,2	4,9	0,49	13,9*	7,9	0,63	12,3	7,1	0,59	13,3*	6,3	0,56
Neocon-normopeso	14	11,7	6,8	0,69	10,7	7,0	0,71	10,2	6,9	0,70	13,5	7,6	0,74
EN-NET-obesas	14	12,3	7,5	0,73	14,1	8,3	0,77	15,9	11,2	0,89	13,2	5,2	0,61
Neocon-obesas	15	16,5	7,5	0,71	18,8	10,2	0,82	17,5	8,9	0,77	16,7	10,6	0,84

	N	Índice insulínico (μU de insulina \times mg de glucosa)											
		Antes del tratamiento			4 meses			8 meses			12 meses		
		\bar{x}	DS	ESM	\bar{x}	DS	ESM	\bar{x}	DS	ESM	\bar{x}	DS	ESM
EN-NET-normopeso	20	2,65	1,69	0,29	3,49	3,03	0,39	5,49*	6,5	0,57	7,05*	10,2	0,71
Neocon-normopeso	14	2,08	0,97	0,26	0,12	3,34	0,49	2,81	2,07	0,38	6,16	9,22	0,81
EN-NET-obesas	14	2,27	1,49	0,33	4,73*	4,58	0,57	14,96**	21,45	1,24	3,43	2,50	0,42
Neocon-obesas	15	2,89	2,83	0,43	2,83	1,69	0,34	2,13	1,60	0,33	5,43	7,66	0,71

* $p < 0,05$
** $p < 0,02$

CUADRO 2
Índice K en mujeres tratadas con EN-NET y Neocon durante 1 año

	N	Índice K											
		Antes del tratamiento			4 meses			8 meses			12 meses		
		\bar{x}	DS	ESM	\bar{x}	DS	ESM	\bar{x}	DS	ESM	\bar{x}	DS	ESM
EN-NET-normopeso	20	1,86	0,6	0,17	2,3*	0,7	0,19	2,44**	0,82	0,20	2,79**	1,44	0,27
Neocon-normopeso	14	1,87	0,52	0,19	1,81	0,69	0,22	2,02	0,79	0,24	1,90	0,61	0,21
EN-NET-obesas	14	1,76	0,58	0,20	2,47*	0,94	0,26	2,50*	1,2	0,29	2,30	1,48	0,33
Neocon-normopeso	15	2,19	1,2	0,28	1,64	0,65	0,21	1,80	0,71	0,22	1,72	0,64	0,21

* $p < 0,05$
** $p < 0,02$

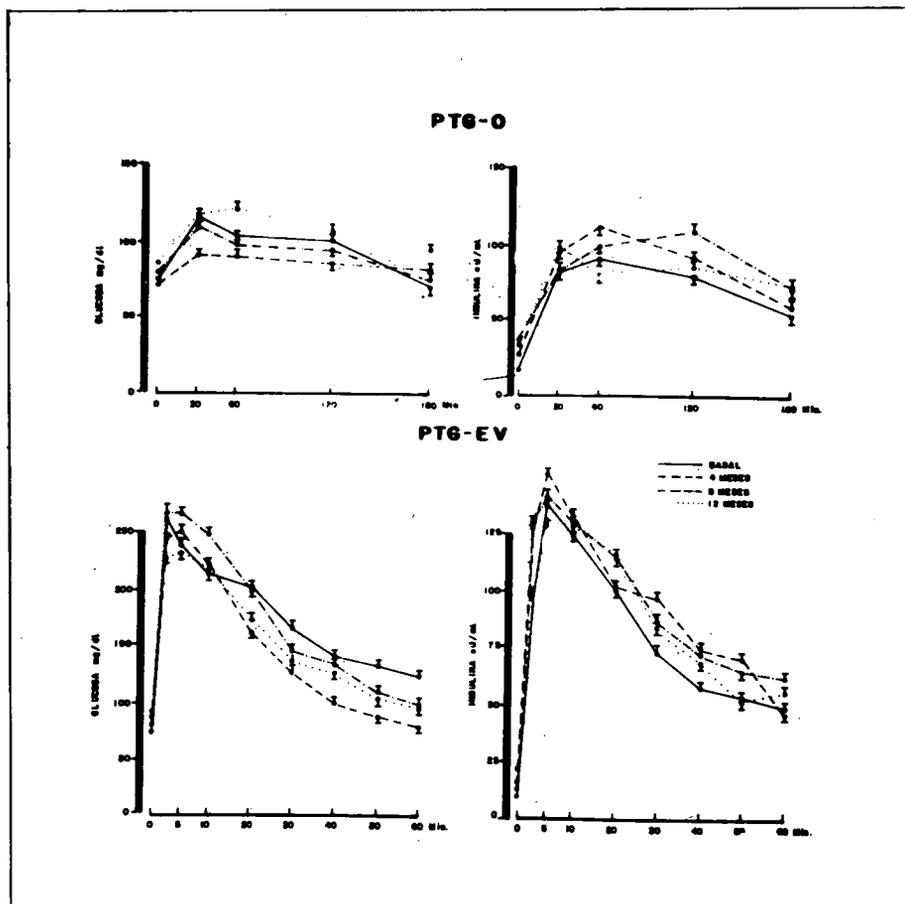


Fig. 3 Efectos del EN-NET sobre los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en mujeres obesas (Grupo III).

Se comprobó en un paciente una intolerancia a la glucosa y otro desarrollo una diabetes mellitus.

Grupo IV: Neocon-obesas

La glicemia y la insulinemia durante la PTG-O no evidenciaron modificaciones significativas, tampoco mostraron cambios significativos el área total de insulina ni el índice insulínico (Fig. 4, Cuadro 1).

La glicemia durante la PTG-EV no mostraron cambios significativos. La insulinemia se incrementó significativamente ($p < 0,05$) a los 12 meses de tratamiento en los tiempos 40', 50' y 60' (Fig. 4).

El índice de utilización de la glucosa (índice K) no mostró cambios evolutivos significativos (Cuadro 2).

En el 57% de los casos aumentó la glicemia al final del tratamiento, tres pacientes se hicieron intolerantes a la glucosa.

DISCUSION

Encontramos en la literatura médica gran número de publicaciones en relación con los efectos metabólicos de los COC^(6, 8), sin embargo son menores los trabajos en relación con los progestágenos de larga duración.

La mayoría de los informes en relación con el EN-NET, progestágeno inyectable de larga duración analizan cortos periodos de tiempo. Dhall *et al.*^(9, 13) y Howard *et al.*⁽¹⁰⁾ plantean que 200mg intramuscular de EN-NET a corto plazo no produce elevación de la glicemia. Díaz⁽¹¹⁾, utilizando 200mg intramuscular cada 2 meses, tampoco encontró cambios significativos en las

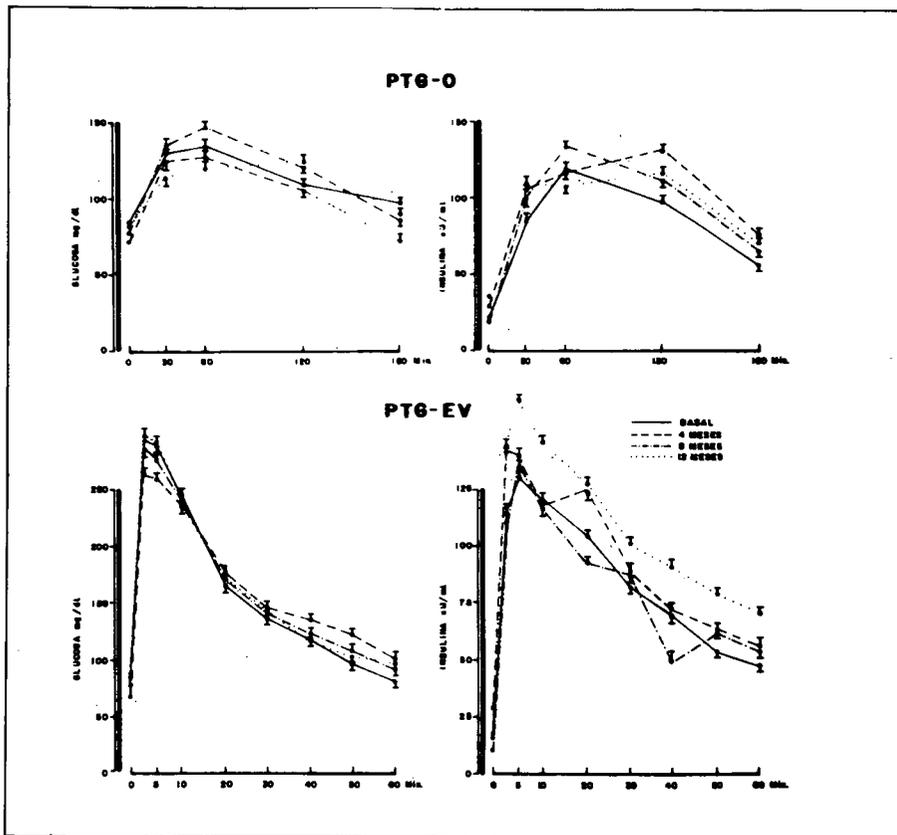


Fig. 4 — Efectos del Neocon sobre los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en mujeres obesas (Grupo IV).

cifras de glicemia, si bien ello se logró mediante un incremento de la insulinemia. Resultados similares han sido comunicado por Andino⁽¹²⁾. Virutamasen *et al.*⁽¹³⁾ observaron un incremento marcado de la glicemia a los 30 minutos después de una PTG-O, aunque el área bajo la curva se mantuvo normal.

En las mujeres normopeso tratadas por nosotros con EN-NET muestran un deterioro del metabolismo hidrocarbonado expresado por un hiperinsulinismo estadísticamente significativo, en particular durante la PTG-EV. El aumento significativo del área total de insulina y del índice insulino-génico, nos hace pensar en un efecto directo del EN-NET sobre las células beta del páncreas. La normalidad observada en la glicemia y en la constante de desaparición de la glucosa (índice K) puede explicarse por el incremento de los valores de la insulinemia. Un paciente de este grupo se hizo intolerante a la glucosa según los criterios de la Organización Mundial para la Salud — OMS⁽¹⁴⁾.

