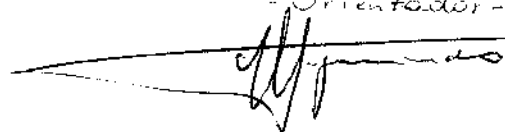


Este exemplar corresponde à
versão final da Tese de Mestrado
apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da UNICAMP pela médica
Elza Olga Ana Muscelli Berardi.
Campinas, 27 de julho de 1990.

Elza Olga Ana Muscelli Berardi

Prof. Dr. José Francisco Figueiredo
- Orientador -



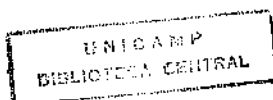
**Resposta Insulinêmica e Pressórica
à Ingestão Oral de Glicose em
Pacientes com Hipertensão Arterial
Essencial**

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas-UNICAMP, para obtenção do Título
de Mestre em Medicina**

Orientador: Prof. Dr. José Francisco Figueiredo
Assistente Doutor do Departamento de Clínica Médica
FCM - UNICAMP

Co-Orientador: José Antonio Rocha Gontijo
Assistente do Departamento de Clínica Médica
FCM - UNICAMP

Campinas, 1990



Aos meus pais, por toda uma vida

À Disciplina de Medicina Interna pelo contínuo esforço para crescer

e ao Paulo, não apenas pela constante compreensão e carinho nesta fase da minha vida, mas também pelas inúmeras horas de trabalho. Seu auxílio na "compilação" dos dados foi essencial. Obrigada...

Minha gratidão em especial ao Dr. José Antonio Rocha Gontijo, pelos ensinamentos e amizade que superaram os desencantos. Sua colaboração, seu espírito científico e compreensão foram fundamentais para vencer as dificuldades encontradas no decorrer deste trabalho.

Agradecimentos

- Aos indivíduos normais e pacientes hipertensos que participaram deste estudo, pela valiosa contribuição voluntária, sem a qual seria impossível a sua realização.
- Aos Drs. José G. H. Vieira, Ewaldo M. K. Russo e Rui M. de B. Maciel, da Escola Paulista de Medicina, pelo gentil fornecimento de padrões e anticorpo para o radioimunoensaio de insulina.
- Ao Dr. Dalton Francisco de Andrade e Estela Maris Bereta, pela realização da análise estatística dos resultados.
- Ao Laboratório de Patologia Clínica e ao Departamento de Fisiologia, particularmente àquelas pessoas que permitiram o uso dos equipamentos laboratoriais.
- À Professora Ieda Nice Gonçalves, pelo paciente trabalho nas revisões ortográficas do texto.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa - UNICAMP, pela contribuição financeira, que permitiu a realização deste trabalho.
- Ao Dr. Mário Abdalla Saad, pela orientação e auxílio na montagem dos radioimunoensaios de insulina.
- Aos colegas da Disciplina de Medicina Interna, pela confiança depositada, pelo apoio e estímulo que sempre me ofereceram.

ÍNDICE

1. Introdução	1
1.1. Secreção de Insulina	2
1.2. Mecanismos de resistência à insulina	3
1.3. Repercussões hemodinâmicas da administração de glicose e insulina	5
1.4. Efeitos da insulina e glicose na excreção renal de sódio (Na^+)	8
1.5. Efeito da insulina sobre o transporte iônico	10
1.6. Ação da insulina no Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Simpático	11
1.6.1. Sistema Nervoso Central (SNC)	11
1.6.2. Sistema Nervoso Simpático (SNS)	13
1.7. Hipertensão arterial e resistência à insulina	15
1.8. Objetivos	17
2. Material e Métodos	19
2.1. Grupos Experimentais	20
2.2. Protocolo Experimental	22
2.2.1. Seqüência dos Procedimentos	24
2.2.2. Períodos do Protocolo	26
2.3. Métodos Analíticos	26
2.3.1. Glicemia	26
2.3.2. Insulina	26
2.3.3. Creatinina Plasmática	27
2.3.4. Sódio e Potássio Séricos	27
2.4. Valores Calculados	27

2.5. Análise Estatística dos Resultados	28
2.6. Símbolos e Abreviaturas	29
3. Resultados	32
3.1. Glicemia	32
3.2. Insulina	36
3.2.1. Insulinemia	36
3.2.2. Área sob a curva insulinêmica	38
3.3. Pressão Sistólica	43
3.4. Pressão Diastólica	47
3.5. Pressão Arterial Média	51
3.6. Frequência Cardíaca	55
3.7. Duplo Produto	59
3.8. Sódio e Potássio Séricos	63
3.9. Análise de correlação	64
3.10. Síntese dos achados significantes	67
4. Discussão	71
4.1. Glicemia e Insulinemia	71
4.1.1. Glicemia e Insulinemia nos subgrupos raciais	75
4.2. Resposta pressórica e da frequência cardíaca à ingestão oral de glicose nos normotensos	76
4.3. Resposta pressórica e da frequência cardíaca à ingestão oral de glicose nos pacientes hipertensos	81
4.3.1. Prova hídrica (experimento controle)	81
4.3.2. Resposta à ingestão oral de glicose	83

4.3.3. Diferenças nas respostas pressóricas e frequência cardíaca nos indivíduos brancos e negros	87
5. Resumo	90
6. Summary	92
A. Apendice. Valores individuais	94
A.1. Glicemia	95
A.1.1. Normotensos-Glicose	95
A.1.2. Hipertensos-Glicose	95
A.1.3. Normotensos-Hídrico	96
A.1.4. Hipertensos-Hídrico	96
A.2. Insulinemia	97
A.2.1. Normotensos-Glicose	97
A.2.2. Hipertensos-Glicose	97
A.2.3. Normotensos-Hídrico	98
A.2.4. Hipertensos-Hídrico	98
A.3. Áreas sob as curvas insulinêmicas	99
A.3.1. Normotensos-Glicose	99
A.3.2. Hipertensos-Glicose	99
A.3.3. Normotensos-Hídrico	100
A.3.4. Hipertensos-Hídrico	100
A.4. Frequência Cardíaca	101
A.4.1. Normotensos-Glicose	101
A.4.2. Hipertensos-Glicose	101
A.4.3. Normotensos-Hídrico	102

A.4.4. Hipertensos-Hídrico	102
A.5. Pressão Sistólica	103
A.5.1. Normotensos-Glicose	103
A.5.2. Hipertensos-Glicose	103
A.5.3. Normotensos-Hídrico	104
A.5.4. Hipertensos-Hídrico	104
A.6 Pressão Diastólica	105
A.6.1. Normotensos-Glicose	105
A.6.2. Hipertensos-Glicose	105
A.6.3. Normotensos-Hídrico	106
A.6.4. Hipertensos-Hídrico	106
A.7. Duplo Produto	107
A.7.1. Normotensos-Glicose	107
A.7.2. Hipertensos-Glicose	107
A.7.3. Normotensos-Hídrico	108
A.7.4. Hipertensos-Hídrico	108
Bibliografia	109

