

MILTON LOPES DE SOUZA<sup>89</sup>

Este exemplar corresponde à versão final da tese de Doutorado, apresentada a Faculdade de Ciências Médicas, para obtenção do título de Doutor em Medicina Interna pelo médico, Milton Lopes de Souza.

Campinas, 15 de dezembro de 1992.

*Elza Olga Ana Muscelli Berardi*  
Prof. Dr.<sup>a</sup> Elza Olga Ana Muscelli Berardi  
- Orientador

ESTUDO METABÓLICO E RESPOSTA HEMODINÂMICA  
À SOBRECARGA ORAL DE GLICOSE  
EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL,

Tese apresentada à FCM-UNICAMP,  
para obtenção do Título de  
Doutor em Medicina.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elza Olga A.<sup>na</sup> Muscelli [Berardi]

Campinas

1993

## AGRADECIMENTOS

- Aos pacientes hipertensos e aos indivíduos normais que participaram voluntariamente deste estudo, tornando possível sua realização.

- À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Elza Olga Ana Muscelli Berardi, cujo convívio gratificante me trouxe um enriquecimento como pesquisador, mas principalmente a consolidação de nossa amizade.

- Ao Dr. Paulo Cesar Berardi, pela paciência e amizade, na acessoria durante a informatização deste trabalho.

- Aos docentes e amigos da Disciplina de Medicina Interna - UNICAMP, cujo apoio e confiança foram fundamentais para que eu pudesse obter espaço e tempo necessários para a realização desta tese.

- Ao Dr. Cid de Abreu Leme Jr. e Dr. José Renato Cavichio, pela gentileza na realização dos ecocardiogramas, à Enf<sup>a</sup> Judith e secretário Ronaldo pela colaboração na recepção dos voluntários.

- À Disciplina de Cardiologia, pela possibilidade da utilização do serviço de Ecocardiografia.

- Ao Prof.Dr.José Ferreira de Carvalho e ao Pós-graduando Damião pelas análises estatísticas.

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	19
2.1. Dos Voluntários	19
2.1.1. Grupos Experimentais	20
2.2. Da Metodologia	23
2.2.1. Procedimentos gerais	23
2.2.2. Estudo Ecocardiográfico e medida de Pressão Arterial	24
2.2.3. Seqüência do Protocolo Experimental	25
2.3. Métodos Analíticos	27
2.3.1. Glicemia	27
2.3.2. Insulina	27
2.3.3. Parâmetros Hemodinâmicos calculados	27
2.3.4. Análise Estatística	29
2.4. Símbolos e Abreviaturas	29
3. RESULTADOS	31
3.1. Teste de Tolerância à Insulina (TTI)	31
3.2. Teste de Tolerância Oral à Glicose	33
3.2.1. Glicemia	33
3.2.2. Insulinemia	35
3.2.3. - Área total sob a curva insulinêmica	38
3.3. Resultados Ecocardiográficos	40
3.4. Respostas Hemodinâmicas à Sobrecarga Oral de Glicose (SOG)	42
3.4.1. Pressão Arterial Sistólica (PAS)	42
3.4.2. Pressão Arterial Diastólica (PAD)	44

3.4.3. Pressão Arterial Média (PAM)	46
3.4.4. Resistência Vascular Periférica	48
3.4.5. Débito Cardíaco (DC)	51
3.4.6. Fração de Ejeção (FE)	53
3.4.7. Frequência Cardíaca (FC)	55
3.4.8. Duplo Produto (DP)	56
4. DISCUSSÃO	59
4.1. Resultados metabólicos	59
4.2. Resultados ecocardiográficos	63
4.2.1. Hipertrofia miocárdica	63
4.3. Resposta Hemodinâmica	65
4.3.1. Pressão Arterial	65
4.3.2. Resistência Vascular Periférica (RVP)	68
4.3.3. - Débito Cardíaco e Fração de Ejeção	69
4.4. RESUMO	73
4.5. ABSTRACT	76
5. APÊNDICE	78
6. BIBLIOGRAFIA	90

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença de prevalência mundial da ordem de 20%, o que a torna uma das mais frequentes. De incidência crescente com a idade, está bastante relacionada com os hábitos de vida das sociedades industrializadas caracterizadas pelas tensões da competitividade, sedentarismo, hábitos alimentares inadequados como excesso de sal, gorduras animais e álcool, além do desrespeito geral com o corpo e o espírito.

Do ponto de vista fisiopatológico, a maioria dos estudiosos da hipertensão como um problema clínico e fundamental chegou ao conceito de que a hipertensão essencial e, mesmo as formas genéticas de hipertensão experimental, constituem problemas de desregulação da multiplicidade de fatores que interagem na manutenção da pressão arterial normal (Fröhlich, 1983).

A hipertensão arterial parece ser um grupo heterogêneo de desordens com diferentes causas. Fatores genéticos e ambientais concorrem para a determinação de fenótipos cuja manifestação final seria a elevação tensional (Williams e col. 1988)

As elevadas morbidade e mortalidade a ela associadas, (De Kannel, 1976), têm estimulado pesquisas contínuas para a compreensão de sua fisiopatogenia, na qual têm implicado fatores como alterações nos sistemas de transportes iônicos, resistência à ação da insulina e fatores de crescimento.

### **1.1. Resistência à Insulina - Conceito**

Resistência à insulina é definida como um estado no qual "uma determinada concentração hormonal produz um efeito biológico menor que o normal". Esta resistência pode se manifestar para uma (seletiva) ou para várias de suas ações e pode ser evidenciada através de uma curva dose-efeito (Kahn, 1978; Olefsky, 1988). A sensibilidade à insulina parece ser uma variável contínua, com diversos graus de intensidade. Nesta sensibilidade influem vários fatores tais como atividade simpática (catecolaminas), cortisol, exercícios físicos, íons, hormônio do crescimento, anticorpos, entre outros (Flier, 1983).

Para uma maior compreensão da resistência à insulina e sua relação com a fisiopatologia da hipertensão arterial, passaremos a rever suas ações fisiológicas.

### **1.2. Ações Fisiológicas da Insulina**

Após ligação a seu receptor, a insulina exerce uma série de efeitos celulares tais como transporte de glicose e aminoácidos, modificação de enzimas celulares, alteração da síntese protéica, modificação do conteúdo intracelular de íons como  $K^+$ ,  $Mg^{++}$  e  $Ca^{++}$ . Esta pluralidade de ações, não totalmente conhecida, explica sua influência sobre os sistemas cardiovascular, nervoso simpático, bem como sobre o rim, que descreveremos a seguir.

#### *1.2.1. Efeito da insulina sobre o coração*

Vários autores têm demonstrado um efeito inotrópico positivo da insulina, tanto em ensaios clínicos como experimentais.

Assim, este peptídeo foi capaz de melhorar a performance cardíaca no tratamento do infarto do miocárdio (Sodi-Palhares, 1963) e aumentar a frequência cardíaca e a pressão arterial após infusão endovenosa, enquanto a glicemia permanecia constante e em níveis normais (Pereda, 1962). Em pacientes diabéticos tipo I, Carlstrom e Karlefors (1970) demonstraram incremento no débito cardíaco após terapia insulínica adequada, enquanto Sharma (1970) e Taylor (1969) associaram a falência cardíaca, no infarto do miocárdio, à supressão da secreção de insulina.

Estudos clínicos, utilizando ecocardiografia, também foram capazes de demonstrar este efeito inotrópico positivo da insulina, tanto em indivíduos normais submetidos à ingestão oral de glicose (Souza, 1991), como em diabéticos insulino-dependentes submetidos a moderada hiperinsulinemia pela técnica do clamp euglicêmico (Thuesen, 1988).

Vários ensaios experimentais utilizando músculo papilar e ou coração intacto de cães (Luchesi, 1972), gatos, porcos (Lee e Downing, 1976) e coelhos (Jacobsen e Christensen, 1979) foram realizados com a adição de insulina aos banhos de perfusão. Todos sugeriram que este peptídeo é capaz de uma ação inotrópica intrínseca sobre o coração, pois esta se mantém mesmo na ausência de glicose e outros carboidratos, não sendo inibida por  $\alpha$  e  $\beta$ - bloqueadores adrenérgicos.

Recentemente, o desenvolvimento da técnica de "clamp" euglicêmico e hiperinsulinêmico, tornou possível o estudo de uma ação insulinêmica própria, excluindo-se o efeito contra-regulatório

simpático adrenal à hipoglicemia, e também a ação glicêmica. Assim, Liang (1982), observou em cães conscientes, pela técnica acima, um aumento da frequência cardíaca, da contratilidade e da  $dP/dt$  (derivada da Pressão do Ventrículo Esquerdo/tempo).

Entretanto, Ferrannini e cols em 1993, num estudo metabólico e hemodinâmico através de cateterismo cardíaco, termodiluição e clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, em indivíduos normais, não detectou mudanças significativas na FC (frequência cardíaca) e na  $PD_2$  (pressão diastólica final do VE), apesar do aumento na utilização de glicose, lactato, piruvato e da inibição da lipólise.

### *1.2.2. Efeito da Insulina sobre a Circulação Periférica e Esplâncnica*

Um efeito vasodilatador direto da insulina tem sido observado em vários estudos, onde o fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética aumentou após a infusão hormonal endovenosa, independentemente da integridade do Sistema Nervoso Simpático. (Allwood e Ginsbury, 1959; Zierlei, 1972; Liang, 1982; Creager-Liang, 1985).

Um possível mecanismo para este efeito foi proposto por Yamamoto e Takata (1986), em pacientes diabéticos sem neuropatia periférica, nos quais observaram uma atenuação ou antagonismo à resposta periférica vasoconstritora da fenilefrina e da angiotensina II, portanto, à ação dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina.

Na circulação esplâncnica, os resultados até o momento são mais controversos, conforme os experimentos envolvam a administração



oral de glicose ou a sua infusão endovenosa. A ingestão de carboidrato acarreta um aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico em homens e animais (Vatner, 1974; Frank, 1968), sendo possível provocar uma hipotensão arterial em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica (Page, 1976).

No entanto, é questionável se esta vasodilatação decorre de uma ação insulínica ou da própria glicose, ao promover redistribuição do fluxo sanguíneo para o leito esplâncnico (Robinson, 1985).

### *1.2.3. Efeito da Insulina sobre o Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Simpático*

A ingestão de carboidrato é acompanhada por um aumento na atividade do SNS, tanto em animais de experimentação (Young, 1977-b; Rappaport, 1982), como no homem (Young, 1980; Welle, 1981; Kleimbaum, 1982), enquanto o jejum causa inibição deste sistema autonômico (Young, 1977-a).

Young em 1983, demonstrou em ratos diabéticos pós estreptozotocina, um decréscimo no "turnover" de NA, a despeito de um aumento da ingestão calórica destes animais. Este mesmo autor já havia observado em 1979, aumento de NA no sangue do cordão de recém-nascidos de mães diabéticas.

O processamento do sinal neurológico insulino-glicose dependente parece estar ligado ao hipotálamo, na área ventro-medial (AVM). Experimentos em camundongos, utilizando ourotioglicose, que destrói seletivamente esta área sensível à glicose, sugerem a

existência de uma via inibitória entre a AVM e centros cerebrais que regulam o fluxo simpático (Young e Landsberg, 1980).

Há evidências experimentais de que o mediador entre a ingestão de carboidrato e a atividade do SNS seja a insulina, não havendo necessariamente correlação com o nível glicêmico (Landsberg e Krieger, 1987; Young e Landsberg, 1977-b; Kôh, 1988). Assim, a 2-deoxiglicose, um análogo que impede o metabolismo intracelular da glicose e aumenta o seu nível plasmático, deprime o SNS (Rappaport e cols, 1982). Este estudo sugere fortemente que, a utilização celular insulino-dependente deste carboidrato, seja o fator desencadeante do estímulo inibitório sobre a AVM, liberando a atividade simpática.

Rowe (1981), utilizando clamp euglicêmico em homens normais, obteve um aumento sérico de NA, correlacionado à dose de insulina infundida, reafirmando a interação entre SNS e este hormônio também em humanos. Berne e cols, em 1989, demonstraram uma resposta vasoconstritora mediada por barorreceptores, medindo o fluxo neural simpático, em arteríolas musculares humanas, através da eletroneuromiografia.

Entretanto, as ações da insulina e glicose na AVM ainda são controversas, uma vez que ocorre uma diminuição maior que 90% da atividade simpática após injeção local de insulina e um aumento, entre 30 a 50%, após injeção de glicose (Sakaguchi e Bray, 1988 a e b).

#### 1.2.4. Efeito da Insulina sobre os Sistemas de Transportes através de Membranas

A insulina pode influenciar os sistemas de transporte através de membranas, tanto em células apolares (eritrócitos, células musculares lisas e cardíacas e adipócitos), como nas polares (tubulares renais), (Moore, 1983).

A Na-K-ATPase, representa uma enzima chave na manutenção do meio eletrolítico intracelular, sendo influenciada positivamente pela insulina, entre outros fatores (Clausen, 1986). Esta bomba faz o efluxo de  $\text{Na}^+$  e o influxo de  $\text{K}^+$  numa razão 3/2 sendo portanto eletrogênica. Logo, a célula dispense energia para manter o nível de  $\text{Na}^+$  intracelular adequado, pela ativação da bomba de  $\text{Na}^+$  através da enzima acima, contra o gradiente de concentração. Este mecanismo está acoplado a outros sistemas de transporte iônicos como de prótons ( $\text{H}^+$ ) e  $\text{Ca}^{++}$ . (Hilton, 1986).

A ativação da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  também foi observada em leucócitos (NG e Hockaday, 1987) e em hemácias de humanos normais após ingestão de glicose (Davis e cols, 1985), demonstrando que esta ação ocorre com doses fisiológicas de insulina.

A insulina também exerce um efeito inibitório sobre a  $\text{Ca}^{++}\text{Mg}^{++}\text{ATPase}$  na membrana celular (Pershadsing e Mc Donald, 1979, Pershadsing e Kurtz, 1988), e aumenta a liberação de  $\text{Ca}^{++}$  das organelas citoplasmáticas (Clausen, 1986). Além desta ação direta sobre a bomba de  $\text{Ca}^{++}$ , também tem sido demonstrado que este hormônio estimula o antiporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  em músculo esquelético e em adipócitos (Moore, 1981 Putnam, 1985). Esta bomba  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  está ainda, ligada ao

transporte de  $\text{Ca}^{++}$  (Erne, 1989) e pode desempenhar papel importante na manutenção do pH intracelular. (Putnam, 1985).

Assim, também pelos efeitos nos sistemas de transporte transmembrana, a insulina pode influir no metabolismo celular.

#### 1.2.5. *Influência da Insulina sobre a reabsorção renal de sódio*

Alguns autores observaram uma natriurese associada ao jejum prolongado e uma antinatriurese após ingestão alimentar (Bloom, 1962; Lindemann e Cols, 1970; Kolanowsky e cols, 1972; Sigler, 1975; De Fronzo, 1981). Estes resultados sugeriram influência da insulina na reabsorção renal de sódio, conforme já havia sido relatado em 1933 por Atchley e cols, em pacientes diabéticos (citado por De Fronzo, 1981).

DeFronzo e cols em 1975, utilizando *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico em indivíduos jovens e saudáveis, verificaram que um aumento fisiológico na concentração plasmática de insulina diminui a excreção urinária de  $\text{Na}^+$  em cerca de 50% da taxa basal, confirmando esta ação insulinêmica. Em concentrações plasmáticas da ordem de 30 a 40  $\mu\text{U/ml}$  já se verifica uma resposta antinatriurética. Estas concentrações estão entre as observadas em indivíduos obesos em jejum e são menores que os níveis pós-prandiais em indivíduos normais. (DeFronzo, 1975; Bonadonna, 1990).

Efeito antinatriurético semelhante foi demonstrado em pacientes hipertensos essenciais não obesos por Muscelli e Gontijo, 1992, através de sobrecarga oral de glicose.

Esta ação insulinêmica também tem sido evidenciada através de técnicas de micropunção e microperfusão (DeFronzo e cols, 1976 e Baum e cols. 1987), ou perfusão de rim de cão isolado (Nizet e cols, 1971), evidenciando uma ação intrínseca deste hormônio no rim.

O efeito antinatriurético parece secundário a uma ação tubular, uma vez que não se verificaram modificações na filtração glomerular (De Fronzo e cols, 1976). No entanto, não há concordância quanto ao segmento tubular envolvido, tendo-se sugerido a porção espessa da alça ascendente de Henle (Kirchner, 1988), túbulo proximal (Laradi e cols, 1985) e túbulos coletores (Magaldi e Cesar, 1991).

O mecanismo de ação tubular deste hormônio não foi totalmente esclarecido e pode decorrer da ativação do antiporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (Fine e cols, 1985), da  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  (Laradi e cols, 1985) ou da oxidação da glicose nestes locais (Ross e cols, 1986).

Um mecanismo adicional para a reabsorção de  $\text{Na}^+$  insulino-dependente é a ativação do Sistema Nervoso Simpático através de estimulação dos nervos renais ou vasoconstrição e estímulo à secreção de renina, com subsequente retenção de  $\text{Na}^+$ , expansão do volume plasmático e elevação tensional (Landsberg e cols, 1989; Elser e cols, 1988).

### **1.3. Hipertensão Arterial Essencial**

#### *1.3.1. Hipertensão Arterial e Transporte Iônico Celular*

Em pacientes com HAS essencial, há evidências de diminuição do transporte transmembrana de  $\text{Na}^+$  em leucócitos de forma semelhante à descrita em animais. (Davidson e cols.1982; Postnov, 1985).

Observações recentes sugerem que haja diminuição da função de bomba Na-K, que entretanto não basta para explicar, de maneira isolada, a elevação da PA nestes pacientes. (Ferranini, 1987). Concentração intracelular elevada de  $Ca^{++}$  tem sido notada em eritrócitos e adipócitos de pacientes com hipertensão arterial essencial (Erne, 1984; Zemel, 1988) e em diabéticos hipertensos (Zemel, 1988), podendo potencialmente modular a função cardiovascular e promover vasoconstrição. Uma vez que a insulina é capaz de inibir a  $Ca^{++}Mg^{++}ATPase$  (Pershadsingh, 1979) é possível que seja este um mecanismo que contribua na fisiopatogenia da hipertensão arterial essencial.

Outro transporte iônico que tem recebido considerável atenção na patogênese da HAS essencial é o antiporte  $Na^+/H^+$ , que pode ser quantificado através do contratransporte  $Na^+Li^+$  (Aronson, 1982; Canessa e col. 1980). Segundo estes autores o aumento da atividade deste sistema  $Na^+Li^+$  em eritrócitos de indivíduos hipertensos, pode refletir uma ativação exacerbada da bomba de  $Na^+/H^+$ .

É possível que a resistência à insulina descrita nos pacientes hipertensos, seja seletiva para o metabolismo de carboidrato. Assim, Ferranini e cols, 1987, com a técnica do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, demonstraram que aumentos fisiológicos de insulina plasmática produzem a captação intracelular de potássio em níveis normais em indivíduos portadores de HAS.

Este mesmo autor demonstrou que os efeitos da insulina sobre o metabolismo da glicose e sobre a Na-K-ATPase são independentes. Conseqüentemente, quando a ouabaína, um potente inibidor da Na-K-

ATPase foi infundida juntamente com insulina em antebraço humano, a captação de  $K^+$  no músculo foi completamente abolida, enquanto a captação de glicose permaneceu inalterada (Ferranini e cols, 1988).

Assim, não estão elucidados os efeitos da insulina nos transportes iônicos de pacientes hipertensos e principalmente naqueles resistentes à suas ações sobre o metabolismo da glicose.

### *1.3.2. Hipertensão Arterial, Insulina e Hipertrofia Tissular*

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina presentes em alguns pacientes hipertensos poderiam através de ações sobre o transporte iônico, contribuir para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca e dos vasos de resistência como é característico da hipertensão estabelecida. Desta forma, a alcalose intracelular, devida à ativação do antiporte  $Na^+/H^+$  tem um efeito estimulador na síntese protéica e na proliferação celular. (Lever, 1986).

Corroborando esta hipótese, Clubb, 1987, demonstrou em modelo experimental genético de hipertensão arterial em ratos, nos quais a atividade do antiporte  $Na^+/H^+$  está aumentada, que a hipertrofia cardíaca precedeu o desenvolvimento da hipertensão arterial.

Outro fato importante é que receptores de IGF-I e de insulina têm sido identificados nos vasos sanguíneos (Kaiser e cols, 1985) e, nos hipertensos esta hipertrofia vascular está presente.

Embora muito se conheça sobre o efeito trófico da insulina, não há estudos conclusivos a respeito da interação entre este hormônio e a hipertrofia cardíaca.

### 1.3.3. Resistência à Insulina e Hipertensão Arterial

Obesidade, Diabete Mellitus não insulino-dependente (DMNID), Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) são desordens metabólicas que afligem a maioria dos indivíduos que vivem nas sociedades ocidentais. Todas estas desordens clínicas têm incidência crescente com a idade, o que as torna muito frequentes em pessoas idosas (Modan e cols, 1985; Harris e cols, 1987). Estes autores relataram que, em cerca de 50% dos indivíduos com 70 anos, há evidências de DCVA, e que 45 a 50% são obesos e hipertensos (Modan e cols, 1985).

A incidência de DMNID é menor, 10 a 12%, embora seja bem maior em algumas populações, como nos mexicanos (Stern e cols, 1990), e nos Índios Pima (Knowler e cols, 1990).

O reconhecimento de que a hipertensão arterial é muito comum em indivíduos obesos (Modan e cols, 1985; Stamler e cols, 1978) e em diabéticos (Modan, 1985; Turner e cols. 1985), sugere mecanismos fisiopatológicos interrelacionados.

Ultimamente, as atenções têm se voltado para a resistência à insulina como o elo de ligação, uma vez que a perda de peso (Tuck, 1981, Sowers, 1982) e o treinamento físico (DeFronzo e cols 1987; Maiorano e cols, 1989), que aumentam a sensibilidade do organismo à insulina, são também efetivos em diminuir a PA sistólica e diastólica nestes pacientes. Programas de treinamento físico, obtiveram este efeito independentemente da perda ponderal nos pacientes estudados por Krotiewski e cols (1979).



Além disto, o aumento da sensibilidade à insulina e o resultante decréscimo da sua concentração plasmática, está diretamente relacionado a um melhor controle da pressão arterial em indivíduos obesos e não diabéticos (DeFronzo e cols, 1982).

Manicardi e cols. 1986, em adição, encontraram uma correlação entre pressão arterial e a intolerância à glicose em indivíduos obesos, hipertensos ou normotensos, sugerindo que a resistência à insulina por si, ou atuando através da hiperinsulinemia, esteja ligada ao aumento na PA.

E ainda, Ferranini e cols. 1987, com a técnica do clamp hiperinsulinêmico euglicêmico demonstraram em um grupo de indivíduos jovens com hipertensão essencial e peso normal, resistência à insulina, significativamente relacionada aos níveis tensionais.

A pentade: obesidade, DMNID, HAS, DCVA e dislipidemia, quando incidente num mesmo indivíduo, parece estar relacionada com um gen ou uma série de genes para a resistência à insulina, que é um elemento comum a estas doenças. Em acréscimo, hoje se reconhece que esta condição patológica está comumente associada a um perfil lipídico específico anormal (Carlson, 1979) e à hiperinsulinemia (Stout, 1987). Esta tem sido verificada também em indivíduos com hipertensão arterial essencial (Pollare e cols, 1990; DeFronzo e cols 1987), obesidade (De Fronzo e cols. 1982) e DMNID (Kolterman e cols, 1981).

Os vários mecanismos potenciais pelos quais os níveis plasmáticos elevados de insulina poderiam aumentar a pressão arterial, são os anteriormente descritos, tais como a reabsorção renal de sódio e água; a ativação do Sistema Nervoso Simpático; a

alteração dos transportes de eletrólitos através da membrana celular e a estimulação de fatores de crescimento.

A favor desta hipótese, há muito tempo sabe-se que o conteúdo corporal total de Na está aumentado em indivíduos obesos e diabéticos com hipertensão arterial. (Dustan, 1983; 1982; Wiedmann, 1985; DeFronzo, 1981). Paralelamente, a perda de peso está associada à natriurese, redução de PA e declínio dos níveis plasmáticos de insulina (DeFronzo, 1979; Tuck, 1981; DeFronzo 1981).

A ativação do SNS por sua vez, pode influenciar a pressão arterial através do aumento do débito cardíaco; aumento da volemia subsequente à constrição de grandes veias; vasoconstrição dos vasos de resistência e através da reabsorção de sódio pelo rim.

Estados de resistência à insulina poderiam diminuir a ação da  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ , induzindo um acúmulo de  $\text{Na}^+$  intracelular que por sua vez sensibilizaria as células musculares lisas aos efeitos vasoconstritores da Noradrenalina e Angiotensina II (Wiedmann, 1985).

A insulina, atuando diretamente (Kleinman, 1988) ou indiretamente através da estimulação dos fatores de crescimento, como a *insulin-like growth factor I* (IGF-I) (Salamon e cols. 1989), induzindo hipertrofia da parede vascular e estreitamento do lúmen dos vasos de resistência envolvidos na regulação da pressão sanguínea (Lever e cols, 1986), contribuiria para o desenvolvimento ou a exacerbação da hipertensão arterial.

No entanto, o papel etiológico da hiperinsulinemia na hipertensão arterial não está claramente demonstrado e a associação hiperinsulinemia-hipertensão arterial talvez decorra das alterações

metabólicas primárias, descritas nos pacientes hipertensos. Reafirmando esta possibilidade, as tentativas de aumentar a pressão arterial experimentalmente, através da administração crônica de insulina, não obtiveram êxito em ratos (Young e cols, 1988) e em cães (Hall e cols, 1990 a e b). Da mesma forma, não se verifica hipertensão arterial nos pacientes portadores de insulinoma, que têm sensibilidade normal à insulina. (Sawicki, 1992).

#### 1.3.4. Hipertensão Arterial - Diferenças Raciais

Estudos epidemiológicos têm evidenciado diferenças raciais e demográficas, tanto na incidência como na severidade da hipertensão arterial. Nos EUA a prevalência da hipertensão essencial é maior em negros e a mortalidade pela doença hipertensiva, é três vezes maior nestes (Boyle, 1970), bem como têm maior incidência de doença renal (Dustan, 1970).

A lesão vascular e as complicações renais são mais frequentes nos hipertensos negros, mesmo quando a pressão arterial é bem controlada (Rostand e cols, 1982).

