

---

## Contra-regulação glicêmica

---

SHARIZE BETONI GALENDE(UNINGÁ)<sup>1</sup>  
GISELE LOPES BERTOLINI (UNINGÁ)<sup>2</sup>  
ROBERTO BARBOSA BAZOTTE(UEM)<sup>3</sup>

### RESUMO

O presente artigo é uma revisão bibliográfica sobre os principais mecanismos de defesa envolvidos na contrarregulação da hipoglicemia. A hipoglicemia é o principal efeito adverso durante a terapia intensiva com insulina. Sob condições fisiológicas este efeito é corrigido por uma combinação de complexos mecanismos de defesa denominados de glicorreguladores que envolvem mecanismos auto-reguladores, neurais e hormonais. O artigo também apresenta um modelo de Hipoglicemia Induzida por Insulina e trabalhos desenvolvidos nesta linha de pesquisa que tem contribuído para uma melhor compreensão dos mecanismos pelo qual a hipoglicemia pode ser revertida.

**Palavras-chave:** Hipoglicemia. Insulina. Gliconeogênese.

### INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença de forte impacto social que está associada com o desenvolvimento de altas taxas de morbidade e mortalidade resultantes das complicações microvasculares e macrovasculares de longo prazo. Sequelas microvasculares podem provocar retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica, enquanto as complicações macrovasculares desencadeiam as doenças

---

<sup>1</sup>Professora Mestre, Faculdade Ingá – UNINGÁ- e-mail: sharizeg@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Professora Doutora, Faculdade Ingá – UNINGÁ

<sup>3</sup> Professor PHD, UEM – Maringá –PR – e-mail: rbbazotte@uem.br

cardiovasculares, cerebrovasculares e doença vascular periférica (DAVIS; ALONSO, 2004)

Dois importantes estudos, o primeiro denominado Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (1993) e o segundo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (1998), demonstraram os benefícios alcançados com o rigoroso controle glicêmico (VAZQUEZ-CARRERA; SILVESTRE, 2004). O primeiro estudo, DCCT, foi realizado nos Estados Unidos com pacientes diabéticos tipo 1. Este estudo demonstrou que a manutenção da glicemia próxima aos valores normais, com a terapia intensiva, reduziu de 50 a 70% a incidência e severidade das complicações microvasculares (DCCT Research Group, 1993). O segundo grande estudo prospectivo, o UKPDS, demonstrou significativa melhora do controle glicêmico através da terapia intensiva em pacientes diabéticos tipo 2 (UKPDS Group, 1998). Portanto, ambos estudos evidenciaram que um controle glicêmico rigoroso, alcançado pela terapia intensiva com insulina, pode reduzir o risco de desenvolvimento das complicações crônicas do DM tipo 1 e 2 (BRETZEL, 2004).

Apesar dos progressos farmacoterapêuticos, algumas barreiras ainda limitam o uso da terapia intensiva em muitos pacientes. O mais comum e bem reconhecido efeito adverso da terapia intensiva é o aumento do risco de hipoglicemia (DCCT Research Group, 1993, 1995; UKPDS Group, 1998). Em estudos conduzidos pelo DCCT, pacientes que receberam terapia intensiva apresentaram três vezes mais episódios de hipoglicemia severa (glicemia < 50 mg/dL) em relação aos pacientes que receberam terapia convencional (DCCT Research Group, 1993, 1995). No estudo realizado pelo UKPDS, a incidência de hipoglicemia em pacientes diabéticos tipo 2, recebendo terapia intensiva se elevou de 15 a 30% em relação aos pacientes que receberam terapia convencional (UKPDS Group, 1998).

A hipoglicemia se desenvolve quando a taxa de glicose que entra na circulação sistêmica está relativamente reduzida comparada à captação de glicose pelos tecidos. Sob condições fisiológicas, a hipoglicemia é corrigida por uma combinação de complexos mecanismos de defesa denominados de contrarregulação que envolvem mecanismos auto-reguladores, neurais e hormonais.