Lista das Figuras

21. Protocolo experimental	24
3.1. Glicemias dos grupos	33
3.2. Glicemias subgrpos normo e hiperinsulinêmicos	34
3.3. Glicemias subgrupos normotensos brancos e negros	35
3.4. Glicemias subgrupos hipertensos brancos e negros	35
3.5. Insulinemia dos grupos	37
3.6. Insulina - área sob a curva dos grupos	39
3.7. Insulinemia dos HG normo e hiperinsulinêmicos	40
3.8. Insulina - área sob a curva dos HG normo e hiperinsulinêmicos	41
3.9. Insulinemia dos subgrupos normotensos brancos e negros	41
3.10. Insulinemia dos subgrupos hipertensos brancos e negros	43
3.11. Variação percentual da PS dos grupos	44
3.12. Variação percentual da PS dos subgrupos normotensos brancos e negros	46
3.13. Variação percentual da PS dos subgrupos hipertensos brancos e negros	47
3.14. Variação percentual da PD dos grupos	48
3.15 Variação percentual da PD dos subgrupos normotensos brancos e negros	50
3.16. Variação percentual da PD dos subgrupos hipertensos brancos e negros	50
3.17. Variação percentual da PAM dos grupos	52
3.18. Variação percentual da PAM dos subgrupos normotensos brancos e negros	54
3.19. Variação percentual da PAM dos subgrupos hipertensos brancos e negros	54
3.20. Variação percentual da FC dos grupos	56
3.21. Variação percentual da FC dos subgrupos normotensos brancos e negros	58

3.22. Variação percentual da FC dos subgrupos hipertensos brancos e negros	58
3.23. Variação percentual do DP dos grupos	60
3.24. Variação percentual do DP dos subgrupos normotensos brancos e negros	62
3.25. Variação percentual do DP dos subgrupos hipertensos brancos e negros	62
3.26. Natrema dos grupos	63
3.27. K^+ sérico dos grupos	64
3.28. Correlação: DP aos 60' e área sob a curva insulinêmica	66
3.29. Correlação: PD aos 60' e área sob a curva insulinêmica	67
3.30. Variação percentual das PS, PD, FC e PAM nos NH	68
3.31. Variação percentual das PS, PD, FC e PAM nos HH	68
3.32. Variação percentual das PS, PD, FC e PAM nos NG	69
3.33. Variação percentual das PS, PD, FC e PAM nos HG	69

Lista das Tabelas

21. Características dos indivíduos normotensos	21
22. Características dos pacientes hipetensos-hídrico	22
23. Características dos pacientes hipertensos-glicose	23
3.1. Glicemias dos grupos	33
3.2. Glicemias dos subgrupos raciais	36
3.3. Insulinemia dos grupos	37
3.4. Insulina: área sob a curva dos grupos	38
3.5. Insulinemia dos subgrupos raciais	42
3.6. Variação percentual da PS dos grupos	44
3.7. Variação percentual da PS dos subgrupos raciais	46
3.8. Variação percentual da PD dos grupos	48
3.9. Variação percentual da PD dos subgrupos raciais	49
3.10. Variação percentual da PAM dos grupos	51
3.11. Variação percentual da PAM dos subgrupos raciais	53
3.12. Variação percentual da FC dos grupos	55
3.13. Variação percentual da FC dos subgrupos raciais	57
3.14. Variação percentual do DP dos grupos	59
3.15. Variação percentual do DP dos subgrupos raciais	61
3.16. Correlação: Insulina vs DP e PAM	65
3.17. RESUMO DOS RESULTADOS	70

1. Introdução

A compreensão dos mecanismos normais de regulação hidro-salina e neuro-hormonal, assim como da função de órgãos e sistemas que compõem o organismo tem tido um grande progresso nos últimos tempos. Isto, em parte, está relacionado à rápida expansão dos conhecimentos básicos, acerca de como as células vivas e seus componentes subnucleares funcionam, pois estes dados proporcionam uma maior percepção da função orgânica como um todo.

Existe um elemento importante no conhecimento progressivo da fisiologia, que se origina paradoxalmente na disfunção produzida pela doença. A observação de perturbações do sistema fisiológico pode muitas vezes revelar ao pesquisador os componentes de um sistema biológico. A recíproca é também verdadeira, uma vez que a interpretação dos estados patológicos deve decorrer do conhecimento, em profundidade, da maneira pela qual os órgãos funcionam normalmente.

A hipertensão arterial (HA) é um exemplo de doença cujo comportamento clínico foi, predominantemente, observado por muitos anos, caracterizando-a como consequência de alterações sistêmicas da homeostose hidro-eletrolítica, mesmo antes de um conhecimento mais detalhado desta. E é, do ponto de vista clínico, uma das mais freqüentes enfermidades humanas. Sua prevalência está em torno de 20% da população adulta mundial, sendo mais encontrada nas sociedades com alto desenvolvimento tecnológico, onde os costumes sociais, dietas não equilibradas e a vida atribulada parecem contribuir para uma maior propensão à sua manifestação. Isto se relaciona a um significativo aumento na morbidade e mortalidade destas populações.

Os estudos fisiopatológicos da HA não conduziram, até o momento, a um conceito etiológico único ou a uma teoria unificada. Em vez disto, emergiu um mosaico de fatores que se relacionam ao processo causal. Está certo que, sua etiologia embora tendo um caráter genético, necessita de fatores ambientais para sua expressão fenotípica (Willians e cols - 1988; Luft e cols - 1988).

Constituindo um vasto e desconhecido campo de estudos, a cada ano, muitas interpretações fisiopatológicas para sua gênese tem sido aventadas. Algumas hipóteses para a patogênese da hipertensão arterial serão sintetizadas a seguir, dando-se ênfase às possíveis influências dos estados hiperinsulinêmicos e da resistência periférica à insulina, e suas possíveis repercussões sobre a atividade neural e o equilíbrio hidro-salino.

1.1. Secreção de Insulina

A secreção de insulina pelas células β -pancreáticas é regulada primariamente pelos níveis plasmáticos de glicose, e modulada por mecanismos neurais e hormonais. Desta forma, variação dos níveis plasmáticos de aminoácidos, hormônio de crescimento (GH), glucagon, polipeptídeos gastro-intestinais, secretina, colecistoquinina e gastrina estimulam a secreção insulinêmica. Por outro lado, esta é inibida por corticosteróides, somatostatina, prostaglandina, e β -endorfinas (Ward e cols - 1984).

A liberação endócrina de insulina, após estímulo glicêmico endovenoso, ocorre em duas fases, sendo a primeira de curta duração, de 1 a 3 minutos. Uma segunda fase, mais lenta, está relacionada à intensidade e duração do estímulo glicídico. Desta forma, a ingestão oral de glicose promove um aumento significativamente maior da insulinemia em relação às infusões endovenosas, provavelmente pela liberação de peptídeos gastrointestinais e estímulos neurais (ver revisão: Ward e cols - 1984)

Existem observações de que a secreção pancreática pode ser modulada sinergicamente por diferentes níveis séricos de glicose. Assim, concentrações glicêmicas elevadas aumentam a sensibilidade das células β -pancreáticas a outros secretagogos, como aminoácidos, isoproterenol e à própria glicose (Halter e cols - 1979). Esta hiper-responsividade deve contribuir para o desenvolvimento de estados hiperinsulinêmicos associados a resistência tissular à insulina (Beard e col - 1982-B). Os efeitos potencializadores da glicose podem ser abolidos pela infusão endovenosa de epinefrina e somatostatina, sugerindo que a responsividade da célula β -pancreática à glicose, pode ser inibida sob condições fisiológicas (Ward e cols - 1984).