Las mujeres obesas tratadas por nosotros con EN-NET observamos que aparentemente se produjeron cambios mínimos en los valores de insulinemia durante la PTG-O y la PTG-EV. El análisis individual de estos casos evidencia que el 77% de ellos presentaron aumento de los niveles de glicemia en ayuno al comparar los resultados pretratamiento con los del final del estudio (al año), por otra parte un paciente se hizo intolerante a la glucosa y otro francamente diabético. Es posible valorar que estas mujeres pudiera producirse cierto gra-

do de agotamiento de las células beta y páncreas, si tenemos en consideración que las mismas ya son hiperinsulinémica por su condición de obesa, ya que las mismas parten de cifras basales de insulina mayores que las normopeso. Todo lo anteriormente señalado habla a favor de un deterioro del metabolismo hidrocarbonado. Por otra parte pudiera cuestionarse si el EN-NET ejerce además alguna acción sobre los receptores tisulares para la insulina alterando su número y/o afinidad o facilitando la formación de complejos que inactiven la insulina determinando una insulina resistencia^(11, 15-17).

En un estudio realizado en nuestra Institución utilizando acetato de noretisterona, se comprobó que este era capaz de provocar un aumento de la insulinemia por un efecto directo sobre el páncreas⁽¹⁸⁾.

Los progestágenos inyectables de larga duración difieren grandemente en sus niveles sanguíneos, dependiendo del sitio de la inyección, su absorción y metabolismo, lo que pudiera explicar en parte su variabilidad en los efectos metabólicos informados⁽¹⁹⁾.

En un estudio epidemiológico realizado en nuestro país se comprobó que de un total de 27 pacientes diagnosticados de intolerantes a la glucosa por PTG-O, al cabo de 10 años, 14 se mantuvieron igual, 7 se hicieron diabéticos y 6 normalizaron la PTG-O. Se encontró además que de 13 casos limitrofes, 3 se mantuvieron en igual condición, 3 desarrollaron una diabetes y 4 normalizaron la PTG-O en igual período de tiempo. De los 50 casos utilizados co-

mo controles, un total de 11 pasaron a la condición de limitrofe, 1 a la categoría de diabético y los 30 restantes se mantuvieron sin variaciones⁽²⁰⁾. En una investigación realizada en Sedford en 241 pacientes con intolerancia a la glucosa seguidos durante 10 años, se comprobó empeoramiento del trastorno del metabolismo hidrocarbonado en el 53% y un 15% desarrollaron una diabetes mellitus⁽²¹⁾. Parece ser que los sujetos con grado variable de tolerancia a la glucosa alterada pueden cambiar de categoría como parte de la historia natural del síndrome diabético.

Los estudios antes señalados plantean la duda, si el deterioro de la tolerancia a la glucosa en las mujeres que utilizaron EN-NET pudiera ser parte de la historia natural del síndrome diabético. Sin embargo opinamos que el factor medicamentoso, en estos casos, precipitó dicho deterioro, además si tenemos en consideración que el período de observación de nuestro estudio fue sólo de 1 año y que algunas de ellas agravaron su intolerancia en pocos meses.

En el curso del tratamiento con COC se han descrito alteraciones importantes en los niveles de glicemia, los cuales pueden dar lugar a una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético. También ha sido descrito que estas alteraciones pueden acompañarse de aumento de los niveles de insulina plasmática. El principal punto de discusión en relación con los COC radica en cuál de los elementos incluidos en el compuesto oral es el responsable de estas alteraciones (estrógeno/progestágeno) y en qué medida influye su composición y dosis. Otro aspecto a tener en consideración es determinar hasta qué punto inciden factores adicionales en estos trastornos como: obesidad, antecedentes familiares de diabetes mellitus, diabetes gestacional, entre otros.

En las mujeres normopeso tratadas por nosotros con Neocon los niveles de glicemia sólo aumentaron significativamente a los 8 y 12 meses de tratamiento en los tiempos 10' y 20' y en ayuno a partir del cuarto mes durante la PTG-EV lo que fue muy similar a lo observado en las normopeso tratadas con EN-NET. Aunque no comprobamos un incremento manifiesto de la insulinemia. Estos resultados nos plantean la duda de si los estrógenos serían los responsables de la disminución del efecto potencializador del EN-NET sobre la liberación de insulina o es la dosis del preparado usado por nosotros. Sin embargo el 61% del grupo de mujeres normopeso tratadas con Neocon aumentaron evolutivamente los niveles de glicemia y una paciente se convirtió en intolerante a la glucosa y otro en diabético.

Las obesas tratadas con Neocon en el 57% de ellas se comprobó un aumento evolutivo de las cifras de glicemia y tres de ellas se hicieron intolerante a la glucosa.

Independientemente del efecto metabólico de cada medicamento hay un hecho que no ofrece duda en nuestros resultados y es que las mujeres obesas, tanto las tratadas con EN-NET como las que recibieron Neocon, evolucionaron a un mayor deterioro del metabolismo hidrocarbonado al compararlas con las normopeso. Nuestros resultados nos hacen pensar si esta evolución se produce por ser la obesidad un fac-

tor de riesgo de diabetes mellitus ¿sería esta la historia natural de una obesa independiente del tratamiento contraceptivo? ó este último es el responsable de acelerar el deterioro del metabolismo hidrocarbonado? Se necesitan estudios encaminados a esta dirección para poder responder estas interrogantes.

RESUMEN

Estudiamos 63 mujeres en edades entre 21-40 años, distribuidas en cuatro grupos. Grupo I: 20 mujeres normopeso tratadas con enantato de noretisterona (EN-NET) 200mg intramuscular cada 2 meses por 1

año. Grupo II: 14 mujeres normopeso tratadas con un compuesto oral combinado Neocon (35mg de etinil estradiol + 1mg noretisterona), por igual período de tiempo. Grupo III: 14 mujeres obesas tratadas con EN-NET de igual forma que el Grupo I y Grupo IV: 15 mujeres obesas tratadas con Neocon por un año. A todas se le realizó PTG-O y PTG-EV antes y a 4, 8 y 12 meses del tratamiento, con determinación de glicemia e insulinemia. El EN-NET deterioró el metabolismo hidrocarbonado en las mujeres normopeso a expensas de un hiperinsulinismo. En las obesas tratadas con EN-NET aumentó la glicemia en el 77% de los casos, al año una de ellas se hi-

zo intolerante a la glucosa. Se discute una posible acción del EN-NET sobre los receptores periféricos para la insulina. El 61% de las normopeso tratadas con Neocon incrementaron el valor de la glicemia al año, una paciente se hizo intolerante a la glucosa y otra diabética. Las obesas tratadas con Neocon la glicemia aumentó en el 57% de los casos al año, tres de ellas desarrollaron una intolerancia a la glucosa. Nuestros resultados sugieren que tanto el EN-NET como el Neocon influyen desfavorablemente sobre el metabolismo hidrocarbonado y no deben usarse en mujeres con alto riesgo de padecer diabetes.

REFERENCIAS

- MATEO DE ACOSTA, O. — Aspectos epidemiológicos de la diabetes y sus complicaciones, en La Ciudad de La Habana. 1er. Simposium Iberoamericano sobre aspectos actuales médico sanitarios de la Diabetes y sus Complicaciones Vasculares. Bilbao, España, 1981.
- VERMEULEN, A. & THIERY, M. — Hormonal contraceptives and carbohydrate tolerance. II. Influence of medroxyprogesterone acetate and chorionic oral contraceptives. *Diabetologia*, 10:18-259, 1974.
- LICEA, M.; DÍAZ, M.N. *et al.* — Algunos de los efectos de los contraceptivos orales combinados sobre el metabolismo lipídico. *Rev. Cub. Obst. Ginec.*, 9:231-237, 1983.
- SPELLACY, W.; BUHI, W.C. & BIRK, S.A. — The effect of estrogens on carbohydrate metabolism: glucose, insulin and growth hormone. Studies on one hundred and seventy one women ingesting premarin, mestranol and ethinyl estradiol for 6 months. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 119:378-392, 1972.
- HALES, C.N. & RANDLE, E.S. — Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem. J.*, 88:137-140, 1963.
- BECK, P. — Contraceptive steroids: modifications of carbohydrate and lipid metabolism. *Metabolism*, 22:841-845, 1973.
- WYNN, V. & DOAR, J.M.H. — Some effects of oral contraceptives in carbohydrate metabolism. *Lancet*, V:715-719, 1966.
- LICEA, M.; MÉDEZ, M.N. & CLARO, A. — Efectos de los contraceptivos orales combinados sobre el metabolismo hidrocarbonado. *Rev. Cub. Obstet. Ginec.*, 9:223-230, 1983.
- DHALL, K.; KUMAR, M. *et al.* — Short term effects of norethisterone oenanthate and medroxyprogesterone acetate on glucose, insulin, growth hormone and lipids. *Fertil. Steril.*, 28:156-158, 1977.
- HOWARD, S.; MYATT, L. *et al.* — The effects of intramuscular norethisterone oenanthate used as contraceptive on intravenous glucose tolerance and a blood coagulation factor VII and X. *Brit. J. Obstet. Gynec.*, 84:618-621, 1977.
- DÍAZ, M.N. — *Efectos del NET-OEN inyectable sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos*. Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología, Habana, 1981.
- ANDINO, N. — Phase I clinical trial of two contraceptive Preparations Norethisterone Enanthate (NEN) and Norethisterone Acetate (NET). *Contraception*, 23:141-145, 1981.
- VIRUTAMASEN, P.; NITICHAI, V. *et al.* — A clinical and metabolic study of norethisterone oenanthate in Thai women. *Contraception*, 22:397-408, 1980.
- COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS EN DIABÉTIS SACARINA — *Serie de Informes Técnicas. N.º 646*. OMS, Ginebra, 1980.
- SANTANA, M. — *Efectos del enantato de noretisterona sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado en mujeres diabéticas y con alto riesgo de padecer diabetes mellitus*. Tesis de Grado. Habana, Instituto Nacional de Endocrinología, 1984.
- CAMBHIR, K.K.; TURNER, V. *et al.* — Chronic oral contraceptive therapy in man: decrease of insulin binding. *J. Steroid. Biochem.*, 9:859-863, 1978.
- DE PIERRE, R.; FORTE, P. *et al.* — Changes in insulin receptors during oral contraception. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 52:29-33, 1981.
- FAJARDO, N. — *Acción del NET sobre la liberación de insulina y acumulación de AMP cíclico*. Trabajo para optar por el título de Licenciado en Ciencias Biológicas. Habana, Instituto Nacional de Endocrinología, 1980.
- MATEO DE ACOSTA, O. & LICEA, M. — Contraceptivos hormonales inyectables. *Rev. Cub. Obstet. Ginec.*, 10:139-151, 1984.
- BELLO, L. — *Valor pronóstico de la prueba de tolerancia oral a la glucosa: 10 años de seguimiento*. Tesis de Grado. Habana, Instituto Nacional de Endocrinología, 1981.
- KEEN, H.; JARRET, R.J. & CARTRY, P. Mc. — The ten-year follow up of the Bedford Survey (1962-1972): glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia*, 22:73-78, 1982.