Inicialmente, há uma diminuição na secreção de insulina em resposta ao declínio da concentração de glicose sanguínea. Devido à queda contínua da glicemia, ocorre a ativação de fatores contrarreguladores da glicemia, que são desencadeados em limiares glicêmicos específicos para assegurar uma oferta adequada de glicose para o cérebro (CRYER, 2002). Esses fatores contrarreguladores incluem

(em ordem hierárquica) glucagon, epinefrina, cortisol, GH e neurotransmissores (MITRAKOU et al.1991).

Por apresentarem ações opostas às da insulina (LAGER, 1991), o glucagon, a epinefrina, o GH e o cortisol são referidos como hormônios contra-reguladores (SOUZA et al.1996).

A insulina é um hormônio que suprime a produção hepática de glicose através da inibição da glicogenólise (IKEZAWA et al. 2001) e neoglicogênese (KOOPMANS ; MANDARINO; DeFRONZO, 1998). Além disso, a insulina estimula a captação, armazenamento e utilização da glicose pelos tecidos periféricos (músculo esquelético e tecido adiposo), promovendo desta forma uma redução na glicemia. A insulina também apresenta ação antilipolítica (LEWIS et al.1996; SINDELAR et al.1997).

Ao contrário da insulina, o glucagon é um hormônio glicogenolítico (MAGNUSSON et al. 1995; VARDANEGA PEICHER et al.2003a), antiglicogenogênico, neoglicogênico e antiglicolítico (LOPES et al. 1998). O glucagon estimula a produção hepática de glicose dentro de segundos (KIMMIG et al. 1983); inicialmente por estimular a glicogenólise (CEDDIA et al.1999) e posteriormente por ativar a neoglicogênese (CHHIBBER; SORIANO; TAYEK, 2000)

Os mecanismos dos efeitos hiperglicêmicos da epinefrina são mais complexos. Estes envolvem estimulação da produção da glicose e limitação da sua utilização (SACCÀ et al. 1983). Incluem ações diretas e indiretas que são mediadas através de receptores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos (VARDANEGA-PEICHER et al. 2000).

O cortisol e o GH aumentam a produção hepática de glicose e aceleram a lipólise (DE FEO et al. 1989; CRYER, 1996). Apesar de o cortisol e o GH serem liberados durante a recuperação da hipoglicemia induzida por insulina (HII) de curto-prazo (GARBER et al.1976), estes hormônios não participam do processo contrarregulador rápido devido ao lento início de suas ações hiperglicêmicas.

Em pacientes diabéticos tipo 1, recebendo terapia intensiva com insulina, a queda da glicemia freqüentemente não aciona as respostas contrarregulatórias em limiares glicêmicos normais, permitindo assim queda da glicemia para valores baixos que comprometem a oferta de glicose para o cérebro (MITRAKOU et al.1991). Ocorre que após poucos anos de evolução da doença, pacientes diabéticos tipo 1, passam a ter uma resposta secretora deficiente ao glucagon que pode se tornar absoluta (WHITE et al.1983). Nos primeiros estágios de deficiência do glucagon, secreção compensatória de epinefrina mantém adequadamente os mecanismos contrarreguladores de defesa. Entretanto, esta resposta

secretória da epinefrina diminui após freqüentes episódios de hipoglicemia (CRYER, 2002). Adicionalmente, sintomas de aviso do desenvolvimento ou piora da hipoglicemia, que alertam o paciente a tomar alguma providência também podem ser perdidas em alguns casos (TOWLER et al.1993). Este fenômeno, conhecido como hipoglicemia não consciente, é parte de uma síndrome de comprometimento da contrarregulação da glicemia em pacientes diabéticos.

