

Efeito Somogyi em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus

Somogyi Effect in Patients with Diabetes Mellitus

Beatriz Silveira Azevedo¹, João Vítor Fuck Roterdan¹ e Prof. Dr. Gustavo de Rezende Corrêa²

Resumo: A insulina é um hormônio fundamental na manutenção dos níveis hiperglicêmicos do organismo dos indivíduos. Quando se trata, principalmente desse hormônio, podemos ressaltar o efeito Somogyi, que consiste em uma hipoglicemia noturna, ou seja, uma redução dos níveis glicêmicos durante o período noturno, desencadeada por inúmeras causas, nas quais inúmeras estão diretamente relacionadas a esse hormônio. Dentre os fatores que induzem esse efeito podemos citar o consumo excessivo de carboidratos antes de dormir, os quais induzem uma elevada secreção de insulina, que controla de forma excessiva os níveis glicêmicos, reduzindo-os de forma exacerbada, resultando nesse efeito, a administração exógena durante os períodos da tarde e da noite de insulina, muitas vezes utilizada em pacientes diabéticos que detém uma deficiência na ação da insulina do próprio organismo, que pode resultar no controle exacerbado das concentrações de glicose, comparado as necessidades fisiológicas do indivíduo relacionadas a manutenção dessa glicemia, e o excesso de estresse e exercício físico, que podem promover a síntese e liberação dos hormônios adrenalina e cortisol na corrente sanguínea, sendo tais hormônios catabólicos no âmbito do metabolismo glicosídico, havendo um estímulo para a hiperglicemia. Contudo, devido a esse estado hipoglicêmico induzido, hormônios contra reguladores, dentre os quais podemos destacar o glucagon e a adrenalina, são secretados com o intuito de reduzir essa baixa de glicose noturna, elevando essa molécula no organismo, o que desencadeia em um estado hiperglicêmico matinal. No decorrer do artigo será abordado o Efeito Somogyi, suas causas, regulações, efeitos, diagnósticos, tratamento, dentre outros fatores relacionados a essa efemeridade.

Abstract: Insulin is a fundamental hormone in maintaining hyperglycemic levels in the body of individuals. When it comes to this hormone, we can highlight the Somogyi effect, which consists of nocturnal hypoglycemia, that is, a reduction in glycemic levels during the

1 Monitor(a) de Bioquímica Médica do curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

2 Professor de Bioquímica Médica da Escola de Medicina Souza Marques.

night, triggered by numerous causes, many of which are directly related to this hormone. Among the factors that induce this effect, we can mention excessive consumption of carbohydrates before bedtime, which induces high insulin secretion, which excessively controls glycemic levels, reducing them exacerbatedly, resulting in this effect; exogenous administration of insulin during the afternoon and evening periods, often used in diabetic patients who have a deficiency in the action of their own insulin, which can result in exacerbated control of glucose concentrations, compared to the individual's physiological needs related to maintaining this glycemia; and excessive stress and physical exercise, which can promote the synthesis and release of the hormones adrenaline and cortisol into the bloodstream, which are catabolic hormones within the scope of glucose metabolism, stimulating hyperglycemia. However, due to this induced hypoglycemic state, counter-regulatory hormones, among which we can highlight glucagon and adrenaline, are secreted with the aim of reducing this low nocturnal glucose, increasing this molecule in the body, which triggers a morning hyperglycemic state. Throughout the article, the Somogyi Effect, its causes, regulations, effects, diagnoses, treatment, among other factors related to this ephemerality, will be addressed.

Introdução

O fígado, importante componente do organismo humano, é considerado um órgão nobre devido a sua capacidade de providenciar fontes energéticas para outros tecidos do organismo, através da exportação de glicose e corpos cetônicos, e regular as concentrações glicêmicas no plasma. Quando em situações patológicas, como a diabetes, ou em situações de longos períodos de jejum, em que os níveis de glicose encontram-se comprometidos, o fígado é capaz de providenciar tal molécula para o corpo, detendo, desse modo, um papel essencial na promoção de níveis adequados de glicose no sangue [1].

Sua função, relacionada à ma-

nutenção dos níveis de glicose, baseia-se no seu armazenamento sob a forma de glicogênio, lidando com o excesso do monossacarídeo na circulação. Também cabe a esse órgão, a função de quebra dessa reserva, em resposta à hipoglicemia, liberando esse “carboidrato” na corrente sanguínea para que haja sua distribuição nos tecidos, sendo vital para a manutenção da integridade do organismo [1].

Tendo em vista a possibilidade de alteração nos níveis glicêmicos, a necessidade de acompanhamento da concentração da glicose é de suma importância em indivíduos, principalmente, que apresentam sinais e sintomas voltados a sua deficiência ou excesso [1].

Durante o ano de 1925, houve

o desenvolvimento do primeiro teste que avaliava a glicosúria dos indivíduos. Tal exame caseiro necessitava de 8 gotas de urina do paciente, que seriam misturadas com 6ml de uma solução, a solução Benedict, a qual, após a ebulição, modifica sua colocação. Caso a cor fosse verde, indicava glicosúria leve, se fosse amarela indicava glicosúria moderada e vermelha ou laranja indicavam glicosúria grave [2].