Tumores do sistema nervoso simpático da supra-renal*

SÉRGIO LUÍS AMANTÉA¹, MARIA LÚCIA DE MARTINO¹, JANE MARIA DA SILVA ULBRICH², LIGIA MARIA BARBOSA-COUTINHO³

INTRODUÇÃO

Os tumores originários de células primitivas da crista neural localizam-se mais frequentemente na medula da supra-renal^(2, 5, 12). O neuroblastoma constitui a forma mais indiferenciada destes tumores. Por ser de natureza embrionária aparece em idade bastante precoce, inclusive na vida intra-uterina⁽²⁾, representando 50% das neoplasias neonatais⁽⁸⁾. Tem um pico de incidência por volta dos dois anos e aproximadamente 80% dos casos ocorrem em crianças abaixo dos cinco anos de idade^(1, 4, 12, 13, 16). Cerca de 70% dos pacientes com neuroblastomas apresentam metástases no momento do diagnóstico^(1, 5, 12, 13). Formas menos indiferenciadas, como ganglioneuroblastomas, são pouco frequentes.

O presente trabalho inclui o estudo de quatro casos de tumores do sistema nervoso simpático da supra-renal em pacientes do HCSA, autopsiados no Departamento de Patologia da FFFCMPA, no período de 1979-1984.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso 1

R.C., dois meses, sexo masculino, branco. Há 20 dias com dificuldade para evacuar. Foi encaminhado ao HCSA por apresentar gemidos intensos, distensão abdominal e diarreia há dois dias. A admissão (Reg. nº 7133/A) apresentava-se com sinais de má perfusão periférica. Hepatoesplenomegalia presente à palpação abdominal. Os exames complementares da internação revelaram anemia importante, leucocitose com desvio para a esquerda, plaquetopenia, tempo de protrombina e KTTTP elevados. No estudo radiológico do abdome

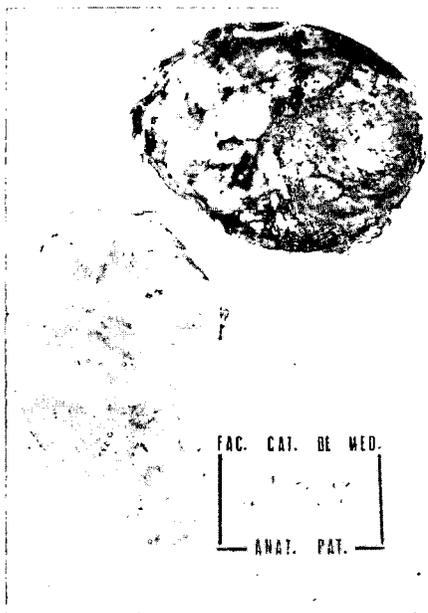


Fig. 1 — Observa-se a supra-renal direita substituída por nódulo esferóide, pardo, aparentemente encapsulado, medindo 3,0cm de diâmetro, com superfície de corte branco-acinzentada, apresentando áreas necróticas e hemorrágicas. O parênquima renal direito está preservado.

observava-se acentuada hepatoesplenomegalia. Evoluiu para o óbito 10 horas após a hospitalização.

Achados macroscópicos (A. 42-79)

A supra-renal direita está substituída por nódulo esferóide, pardo-avermelhado, pouco firme, aparentemente encapsulado, medindo 3,9cm de diâmetro, com superfície de corte branco-acinzentada, com áreas ora necróticas, ora hemorrágicas (Fig. 1). O fígado apresenta múltiplos nódulos metastáticos, isolados ou fusionados. Há disseminação para linfonodos peripancreáticos que estão aumentados de volume, cinzentos e pouco firmes.

Caso 2

M.C.S., 45 dias, sexo feminino, branca. Nascida de cesareana, a termo, Apgar 9 e peso ao nascimento de 3.350g. Gravidez transcorrida sem intercorrências. Após o nascimento passou a apresentar icterícia e hepatoesplenomegalia importantes, sendo por isso encaminhada ao HCSA. À admissão (Reg. nº 050998/A), no terceiro dia de vida, apresentava-se icterica, com fígado a 5cm do rebordo costal direito e baço palpável. Os exames complementares da internação comprovavam a icterícia (bilirrubina total — 11,5mg/dl, bilir. direta — 3,0mg/dl). O estudo radiológico simples de abdome exibia hepatoesplenomegalia. Clichês radiológicos de crânio e ossos longos sem particularidades. Submetida a dois dias de fototerapia, regredindo o quadro icterico clínica e laboratorialmente. Durante a investigação foi acometida por intercorrências hospitalares (broncopneumonia, gastroenterite) que comprometeram seu estado geral. Um novo estudo radiológico do abdome evidenciou calcificações retroperitoneais com persistência da hepatoesplenomegalia. A urografia miccional mostrava uma bexiga volumosa e hipotônica. Na urografia excretória havia ausência de opacificação pielocalicinal e dos ureteres. Evoluiu mal, indo ao óbito no 42º dia de hospitalização.

Achados macroscópicos (A. 172-79)

Em situação anatômica da supra-renal direita observa-se massa nodular bem delimitada, aparentemente encapsulada, branco-acinzentada, com áreas hemorrágicas, pouco firme, medindo 8,5 x 8,0 x 4,5cm (Fig. 2). Esta mostra-se aderida ao ligamento coronário do fígado, comprime sem invadir a cabeça do pâncreas, rim direito, aorta e veia cava inferior. Ao corte, mostra-se pardo-avermelhada, de aspecto necrótico. Há disseminação metastática para linfonodos mediastinais e periaórticos. O fígado exibe, ao corte, múltiplos nódulos pequenos, avermelhados, bem delimitados, medindo o maior 1,5cm de diâmetro.

* Trabalho realizado no Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).
1. Doutorandos da FFFCMPA.
2. Patologista do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA).
3. Professora adjunta da Disciplina de Patologia da FFFCMPA e da UFRGS.

Pedidos de separata: Prof.ª Ligia Maria Barbosa-Coutinho — Departamento de Patologia da FFFCMPA — Rua Sarmento Leite, 245 — 90000 — Porto Alegre-RS.

Caso 3

J.P.S., quatro anos, sexo feminino, branca. Há cinco meses com massa abdominal de crescimento gradativo. Sem vômitos ou alterações do hábito intestinal. À admissão (Reg. n.º 022967/A) apresentava-se prostrada, emagrecida, com ascite (circunferência abdominal: 65cm), circulação colateral visível e hepatomegalia. Na região lombar direita e flanco direito foi palpada uma massa de bordos lisos, fixa e indolor. Os exames complementares da internação revelaram discreta anemia e velocidade de hemossedimentação elevada. A dosagem do ácido vanilmandélico urinário estava normal (7,6mg/24 horas). O estudo radiológico do tórax demonstrava derrame pleural à direita. No RX de abdome observava-se grande massa em hemiabdomine direito. A urografia excretória era visível massa expansiva em rim direito, que deformava cálices e ultrapassava a linha média. No oitavo dia de internação iniciou protocolo para tumor de Wilms. Não respondeu à terapêutica, indo ao óbito no 22.º dia de hospitalização.

Achados macroscópicos (A. 204-81)

A supra-renal direita foi substituída por volumosa massa cinzento-avermelhada, firme, medindo 17,5 x 15,0 x 9,0cm. Esta invade e comprime o rim, pelve renal, ureter, tecido adiposo perirrenal adjacente, pâncreas, epíplao, serosa do jejuno, aorta e veia cava inferior. O processo desloca as estruturas da loja renal oposta para a esquerda, sem comprometê-las (Fig. 3). A superfície de corte mostra-se cinzento-amarelada, fosca, com extensas zonas de necrose e outras de hemorragia. Há nódulos metastáticos na face inediastral do dia-



Fig. 3 — Superfície de corte de volumosa massa abdominal cinzento-amarelada, firme, na região correspondente à supra-renal direita, medindo 17,5 x 15,0 x 9,0cm. Observam-se áreas de necrose, hemorragia e focos de calcificação. Há invasão do rim direito, pelve renal, ureter, tecido adiposo perirrenal adjacente, pâncreas, epíplao, serosa do jejuno, aorta e veia cava inferior. As estruturas da loja renal oposta estão deslocadas para a esquerda e aparentemente preservadas.

fragma e no pericárdio, o maior deles medindo 2,7 x 1,5cm. Linfonodos carinais e mesentéricos também estão comprometidos.