Os mecanismos neurais que controlam a secreção insulínica, através de estímulos parassimpáticos e β -adrenérgicos, causam um aumento na secreção deste peptídeo enquanto a estimulação α -adrenérgica a inibe (Beard e cols - 1982-B). Uma estimulação simultânea α e β -adrenérgica das ilhotas pancreáticas evidencia uma predominância do efeito inibitório α -adrenérgico. Este fato é confirmado após o uso de fentolamina, onde se observa uma elevação na secreção insulínica (Robertson e cols- 1976), o que sugere a presença de um tônus α -adrenérgico inibitório persistente.

Conforme discutiremos adiante, nos pacientes hipertensos essenciais, vários destes agonistas e antagonistas da secreção insulínica encontram-se alterados, o que contribuiria, de alguma forma, para modificações dos mecanismos normais de secreção deste polipeptídeo.

1.2. Mecanismos de resistência à insulina

Para que a insulina exerça sua variedade de ações, é necessária sua ligação a receptores de membrana, presentes em várias células do organismo, em diferentes concentrações e níveis de afinidade. Estes recep-

tores são glicoproteínas compostas de cadeias α e β , com elevada afinidade e especificidade à insulina, caracterizando-se como uma ligação rápida, saturável e com pequena meia vida. A principal regulação na concentração destes receptores é feita pela própria insulina ("down-regulation"), através de mecanismos complexos, podendo estar envolvida uma degradação acelerada do receptor após sua ligação à insulina (Kasuga e cols - 1981).

Os mecanismos de ação intracelulares da insulina, pós-receptor, são pouco conhecidos, podendo envolver o AMPc, íons, e a ativação de peptídeos que modificariam o estado de fosforilação de enzimas citoplasmáticas (Kasuga e cols - 1982).

Outros moduladores da concentração de receptores de membrana ou de sua afinidade à insulina são: dieta, jejum, alta ingestão de carboidratos, exercícios, hormônios (cortisol, GH), íons, nucleotídeos, cetonas e auto-anticorpos. Estes moduladores podem ser determinantes da resistência clínica à insulina presente em várias doenças (Flier - 1983).

A resistência à insulina é um estado no qual determinada concentração insulinêmica produz um efeito biológico menor que o esperado, podendo manifestar-se para apenas uma ou várias ações periféricas deste hormônio (Flier - 1983). A presença desta resistência tissular à insulina pode ser avaliada pela técnica de "clamp" euglicêmico ou através da curva dose-resposta, permitindo avaliar se a resistência é devida a uma diminuição da sensibilidade receptora ou a um decréscimo de sua responsividade (Kahn - 1978).

Resistência à insulina segundo Flier (1983) poderia ser explicada fisiopatologicamente pelas seguintes alterações:

- a) molécula insulínica anormal.

b) antagonistas circulantes ou modificações pré-receptoras à ação insulínica. Nestes, incluem-se anticorpos anti-insulina ou anti-receptores e diferentes antagonistas hormonais. Estes últimos estão relacionados aos níveis plasmáticos de hormônio do crescimento, glucagon, catecolaminas (Eigler e cols - 1979) e corticosteróides (Beard e cols - 1982-A). Poderiam agir através de modificações dos substratos tissulares ou por estímulos enzimáticos de maneira antagônica à ação insulínica.

c) defeito na célula alvo. Os tecidos periféricos seriam resistentes à ação insulínica, através de um defeito pós-receptor intracelular. A obesidade é um exemplo de doença onde este mecanismo deve estar presente.

A elucidação dos mecanismos de resistência à insulina, deverá auxiliar no conhecimento de alterações fisiopatológicas da hipertensão arterial essencial, uma vez que epidemiologicamente existe uma associação entre obesidade, hipertensão arterial e estados de intolerância à glicose (Runyan - 1988), sendo a resistência à insulina uma alteração comum a estas doenças (Landsberg - 1986).

1.3. Repercussões hemodinâmicas da administração de glicose e insulina

Os efeitos produzidos sobre a pressão arterial, pela administração aguda ou crônica de glicose e/ou insulina, têm sido estudados por vários pesquisadores, com resultados por vezes contraditórios, devido ao grande número de fatores envolvidos.

Através do cateterismo cardíaco em cães, Pereda e cols (1962), observaram que a infusão de insulina eleva a PA, a pressão do átrio direito e o débito cardíaco, além de aumentar a resistência vascular periférica. Estas respostas são atenuadas pelo bloqueio adrenérgico prévio.

O estudo da contratilidade cardíaca, realizado por Luchesi e cols (1972), mostrou uma ação direta da insulina sobre o coração isolado ou em músculo papilar, aumentando sua força contrátil, sem modificar o tempo de contração. Esta ação não foi abolida por β -bloqueadores, sendo maior quando a preparação foi colocada em meio contendo piruvato, glutamato e fumarato como fontes calóricas, do que naquele com glicose, sugerindo que este efeito contrátil é independente do aproveitamento celular da glicose.

O aumento da força contrátil também não parece ser secundário à liberação de norepinefrina (NE), uma vez que a adição de insulina e ou NE nas soluções perfusoras de músculo papilar aumentam sua força contrátil. No entanto, a adição de insulina após NE, atenua o efeito daquela, sugerindo uma ação antagônica da insulina à NE (Lee e Downing - 1976).

Recentemente, Thuesen e cols (1988), através de técnicas de "clamp" e da avaliação ecocardiográfica em diabéticos, evidenciaram aumento da contratilidade miocárdica, que atribuíram à elevação da insulinemia, uma vez que as alterações dos níveis de glucagon e NE foram discretas, durante "clamp" hiperinsulinêmico.

Liang e cols (1982), realizaram extenso estudo hemodinâmico em cães. A infusão de insulina endovenosa resultou em um aumento da força contrátil miocárdica, da frequência cardíaca, da pressão arterial média e dos níveis de catecolaminas plasmáticas. A análise dos diferentes tecidos e órgãos, evidenciou um aumento no fluxo sanguíneo para o ventrículo esquerdo, ventrículo direito, músculo esquelético, e uma diminuição para o leito esplâncnico. O aumento de fluxo para músculo esquelético não foi abolido por bloqueadores α e β -adrenérgicos, aventando-se a possibilidade de uma ação vasodilatadora direta da insulina. Estas observações

não foram confirmadas por Creager e cols (1985) que, usando técnicas de "clamp" obtiveram uma ação vasodilatadora em músculos esqueléticos. Entretanto, este efeito foi abolido pela infusão concomitante de β -bloqueador. Estes autores também não obtiveram aumentos dos níveis plasmáticos de catecolaminas.