Com a introdução da análise dos níveis de glicose nos cidadãos, foi possível identificar alterações nos níveis glicêmicos sanguíneos totais, possibilitando a verificação de casos de hipoglicemia ou hiperglicemia, os quais poderiam ocorrer em qualquer período do dia. Devido a esses fatores, foi possível a detecção do efeito Somogyi.

O efeito Somogyi, também conhecido como hipoglicemia noturna, é uma condição que promove a redução dos níveis de glicose, a qual pode ser causada por dose excessiva de insulina, por ingestão inadequada de carboidratos antes de dormir e pelo excesso da realização de exercícios físicos e de estresse, que, devido a esses fatores, induz uma hiperglicemia matinal para compensar tais problemáticas [3].

Tal condição encontra-se altamente presente em indivíduos com diabetes mellitus, uma vez que este mecanismo é intrínseco à administração dos medicamentos derivados

de insulina. Dessa forma, ao utilizar uma dosagem maior do que a de alimentos ingeridos, o estímulo da atividade insulínica será mais extenso, levando ao quadro de hipoglicemia pela internalização da glicose nos tecidos e pela ativação de vias que reduzem sua concentração no organismo [2].

Contudo, devido a hipoglicemia durante a madrugada, os processos de glicogenólise hepática e o aumento da secreção dos hormônios contrarreguladores durante a noite, como o cortisol, o glucagon, o hormônio de crescimento e a epinefrina, são ativados. Com isso, o paciente apresenta elevados níveis de glicose sanguínea no período matinal. Desse modo, tal condição pode assemelhar-se com o fenômeno do alvorecer, o qual é caracterizado pelo aumento nos níveis glicêmicos em jejum. Com isso, os controles dos níveis de glicose são de suma importância nessa condição, em virtude da abordagem correta do tratamento [2].

Sendo assim, tal artigo irá decorrer sobre o efeito Somogyi, abordando as vias interferidas por ele, seus efeitos, suas decorrências na sociedade e seus possíveis tratamentos, com o intuito de permitir sua identificação e, com isso, seu tratamento íntegro e adequado e seu controle. Desse modo, será possível limitar quaisquer complicações promovidas por tal condição. Além dis-

so, tal estudo irá promover uma maior aquisição de conhecimento acadêmico acerca do metabolismo humano.

Métodos

O estudo consiste em uma revisão literária de uma base de levantamentos bibliográficos, tanto de artigos publicados entre os anos 2002 e 2024 em revistas como Scielo, PubMed, quanto de livros didáticos de Bioquímica Médica e Básica.

Desenvolvimento

O efeito Somogyi atua na manutenção dos níveis glicêmicos, uma vez que, nessa condição, pode haver, por exemplo, uma hiperinsulinemia administrada, que interfere em inúmeras vias do organismo.

Com isso, inicialmente, é importante ressaltar a glicose para manutenção da integridade morfológica e bioquímica e as vias interferidas pela ação do hormônio insulina, uma vez que esses fatores correspondem diretamente ao efeito.

Molécula da glicose

A glicose, monossacarídeo encontrado no organismo humano, em sua estrutura hemiacetálica, a partir de sua oxidação, supre em torno de 45% das necessidades energéticas dos seres humanos [4].

Tal molécula é obtida através da ingestão alimentar de carboidratos. Após essa ingestão, na boca, ocorre a ação de inúmeras enzimas,

como a alfa 1-4 amilase salivar, as mucinas, as imunoglobulinas e as lisozimas, que lubrificam, protegem o organismo contra microorganismos e reduzem o tamanho das macromoléculas alimentícias. Após essa ação, esse bolo alimentar segue para o estômago, onde a alfa 1-4 amilase salivar é inativada e esse composto formado é transformado em um quimo ácido. Com isso, esse quimo ácido segue para o intestino, onde essa acidez do quimo estimula a liberação de dois hormônios, a secretina, que promove a liberação de um suco pancreático rico em bicarbonato de sódio, que neutraliza aquele quimo ácido, e a colecistocinina, que induz a secreção de um suco pancreático rico em enzimas digestivas, da bile e de bicarbonato de sódio. Dentre as enzimas digestivas presentes nesse suco, a alfa 1-4 amilase pancreática é a única que catalisa os carboidratos presentes, formando maltose, maltotriose e oligossacarídeos. Tais produtos finais dessa enzima serão metabolizados por outras proteínas, como a maltase, a alfa 1-4 glicosidases e a isomaltase, presentes nas membranas plasmáticas das células do duodeno distal e do jejuno proximal, com seus centros ativos voltados para a luz [4] [5].

Além disso, os dissacarídeos provenientes da dieta, a sacarose, a lactose e a maltose, são somente hidrolisados a partir de enzimas co-

nhecidas como dissacaridases, enzimas essas presentes nas membranas dos enterócitos com seus sítios ativos voltados para o lúmen, também na porção distal do duodeno e proximal do jejuno. As principais dissacaridases são sacarase, lactase e maltase, hidrolisando os dissacarídeos e liberando glicídios menores, como a frutose, galactose e glicose [5].