Fröhlich e cols, em 1990, comparando hipertensos brancos e negros, relataram diferenças hemodinâmicas, como na frequência cardíaca, maior nos brancos, enquanto os hipertensos negros eram volume-dependentes, confirmando achados anteriores de Tarazi e cols, 1968. Paralelamente, a estas observações, estão associados menores níveis de renina plasmática (Dustan, 1970).

Além disto, para qualquer nível de PAM (pressão arterial média) ou de RVP (resistência vascular periférica), o fluxo sanguíneo

renal foi significativamente menor e a resistência vascular renal maior nos pacientes negros. Com relação à massa de VE, as medidas de espessura da parede foram similares, mas o índice de massa também foi maior nestes pacientes (Fröhlich e cols, 1990)

Fredrickson, em 1986 estudando a reatividade ao estresse emocional em pacientes com hipertensão arterial essencial, observou que, comparados aos brancos, os negros obtiveram menor resposta cardíaca simpaticomimética, porém com maior vasoconstrição. Tais achados foram reafirmados por Light e cols (1987) em jovens negros, em idade escolar, normotensos ou com hipertensão "bordeline". Estes autores propõem que nos negros, a estimulação adrenérgica mediada pelo estresse tenha maior efeito sobre a RVP. Todavia, Murphy e cols, (1988), induzindo estresse intelectual em crianças, encontrou reatividade cardiovascular aumentada em todos os parâmetros anotados (FC, PAS e PAD) nas negras em relação às brancas.

Outra característica que tem sido investigada, diz respeito à sensibilidade ao sal. Weinberger e cols, em 1988, notaram uma maior prevalência de sensibilidade ao  $\text{Na}^+$ , em negros, normotensos ou hipertensos. E ainda, nestes últimos, observaram níveis menores de renina-plasmática e diminuição da excreção de  $\text{Na}^+$ .

Sowers e cols, 1988, encontraram valores similares de  $\text{PGE}_2$  e fator atrial natriurético e uma menor excreção urinária de dopamina nos hipertensos negros, em relação a normotensos da mesma raça, sendo possivelmente este, outro mecanismo coadjuvante para a hipertensão arterial neste grupo étnico.

Variações nos sistemas de transporte de  $\text{Na}^+$  também são observadas em pacientes negros. Vários autores, desde Balfe e cols, 1968, têm demonstrado que a atividade da  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  em seus eritrócitos está diminuída, sendo a concentração intracelular de  $\text{Na}^+$  mais elevada que nos brancos. (Lasker e cols, 1985; Smith e cols 1988). Da mesma forma, estudos sugerem que o sistema de co-transporte  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}$ , esteja diminuído nos hipertensos negros, comparados aos hipertensos brancos e aos normotensos negros. (Canessa, 1984).

O antiporte  $\text{Na}^+\text{Li}^+$  em eritrócitos, parece mais ativado nos hipertensos brancos que nos normotensos, e, nos negros, tanto hiper quanto normotensos, evidenciou-se menor atividade deste transporte (Canessa e cols 1980; Weder, 1984).

Dado que a insulina pode alterar parâmetros hemodinâmicos através de efeitos sobre o transporte de eletrólitos, é possível que as respostas de indivíduos negros à ingestão de glicose difiram daquelas dos brancos.

#### 1.4. Objetivos

A partir desta revisão da literatura, várias lacunas ficam por ser esclarecidas, e algumas propostas são colocadas como objetivos:

1- Observar a resposta glicêmica e insulinêmica de normotensos e hipertensos e detectar possíveis estados de resistência insulínica;

2- Comparar estas respostas metabólicas, nos grupos raciais: brancos e negros;

3- Observar as modificações hemodinâmicas, através da ecocardiografia, nos normotensos e nos pacientes hipertensos, à sobrecarga oral de glicose;

4- Comparar estes resultados entre os negros e brancos, e entre normotensos e hipertensos;

5- Observar possíveis relações entre a presença de hipertrofia cardíaca nos pacientes hipertensos e as respostas hemodinâmicas e metabólicas encontradas.

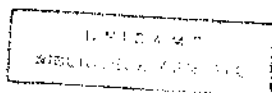
## 2. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

### 2.1. Dos Voluntários

Para este estudo, submeteram-se ao protocolo experimental 45 voluntários, sendo 20 indivíduos normais e 25 indivíduos portadores de hipertensão arterial, definida clinicamente como primária, com pressão arterial diastólica = 95 mmHg, na posição sentada, medida em 3 ocasiões diferentes.

Os pacientes portadores de doenças intercorrentes, de hipertensão arterial secundária ou de complicações crônicas da hipertensão arterial foram excluídos através de anamnese, exame físico e exames subsidiários (Rx tórax, eletrocardiograma, urina I, creatinina plasmática, sódio e potássio séricos). Foram também excluídos controles ou pacientes com antecedentes familiares diretos para Diabetes Mellitus e aqueles cuja curva glicêmica (GTT oral) mostrou intolerância à glicose, segundo critérios da "National Diabetes Data Group" (1979). Devido à alta prevalência de doença de Chagas entre os pacientes atendidos no HC-UNICAMP, foram realizadas provas sorológicas (Guerreiro e Machado e Imunofluorescência Indireta), afastando aqueles com resultados positivos.

Tanto os normotensos quanto os hipertensos tinham idade entre 20 e 45 anos. Adotou-se, como critério para inclusão no estudo, peso corporal entre 80 e 120% do ideal, segundo definição da "Metropolitan Life Insurance Tables".



Os experimentos nas mulheres sempre foram realizados até o décimo dia do ciclo menstrual, portanto na fase folicular.

Os pacientes hipertensos encontravam-se em regime ambulatorial de observação e compareceram ao hospital apenas para as consultas e procedimentos necessários aos protocolos.

Na semana precedente aos experimentos, eventuais dietas hipossódicas foram substituídas por normossódicas e a ingestão alimentar e atividades físicas habituais foram mantidas. O uso de medicamentos foi interrompido em um período de tempo suficiente para completa eliminação da droga.

Após informação acerca dos protocolos experimentais, os candidatos concordaram em se submeter aos ensaios nos quais foram respeitadas as disposições aplicáveis à experimentação humana (Declaração de Helsinki).

#### *2.1.1. Grupos Experimentais*

Embora o protocolo experimental, que será descrito abaixo, tenha sido o mesmo em todos os voluntários, estes foram distribuídos em vários grupos, obedecendo a critérios relacionados a um ou mais parâmetros escolhidos para os estudos comparativos, mencionados a seguir com as respectivas siglas:

I - Distribuição quanto à Raça:

Ia. Normotenso Branco - NTB (n = 10)

Ib. Normotenso Negro - NTN (n = 10)

Ic. Hipertenso Branco - HTB (n = 14)



Id.Hipertenso Negro - HTN (n = 11)

II- Distribuição quanto à Hipertrofia Miocárdica: \*

II.a Hipertenso Hipertrofico - HTHC (n = 12)

II.b Hipertenso Não Hipertrofico - HTnHC (n = 13)

II.c Normotensos Não Hipertroficos - NTNHC (n = 20)

\* A hipertrofia miocárdica foi definida pelo cálculo da Massa Miocárdica/Sup.Corporal maior que  $125\text{g/m}^2$  para o homem e  $110\text{g/m}^2$  para a mulher (Devereux e Reichek, 1977).

As características destes grupos experimentais quanto à raça, idade, sexo, peso, altura, superfície corporal, porcentagem de peso ideal e presença ou não de hipertrofia miocárdica constam nas tabelas 2.1 a 2.4.

PAC	IDADE (anos)	PESO (Kg)	ALTURA (cm)	SUPERF. CORP. ( $\text{m}^2$ )	%PESO IDEAL	SEXO	HC
P15	22	63.5	167	1.71	102	F	N
P16	23	85	181	2.06	110	M	N
P17	23	76	174	1.91	104	M	N
P20	25	63	163	1.68	107	F	N
P21	32	65	170	1.75	94	M	N
P22	37	47	153	1.42	103	F	N
P23	30	70	175	1.85	103	M	N
P24	29	51	149	1.44	108	F	N
P25	36	58	163	1.62	106	F	N
P26	30	84	178	2.02	112	M	N
MÉDIA	28.7	66.3	167.3	1.75	104.9	5M	
DP	5.3	12.8	10.5	0.22	5.0	5F	

Tabela 2.1 - Características gerais dos indivíduos NORMOTENSOS NEGROS (NTN) submetidos ao protocolo experimental. N = 10. HC = hipertrofia cardíaca.

PAC	IDADE (anos)	PESO (Kg)	ALTURA (cm)	SUPERF. CORP. (m <sup>2</sup> )	%PESO IDEAL	SEXO	HC
P40	35	45	155	1.40	96	F	N
P41	38	64	165	1.70	98	M	N
P42	30	68	170	1.79	99	M	N
P43	35	59	163	1.63	100	F	N
P44	24	60	165	1.66	100	M	N
P45	25	67	180	1.85	93	M	N
P46	38	44	145	1.32	102	F	N
P47	45	66	160	1.69	95	F	N
P48	33	56	171	1.65	93	M	N
P50	36	58.5	162	1.62	107	F	N
MÉDIA	31.5	58.7	163.6	1.63	98.3	5M	
DP	6.3	8.5	9.4	0.16	4.3	5F	

Tabela 2.2 - Características gerais dos indivíduos NORMOTENSOS BRANCOS (NTB) submetidos ao protocolo experimental. N = 10

PAC	IDADE (anos)	PESO (Kg)	ALTURA (cm)	SUPERF. CORP. (m <sup>2</sup> )	%PESO IDEAL	SEXO	HC
P02	29	55	159	1.56	95	M	S
P04	42	60	150	1.55	116	F	S
P05	35	62	156	1.61	102	M	S
P08	36	56.5	176	1.69	88	M	S
P10	40	72	172	1.85	101	M	N
P29	32	65	168	1.74	97	M	N
P31	35	72	175	1.87	98	M	N
P34	39	61	162	1.65	104	F	N
P35	34	72	170	1.83	105	M	S
P36	40	68	173	1.81	103	M	S
P37	40	54	160	1.55	100	M	N
MÉDIA	36.5	63.4	165.5	1.70	100.8	2F	05nHC
DP	4.1	6.9	8.6	0.12	7.0	9M	06HC

Tabela 2.3 - Características gerais dos indivíduos HIPERTENSOS NEGROS (HTN) submetidos ao protocolo experimental. N = 11

PAC	IDADE (anos)	PESO (Kg)	ALTURA (cm)	SUPERF. CORP. (m <sup>2</sup> )	% PESO IDEAL	SEXO	HC
P01	45	55	152	1.51	113	F	S
P03	40	63	154	1.61	115	F	S
P06	35	64	164	1.70	98	M	N
P07	44	64	168	1.73	102	F	S
P12	24	75	168	1.85	112	M	S
P11	34	44	148	1.34	98	F	N
P13	29	69	168	1.78	100	M	N
P14	20	70	165	1.77	117	F	N
P18	32	78	170	1.89	113	M	S
P19	31	52	150	1.46	100	F	S
P27	45	59	162	1.63	100	F	N
P28	42	79	172	1.92	110	M	N
P30	41	52	153	1.48	98	F	N
P32	35	52	155	1.49	95	F	N
MÉDIA	34.7	62.6	160.6	1.65	105.2	9F	06HC
DP	7.6	10.8	8.3	0.18	7.6	5M	08nHC

Tabela 2.4 - Características gerais dos indivíduos HIPERTENSOS BRANCOS (HTB) submetidos ao protocolo experimental. N = 14

## 2.2. Da Metodologia

### 2.2.1. Procedimentos gerais

Os voluntários e pacientes compareceram às 8.00 hs da manhã para o início dos ensaios, após jejum nas 12 horas precedentes. Os ensaios foram desenvolvidos na sala adjacente à de ecocardiografia, no 2º and do HC-UNICAMP, sendo os voluntários acomodados confortavelmente em decúbito dorsal numa maca com rodas, que permitia o seu deslocamento sem qualquer esforço físico, e a uma temperatura ambiente constante de 22°C.

Foi realizada punção venosa no membro superior direito com "scalp" n<sup>o</sup>.18 ou 19 e mantido pérvio através de uma solução de heparina 1:200, injetada após cada coleta das amostras de sangue do

Teste Oral de Tolerância à Glicose (TTOG). Estas eram subdivididas e acondicionadas em dois frascos, sendo que, em um deles havia fluoreto de sódio a 2% para posterior centrifugação e dosagem das glicemias e outro sem anticoagulante para dosagem das insulinemias.

Três dias ou mais após a primeira coleta, os pacientes e voluntários retornavam, nas mesmas condições, para submeterem-se ao Teste de Tolerância à Insulina (TTI). Neste, recebiam 0,1 UI/kg de peso corporal de insulina humanizada da Biobras por via intravenosa. As amostras de sangue para dosagem de glicemia, foram coletadas em jejum e nos tempos 3, 6, 9, 12 e 15 minutos, após a injeção de insulina, em frascos fluoretados a 2%. Este método foi escolhido para o estudo da sensibilidade à insulina, por permitir uma estimativa *in vivo* da ação insulinêmica que melhor se correlacionou com os estudos com *clamp*, conforme demonstrado por Bonora e cols. em 1989.

Após centrifugação a 3000 rpm durante 12 minutos, as alíquotas de plasma e soro obtidas foram conservadas a -20 °C para as determinações analíticas citadas.

### *2.2.2. Estudo Ecocardiográfico e medida de Pressão Arterial*

Nos ensaios foi utilizado um ecocardiógrafo UltraMark-4-ATL, com transdutor de 3 MHz, e as medidas realizadas segundo as especificações da American Society of Echocardiography (Feigenbaum, 1985; Hathe, 1985)

Dois ecocardiografistas, contratados pelo Setor de Ecocardiografia do HC-UNICAMP, foram responsáveis pela realização dos exames, sem contudo conhecerem os objetivos da pesquisa.

Todos os ecocardiogramas foram obtidos no final da expiração (Benner, 1982), com o paciente na posição de decúbito lateral esquerdo e a cabeceira da maca elevada a 30°. O transdutor foi colocado no 3° ou 4° espaço intercostal, para a obtenção das dimensões internas do VE, e na base do apêndice xifóide para o ecodoppler bidimensional das 4 câmaras e do fluxo aórtico. As medidas das dimensões internas do VE, a espessura do septo interventricular e parede posterior foram tomadas de acordo com a convenção de Penn. (Devereux, 1977).

A Pressão Arterial (PA) foi medida no membro superior esquerdo por esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, com manguito convencional para adultos, considerando o I e o V sons de Korotkoff para as pressões sistólica e diastólica respectivamente, segundo recomendações da A.H.A. (Fröhlich e cols 1988).

A frequência de pulso foi confirmada e determinada pela distância entre dois registros de emissão sonora do Doppler, à velocidade de 25 m/s, dividida por 60.

### *2.2.3. Seqüência do Protocolo Experimental*

O protocolo experimental teve a Seqüência descrita a seguir e esquematizada na Fig. 2.1:

a- O indivíduo em jejum e acomodado em decúbito dorsal, foi submetido à avaliação ecocardiográfica para obtenção dos parâmetros hemodinâmicos basais, e à medida da pressão arterial e frequência de pulso. (Tempo 0 = T0).

b- Venóclise e coleta das amostras de sangue para glicemia e insulinemia de jejum (T0).

c- Ingestão de 75 g de glicose em solução aquosa a 25% (vol 300 ml) em aproximadamente 3 a 5 min.

d- Verificação da Pressão Arterial, dos parâmetros ecocardiográficos descritos abaixo, e coleta das amostras de sangue, de 30 em 30 min (T0, T30, T60, T90 e T120).

Tempo (Minutos)

0	30	60	90	120
---	---	---	---	---
-----	-----	-----	-----	-----
P <sub>0</sub> G	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>4</sub>
E <sub>0</sub>	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>

P<sub>0</sub> a P<sub>4</sub> = medidas de PA  
 S<sub>0</sub> a S<sub>4</sub> = Amostras de sangue  
 E<sub>0</sub> a E<sub>4</sub> = Medidas Ecocardiográficas

Figura 2.1 - Protocolo Experimental

## 2.3. Métodos Analíticos

### 2.3.1. Glicemia

Em todas as amostras de plasma coletadas foi realizada a dosagem de glicose pelo método da glicose-oxidase (Lott e Turner, 1975). A leitura dos resultados foi feita em espectrofotômetro Procyon SC90. e expressos em mg/dl.

### 2.3.2. Insulina

Foi dosada em duplicata em todas as amostras de sangue colhidas, por radioimunoensaio, empregando-se o método do duplo anticorpo para insulina humana, descrito por Vieira e cols (1980). Todas as amostras de um experimento foram dosadas no mesmo ensaio e os resultados expressos em  $\mu\text{U/ml}$ . A sensibilidade do método para determinação da insulina nos ensaios efetuados, expressa como dose mínima detectada média, foi de  $4,4 \pm 0.6 \mu\text{U/ml}$  e os coeficientes de variação intra e entre ensaios foram de  $5,6 \pm 1.9$  e  $6.5\%$  respectivamente.

### 2.3.3. Parâmetros Hemodinâmicos calculados

A partir dos valores medidos da Pressão Sistólica (PS), Pressão Diastólica (PD) e Frequência Cardíaca (FC), foram calculadas a Pressão Arterial Média (PAM) e o Duplo Produto (DP)

$$\text{PAM} = \text{PD} + \frac{(\text{PS} - \text{PD})}{3} \quad (\text{mmHg})$$

$$DP.10^3 = \frac{(PS \times FC)}{1000}$$

Pela avaliação ecocardiográfica modo M das variações dos Diâmetros Diastólicos (DD) e dos Diâmetros Sistólicos (DS), foram obtidos o Débito Cardíaco (DC), a Fração de Ejeção (FE) e a Porcentagem de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo (%E). A Resistência Vascular Periférica (RVP) foi definida pela razão entre a PAM e o DC. Também a Massa do Ventrículo Esquerdo e a relação Massa do VE/Superfície Corpórea puderam ser avaliados através das fórmulas abaixo (Devereux, 1977).

As fórmulas de cálculos para os parâmetros hemodinâmicos utilizados e as respectivas unidades são definidas abaixo:

$$FE = \frac{(DD^3 - DS^3)}{DD^3}$$

$$DC = (DD^3 - DS^3) \times FC \times 10^6 \text{ (l/min)}$$

$$\%E = \frac{(DD - DS)}{DD}$$

$$RVP = \frac{PAM}{DC} \quad (\text{UR})$$

$$\text{MASSA VE} = ((1.04 \times PS)/10 + PP/10 + DD/10)^3 - (DD/10)^3 - 13.6$$



onde PS = parede septal, PP = parede posterior, medidas em mm

$$\text{MASSA/SC} = \frac{\text{Massa VE}}{\text{SC}} \quad (\text{g/m}^2)$$

#### 2.3.4. Análise Estatística

Os resultados serão expressos como média e desvio padrão (DP) para cada grupo ( $x \pm \text{DP}$ ).

Os resultados obtidos foram avaliados estatisticamente pela análise de medidas repetidas, através de procedimentos multivariados (Greenhouse, 1959), e do teste *t* de Student, estabelecendo-se comparações entre os diferentes grupos ou entre os diferentes tempos de um mesmo grupo. Os resultados testados foram considerados significantes quando a probabilidade estatística de sua casualidade era menor que 5% ( $p < 0.05$ )

Para verificar a existência de uma relação entre duas variáveis, foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson.

#### 2.4. Símbolos e Abreviaturas

bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
DP	desvio padrão
DPx10 <sup>3</sup>	duplo produto
Cl.Glic	clearance de glicose
h	horas
HT	hipertensos

HTN	hipertensos negros
HTB	hipertensos brancos
HTHC	hipertensos com hipertrofia miocárdica
HTnHC	hipertensos sem hipertrofia miocárdica
HTHC-RI	hipertensos hipertróficos resistentes à insulina
HTHC-nRI	hipertensos hipertróficos não resistentes à insulina
HTHI	hipertensos hiperinsulinêmicos
HTnHI	hipertensos não hiperinsulinêmicos
mg/dl	miligramas por decilitro
ml	mililitros
mmHg	milímetros de mercúrio
NA	noradrenalina
NT	normotensos
NTB	normotensos brancos
NTN	normotensos negros
NT	normotensos totais
PAS	pressão arterial sistólica
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
SOG	sobrecarga oral de glicose
TTI	teste de tolerância à insulina
TTOG	teste de tolerância oral à glicose
%E	fração de encurtamento
μU/ml	microunidades por mililitro
X ± DP	média mais ou menos desvio padrão

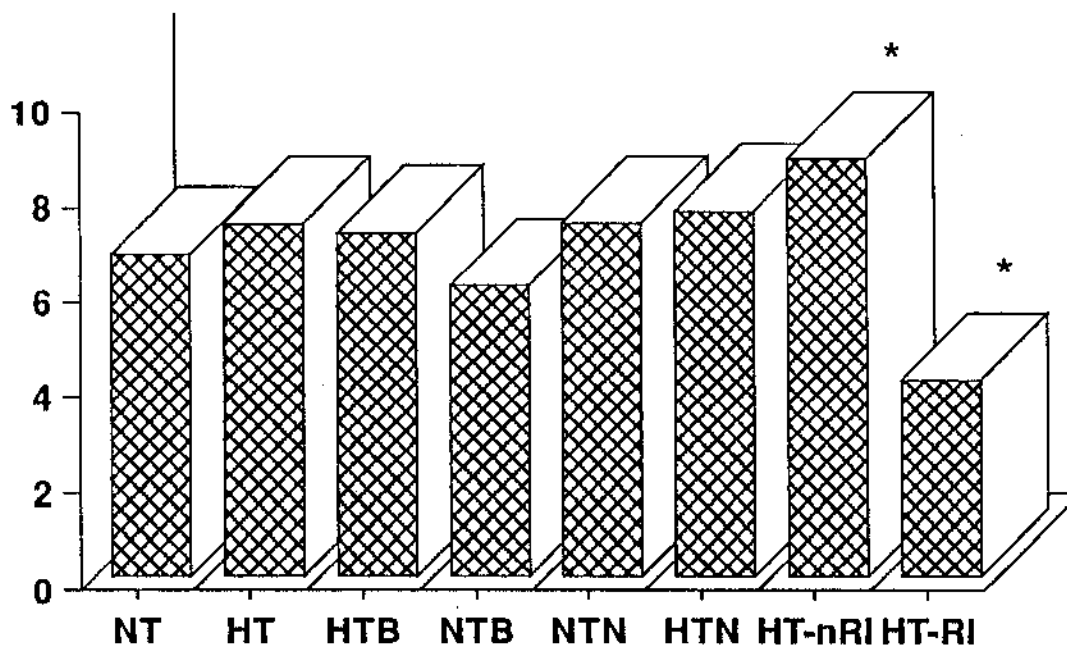
### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Teste de Tolerância à Insulina (TTI)

Após a administração de 0.1 U/Kg de peso de insulina humanizada, verificou-se um decréscimo da glicemia em todos os indivíduos estudados. Desta forma, nos NT a glicemia variou de  $80 \pm 10$  mg/dl no tempo basal para  $38 \pm 11$  mg/dl aos 15 min pós insulina, e nos HT, de  $85 \pm 16$  para  $39 \pm 17$  mg/dl.

A partir das glicemias obtidas durante o TTI, foi calculado o Clearance da Glicose para cada indivíduo dos diferentes grupos experimentais (Fig.1), calculando-se então, para os indivíduos normais, a média dos clearances:  $7,68 \pm 2.5$  mg/dl/min, e obtendo-se o intervalo de confiança neste grupo entre 5,18 e 10,18 mg/dl/min. Logo, foram considerados resistentes à insulina, por este critério, normotensos ou hipertensos cujos Cl.Glic fossem  $\leq 5,18$  mg/dl/min, e portanto, detectados 5 (cinco) pacientes resistentes à insulina entre os HTB (n = 13) e 2 (dois) entre os HTN (n = 10), sendo a média dos clearances deste grupo,  $4,20 \pm 0,57$  mg/dl/min (Bonora e cols. 1989).

O sub-grupo de hipertensos resistentes à insulina (HTRI, n = 7) tiveram as glicemias significativamente maiores que os hipertensos não resistentes (HTnRI, n = 16), nos tempos 6, 9, 12 e 15 min, pós infusão de insulina ( $p \leq 0,005$ ). Fig.1.a.



Grupos HT-RI x HT-nRI  $p < 0,005$

Fig.1 - Clearance da Glicose nos grupos e sub-grupos.  $p \leq 0,005$  para HT-RI vs HT-nRI.

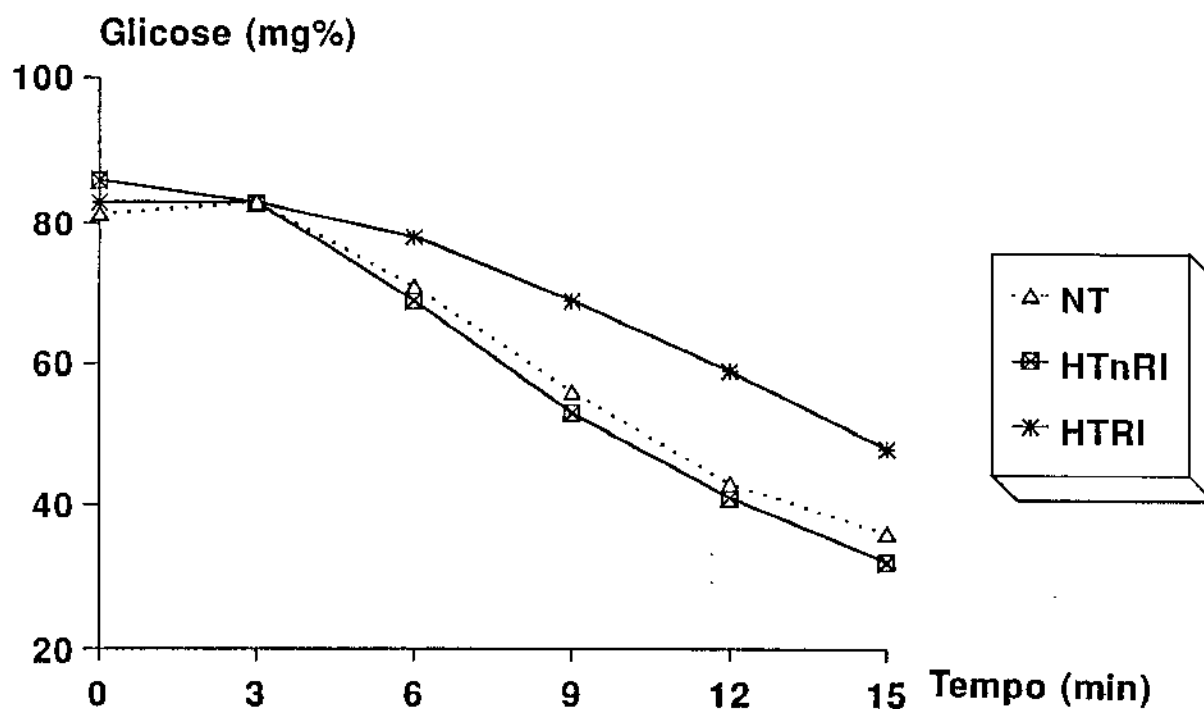


Fig.1.a - Teste de tolerância à insulina. Valores da glicemia em mg/dl.  $p \leq 0,05$  para HTRI vs HT-nRI em T6, 9, 12 e 15 min.