Recentemente, Belleville e cols (1988), utilizando "clamp" hiperinsulinêmico em pacientes diabéticos, obtiveram uma diminuição da pressão sistólica, atribuída à ação vasodilatadora da insulina, visto que não verificaram modificações na volemia ou na excreção urinária de sódio. Entretanto, Pershadsingh e Kurtz (1988) sugeriram ser a hiperinsulinemia uma das causas do aumento da resistência vascular, observada na hipertensão arterial, por induzir uma diminuição na atividade da $(Ca^{++}/Mg^{++})ATPase$ com subsequente elevação do cálcio intracelular $([Ca^{++}]_i)$; ou através do aumento da troca Na^+/H^+ , elevando o sódio intracelular $([Na^+]_i)$ e, conseqüentemente, a contratilidade muscular.

Willians (1987), descreveu efeito vasodilatador local da insulina em áreas de injeção subcutânea, demonstrado através da medida de fluxo por pletismografia fotoelétrica. A administração oral de glicose, associada a técnicas para avaliar fluxo em diferentes compartimentos do antebraço, foi utilizada por Bulow e cols (1987), observando um aumento do fluxo para tecido adiposo e tecido celular subcutâneo, e uma ligeira diminuição para musculatura esquelética.

A despeito destes estudos mostrando uma ação insulínica e da glicose sobre parâmetros cardiovasculares, pouco se conhece a respeito destes efeitos em pacientes hipertensos.

Estudos mostrando a influência da administração prolongada de carboidratos sobre a pressão arterial de animais de experimentação foram realizados por Ahrens e cols (1980). Estes autores observaram elevações

significativas da PA, em ratos Sprague Dawley, após ingestão durante 6 semanas, de diferentes concentrações de sacarose (0 a 40%). Esta elevação foi abolida pela substituição de sacarose por maltose.

Srinivasan e cols (1980), adicionando sacarose e NaCl 3% à dieta, demonstraram resultados semelhantes em macacos. Colaborando para estas observações, recentemente Gradin e cols (1988) estudando ratos espontaneamente hipertensos (SHR), evidenciaram que a ingestão de sacarose eleva a excreção urinária de NE e diminui a de Dopamina, sem alterar a PA. Entretanto, esta se elevou nos grupos que receberam NaCl, apresentando porém um maior incremento nos animais que receberam sacarose e salina. Estes resultados ressaltam a importância da ingestão crônica de carboidratos na ativação do sistema nervoso simpático e na elevação da PA em animais de experimentação.

1.4. Efeitos da insulina e glicose na excreção renal de sódio (Na^+)

Há alguns anos, observações em pacientes diabéticos sugeriam que a insulina poderia afetar a reabsorção renal de sódio. Em 1954, Miller e Bogdonoff relataram uma diminuição da excreção renal de sódio após administração de insulina a indivíduos normais. Em 1970, Kolanowski e cols, estudando indivíduos obesos, demonstraram um acréscimo na natriurese associado ao jejum. Estes resultados não poderiam ser explicados por um efeito da aldosterona, uma vez que altos níveis plasmáticos deste hormônio foram encontrados nos três primeiros dias após a redução calórica. Explicações para a antinatriurese da realimentação sugerem uma ação da própria insulina ou através da ativação neural simpática renal, uma vez que níveis elevados de NE circulantes ou estimulação de nervos renais aumentam a reabsorção de sódio (Besarab e cols - 1977).

Em 1971, Nizet e cols perfundiram com insulina rim isolado de cão, tendo o rim contralateral como controle. Estes autores observaram uma diminuição na excreção de sódio, potássio e água, sem que ocorressem alterações significativas na carga filtrada de sódio.

De Fronzo e cols (1976) através da técnica de micropunção em túbulo proximal isolado de cães, combinada com "clamp" hiperinsulinêmico e normoinsulinêmico, obtiveram uma diminuição na fração excretada de Na^+ , provavelmente por aumento na reabsorção deste íon, distal ao local de micropunção, uma vez que observaram uma inibição no transporte proximal de Na^+ e Ca^{++} . Estes resultados foram obtidos em situação de hiperglicemia bem como em hiperinsulinemia isolada, sugerindo ação direta da insulina sobre o túbulo.

Os achados de uma diminuição na excreção renal de Na^+ , após insulina endovenosa, foram confirmados em indivíduos normais pelos mesmos autores (1975) tendo sido excluída a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), através da sobrecarga oral hídrica. Recentemente, Vaziri e Byrne (1985) obtiveram, após administração oral de glicose em indivíduos normais, uma diminuição na excreção de Na^+ , K^+ , Cl^- , e fósforo, aproximadamente uma hora após ingestão de carboidrato, confirmando a antinatriurese descrita anteriormente (Garnett e Nahmias - 1974).

A administração de somatostatina, potente inibidor da secreção de insulina, induz um aumento na excreção urinária de sódio, reforçando a hipótese da ação tubular deste hormônio (de Franzo e cols - 1978). Segundo este autor (1981), a hipersinsulinemia promoveria então um aumento no Na^+ corporal total que, associado a fatores neurohormonais, causaria modificações no débito cardíaco, na resistência vascular periférica e, conseqüentemente, um aumento na PA.

Baum (1987) mostrou que a insulina estimula a reabsorção hídrica em túbulos contornados proximais de coelhos, pela técnica de perfusão em túbulo isolado. Sugerindo a possibilidade de uma ação renal da insulina, foram descritos receptores deste peptídeo em glomérulos e em segmentos proximais e distais do nefro, não sendo entretanto conhecida sua participação fisiológica. É possível que estes receptores tenham função de depuração insulinêmica (Humphreys - 1988).

Como discutiremos, a seguir, inúmeros trabalhos têm descrito uma ativação da bomba de Na^+ pela insulina em células musculares estriadas, pele e bexiga de anfíbios e segmentos do cólon, sendo talvez este o mecanismo pelo qual a insulina aumenta a reabsorção de sódio a nível renal.

1.5. Efeito da insulina sobre o transporte iônico

Os efeitos obtidos após administração endovenosa de insulina, a nível cardíaco, vascular periférico e tubular renal podem ser secundários às suas ações sobre o transporte iônico, através das membranas celulares.

O mecanismo de ação da insulina sobre o transporte iônico transmembrana, poderia ocorrer através de ativação da $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ em membranas celulares (Brodal e cols - 1974; Hougen e cols - 1978), aumentando sua afinidade ao Na^+ na superfície interna (Lyton - 1985; Kitasato e cols - 1979) contrapondo-se aos achados de Erlij e Grinstein (1975) que sugeriam a mobilização de bombas Na^+/K^+ inativas. A aceleração da troca Na^+/K^+ , tem como consequência uma hipopotassemia e hiperpolarização da membrana citoplasmática (Lamanna e Ferrier - 1981).

Na presença de ouabaína, a insulina aumenta o influxo de Na^+ , efeito este abolido pela amilorida, através do bloqueio do antiporte de Na^+/H^+ (Felhmann e Freychet - 1981). Não foi demonstrado um aumento no sódio intracelular. Com isso, Clausen e Everts em revisão (1989) sugerem que

o aumento do influxo de Na^+ não parece ser o mecanismo primário de ativação da troca Na^+/K^+ . Ao contrário, Rosic e cols (1984) demonstraram em cultura de miócitos, um aumento na troca Na^+/H^+ , com subsequente elevação do sódio intracelular e ativação da Na^+/K^+ ATPase. O antiporte de Na^+/H^+ poderia ser ativado secundariamente ao aumento de $[\text{Ca}^{++}]_i$ induzido pela insulina, através da inibição de Ca^{++} ATPase da membrana celular (Pershadsing e McDonald - 1979), ou por aumento da liberação de Ca^{++} das organelas citoplasmáticas (ver revisão Clausen - 1986).