Através desse mecanismo é possível obter a molécula de glicose, que é absorvida no trato intestinal a partir da SGLT1, proteína cotransportadora de sódio e glicose/galactose, presente na membrana luminal dos enterócitos, para o interior dessas células. Com isso, a glicose intracelular liga-se à proteína GLUT2, presente na membrana contraluminal, atingindo a circulação, local em que pode-se haver sua internalização por células circulantes, tecidos irrigados para seguir sua via de formação de Adenosina Trifosfato (ATP), “moeda” energética vital para o funcionamento de todas as células, assim como podem adentrar para fins de armazenamento, como no tecido adiposo ou no fígado [5].

Além disso, as concentrações plasmáticas de glicose são capazes de estimular a liberação de hormônios reguladores, tanto em quadro de hipoglicemia, com a consequente liberação de glucagon e epinefrina pelo pâncreas e adrenais, assim como na hiperglicemia, com estímulo

da secreção de insulina, também pelo pâncreas [5].

Fígado e suas funções

O fígado é o maior órgão do corpo humano e é responsável por inúmeras funções do organismo. Sabe-se que ele recebe aproximadamente 25% do débito cardíaco, o que possibilita a realização das funções vitais, as quais mantêm a homeostasia corporal, como por exemplo a síntese proteica, a degradação hormonal, o armazenamento de vitaminas e ferro, dentre outros [1].

Dentre as funções do fígado, encontra-se o metabolismo energético e de carboidratos. Nesse contexto, esse órgão providencia o transporte de glicose e corpos cetônicos, que são fundamentais fontes energéticas. Além desse fator, ele também é capaz de manter o nível plasmático de glicose dentro dos níveis adequados e de converter aminoácidos ou mesmo lactato (carboidratos simples) em glicose [1].

Quando os níveis de glicose encontram-se elevados, o fígado é responsável por captar, através da difusão facilitada, e por transportar, através do GLUT2 presente na membrana basolateral do hematócito, essas moléculas para dentro desse órgão. Após essa ação, a glicose é convertida em glicogênio, o qual atua como uma reserva de glicose. Já em condições com baixa glicemia, essa reserva sofre uma de-

gradação, a qual libera para o plasma, através do GLUT-2, moléculas de glicose [1].

Insulina

A insulina consiste em um hormônio anabólico com efeitos metabólicos notórios e importantes. Ela é essencial na manutenção da glicose e no crescimento e diferenciação celular. Tal molécula detém inúmeras funções, dentre elas a redução da produção hepática de glicose e o aumento da captação periférica dessa molécula são de suma importância na manutenção da hiperglicemia no organismo [6].

No decorrer do funcionamento íntegro do organismo, após a alimentação, com absorção de carboidratos, tais como frutose, galactose e glicose, por meio de proteínas GLUT, vias de armazenamento são ativadas fisiologicamente em prol de manter o equilíbrio glicêmico, havendo, por fim, nas células Beta das ilhotas pancreáticas, a entrada de moléculas de glicose via receptores GLUT2, e, no meio intracelular, irão essas realizar sua fosforilação, tanto ao nível de substrato quanto oxidativa, gerando ATP. A adenosina trifosfato, por sua vez, irá ativar canais de K^+ , permitindo a saída do mineral, gerando despolarização, que então abre canais de Ca^{++} voltagem dependentes e gerando um influxo de Cálcio intracelular, sendo esse um estímulo à excitação do

hormônio insulina, cujo mecanismo de ação envolve, principalmente, a glicose [4].

Via de síntese de glicogênio e suas regulações

Após refeições, é liberado o hormônio insulina, o qual induz as vias de síntese de glicogênio (glicogênese), polímero altamente ramificado responsável pelo armazenamento de glicose, e inibe as vias de degradação de tal molécula (glicogenólise), permitindo que, em um período de excesso de glicose, estas moléculas sejam prontamente disponibilizadas em caso de demanda, e impedindo o excesso de glicose no organismo, que, por sua vez, é capaz de gerar danos de diferentes maneiras, possuindo potencial de letalidade [4].

A insulina, ao se ligar a seus receptores nas células hepáticas e musculares, é responsável pela ativação da proteína fosfatase 1, a qual realiza a defosforilação de determinadas enzimas que atuam nas vias de síntese e degradação do polissacarídeo, ou seja, essa proteína remove as fosforilases dessas específicas moléculas, permitindo sua ativação ou sua inibição. Essas proteínas irão atuar sobre a glicogênio sintase, glicogênio fosforilase e fosforilase quinase. Sendo assim, ao agir, inativa a glicogênio fosforilase e a fosforilase quinase e ativa a glicogênio sintase [4].