### 3.2. Teste de Tolerância Oral à Glicose

#### 3.2.1. Glicemia

A glicemia, no período basal, foi semelhante em todos os grupos estudados (Tab. 2.1). Após a sobrecarga oral de glicose, SOG, os aumentos observados, com picos máximos entre 30 e 60 min, (efeito tempo:  $p \leq 0,0001$ ), não diferiram, ( $p = 0,66$  para os NT vs HT e  $p = 0,77$  para B vs N).

Os valores glicêmicos também foram similares entre os pacientes resistentes e os não resistentes à insulina, definidos pelo TTI, obtendo-se  $p = 0,92$  na comparação entre estes subgrupos. (Fig 2.1). Não obstante, na comparação entre os subgrupos hipertensos normo e hiperinsulinêmicos (definidos pela área sob a curva insulinêmica), notou-se que o valor máximo de glicemia ocorreu aos 60 min nos hipertensos hiperinsulinêmicos (HTHI), enquanto nos hipertensos não hiperinsulinêmicos (HTnHI), aos 30 min, sendo a comparação significativa apenas no tempo 60 min pós SOG ( $p \leq 0,05$  - t-teste).

GRUPOS		(TEMPOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE) - min				
		0	30	60	90	120
NORMOTENSOS (n = 20)	X	80.63	121.63	108.00	96.88	88.05
	EP	10.08	27.86	34.77	26.37	16.88
HIPERTENSOS (n = 25)	X	82.44	116.04	117.28	102.04	95.84
	EP	10.18	23.83	28.62	20.29	23.45
HT RI (n = 7)	X	88.43	119.57	119.43	108.57	103.00
	EP	11.27	16.20	18.16	22.52	26.50
HT nRI (n = 17)	X	79.94	115.53	115.94	98.29	92.18
	EP	9.24	27.05	33.13	19.33	22.17
HT - HI (n = 6)	X	83.00	121.33	132.00	111.67	107.83
	EP	9.78	24.97	21.80	19.96	25.06
HT - nHI (n = 17)	X	80.94	114.94	111.39	100.33	93.06
	EP	9.11	24.46	29.75	19.62	22.47

Tabela 2.1 - Distribuição da GLICEMIAS nos diversos grupos experimentais. Os resultados ( $X \pm DP$ ) são apresentados em mg/dl.

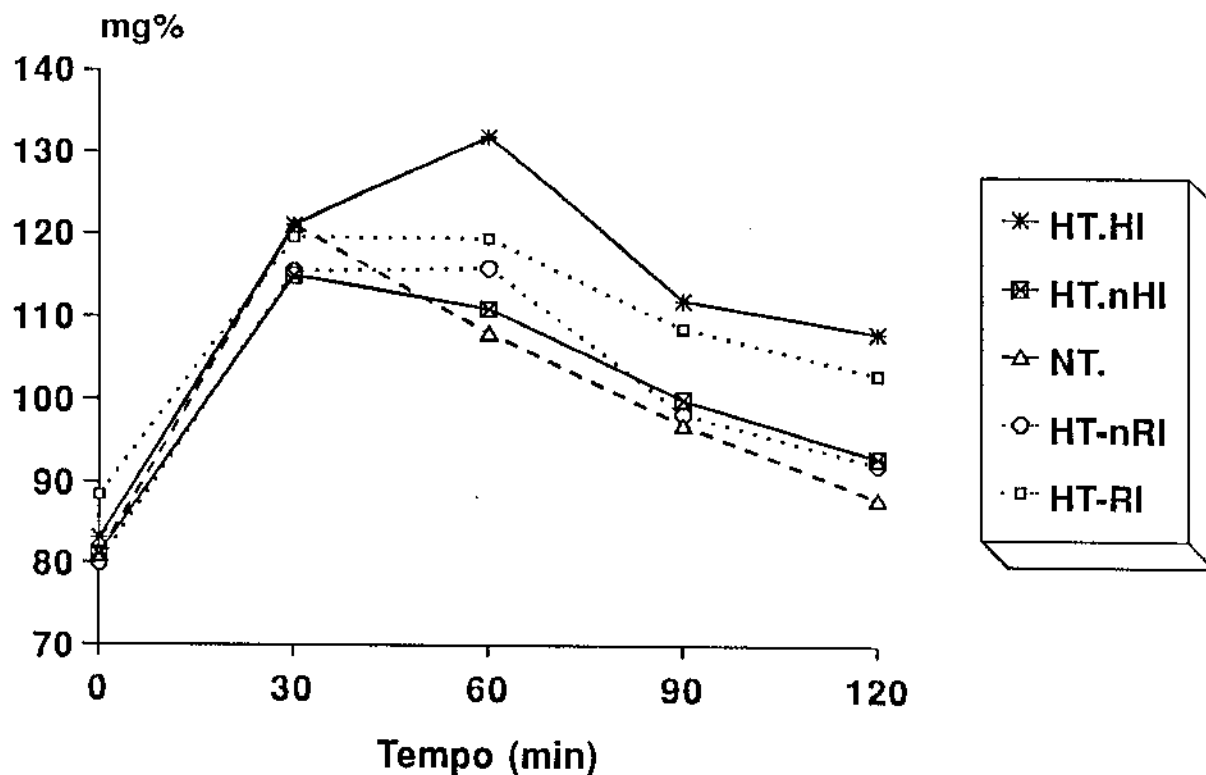


Fig.2.1 - Curvas glicêmicas (mg/dl).  $p \leq 0,05$  para HTHI vs HTnHI no tempo 60 min.

### 3.2.2. Insulinemia

A insulinemia, dosada no período de jejum, diferiu entre os grupos normotensos e hipertensos:  $9.12 \pm 3.17 \mu\text{U/ml}$  e  $12.76 \pm 6.91 \mu\text{U/ml}$  respectivamente ( $p \leq 0,0025$ ,  $t$ -teste). O incremento verificado ao longo do experimento, em todos os grupos ( $p \leq 0,001$ , efeito tempo) foi menor nos normotensos que nos hipertensos ( $p = 0,033$ , à análise comparativa entre as duas curvas insulinêmicas). Tab.2.2 e Fig 2.2.

GRUPOS	(TEMPOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA Á GLICOSE)						àrea/ curva
	min	0	30	60	90	120	
NORMOTENSOS (n = 17)	X	9.12	74.47	59.65	47.00	34.98	6.094.94
	DP	3.17	38.60	16.71	17.58	10.60	1.864.22
HIPERTENSOS (n = 23)	X	12.76	86.43	82.03	62.73	48.70	7.863.51
	DP	6.91	50.18	37.80	33.79	28.18	3.130.24
NT BRANCOS (n = 7)	X	9.34	56.71	49.43	37.29	35.51	4.975.71
	DP	3.16	10.37	12.20	8.06	10.72	816.42
NT NEGROS (n = 10)	X	8.96	86.90	66.80	53.80	34.60	6.878.40
	DP	3.33	46.47	16.09	19.53	11.07	2.019.32
HT-RI (n = 6)	X	11.88	79.23	83.93	74.17	54.50	7.615.62
	DP	1.51	27.36	52.26	41.30	23.54	2.405.66
HT-nRI (n = 17)	X	13.07	88.98	81.35	60.88	46.65	7.956.4
	DP	8.04	56.59	33.30	40.15	30.03	3.428.54
HT-HI (n = 6)	X	17.93	131.5	127.67	94.17	65.00	11.844.00
	DP	10.70	77.09	33.18	44.59	43.86	2.308.00
HT-nHI (n = 17)	X	10.93	70.53	65.92	47.94	42.94	7.154.91
	DP	4.04	23.99	23.73	22.80	18.87	1.796.54

Tabela 2.2 - Distribuição da INSULINEMIA e das Áreas sob as curvas nos diversos grupos experimentais. Valores - insulina =  $\mu\text{U/ml}$ ; área =  $\mu\text{U/ml/2h}$ .



Observando-se a Fig.2.2.a, nota-se que, no sub-grupo normotenso branco, NTB, as elevações da insulinemia, pós SOG, foram menos evidentes que as dos demais grupos: NTB vs NTN -  $p = 0,11$ ;  $p = 0,029$  e  $p = 0,053$ , nos tempos 30, 60 e 90 min respectivamente.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as curvas de insulina dos grupos HTRI e HThRI. ( $p > 0,05$ ).

A classificação dos hipertensos quanto à presença de hipertrofia cardíaca e ou resistência à insulina pelo TTI, não demonstrou diferenças significantes nos resultados da insulinemia ( $p > 0,05$ ).

Os resultados da insulina plasmática, dosada aos 30 ou aos 120 min, não se correlacionaram com os do clearance de glicose.

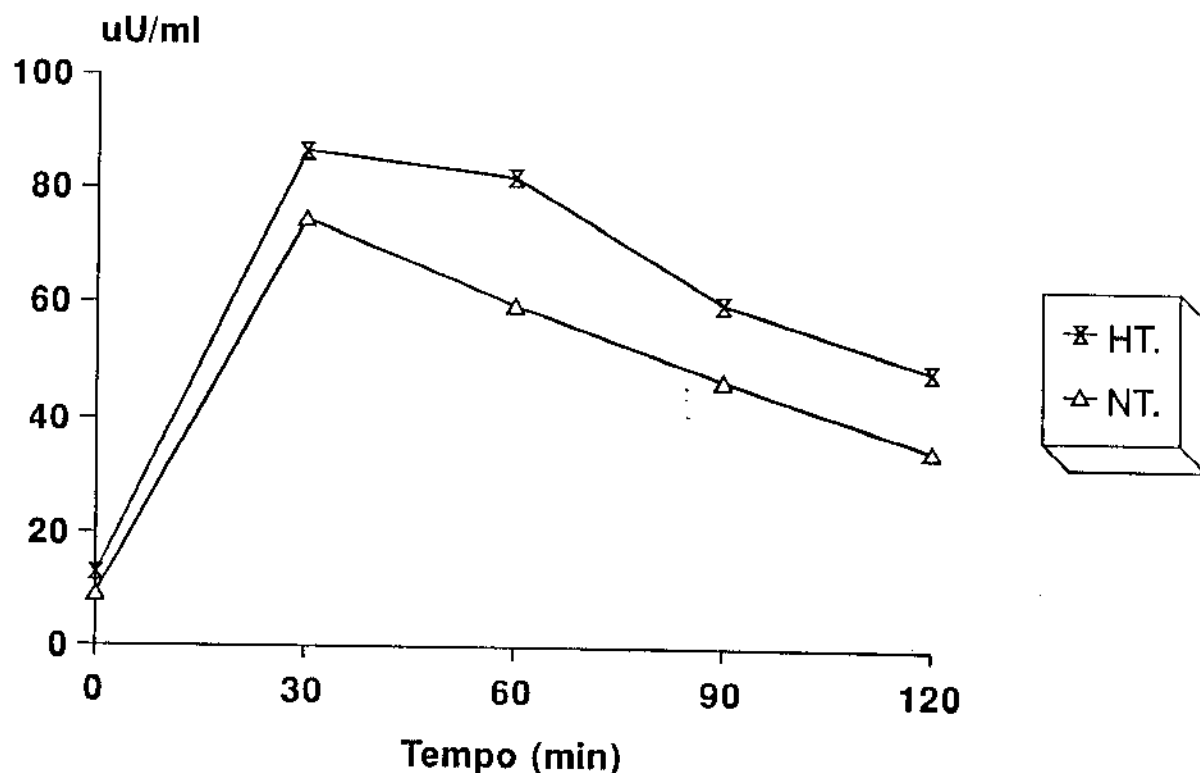


Fig.2.2 - Insulinemias.  $p = 0,033$  para as curvas de HT vs NT.

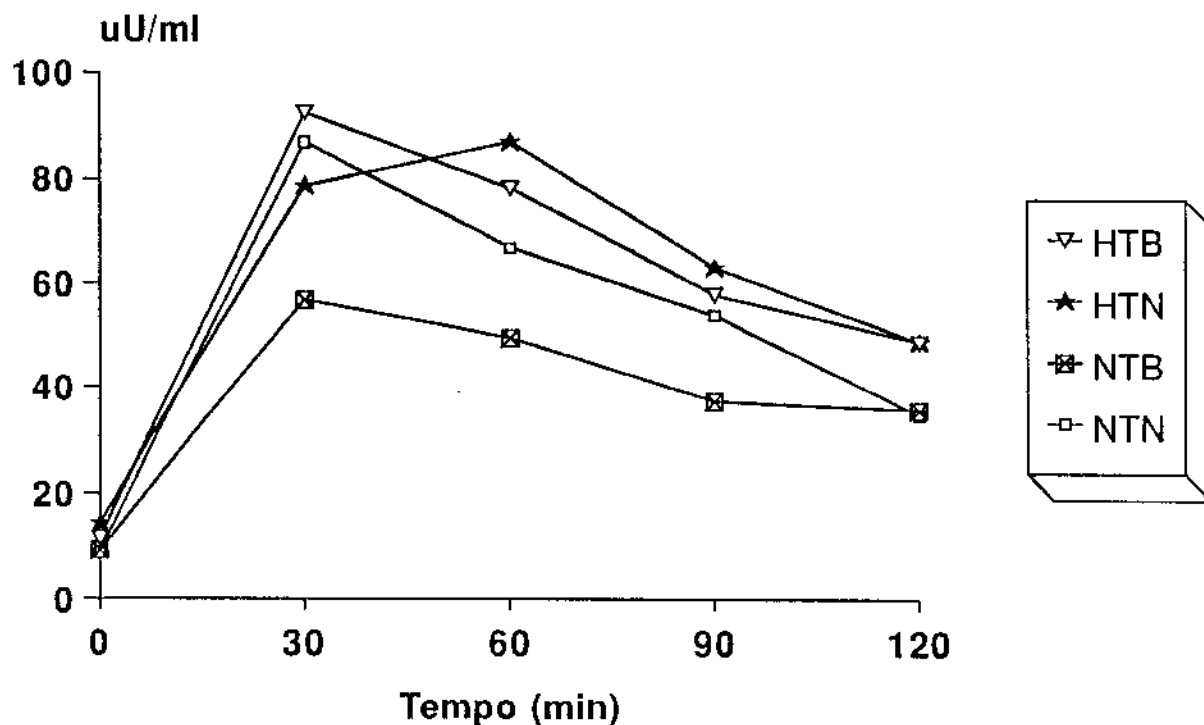


Fig.2.2.a - Curvas insulinêmicas. NTB vs NTN -  $p = 0,029$  e  $0,053$  para os tempos 60 e 90 min.

### 3.2.3. - Área total sob a curva insulinêmica

Calculando-se as áreas sob as curvas de insulinemia para os diversos grupos experimentais, obteve-se para os normotensos o valor de  $6.094,94 \pm 1.864,22$   $\mu\text{U/ml/min}$ , sendo o intervalo de confiança (90%) entre 2.366,5 e 9.823,38  $\mu\text{U/ml/min}$ . Considerando-se este critério para definir os valores normais, observamos 4 (quatro) pacientes hiperinsulinêmicos entre os hipertensos brancos (HTBR,  $n =$

13) e 2 (dois) pacientes hiperinsulinêmicos entre os hipertensos negros (HTN,  $n = 10$ ). Não se verificou nenhum hiperinsulinêmico entre os normotensos. Tab.2.2.

Na comparação dos diversos grupos de estudo, quanto a este parâmetro, há uma diferença estatisticamente significativa entre as áreas de HTHI e HTnHI, ( $p < 0.005$ ); entre NTN e NTB ( $p < 0.01$ ); entre NTB e HTB ( $p < 0,005$ ) e entre NT e HT ( $p < 0,025$ ). Fig.2.2.1.

Não se observaram correlações significantes entre a área sob a curva insulinêmica e o clearance de glicose, tanto nos NT como nos HT.

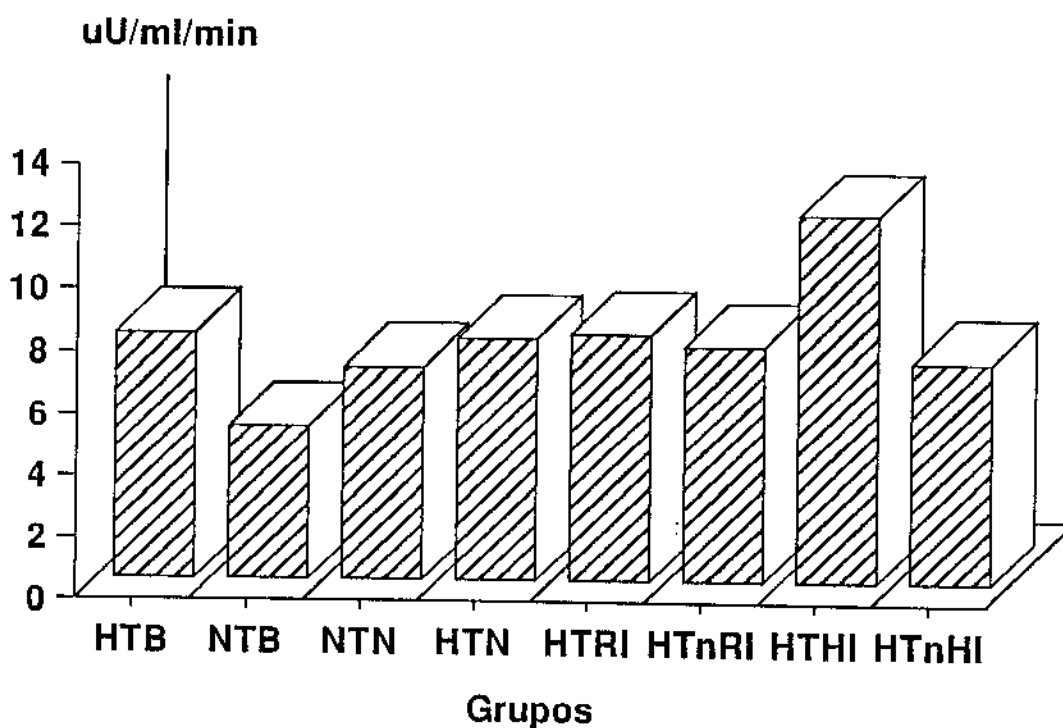


Fig.2.2.1 - Áreas sob as curvas insulinêmicas:  $c = HTHI$  vs  $HTnHI$  -  $p \leq 0,005$ ;  $a = NTN$  vs  $NTB$  -  $p \leq 0,01$ ;  $b = NTB$  vs  $HTB$  -  $p \leq 0,005$ .

### 3.3. Resultados Ecocardiográficos

A avaliação ecocardiográfica permitiu calcular as respostas hemodinâmicas consideradas abaixo e demonstrou hipertrofia cardíaca em 12 pacientes hipertensos (HTHC), sendo o TTI realizado em 11 destes. Entre os 11 pacientes HTHC, 05 foram classificados pelo TTI como resistentes à insulina (HTHC-RI) e entre os 13 HT não hipertróficos (HTnHC), apenas 02 eram resistentes à insulina.

A média dos clearances de glicose obtida nos HTHC-RI,  $3,97 \pm 0,84$  mg/dl/min, diferiu daquela do grupo HTHC-nRI,  $10,37 \pm 4,49$  mg/dl/min ( $p \leq 0,005$ ). Este parâmetro nos hipertensos não hipertróficos e não resistentes à insulina (HTnHC-nRI), foi  $7,83 \pm 2,56$  mg/dl/min, semelhante ao HTHC-nRI e significativamente diferente do HTHC-RI ( $p \leq 0,005$ ). Tab.3 e Fig.3

GRUPOS		HTHC	HTHC-RI	HTHC-nRI	HTnHC-nRI	HTnHC-RI
n		11	05	06	11	2
Clearance da Glicose	X	7.59	3.97	10.37	7.83	4.55
	DP	4.59	0.84	4.49	2.56	-
Relação Massa/SC	X	160.66	141.42	171.64	91.97	82.55
	DP	35,94	24.81	38.18	21.18	-

Tab.3. Média dos clearances de glicose e da relação massa VE/SC nos diversos subgrupos de hipertensos.

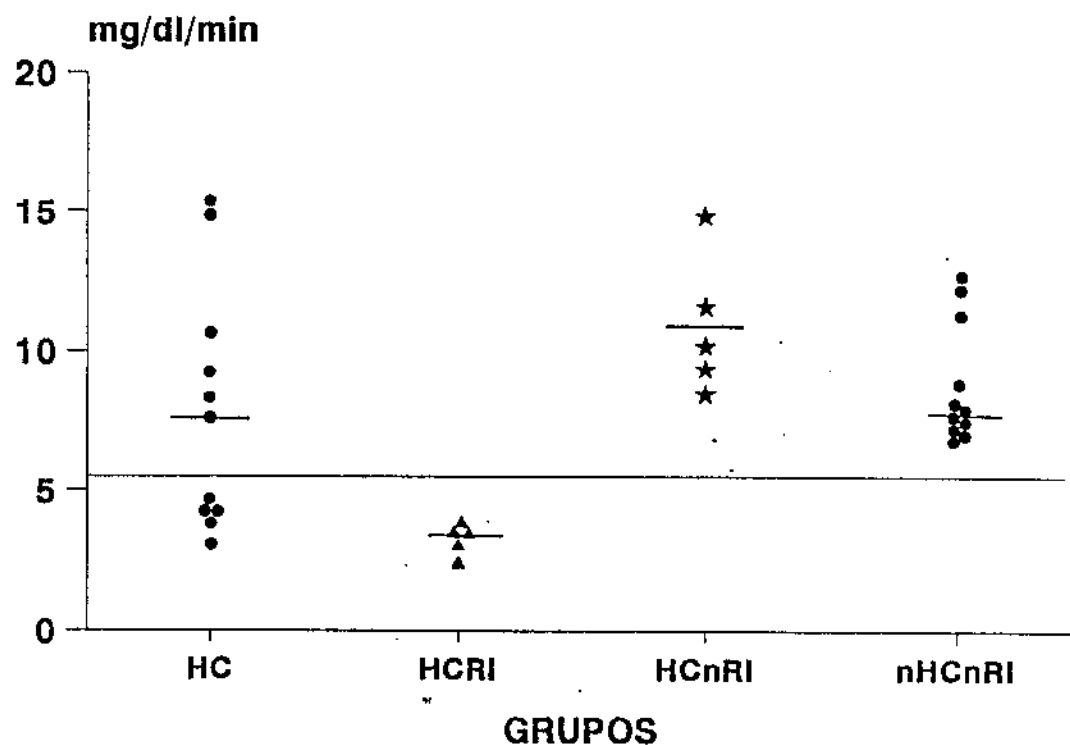


Fig.3 - Clearances de Glicose nos HTHC. HTHC-RI vs HTHC-nRI  $p \leq 0,005$ . HTnHC-nRI e HTHC-nRI vs HTHC-RI  $p \leq 0,005$ .

Comparando-se os pacientes hipertensos brancos e negros com relação à hipertrofia cardíaca e ao clearance de glicose, notou-se que, apesar de não estatisticamente significativa, há uma tendência dos HTBHC apresentarem maior resistência à insulina (4 casos em 6), que os HTNHC (1 caso em 5). Tab.3.1 e Fig.3.1.

GRUPOS	HTBHC		HTBnHC		HTNHC		HTNnHC	
	n	6	8	8	5	5	5	
Clearance da Glicose	X	6.01	8.17	9.29	5.98			
	DP	2.70	3.05	6.01	0.94			
Relação Massa/SC	X	153.48	84.65	169.26	105.58			
	DP	29.81	18.42	44.15	17.42			

Tab.3.1 - Média dos Clearances de glicose e da relação massa VE/SC nos hipertensos brancos vs. hipertentos negros.

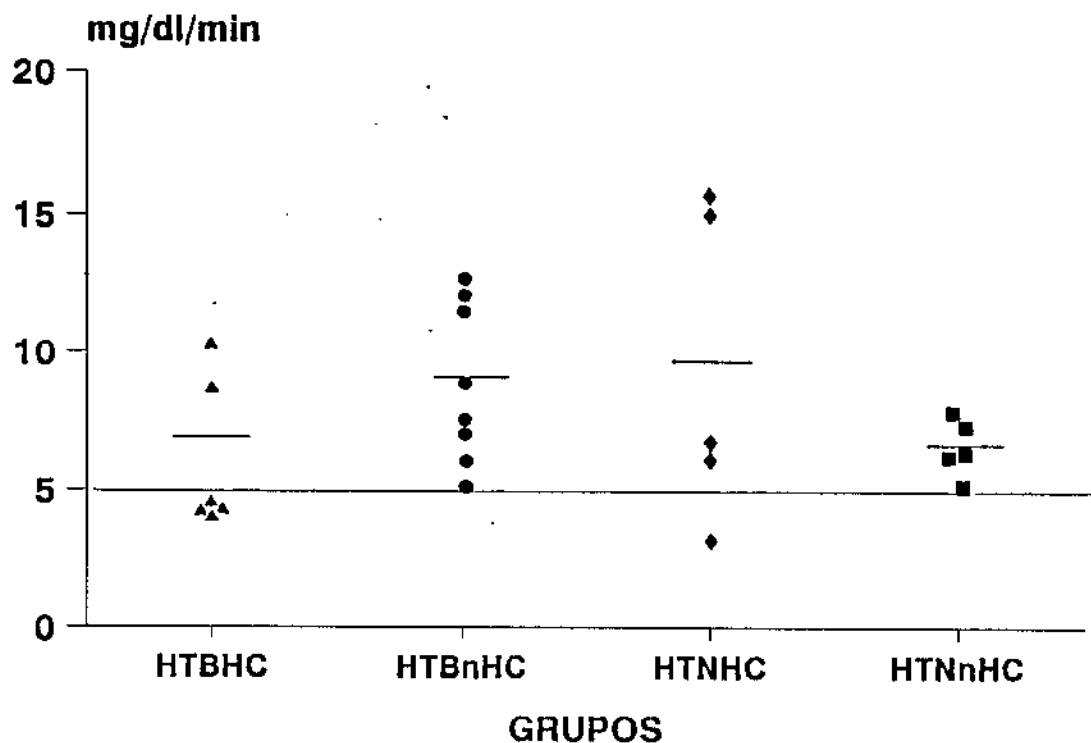


Fig.3.1 - Clearances de Glicose nos HTB vs HTN, considerando-se a hipertrofia cardíaca.