Caso 4

M.R.C., quatro meses, sexo feminino, branca. Há cinco dias com tosse, febre e dispnéia. À admissão (Reg. n.º 002155/A) encontrava-se prostrada e gemente, com sinais de disfunção respiratória. À ausculta pulmonar apresentava um murmúrio vesicular rudo, com sibilos e roncos bilaterais. Era portadora de genitália ambígua e vinha mantendo acompanhamento para hiperplasia congênita da supra-renal, fazendo uso de corticoterapia. Os exames complementares da internação demonstravam leucocitose com desvio para a esquerda, os eletrólitos estavam diminuídos e na gasometria arterial observou-se hipoxemia. O estudo radiológico do tórax apresentava hiperexpansão pulmonar e algumas consolidações. Sofreu piora no seu estado geral, com sofrimento respiratório, indo ao óbito no terceiro dia de hospitalização.

Achados macroscópicos (A. 29-82)

Supra-renal esquerda cinzento-amarelada, elástica. Ao corte, apresentava pequeno nódulo bem delimitado, cinzento-amarelado, firme, medindo 0,9cm de diâmetro (Fig. 4).

Achados microscópicos

No estudo histológico dos três primeiros casos, observa-se neoplasia constituída pela proliferação de pequenas células, com escasso citoplasma e núcleos pleomórficos ou redondos, hiper cromáticos. Estas

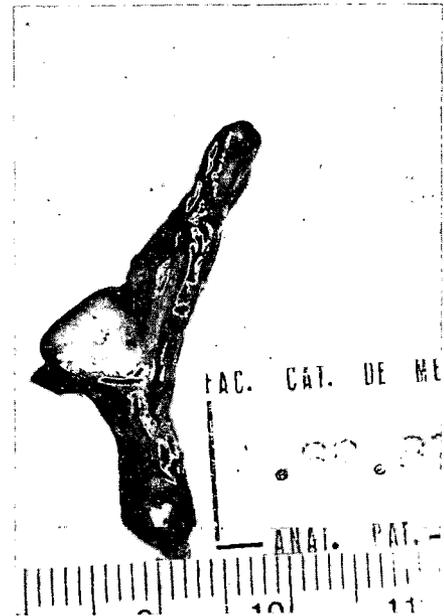


Fig. 4 — Observa-se superfície de corte da supra-renal esquerda, que apresenta pequeno nódulo, bem delimitado, cinzento-amarelado, firme, medindo 0,9cm de diâmetro.

células dispõem-se em massas ora compactas, ora delimitadas por septos de tecido conjuntivo. O tecido tumoral exibe a formação de rosetas. Convém salientar, no terceiro caso, o comprometimento microscópico da supra-renal esquerda, que ao exame macroscópico parecia manter-se preservada da infiltração tumoral. O diagnóstico foi de neuroblastoma, nestes três casos. No quarto caso observa-se neoplasia com

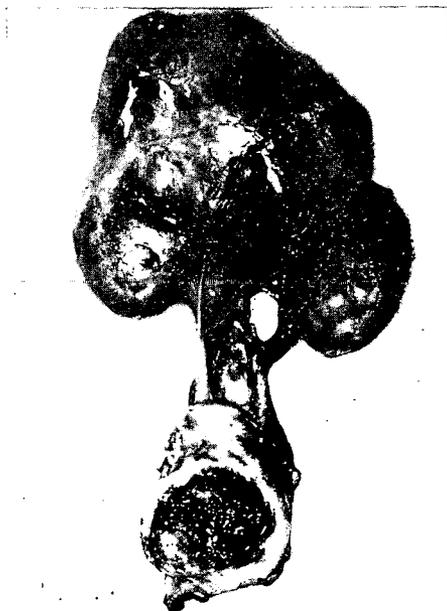


Fig. 2 — Observa-se, em situação anatómica da supra-renal direita, uma massa nodular, bem delimitada, aparentemente encapsulada, branco-acinzentada, com áreas hemorrágicas, medindo 8,5 x 8,0 x 4,5cm.

áreas ora apresentando alta celularidade e células pequenas, ora exibindo elementos ganglionares maduros. O diagnóstico neste caso foi de ganglioneuroblastoma.

COMENTÁRIOS

A faixa etária dos pacientes estudados variou de 45 dias a quatro anos de idade, fato que coincide com os dados da literatura, onde encontramos mais de 80% dos casos com menos de cinco anos de idade^(2, 12). Neuroblastomas são tumores que se caracterizam por apresentar uma grande variabilidade na forma com que se manifestam clinicamente^(1, 3, 12, 14). O sinal mais freqüente (cerca de 30% dos casos) é a presença de massa ou distensão abdominal^(1, 12, 14). A massa palpável está na maioria das vezes localizada no flanco e, geralmente, se estende em direção ou além da linha média, como em um dos pacientes aqui estudados⁽⁵⁾. Na totalidade dos neuroblastomas de nossa série havia comprometimento metastático a distância. Cerca de 70% dos pacientes com esta patologia apresentam metástases antes do diagnóstico clínico^(1, 5, 12, 13). O padrão metastático, variável com a idade, é responsável pelas di-

ferentes formas de manifestação da doença. Nas crianças menores de dois anos as metástases mais comuns são para fígado, ossos e tecido subcutâneo. Nas maiores de dois anos a localização óssea é freqüente^(5, 12). Nosso único caso nesta faixa etária não apresentava esta forma de comprometimento. A bilateralidade do tumor é rara, podendo ser atribuída a um crescimento de origem multicêntrica ou mais freqüentemente, como no caso 3, de uma invasão metastática. A avaliação dos metabólitos das catecolaminas excretadas é de alta fidelidade diagnóstica, mas não absoluta, como observamos no terceiro caso. A dosagem do ácido vanilmandélico (VMA) está aumentada em 71% dos casos e a do ácido homovanílico (HVA) em 75%; portanto, para que alcancemos um índice de positividade superior a 80%, os dois metabólitos devem ser dosados concomitantemente^(2, 9, 13, 15). Com a dosagem simultânea poderemos também estabelecer um indicador prognóstico através da relação VMA/HVA^(6, 9, 10). A investigação radiológica pode demonstrar em 50% dos casos microcalcificações retroperitoneais, como no caso 2⁽⁵⁾. Quando a invasão do parênquima renal for extensa, os critérios de di-

ferenciação entre neuroblastoma da supra-renal e tumor de Wilms através da urografia excretória podem não ser precisos, como observamos no caso 3⁽¹⁾. O comprometimento menos agressivo do quarto caso é justificado pelo seu padrão histológico diferente. É bem estabelecida a capacidade de alguns neuroblastomas apresentarem áreas de maturação, transformando-se em ganglioneuroma^(2, 12). O ganglioneuroblastoma é considerado uma forma intermediária entre neuroblastoma e ganglioneuroma^(5, 7, 11). As bases biológicas para este fenômeno não são bem compreendidas, mas pode ocorrer de maneira espontânea ou secundária à terapêutica^(7, 12).

RESUMO

Os autores relatam quatro casos de tumores do sistema nervoso simpático da supra-renal, autopsiados nos últimos seis anos no Departamento de Patologia da FFCMPA. O diagnóstico definitivo foi estabelecido somente no exame *post-mortem*. Os achados anatomopatológicos são detalhadamente estudados, ressaltando-se as peculiaridades dos casos e correlacionando-os com os dados da literatura.

REFERÊNCIAS

1. ANDRESEN, J.; MADSEN, B. & STÉENSKOV, V. — Radiological and clinical evaluation of twenty neuroblastomas. *Clinical Radiology*, 32:191-192, 1981.
2. ANTONELI, C.B.G. — Neuroblastoma. *Jornal de Pediatria*, 53(1):53-61, 1982.
3. BOND, J.V. — Unusual presenting symptoms in neuroblastoma. *British Medical Journal*, 6:327-328, 1972.
4. EVANS, A.E. — Staging and treatment of neuroblastoma. *Cancer*, 45:1799-1802, 1981.
5. EXELBY, P.R. — Retroperitoneal malignant tumors: Wilms tumor and neuroblastoma. *Surg. Cl. N.A.*, 67:1219-1237, 1981.
6. GRAHAM-POLE, J.; SALMI, T. *et al.* — Tumor and urine catecholamines (CATs) in neurogenic tumors. *Cancer*, 51:834-839, 1983.
7. GROSSELD, J.L.; SCHATZLEIN, M. *et al.* — Metastatic neuroblastoma: factors influencing survival. *Journal of Pediatric Surgery*, 13(1):59-65, 1978.
8. KRAMER, S.A.; BRADFORD, W.D. & ANDERSON, E.E. — Bilateral adrenal neuroblastoma. *Cancer*, 45:2208-2212, 1980.
9. LA BROSSE, E.H.; COM-NOUGUÉ, C. *et al.* — Urinary excretion of 3 - methoxy - 4 - hydroxymandelic acid and 3 - methoxy - 4 - hydroxyphenylacetic acid by 288 patients with neuroblastoma and related neural crest tumors. *Cancer Research*, 40:1955-2001, 1980.
10. LAUNG, W.E.; SIEGEL, S.E. *et al.* — Inicial urinary catecholamine metabolite concentration and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics*, 67:77-83, 1978.
11. SCHNEIDER, K.M.; BECKER, J.M. & KRASNA, I.H. — Neonatal neuroblastoma. *Pediatrics*, 36(3):359-366, 1965.
12. SCHWARTZ, A.D. — Neuroblastoma and Wilms tumor. *Medical Clinics of North America*, 6(5):1053-1071, 1977.
13. SHUANGSHOTI, S. & PAISUNTORNSOOK, P.A. — Subdural metastases of an adrenal ganglioneuroblastoma. *Clinical Pediatrics*, 17(4):380-382, 1978.
14. WILSON, L.M.K. & DRAPER, G.J. — Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *British Medical Journal*, 3:301-307, 1974.
15. WILT, D. & VATS, T.S. — Neuroblastoma in children: a retrospective review and update on treatment. *The Journal of the Kansas Medical Society*, 84(7):388-396, 1983.
16. YONG, J.L. & MILLER, R.W. — Incidence of malignant tumors in U.S. children. *The Journal of Pediatrics*, 86:254-258, 1975.