É de suma importância ressaltar a enzima fosforilase quinase. Tal molécula é responsável pela regulação, por modulação covalente, da glicogênio fosforilase, a qual é responsável pelo metabolismo do glicogênio. A fosforilase quinase é composta por quatro subunidades diferentes, alfa, beta, gama e delta, e, quando totalmente ativa, ou seja, quando está ligada a um fosfato na sua subunidade beta e a um cálcio na sua subunidade delta, é responsável pela fosforilação da glicogênio fosforilase. Quando fosforilada, essa enzima torna-se ativa, permitindo, com isso, a continuidade da via de degradação da molécula de glicogênio. Caso essa enzima somente esteja ligada ao Ca^{++} ou ao fosfato estará parcialmente ativa [4].

Após a intervenção da insulina no processo de metabolismo do glicogênio, as moléculas responsáveis pela síntese deste polímero são ativadas e as responsáveis pela degradação dessa substância são inibidas, induzindo, assim, a via da glicogênese e impedindo a hiperglicemia [4].

Via de degradação do glicogênio e suas regulações

Contudo, o efeito oposto ao armazenamento da glicose também decorre no organismo. Durante o jejum, há uma baixa de glicose, a qual é a responsável por fornecer energia para o organismo e, portan-

to, necessita ser prontamente disponibilizada em caso de demanda. Nesse estado pós-absortivo, os hormônios glucagon e adrenalina são secretados, os quais são fundamentais na ativação das enzimas responsáveis pela quebra das moléculas de glicogênio e na inibição das enzimas que induzem a síntese de polímero, a partir das moléculas de glicose do corpo [4].

A ação desses hormônios consiste na ativação de uma cascata de fosforilação, ou seja, ao ligar-se aos seus receptores no fígado, induz a ativação da adenil ciclase, responsável por clivar a molécula de ATP em AMP cíclico, com isso, esse AMPc ativa a proteína kinase A, fundamental na fosforilação da glicogênio sintase e da fosforilase quinase, através do fosfato obtido de moléculas de ATP [4].

Com a fosforilação dessas moléculas, a glicogênio sintase é inativada, molécula responsável pela síntese de glicogênio, e a fosforilase quinase, se estiver ligada a um Ca^{++} na sua subunidade delta, é totalmente ativada, efetuando a fosforilação da glicogênio fosforilase, através do fosfato obtido de moléculas de ATP, ativando essa enzima que encarrega-se da quebra do glicogênio [4].

Desse modo, o glucagon e a adrenalina irão induzir o mecanismo de degradação do glicogênio, ou seja, glicogénólise, que abastece

essa carência de glicose, impedindo o comprometimento pela hipoglicemia [4].

Glicólise

Além do metabolismo do glicogênio, a insulina também exerce influência glicólise, realizando a manutenção da hiperglicemia e da hipoglicemia. Essa via metabólica detém dois subprocessos, a glicólise anaeróbica, a qual consiste na quebra da glicose para formar, a partir da enzima lactato desidrogenase, um produto de três carbonos, o lactato, e a glicólise aeróbica, que promove a produção de piruvato, a partir da glicose, no citoplasma, que, ao transpassar para a mitocôndria, forma acetil coenzima A pela ação catalítica da piruvato desidrogenase, para a completa oxidação na mitocôndria [4].

Quando a glicose encontra-se no citoplasma das células, ela poderá ser submetida à glicólise. Essa via é composta por inúmeras enzimas, ou seja, proteínas que aceleram as reações químicas das células [4]. Dentre essas inúmeras substâncias, estão presentes a hexoquinase, a fosfofrutocinase-1 (PFK 1) e a piruvato quinase, as quais são enzimas alostéricas, ou seja, enzimas reguladas por moduladores de acordo com as necessidades metabólicas das células [7].

A PFK 1 catalisa irreversivelmente a transferência do grupo fos-

fato do ATP para o carbono 1 da frutose-6-fosfato, intermediário da glicólise, com a formação de frutose-1,6-bisfosfato. Essa proteína, no fígado, pode ser ativada pela frutose 2,6 bisfosfato (F-2,6 BP), a qual tem seus níveis regulados pela fosfofrutocinase-2 (PFK 2) e pela frutose 2,6 bisfosfatase-2 (FBPase-2), enzimas moduladas pela fosforilação e defosforilação do aminoácido catalítico do seu centro ativo, a serina. Quando essas proteínas detém sua serina fosforilada pela PKA, a PFK-2 é inativada e a FBPase 2 é ativada. Contudo, quando essas enzimas sofrem ação das proteínas fosfatases, que defosforilam sua serina, a PFK2 é ativada e a FBPase 2 é inativada [4].

A enzima PFK 2 catalisa a reação de formação de frutose 2,6 bisfosfato a partir da frutose 6 fosfato. Desse modo, quando ativa, essa proteína induz a via da glicólise. Já a FBPase 2 é responsável por catalisar a reação da frutose 2,6 bisfosfato formando frutose 6 fosfato. Com isso, estimula a “reversão” da via da glicólise, promovendo a formação de glicose 6 fosfato, que sofrerá a ação da glicose 6 fosfatase, transformando-se em glicose, que irá para a circulação [4].