Prejuízos na contrarregulação da glicemia (deficiência combinada de glucagon e epinefrina), limiares glicêmicos anormais para ativação autonômica e hipoglicemia não consciente (hipoglicemia associada a falha autonômica), diminuem os níveis de glicose sanguínea abaixo dos requeridos para o funcionamento normal do cérebro, permitindo assim, o desenvolvimento de severa neuroglicopenia (FANELLI et al.1998).

Defeitos nos mecanismos de contrarregulação da glicemia em pacientes tipo 2, não estão bem delineados como nos pacientes tipo 1. Porém, informações recentes indicam que o controle da glicemia em pacientes diabéticos tipo 2 podem produzir síndromes semelhantes às falhas na contrarregulação encontradas no diabetes tipo 1 (BISCHOF et al, 2000; SEGEL; PARAMONE; CRYER, 2002)

Há vários fatores causadores de hipoglicemia bem conhecidos: hiperinsulinemia (erros na dosagem de insulina, tumores produtores de insulina), refeições atrasadas/esquecidas ou redução da ingestão, atividade física não planejada, excesso de álcool. Além desses fatores, o risco de desenvolvimento de hipoglicemia é também influenciado por fatores predisponentes como idade avançada, estado nutricional, grau de resistência à insulina, presença de doença renal ou hepática e episódios prévios de hipoglicemia (DCCT Research Group, 1991).

Os sintomas da hipoglicemia resultam da redução da disponibilidade de glicose cerebral (neuroglicopenia) que desencadeia manifestações autonômicas e neurogênicas (CRYER, 1998). Sintomas autonômicos (taquicardia, palpitações, tremor, suor) são ativados antes dos sintomas neuroglicopênicos (tontura, fraqueza, sonolência). Os sintomas autonômicos indicam uma possível presença de hipoglicemia e permite ao paciente reconhecê-la e tomar medidas que impeçam a sua progressão (CLARKE et al.1995).

O tratamento da hipoglicemia normalmente é feito através da administração de glicose ou glucagon (SLOOP; MICHAEL; MOYERS, 2005). Em casos de hipoglicemia severa, no qual são requeridas medidas rápidas, o tratamento padrão é feito pela administração intravenosa de

glicose (EDELMAN; HENRY<sup>2</sup>, 2001 apud DAVIS et al.2004). O glucagon pode ser utilizado como adjunto efetivo em pacientes que não respondem a glicose intravenosa (EDELMAN; HENRY<sup>1</sup>, 2001 apud DAVIS et al. 2004).

Modelo Experimental de Hipoglicemia Induzida por Insulina (HII) e Trabalhos Desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa.

Como vimos no início desta introdução, a manutenção dos níveis glicêmicos próximos à normoglicemia, obtidos na insulino terapia intensiva, reduz a mortalidade e a incidência das complicações crônicas do diabetes (DAVIS; ALONSO, 2004). Porém, o risco aumentado de hipoglicemia, é o fator limitante que impede a implementação da terapia intensiva com insulina interferindo nos esforços de alcançar um rigoroso controle glicêmico (DAVIS; ALONSO, 2004). Dentro deste contexto e considerando a dificuldade de se realizar estudos clínicos em voluntários, torna-se relevante o emprego de modelos experimentais utilizando animais de laboratório nos quais é possível simular esta situação de risco vivenciada pelos pacientes submetidos à insulino terapia.

A maioria dos estudos no campo da contra-regulação tem sido realizada em modelos de HII de curto prazo produzidas pela injeção endovenosa de insulina ou modelos de HII prolongada produzidas por injeção ou infusão subcutânea ou infusão endovenosa de insulina.

Modelos de HII de curto prazo demonstram que a insulina inicialmente diminui a produção hepática de glicose e estimula a captação e utilização de glicose pelos tecidos periféricos reduzindo a glicemia. Em seguida, a utilização da glicose retorna aos valores basais e a produção de glicose resultante, principalmente, da glicogenólise hepática, se eleva a valores superiores aos basais, elevando deste modo a glicemia. Assim, a recuperação da hipoglicemia a curto prazo envolve um aumento controlado na produção de glicose (DE FEO et al.1986).