Estes efeitos da insulina sobre o transporte iônico são independentes de suas ações sobre o metabolismo da glicose, e dependem da integridade celular, uma vez que não são demonstrados em preparações de membranas celulares isoladas. Tais efeitos parecem contribuir para o controle homeostático hidro-salino.

1.6. Ação da insulina no Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Simpático

1.6.1. Sistema Nervoso Central (SNC)

Há vários anos, pesquisadores vêm descrevendo ações da insulina relacionadas à liberação de catecolaminas, associadas ou não à hipoglicemia. Atualmente, o emprego de técnicas como pâncreas artificial e estudos de "clamp" tem permitido dissociar os efeitos produzidos pela insulina daqueles secundários às variações da glicemia.

Existem verificações de que no diabetes experimental há uma diminuição na atividade do sistema nervoso simpático (Young e cols - 1983), enquanto a hiperinsulinemia normoglicêmica a estimula (Rowe e cols - 1981). Estes achados, associados àqueles decorrentes de lesão ou estímulo elétrico da área hipotalâmica ventro medial (AVM), sugerem ser esta

região do hipotálamo, importante área integradora dos achados acima (Perkins e cols - 1981). Young e Landsberg (1980), através da destruição da AVM em ratos, por ourotioglicose, provocaram um bloqueio na resposta supressiva da atividade simpática induzida pelo jejum. Estes autores concluíram que o decréscimo da glicemia e insulinemia, diminuía a atividade simpática, modulada pela AVM (Landsberg e Young - 1985).

Por outro lado, foi observado que a estimulação elétrica desta área, em ratos, promovia uma elevação na atividade adrenérgica sobre o tecido adiposo marrom, relacionado à termogênese. Esta atividade agonista do SNS era mediada por receptores β -adrenérgicos (Perkins e cols - 1981). Estes achados relativos à função moduladora da AVM sobre o SNS foram confirmados por Nijima e cols (1984) por meio do registro de impulsos nervosos eferentes do tecido adiposo marrom de ratos. Notaram que, após a destruição da AVM, não ocorreram elevações na frequência destes impulsos neurais, seguindo a exposição ao frio, como ocorria nos ratos controles.

Sakaguchi e cols (1988) após lesão da AVM e do núcleo para-ventricular (NPV), obtiveram um aumento nos níveis da glicemia, insulinemia e no peso corporal, e uma diminuição na frequência de impulsos simpáticos para tecido adiposo marrom. A hiperinsulinemia pós-lesão nestas áreas foi abolida pela vagotomia, o que sugere uma neuromodulação parassimpática do AVM para estes fenômenos (Berthoud e Jeanrenaud - 1979). No entanto, estes estudos estão longe de elucidar as ações centrais da insulina, ainda mais quando surgiram experimentos com resultados contraditórios como os de Sakaguchi e Bray (1988) mostrando um efeito da insulina e glicose na AVM, onde há uma diminuição (maior que 90%) após injeção de insulina e um aumento (entre 30 a 50%) da atividade simpática, após glicose.

1.6.2. Sistema Nervoso Simpático (SNS)

O desenvolvimento de dosagens séricas, urinárias e teciduais de catecolaminas e o estudo de seu "turnover" com $3[H^+]$ NE têm permitido avaliar a inter-relação glicose-insulina e SNS.

Walgren e cols (1987) comparando a estimulação do SNS, após ingestão de diferentes carboidratos, mostraram um significativo aumento na atividade simpática cardíaca e na do tecido adiposo marrom de ratos após sacarose.

Recentemente, foi verificado que a administração de sacarose, em ratos SHR, por 4 semanas, aumenta sua excreção urinária de NE e diminui a de dopamina (Gradin e cols - 1988).

Em 1977 (a e b), Young e Landsberg já haviam demonstrado, estudando ratos em jejum, uma depressão na atividade do SNS revertida pela administração de sacarose. Este efeito excitatório inicia-se rapidamente (em torno de 1 minuto) após ingestão de carboidrato, como demonstrada pela elevação de NE e E plasmáticas em ratos Wistar (Steffens e cols - 1986). A estimulação adrenérgica, dose dependente após administração aguda endovenosa de insulina, foi evidenciada em indivíduos normais, através de "clamp" euglicêmico (Rowe e cols - 1981). O "clamp" hiperglicêmico não modificou os resultados, sugerindo que esta ação insulínica seja independente do estado glicêmico. Também não foram observadas nestes ensaios modificações na depuração de NE e na utilização periférica de glicose, tendo-se verificado um aumento da frequência cardíaca (FC), da pressão de pulso (PP) e do duplo produto (DP), refletindo uma ativação do SNS. Estes achados foram confirmados posteriormente por O'Hare e cols (1989).

A resposta simpática pós-insulina é dependente da integridade deste sistema bem como dos baro-receptores, o que pode explicar os diferentes resultados hemodinâmicos obtidos em pacientes normais ou naqueles com denervação autonômica.

Pacientes portadores de alterações presso-receptoras, quando submetidos à infusão endovenosa de glicose e insulina, não apresentam, como observado em indivíduos normais, uma elevação na FC secundária à diminuição da PAM e da PD (Miles e Hayter - 1968).

Uma possibilidade aventada, a ocorrência de uma dessensibilização baro-receptora pela insulina (Appenzeller e cols - 1970), foi afastada em 1986 por Yamamoto e cols, estudando pacientes diabéticos. De maneira oposta, este autor evidenciou uma diminuição da resposta constritora vascular periférica à fenilefrina e à angiotensina II (All), após administração de insulina.

Aparentemente, a elevação dos níveis séricos de NE não é o único determinante da resposta hemodinâmica após infusão de insulina. Assim, pacientes idosos, a despeito da pronunciada elevação de NE, têm apresentado hipotensão arterial após ingestão oral de glicose ou refeições com diferentes teores calóricos (Young e cols - 1980; Lipsitz e cols - 1983; Robinson e cols - 1985 e Lipsitz e cols - 1986).

Em 1986, análogo da somatostatina foi usado com sucesso, no tratamento da hipotensão postural pós-prandial de pacientes portadores de neuropatia periférica, reforçando a idéia de uma ação direta da insulina sobre a resposta cardiovascular (Hoeldtke e cols - 1986).

Em ratos com diabetes experimental pós-estreptozotocina, foi demonstrada uma queda da ativação do SNS (avaliada no tecido adiposo

interescapular) sugerindo uma ação insulínica na ativação simpática (Young e cols - 1983).

1.7. Hipertensão arterial e resistência à insulina

Vários pesquisadores têm demonstrado uma associação epidemiológica entre hipertensão arterial, intolerância à glicose e obesidade. Stamler e cols (1978), encontraram uma incidência de hipertensão arterial duas vezes maior em indivíduos jovens obesos. Nestes, a ocorrência de distribuição centrípeta de gordura foi relacionada à resistência periférica à insulina (Krotkiewski e cols - 1983). Assim, a obesidade decorreria de uma associação entre a inibição da termogênese, hiperfagia, resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia (Landsberg - 1986).