Regulações da via da glicólise

Sendo assim, quando há liberação do glucagon e da adrenalina, em estado de hipoglicemia, há a ati-

vação da FBPase 2 e a inibição da PFK 2, devido a ativação da cascata de fosforilação. Desse modo, a cadeia da glicólise é reduzida, promovendo o aumento das moléculas de glicose no corpo, sendo notória a relevância do fígado para tal processo, tendo em vista a presença exclusiva, neste órgão, da enzima glicose 6 fosfatase, capaz de utilizar glicose 6 fosfato como substrato para formar moléculas livres de glicose para a corrente sanguínea, restabelecendo o equilíbrio glicêmico. [4].

Já em estado hiperglicêmico, o organismo induz a liberação de insulina. Tal hormônio anabólico, irá ativar a PFK 2 e inibir a FBPase 2, devido seu mecanismo de defosforilação. Dessa forma, a glicólise é estimulada, promovendo o consumo de glicose, limitando o estado hiperglicêmico no organismo e produzindo moléculas de piruvato, que poderão servir de substrato para o desenvolvimento de ATP [4].

Com isso, quando o organismo encontra-se em estado hiperglicêmico, o hormônio insulina é liberado, induzindo a continuidade dessa cadeia de consumo da glicose, a glicólise. Contudo, em estado hipoglicêmico, principalmente, os hormônios glucagon e insulina são liberados, promovendo a diminuição dessa via [4].

Lipólise e suas regulações

Vale também ressaltar a importância da atuação da via insulínica na inibição fisiológica da lipólise. Sabe-se que as lipases triglicéridicas hormônio sensíveis (LTHS) são responsáveis pela hidrólise dos Triacilgliceróis (TAGs) presentes nas células adiposas. Tais moléculas são reguladas pelo hormônio insulina, o qual induz uma via de defosforilação, responsável por reduzir a atuação dessa enzima. Sendo assim, quando defosforiladas, as LTHS têm sua ação limitada [5].

Vale ressaltar que a conformação protetora da proteína perilipina, proteína essa que envolve as gotículas de TAGs dos adipócitos, que impede com que essas lipases realizem suas atividades catalíticas, encontra-se presente na defosforilação, ou seja, a confirmação sem fosfato desse envoltório restringe a ação das enzimas sobre as gotículas de TAG nas células adiposas [5].

Com isso, com a ação insulínica, as enzimas de degradação e a membrana proteica de perilipinas encontram-se em conformações que impossibilitam a liberação de ácidos graxos e glicerol, produtos da hidrólise de TAGs, para o organismo, sendo os ácidos graxos ligados à albumina, para que atinjam a circulação e possam exercer seu papel energético em suas células alvo, enquanto o glicerol é utilizado para outras vias, tais como a glico-

gênese e, a depender do estado metabólico, a lipogênese [5].

Lipogênese e suas regulações

Há também sua relevância quando levada em conta a biossíntese de ácidos graxos para composição de armazenamento lipídico, através da defosforilação da enzima Acetil Coa Carboxilase, enzima essa que converte a acetil CoA, agente iniciador da biossíntese, em malonil CoA, agente continuador, fortalecendo essa afirmação [5].

Beta oxidação e cetoacidose

Os ácidos graxos, advindos das reservas lipídicas do corpo, possuem vital importância na produção de energia, principalmente para tecidos como fígado, pela não utilização notável de glicose para armazenamento, e coração, pela demanda excessiva de energia, que pode ser suprida pelo processo de Beta oxidação. Desta forma, ao decorrer do processo de oxidação de ácidos graxos, são formadas muitas moléculas de Acetil Coenzima A, que por sua vez, serão metabolizadas no Ciclo de Krebs, gerando ATP para suprir as necessidades da célula [5].

No fígado, quando há moléculas de Acetil Coenzima A em excesso, há o desvio do processo de formação de energia para produção de Acetoacetato, que pode converter-se tanto em acetona quanto em Betahidroxibutirato, sendo os três chamados de corpos cetônicos [5].

Em um organismo metabolicamente saudável, com a produção adequada de insulina, a Beta oxidação é regulada para que não haja concentrações exacerbadas de Acetil CoA no fígado. Destarte, a regulação começa nas perilipinas, proteínas que envolvem as gotículas lipídicas do tecido adiposo, formando uma proteção que impede a hidrólise prematura desse conteúdo. A atividade da insulina é manter essas proteínas com sua conformação impeditiva. Além dessas, outra ação da atividade insulínica está em manter uma atividade mínima das Lipases Triglicéridicas Hormônio Sensíveis (LTHS), para que essas, defosforiladas, não hidrolisem os TAGs sem a necessidade metabólica [5].

Todavia, em uma situação de Diabetes Mellitus do tipo 1, assim como do tipo 2 de maneira prolongada, há uma concentração insuficiente de insulina no organismo. Contudo, em situações de jejum, em que há o predomínio de hormônios hiperglicemiantes, tais como glucagon e adrenalina, há o predomínio da lipólise, glicogenólise e glicogênese, compensando essa escassez energética que gerou o estímulo. Porém, se prolongado o jejum, a lipólise que antes era benéfica, começa a gerar uma concentração exacerbada de moléculas de AcetilCoA, que, por sua vez, terão o desvio do rumo glicolítico para formação dos corpos cetônicos [5].