Observamos também uma correlação positiva entre a PAM e a massa/SC em todos os hipertensos, com  $r = 0.19$  e  $p = 0,025$ . Entretanto considerando-se apenas os HTHC, a probabilidade de uma correlação foi de  $p = 0,39$ .

### 3.4. Respostas Hemodinâmicas à Sobrecarga Oral de Glicose (SOG)

#### 3.4.1. Pressão Arterial Sistólica (PAS)

A média da PAS no grupo hipertenso foi de  $170,56 \pm 21,63$  mmHg, enquanto nos normotensos,  $115,35 \pm 11,64$  mmHg ( $p \leq 0,0025$ ). Não houve variação no tempo, pós SOG, nos HT quando se considerou separadamente brancos e negros ( $p > 0,05$ ), no entanto, em relação aos HT como um todo, notou-se um declínio da PAS de forma significativa

nos tempos 60 e 90 min ( $p = 0,025$ ), tendendo a recuperar os níveis basais até os 120 min experimentais.

Já entre os normotensos, houve diferenças raciais na resposta da PAS pós SOG. No tempo basal os NTN apresentaram a PAS =  $120.90 \pm 9.15$  mmHg, e os NTB,  $109,80 \pm 9,15$  mmHg, sendo a diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,025$ ). Além disso, os NTB apresentaram ligeiras variações em torno do valor basal, enquanto nos NTN, ocorreu diminuição significativa aos 60 e 90 min, em relação ao tempo basal ( $p \leq 0,05$ ). Tab.4.1 e Fig.4.1.

GRUPOS		(TEMPOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE) - min				
		0	30	60	90	120
NORMOTENSOS (n = 20)	X	115.35	112.70	108.70	110.20	111.45
	DP	11.64	10.39	9.61	10.24	10.72
HIPERTENSOS (n = 25)	X	170.56	160.64	158.36	158.08	161.64
	DP	21.63	24.07	20.02	20.70	22.83
NT BRANCOS (n = 10)	X	109.80	109.00	105.80	107.40	108.40
	DP	11.56	11.28	10.60	10.67	10.41
NT NEGROS (n = 10)	X	120.90	116.40	111.60	113.00	114.50
	DP	9.15	8.37	7.99	9.49	10.66
HT BRANCOS (n = 14)	X	172.43	163.57	159.36	161.14	164.00
	DP	23.46	25.52	20.25	21.58	21.35
HT NEGROS (n = 11)	X	168.18	156.91	157.09	154.18	158.64
	DP	19.91	22.72	20.64	19.83	25.31

Tab.4.1 - Distribuição da PAS nos diversos grupos experimentais. Os valores são expressos em mmHg.

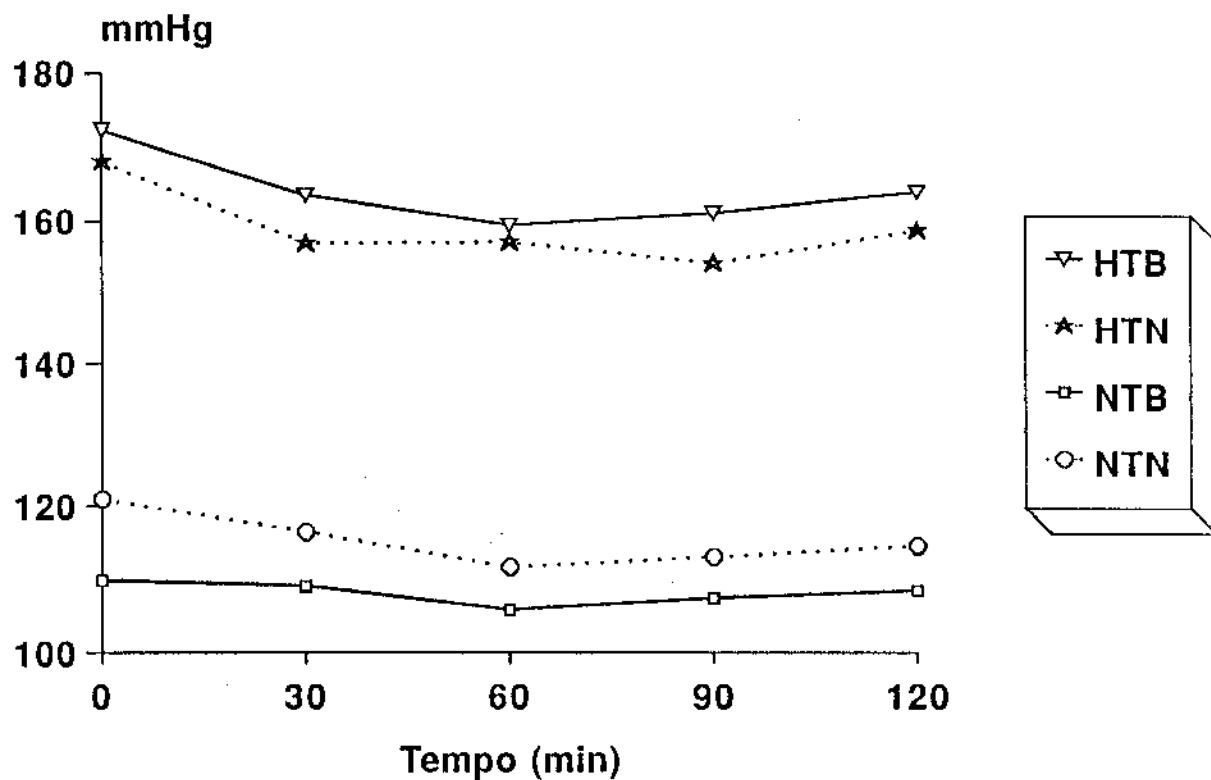


Fig.4.1 - PAS - NTN vs NTB (basal)  $p \leq 0,025$ . HT vs NT -  $p < 0,0025$ .  $p \leq 0,05$  - T60 e T90 vs T0 - HTB + HTN,NTN.

### 3.4.2. Pressão Arterial Diastólica (PAD)

A média da PAD no grupo HT foi de  $112,20 \pm 8,31$  mmHg, enquanto nos NT,  $77,60 \pm 7,46$  mmHg. Em todos os hipertensos houve uma diminuição significativa e similar da PAD ( $p < 0,025$ ), com valor mínimo aos 60 min e posterior recuperação aos níveis iniciais. Também aqui, notou-se nos NTN, PAD basal =  $77,60 \pm 7,46$  mmHg, maior, mas não significativo em relação aos NTB,  $72,40 \pm 6,31$  mmHg. Entretanto, nos NTB a diminuição foi mais acentuada que nos NTN, nos tempos 60 ( $p < 0,05$ ), 90 ( $p < 0,05$ ) e 120min ( $p < 0,025$ ) respectivamente. Tab.4.2 e Fig.4.2.



GRUPOS		(TEMPOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA Á GLICOSE) - min				
		0	30	60	90	120
NORMOTENSOS (n = 20)	X	75.00	71.10	68.35	69.80	73.40
	DP	7.23	7.69	6.91	7.37	6.69
HIPERTENSOS (n = 25)	X	112.20	104.76	102.64	104.81	104.70
	DP	8.91	10.92	9.67	11.07	12.53
NT BRANCOS (n = 10)	X	72.40	68.00	65.60	67.50	70.30
	DP	6.31	8.84	5.23	5.60	5.33
NT NEGROS (n = 10)	X	77.60	74.20	71.10	72.10	76.50
	DP	7.46	5.03	7.52	8.46	6.69
HT BRANCOS (n = 14)	X	113.07	105.64	104.86	106.16	107.04
	DP	9.56	11.26	10.04	9.90	11.63
HT NEGROS (n = 11)	X	111.09	103.64	99.82	103.09	101.73
	DP	8.31	10.90	8.83	12.68	13.55

Tab.4.2 Distribuição da PAD nos diversos grupos experimentais. Os valores são expressos em mmHg.

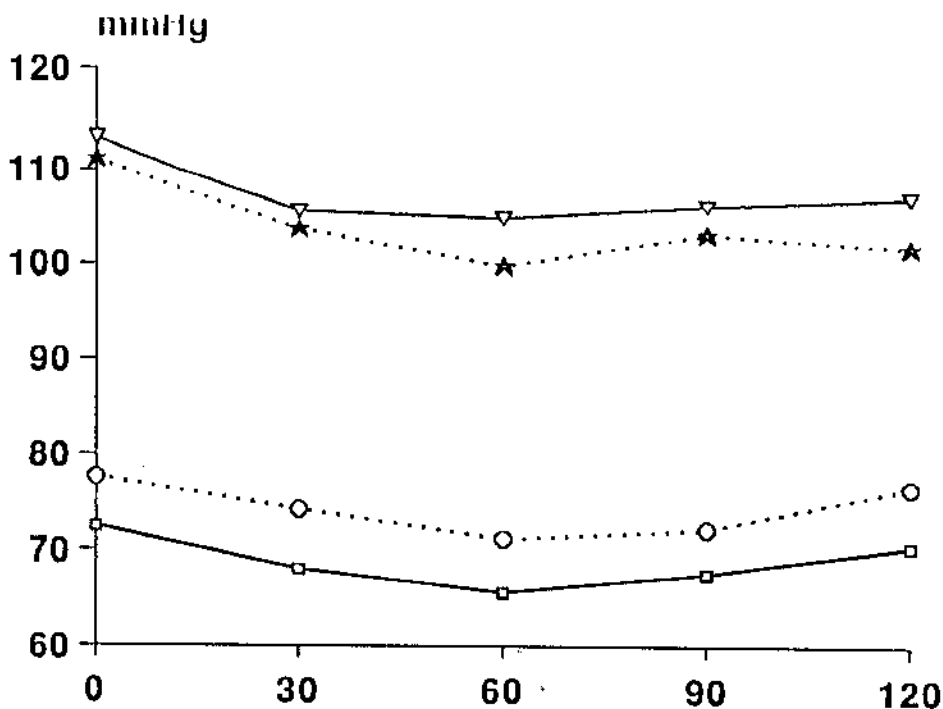


Fig.4.2 - PAD - Efeito tempo (todos)  $p \leq 0,025$ . NTB vs NTN - T60  $p \leq 0,01$ ; T90  $p \leq 0,05$  e T120  $p \leq 0,025$ .

### 3.4.3. Pressão Arterial Média (PAM)

No período basal, a PAM do grupo HT,  $131.65 \pm 12.21$  mmHg foi estatisticamente diferente da do grupo NT,  $88.45 \pm 8.08$  mmHg ( $p \leq 0.0001$ ). Tab.4.3.

A pressão arterial média apresentou uma variação negativa, após SOG, em todos os grupos experimentais ( $p \leq 0.0001$ ), com diminuição até os 60 min, com tendência a recuperação nos tempos experimentais 90 e 120 min. A observação da fig.4.3 sugere que os indivíduos hipertensos apresentaram uma diminuição da PAM mais acentuada que os normotensos, no entanto, esta comparação da resposta experimental, não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,10$ ). Desta maneira, também não diferiu entre os demais grupos: Brancos vs Negros ( $p = 0.98$ ); RI vs nRI ( $p = 0.46$ ); HC vs nHC ( $p = 0,88$ ). Contudo, isoladamente, no tempo experimental 60 min, o decréscimo da PAM foi mais acentuado nos HT-nRI que nos HT-RI ( $p \leq 0,05$ )

GRUPOS		(TEMPOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA Á GLICOSE) - min				
		0	30	60	90	120
NORMOTENSOS (n = 20)	X	88.45	84.97	81.80	83.26	86.08
	DP	8.08	8.08	6.80	7.57	7.42
HIPERTENSOS (n = 25)	X	131.65	123.39	121.21	122.56	123.41
	DP	12.21	14.59	12.07	13.56	14.65
NT BRANCOS (n = 10)	X	84.87	81.67	79.00	80.79	83.00
	DP	7.25	9.0	6.28	6.76	6.33
NT NEGROS (n = 10)	X	92.03	88.27	84.60	85.73	89.17
	DP	7.54	5.61	6.38	7.86	7.42
HT BRANCOS (n = 14)	X	132.86	124.95	123.02	124.49	126.02
	DP	13.67	15.42	12.53	13.00	13.86
HT NEGROS (n = 11)	X	130.12	121.39	118.91	120.12	120.09
	DP	10.51	13.92	11.63	14.49	15.61
HT HC (n = 12)	X	136.72	129.77	127.02	128.17	129.00
	DP	10.38	13.27	7.80	8.42	10.36
HT nHC (n = 13)	X	126.94	117.48	115.85	117.39	118.25
	DP	12.25	12.62	13.06	15.58	16.45
HT RI (n = 7)	X	137.05	130.62	127.76	129.52	131.38
	DP	11.20	14.98	7.08	6.32	6.57
HT nRI (n = 17)	X	129.73	120.22	112.90	120.44	120.92
	DP	12.58	14.17	28.73	15.00	16.13

Tab.4.3. Distribuição da PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA nos diversos grupos e sub-grupos experimentais. Os valores estão expressos em mmHg.

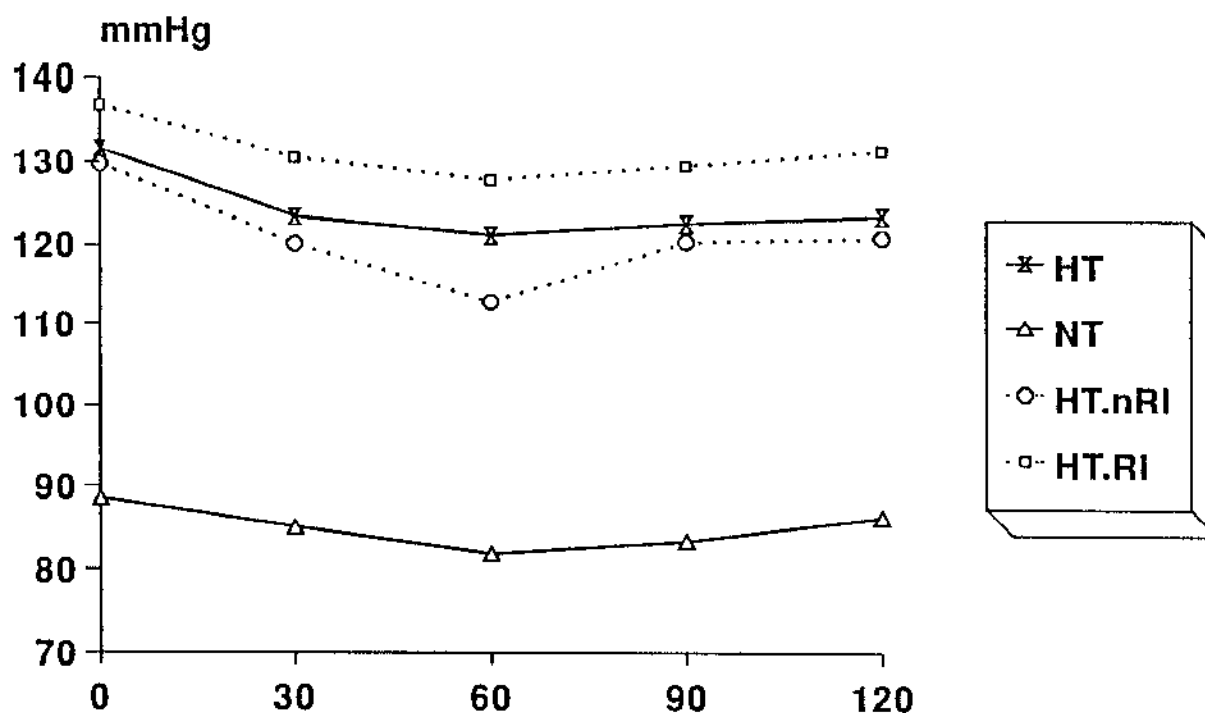


Fig.4.3 - PAM - efeito tempo para todos os grupos:  $p \leq 0,0001$ ; HT vs NT, T0 -  $p \leq 0,0001$ ; HTnRI vs HTRI, T60 min -  $p \leq 0,05$ .

#### 3.4.4. Resistência Vascular Periférica

A resistência vascular periférica no tempo inicial foi maior nos indivíduos hipertensos,  $27.04 \pm 12.94$  UR, que nos normotensos,  $20.69 \pm 8.07$  UR, numa relação de significância ( $p = 0,04$ ). Entretanto, a RVP no tempo 0 dos normotensos negros (NTN) foi semelhante à dos hipertensos negros (HTN) ( $p > 0,05$ ). Todos os grupos apresentaram variação da RVP no tempo com uma diminuição inicial até os 60min pós SOG, e tendência a alcançar os níveis basais até os 120 min, embora o valor obtido para  $p$  seja 0,06. No entanto, não houve diferença quanto ao comportamento experimental dos HT e NT, mas houve entre os indivíduos brancos e negros ( $p = 0,0025$ ). Tab. 4.4, Fig. 4.4.

Considerando-se os grupos quanto à hipertrofia cardíaca e à raça, notou-se que os HTBHC e os HTBnHC apresentaram uma queda inicial da RVP aos 30 min pós SOG, seguida de uma elevação significativa, enquanto nos HTNHC e nos HTNnHC o maior decréscimo

ocorreu aos 60 min, e se manteve até o final do experimento ( $p = 0,03$  para HC e raça).Fig.4.4.a.

GRUPOS		(TEMPOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE) - min				
		0	30	60	90	120
NORMOTENSOS (n = 20)	X	21.10	19.69	18.86	21.29	22.52
	DP	7.07	7.14	5.58	10.71	9.17
HIPERTENSOS (n = 25)	X	26.66	25.05	26.73	28.35	28.38
	DP	9.89	10.22	12.97	15.63	15.56
NT BRANCOS (n = 10)	X	19.27	16.94	16.48	17.60	19.35
	DP	3.72	3.17	2.38	3.80	3.94
NT NEGROS (n = 10)	X	22.93	22.43	21.24	24.97	25.68
	DP	9.17	8.99	6.89	14.06	11.82
HT BRANCOS (n = 14)	X	28.63	26.39	30.49	32.45	32.44
	DP	12.06	12.51	15.27	19.45	19.55
HT NEGROS (n = 11)	X	24.16	23.36	21.95	23.12	23.22
	DP	5.79	6.44	7.45	6.42	5.65
HTNnHC (n = 15)	X	21.79	20.56	20.24	20.92	22.51
	DP	4.76	5.75	5.47	6.28	5.89
HTBnHC (n = 08)	X	28.44	26.09	28.73	32.07	29.96
	DP	14.06	14.91	19.97	21.78	19.46
HTB-HC (n = 6)	X	28.88	26.79	32.84	32.97	35.76
	DP	10.06	9.79	11.94	17.88	20.98
HTN-HC (n = 6)	X	26.14	25.70	23.38	24.96	23.81
	DP	6.21	6.48	9.05	6.47	5.95

Tab.4.4. Distribuição da RESISTÊNCIA VASCULAR PERIFÉRICA nos diversos grupos experimentais. Os valores são expressos em UR (Unidades de Resistência).

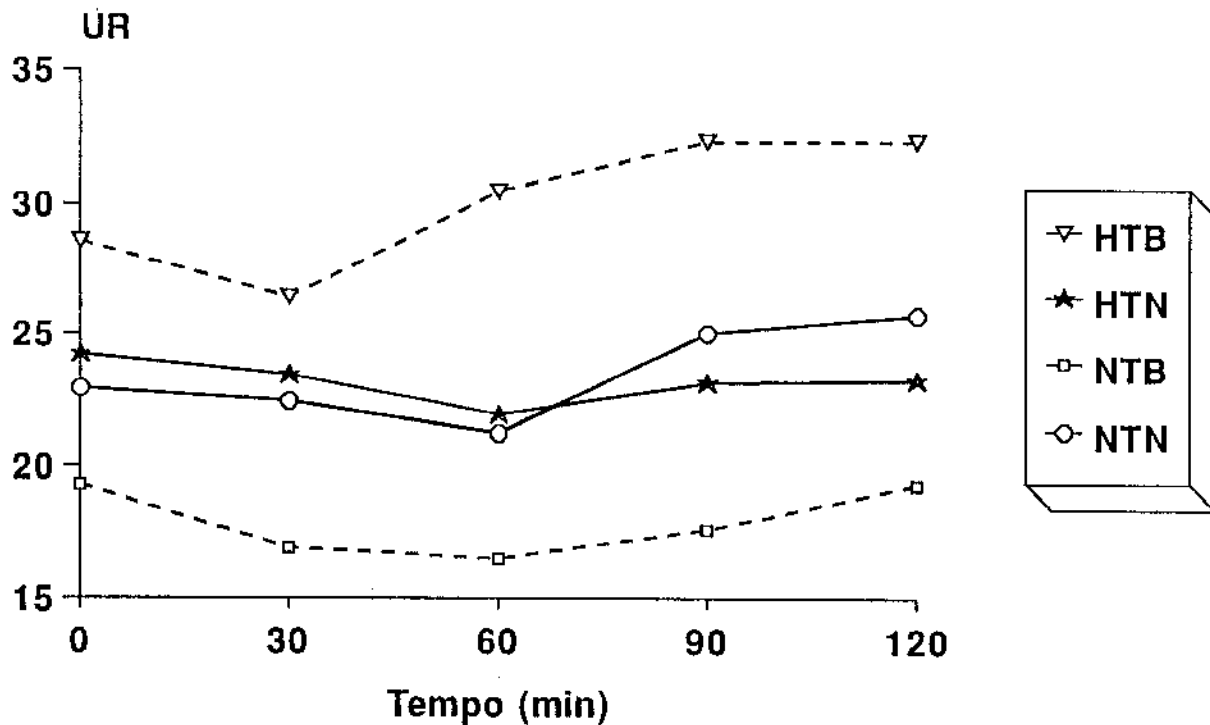


Fig.4.4 - RVP - efeito tempo - todos os grupos  $p = 0,04$ . T0: HTB vs NTB -  $p \leq 0,001$  e HT vs NT -  $p = 0,04$ . Brancos vs negros (curva toda)  $p = 0,0025$ .

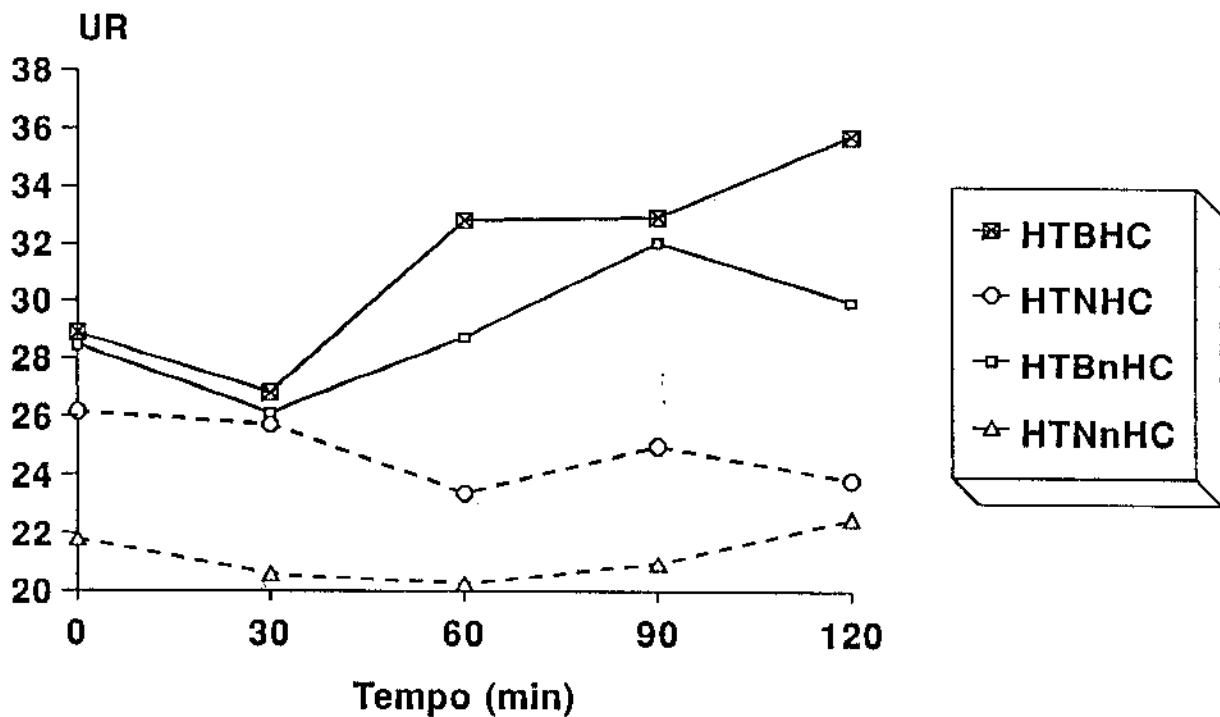


Fig.4.4.a - RVP - HTBHC e HTBnHC vs HTNHC e HTNnHC (curva toda)  $p = 0,03$

### 3.4.5. Débito Cardíaco (DC)

O débito cardíaco, no período basal, foi maior nos hipertensos,  $5,37 \pm 1,39$  l/m, que nos normotensos,  $4,55 \pm 1,30$  l/m ( $p = 0,05$ ). Ocorreram variações deste parâmetro, após a SOG até o final do experimento ( $p = 0,0012$  - efeito tempo) para todos os grupos. Não houve diferença significativa quanto ao comportamento das curvas nos grupos experimentais, HT e NT ( $p = 0,65$ ). Tab. 4.5.

Todavia, algumas diferenças puderam ser notadas com relação ao fator racial ( $p = 0,019$  - B vs N). Assim os HTN apresentam um traçado ascendente do DC, com pico máximo aos 60 min, enquanto nos HTB, este ocorreu aos 30 min, diminuindo a partir deste tempo. Nos NTB, o maior valor de DC também foi alcançado 30 min após SOG, enquanto nos NTN diminuiu continuamente até os 90 min experimentais. Fig. 4.5. Os resultados do DC não foram influenciados pela hipertrofia cardíaca ( $p = 0,89$ ), ou pela resistência à insulina ( $p = 0,08$ ).