Nos modelos de HII prolongada, o padrão de resposta é similar, com aumento na utilização e redução na produção hepática de glicose, que logo se eleva. No entanto, enquanto a produção de glicose é mantida, sua utilização declina para valores inferiores aos basais (DE FEO et al. 1986; FRIZZELL et al.1988a). Portanto, na recuperação da HII prolongada, participam o aumento da produção e a limitação na utilização periférica de glicose. Além disso, a via de produção hepática de glicose se

---

<sup>2</sup> EDELMAN, S. V.; HENRY, R. R. (Ed.). *Diagnosis and mangement of type 2 diabetes*. 4 ed. Caddo: Professional Communications, 2001.

altera durante o desenvolvimento da hipoglicemia, sendo que nas primeiras três horas a glicogenólise contribui com 69 a 88% da produção hepática de glicose e a partir da terceira hora a neoglicogênese contribui com 48 a 88% da produção hepática de glicose (FRIZZELL et al.1988b). Dessa forma, na hipoglicemia prolongada, a neoglicogênese é a principal via responsável pela produção de glicose (CHHIBBER; SORIANO; TAYEK, 2000).

Durante a HII aguda, os principais fatores envolvidos na restauração da glicemia são os efeitos hepáticos resultantes da elevação da secreção de glucagon e da supressão da secreção de insulina. Enquanto que na HII prolongada, o cortisol e o GH podem afetar a produção hepática e a captação periférica de glicose. Além disso, as alterações na concentração de ácidos graxos livres (AGLs) e de precursores neoglicogênicos também são importantes para a correção da hipoglicemia (DE FEO et al.1986).

Assim, fica claro, que o processo de recuperação da glicemia na HII de curto e longo prazo são diferentes devido aos distintos graus de hiperinsulinemia produzidos por cada via de administração da insulina; à magnitude (SANTIAGO et al. 1980) e à duração da hipoglicemia (BOLLI et al.1984). Portanto, os princípios de contra-regulação da glicemia aplicados a um determinado modelo de hipoglicemia podem não ser válidos para outros.

Considerando que a recuperação da HII de curto ou longo prazo depende de uma elevação da produção hepática de glicose e de que o fígado desempenha papel central na contra-regulação da glicemia (CARVALHO et al. 2002) e, além disso, tendo como perspectiva o fornecimento de subsídios para a compreensão da participação da glicogenólise e neoglicogênese hepática no trabalho metabólico para correção da hipoglicemia, estabelecemos em nosso laboratório um modelo de HII (SOUZA et al.1994a; SOUZA et al.1994b). Neste modelo insulina regular, 1 UI/Kg, é injetada pela via intraperitoneal (i.p.).

Assim, utilizando este modelo experimental de HII, Souza et al. (1996) demonstraram que os contra-reguladores glucagon, epinefrina e cortisol injetados combinadamente, via i.p., 30 minutos após a administração i.p. de insulina, elevam sinergisticamente a glicemia; estendendo o conceito de sinergismo dos contra-reguladores observado em condições de normoglicemia (SHAMON; HENDLER; SHERWIN, 1981) para condições de hipoglicemia. Com relação à possível origem da elevação da glicemia, Souza et al.(1994b) observaram uma relação linear entre a recuperação da glicemia e estimulação da lipólise mediada por mecanismo  $\beta$ -adrenérgico. Complementando estes estudos, Souza (1995)

demonstrou que a neoglicogênese a partir do glicerol encontrava-se ativada tanto em perfusão de fígado *in situ* como em hepatócitos isolados, o que aponta a neoglicogênese como possível alvo dos contra-reguladores.

Todos os resultados citados anteriormente foram obtidos empregando ratos em privação alimentar de 6 horas e sacrificados 30 minutos após injeção i.p. dos contra-reguladores, ou seja, 60 minutos após administração i.p. de insulina. A partir destes resultados, desenvolvemos duas linhas complementares de investigação, visando uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos na contra-regulação da hipoglicemia.