Com a exceção da acetona, que, por sua volatilidade, é retirada do corpo através da respiração e suor, gerando o “hálito cetônico”, o acetoacetato e Beta Hidroxibutirato, que, após sua produção no fígado, vão para a corrente sanguínea para alcançar tecidos extra-hepáticos, e, tendo em vista suas elevadas concentrações, a cetonemia vira uma acidose metabólica, típica de pacientes portadores de Diabetes Mellitus, denominada de cetoadidose diabética, que, se não tratada, pode resultar no óbito do paciente [5].

Efeito Somogyi e a hiperglicemia de rebote

Tendo em vista as vias reguladas pelo hormônio insulina, o efeito Somogyi consiste na hipoglicemia durante os períodos “noturnos” resultados, principalmente, da ação insulínica exógena, ou seja, a baixa de glicose induzida pela insulino-terapia administrada de tarde ou de noite, a qual consiste na implementação de insulina sintética para controlar a glicemia em excesso. Com a administração insulina, há a indução de processos de armazenamento de moléculas de glicose, ou seja, a glicogênese e o consumo dessas moléculas por tecidos periféricos, além da lipogênese, da via das pentoses e da redução da via da glicólise, resultando, desse modo, na redução dos níveis desse substrato energético.

De maneira antagônica, como resposta à atividade insulínica, há a liberação de glucagon e de adrenalina, hormônios advindo das células alfa das ilhotas pancreáticas e da medula das glândulas adrenais. Tendo em vista a necessidade biológica que estimula sua secreção, essas proteínas induzem processos catabólicos, como a glicogenólise, a lipólise e o impedimento da internalização de glicose por tecidos periféricos, assim como a indução da via glicosídica e a inibição da ação da insulina, atividades que interferem no estado hipoglicêmico previamente promovido [3].

Vale ressaltar que outros fatores podem contribuir para a indução desse efeito, como a ingestão inadequada de carboidratos antes de dormir. O seu elevado consumo induz a liberação excessiva de insulina, que irá promover uma alta redução desses níveis glicêmicos exacerbados, induzindo um estado hipoglicêmico no indivíduo. Como resultado, os níveis dessa molécula energética estarão abaixo da normalidade. Além desse fator, o estresse e a atividade física em excesso também induzem tal efemeridade, uma vez que influenciam diretamente nos níveis hormonais e no metabolismo da glicose, que provocam o consumo e a redução dos seus níveis circulantes [8].

Quando trata-se do excesso de exercícios físico e de estresse, é váli-

do mencionar sobre a relevância dessas condições para a alteração do quadro glicêmico de um indivíduo. Com a atividade física exacerbada, há uma intensa liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso autônomo simpático, sendo um dos inúmeros efeitos desses hormônios a hiperglicemia. Isso ocorre pois nos hepatócitos há presença de receptores Beta 2, que, por uma via de sinalização do tipo Gs, há fosforilação dessas células, estimulando os processos de glicogenólise e glicogênese. Já a condição de estresse é um estímulo à liberação de cortisol, hormônio esteroide que possui, como papel no controle glicêmico, propriedades que favorecem a glicogênese, como a síntese de proteínas envolvidas no processo, tais como a Fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), assim como envolvimento direto no catabolismo proteico, gerando substratos a partir de aminoácidos glicogênicos, como o aspartato. Outra atuação estaria envolvida com o aumento da resistência à insulina pelos receptores GLUT nos tecidos periféricos, desfavorecendo a internalização da glicose. Desta forma, ambas as condições metabólicas apresentadas possuem capacidade de elevar as concentrações plasmáticas de glicose [5].

Em virtude desse estado hipoglicêmico induzido, o organismo tenta compensar essa limitação,

promovendo o aumento da glicose, ou seja, ele tenta neutralizar tal condição induzindo a liberação de uma série de hormônios, como adrenalina, glucagon, cortisol e hormônio de crescimento, os quais podem realizar a redução da via da glicólise, a glicogenólise, a lipólise e elevar a resistência periférica à insulina. Dentre esses fatores, o aumento da produção hepática de glicose e a redução da utilização de glicose pelos tecidos periféricos elevam as concentrações dessa molécula energética, gerando uma atividade antagônica à condição metabólica estabelecida pela hiperatividade insulínica [9]. Desse modo, no período da manhã, os níveis glicêmicos encontram-se mais elevados, promovendo uma hiperglicemia matinal, semelhante ao fenômeno do alvorecer [3].

Tendo em vista as consequências promovidas por esse efeito, é de suma importância a realização de uma curva glicêmica, ferramenta diagnóstica, para identificar o efeito Somogyi e distingui-lo de outros efeitos, como o fenômeno do alvorecer [10].