Colaborando para a afirmação acima, está a verificação de uma melhora na sensibilidade periférica à insulina, concomitante à queda pressórica em obesos (De Fronzo e cols - 1978).

Alguns estudos têm sugerido a possibilidade de que a hiperinsulinemia poderia ser um fator etiológico para hipertensão arterial essencial (Reaven e Hoffmam - 1987; O'Hare - 1988; Landsberg - 1987). Entretanto, a tentativa de uma indução de estimulação crônica do SNS e de HA, através da hiperinsulinemia obteve resultados frustrantes, pois o grau de estimulação simpática foi semelhante entre ratos ingerindo apenas sacarose ou recebendo sacarose e insulina (Young - 1988). Desta forma, a correlação entre insulinemia e níveis pressóricos é um assunto controverso. Christlieb e cols (1985) mostraram uma relação positiva entre estes fatores pelo estudo da insulinemia de jejum, enquanto Mbanya e cols (1988) não evidenciaram qualquer diferença. Durante GTT oral, foram descritas correlações entre elevados níveis de insulina aos 120' e aumento da pressão arterial em hipertensos (Manicardi e cols - 1986). Por outro

lado, Fuh e cols (1987) encontraram uma correlação positiva entre a secreção total de insulina e a elevação pressórica em hipertensos e normotensos, com níveis glicêmicos e insulinêmicos maiores nos primeiros.

Em modelos experimentais de HA, utilizando SHR, após uma sobrecarga oral de glicose, foi evidenciada uma queda na captação periférica de glicose e no "turnover" de insulina (Mondon e Reaven - 1988).

Entretanto, estudos em SHR demonstraram que a análise do glicogênio e das enzimas sintetase e fosforilase musculares não evidenciavam tal achado (Hörl - 1988).

Experimento importante para elucidação da relação HA - resistência tissular à insulina foi realizado por Ferrannini e cols (1987), utilizando técnica de "clamp" euglicêmico, associado a calorimetria e avaliação da produção de glicose endógena, em indivíduos hipertensos. Confirmaram a menor captação tecidual de glicose nos hipertensos (próximo a 40%), às custas da redução da via não oxidativa (glicogênese, glicólise anaeróbica e síntese de lipídios). Concluíram com este estudo, que provavelmente a hiperinsulinemia nos hipertensos essenciais decorra de uma resistência periférica à insulina, localizada na musculatura estriada. Estes autores sugeriram que a ativação do SNS, uma disfunção na $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ e um aumento de ácidos graxos livres seriam responsáveis pela resistência insulínica e pelo desenvolvimento hipertensivo.

Halkin e cols (1988), procurando demonstrar ligação entre hiperinsulinemia e hipertensão arterial, estudaram amostras populacionais observando que hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, desequilíbrio de cátions intracelulares, ocorriam com alta frequência nos hipertensos, obesos e intolerantes à glicose. O desequilíbrio celular de cátions (diminuição de K^+ e aumento de Na^+ intraeritrocitários e aumen-

to de K^+ plasmático), foi associado com hiperinsulinemia, independentemente da presença ou não das doenças acima.

Draznin e cols (1988) realizando estudo em indivíduos normotensos obesos, observaram o papel do aumento intracelular de cálcio na indução da resistência à insulina. A infusão endovenosa de insulina, aumentou o $[Ca^{++}]_i$ em adipócitos, abolindo a captação de 2-deoxyglicose nestas células após incubação com insulina in vitro. Estes mesmos autores verificaram que esta resistência à insulina foi abolida em ratos com uso prévio de Verapamil. Portanto, a insulina é capaz de aumentar o $[Ca^{++}]_i$ e este pode induzir resistência à mesma. É importante ressaltar que têm sido descritas alterações do metabolismo do cálcio em hipertensos essenciais.

Outros mecanismos foram aventados como etiologia para resistência à insulina em hipertensos essenciais, tais como espessamento de parede capilar (Porta e Molinati - 1988), deficiência de cobre (Klevay - 1988) e, inibição da bomba $Ca^{++}Mg^{++}ATPase$ (Pershadsingh - 1988).

Também o tipo de fibra muscular e a densidade capilar na musculatura esquelética podem ser determinantes da ação insulínica, de acordo com os achados de Lillioja e cols (1987) em indivíduos normais.

1.8. Objetivos

Pela série de achados acima mencionados, acrescida pelo fato de a hipertensão arterial essencial estar associada a alterações do sistema nervoso simpático, da resistência vascular periférica e a diversas alterações metabólicas e iônicas, foram objetivos deste trabalho:

a) Verificar a presença ou não de hiperinsulinemia em uma amostra de hipertensos essenciais deste hospital. Estabelecer uma correlação entre a resposta hemodinâmica após IOG, e os níveis insulinêmicos.

- b) Avaliar as alterações induzidas sobre parâmetros cardiovasculares após glicose, em indivíduos normotensos.
- c) Correlacionar os resultados obtidos no grupo acima com aqueles verificados em pacientes portadores de hipertensão arterial essencial.
- d) Observar o comportamento da insulinemia e das respostas hemodinâmicas em indivíduos brancos e negros.
- e) Interpretar os resultados obtidos dentro dos conhecimentos fisiopatológicos da hipertensão arterial.

2. Material e Métodos

Foram estudados 15 indivíduos normotensos e 17 pacientes portadores de hipertensão arterial definida clinicamente como primária, com pressão arterial diastólica ≥ 95 mmHg, na posição sentada, em três ocasiões diferentes. Compreendiam indivíduos na faixa etária entre 20 e 45 anos, apresentando distribuição segundo raça e sexo conforme tabelas 2.1, 2.2, e 2.3. Foi adotado, como critério para inclusão no estudo, que as pessoas estivessem em torno de 20% do peso corporal ideal, segundo definição da "Metropolitan Life Insurance Tables".

Excluíram-se aqueles portadores de doenças intercorrentes ou hipertensão arterial secundária, através de anamnese, exame físico e exames subsidiários (RX de tórax, eletrocardiograma convencional, urina 1, creatinina, Na e K sanguíneos). Foram também excluídos todos aqueles controles, ou pacientes, cuja curva glicêmica (GTT oral) mostrou intolerância segundo critério da "National Diabetes Data Group", (1979). Pacientes portadores de complicações crônicas da hipertensão arterial também não participaram do estudo. Os antecedentes familiares para Diabetes Melitus constam das tabelas 2.1, 2.2 e 2.3.

Devido ao fato da Doença de Chagas estar associada a alterações do sistema nervoso autônomo e de sua alta prevalência entre os pacientes atendidos no HC-UNICAMP, foram realizadas provas sorológicas (Guerreiro e Machado e Imunofluorescência Direta) afastando aqueles com resultados positivos.

Nas mulheres, os experimentos foram realizados sempre até no 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, hipertensos e controles mantiveram ingestão alimentar e atividade física habituais. Eventuais dietas hipossódicas foram substituídas por normossódicas. O uso de medicamentos também foi interrompido neste período.