Lopes et al.(1998) empregaram ratos *ad libitum* submetidos a perfusão de fígado *in situ* dentro do modelo de HII descrito anteriormente; porém com ênfase ao estudo da glicogenólise hepática. Neste estudo, avaliou-se o efeito da infusão portal de fenilefrina, isoproterenol e glucagon na glicogenólise, 60 minutos após a administração i.p. de insulina, quando verificaram que a HII reduziu a glicogenólise ativada por agonistas adrenérgicos, mas não pelo glucagon. Considerando que as catecolaminas não inibem a glicólise, provavelmente, isto represente um mecanismo alternativo visando garantir um melhor aproveitamento da glicose, principalmente considerando o fato de que não houve alteração da responsividade hepática ao glucagon que é um potente inibidor da glicólise. Assim, o glucagon controlaria melhor a produção hepática de glicose do que as catecolaminas durante a hipoglicemia. Dando continuidade aos trabalhos de Lopes et al. (1998), Vardanega-Peicher et al. (2000) observaram que as mudanças na responsividade hepática ao catabolismo do glicogênio ocorreram primeiro para o isoproterenol ( $\beta$ -agonista) e posteriormente para a fenilefrina ( $\alpha$ -agonista), e ainda que os receptores  $\beta$ -adrenérgicos mostraram um maior grau de modificação de resposta em relação aos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Como a atividade da glicogênio-sintase, glicogênio-fosforilase e concentração de glicogênio hepático não foram afetados pela HII (LOPES et al. 1998), acredita-se que a redução da responsividade ao isoproterenol tenha ocorrido em nível de pós-receptor. O que foi confirmado por Vardanega-Peicher et al.(2003b) em trabalho mais recente.

No que se refere à neoglicogênese hepática, são bem conhecidos os fatos de que a insulina reduz a mobilização de aminoácidos e inibe enzimas da neoglicogênese; de que hormônios anti-insulínicos estimulam, direta e/ou indiretamente, a neoglicogênese hepática; e de que a

concentração sanguínea de precursores neoglicogênicos se altera durante a HII. Considerando ainda que o fígado, em nosso modelo experimental, é submetido simultaneamente à influência de insulina exógena e de contra-reguladores endógenos, não se encontrava estabelecido se a neoglicogênese hepática apresentava-se estimulada ou inibida durante a HII. A partir destes fatos, Borba-Murad et al.(1999) demonstraram maior taxa de neoglicogênese em fígado proveniente de ratos HII em relação ao grupo controle normoglicêmico.

Em estudos mais recentes, Souza et al.(2001a,b) sugerem que a redução na disponibilidade de precursores de glicose insulina-induzida reduz o papel da neoglicogênese na recuperação da glicemia, uma vez que a administração i.p. de precursores de glicose (L-alanina, L-glutamina, glicerol, L-lactato) promove recuperação da glicemia. Além disso, verificaram que a administração i.p. de glicose em ratos HII, não favoreceu a recuperação da glicemia, ou seja, ratos hipoglicêmicos que receberam glicose i.p. apresentaram semelhante glicemia em relação aos que receberam salina. Portanto, levantamos a possibilidade de a glicose administrada estar inibindo a contrarregulação endógena desencadeada pela HII, afetando assim a neoglicogênese hepática.

Portanto, como o mais comum e bem reconhecido efeito adverso da terapia intensiva com insulina é o aumento do risco de hipoglicemia, visamos uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos na contra-regulação da hipoglicemia realizando estudos que têm contribuído para avaliar-se os mecanismos pelos quais este efeito colateral pode ser revertido.

## REFERÊNCIAS

BISCHOF, M. G. et al. Hormonal and metabolic counterregulation during and after high-dose insulin-induced hypoglycemia in diabetes mellitus type 2. *Horm. Metab. Res.*, 32: 417-23, 2000.