Diabetes Mellitus e o efeito Somogyi

A diabetes mellitus é uma doença crônica, resultante do suprimento deficiente de insulina ou de uma resposta insuficiente à ação desse hormônio. Tal efemeridade detém dois tipos, a diabetes mellitus

do tipo 1 e a diabetes mellitus do tipo 2. A diabetes do tipo 1 é causada pela destruição autoimune das células beta das ilhotas pancreáticas, responsáveis pela síntese e secreção do hormônio da insulina, já a do tipo 2 é resultado da resistência insulínica, causada pela hiperglicemia circulante no paciente [11]. Com a ausência dessa ação há uma redução da síntese proteica, da via das pentoses, da captação periférica de glicose, da lipogênese e da glicogênese e há um aumento da degradação proteica, da lipólise e da glicogenólise. Devido a redução da captação periférica de glicose e da glicogênese hepática acelerada, ocorre um estado hiperglicêmico no indivíduo.

Em virtude a esses fatores, a administração de insulino-terapia, ou seja, a administração de insulina sintética, a qual mimetiza a secreção fisiológica de insulina, é essencial para impedir complicações crônicas resultantes da hiperglicemia, como por exemplo retinopatia, nefropatia, coronariopatia, dentre outros [12].

Entretanto, a administração dessa terapia hormonal, durante os períodos da tarde ou da noite, pode resultar em uma hipoglicemia noturna, ou seja, a ação dessa “insulina” pode promover a redução excessiva dos níveis glicêmicos, que, desse modo, será compensado, por mecanismos do organismo, com o

aumento descompensado da glicose no período da manhã [3].

No caso da Diabetes Mellitus do tipo 2, é de suma importância o entendimento das divergências entre as condições glicêmicas das fases metabólicas da doença. Isso pois, essa síndrome é marcada por uma hiperglicemia acentuada, assim como progressiva. Tendo em vista que, sem aderência de tratamentos, a ingestão de carboidratos, assim como a demanda pela produção de insulina, aumentam de maneira conjunta. Essa hiperinsulinemia gera, nos receptores GLUT, uma resistência ao hormônio. Dessa forma, a prevalência, gradualmente, é de uma atividade hiperglicemiante por meio de hormônios como adrenalina e glucagon. Além disso, é válido ressaltar que o aumento acentuado da glicemia também possui relação com o fato de que a insulina consegue vencer a resistência no tecido adiposo, impedindo a lipólise. Ao mesmo tempo em que essa relação impede a formação de corpos cetônicos, também impede a chegada adequada de ácidos graxos em tecidos necessitados desse substrato energético. Isso, por sua vez, gera uma demanda maior por glicose, estimulando glicogenólise e catabolismo de aminoácidos para formar substratos da glicogênese [5].

Vale ressaltar que a relação da administração de fármacos para insulino-terapia com a Diabetes Melli-

tus tipo 2 está intimamente ligada ao desenvolvimento da síndrome. No início da doença, não há necessidade da utilização de insulina sintética. Isso pois o organismo do indivíduo ainda consegue produzir fisiologicamente a insulina, em excesso para lidar com as concentrações abundantes de glicose no sangue, realizando suas funções. Tendo em vista que, com o excesso da atividade insulínica, seus receptores atuantes criam resistência ao hormônio, as células beta das ilhotas pancreáticas produzem ainda mais insulina para vencer essa resistência. Logo, a partir de um momento, essas células não conseguirão mais acompanhar a demanda de produção, cessando suas atividades. Isso fará com que o portador de Diabetes Mellitus tipo 2 associe-se com o mecanismo da Diabetes Mellitus tipo 1, em que não haverá a produção adequada do hormônio, havendo, portanto, a necessidade de insulino-terapia para lidar com a glicemia [13].

Diagnóstico

Com a presença do efeito Somogyi inúmeros sinais e sintomas são desencadeados, o que resulta na necessidade do diagnóstico para promover o íntegro tratamento de tal efemeridade.

Dentre os tratamentos abordados, encontra-se necessário o monitoramento contínuo de glicose, o

qual consiste na utilização de um dispositivo apropriado que monitore os níveis de açúcar na circulação sanguínea durante o período noturno. Além disso o auto-monitoramento, que consiste na verificação frequente dos níveis glicêmicos no período da madrugada, e a consulta médica com um profissional da saúde especializado, é de suma importância na interpretação de dados, na identificação da hipoglicemia noturna e na elaboração de um plano de tratamento apropriado [3].

Tratamento

O gerenciamento e manutenção do efeito Somogyi, com o objetivo de limitar essa problemática no paciente, são essenciais. Inúmeros métodos podem ser implementados para reduzir tal condição, como o ajuste da dosagem de insulina, limitando sua ação exacerbada que induz um estado hipoglicêmico no paciente durante a noite [14][15]. Além desse fator, o consumo de lanches balanceados em carboidratos e proteínas antes de dormir, os quais evitam a baixa de glicose no organismo [16], o gerenciamento do estresse [17], e o monitoramento regular dos níveis glicêmicos no sangue são ajustes no estilo de vida que podem promover o controle do efeito Somogyi nos indivíduos [18].