GRUPOS		(TEMPOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE) - min				
		0	30	60	90	120
NORMOTENSOS (n = 20)	X	4.55	4.69	4.61	4.45	4.17
	DP	1.30	1.30	1.11	1.32	1.17
HIPERTENSOS (n = 25)	X	5.36	5.47	5.23	5.4	4.97
	DP	1.39	1.71	1.92	1.70	1.40
NT BRANCOS (n = 10)	X	4.57	4.99	4.88	4.73	4.46
	DP	1.11	1.17	0.80	0.83	1.07
NT NEGROS (n = 10)	X	4.52	4.40	4.34	4.17	3.88
	DP	1.53	1.41	1.34	1.67	1.25
HT BRANCOS (n = 14)	X	5.12	5.37	4.62	4.63	4.59
	DP	1.39	1.74	1.43	1.73	1.35
HT NEGROS (n = 11)	X	5.67	5.60	6.02	5.56	5.46
	DP	1.40	1.76	2.24	1.56	1.36
HT HC (n = 12)	X	5.35	5.35	5.24	5.02	4.97
	DP	1.53	1.61	2.33	1.60	1.52
HT nHC (n = 13)	X	5.38	5.59	5.24	5.06	4.98
	DP	1.32	1.87	1.56	1.85	1.35

Tab.4.5. Distribuição do DÉBITO CARDÍACO nos diversos grupos experimentais. Valores expressos em l/min.



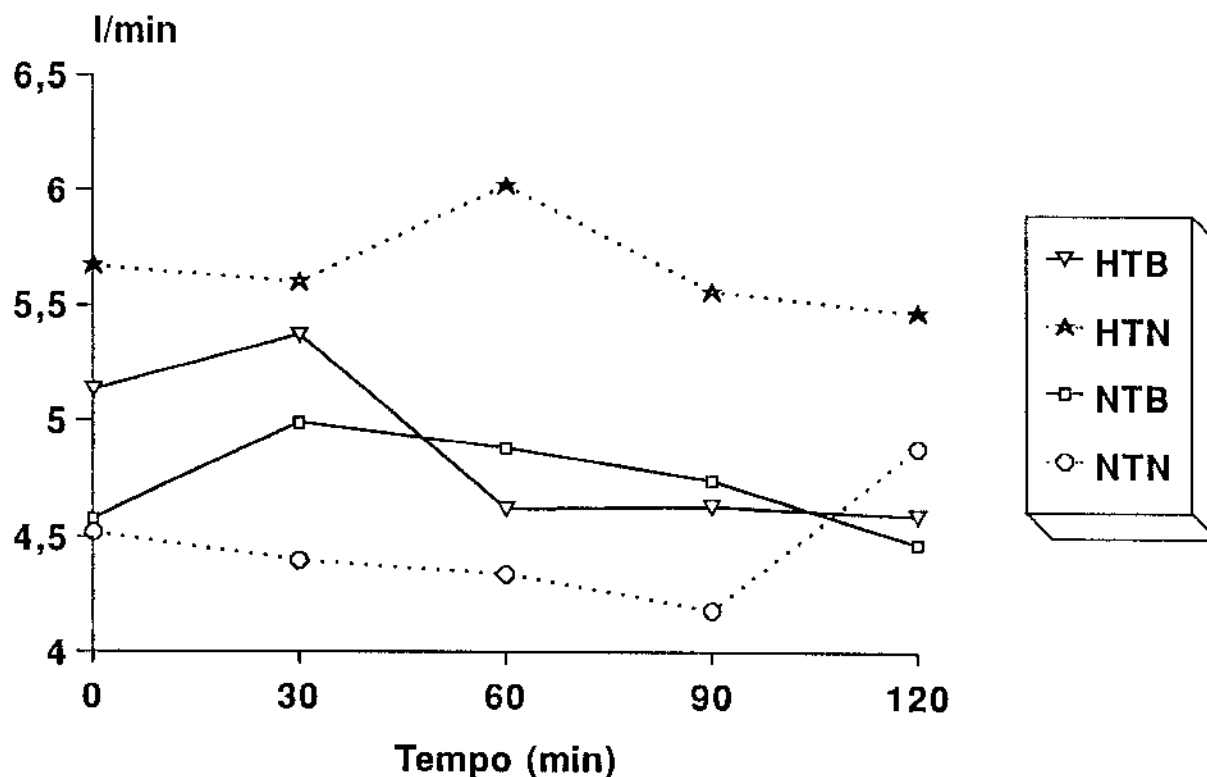


Fig.4.5 - Curvas do DC. Efeito tempo (todos os grupos)  $p = 0,0012$ . T0: HT vs NT -  $p = 0,05$ . Brancos vs negros  $p = 0,019$  (curva toda).

#### 3.4.6. Fração de Ejeção (FE)

Neste estudo, observou-se um aumento da FE no tempo após a SOG em todos os grupos estudados ( $p = 0,003$  - efeito tempo). Notou-se também que o grupo HT desenvolve uma elevação mais expressiva deste parâmetro nos primeiros 30 min, mantendo-se num platô maior que o basal, enquanto o grupo NT aumenta lentamente até os 60 min experimentais e depois diminui para valores inferiores aos iniciais, sendo estas curvas diferentes estatisticamente ( $p = 0,031$ ). O mesmo

comportamento ocorre, quando se leva em conta o fator hipertrofia cardíaca ( $p = 0,032$ ). Tab.4.6 e Fig. 4.6.

GRUPOS		(TEMPOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE) - min				
		0	30	60	90	120
NORMOTENSOS (n = 20)	X	0.738	0.745	0.753	0.730	0.722
	DP	0.044	0.058	0.056	0.070	0.060
HIPERTENSOS (n = 25)	X	0.732	0.762	0.756	0.752	0.755
	DP	0.052	0.062	0.050	0.052	0.053
NT BRANCOS (n = 10)	X	0.732	0.754	0.770	0.752	0.751
	DP	0.038	0.033	0.036	0.048	0.034
NT NEGROS (n = 10)	X	0.745	0.737	0.737	0.708	0.694
	DP	0.052	0.077	0.069	0.083	0.068
HT BRANCOS (n = 14)	X	0.748	0.768	0.753	0.752	0.759
	DP	0.049	0.067	0.047	0.061	0.060
HT NEGROS (n = 11)	X	0.712	0.754	0.759	0.752	0.749
	DP	0.051	0.058	0.056	0.042	0.045
HT HC (n = 12)	X	0.726	0.769	0.750	0.757	0.745
	DP	0.046	0.053	0.047	0.037	0.036
HT nHC (n = 13)	X	0.738	0.756	0.761	0.748	0.763
	DP	0.058	0.071	0.054	0.064	0.065

Tab.4.6. Distribuição dos grupos experimentais quanto à FRAÇÃO DE EJEÇÃO.

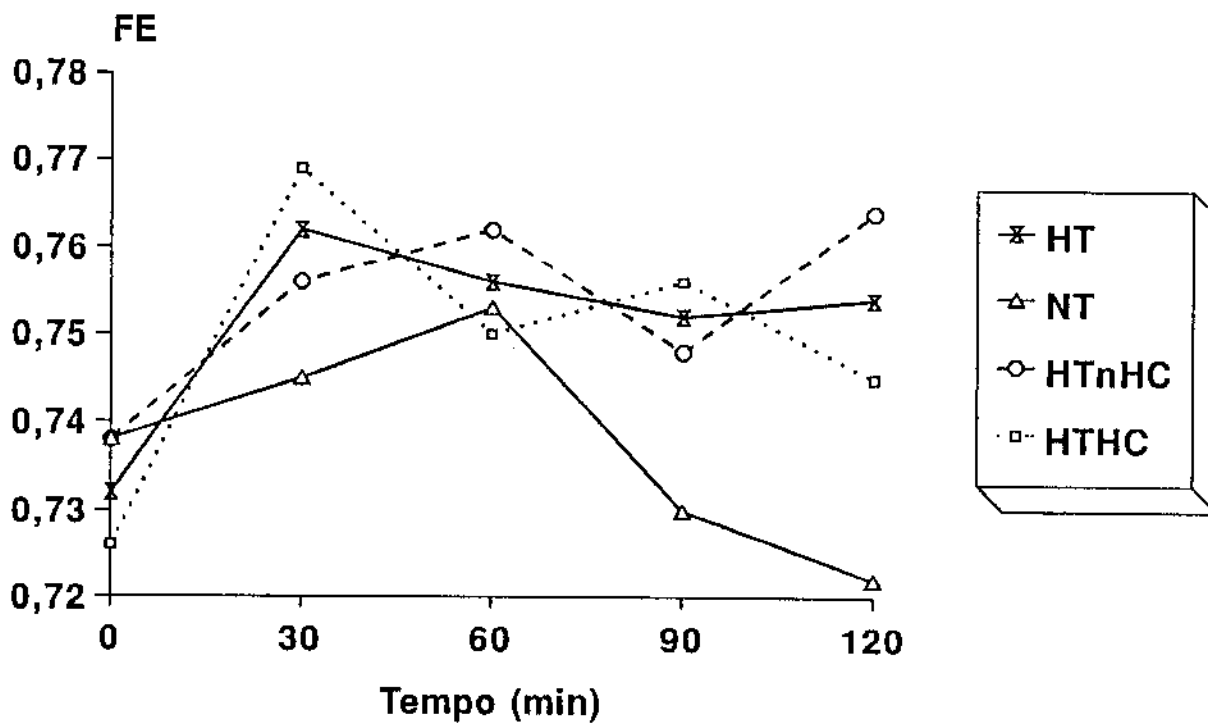


Fig.4.6 - Fração de Ejeção - Efeito tempo, todos os grupos  $p = 0,003$ . HT vs NT -  $p \leq 0,031$ , curva toda; HTHC vs HTnHC -  $p = 0,032$ .

#### 3.4.7. Freqüência Cardíaca (FC)

A freqüência cardíaca não sofreu influência no tempo, após a sobrecarga oral de glicose, em nenhum dos grupos estudados. ( $p = 0,29$ ), tendo apresentado ligeiras variações em torno dos valores basais que foram de  $65,69 \pm 10.04$  bpm para os NT e  $71.62 \pm 11.59$  bpm para os HT. Fig.4.7.

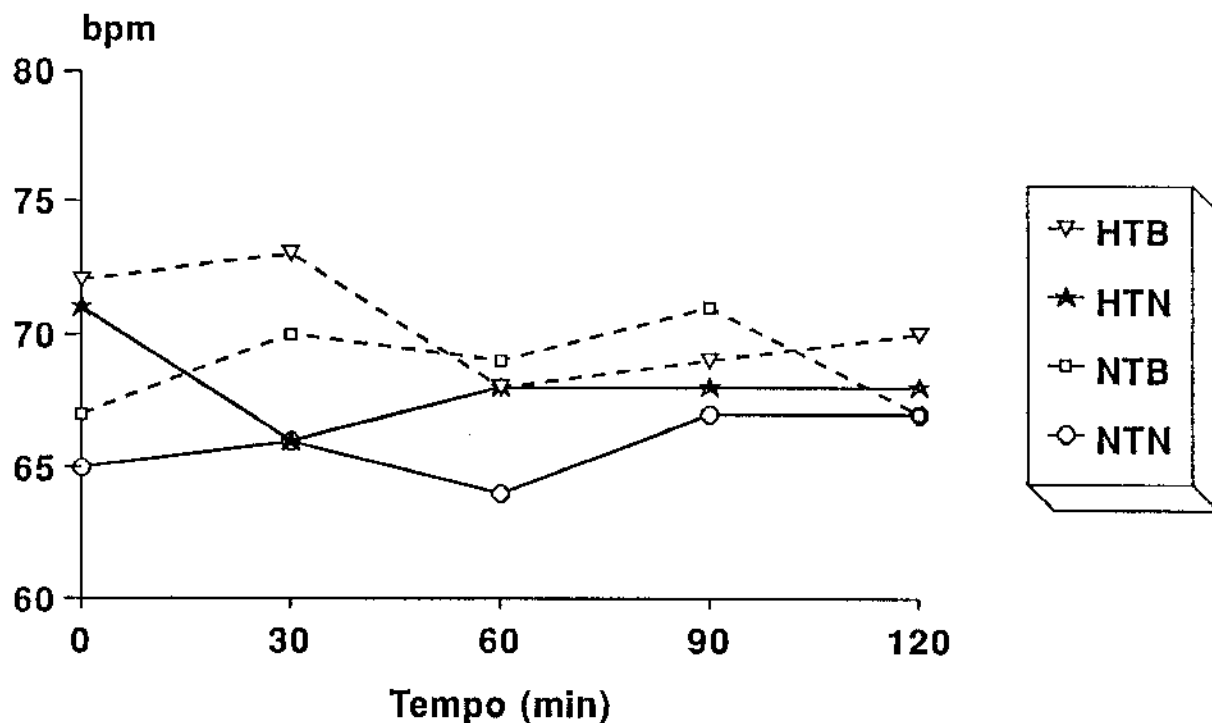


Fig. 4.7 - Freqüência Cardíaca -  $p = 0,29$  - efeito tempo para todos os grupos.

#### 3.4.8. Duplo Produto (DP)

O duplo produto, apresentou uma diminuição no tempo em todos os hipertensos, que foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0041$ ). No grupo HT notou-se maior valor para o DP,  $12,13 \pm 2,06 \cdot 10^3$ , que no grupo NT,  $7,59 \pm 1,53 \cdot 10^3$  ( $p \leq 0,0001$ ), no período basal. Ainda no grupo HT, os negros (HTN) apresentaram menores valores que os brancos (HTB), significante apenas aos 30 min experimentais ( $p = 0,043$ ). Tab. 4.8 e Fig 4.8. Nos normotensos, os valores obtidos para o DP oscilaram em torno dos basais, ( $p = 0,132$  - efeito tempo), sem

diferenças entre brancos e negros. Nos hipertensos subclassificados quanto à hipertrofia cardíaca e a resistência à insulina não se evidenciaram diferenças significantes entre os mesmos ( $p = 0,068$  e  $p = 0,190$ ).

GRUPOS		(TEMPOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE) - min				
		0	30	60	90	120
NORMOTENSOS (n = 20)	X	7.596	7.633	7.231	7.628	7.444
	DP	1.532	1.532	1.010	1.259	1.344
HIPERTENSOS (n = 25)	X	12.134	11.102	10.699	10.816	11.058
	DP	2.066	1.957	1.535	1.711	1.920
NT BRANCOS (n = 10)	X	7.330	7.567	7.267	7.614	7.204
	DP	1.394	1.003	0.925	1.018	1.163
NT NEGROS (n = 10)	X	7.863	7.700	7.196	7.643	7.685
	DP	1.689	1.105	1.139	1.519	4.528
HT BRANCOS (n = 14)	X	12.451	11.792	10.782	11.078	11.367
	DP	2.432	2.014	1.604	1.936	2.249
HT NEGROS (n = 11)	X	11.730	10.222	10.593	10.483	10.666
	DP	1.495	1.550	1.512	1.391	1.402
HT HC (n = 12)	X	12.157	11.110	11.138	11.151	11.315
	DP	2.187	1.968	1.406	1.163	1.787
HT nHC (n = 13)	X	12.113	11.093	10.294	10.507	10.821
	DP	2.038	2.028	1.590	2.098	2.078

Tab.4.8. Distribuição dos diversos grupos experimentais quanto ao DUPLO PRODUTO. Valores expressos em DP x 10<sup>3</sup>.

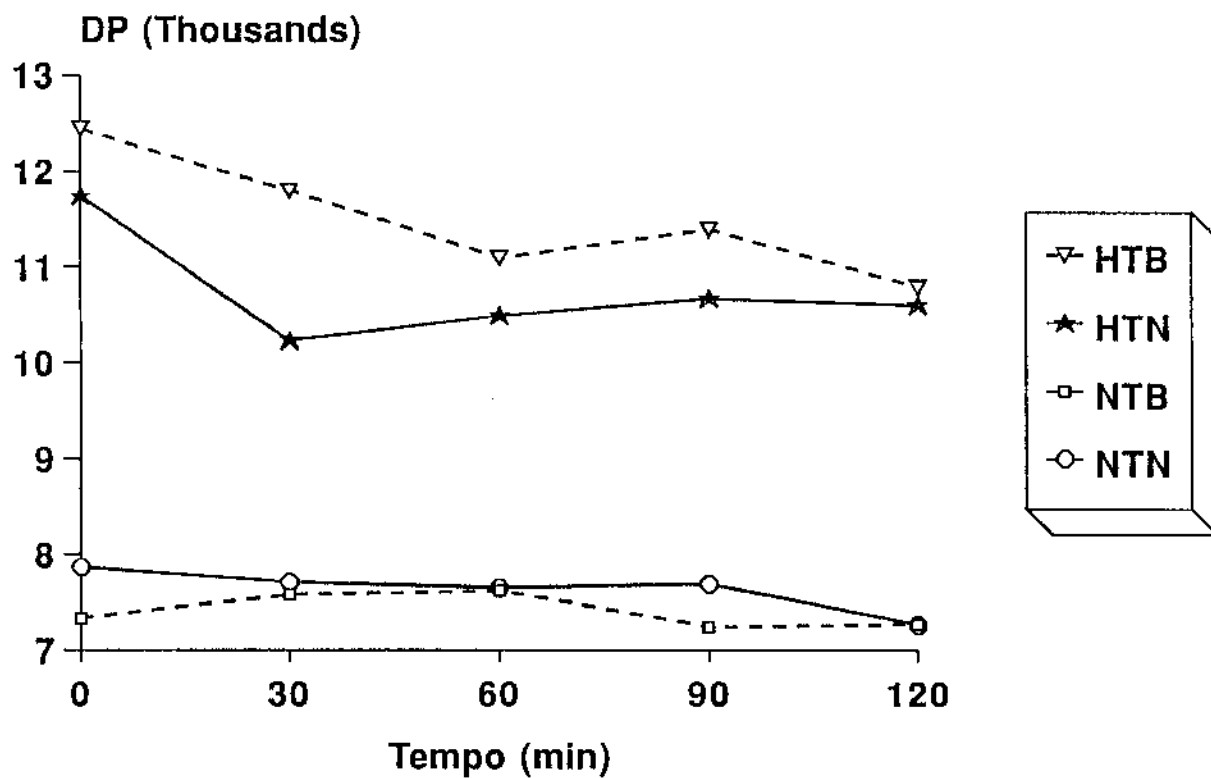


Fig 4.8 - Duplo Produto - Efeito tempo para todos os HT:  $p = 0,0041$ . HT vs NT:  $p \leq 0,0001$ . HTN vs HTB: T30  $p = 0,043$ . Efeito tempo para os NT:  $p = 0,132$ .

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1. Resultados metabólicos

A hipertensão arterial essencial tem sido relacionada a estados de resistência à insulina, e aos efeitos da hiperinsulinemia dela decorrente (Ferrannini e cols, 1987; Reaven e Hoffmann, 1987; Reaven, 1988), e vários métodos foram propostos para determinar a sensibilidade a este hormônio.

A medida da taxa de decaimento da glicose plasmática após injeção de insulina endovenosa (teste de tolerância à insulina - TTI), é um método antigo e amplamente utilizado para estimar *in vivo* a ação da insulina no homem. A confiabilidade deste, foi entretanto questionada em função da hipoglicemia induzida resultar numa resposta contra-regulatória tal como a secreção de glucagon, catecolaminas, GH e cortisol (Reaven, 1983). Por outro lado, ficou demonstrado que estes fenômenos citados acima somente ocorrem cerca de 15 a 20 min após a injeção de insulina (Rizza e cols, 1979; Gerich e cols, 1980). A diminuição da glicemia nos primeiros 15 min se deve então, efetivamente a um aumento da captação celular, bem como à inibição da disponibilidade hepática da glicose, induzidos pela insulina.

Outras técnicas mais sofisticadas para determinar a sensibilidade à insulina foram propostas, tais como o *clamp* hiperinsulinêmico com normo e/ou hiperglicemia (DeFronzo e cols, 1979), teste de tolerância à glicose endovenosa com suas variantes

como a aplicação de modelos matemáticos - método de modelos mínimos- (Bergman e cols, 1987; Cobelli e cols, 1986).

Ericksson e cols, 1993, comparando o método do *clamp* euglicêmico normo e hiperinsulinêmico, com as dosagens de insulina de jejum, concentrações insulinêmicas durante o TTOG e a área sob a curva insulinêmica não demonstraram nenhuma correlação significativa ou seja, a resistência à insulina não pôde ser avaliada satisfatoriamente através destes parâmetros. Talvez um dos fatores causais desta discrepância seja o clearance hepático da insulina, que tanto quanto sua secreção, influi na concentração plasmática final.

Por esta razão, para estudar a sensibilidade à insulina de nossos pacientes, optamos pelo clearance da glicose, calculado pelo TTI, método este, que se correlacionou satisfatoriamente com o *clamp* nos experimentos de Bonora e cols, 1989.

Dos sete pacientes classificados como resistentes à insulina pelo TTI, apenas dois tinham hiperinsulinemia no TTOG, pelo critério utilizado. Por outro lado, apenas 02 de um total de 06 pacientes hiperinsulinêmicos foram definidos como resistentes à insulina pelo TTI. Esta discordância pode ser devida a diferenças de avaliação dos dois métodos e também por que a sensibilidade a este hormônio e o nível insulinêmico parecem ser variáveis contínuas na população, portanto há certa dificuldade em definir os valores que separam os grupos.

Outras situações clínicas tem sido descritas, onde a resistência à insulina está presente, podendo os níveis insulinêmicos



apresentarem-se normais ou até diminuídos, tais como o jejum (DeFronzo e cols, 1978; Balage, 1990); insuficiência cardíaca congestiva e doenças do colágeno (Paliosso e cols, 1991

No presente estudo, a hiperinsulinemia foi verificada em cerca de 26% dos hipertensos (obtido através do cálculo da área sob a curva insulinêmica durante o TTOG). A média da insulinemia basal entre os hipertensos foi significativamente mais elevada que a dos normotensos, reafirmando a relação hipertensão arterial-hiperinsulinemia. Uma correlação entre este índice e os níveis tensionais foi previamente descrita (Hall e cols, 1990; Ferrannini e cols, 1987; Shen e cols, 1988). No entanto, não foi observada nenhuma correlação entre insulina e níveis pressóricos por outros pesquisadores (Bonora E e cols, 1987; MBanya e cols, 1988). Diferenças étnicas talvez expliquem a disparidade entre os diversos estudos, conforme sugerido por Saad e cols (1991), que obtiveram esta correlação em brancos, mas não em negros ou em índios Pima.

Um fato interessante é que nos pacientes hipertensos hiperinsulinêmicos, aqui relatados, o pico glicêmico máximo ocorreu aos 60 min pós SOG, e foi significativamente maior que nos demais hipertensos e que nos normotensos, ainda que todos sejam tolerantes à glicose. Observação anterior de nosso grupo obteve resultado semelhante (Muscelli e cols, 1990)

É possível que haja, nos hipertensos hiperinsulinêmicos citados, uma resistência da célula alvo em processar a interação da insulina com o receptor, e ativar os processos metabólicos dela

decorrentes. Outra alternativa seria que a hiperinsulinemia, tenha desencadeado um "down regulation" dos seus receptores, explicando a ação semelhante ou menor que nos normotensos, apesar dos maiores níveis plasmáticos.

A hiperinsulinemia tem sido relacionada à hipertensão essencial, à obesidade, ao DMNID e à resistência à insulina. (Modan e cols, 1985; Mbanya e cols., 1988; Ferrannini e cols, 1987; Pollare e cols. 1990). Estima-se em 30 a 40 % sua prevalência entre os hipertensos essenciais (Polonsky e cols, 1988; Sechi e cols, 1992).

Sugere-se que a hiperinsulinemia e a resistência à insulina sejam fatores associados à patogenia da hipertensão arterial essencial, uma vez que não está presente nos pacientes portadores de hipertensão arterial secundária. (Sechi e cols, 1992).

A hiperinsulinemia pode resultar de uma secreção aumentada pelas cels  $\beta$  pancreáticas, de resistência à ação da insulina, ou de uma redução no "clearance" hepático da insulina ou ainda da combinação destes fatores. Uma outra possibilidade é que a pró-insulina esteja dosada como insulina nos ensaios radioimunológicos. Porém, Sechi e cols em 1992, através de dosagem concomitante do peptídeo C, que é co-secretado com a insulina e é "clareado" pelo rim de forma constante, evidenciaram que nos hipertensos essenciais ocorre a hipersecreção hormonal, ao lado de "clearance" hepático normal. Por sua vez, a hiperinsulinemia estaria associada à resistência a este hormônio.

Diferenças raciais foram notadas neste estudo metabólico. Assim, nos normotensos brancos, a insulinemia, pós ingestão do carboidrato, atingiu menores níveis plasmáticos que nos normotensos negros, semelhantemente aos achados de Saad e cols em 1990, em teste de tolerância à glicose intravenosa. Nestes, os valores foram próximos àqueles verificados nos hipertensos brancos (Fig.2.2.a). E ainda, nos HTN o pico máximo de insulinemia plasmática ocorreu, aos 60 min, enquanto nos HTB, ocorreu aos 30 min pós SOG.

Outros autores já haviam demonstrado em ensaios independentes, resistência à insulina em hipertensos brancos (Ferranini e cols, 1987 e Modan e cols, 1985) e em negros, normotensos e hipertensos, (Falkner, 1988). Mas não se encontrou estudo comparativo entre HTB e HTN. Diferenças raciais relativas à resistência à insulina foram constatadas em normotensos por Saad e cols (1991), que verificaram menor sensibilidade nos índios Pima que nos brancos ou negros.

Dado que a resistência à insulina pode estar relacionada a aumento da atividade simpática e a alterações estruturais e de transporte celulares, as diferenças raciais descritas nestes sistemas poderiam explicar as discrepâncias observadas entre estes grupos étnicos no presente relato.

## **4.2. Resultados ecocardiográficos**

### **4.2.1. Hipertrofia miocárdica**

Dos 25 pacientes hipertensos, 12 apresentaram hipertrofia cardíaca, através do índice massa/sc (Devereux, 1977), sendo 6 brancos e 6 negros. Em 11 deles foi realizado o TTI, obtendo-se pelo clearance da glicose, 05 resistentes à insulina (45,5%). Além desta alta incidência de resistência à insulina entre os HTHC, notamos ainda uma tendência maior desta na raça branca (4 casos em 6 HTBHC vs 1 caso em 5 HTNHC).