Review: the insulin receptor: its distribution and physiological properties. Part II

BERNARDO LEO WAJCHENBERG, ANTONIO CARLOS LERARIO

PHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF THE INSULIN RECEPTOR — PART II

In the first part of the article⁽¹⁾ we presented some of the physiological properties of the insulin receptors: A. The reversibility and rapidity of the insulin binding. B. The finite number of insulin receptor sites on the cell. C. The high affinity of the insulin receptors for the hormone.

In this part of the review we are concluding the remaining important physiological properties of the insulin receptors as follows:

Binding site specificity

This is the major characteristic of the functional definition of the receptor. A single hormone receptor binds only one type of hormone and binding of the hormone to this site can be correlated to the biological activity of the hormone. These properties are demonstrated by showing that there is competition for binding of labeled hormone to the receptor only by unlabeled substances which are related to that hormone and more specifically, that the relative potency of hormone analogues to compete for the binding sites is in direct proportion of their bioactivities⁽²⁾. Analysing over 40 insulin analogues it was found in every case a close correlation between the affinity of the analogue for the insulin receptor and its biological activity in all cells tested^(3, 4).

However, somatomedin C (insulin-like growth factor IGF-I) possesses structural and functional homology with insulin effect, IGF-I is one chain polypeptide with molecular weight of 7,646 daltons. It consists of an A-, B-, C-, and D-domain. Large parts of the sequence within the A- and B-domains are homologous to the A- and B-chain of human proinsulin. This sequence homology is 43% for IGF-I. No sequence homology exists between the C-domain of IGFs (I and II) and the C-peptide region

of human proinsulin. In addition, the carboxyl-terminal extension (D-domain) is a typical structural feature of IGFs 52 which is not shared with proinsulin⁽⁵⁾. IGF-I receptor appears to have a structure homologous to that of the insulin receptor with α - and β -subunits, one of which binds the hormone and the other undergoes tyrosine phosphorylation⁽⁶⁾.

On the other hand, the other insulin-like growth factor IGF-II (presenting a m. wt of 7,471 daltons and having sequence of homology of 41% with A- and B- chains of proinsulin⁽⁵⁾) receptor, is a single polypeptide chain of m. wt. 260,000 daltons and does not appear to be a tyrosine kinase⁽⁷⁾.

The IGFs are capable of mimicking all metabolic effects of insulin. However, insulin is probably involved in generating metabolic responses whereas the IGF receptors are responsible for growth effects⁽⁸⁾.

The acute effects of IGF-I (and II) are observed in typical insulin target tissues: adipose tissue, striated and heart muscle and osteoblast — like cells from rat calvaria⁽⁹⁾. The long-term (slow) effects of the IGFs are directed mainly towards an enhancement of cell differentiation and proliferation⁽⁹⁾. All of these effects are mainly mediated by the IGF-I receptor.

Whereas IGF-I appears to be a major anabolic hormone responsible for mediating the growth hormone message on growth and differentiation, insulin acts in a complementary fashion by acutely providing and regulating the fuel for these processes⁽⁹⁾. We usually do not see acute insulin-like effect of IGFs on glucose homeostasis, as hypoglycemia, because continuously delivered IGFs equilibrates with the carrier proteins, and free IGF is not present in the circulation, except when the binding capacity of carrier proteins is temporarily overridden so that free IGF can reach insulin of IGF-I receptors at sufficiently high concentrations eliciting the acute insulin-like effects.

The role of the receptors for insulin and IGFs in these metabolic and growth promoting responses is however uncertain. Insulin, IGF-I and IGF-II bind to all three correspondent receptors with differing affinities: insulin has a high affinity for the insulin receptor, a low affinity for the IGF-I

receptor and almost no affinity for the IGF-II receptor. For IGF-II the converse is true, whereas IGF-I has a moderate affinity for all three receptor types⁽¹⁰⁾. The metabolic responses of all three peptides correlate well with their affinity for the insulin receptor. In contrast, the growth-promoting effects of these peptides correlate better with their affinity for the IGF-I and IGF-II receptors.

The use of a monovalent fragment of an antibody to the insulin receptor allowed the separation of the from metabolic growth promoting effects of the IGFs. This fragment blocks the binding of insulin and IGF to the insulin receptor, thus blocking the metabolic response of both insulin and IGFs but not the growthpromoting activity of either of these peptides, suggesting that the latter effects are mediated via one of the IGF receptors⁽¹¹⁾.

Furthermore, data in rat adipocyte suggest that insulin receptor and IGF-II receptors interact at a molecular level, so that occupancy of the insulin receptor increases the affinity of the IGF-II receptor for IGF-II⁽⁸⁾. Recently Czech and associates⁽¹²⁾ have demonstrated that insulin binding to its receptor inhibit IGF-II phosphorylation in the plasma membrane leading to a delay in its internalization then increasing the residency time of IGF-II receptors in the cell membrane. In addition, these AA showed a great similarity between insulin regulation of IGF-II receptors and glucose transporters suggesting that the mechanism presented may also apply to glucose transporter regulation by insulin.

Subcellular localization of insulin receptors

It has been demonstrated by direct studies of labeled insulin binding to intact cells and by the finding that the receptor concentration is enriched 30-100 fold during purification of the plasma membranes that the receptors are in their highest concentration on the plasma membrane of the cell⁽²⁾. On the plasma membrane itself, the receptors are not homogeneously distributed, in some areas being diffusely distributed. However it was recently shown that 125-I-insulin binds preferentially to the microvillous structure on the surface of the effector cells which present microvilli (cultu-

red human lymphocytes and hepatocytes) and/or in specialized areas of the cell membrane called coated pits which coat is made up of a protein called "clathrin"⁽¹³⁾. Polypeptide hormones such as insulin though initially preferentially localized in coated pits, are predominantly seen outside the coated pit, i.e., on undifferentiated membrane, microvilli etc. Thus, for the polypeptide hormones, several lines of evidence suggest that binding of the hormone to its receptor induces mobility of the hormone-receptor complex. However, it is also possible that the unoccupied receptor is also freely mobile in the plane of the plasma membrane but when occupied it can be directly shown that the ligand-receptor complex is mobile⁽¹⁴⁾. Recent observations suggest that the hormone-receptor complex moves in the plane of the membrane from the villous surface to the nonvillous and coated-pit areas, from where they are internalized. These data are consistent with the idea that the affinity for insulin may be higher for receptors in the nonvillous portion of the membrane⁽¹³⁾.

While at low temperatures the hormone-receptor interaction remains predominantly reversible, at 37 C, however, the hormone becomes less dissociable from the cell membrane as a function of time. In part, the irreversibility is due to internalization of insulin and its receptor by so-called adsorptive pinocytosis or receptor mediated endocytosis⁽¹⁴⁾. Such process involves the invagination of the plasma membrane, fusion of the neck of the invagination and detachment of the fused vesicle. If the invagination contains the coated pit, it gives rise to a coated vesicle which rapidly loses its coat and become a larger non-coated vesicle. Internalization provides a rapid means of terminating a hormonal signal by removing the hormone from the surface and the process appears to be widely applicable to many different polypeptide hormones. The coated vesicle has a short half-life and the next morphologic structure that is observed is a larger, clear noncoated vesicle or endosome⁽¹³⁾. Within these endosomal structures, an ATP-dependent proton pump generates an acidic pH (<6.0) which facilitates rapid dissociation of insulin into the intravesicular fluid compartment of the endosome, leaving the receptor in the endosomal membrane⁽¹⁵⁾. After dissociation, the hormone and receptor physically segregate to follow separate pathways. The insulin remains dissolved in the fluid of the endosome, the bulk of which is transported forward to lysosomes and possibly other intracellular vesicular compartments.

The insulin molecule is initially degraded to intermediate products whose molecular weight is close to that of insulin, but the biologic and immunologic activities of these intermediate products are greatly reduced⁽¹⁵⁾. Although no biologic or regulatory function of these intermediate products has been identified, the possibility exists that such functions will yet be found. Regardless of the potential physiologic significance of these products, they are highly susceptible to proteolysis by peptidases being degraded to small peptides or amino acids which are then released from the cell^(15, 16). It is most likely that once insu-

lin enters the cells it is predominantly committed to terminal degradation to be released as small molecular weight degradation products.

The fate of the internalized insulin receptor is more complex. Some proportion of the internalized receptor molecules can be degraded by a chloroquine and NH₄Cl (lysosomal inhibitors) sensitive pathway while the remaining receptors are recycled back to the plasma membrane or be sequestered within the cell for a period of time⁽¹⁵⁾. The exact biochemical steps involved in the processing and recycling of internalized receptors are currently unknown. While the majority of the internalized insulin is ultimately degraded, a significant portion (20-30%) can be released intact from cells. Most likely, this intact material is released from cells during the process of receptor recycling⁽¹⁵⁾.

Although the initial internalization event is clearly accelerated when receptors are occupied with insulin, the balance between recycling, degradation and intracellular sequestration appears to differ among cell types. The relative magnitude of recycling, degradation and sequestration of internalized receptors modulates of final concentration of cellular receptors and the proportion of these receptors found on a cell surface or the cell interior. It seems likely that these events determine the acute effect of insulin to downregulate its receptor and thus regulate the sensitivity of the cell to insulin. Longer term regulation of insulin receptor number may involve alterations in the rates of biosynthesis and processing of newly synthesized receptors⁽¹⁵⁾.

The possibility that the internalized insulin receptor (or a peptide product thereof) serves as an intracellular second messenger of insulin action is consistent with the recent demonstration that the B-subunit of the insulin receptor contains tyrosine specific protein kinase activity. It is possible that internalized receptors are specifically directed to intracellular sites where they mediate phosphorylation reactions which elicit some of insulin's biologic effects.