Discussão

A diabetes mellitus é uma doença crônica que pode ser evitada e

controlada a partir de um conjunto de ações [19]. Nesse estado, há aumento das concentrações de glicose circulantes, anormalidades no metabolismo de proteínas, de carboidratos e de lipídeos e alterações macro e microvasculares [11]. Devido a essa comorbidade, a insulino-terapia para controle da hiperglicemia circulante, é realizada com o intuito de evitar complicações da diabetes [12]. Contudo, essa ingestão pode acarretar no efeito Somogyi ou hipoglicemia noturna.

O efeito somogyi consiste na redução dos níveis de glicose durante a madrugada, o qual induz a glicogênólise hepática e aumenta a secreção de hormônios contra reguladores a noite, que podem acarretar no aumento dos níveis de glicose durante o período da manhã [3]. Logo, em pacientes com hipoglicemia, os níveis glicêmicos em jejum encontram-se abaixo de 70mg/dL, já em pacientes sem enfermidades estes níveis encontram-se entre 70mg/dL e 100mg/dL [11].

Nesse estado hipoglicêmico inúmeros sintomas podem ser desencadeados. Na situação previamente apresentada, o indivíduo apresentava diaforese, situação característica de um quadro de hipoglicemia. Isso ocorre pelo mecanismo de feedback ao quadro glicêmico, tendo a liberação de Acetilcolina, estimulação de receptores muscarínicos mediados por sinapses co-

linérgicas [20].

Além disso, outro sintoma seria o tremor, que possui estimulação direta de catecolaminas, também mecanismos de contrarregulação ao quadro hipoglicêmico. Dessa forma, por sinapses adrenérgicas, além de tremor, há sintomas como taquicardia e vasoconstrição, gerando palidez cutânea [20].

Conclusão

Portanto, tendo em vista o caso abordado, percebe-se que o efeito Somogyi é um mecanismo oriundo da má dosagem administrada da insulina sintética em pacientes portadores de Diabetes Mellitus, tipos 1 e 2 (este quando prolongado), caracterizando um estado incômodo para o indivíduo.

Além disso, vale ressaltar que o presente estudo possui como objetivo a aquisição do conhecimento necessário para reconhecimento e ajuste da dosagem medicamentosa para que, pelo ponto de vista profissional, haja o alívio do paciente portador de Diabetes Mellitus acerca de seus níveis glicêmicos, síndrome essa em que é de vital importância o acompanhamento do caso, assim como o aperfeiçoamento teórico em bioquímica médica.

Ademais, é de suma importância o estudo do Efeito Somogyi para complementar o desenvolvimento acadêmico e profissional acerca do metabolismo humano, tendo em vis-

ta o aprofundamento de suas complexidades e a necessidade de as conhecer e compreender.

Referências Bibliográficas

- [1] Nunes P, Moreira A. Fisiologia hepática. 2006/2007. Disponível em: <http://www.doencasdofigado.com.br/fisiologia/%20hepatica.pdf>
- [2] Tavares A, et al. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Brasília, DF; 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_doenca_cronica_cab35.pdf
- [3] Grossi S, et al. Caracterização dos perfis glicêmicos domiciliares como estratégia para os ajustes insulinoterápicos em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reecusp/a/Y9SHgcDT8RVNbh8mjLMpCC/abstract/?lang=pt>
- [4] Motta V. Bioquímica. 2ª ed. Rio de Janeiro: MedBook; 2011.
- [5] Marzocco A, Torres B. Bioquímica Básica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Gen/Guanabara-Koogan; 2015.
- [6] Carvalheira J, Zecchin H, Saad M. Vias de sinalização da insulina. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/RpxWg3ZnBgR39nXW8zdQxHb/?format=html#>
- [7] Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Bioquímica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
- [8] Magalhães A, et al. Bioquímica básica e bucal. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
- [9] Rickels MR, Evans-Molina C, Bahnson HT, et al. T1D Exchange β -Cell Function Study Group. High residual C-peptide likely contributes to glycemic control in type 1 diabetes. J Clin Invest. 2020 Apr 1;130(4):1850-1862. doi: 10.1172/JCI134057. PMID: 31895699; PMCID: PMC7108933.
- [10] Assis B. Diabetes mellitus em cão: relato de caso. 2022. Disponível em: <https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/123456789/1976/1/Beatriz%20Stephane%20Paix%20a3o%20de%20Assis.pdf>
- [11] Inzucchi S, et al. Diabetes melito: manual de cuidados essenciais; tradução Inthy C. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- [12] Rodacki M, et al. Classificação do diabetes. 2021. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>
- [13] Robertson RP. Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes. Curr Opin Pharmacol. 2006;6(6):615-619.
- [14] McCall AL. Hypoglycemia: the unrecognized risk of insulin therapy. Diabetes Care. 2007;30(Suppl 1):S117-21.
- [15] Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12): 5150-9.
- [16] Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014;383(9911): 1068-83.
- [17] DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin action and insulin resistance: a 3-tiered model. Diabetes. 1991;40(2): 198-207.
- [18] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S1-S232.
- [19] Muzy J, et al. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. 2021. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2021.v37n5/e0076120/>
- [20] Hepburn DA, et al. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM: Factor-analysis approach. 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1797507/>