Por outro lado, na comparação do índice massa/sc, os hipertensos negros apresentaram valores maiores,  $139,88 \pm 44,47 \text{ g/m}^2$  em relação aos brancos,  $114,15 \pm 42,12 \text{ g/m}^2$ . Esta diferença não foi significativa, ao contrário dos achados de Fröhlich e cols (1990). Entretanto, em um grupo de estudo mais numeroso, talvez se destaque esta diferença.

Esta associação de hipertrofia cardíaca e resistência à insulina pode sugerir uma inter-relação causal entre estes achados ou que ambos decorram de uma mesma alteração, sendo impossível pelo presente estudo, concluir sobre tais possibilidades. Investigações posteriores envolvendo dosagens de *IGFs*, somatostatina e ou hormônio de crescimento poderão trazer maiores esclarecimentos sobre este ponto polêmico, uma vez que estes podem ser os elos de ligação entre resistência à insulina e hipertrofia tissular.

Os mecanismos etiopatogênicos da hipertrofia cardíaca na hipertensão arterial, têm sido objeto de estudo e especulação há longa data. Ao lado dos fatores hemodinâmicos e genéticos, as alterações metabólicas vem sendo ressaltadas, nos últimos anos.

Desta forma é possível que a insulina desempenhe um papel etiopatogênico no desenvolvimento da hipertrofia tissular. Nosadini, em 1992, observou estreita relação entre resistência à insulina, microalbuminúria e atividade máxima do antiporte  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  com a presença de hipertrofia cardíaca e renal.

A favor desta hipótese, pacientes portadores de doenças genéticas que cursam com resistência à insulina, como leprechaunismo e lipodistrofia, apresentam frequência elevada de hipertrofia cardíaca tanto na forma septal assimétrica quanto panventricular (Rosenberg e cols, 1980; Rheuban e cols, 1986).

Uma miocardiopatia reversível, caracterizada por espessamento septal, comumente assimétrica, tem sido descrita no hipotireoidismo primário e acromegalia (Shenoy, 1987, Smallridge, 1979). Nestes, a cardiomiopatia hipertrofia poderia refletir o excesso de hormônio de crescimento (GH) ou de IGF-I. Entretanto, poderia também estar relacionada à hiperinsulinemia presente nestes pacientes em função dos elevados níveis de GH. Além disso, tem-se demonstrado uma elevada densidade de receptores de insulina e IGF-I nas células miocárdicas. (Steven, 1979).

#### **4.3. Resposta Hemodinâmica**

##### **4.3.1. Pressão Arterial**

Em nossos achados, os comportamentos da PAS, PAD e PAM pós SOG, sugerem uma ação vasodilatadora. Esta foi atribuída por vários

autores à insulina, ocorrendo por um efeito direto sobre a musculatura dos vasos de resistência, (Allwood e Ginsbury, 1959; Zierlei, 1972; Liang e cols., 1982; Creager-Liang, 1985), ou por antagonismo ou atenuação da resposta periférica a agentes vasoconstritores como angiotensina II e norepinefrina (Yamamoto e Takata, 1986). Estes, foram recentemente reafirmados por Wakabayashi e cols. (1993), que notaram um efeito agudo da insulina, sobre a microcirculação em coelhos, antagonizando a ação vasoconstritora do Sistema Nervoso Simpático.

Notou-se em todos os grupos e subgrupos deste trabalho, uma diminuição da PAD e da PAM até os 60 min pós SOG, que associamos ao efeito vasodilatador da insulina, seguido por uma tendência à recuperação dos níveis iniciais.

Este segundo momento poderia decorrer tanto da diminuição das concentrações plasmáticas de insulina, já na fase descendente da curva (Fig.2.2), como de fenômenos contra-reguladores, acionados pelos barorreceptores, estimulando os sistemas nervoso simpático (Liang e cols, 1982) e renina angiotensina (Yamamoto e cols, 1986). A reabsorção tubular renal de  $\text{Na}^+$  promovida pela insulina (De Fronzo e cols, 1976; Baum e cols, 1987), poderia contribuir para este resultado, através do aumento da volemia. Além disto, a ação hormonal sobre o Sistema Nervoso Central, ativando o SNS, agiria como seu próprio contra-regulador. Ressaltando a importância desta ativação simpática, a sua ausência induziu hipotensão arterial pós-prandial em pacientes diabéticos portadores de neuropatia autonômica (Page, 1976).

Um resultado interessante obtido neste estudo, diz respeito à atenuação da resposta da PAM pós SOG, quando se considerou o fator resistência à insulina. Assim, o sub-grupo HTnRI apresentou uma diminuição aos 60min significativamente maior que o HTRI, Fig.4.3. Especulativamente, é possível que também a nível vascular periférico a resistência à insulina desencadeie um menor efeito vasodilatador e este achado não havia sido descrito até o momento.

Diferenças raciais também foram notadas quanto à resposta pressórica. Assim, a PAS nos NTN é mais alta no período basal e diminui nos tempos 60 e 90 pós SOG, enquanto nos NTB, há ligeiras oscilações ao redor dos níveis iniciais. Contudo, considerando-se a PAD, os NTN têm medida inicial maior, embora não estatisticamente significante, mas, apenas nos NTB há uma diminuição significativa deste parâmetro, entre 60 e 90 min experimentais. Fig.4.2.

Tem-se verificado uma maior sensibilidade (Weinberger e cols 1988) e maior conteúdo intracelular de  $\text{Na}^+$  em indivíduos de raça negra. Isto talvez se deva a uma menor atividade dos sistemas de transporte iônico tal como o  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  (Lasker e cols, 1985; Smith e cols, 1988; Canessa e cols, 1988), mesmo em normotensos. É possível que os NTN, tenham uma menor e mais lenta capacidade para a excreção renal deste íon, com subsequente aumento volêmico (Dustan e cols, 1988). Por esta razão, o efeito vasodilatador, promovido pela insulina, seria atenuado. Em acréscimo, devido à menor atividade basal do Sistema Renina Angiotensina, o efeito antagônico da insulina sobre este, poderia ser menos importante nos negros. Não há estudo conclusivo, comparando brancos e negros a respeito da ação insulínica

sobre os transportes iônicos, sendo este outro aspecto a se investigar.

#### 4.3.2. Resistência Vascular Periférica (RVP)

O comportamento da RVP, apesar de medida indiretamente, apresentou uma resposta compatível com o efeito vasodilatador proposto para a insulina, conforme visto acima. Em nossa amostra, todos os grupos apresentaram uma diminuição deste parâmetro hemodinâmico até os 30 ou 60 min experimentais, recuperando os níveis iniciais nos NTB e HTN e ultrapassando estes valores nos HTB e NTN (Fig.4.4).

Verificamos já no período basal, que os NTN apresentaram uma RVP maior que os NTB, e que não difere estatisticamente daquela dos HTB. Além disso, os indivíduos brancos, tanto normo como hipertensos, desenvolvem mais prontamente, aos 30 min pós SOG, uma diminuição da RVP, enquanto nos negros, esta ocorreu mais lentamente e aos 60 min.

Este resultado é compatível com os de Walker e cols, 1992, que estudando a reatividade cardiovascular ao teste ergométrico em normotensos, observou que nos negros, a RVP foi maior tanto no repouso quanto durante o exercício, e não foi acompanhada de aumento na norepinefrina plasmática. Também não relataram diferenças da FC e DC em relação aos brancos, embora nestes a norepinefrina tenha sido significativamente maior.

Em nossa amostra, os hipertensos brancos demonstraram maior reatividade vascular, notada dos 60 até aos 120 min experimentais,



quando então a RVP ultrapassou os níveis iniciais. Esta resposta foi menos pronunciada nos NTN. Considerando que os pacientes hipertensos e resistentes à insulina estiveram presentes em maior número entre os brancos, e que a hiperinsulinemia está associada à ativação do Sistema Nervoso Simpático (Young, 1980; Rowe, 1981; Hall, 1990), é possível justificar estes achados, apesar de não termos medidas diretas da atividade simpática em nossos estudos.

Uma relação entre RVP aumentada e hiperinsulinemia pôde ser estabelecida a partir da ação mitogênica da insulina sobre as fibras musculares lisas dos vasos, mediada pelos receptores de *IGF-I*, contribuindo para a hiperplasia da camada média dos vasos de resistência (Stout e cols., 1975). Por conseguinte, é plausível supor que a hiperinsulinemia contribua para uma elevação da RVP, inclusive nos hipertensos aqui estudados.

#### 4.3.3. - Débito Cardíaco e Fração de Ejeção

Neste estudo, o grupo hipertenso apresentou, como resposta à SOG, um maior aumento do débito cardíaco e da fração de ejeção, comparado ao grupo normotenso, e a frequência cardíaca oscilou ligeiramente de maneira não significativa em todos. Tendo em vista que o DC está na dependência do volume sistólico, da força de contração e da FC, é possível que a insulina tenha influído diretamente na capacidade contrátil do miocárdio, e nos hipertensos, portadores de insulinemias mais elevadas, (Fig.2.2) esta resposta foi mais pronunciada. Vários autores têm demonstrado esta ação inotrópica em corações de humanos (Merin,1970; Thuesen, 1988) e de animais (Lee

e Downing, 1976; Liang, 1982), sendo aventada uma ação direta e outra secundária à ativação do Sistema Nervoso Simpático.

Um comportamento experimental diverso entre as raças foi evidenciado neste ítem. Interessante notar, que nos HTN, o DC além de ser ligeiramente maior no período basal, ascendeu de forma importante até os 60 min pós SOG, quando na curva dos HTB já se delineava uma fase descendente. Uma vez que o fator racial não influenciou no incremento de força contrátil (FE), e nem na frequência cardíaca, pode-se aventar que o volume sistólico, que é dependente da pré-carga e de certa forma do volume plasmático, esteja aumentado nos HTN em relação aos HTB.

Como suporte a esta interpretação, podemos lembrar que a capacidade da insulina em aumentar a reabsorção tubular de  $\text{Na}^+$  (DeFronzo e cols, 1976; Baum, 1987; Muscelli, 1992), associada à maior sensibilidade e à menor capacidade de excreção de  $\text{Na}^+$  presentes nos hipertensos negros, (Dustan, 1988; Sowers, 1988), que são mais volume-dependentes (Fröhlich, 1990), justificaria esta diferença observada na resposta do débito cardíaco na raça negra.

Observando as curvas da FE dos hipertensos hipertróficos (HTHC) e não hipertróficos (HTnHC), notamos que, apesar de ambos terem apresentado um aumento significativo, o pico máximo de contração nos HTHC ocorreu aos 30 min, enquanto nos HTnHC, aos 60 min pós SOG. Entretanto, a comparação das duas curvas não foi estatisticamente significativa, salientando que a resposta contrátil não foi influenciada pela presença ou não de hipertrofia miocárdica.

Estudiosos da miocardiopatia hipertrófica têm observado, que embora a massa total ventricular aumente, nem sempre a organização morfo-funcional das fibras hiperplasiadas e hipertrofiadas permitem um aumento real no inotropismo cardíaco (Davis e cols, 1975) o que justificaria a similaridade da FE dos grupos HTHC e HTnHC.

O duplo produto (DP), que reflete o consumo de  $O_2$  pelo miocárdio, apresentou variações ao longo do experimento que não foram significativas no grupo normotenso. No grupo hipertenso, observamos uma diminuição ao longo do experimento, um pouco mais acentuada nos hipertróficos, porém não significante estatisticamente. Ainda, os HTB demonstram maior DP que os HTN somente aos 30 min pós SOG ( $p = 0,043$ ).

Um ponto controverso foi a constância da frequência cardíaca durante o experimento. Seu incremento refletiria, mesmo que indiretamente, a ativação do SNS como mecanismo contra-regulador para a diminuição da RVP e da PAM. Entretanto, em outros estudos já se observou a disparidade da ação insulinêmica sobre a FC, tanto em animais (Liang e cols, 1982), como em homens normo ou hipertensos. (Thuesen e cols, 1988; Souza, 1991; Ferranini, 1993).

Em conclusão, os resultados deste estudo demonstraram:

- 1 - Uma resistência à insulina associada à hipertensão arterial essencial em cerca de 30% dos casos, mais evidente nos brancos,

2 - Maior incidência de resistência à insulina nos pacientes com hipertrofia cardíaca, principalmente nos brancos,

3 - Hiperinsulinemia em 26% dos hipertensos, associada a maiores níveis glicêmicos. Entre os normotensos, os negros apresentaram maior insulinemia,

4 - Resposta inotrópica positiva em todos os grupos estudados,

5 - Resposta vasodilatadora em todos os grupos estudados, menos evidente nos pacientes com resistência à insulina,

6 - A presença de hipertrofia cardíaca não influenciou na resposta pressórica e no débito cardíaco, mas sim na fração de ejeção,

7 - Resistência vascular periférica maior nos normotensos negros, desde o período basal, com menor decréscimo durante o experimento que nos brancos.

Esta pesquisa acrescentou algumas informações a respeito da fisiopatologia da hipertensão arterial essencial e ressaltou algumas diferenças raciais e hemodinâmicas, enfatizando a necessidade de novos estudos para elucidar seus mecanismos diante de nossos poucos conhecimentos atuais.

#### 4.4. RESUMO

Vários autores têm demonstrado que a fisiopatogenia da Hipertensão Arterial Essencial envolve relações com Resistência à Insulina e Hiperinsulinemia. Vários efeitos deste hormônio são notados no sistema cardiovascular, estando implicados nos diversos setores do organismo onde a morbidade da HAS se faz presente.

Neste estudo, 45 indivíduos, (10 normotensos brancos, 10 normotensos negros, 14 hipertensos brancos e 11 hipertensos negros), de ambos os sexos, pareados por idade e dentro do peso ideal, foram submetidos a um Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG) com 75 g de glicose, a um Teste de Tolerância à Insulina (TTI) e observados quanto às curvas glicêmica e insulinêmica, quanto à resposta pressórica e hemodinâmica, avaliadas por ecocardiograma, em intervalos de 30 min durante 120 min (T0 a T120) do TTOG.

A observação das curvas insulinêmicas, do TTI, bem como das medidas dos diâmetros internos e espessura do Ventrículo Esquerdo, permitiu subdividir os hipertensos em: hipertensos com hipertrofia cardíaca (n = 12), hipertensos sem hipertrofia cardíaca (n = 13), hipertensos resistentes à insulina (n = 7), hipertensos não resistentes à insulina, (n = 17), hipertensos hiperinsulinêmicos (n = 6) e hipertensos não hiperinsulinêmicos (n = 17).

A análise dos resultados demonstrou:

1- Os hipertensos apresentaram insulinemia média de jejum mais elevada que os normotensos, e nos normotensos negros a curva insulinêmica foi mais alta que a dos brancos.

2- Cerca de 30% dos hipertensos apresentaram resistência à insulina pelo TTI e 26% hiperinsulinemia pelo cálculo da área sob a curva insulinêmica.

3- Mesmo sem intolerância à glicose, os hipertensos hiperinsulinêmicos apresentaram curva glicêmica significativamente mais elevada aos 60 min pós SOG que os normoinsulinêmicos.

4- Entre os hipertensos com hipertrofia cardíaca, 45% apresentaram resistência à insulina, porém apenas 10% mostraram-se hiperinsulinêmicos pelo método empregado e apenas 15% dos hipertensos sem hipertrofia cardíaca eram resistentes à insulina.

5- Todos os indivíduos estudados obtiveram aumento do débito e do inotropismo cardíaco após a SOG, sendo que os hipertensos responderam mais prontamente, aos 30 min, que os normotensos. A pressão diastólica, a pressão arterial média e a resistência vascular periférica apresentaram um decréscimo de seus valores, evidenciando um efeito vasodilatador, atribuído à insulina. Nos normotensos negros a resistência vascular periférica basal foi maior que nos normotensos brancos, aproximando-se dos níveis dos hipertensos brancos.

6- A presença ou não de hipertrofia cardíaca não influenciou nas respostas hemodinâmicas encontradas após SOG.

7- Não houve variação significativa da frequência cardíaca nos diversos grupos durante o experimento.

Os achados desta pesquisa sugerem a presença de resistência à insulina em uma porcentagem de pacientes hipertensos essenciais e evidenciam diferenças raciais nas respostas metabólicas e hemodinâmicas. Outro ponto relevante é a elevada associação entre resistência à insulina e hipertrofia cardíaca.

#### 4.5. ABSTRACT

To determine the possible relationship between insulin resistance, essential hypertension and myocardium hipertrophy we studied 25 hypertensive patients (14 whites and 11 blacks), and 20 normotensive (10 blacks and 10 whites). Secondary forms of hypertension were excluded as well other intercurrent illnesses, like DMNID and obesity.

The voluntaries were submitted to an insulin tolerance test (0,1 U/kg of human insulin - TTI), and to an oral glucose tolerance test (OGTT), concomitantly with a repeated echocardiographic evaluation (30 min intervals).

It was observed:

- Seven hypertensives (about 30%) are insulin resistant (TTI)
- Six hypertensive are hyperinsulinemic by the criterion of Total area under the insulin curve. These patients, all with normal glucose tolerance, had higher glucose levels at 60 min after glucose ingestion.
- Twelve (12) hypertensives had myocardium hipertrophy, 45% of them were insulin resistant and only 10% were hyperinsulinemic.
- A cardiac inotropic response was seen in all, normotensive and hypertensive subjects, earlier and stronger in the hypertensives.



- The blood pressure and periferic vascular resistance decreased in all groups, but it was higher in hypertensives and in normotensive blacks then in whites, even in basal period.

- There is no difference on hemodinamics effects between patients with or without myocardium hipertrophy.

- The double cross index decreased only in hypertensives till 30 or 60 minutes after glucose ingestion.

- There is no change of cardiac rate during all the experiments.

The data obtained suggest that insulin resistance does develop in a subset of hypertensive patients, that the normotensive blacks are more "insulin resistant" than the whites. And also that there is a significant difference between whites and blacks concerning on their hemodinamic changes related to a glucose ingestion. An important point is that between hypertensive hypertrophic patients there is no significant differences on their hemodinamic response. Also there is 45% of insulin resistant subjects in thes subgroup.

**5. APÊNDICE**

## CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS VOLUNTÁRIOS

	RACA	IDADE	%PESO	SEXO	HAS	MASSA/ SUP.C
P01	B	45	113	F	S	131.44
P03	B	40	115	F	S	198.23
P06	B	35	98	M	S	94.72
P07	B	44	102	F	S	112.88
P12	B	24	112	M	S	170.47
P11	B	34	98	F	S	65.31
P13	B	29	100	M	S	118.22
P14	B	20	117	F	S	92.62
P18	B	32	113	M	S	150.93
P19	B	31	100	F	S	156.96
P27	B	45	100	F	S	82.45
P28	B	42	110	M	S	90.15
P30	B	41	98	F	S	62.25
P32	B	35	95	F	S	71.49
P02	N	29	95	M	S	189.67
P04	N	42	116	F	S	137.07
P05	N	35	102	M	S	237.95
P08	N	36	88	M	S	142.67
P10	N	40	101	M	S	111.22
P29	N	32	97	M	S	80.39
P31	N	35	98	M	S	122.08
P34	N	39	104	F	S	95.74
P35	N	34	105	M	S	138.97
P36	N	40	103	M	S	164.22
P37	N	40	100	M	S	118.75
P40	B	35	96	F	N	80.03
P41	B	38	98	M	N	125.00
P42	B	30	99	M	N	78.03
P43	B	35	100	F	N	71.86
P44	B	24	100	M	N	73.09
P45	B	25	93	M	N	85.23
P46	B	38	102	F	N	100.49
P47	B	39	95	M	N	60.36
P48	B	33	93	M	N	106.98
P50	B	36	107	F	N	51.63
P15	N	22	102	F	N	73.70
P16	N	23	110	M	N	127.09
P17	N	23	104	M	N	78.52
P20	N	25	107	F	N	97.73
P21	N	32	94	M	N	97.19
P22	N	37	103	F	N	61.99
P23	N	30	103	M	N	99.65
P24	N	29	108	F	N	64.76
P25	N	36	106	F	N	79.18
P26	N	30	112	M	N	129.28

Variavel:

ITT

Grupo Hipertensos Brancos

	0	3	6	9	12	15	CL	GLIC
P01	81.00	81.00	76.00	69.00	53.00	52.00		4.15
P03	79.00	73.00	60.00	47.00	32.00	29.00		8.29
P06	77.00	76.00	72.00	46.00	27.00	19.00		12.51
P07	80.00	73.00	72.00	60.00	55.00	45.00		4.02
P12	64.00	78.00	66.00	65.00	55.00	42.00		4.73
P11	80.00	82.00	57.00	37.00	30.00	19.00		11.80
P13	118.00	85.00	74.00	62.00	37.00	25.00		10.46
P14	92.00	90.00	81.00	59.00	50.00	46.00		6.08
P18	83.00	86.00	88.00	73.00	62.00	33.00		4.39
P19	86.00	74.00	61.00	44.00	30.00	22.00		10.45
P27	84.00	78.00	73.00	66.00	56.00	45.00		4.55
P28	88.00	85.00	70.00	57.00	49.00	45.00		5.42
P30	87.00	97.00	80.00	61.00	48.00	37.00		8.12
P32	75.00	77.00	72.00	65.00	48.00	36.00		6.42

Grupo Hipertensos Negros

P02	83.00	85.00	78.00	64.00	54.00	45.00		5.46
P04	66.00	73.00	63.00	56.00	49.00	31.00		6.54
P05	69.00	72.00	56.00	28.00	18.00	11.00		16.30
P08	70.00	72.00	33.00	24.00	15.00	11.00		15.15
P10	96.00	89.00	86.00	77.00	64.00	52.00		4.56
P29	89.00	92.00	84.00	61.00	52.00	49.00		5.79
P31	83.00	79.00	72.00	61.00	48.00	40.00		5.88
P34	121.00	115.00	100.00	75.00	64.00	51.00		6.90
P35	93.00	96.00	86.00	72.00	71.00	67.00		3.03
P37	83.00	77.00	67.00	57.00	42.00	35.00		6.81

Grupo Normotensos Brancos

P40	74.00	79.00	53.00	53.00	48.00	38.00		5.91
P41	86.00	86.00	75.00	56.00	28.00	20.00		13.00
P43	78.00	82.00	65.00	52.00	45.00	31.00		7.71
P45	76.00	82.00	77.00	69.00	52.00	42.00		5.70
P47	90.00	85.00	65.00	52.00	50.00	40.00		5.89
P48	90.00	97.00	80.00	50.00	46.00	40.00		7.75

Grupo Normotensos Negros

P15	55.00	72.00	51.00	46.00	36.00	34.00		6.16
P16	100.00	94.00	93.00	82.00	62.00	51.00		5.43
P20	93.00	77.00	74.00	62.00	41.00	38.00		6.67
P21	84.00	78.00	74.00	52.00	39.00	30.00		8.50
P22	84.00	78.00	72.00	53.00	35.00	31.00		8.55
P23	82.00	88.00	78.00	55.00	39.00	19.00		12.52
P24	62.00	78.00	62.00	50.00	40.00	25.00		9.04
P26	86.00	84.00	75.00	57.00	44.00	30.00		8.64

## GLICEMIA

Tempo	0	30	66	90	120
Grupo Hipertensos Brancos					
P01	80	111	132	142	138
P03	81	102	84	86	73
P06	87	130	136	112	92
P07	106	104	135	75	74
P12	82	104	87	88	64
P11	96	146	141	104	120
P13	75	118	93	79	67
P14	76	113	115	91	78
P18	93	140	115	115	120
P19	72	90	64	95	97
P27	77	109	105	102	96
P28	85	112	91	98	88
P30	72	80	103	93	77
P32	75	89	96	86	74
Grupo Hipertensos Negros					
P02	73	130	100	78	62
P04	106	127	152	137	133
P05	75	139	134	101	100
P08	64	69	65	55	57
P10	100	139	135	113	111
P29	91	83	128	116	120
P31	71	122	171	103	106
P34	95	133	121	112	103
P35	81	130	127	125	118
P36	83	100	125	120	108
P37	97	169	163	135	130
Grupo Normotensos Brancos					
P40	69	113	102	94	90
P41	79	82	61	59	73
P42	80	154	159	137	108
P43	68	77	97	80	68
P44	55	114	101	86	96
P45	73	92	62	61	57
P46	87	131	107	115	101
P47	50	107	96	84	95
P48	72	169	140	98	67
P50	79	106	67	66	84
Grupo Normotensos Negros					
P15	85	109	69	71	65
P16	85	131	102	132	111
P17	88	119	98	91	86
P20	80	107	118	110	87
P21	91	179	198	132	87
P22	78	134	159	132	94
P23	95	167	123	65	79
P24	79	114	92	125	98
P25	85	101	107	84	88
P26	90	119	103	83	97

## INSULINEMIA

82

## Grupo Hipertensos Brancos

tempo	0	30	60	90	120	Área sob a curva
P01	13	120	98	65	72	9765.00
P03	5	38	45	23	16	3486.00
P06	8	55	96		80	
P12	10	41	27	22	19	3135.00
P11	10	280	88	80	55	14409.00
P13	11	110	100	64	33	8880.00
P14	13	96	130	110	38	10845.00
P18	12	80	64	64	75	7545.00
P19	8	53	42	31	34	4410.00
P27	13	68	63	75	75	7500.00
P28	13	62	54	62	50	6285.00
P30	26	140	125	86	39	11505.00
P32	9	59	85	69	47	7230.00

## Grupo Hipertensos Negros

P02	13	120	94	28	20	7755.00
P04	36	85	145	175	150	14940.00
P05	9	75	75	80	42	7665.00
P08	9	51	44	54	37	5166.00
P10	10	68	180	49	36	9600.00
P29	10	72	32	25	37	4575.00
P34	24	96	78	56	41	7875.00
P35	13	98	72	70	50	8148.75
P36	9	74	98	46	36	7207.50
P37	10	47	52	46	38	5070.00

## Grupo Normotensos Brancos

P40	9	60	52	47	45	5572.50
P41	11	69	44	41	50	5535.00
P43	5	44	56	41	38	4864.50
P45	14	60	46	30	29	4725.00
P47	10	44	34	25	23	3585.00
P48	11	68	72	44	23	6030.00
P50	6	52	42	33	41	4518.00

## Grupo Normotensos Negros

P15	15	120	75	80	56	9315.00
P16	12	150	88	44	39	9225.00
P17	13	50	60	44	41	5422.50
P20	7	75	80	60	34	7059.00
P21	5	29	60	56	33	4915.50
P22	5	31	41	48	25	4038.00
P23	9	115	78	20	17	6772.50
P24	8	150	48	80	44	9126.00
P25	7	49	55	35	32	4758.00
P26	10	100	83	71	26	8152.50