While initial binding is primarily controlled by the affinity for the receptor (K) and the number of receptor sites (n, Ro) internalization of the ligand occurs as a constant function of the binding. Thus, binding and internalization of insulin have a high degree of correlation and under normal conditions the binding of insulin is one of the important rate limiting determinants of the internalization process⁽¹⁷⁾. It is important to mention that insulin receptors have been reported on Golgi structures, nuclei and endoplasmic reticulum. The binding sites on these structures are similar to the plasma membrane receptor with respect to specificity for insulin and insulin analogues. However, the nuclear binding site is different in several respects from plasma membrane receptors⁽¹⁸⁾.

Golgi receptors have been characterized in detail both biochemically or morphologically and have very similar properties to plasma membrane receptors⁽¹⁹⁾. Golgi receptors probably derive from formation of new receptors within the cell and from internalization of surface receptors to this region⁽¹⁹⁾. The synthesis of new receptors

occurs on the rough endoplasmic reticulum, being concentrated in the Golgi and transferred via Golgi vesicles and exocytosis to the plasma membranes⁽¹⁹⁾. While Gorden *et al.*⁽¹⁸⁾ were unable to show that the hormone that initially binds to the plasma membrane subsequently becomes localized in defined Golgi elements, endoplasmic reticulum or nuclei but a preferential localization to lysosomes, Posner *et al.*⁽¹⁹⁾ found the primary intracellular localization in the Golgi elements and subsequently the transfer of the internalized peptide to lysosomes. The same AA⁽¹⁹⁾ also demonstrated that the concentration of the peptide in lysosomes was much lower than in Golgi elements even in the presence of chloroquine given to inhibit degradation.

The concentrative internalization of insulin, very likely as hormone-receptor complexes, to apparently true Golgi vesicles prior to subsequent intracellular degrading sites suggested to Posner *et al.*⁽¹⁹⁾ a role for insulin and other polypeptide hormones in regulating Golgi function. Accordingly, it has been recently indicated that the Golgi complex is the main intracellular site where membrane and product traffic converges and that one of the major functions of the Golgi complex is to sort secretory, lysosomal and membrane proteins during their biogenesis and recycling granule membranes and direct them to their correct destinations. There is evidence that mannose-6-phosphate groups constitute a "recognition marker" which leads to the receptor-mediated sorting of lysosomal enzymes and their subsequent delivery to lysosomes. There are also indications suggesting that this sorting event occurs on the convex, opposite (cis) side of the Golgi from that (trans) side where granule or receptor formation takes place⁽²⁰⁾.

Regulation of hormone receptor concentration

Insulin receptors, like other membrane proteins, are turning over continuously and the receptor concentration at any time reflects the net effect of receptor synthesis and receptor degradation. In cultured human lymphocytes, which can generate insulin receptors under certain conditions, turnover of these receptors has been estimated, by blocking synthesis with cycloheximide, to have at 1/2 of 30-40 hours⁽²⁾.

A variety of factors regulate the concentration of insulin receptors. One major factor is the hormone itself. Data from a variety of animal and human disease models have demonstrated an inverse relationship between the serum or plasma concentration of insulin and the concentration of its membrane receptors ("down-regulation" of insulin receptors). In effect, it was demonstrated that, as in the case of the obese mouse, obese humans decrease their insulin receptors during periods of chronic hyperinsulinemia and the concentration returns to normal when the blood insulin levels fall. The receptors which remain appear to be normal in the affinity for insulin, kinetics of association and dissociation, temperature dependence of binding, biological spe-

cificity and negative cooperative interactions⁽¹⁹⁾.

Direct evidence that high insulin levels caused a decrease in insulin receptor concentration was obtained by the *in vitro* experiments performed with human cultured lymphocytes by Gavin and co-workers⁽²²⁾. However, it was demonstrated that in some patients with extreme insulin resistance attributed to a post-binding defect, a normal or increased number of insulin receptors in circulating cells was observed despite marked hyperinsulinemia, suggesting their cells were resistant to down-regulation^(23, 24). However, Wagman *et al.*⁽²⁴⁾ were unable to detect any abnormality in *in vitro* down-regulation with cultured Epstein-Barr-virus-transformed lymphocytes from insulin-resistant patients. The apparent discrepancy between the *in vivo* and *in vitro* studies raises the possibility that some factor in the patient's internal milieu may prevent insulin-induced down-regulation. An alternative explanation might be that the mechanism of down-regulation *in vitro* differs from the mechanism whereby receptor number is regulated *in vivo* in insulin's target cells. Insulin receptor loss appears to be mediated by increased inactivation of receptors, since the hormone-induced loss is both more rapid and greater in magnitude than that caused by cycloheximide inhibition of protein synthesis. Cycloheximide inhibition also partially blocks the insulin-induced loss of receptors, suggesting that the latter process also requires protein synthesis⁽²¹⁾.

The inverse correlation between plasma insulin levels and receptor binding has been observed in common disorders such as obesity and diabetes mellitus type II.

On the other hand, reduction of fasting hyperinsulinemia in obese patients by an acute fast or a chronic hypocaloric diet has been shown to normalize the binding of physiologic concentrations of insulin to their circulating monocytes⁽²⁵⁾.

In hyperinsulinism (as in insulinomas) evidence of down-regulation is usually found, the concentration of insulin receptors (monocytes) being inversely related to the basal level of circulating insulin (corrected for proinsulin content)⁽²⁶⁾. However, receptor affinity may show marked alterations which may be a consequence of the complexity of *in vivo* adjustments that ensue when a profound abnormality, such as hypoglycemia, disrupts homeostasis. In the fetus, hyperinsulinemia does not appear to lead to receptor down-regulation, as shown in monocytes and lung plasma membranes⁽²⁷⁾.

However, the mechanism of the insulin-induced receptor loss is not known. In isolated rat adipocytes exposed to insulin it was shown that down-regulation occurs through receptor internalization by absorptive endocytosis after the initial insulin binding⁽²⁷⁾. Furthermore, recycling of insulin receptors back to the plasma membrane after internalization of the ligand-receptor complex did not occur to any great extent under these experimental conditions. When the characteristics of the residual membrane receptors on insulin-treated cells were compared with control cells, negative cooperative effects, dissociation rates and antigenic pro-

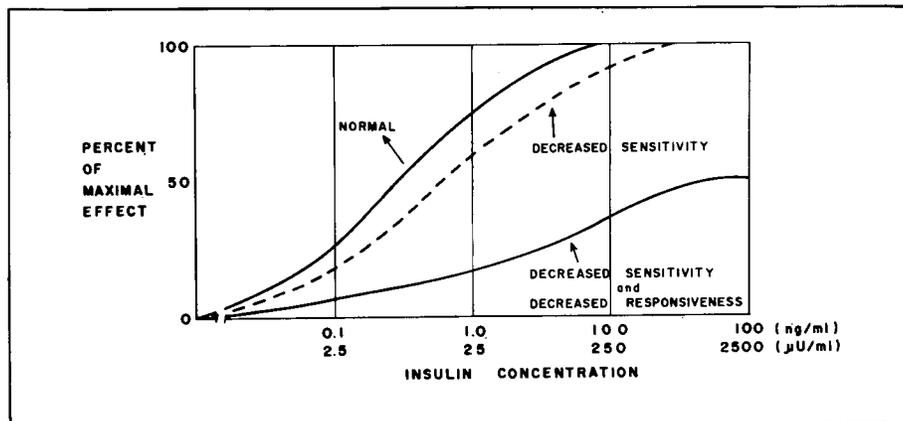


Fig. — Dose-response curve of insulin effect as function of insulin concentration in target cells.

perties were unchanged but it was found that insulin-induced receptor loss was accompanied by a reduced ability of residual receptors to internalize insulin⁽²⁸⁾. In rat hepatoma cells it was demonstrated that insulin produces a molecular aggregation of its own receptor, that the aggregated forms of the receptor are preferentially down-regulated and the state of receptor aggregation modulates receptor affinity for insulin and possibly biological effects⁽²⁹⁾.

Although the studies in isolated adipocytes indicate that down-regulation occurs through receptor internalization, other mechanisms for regulating cell-surface may exist. For example, in cultured lymphocytes insulin receptor down-regulation is not associated with ligand internalization by these cells⁽³⁰⁾. Moreover, it has been shown that postreceptor events in hepatocytes can mediate insulin-receptor down-regulation independent of insulin⁽³¹⁾.

In vitro, it has been demonstrated that restoration of insulin receptors occur after removal of insulin from the medium and this process is very sensitive to the hormone.

Finally, the demonstration of normal site-site interaction among the decreased receptors suggests that entire units have been lost, rather than individual receptors of a unit since one might expect the threshold for cooperative interactions to be a function of the number of interacting receptors⁽²¹⁾.

In relation to the down-regulation of the insulin receptor in response to exogenous insulin in erythroid cells, commonly used in human studies, Ginsberg and Brown⁽³²⁾ demonstrated in cultured Friend erythroleukemia cells, the requirement of protein synthesis for that process as previously described in other cultured cells. Thus, reticulocytes, which are capable of protein synthesis but not mRNA synthesis, are able to undergo "down-regulation" while mature erythrocytes, capable of neither RNA nor protein synthesis, had no significant change in receptor concentration. Thus, according to these authors mature erythrocytes cannot reduce their insulin receptor concentration to hyperinsulinemia as shown by an *in vivo* studies in obese patients⁽³³⁾. However, as we have previously indicated, Gambhir *et al.* have been able to demonstrate insulin internalization in mature human erythrocytes. No explanation for these discrepant effects exists.