Todos os voluntários foram previamente informados acerca do protocolo experimental, concordando em submeter-se aos ensaios, nos quais se respeitaram as disposições aplicáveis à experimentação humana ("Declaração de Helsinki").

21. Grupos Experimentais

I. Normotensos Hídricos (NH): 10 indivíduos normotensos brancos e 5 normotensos negros constituíam este grupo. A média geral das idades era de 27.5 ± 4.0 anos, com peso de 66.59 ± 2.49 kg, altura de 172.17 ± 1.86 cm, e superfície corporal de 1.79 ± 0.04 m². Era composto de 10 homens e 5 mulheres. A pressão arterial média era de 86.49 ± 1.98 mmHg. A porcentagem de peso ideal para o grupo era de $102,14 \pm 1.86\%$. As características gerais de cada indivíduo e do grupo encontram-se na Tabela 2.1, e os valores estão expressos como média $\pm$ erro padrão ($\bar{X} \pm EP$). O protocolo experimental a que foram submetidos será descrito adiante.

II. Normotensos Glicose (NG): O mesmo grupo de normotensos (I) foi submetido, após intervalo mínimo de 7 dias, ao protocolo experimental, agora acrescido da ingestão oral de glicose, que também será especificada a seguir.

SUB-GRUPO	PACIENTE	IDADE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	SUP. CORP. (m ²)	PORC. PESO IDEAL	SEXO	ANT. DIABETES
BRANCOS n= 10	C02	31	65	170	1.75	108.15	M	POS
	C05	28	68	176	1.83	100.59	M	NEG
	C06	32	69.7	173	1.83	106.01	M	NEG
	C14	30	66	170	1.76	103.53	M	NEG
	C16	22	52.6	167	1.58	91.00	F	NEG
	C17	23	79.7	176	1.96	109.48	M	POS
	C19	33	55	161	1.58	104.56	F	POS
	C20	27	77.5	185	2.01	95.74	M	POS
	C21	22	59.1	165	1.65	103.87	F	NEG
	C22	30	62	169	1.71	104.03	F	NEG
	$\bar{X}$	27.8	65.46	171.20	1.77	102.70		
NEGROS n= 5	EP	1.3	2.79	2.13	0.05	1.78		
	C24	21	68	178	1.85	97.98	M	NEG
	C26	28	60	180	1.77	88.76	M	NEG
	C28	31	79.4	171	1.92	115.57	M	POS
	C29	24	54.8	161	1.56	95.89	F	POS
	C31	30	82	181	2.03	106.98	M	NEG
TOTAL n= 15	$\bar{X}$	26.8	68.84	174.10	1.83	101.04		
	EP	1.9	5.29	3.82	0.08	4.65		
TOTAL n= 15	$\bar{X}$	27.5	66.59	172.17	1.79	102.14		
	EP	1.0	2.49	1.86	0.04	1.86		

Tabela 2.1. Características gerais dos indivíduos normotensos.

III. Hipertensos Hídrico (HH): Este grupo era composto de 6 brancos e 6 negros, todos do sexo masculino, com média das idades de 34 ± 1.7 anos, peso de 70.73 ± 2.88 kg, altura de 170.75 ± 1.68 cm e superfície corporal de 1.82 ± 0.04 m². A média da percentagem de peso ideal era de $106,23 \pm 2.63\%$. A pressão arterial média do grupo foi de $123,28 \pm 2.93$ mmHg. Estes parâmetros de cada paciente e de seu conjunto estão especificados na Tabela 2.2.

IV. Hipertensos Glicose (HG): Este grupo era composto por 9 dos 12 pacientes do grupo III, acrescido de 5 hipertensos que não participaram daquele grupo. Eram todos do sexo masculino, sendo 8 negros e 6 brancos,

SUB-GRUPO	PACIENTE	IDADE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	SUP. CORP. (m ²)	PORC. PESO IDEAL	SEXO	ANT. DIABETES
BRANCOS n= 6	P07	24	81.3	180	2.01	106.07	M	NEG
	P09	30	66	165	1.73	109.45	M	NEG
	P21	37	70	176	1.86	109.80	M	NEG
	P35	33	91	178	2.09	121.98	M	POS
	P43	36	64.6	165	1.72	99.31	M	POS
	P45	41	75	165	1.82	115.30	M	POS
	$\bar{X}$	33.5	74.65	171.50	1.87	110.32		
	EP	2.4	4.12	2.95	0.06	3.17		
NEGROS n= 6	P06	38	61.5	176	1.76	90.98	M	NEG
	P24	45	73	167	1.82	109.45	M	NEG
	P32	26	57.9	166	1.64	96.02	M	NEG
	P37	34	82	173	1.96	115.49	M	NEG
	P39	37	64.5	173	1.77	98.10	M	NEG
	P48	36	62	165	1.68	102.82	M	NEG
	$\bar{X}$	36.0	66.82	170.00	1.77	102.14		
	EP	2.5	3.67	1.86	0.05	3.70		
TOTAL n= 12	$\bar{X}$	34.7	70.73	170.75	1.82	106.23		
	EP	1.7	2.88	1.68	0.04	2.63		

Tabela 2.2. Características gerais dos pacientes hipertensos hídrico.

com idade média de 34.5 ± 1.5 anos, peso médio de 69.46 ± 2.57 kg e altura média de 170.39 ± 1.80 cm. As médias da superfície corporal e da percentagem de peso ideal eram 1.81 ± 0.04 m² e $105.66 \pm 2.51\%$ respectivamente, sendo a pressão arterial média de 123.74 ± 2.87 mmHg. Os parâmetros individuais e as médias do grupo estão listados na Tabela 2.3.

22. Protocolo Experimental

Os experimentos eram precedidos por um jejum de 12 horas, no qual era permitida a ingestão de água "ad-libitum". Iniciavam-se às 7:00 horas com o esvaziamento vesical completo. Os indivíduos eram acomodados confortavelmente em posição sentada, mudando o decúbito transitoriamente para as micções posteriores.

SUB-GRUPO	PACIENTE	IDADE	PESO (kg)	ALTURA (cm)	SUP. CORP. (m ²)	PORC. PESO IDEAL	SEXO	ANT. DIABETES
BRANCOS n= 6	P21	37	70	176	1.86	109.80	M	NEG
	P35	33	91	178	2.09	121.98	M	POS
	P43	37	67	165	1.74	103.00	M	POS
	P45	41	75	165	1.83	115.30	M	POS
	P47	33	65	169	1.75	101.96	M	POS
	P49	28	81	184	2.04	110.20	M	NEG
	$\bar{X}$	34.8	74.83	172.83	1.89	110.37		
	EP	1.8	4.00	3.16	0.06	3.08		
NEGROS n= 8	P01	37	60	173	1.72	91.25	M	NEG
	P06	38	61.5	176	1.76	90.98	M	NEG
	P16	34	67	170	1.78	105.10	M	NEG
	P24	45	70	167	1.79	104.95	M	NEG
	P27	24	63	158	1.64	112.90	F	POS
	P32	26	57.9	167	1.64	93.46	M	NEG
	P37	34	82	173	1.96	115.49	M	NEG
	P48	36	62	165	1.68	102.82	M	NEG
	$\bar{X}$	34.2	65.43	168.56	1.75	102.12		
TOTAL n= 14	EP	2.4	2.73	2.02	0.04	3.35		
	$\bar{X}$	34.5	69.46	170.39	1.81	105.66		
	EP	1.5	2.57	1.80	0.04	2.51		

Tabela 2.3. Características gerais dos pacientes hipertensos glicose.