PRESSAO ARTERIAL SISTOLICA

TEMP            0            30            60            90            120

Grupo Hipertensos Brancos

P01	210	230	200	188	194
P03	200	190	190	192	198
P06	210	190	180	200	200
P07	190	170	174	180	180
P12	160	152	152	158	158
P11	150	150	150	136	140
P13	140	132	130	132	140
P14	150	140	140	140	148
P18	160	160	160	150	160
P19	164	146	165	160	158
P27	190	170	155	170	170
P28	170	160	145	150	160
P30	170	150	140	150	140
P32	150	150	150	150	150

Grupo Hipertensos Negros

P02	180	170	164	176	170
P04	180	165	170	170	170
P05	210	200	190	170	200
P08	160	156	154	158	160
P10	160	150	150	150	145
P29	140	130	130	130	130
P31	180	170	180	180	200
P34	150	130	130	122	130
P35	160	145	160	160	160
P36	180	180	170	150	150
P37	150	130	130	130	130

Grupo Normotensos Brancos

P40	102	108	106	102	110
P41	120	120	110	108	112
P42	130	120	130	130	130
P43	104	102	100	110	110
P44	110	108	110	102	106
P45	112	120	112	114	114
P46	120	108	100	110	110
P47	100	96	98	98	100
P48	110	120	100	110	102
P50	90	88	92	90	90

Grupo Normotensos Negros

P15	110	108	102	106	110
P16	114	116	120	120	120
P17	120	120	110	112	110
P20	110	110	104	104	100
P21	130	120	110	110	110
P22	110	100	100	98	100
P23	130	120	120	120	130
P24	130	130	110	110	115
P25	125	120	120	120	120
P26	130	120	120	130	130

## Grupo Hipertensos Brancos

tempo	0	30	60	90	120
P01	130	130	112	106	108
P03	120	104	108	110	110
P06	125	125	128	125	130
P07	120	110	112	120	120
P12	114	110	110	114	118
P11	100	98	98	92	92
P13	100	92	92	98	100
P14	106	98	96	98	100
P18	110	108	110	110	110
P19	118	100	104	104	100
P27	120	110	110	115	120
P28	110	104	98	94	100
P30	100	90	90	100	90
P32	110	100	100	100	101

## Grupo Hipertensos Negros

P02	120	110	106	114	105
P04	110	98	100	100	94
P05	120	120	110	118	120
P08	112	109	100	110	110
P10	120	110	112	112	112
P29	110	90	90	90	80
P31	120	118	110	120	120
P34	100	90	90	85	90
P35	110	105	100	105	108
P36	100	100	90	90	90
P37	100	90	90	90	90

## Grupo Normotensos Brancos

P40	70	60	60	64	68
P41	80	70	70	65	78
P42	74	68	70	72	73
P43	70	62	60	70	70
P44	70	68	70	62	70
P45	80	84	72	74	74
P46	70	66	64	72	70
P47	70	68	70	70	74
P48	80	80	60	70	68
P50	60	54	60	56	58

## Grupo Normotensos Negros

P15	75	74	70	68	75
P16	75	68	60	60	70
P17	70	70	60	68	70
P20	70	70	70	70	70
P21	80	80	74	72	80
P22	68	68	65	64	70
P23	80	78	74	75	80
P24	80	80	78	80	80
P25	88	74	80	74	80
P26	90	80	80	90	90



PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA

Tempo 0 30 60 90 120

Grupo Hipertensos Brancos

P01	156.67	163.33	141.33	133.33	136.67
P03	146.67	132.67	135.33	137.33	139.33
P06	153.33	146.67	145.33	150.00	153.33
P07	143.33	130.00	132.67	140.00	140.00
P12	129.33	124.00	124.00	128.67	131.33
P11	116.67	115.33	115.33	106.67	108.00
P13	113.33	105.33	104.67	109.33	113.33
P14	120.67	112.00	110.67	112.00	116.00
P18	126.67	125.33	126.67	123.33	126.67
P19	133.33	115.33	124.33	122.67	119.33
P27	143.33	130.00	125.00	133.33	136.67
P28	130.00	122.67	113.67	112.67	120.00
P30	123.33	110.00	106.67	116.67	106.67
P32	123.33	116.67	116.67	116.8	117

Grupo Hipertensos Negros

P02	140.00	130.00	125.33	134.67	126.67
P04	133.33	120.33	123.33	123.33	119.33
P05	150.00	146.67	136.67	135.33	146.67
P08	128.00	124.67	118.00	126.00	126.67
P10	133.33	123.33	124.67	124.67	123.00
P29	120.00	103.33	103.33	103.33	96.67
P31	140.00	135.33	133.33	140.00	140.00
P34	116.67	103.33	103.33	97.33	103.33
P35	126.67	118.33	120.00	123.33	125.33
P36	126.67	126.67	116.67	110.00	110.00
P37	116.67	103.33	103.33	103.33	103.33

Grupo Normotensos Brancos

P40	80.67	76.00	75.33	76.67	82.00
P41	93.33	86.67	83.33	79.33	89.33
P42	92.67	85.33	90.00	91.22	92.00
P43	81.33	75.33	73.33	83.33	83.33
P44	83.33	81.33	83.33	75.33	82.00
P45	90.67	96.00	85.33	87.33	87.33
P46	86.67	80.00	76.00	84.67	83.33
P47	86.67	92.67	88.00	84.00	88.67
P48	90.00	93.33	73.33	83.33	79.33
P50	70.00	65.33	70.67	67.33	68.67

Grupo Normotensos Negros

P15	86.67	85.33	80.67	80.67	86.67
P16	88.00	84.00	80.00	80.00	86.67
P17	86.67	86.67	76.67	82.67	83.33
P20	83.33	83.33	81.33	81.33	80.00
P21	96.67	93.33	86.00	84.67	90.00
P22	82.00	78.67	76.67	75.33	80.00
P23	96.67	92.00	89.33	90.00	96.67
P24	96.67	96.67	89.67	90.00	91.67
P25	100.33	89.33	93.33	89.33	93.33
P26	103.33	93.33	93.33	103.33	103.33

## RESISTÊNCIA VASCULAR PERIFÉRICA

Tempo	0	30	60	90	120
Grupo Hipertensos Brancos					
P01	32.21	30.24	38.22	35.06	28.89
P03	45.87	43.72	53.24	67.19	77.51
P06	61.22	61.49	71.82	84.44	77.19
P07	27.14	21.89	33.33	29.01	32.80
P12	18.93	23.35	25.69	22.84	24.90
P11	27.76	21.57	25.78	25.81	19.86
P13	17.18	23.23	17.28	22.07	20.75
P14	19.08	11.75	14.61	13.42	17.53
P18	30.41	26.84	27.52	27.25	30.84
P19	18.77	14.74	19.09	16.45	19.64
P27	31.16	26.24	27.86	29.41	25.75
P28	19.99	23.14	24.37	24.83	29.68
P30	25.99	20.00	23.00	28.63	23.34
P32	25.16	21.31	25.12	28.02	25.61
Grupo Hipertensos Negros					
P02	27.23	30.31	26.18	26.85	23.29
P04	25.63	30.29	37.59	33.70	25.75
P05	26.41	28.66	25.12	25.16	27.85
P08	32.85	29.22	21.87	25.97	30.31
P10	27.35	22.05	22.04	24.05	26.00
P29	26.06	28.33	28.48	28.56	29.92
P31	20.95	18.28	19.43	20.87	23.25
P34	16.77	12.59	13.99	11.53	15.35
P35	30.05	21.33	19.57	24.48	22.45
P36	14.69	14.39	9.98	13.62	13.21
P37	17.82	21.53	17.29	19.61	18.05
Grupo Normotensos Brancos					
P40	20.09	10.07	12.16	14.01	13.83
P41	14.05	13.37	13.98	14.03	14.05
P42	18.27	16.25	16.59	20.63	19.68
P43	26.66	19.21	19.41	17.92	20.89
P44	18.76	19.52	18.11	14.92	20.59
P45	23.11	18.95	17.77	14.81	16.64
P46	14.56	18.06	19.15	17.96	20.08
P47	22.64	15.50	14.72	25.61	27.33
P48	17.79	19.77	14.06	22.89	22.29
P50	20.52	15.52	16.79	14.69	18.41
Grupo Normotensos Negros					
P15	38.17	28.48	26.24	34.84	31.75
P16	14.90	13.47	11.77	12.70	12.70
P17	16.42	17.09	17.00	15.63	17.13
P20	18.98	29.98	24.16	28.28	29.30
P21	20.54	16.36	17.75	18.97	19.32
P22	20.46	22.63	24.22	24.01	23.43
P23	13.64	17.71	17.53	13.92	18.39
P24	38.22	42.91	36.33	59.89	55.12
P25	29.87	19.43	21.11	17.48	25.12
P26	18.14	16.30	16.36	24.04	24.62

## DÉBITO CARDÍACO

## Grupo Hipertenso Branco

Tempo	0	30	60	90	120
P01	4.86	5.40	3.70	3.80	4.73
P03	3.20	3.03	2.54	2.04	1.80
P06	2.50	2.39	2.02	1.78	1.99
P07	5.28	5.94	3.98	4.83	4.27
P12	6.83	5.31	4.83	5.63	5.28
P11	4.20	5.35	4.47	4.13	5.44
P13	6.60	4.53	6.06	4.95	5.46
P14	6.32	9.53	7.57	8.35	6.62
P18	4.17	4.67	4.60	4.53	4.11
P19	7.10	7.82	6.51	7.46	6.08
P27	4.60	4.95	4.49	4.53	5.31
P28	6.50	5.30	4.66	4.54	4.04
P30	4.74	5.5	4.64	4.08	4.57
P32	4.9	5.48	4.64	4.17	4.57

## Grupo Hipertensos Negros

P02	5.14	4.29	4.79	5.02	5.44
P04	5.20	3.97	3.28	3.66	4.63
P05	5.68	5.12	5.44	5.38	5.27
P08	3.90	4.27	5.40	4.85	4.18
P10	4.88	5.59	5.66	5.18	4.73
P29	4.60	3.65	3.63	3.62	3.23
P31	6.68	7.40	6.86	6.71	6.31
P34	6.96	8.21	7.39	8.44	6.73
P35	4.22	5.55	6.13	5.04	5.58
P36	8.62	8.80	11.69	8.07	8.33
P37	6.55	4.80	5.98	5.27	5.73

## Grupo Normotensos Brancos

P40	4.01	7.55	6.20	5.47	5.93
P41	6.64	6.48	5.96	5.66	6.36
P42	5.07	5.25	5.42	4.43	4.67
P43	3.05	3.92	3.78	4.65	3.99
P44	4.44	4.17	4.60	5.05	3.98
P45	3.92	5.07	4.80	5.90	5.26
P46	5.95	4.43	3.97	4.71	4.15
P47	3.83	5.98	5.98	3.28	3.24
P48	5.06	4.72	5.21	3.64	3.56
P50	3.41	4.21	4.21	4.58	3.73

## Grupo Normotensos Negros

P15	2.27	3.00	3.07	2.32	2.73
P16	5.91	6.23	6.80	6.30	5.58
P17	5.28	5.07	4.51	5.29	4.86
P20	4.39	2.78	3.37	2.88	2.73
P21	4.71	5.71	4.85	4.46	4.66
P22	4.01	3.48	3.17	3.14	3.41
P23	7.08	5.20	5.10	6.47	5.26
P24	2.53	2.25	2.44	1.50	1.66
P25	3.36	4.60	4.42	5.11	3.72
P26	5.70	5.73	5.70	4.30	4.20

## FE (FRAÇÃO DE EJEÇÃO)

Tempo	0	30	60	90	120
Grupo Hipertensos Brancos					
P01	0.80	0.83	0.76	0.80	0.81
P03	0.77	0.81	0.78	0.75	0.72
P06	0.70	0.70	0.73	0.61	0.69
P07	0.76	0.79	0.73	0.78	0.76
P12	0.67	0.73	0.68	0.72	0.71
P11	0.74	0.80	0.76	0.80	0.86
P13	0.73	0.70	0.78	0.75	0.74
P14	0.74	0.84	0.81	0.81	0.81
P18	0.68	0.62	0.72	0.70	0.68
P19	0.80	0.79	0.75	0.80	0.76
P27	0.70	0.78	0.75	0.73	0.78
P28	0.76	0.71	0.67	0.70	0.68
P30	0.84	0.86	0.85	0.85	0.86
P32	0.78	0.8	0.78	0.73	0.77
Grupo Hipertensos Negros					
P02	0.69	0.77	0.80	0.76	0.77
P04	0.69	0.79	0.65	0.81	0.78
P05	0.71	0.76	0.76	0.75	0.72
P08	0.72	0.77	0.77	0.74	0.72
P10	0.59	0.62	0.65	0.67	0.64
P29	0.72	0.69	0.76	0.78	0.77
P31	0.74	0.76	0.79	0.74	0.75
P34	0.77	0.84	0.80	0.81	0.81
P35	0.74	0.80	0.80	0.77	0.77
P36	0.69	0.77	0.80	0.70	0.74
P37	0.78	0.73	0.77	0.74	0.77
Grupo Normotensos Brancos					
P40	0.70	0.78	0.77	0.75	0.78
P41	0.69	0.72	0.70	0.68	0.71
P42	0.73	0.75	0.82	0.74	0.77
P43	0.72	0.79	0.78	0.77	0.79
P44	0.72	0.72	0.77	0.81	0.75
P45	0.69	0.72	0.72	0.79	0.77
P46	0.80	0.79	0.80	0.81	0.76
P47	0.70	0.78	0.78	0.67	0.67
P48	0.77	0.77	0.79	0.73	0.73
P50	0.78	0.79	0.79	0.77	0.77
Grupo Normotensos Negros					
P15	0.76	0.82	0.82	0.78	0.76
P16	0.75	0.79	0.74	0.71	0.70
P17	0.69	0.70	0.72	0.72	0.69
P20	0.68	0.56	0.59	0.59	0.56
P21	0.71	0.75	0.74	0.74	0.71
P22	0.80	0.77	0.76	0.76	0.76
P23	0.84	0.78	0.77	0.78	0.75
P24	0.78	0.76	0.78	0.64	0.72
P25	0.74	0.78	0.80	0.80	0.70
P26	0.70	0.66	0.65	0.56	0.59

## FREQUÊNCIA CARDÍACA

Tempo	0	30	60	90	120
Grupo Hipertensos Brancos					
P01	62.63	62.63	65.43	59.52	64.31
P03	60.00	58.54	59.52	63.42	58.54
P06	60.00	57.14	54.95	57.36	56.71
P07	93.46	87.85	73.17	77.92	88.24
P12	72.73	65.72	67.95	66.37	59.23
P11	81.86	83.68	79.16	75.00	85.71
P13	57.58	58.25	52.17	49.59	52.17
P14	82.30	90.50	79.16	87.21	78.64
P18	71.60	72.38	65.43	70.59	70.59
P19	70.59	70.59	65.22	70.59	63.83
P27	88.24	80.00	75.00	83.33	85.71
P28	57.58	59.52	59.52	58.31	54.15
P30	76.63	86.71	79.58	69.93	72.03
P32	79.16	85.71	75	76.63	85.71
Grupo Hipertensos Negros					
P02	60.00	54.00	54.00	60.00	60.00
P04	77.02	58.77	59.23	60.73	64.86
P05	53.57	61.22	57.14	61.22	62.05
P08	55.40	53.72	59.52	63.16	59.41
P10	80.00	86.71	83.33	84.51	81.08
P29	80.00	82.30	75.00	72.12	71.01
P31	63.83	58.25	55.05	61.22	63.16
P34	92.31	77.92	83.33	88.24	80.00
P35	66.67	71.43	78.95	76.92	74.07
P36	71.43	61.86	75.00	69.77	67.42
P37	75.95	59.41	65.93	75.14	63.16
Grupo Normotensos Brancos					
P40	77.00	77.00	78.00	75.00	83.00
P41	65.00	64.00	61.00	63.00	60.00
P42	76.00	72.00	68.00	70.00	62.00
P43	53.00	58.00	61.00	71.00	59.00
P44	63.16	59.23	61.04	60.00	57.58
P45	58.08	72.03	68.26	72.03	66.08
P46	76.63	75.76	72.03	78.23	73.44
P47	73.44	83.68	83.68	82.76	81.86
P48	55.81	62.63	63.69	54.55	53.33
P50	68.00	72.00	72.00	86.00	70.00
Grupo Normotensos Negros					
P15	59.00	72.38	63.16	68.89	70.92
P16	50.00	50.00	55.05	59.41	57.14
P17	64.59	65.15	53.14	62.31	59.52
P20	61.79	67.26	72.03	61.54	66.08
P21	77.42	78.23	76.63	70.59	76.63
P22	72.73	65.22	65.43	64.86	70.59
P23	86.71	72.73	77.82	90.50	87.85
P24	59.23	58.54	57.14	55.15	54.15
P25	65.43	74.26	69.20	80.00	71.26
P26	51.41	58.31	55.61	61.29	56.44

## DUFLO PRODUTO

Tempo	0	30	60	90	120
Grupo Hipertensos Brancos					
P01	13.15	14.41	13.09	11.19	12.48
P03	12.00	11.12	11.31	12.18	11.59
P06	12.60	10.86	9.89	11.47	11.34
P07	17.76	14.93	12.73	14.03	15.88
P12	11.64	9.99	10.33	10.49	9.36
P11	12.28	12.55	11.87	10.20	12.00
P13	8.06	7.69	6.78	6.55	7.30
P14	12.35	12.67	11.08	12.21	11.64
P18	11.46	11.58	10.47	10.59	11.29
P19	11.58	10.31	10.76	11.29	10.09
P27	16.76	13.60	11.63	14.17	14.57
P28	9.79	9.52	8.63	8.75	8.66
P30	13.03	13.01	11.14	10.49	10.08
P32	11.87	12.86	11.25	11.49	12.86
Grupo Hipertensos Negros					
P02	10.80	9.18	8.86	10.56	10.20
P04	13.86	9.70	10.70	10.32	11.03
P05	11.25	12.24	10.86	10.41	12.41
P08	8.86	8.38	9.17	9.98	9.50
P10	12.80	13.01	12.50	12.68	11.76
P29	11.20	10.70	9.75	9.38	9.23
P31	11.49	9.90	9.91	11.02	12.63
P34	13.85	10.13	10.83	10.76	10.40
P35	10.67	10.36	12.63	12.31	11.85
P36	12.86	11.13	12.75	10.47	10.11
P37	11.39	7.72	8.57	7.43	8.21
Grupo Normotensos brancos					
P40	7.85	8.32	8.27	7.65	9.13
P41	7.80	7.68	6.71	6.80	6.72
P42	9.88	8.64	8.84	9.10	8.06
P43	5.51	5.92	6.10	7.81	6.49
P44	6.95	6.40	6.71	6.12	6.10
P45	6.51	8.64	7.65	8.21	7.53
P46	9.20	8.18	7.20	8.60	8.08
P47	7.34	10.21	10.04	9.27	9.33
P48	6.14	7.52	6.37	6.00	5.44
P50	6.12	6.34	6.62	7.74	6.30
Grupo Normotensos Negros					
P15	6.49	7.82	6.44	7.30	7.80
P16	5.70	5.80	6.61	7.13	6.86
P17	7.75	7.82	5.85	6.98	6.55
P20	6.80	7.40	7.49	6.40	6.61
P21	10.06	9.39	8.43	7.76	8.43
P22	8.00	6.52	6.54	6.36	7.06
P23	11.27	8.73	9.34	10.86	11.42
P24	7.70	7.61	6.29	6.07	6.23
P25	8.18	8.91	8.30	9.60	8.55
P26	6.68	7.00	6.67	7.97	7.34

## 6. BIBLIOGRAFIA

- ALLWOOD, M.J.; PAPEMBERG, J. - Muscle and skin blood flow in the human forearm during insulin hypoglycemia J physiol (Lond) 147: 269-273, 1959.
- ARONSON P.S. - Red-cell sodium-lithium countertransport and essential hypertension. N Engl J Med 307:317, 1982
- BALAGE, M.; GRIZARD, J.; SORNET, C.; SIMON, J.; DARDEVER, D.; MANIN, M. - Insulin Binding and Receptor Tyrosine Kinase Activity in rat liver and skeletal muscle: effect of starvation. Metabolism 39(4):366-373, 1990.
- BALFE, J.W.; COLE, C. SMITH E.K.M.; GRAHAM, J.B.; WELT, L.S. - A hereditary sodium transport defect in the human red cell. J Clin Invest 47:4, 1968.
- BAR, R.S.; HARRISON, L.C.; MUGGEO, M.; GORDEN, P., KAHN, C.R.; ROTH, J. - Regulation of insulin receptors in normal and abnormal physiology in human. Adv intern med 24:23-52, 1979.
- BAUM, M. - Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. J Clin Invest 79: 1104-1109, 1987.
- BERNE, C.; FAGIUS, J.; NIKLASSON, F. - Sympathetic response to oral carbohydrate administration: Evidence from microelectrode nerve recording. J Clin Invest 84: 1403-1409, 1989.
- BLOOM, W.L. - Inhibition of salt excretion by carbohydrate. Arch Intern Med 109: 26-32, 1962.
- BONADONNA, R.; GROOP, L.; KRAEMER, N.; DEFRONZO, R.A.: Obesity and insulin resistance in man? a dose response study. Metabolism 39:452-59, 1990.
- BONORA, E.; ZAVARONI, I.; ALPI, O.; PEZZAROSSA, A.; BRUSCHI, F.; DALL'AGLIO, E.; GUERRA, L.; COSCELLI, C.; BUTTURINI, U. - Relationship between blood pressure and plasma insulin in non-obese and obese non-diabetic subjects. Diabetologia 30:719-723, 1987.
- BONORA, E.; MOGHETTI, P.; ZANCANARO, C.; CIGOLINI, M. QUERENA, M.; CACCIATORI, V.; CORGNATI, A.; MUGGEO, M. - Estimates of *In Vivo* Insulin Action in Man: Comparison of Insulin Tolerance Tests with Euglycemic and Hyperglycemic Glucose Clamp Studies. J Clin Endocrinol Metabol 68(2):374-378, 1989.
- BOYLE, E - Biological patterns in hypertension by race, sex, body weight and skin. JAMA 213; 1637-43, 1970.
- CANESSA, M.; ADRANG, N.; SOLOMON, H.S.; CONNOLLY, T.M.; TOSTESON, D.C. - Increased sodium-lithium countertransport in red cells of

- patients with essential hypertension. N Engl J Med 302: 772-76, 1980.
- CANESSA, M.; SPALVINS, A.; ADRAGNA, N.; FALKNER, B. - Red cell sodium countertransport and cotransport in normotensive and hypertensive blacks. Hypertension 6:344-351, 1984.
- CANESSA, M.; BIZE, J.; SPALVINS, A.; FALKNER, B.; KATZ, S - Na-K-Cl cotransport and Na pump in red cells of young blacks. J. Clin Hypertens 2:101-108, 1988.
- CARLSON, L.A.; BOTTIGER, L.E.; ANFELDT, P.E. - Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study: a 14 years follow-up focusing on role of plasma triglycerides and cholesterol. Acta Med Scan 206:351-60, 1979.
- CARLSTROM, S; KARLEFORS, T - Haemodynamic studies on newly diagnosed diabetics before and after adequate insulin treatment. Brit Heart J 32:355-358, 1970.
- CHRISTENSEN, NJ - Acute effects of insulin on cardiovascular function and noradrenaline uptake and release. Diabetologia.25: 377-381, 1983.
- CLAUSEN, T. - Regulation of active Na+K+ transport in skeletal muscle. Physiol Rev 66: 542-580, 1986.
- CLAUSEN, T; EVERTS, M.E. - Regulation of the Na,K -pump in skeletal muscle. kidney Int. 35:1-13, 1989.
- CLUBB, F.J., BELL, P.D.; KEISEMAN, J.D.; BISHOP, S.P. - Myocardial Cell Growth and Blood Pressure development in neonatal, spontaneously Hypertensive Rats. Lab Invest. 56:189-97, 1987.
- CREAGER, M.A.; LIANG, C.; COFFMAN, J.D. - Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. J Pharmacol Exp Ther 235(3): 709-714, 1985.
- DAVIDSON, J.S.; OPIE, L.H., KEDING, B. - Sodium-potassium cotransport activity as genetic marker in essential hypertension. Br. Med J 284: 539-41, 1982.
- DAVIS, F.B.; DAVIS, P.J.; NAT, G.; BLAS, S.D.; MACGILLIVRAY, M.; GUTMAN, S.; FELDMAN, M.J. - The effect of in vivo glucose administration on human erythrocyte Ca<sup>++</sup>ATPase activity on enzyme responsiveness in vitro to thyroid hormone and calmodulin. Diabetes 34: 639-646, 1985.
- DECLARAÇÃO DE HELSINKI - Br Med J [Clin Res] 2:177, 1964.
- DEFRONZO, R.A. - The effect of insulin on renal sodium metabolism. Diabetologia 21: 165-171, 1981.



- DeFRONZO, R.A.; SHERWIN, R.S.; KRAEMER, N - Effect of physical training on insulin action in obesity, Diabetes 36: 1379-85, 1987.
- DEVEREUX RE; REICHEK N - Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation 55: 613-8, 1977.
- DEFRONZO, R.A.; COOKE, C.R.; ANDRES, R.; FALOONA, G.R.; DAVIS, P.J. - The effects of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 55: 845-855, 1975.
- DEFRONZO, R.A.; GOLDBERG, M.; AGUS, Z.A. - The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. J Clin Invest 58: 83-90, 1976.
- DEFRONZO, R.A.; SHERWIN, R.S.; DILLINGHAM, M.; HENDLER, R.; TAMBORLANE, W.V.; FELIG, P. - Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism. J Clin Invest 61: 472-479, 1978.
- DEFRONZO, R.A.; SOMAN, V.; SHERWIN, R.S.; HENDLER, R.; FELIG, P. - Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation, and refeeding J Clin Invest 78:204-213, 1978.
- DEFRONZO, R.A. - The effect of insulin on renal sodium metabolism. Diabetologia 21: 165-71, 1981
- DeFRONZO R.A. - Insulin secretion, insulin resistance, and obesity Int J. Obes 6 (suppl.1):72-82, 1982.
- DUSTAN, H.P. - Mechanisms of hypertension associated with obesity. Ann Intern Med 98:860-64, 1983.
- DUSTAN, H.P.; TARAZI, R.C.; FROHLICH, E.D. - Functional correlates of plasma renin activity in hypertensive patients. Circulation 41:555-567, 1970.
- DUSTAN, H.P.; KIRK, K.A. - Relationship of sodium balance to arterial pressure in black hypertensive patients. Am J. Med Sci 295(4):378-383, 1988.
- ELSER, M. JENNINGS, G.; LAMBERT, G. - Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. Hypertension 11:3-20, 1988.
- ERIKSSON, JG; LWIDEN, EI; LAAKKONEN, K; GROOP, LC - Can Insulin Secretion and Insulin Resistance be Predicted from Insulin Values during an Oral Glucose Loas? Diabetes; 1045, 1993
- ERNE, P.; HERMSMEYER, K. - Intracellular vascular muscle  $Ca^{++}$  modulation in genetic hypertension. Hypertension 14:145-51, 1989.