Regulation of hormone receptor affinity

Insulin binding to its receptor is not a fixed biologic process but is subject to alterations in either binding capacity (R_0) — receptor number (n) — or affinity (K)^(35, 36). The characterization of these parameters is however controversial and depends on the way in which the data are analyzed by each investigator. Since the binding capacity or receptor number are assessed by extrapolation of the Scatchard plots of the data, as previously indicated, it has a certain inherent degree of uncertainty. Furthermore, the affinity is usually obtained from the "average affinity profile" of insulin-binding data from the Scatchard plot⁽³⁷⁾. Uncertainty in R_0 affects the absolute values of the K_e (maximum affinity when the receptors are empty) and K_f (minimum affinity when the receptors are largely or totally occupied) but has little effect on the ratio of K_f/K_e ⁽³⁸⁾. The ratio K_f/K_e has been designated and is a measure of the negative cooperativity among receptors⁽³⁷⁾. At any given level of binding, if the affinity has not changed, an increase in R is followed by a proportionate decrease in K_e and K_f without changes in the ratio K_f/K_e . If however the affinity changes, the ratio K_f/K_e will also change independently of R_0 values. Thus, in situations of uncertain R_0 , inherent in derivation by extrapolation, variation in K_f/K_e will actually indicate real changes of affinity.

While changes in insulin receptor number appear to take several days to develop in man they do^(25, 36, 39) not provide an adaptive mechanism for short-term (within hours) regulation of insulin binding. However there have been reports of acute insulin receptor affinity changes in circulating cells and/or adipocytes associated with fasting^(25, 36, 39) exercise⁽³⁸⁾ oral glucose ingestion⁽³⁸⁾, short-term (5-day) high carbohydrate feeding⁽³⁹⁾ and 5-h of either a hyperglycemic or hyperinsulinemic euglycemic intravenous infusion⁽⁴¹⁾.

From the infusion experiments, evaluating RBC insulin receptors, it was suggested there is a latent period of 2 to 3 hr after which a signal is generated leading to a decrease in receptor affinity and that this signal is intrinsic to the cell itself independent of the *in vivo* environment since identical changes can occur *in vitro* if the cells are removed from the *in vivo* setting⁽⁴²⁾.

Since plasma glucose or insulin levels per se do not appear to be the primary mediators of the receptor affinity changes⁽⁴¹⁾ other factors need to be considered. It is interesting to notice that growth hormone is increased in fasting, exercise, 5 hours after oral glucose load and acromegaly and all these conditions have been associated with an increase in insulin receptor affinity⁽⁴²⁾. Conversely, carbohydrate loading leads to a decrease in receptor affinity⁽³⁹⁾ and is associated with lower growth hormone levels. These *in vivo* associations are consistent with the possibility that growth hormone may influence insulin receptor affinity. However, a direct effect of growth hormone on insulin binding has not been demonstrated *in vitro*⁽⁴³⁾ and no consistent change in the level of this hormone was observed during the glucose + insulin infusion studies⁽⁴¹⁾.

Obviously, the plasma levels of a variety of other hormones and substrates also change in these conditions but data to implicate such factors are not yet available⁽⁴⁴⁾. Another possibility is that the signal responsible for these changes in receptor affinity is an intracellular product of glucose metabolism. However, it should be noted that insulin has not been shown to exert physiologic effects on RBC metabolism.

Finally, the mechanism of changing receptor affinity could be related to changes in plasma membrane fluidity, as described by incubating Friend erythroleukemia cells with unsaturated fatty acids when changes in receptor number (increase) and affinity (decrease) were observed probably related to alterations in the quaternary structure of the receptor⁽⁴⁵⁾. It should be mentioned that in some of the clinical conditions with known increases in free fatty acid plasma concentration, such as fasting, exercise and acromegaly, the affinity changes described are opposite to those observed in the *in vitro* experiments.

Other posttranslation modification of the receptor structure which could alter binding properties, such as alterations in receptor phosphorylation or the changes in the proportion of the different forms of the insulin receptor as the formation of oligomeric forms of the receptor (with the increase in affinity) have been postulated⁽²⁹⁾.

Given the short-term dynamics and homeostatic importance of the insulin-insulin receptor-glucose metabolism sequence, the short-term regulatory mechanism in insulin binding modulated by affinity changes was to be expected⁽⁴¹⁾.

From the data presented in the literature it could be indicated that some aspects of the fed state may lead to a fall in the receptor affinity whereas fasting or conditions associated with substrate and hormonal changes similar to that found in that situation such as exercise⁽⁴⁰⁾ and diabetic ketosis⁽⁴⁶⁾ had the opposite effect.

Coupling of hormone receptors to the biological effects of the hormone

There have been a number of attempts to quantitatively correlate the binding of a hormone to its receptor and the biological effects of that hormone. For example,

considering the effect of insulin on the transport of glucose or aminoacids in isolated cells, responses are probably closely linked to the interaction of the hormone with its receptors. The observed biologic responses will be some function of the concentration of hormone-receptor complexes [HR] on the surface of the cell or

$$\text{Bioeffect} = \text{Function [HR]}$$

The number of hormone receptor complexes will itself be a function of the concentration of hormone [H] and free receptor [R] and the affinity of the receptor K for the hormone. Thus

$$\text{Bioeffect} = \text{Function (K [H] [R])}$$

For different hormonal responses, the "coupling" function between [HR] and Bioeffect may be different. For insulin stimulation of aminoacid transport in thymocytes, for example, the biologic effect is directly proportional to the number of hormone-receptor complexes over the entire range of insulin⁽⁴⁶⁾. For many other insulin effects, as well as effects of many other hormones, the response of a target tissue is proportional to the number of receptor sites occupied, but a maximal response is achieved with only a minority of receptor sites filled, i.e., there are "spare receptors". In the case of insulin stimulation of glucose transport or oxidation in adipose tissue, a maximal effect is achieved when only 2-10% of the receptors are occupied⁽⁴⁷⁾. Regarding the liver, a principal target tissue for insulin, studies in a well-differentiated hepatoma cell line, also suggested the presence of "spare receptors" for many but not all insulin-modulated processes with different sensitivities to the hormone⁽⁴⁸⁾. In isolated typical skeletal muscle (soleus) of mice there were also found spare receptors, for the biological effects of insulin action studied by Marchand-Brustel *et al.*⁽⁵⁰⁾, the maximal effect being achieved when only about 20% of total insulin receptors are occupied.

From the published data it could then be accepted the presence of spare receptors for insulin action on its target tissues for several of the insulin-mediated processes but not in all biological responses at least in some tissues.

Earlier, we indicated that the rate of formation of [HR] = $K_a [H] [R]$ and the total amount of [HR] = $K [H] [R]$. From these relations it is clear that for a given level of hormone [H], the rate and quantity of HR formed will be greater with increasing [R]. Thus, in the presence of more receptors than are needed to elicit a maximal response, HR will be formed faster and its concentration will be higher at low hormone concentrations than with the fewer receptors. Therefore, the "spare" receptors under these circumstances are not spare at all, but enhance two response characteristics of target cell: first of all, they allow a faster hormone response; secondly, they increase cellular sensitivity to low concentrations of hormone, shifting the dose-response curve to the left. The receptors become truly "spare" only at high hormone concentrations or when the system has rea-

ched equilibrium or when both conditions are present⁽⁵¹⁾.

When isolated adipocytes were treated with increasing concentrations of trypsin to reduce receptor concentration prior to use in insulin binding and glucose oxidation experiments⁽⁴⁸⁾, it was observed that with low concentrations of trypsin, insulin binding is reduced but due to spare receptors, sufficient numbers of receptors remain to generate a maximal biologic response and only the dose-response for insulin (insulin concentration vs. percent maximal stimulation of glucose oxidation) shifts to the right. A similar change in dose-response relation would also be observed with a change in receptor affinity with no change in receptor concentration. At high concentrations of trypsin, receptor concentration is reduced below the level required for maximal signal generation and both the dose-response and the maximal response are altered. Thus, a reduction in receptor concentration of up to 90% produces only a decrease in sensitivity with no change in maximal response, while a reduction in receptor concentration to less than 5% of normal produces both decreased sensitivity and decreased responsiveness (see figure). It should be noted that because there are spare receptors for this biologic response, there is no mechanism by which a pure decrease in receptor number can result in a decrease in responsiveness with no change in sensitivity, although such would be possible if one studied an effect for which there were no spare receptors. By contrast, changes in responsiveness are more likely to result from alterations in the postreceptor events, since in this *in vitro* setting, glucose transport is rate limiting for glucose metabolism.

These findings are consistent with the spare receptor model of the regulation of biological sensitivity to insulin mediated by a change of receptor number alone. The results confirm the functional consequence of a decrease in receptor number in this mechanism, that is, a decreased response only at hormone concentrations that saturate less than the number of receptors needed for maximal response, with preservation of maximal responses at sufficiently high insulin concentrations. In fact, the clinical relevance of the spare receptor model is further demonstrated by *in vivo* clinical data on insulin-resistant obese patients, which also show a correlation of decreased insulin receptor number and a rightward shift of insulin-stimulated glucose utilization rates at submaximal insulin levels with no change or decrease in maximal response at high insulin concentration⁽⁵²⁾. These findings were comparable with the results from *in vitro* experiments evaluating glucose transport in fat cells isolated from obese individuals⁽⁵³⁾.

The functional consequences of the spare receptor model provide for the regulation of cellular hormone sensitivity through a modulation of hormone receptor number alone. Therefore, conditions or metabolites that affect the balance of the dynamic processes of receptor synthesis and degradation may change the steady-state receptor number, thereby producing states of altered hormone sensitivity.