BOLLI, G. et al. Glucose counterregulation during prolonged hypoglycemia in normal humans. *Am. J. Physiol.*, 247: 206-14, 1984.

BORBA-MURAD, G. R et al. Hipoglycemia induced by insulin increases hepatic capacity to produce glucose from gluconeogenic amino acids. *Acta Pharmacol. Sin.*, 20: 1083-6, 1999.

BRETZEL, R. G. Intensive insulin regimens: evidence for benefit. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2: 8-13, 2004.



CARVALHO, R. A. et al. Hepatic gluconeogenesis and Krebs cycle fluxes in a CCl<sub>4</sub> model of acute liver failure. *NMR Biomed.*, 15: 45-51, 2002.

CEDDIA, R. B. et al. Leptin acutely inhibits glucagons-stimulated glycogenolysis in situ rat perfused liver. *Int. J. Obes.*, 23: 1207-12, 1999.

CHHIBBER, V. L.; SORIANO, C.; TAYEK, J. A. Effects of low-dose and high-dose glucagon on glucose production and gluconeogenesis in humans. *Metabolism*, 49: 39-46, 2000.

CLARKE, W. L. et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*, 18: 517-22, 1995.

CRYER, P. E. Role of growth hormone in glucose counterregulation. *Horm. Res.*, 46: 192-4, 1996.

CRYER, P. E. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: FOSTER, D. W.; WILSON, J. D. (Ed.). *Willians textbook of endocrinology*. 9 ed. Philadelphia: *Sauders*, 1998. p. 939-71.

CRYER, P. E. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia*, 45: 937-48, 2002.

DAVIS, S.; ALONSO, M. D. Hypoglycemia as a barrier to glyceimic control. *J. Diabetes Complicat.*, 8: 60-8, 2004.

DE FEO, P. et al. Comparison of glucose counterregulation during short-term and prolonged hypoglycemia in normal humans. *Diabetes*, 35: 563-9, 1986.

DE FEO, P. et al. Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans. *Am. J. Physiol*, 257: 35-42, 1989.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am. J. Med.*, 90: 450-9, 1991.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 329: 977-86, 1993.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 18: 1415-27, 1995.

FANELLI, C. G. e al. Shift of glycaemic thresholds for cognitive function in hypoglycaemia unawareness in humans. *Diabetologia*, 41: 720-3, 1998.

FRIZZELL, R.T. et al. Role of gluconeogenesis in sustaining glucose production during hypoglycemia caused by continuous insulin infusion in conscious dogs. *Diabetes*, 37: 749-59, 1988a.

FRIZZELL, R.T. et al. Stimulation of glucose production through hormone secretion and other mechanisms during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*, 37: 749-59, 1988b.

GARBER, A. J. et al. The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J. Clin. Invest.*, 58: 7-15, 1976.

IKEZAWA, Y. et al. Insulin inhibits glucagon-induced glycogenolysis in perivenous hepatocytes specifically. *J. Lab. Clin. Med.*, 138: 387-92, 2001.

KIMMIG, R. et al. Actions of glucagon on flux rates in perfused rat liver.1. Kinetics of the inhibitory effect on glycolysis and stimulatory effect on glycogenolisy. *Eur. J. Biochem.*, 136: 609-16, 1983.

KOOPMANS, S. J.; MANDARINO, L.; DeFRONZO, R. A. Time course of insulin action on tissue-specific intracellular glucose metabolism in normal rats. *Am. J. Physiol*, 274: 642-50, 1998.

LAGER, I. The insulin-antagonistic effect of the counterregulatory hormones. *J. Intern. Med.*, 229: 41-7, 1991.

LEWIS, G. F. et al. Hepatic glucose production is regulated both by direct hepatic and extra hepatic effects of insulin in humans. *Diabetes*, 45: 454-62, 1996.