- ERNE, P.; BOLLI, P.; BURGISSER, E.; BÜHLER, F. - Correlation of platelet calcium with blood pressure effect of antihypertensive therapy. N Engl J Med 310:1084-88, 1984.
- FALKNER, B.; HULMAN, S.; TANNENBAUM, J. KUSHNER, H - Insulin resistance and blood pressure in young black males Hypertension 12:352, 1988.
- FEIGENBAUM, H - Echocardiography, 4th Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1985
- FERRANNINI, E.; TADDEI, S.; SANTORO, D.; NATALI, A.; BONI, C.; CHIARO, D.; BUZZIGOLI, G.; - Independent stimulation of glucose metabolism and Na+K+ exchange by insulin in the human forearm. Am J Physiol 255(18): E953-E958, 1988.
- FERRANNINI, E.; BUZZIGOLI, G.; BONADONNA, R.; GIORICO, M.A.; OLEGGINI, M.; GRAZIADEI, L.; PEDRINELLI, R.; BRANDI, L.; BEVILACQUA, S.- Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 317(6): 350-357, 1987.
- FERRANNINI, E.; HAFFNER, S.M.; STERN, M.P. - Essential hypertension: an insulin-resistant state. J Cardiovasc Pharmacol 15(Suppl. 5): S18-S25, 1990.
- FERRANNINI E; SANTORO, D; BONADONNA, R; NATALI, A; CAMICI PG.- Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts Am Ph Soc. 193:E305-15, 1993
- FINE, L.G.; BADIE-DEZFOOLY, B.; LOWE, A.G.; HAMZEH, A.; WELLS, J.; SALEHMOGHADDAM, S. - Stimulation of Na+/H+ antiport is an early event in hypertrophy of renal proximal tubular cells. Proc Natl Acad Sci 82: 1736-1740, 1985
- FLIER, J.S.- Insulin receptors and insulin resistance. Annu Rev Med 34: 145-160, 1983.
- FRANK, K; STAHLGREN, H.L. - Systemic and regional hemodynamic changes during food intake and digestion in nonanesthetized dogs. Circ Res 23:687-92, 1968.
- FREDRICKSON, M - Racial differences in cardiovascular reactivity to mental stress in essential hypertension. J Hypertens 4:325-331, 1986.
- FROHLICH, ED - The Heart in Hypertension: a 1991 Overview. Hypertension 18:(5) (Suppl.III) III 62-68, 1991.
- FROHLICH, ED - Hemodynamic Differences Between Black Patients and White Patients with Essential Hypertension. Hypertension:15 (6)675-680, 1990.
- FROHLICH, E.D.; GRIM, C.; LABARTHE, D.R.; MAXWELL, M.H.; PERLOFF, D.L.; WEIDMAN, W.H. - Recommendations for human blood pressure

- determination by Sphygmomanometers. Hypertension 11(2): 209A-222A, 1988.
- GREENHOUSE, S.W. GEISSER, S. - On Methods in the Analysis of Profile Data. Psychometrika, 32:95-112, 1959.
- HALL, J.E.; COLEMAN, T.G.; MIZELLE, H.L.; SMITH JR, M.J. - Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. Am J Physiol 258 (27): F722-F731, 1990a.
- HALL, J.E.; BRANDS, M.W.; KIVLIGHN, S.D.; MIZELLE, L.; HILDEBRANDT, D.A.; GAILLARD, C.A. - Chronic hyperinsulinemia and blood pressure. Interaction with catecholamines? Hypertension 15:519-527, 1990b.
- HALTER, J.B.; GRAF, R.J.; PORTE JR, D. - Potentiation of insulin secretory responses by plasma glucose levels in man: evidence that hyperglycemia in diabetes compensates for impaired glucose potentiation. J Clin Endocrinol Metab 48: 946-954, 1979.
- HARRIS, M.I.; HADDEN, W.C.; KNOWLER, W.C.; BENNETT, P.H. - Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. Diabetes: 36:523-34, 1987.
- HATHE, L; ANGELSEN, B - Doppler Ultrasound in Cardiology. Physical Principles and Clinical Applications, 2<sup>nd</sup> Edition, Lea & Febiger. Philadelphia, 1985.
- HILTON, P.J. - Cellular sodium transport in essential hypertension. N Engl J Med 314: 229, 1986.
- JACOBSEN, F; CHRISTENSEN, N.J. - Stimulation of heart rate by insulin: uninfluenced by  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in rabbits, Scan J Clin Lab Invest 39:253-256, 1979.
- KAHN, C.R. - Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. Metabolism 27(12 Suppl.2):1893-1902, 1978.
- KAISER, N.; TUR-SINAI, A.; HASIN, M; CERASI, E. - Binding, degradation and biological activity of insulin in vascular smooth muscle cells. Am J Physiol 249:E292-98, 1985.
- KANNEL, WB. - Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. Am J Cardiol 37:269, 1976.
- KIRCHNER, K.A. - Insulin increases loop segment chloride reabsorption in the euglycemic rat. Am J Physiol 255(24): F1206-F1213, 1988.
- KLEINBAUM, J; SHAMOON, H - Selective counterregulatory hormone response after oral glucose in man. J Clin Endocrinol & Metab 55: 787-790, 1982.

- KOLTERMAN, O.G.; GRAY, R.S.; GRIFFIN, J. OLEFSKY, J.M. - Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 68:957-69, 1981.
- KROTKIEWSKI, M.; MANDROUKAS, K.; SJOSTROM, L.; SULLIVAN, L.; BJORNTORP, P. - Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. Metabolism 28:650-58, 1979.
- KNOWLER, W.C.; PETTITT, D.J.; SAAD, M.F.; BENNETT, P.H. - Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors, and pathogenesis. Diabetes Metab Rev 6:1-28, 1990.
- KOH, H.; WAKI, M.; NAMBU, S. - Insulin modulates early-phase noradrenaline response to glucose ingestion in humans. Horm Metabol Res 20: 282-287, 1988.
- KOLANOWSKI, J.; PIZARRO, M.A.; DEGASPARO, M.; DESMECHT, P.; HARVENGT, C.; CRABBE, J. - Influence of fasting on adrenocortical and pancreatic islet response to glucose loads in the obese. Eur J Clin Invest 1: 25-31, 1970.
- KOLANOWSKI, J.; GASPARO, M.; DESMECHT, P.; CRABBE, J. - Further evaluation of the role of insulin in sodium retention associated with carbohydrate administration after a fast in the obese. Eur J Clin Invest 2:439-444, 1972.
- LASKER, N.; HOPP, L.; AVIV, A - Race and sex differences in erythrocyte  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -adenosine triphosphatase. J Clin Invest 75:1813-1820, 1985.
- LANDSBERG, L - Insulin and hypertension: lessons from obesity. N Engl J Med 317(6): 378-379, 1987
- LANDSBERG, L.; KRIEGER, D.R. - Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. Am J Hypertens 2: 125S-132S, 1989.
- LARADI, A.; SAKHRANI, L.M.; MASSRY, S.G. - Direct effects of insulin on transport properties of proximal rabbit renal cells. Kidney Int 27: 314A, 1985.
- LEE, J.C.; DOWNING, S.E. - Effects of insulin on cardiac muscle contraction and responsiveness to norepinephrine. Am J Physiol 230(5): 1360-1365, 1976.
- LEVER, A.F. - Slow pressor mechanisms in hypertension: a role for hypertrophy of resistance vessels? J. Hypertens 4:515-24, 1986.
- LIANG, C.; DOHERTY, J.U.; FAILLACE, R.; MAEKAWA, K. - Insulin infusion in conscious dogs. J Clin Invest 69: 1321-1336, 1982.

- LIGHT, K.C.; SHERWOOD, A.; STROGATZ, D.S.; Effects of race and marginally elevated blood pressure on response to stress. Hypertension 10:555-563, 1987.
- LILLIOJA, S.; YOUNG, A.A.; CULTER, C.L.; IVY, J.L.; ABBOTT, W.G.H.; ZAWADZKI, J.K.; YKI-JARVINEN, H.; CHRISTIN, L.; SECOMB, T.W.; BOGARDUS, C.- Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. J Clin Invest 80: 415-424, 1987.
- LINDEMAN, R.D.; ADLER, S.; YIENGST, M.J.; BEARD, E.S. - Natriuresis and carbohydrate-induced antinatriuresis after overnight fast and hydration. Nephron 7: 289-300, 1970.
- LOTT, J.A.; TURNER, K.- Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. Clin Chem 21(12): 1754-1760, 1975.
- LUCCHESI, B.R.; MEDINA, M.; KNIFFEN, F.J.- The positive inotropic action of insulin in the canine heart. Eur J Pharmacol 18: 107-115, 1972.
- MAGALDI, A.J.; CESAR, K.R. - Efeito da insulina (I) sobre o duto coletor medular interno (DCMI) isolado de ratos VII simpósio de transporte de eletrólitos e função renal "Nefrótico" 6 a 9-12, 1991.
- MAIORANO, G.; CONTURSI, V.; SARACINO, E.; RICAPITO, M. - Physical exercise and hypertension. New insights and clinical implications. Am J Hypertens 2(Suppl.):60-64S, 1989.
- MANICARDI, V.; CAMELLINI, L.; BELLODI, G.; COSCELLI, C.; FERRANNINI, E.- Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. J Clin Endocrinol Metab 62: 1302-1304, 1986.
- MERIN, R.G. - The relationship between myocardial function and glucose in the halothane-depressed heart: the effect of insulin. Anesthesiology. 33: 395-400, 1970.
- MBANYA, J.N.; THOMAS, H.T.; WILSON, R.; ALBERTI, K.G.M.M.; TAYLOR, R.- Hypertension and hyperinsulinaemia: a relation in diabetes but not essential hypertension. Lancet April 2: 733-734, 1988.
- MITRAKOU, A.; EVRON, W.; JENSSEN, T.; KELLEY, D.; GERICH, J - Hyperinsulinemia as a Consequence of Impaired Insulin Secretion Rather Than Insulin Resistance. Diabetes, Abstract, 122, 1993.
- MODAN, M.; HALKIN, H.; ALMOG, S.; LUSKY, A.; ESHKOL, A.; SHEFI, M.- Hyperinsulinemia - a link between obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 75: 809-817, 1985.
- MOORE, R.D. - Effects of insulin upon ion transport. Biochim Biophys Acta 737: 1-49, 1983.

- MOORE, R.D.- Stimulation of Na:H exchange by insulin Biophys j 33:203-10, 1981.
- MURPHY, J.K.; ALPERT, S.B.; WALKER, S.S.; WILLEY, E.S. - Race and cardiovascular reactivity. Hypertension 11:308-11, 1988.
- MUSCELLI, E.O.A.; SAAD, M.J.A.; GONTIJO, J.A.R. - Insulin resistance in essential hypertension. Braz J Med Biol Res 23: 1253-1257, 1990.
- MUSCELLI, E.O.A.; SAAD, M.J.A.; GONTIJO, J.A.R. - Insulinemia and blood pressure responses to oral glucose load in primary hypertensive patients. Cardiology 79: 14-19, 1991.
- MUSCELLI, E.O.A. - Efeitos da Ingestão Oral de Glicose sobre a Excreção Urinária de Eletrólitos e Ácidos em Pacientes com Hipertensão Arterial Essencial. - Tese de Doutorado, 1992.
- NATALI, A.; SANTORO, D.; PALOMBO, C.; CERRI, M.; GHIONE, S.; FERRANNINI, E. - Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. Hypertension 17: 170-178, 1991.
- NATIONAL DIABETES DATA GROUP- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28: 1039, 1979.
- NG, L.L.; HOCKADAY, D.R. - The effect of oral glucose on the leucocyte sodium pump in normal and obese subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 27: 345-353, 1987.
- NIZET, A.; LEBFEVRE, P.; CRABBE, J.- Control by insulin of sodium potassium and water excretion by the isolated dog kidney. Pflugers Arch 323: 11-20, 1971.
- NOSADINI, R.; CIPOLLINA, M.R.; SOLINI, A.; SAMBATARO, M.; MOROCUTTI, A.; FRIGATO, F. - Close relationship between microalbuminuria and insulin resistance in essential hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol 3: S56-S63, 1992.
- O'HARE, J.A.- The enigma of insulin resistance and hypertension. Am J Med 84: 505-510, 1988.
- OLEFSKY, J.M. - Heterogeneity of pathogenetic mechanisms of type II diabetes mellitus; implications for treatment. in: The Endocrine Society 14<sup>o</sup> Annual Postgraduate Assembly, 28-11-1988.
- PAGE, M McB; WATKINS, PJ - Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. Diabetes 25(2):90-95, 1976.
- PAOLISSO, G.; VALENTINI, G. GIUGLIANO, D.; D.ONOFRIO, F. - Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases Metabolism 40:(9)902-907, 1991.

- PAOLISSO, G.; DE RIU, S.; MARRAZZO, G.; D.ONOFRIO F. - Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. Metabolism 40(9): 972-977, 1991
- PEREDA, S.A.; ECKSTEIN, J.W.; ABBOUD, F.M. - Cardiovascular response to insulin in the absence of hypoglycemia. Am J Physiol 202(2): 249-252, 1962.
- PERSHADSINGH, H.A.; MCDONALD, J.M. - Direct addition of insulin inhibits a high affinity  $\text{Ca}^{++}\text{Mg}^{++}\text{ATPase}$  in isolated adipocyte plasma membranes. Nature 281(11): 495-497, 1979.
- PERSHADSINGH, H.A.; KURTZ, T.W. - Insulin resistance in hypertension. N Engl J Med 318(6): 383-384, 1988.
- POLLARE, T.; LITHELL, H.; BERNE, C. - Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. Metabolism 39(2): 167-174, 1990.
- POLONSKY, K.S.; GIVEN, B.D.; HIRSCH L - Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. J Clin Invest 81:435-441, 1988.
- POSTNOV, Y.V.; ORLOV, S.N. - Ion transport across plasma membranes in primary hypertension. Physiol Rev 65: 904-45, 1985.
- PUTNAM, R.W. - Effect of insulin on intracellular pH in frog skeletal muscle fibers. Am J Physiol 248:C330-36, 1985.
- RAPPAPORT, EB; YOUNG, JB; LANDSBERG, L - Effects of 2-deoxy-D-glucose on the cardiac sympathetic nervous system and adrenal medullary responses. Endocrinology 110: 650-656, 1982
- REAVEN, G.M.; HOFFMAN, B.B. - A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? Lancet Aug: 435-437, 1987.
- REAVEN, G.M. - Role of Insulin Resistance in Human Disease. Diabetes 37:1595-1607, 1988.
- RHEUBAN, K.; BLIZZARD, R.M.; PARKER, M.A.; CATER, T.; WILSON, T.; GUTGESELL, H. - Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy. J Pediatr 109:301-302, 1986.
- ROBINSON, B.J.; JOHNSON, R.H.; LAMBIE, D.G.; PALMER, K.T. - Autonomic responses to glucose ingestion in elderly subjects with orthostatic hypotension. Age Ageing 14: 168-173, 1985.
- ROSENBERG, A.M.; HAWORTH, J.C.; DEGROOT, W.; TREVENEN, C.L.; RECHLER M.M. - A case of leprechaunism with severe hyperinsulinemia. Am J Dis Child 134:170-175, 1980
- ROSIC, N.K.; STANDAERT, M.L.; POLLET, J.R. - The mechanism of insulin stimulation of  $\text{Na}^{+}\text{K}^{+}\text{ATPase}$  transport activity in muscle. J Biol Chem 260(10): 6206-6212, 1985.

- ROSS, B.D.; ESPINAL, J.; SILVA, P.- Glucose metabolism in renal tubular function. Kidney Int 29: 54-67, 1986.
- ROSTAND, S.G.; KIRK, K.A.; PATE, B.A.- Racial differences in the incidence of treatment for end-state renal disease. N Engl J Med 306:1276-1279, 1982.
- ROTH, J. KAHN, C.R.; LESNIAK, J.A. - Receptors for insulin. MSILA-s and growth hormone: applications to disease states in man. Recent Progr Horm Res 31:95-139.
- ROWE, J.W.; YOUNG, J.B.; MINAKER, K.L.; STEVENS, A.L.; PALLOTA, J.; LANDSBERG, L.- Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. Diabetes 30: 219-225, 1981.
- SAAD, M.J.A.; MONTE-ALEGRE, S.; SAAD S.T.O.- Differences in first-phase insulin release between normal blacks and whites. Braz J. Med Biol Res 23: 655-657, 1990.
- SAAD, M.J.A.; ARAKI, E.; MIRALPEIX, M.; ROTHENBERG, P.L.; WHITE, M.F.; KAHN, C.R. - Regulation of insulin receptor substrate-1 in liver and muscle of animal models of insulin resistance. J Clin Invest 90:1839-1849, 1992.
- SAAD, M.F.; LILLIOJA, S.; NYOMBA, B.L.; CASTILLO, C.; FERRARO, R.; DEGREGORIO, M.; RAVUSSIN, E.; KNOWLER, W.C.; BENNETT, P.H.; HOWARD, B.V.; BOGARDUS, C. - Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. N Engl J Med 324: 733-739, 1991.
- SAKAGUCHI, T.; BRAY, G.A.- Sympathetic activity following paraventricular injections of glucose and insulin. Brain Res Bull 21: 25-29, 1988-a.
- SAKAGUCHI, T.; BRAY, G.A.; EDDLESTONE, G.- Sympathetic activity following paraventricular or ventromedial hypothalamic lesions in rats. Brain Res Bull 20: 461-465, 1988-b.
- SALAMON, E.A.; LUO, J.; MURPHY, L.J.- The effect of acute and chronic insulin administration on insulin-like growth factor-I expression in the pituitary-intact and hypophysectomised rat. Diabetologia 32:348-53, 1989.
- SAWICKI, PT; BABA, T; BERGER, M/ STARKE A - Normal Blood Pressure in Patients With Insulinoma Despite Hyperinsulinemia and Insulin Resistance. J. Am Soc Nephrol. 3; (Suppl.1) 564-568, 1992.
- SECHI LA; MELIS, A; TEDDE, R - Insulin Hypersecretion: A Distinctive Feature Between Essential and Secondary Hypertension. Metabolism 41 (11): 1261-1266, 1992.
- SHARMA, B - Insulin secretion in heart failure. Brit Med J: 2: 396-398, 1970



- SHEN, D.C.; SHIEH, S.M.; FUH, M.M.T.; WU, D.A.; CHEN, Y.D.I.; REAVEN, G.M. - Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. J Clin Endocrinol Metab 66: 580-583, 1988.
- SHENOY M.M.; GOLDMAN, J.M. - Hypothyroid cardiomyopathy: echocardiographic documentation of reversibility Am.J. Med Sci 294:1-9, 1987.
- SIGLER, M.H. - The mechanism of the natriuresis of fasting J Clin Invest 55: 377-387, 1975.
- SMALLRIDGE, R.C.; RAJFER, S.; DAVIA, J.; SCHAAF, M. - Acromegaly and the Heart an echocardiographic study. Am J Med 66:22-27, 1979.
- SMITH, J.B.; WADE, M.B. FINBERG, N.S.; WEINBERGER, M.H. - Influence of race, sex, and blood pressure on erythrocyte sodium transport in humans. Hypertension, 12:251-258, 1988.
- SODI-PALLARES - The polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. Dis Chest 43: 424-432, 1963.
- SOUZA, M.L. - Resposta Hemodinâmica em Indivíduos Normais, avaliada por Ecocardiografia, após Sobrecarga Oral de Glicose. Tese de Mestrado, 1991.
- SOWERS, J.R.; MOHANTY, P.K. - Autonomic nervous system function. J Hypertens 6(Suppl. 1): S49-S54, 1988.
- SOWERS, J.R.; NYBY, M.; STERN, N. BECK, F.; BARON, S.; CATANIA, R.; VLACHIS, N. - Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. Hypertension 4:686-91, 1982.
- SOWERS, J.R.; ZEMEL, M.B.; ZAWANA, E.T. - Salt sensitivity in blacks. Salt intake and natriuretic substances. Hypertension 12:485-490, 1988.
- STAMLER, R.; STAMLER, J.; RIEDLINGER, W.F.; ALGERA, G.; ROBERTS, R.H. - Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million americans. JAMA 240(15): 1607-1610, 1978.
- STERN, M.; HAFFNER S.M. - Type II diabetes and its complications in Mexican Americans. Diabetes Metab Rev 6:29-46, 1990
- STEVEN, J.; WHITSETT, J.A. - Insulin binding to neonatal human, guinea pig and rat myocardial membranes. Pediatric Res 4(2):482, 1979
- STOUT, R.W.; BIERMAN, E.L.; ROSS, R. - Effects of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. Circ Res 36: 319-327, 1975.
- TARAZI, R.C. FROHLICH, E.D.; DUSTAN, H.P. - Plasma volume in men with essential hypertension. N Engl J Med 278:762-765, 1968

- TAYLOR, SH - Insulin secretion following myocardial infarction with particular respect to the pathogenesis of cardiogenic shock. Lancet II: 1373-1378, 1969.
- THUESEN, L.; CHRISTIANSEN, J.S.; SCHMITZ, O.; CHRISTENSEN, N.J.; ORSKOV, H.; HENNINGSEN, P.- Increased myocardial contractility during intravenous insulin infusion in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an echocardiographic study. Scand J Clin 176.
- TUCK, M.L.- The sympathetic nervous system in essential hypertension. Am Heart J 112: 877-886, 1986.
- TUCK, M.L.; SOWERS, J.; DORNFELD, L.; KLEDZIK, G.; MAXWELL, M.- The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. N.Engl J Med 304:930-33, 1981.
- TURNER, R.C. - United Kingdom prospective diabetes study. Prevalence of hypertension and hypotensive therapy in patients with newly diagnosed diabetes. Hypertension 7(suppl II):8-13, 1985.
- VATNER, SF. PATRICK, CB; FRANCKLIN, D - Regional circulatory adjustments to eating and digestion in conscious unrestrained primates. J Appl Physiol 36: 524-529, 1974.
- VIEIRA, J.G.H; RUSSO, E.M.K.; GERMEK, O.A.; CHACRA, A.T.- Desenvolvimento de um radioimunoensaio heterólogo para dosagem de insulina humana no soro. Rev Bras Pat Clin 108-112, 1980.
- WAKABAYASHI, T/ UCHIMURA, I; MAEZAWA H; - Acute Effect of Insulin on Reflex Vasoconstriction in Rabbit Ear Microvessels. Diabetes: 844, 1993.
- WALKER, AJ; BASSETT, Jr; WILLIAM JD/ MANCUSO, P - Cardiovascular and Plasma Catecholamine Responses to Exercise in Blacks and Whites. Hypertension 20(4);542-8.
- WEDER, A.B.; TORRETTI, B.A.; JULIUS, S. - Racial differences in erythrocyte cation transport. Hypertension 6:115-123, 1984.
- WELLE, S; LILAVIVAT, U; CAMPBELL, GR - Thermic effect of feeding in man: increased plasma norepinephrine levels following glucose but not protein or fat consumption. Metab Clin Exp 30 953-958, 1981.
- WEINBERGER, J.H.; MILLER, J.Z.; LUFT, F.C.; GRIM, C.E.; FINEBERG, N.S.- Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. Hypertension 8:(suppl.II)127-134, 1988.
- WIEDMANN, P.; BERETTAPPICCOLI, C.; TROST, B.N- Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. Hypertension 7 (suppl.II):32-42, 1985.
- WILLIAMS, R.R.; HUNT, C.S.; STULTS, B.M.; KUIDA, H. - Definition of genetic factors in hypertension: a search for major genes,

polygenes, and homogeneous subtypes J Cardiovasc Pharmacol 12:(Suppl.3)S7-S20, 1988

- YAMAMOTO,M; TAKATA,S; YAGI,S; IWASE,N; KIYOKAWA,H, NOTO,Y; IKEDA,T; HATTORI,N - Effects of insulin on pressor responsiveness and baroreflex function in diabetes mellitus. Jap Circ J 50:943-948, 1986.
- YOUNG,J.B.- Effect of experimental hyperinsulinemia on a sympathetic nervous system activity in the rat. Life Sci 43: 193-200, 1988.
- YOUNG,J.B.; EINHORN,D.; LANDSBERG,L.- Decreased sympathetic (SNS) activity in interscapular brown adipose tissue (ibat) of streptozotocin treated rats. Diabetes 32(Suppl. 1): 26A, 1983.
- YOUNG,J.B.; LANDSBERG,L.- Suppression of sympathetic nervous system during fasting. Science 196: 1473-1475, 1977(a).
- YOUNG JB; COHEN WR; RAPPAPORT, EB; LANDSBERG,L - High plasma norepinephrine concentrations at birth in infants of diabetic mothers. Diabetes 28: 697-699, 1979.
- YOUNG,J.B.; LANDSBERG,L.- Stimulation of sympathetic nervous system during sucrose feeding. Nature 269: 615-617, 1977(b).
- YOUNG,J.B.; ROWE,J.W.; PALLOTTA,J.A.; SPARROW,D.; LANDSBERG,L.- Enhanced plasma norepinephrine response to upright posture and oral glucose administration in elderly human subjects. Metabolism 29(6): 532-539, 1980.
- YOUNG,J.F. - Effect of experimental hyperinsulinemia on a sympathetic nervous system activity in the rat, Life Sci 43:193-200, 1988
- ZEMEL, M.B.; KRANIAK, J. STANDLEY, P.R.; SOWERS, J.R. - Erythrocyte metabolism in salt-sensitive blacks as affect by dietary sodium and calcium. Am J Hypertens 1:386-92, 1988.
- ZIERLER,K.L.- Insulin, ions, and membrane potentials, Endocrinology1: 347-376, 1972.