REFERENCES

1. WAJCHENBERG, B.L. & LERARIO, A.C. — Review: the insulin receptor: its distribution and physiological properties — Part I. Submitted for publication in *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*.
2. KAHN, R.C. — Membrane receptors for hormones and neurotransmitters. *J. Cell. Biol.*, 7:261-186, 1976.
3. FREYCHET, P.; ROTH, J. & NEVILLE JR., D.M. — Insulin receptors in the liver: specific binding of ¹²⁵I insulin to the plasma membrane and its relation to insulin bioactivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68:1833-1837, 1971.
4. GLIEMANN, R. & GAMMELTOFT, S. — The biological activity and the binding affinity of modified insulin determined on isolated rat fat cells. *Diabetologia*, 10:105-113, 1974.
5. RINDERKNECHT, E. & HUMBEL, R.E. — Primary structure of human insulin-like growth factor II. *Fed. Europ. Biochem. Soc. Lett.*, 89:283-286, 1978.
6. JACOBS, S.; KULL JR., F.C. *et al.* — Somatomedin-C stimulates the phosphorylation of the subunit of its own receptor. *J. Biol. Chem.*, 258:9581-9584, 1983.
7. OPPENHEIMER, C.L.; PERSIN, J.E. *et al.* — Insulin action rapidly modulates the affinity of the insulin-like growth factor II receptor. *J. Biol. Chem.*, 258:4824-4830, 1983.
8. KING, G.L. & KAHN, R.C. — Comparative studies of insulin's metabolic and growth activities. In: Andreani, D.; De Pirro, R. *et al.* (eds.) — *Current views on insulin receptors*. London-New York, Academic Press, 1981. p. 339-346. Serono Symposia, vol 41.
9. ZAPF, J. & FROESCH, E.R. — Insulin-like growth factors/somatomedins: structure, secretion, biological actions and physiological role. In: *Symposium on Recent Development of Growth Factors; GRF and Somatomedins*. Paris, 28^{es} Journées Internationales Henri — Pierre Klotz d'Endocrinologie Clinique, 1985. p. 1-20.
10. KAHN, R.C. & CRETAZ, M. — Insulin receptors and molecular mechanism of insulin action. *Diabetes/Metab. Rev.*, 1:5-32, 1985.
11. KING, G.L.; KAHN, R.C. *et al.* — Direct demonstration of separate receptors for growth and metabolic activities of insulin and multiplication-stimulating activity (an insulin-like growth factor) using antibodies to the insulin receptor. *J. Clin. Invest.*, 66:130-140, 1980.
12. CZECK, M.P.; TU, K.T. *et al.* — Insulin receptor kinase and its mode of signaling membrane components. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 1:33-58, 1985.
13. GORDEN, P.; CARPENTIER, J.-L. & ORCI, L. — Insulin action at the cellular level anatomical considerations. *Diabetes/Metab. Rev.*, 1:99-117, 1985.
14. GORDEN, P.; CARPENTIER, J.-L. *et al.* — Receptor mediated endocytosis of polypeptide hormones: mechanism and significance. *Metabolism*, 31:664-669, 1982.
15. HORUK, R. & OLEFSKY, J.M. — Post binding events in insulin action. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 1:59-97, 1985.
16. OLEFSKY, J.M.; MARSHALL, S. *et al.* — Internalization and intracellular processing of insulin and insulin receptors in adipocytes. *Metabolism*, 31:670-690, 1982.
17. CARPENTIER, T.P.; GORDEN, P. *et al.* — Regulation of binding to internalization of 125-I insulin in isolated rat hepatocytes. *Diabetologia*, 17:379-384, 1979.
18. GORDEN, P.; CARPENTIER, J.-L. & FREYCHET, P. — Internalization of polypeptide hormones. Mechanism, intracellular localization and significance. *Metabolism*, 31:664-669, 1982.
19. POSNER, B.I.; BERGERON, J.J.M. *et al.* — Polypeptide hormones: intracellular receptors and internalization. *Recent Progress in Hormone Research*, 37:539-582, 1981.
20. FAHRQUAR, M.G. — Membrane traffic in prolactin an other secretory cells. In: MacLeod, R.M.; Thorner, M.L.O. & Scapagnini, U. (eds.) — *Prolactin. Basic and clinical correlates*. Padova, Fidia Research Series, Liviana Press, p. 3-16. vol. I.
21. GINSBERG, B.H. — The insulin receptor: properties and regulation. In: Litwack, G. (ed.) — *Biochemical actions of hormones*, 1976. p. 313-349. vol. IV.
22. GAVIN, J.R.; ROTH, J. *et al.* — Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentration: a direct demonstration in cell culture. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71:84-88, 1974.
23. LEME, C.E.; WAJCHENBERG, B.L. *et al.* — Acanthosis nigricans, hirsutism, insulin resistance and insulin receptor defect. *Clin. Endocrinol.*, 17:43-49, 1982.
24. WAGMAN, L.D.; LAMBERT, R.S. *et al.* — Down-regulation occurs normally in cultured Epstein-Barr virus-transformed lymphocytes from patients with extreme insulin resistance. *Diabetes*, 33:321-327, 1983.
25. BAR, R.S.; GORDEN, P. *et al.* — Fluctuations in the affinity and concentration of insulin receptors on circulating monocytes of obese patients: effect of starvation, refeeding and dieting. *J. Clin. Invest.*, 58:1123-1135, 1976.
26. BAR, R.S.; GORDEN, P. *et al.* — Insulin receptors in patients with insulinomas: changes in receptor affinity and concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44:1210-1213, 1977.
27. KAPLAN, S.A. — The insulin receptor. *J. Pediatr.*, 104:327-336, 1984.
28. MARSHALL, S. & OLEFSKY, J.M. — Characterization of insulin induced receptor loss and evidence for internalization of the insulin receptor. *Diabetes*, 30:746-753, 1981.
29. CRETAZ, M. & KAHN, R.C. — Insulin receptor and desensitization in rat hepatoma cell. *Diabetes*, 33:477-485, 1984.
30. SOHNE, O. & GLIEMANN, J. — Insulin receptors of human lymphocytes (IM-9). *J. Biol. Chem.*, 255:7449-7454, 1980.
31. CARO, J.F. & AMATRUDA, J.M. — Insulin receptors in hepatocytes: post-receptor events mediate down-regulation. *Science*, 210:1029-1031.
32. GINSBERG, B.H. & BROWN, T.J. — Regulation of insulin receptors in erythroid cells. *Metabolism*, 31:728-732, 1982.
33. SPANHEIMER, R.G.; BAR, R.S. — Comparison of insulin binding to cells of fed and fasted obese patients: results in erythrocytes and monocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54:40-47, 1982.
34. GAMBHIR, K.K.; NERURKAR, S.G. *et al.* — Insulin binding and degradation by human erythrocytes at physiological temperature. *Endocrinology*, 109:1787-1789, 1981.
35. ROTH, J.; KAHN, R.C. *et al.* — Receptors for NSILA-s and growth hormone: applications to disease states in man. *Rec. Progr. Horm. Res.*, 31:95-139, 1975.
36. OLEFSKY, J.M. — Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese persons. *J. Clin. Invest.*, 57:1165-1172, 1976.
37. DE MEYTS, P. & ROTH, J. — Cooperativity in ligand binding: a new graphic analysis. *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, 66:1118-1126, 1975.
38. MUGGEO, M.; BAR, R.S. & ROTH, J. — Change in affinity of insulin receptors following oral glucose in normal adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44:1206-1209, 1977.
39. KOLTERMAN, O.G.; GREENFIELD, M. *et al.* — Effect of a high carbohydrate diet on insulin binding to adipocytes and on insulin action in vivo in man. *Diabetes*, 28:731-736, 1979.
40. SOMAN, V.R.; KOIVISTO, K.A. *et al.* — Increased insulin binding to monocytes after acute exercise in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47:216-219, 1978.
41. INSEL, J.R.; KOLTERMAN, O.G. *et al.* — Short-term regulation of insulin receptor affinity in man. *Diabetes*, 29:132-139, 1980.
42. BAR, R.S.; HARRINSON, L.C. *et al.* — Regulation of insulin receptors in normal and abnormal physiology in humans. In: Stollerman, G.H. (ed.) — *Advances in Internal Medicine*. Chicago-London. Year Book Medical Publishers Inc., 1979. p. 23-52. vol. 24.
43. OLEFSKY, J.M. & KOBAYASHI, M. — Mechanism of the fasting-induced increase in insulin binding to rat adipocytes. *J. Clin. Invest.*, 61:329-338, 1978.
44. FANTUS, I.G.; RYAN, I. & GORDEN, P. — The insulin receptor in insulin-dependent diabetes mellitus; an in vivo and in vitro study. *Metabolism*, 30:510-517, 1981.
45. GINSBERG, B.H.; BROWN, T.J. *et al.* — Effect of the membrane lipid environment on the properties of insulin receptors. *Diabetes*, 30:773-780, 1981.
46. PEDERSEN, O.; BECK-NIELSEN, H. & HEDING, L. — Insulin receptors on monocytes from patients from ketone-prone diabetes mellitus. *Diabetes*, 27:1098-1104, 1978.
47. GOLDFINE, I.D.; GARDNER, J.D. & NEVILLE, JR., D.M. — Insulin action in isolated rat thymocytes. Binding of 125-I insulin and stimulation of -aminoisobutyric acid transport. *J. Biol. Chem.*, 247:6926, 1972.
48. KAHN, R.C. — Insulin resistance, insulin insensitivity and insulin responsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*, 27:1893-1902, 1978.
49. BAR, R.S. — Factors that control insulin action at the receptor. *Am. J. Med.*, 74:18-30, 1983.
50. MARCHAND-BRUNSTEL, Y.L.; JEANRENAUD, B. & FREYCHET, P. — Insulin binding and effects in isolated soleus muscle of lean and obese mice. *Am. J. Physiol.*, 234:348-358, 1978.
51. BAXTER, J.D. & FUNDER, J.W. — Hormone receptors. *New Engl. J. Med.*, 307:1149-1161, 1979.
52. KOLTERMAN, O.G.; GRAY, R.S. *et al.* — Receptor and post-receptor defects contribute to insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 68:957-969, 1981.
53. CIARALDI, T.P.; KOLTERMAN, O.G. & OLEFSKY, J.M. — Mechanism of the post-receptor defect in insulin action in human obesity. *J. Clin. Invest.*, 60:875-880, 1981.