LOPES, G. et al. The responsiveness of glycogen catabolism to adrenergic agonists during insulin-induced hypoglycemia (HII) in rat livers. *Gen. Pharmacol*, 30: 593-9, 1998.

MAGNUSSON, I. et al. Contribution of hepatic glycogenolysis to glucose production in humans in response to a physiological increase in plasma glucagon concentration. *Diabetes*, 44: 185-9, 1995.

MITRAKOU, A. et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am. J. Physiol.*, 260: E67-E74, 1991.

SACCÀ, L. et al. Role of gluconeogenesis in epinephrine-stimulated hepatic glucose production in humans. *Am. J. Physiol.*, 245: E294-E302, 1983.

SANTIAGO, J. V. et al. Epinephrine, norepinephrine, glucagon, and growth hormone release in association with physiological decrements in the plasma glucose concentration in normal and diabetic man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 877-83, 1980.

SEGEL, S. A.; PARAMONE, D. S.; CRYER, P. Hypoglycemia associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes*, 51: 724-33, 2002.

SHAMOON, H.; HENDLER, R.; SHERWIN, R. S. Synergistic interactions among antiinsulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56: 1235-41, 1981.

SINDELAR, D. K. et al. The role of fatty acids in mediating the effects of peripheral insulin on hepatic glucose production in the conscious dog. *Diabetes*, 46: 187-96, 1997.

SLOOP, K. W.; MICHAEL, M. D.; MOYERS, J. S. Glucagon as a target for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Targets.*, 9: 593-600, 2005.

SOUZA, H. M. et al. Effect of combined administration of counterregulatory hormones during insulin induced hypoglycemia in rats: lipolysis mediated by a  $\beta$ -adrenergic mechanism contributes to hyperglycemia. *Braz J. Med. Biol. Res.*, 27: 2883-7, 1994a.

SOUZA, H. M. et al. Uma nova abordagem experimental para investigação da interação sinérgica de hormônios contrarreguladores na recuperação da glicemia após hipoglicemia induzida por insulina em ratos. *Arq. Biol. Tecnol.*, 37: 737-44, 1994b.

SOUZA, H. M. Efeito da administração de hormônios contrarreguladores na recuperação da hipoglicemia induzida por insulina: estudos *in vivo*, em perfusão de fígado *in situ* e em hepatócitos isolados. 1995. 86f. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 1995.

SOUZA, H. M. et al. Synergistic effect of counterregulatory hormones during insulin-induced hypoglycemia in rats: participation of lipolysis and gluconeogenesis to hyperglycemia. *Acta Pharmacol. Sin.*, 17: 455-9, 1996.

SOUZA, H. M. et al. Rat liver responsiveness to gluconeogenic substrates during insulin-induced hypoglycemia. *Braz J. Med. Biol. Res.*, 34: 771-7, 2001a.

SOUZA, H. M. et al. Combined administration of glucose precursors is more efficient than that of glucose itself in recovery from hypoglycemia. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 110: 264-72, 2001b.

TOWLER, D. A. et al. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes*, 42: 1791-8, 1993.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352: 837-53, 1998.

VARDANEGA-PEICHER et al. Time sequence of changes in the responsiveness of glycogen breakdown on the adrenergic agonist in

perfused liver of rats with insulin-induced hypoglycemia. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 33: 805-13, 2000.

VARDANEGA-PEICHER, M. et al. Comparative effect of glucagon and isoproterenol on hepatic glycogenolysis and glycolysis in isolated perfused liver. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 46: 563-8, 2003a.

VARDANEGA-PEICHER, M. et al. Responsiveness of glycogen breakdown to cyclic AMP in perfused liver from rats with insulin-induced hypoglycemia. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 36: 45-51, 2003b.

VAZQUEZ-CARRERA, M.; SILVESTRE, J. S. Insulin analogues in the management of diabetes. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 26: 445-61, 2004.

WHITE, N. H. et al. Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N. Engl. J. Med.*, 308: 485-91, 1983.