Foi realizada punção venosa no membro superior esquerdo, com Scalp n° 19 ou 20, que foi mantido pérvio por uma solução de heparina 1:200, injetada após a coleta das amostras de sangue. Estas eram subdivididas e acondicionadas em dois frascos, sendo que, em um deles, havia fluoreto de sódio a 2% e o outro sem anticoagulante, de forma a obtermos, após centrifugação, soro e plasma de cada amostra coletada. Estes e as alíquotas de urina colhidas foram colocadas em freezer a -20°C para as determinações analíticas posteriores.

2.2.1. Seqüência dos Procedimentos

Os procedimentos experimentais seguiram a seqüência mostrada na figura 2.1:

- a. esvaziamento vesical completo;
- b. ingestão oral de água, 20 ml/kg de peso corporal, num intervalo de 30 a 40 minutos;
- c. punção venosa para coleta de amostras de sangue segundo horários da figura 2.1;
- d. medida da pressão arterial e pulso a cada 30 minutos;

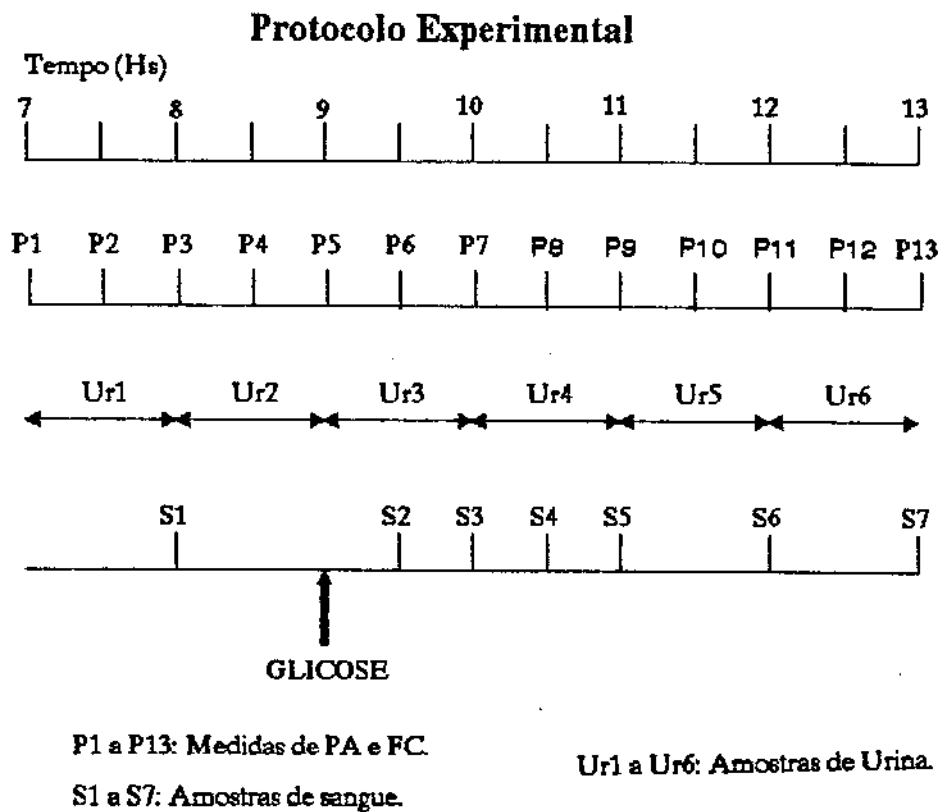


Figura 2.1. Protocolo experimental

e. coleta de toda a urina eliminada por micção espontânea, em períodos de 1 hora, medindo-se o volume e recolhendo-se alíquotas para dosagens posteriores;

f. reposição hídrica através de ingestão horária de um volume de água, igual àquele urinário coletado no período anterior;

g. encerramento do experimento às 13:00 Hs.

Durante todo o ensaio, os indivíduos tabagistas abstiveram-se do uso de cigarros.

A pressão arterial (PA) foi medida no membro superior direito, por esfigmomanômetro de mercúrio, com manguito convencional para adultos, considerando o I e V sons de Korotkoff para as pressões sistólica e diastólica segundo recomendações da A.H.A (Frohlich e cols - 1988). A frequência de pulso foi medida pela contagem do pulso radial durante 30 segundos, sempre pelo mesmo observador.

Naqueles horários (figura 2.1) em que foram realizadas medidas da pressão arterial e do pulso e também coletas de urina, as primeiras precederam as micções, para que as mudanças de decúbito não influíssem nos parâmetros hemodinâmicos.

Os indivíduos submetidos à ingestão oral de glicose (IOG), 2 horas após o início do experimento, ingeriram 100 grs de glicose em solução aquosa a 25% (volume de 400 ml) em aproximadamente 5 minutos. O volume de água usado na diluição da glicose, era subtraído do volume correspondente à reposição hídrica daquele período.

Foram considerados "experimentos controle" aqueles em que não se administrou glicose.

2.2.2. Períodos do Protocolo

No intuito de avaliar o efeito da glicose sobre os parâmetros estudados, os experimentos foram subdivididos em três períodos:

a. período basal: foi assim denominado aquele que antecede a administração de glicose, sendo portanto consideradas as medidas e amostras coletadas das 7:00 às 9:00 hs inclusive;

b. período experimental: neste horário foram avaliadas as modificações agudas induzidas pela administração de glicose em um intervalo de 120 minutos. Incluíram-se aqui todas as determinações obtidas entre 9:00 e 11:00 hs.

c. período pós-experimental: este período incluiu os parâmetros e amostras coletadas a partir das 11:00 hs, até ao final do experimento.

Esta subdivisão adotada para os grupos que receberam glicose, foi estendida aos grupos hídricos, para uniformidade de análise.

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. Os resultados foram expressos em mg/%.

2.3.2. Insulina

Foi dosada em duplicata em todas as amostras de sangue colhidas, por radioimunoensaio, empregando-se o método de duplo anticorpo para insulina humana, descrito por Vieira e cols, (1980). Realizamos uma a duas

curvas-padrão com várias concentrações conhecidas de insulina humana, em duplicata, para cada ensaio. Todas as amostras de um experimento foram dosadas no mesmo ensaio e os resultados anotados como $\mu\text{U/ml}$. A sensibilidade do método para determinação da insulina nos ensaios realizados, 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 ± 1.9 e 6.5% respectivamente.

2.3.3. Creatinina Plasmática

Foi dosada nos soros de acordo com o método descrito e modificado por Brod e Sirota (1946), sendo a leitura em espectrofotômetro Procyon SC90.

2.3.4. Sódio e Potássio Séricos

Estes íons foram dosados nos soros através de fotometria de chama, usando instrumentação Micronal Modelo B262, com diluição manual das amostras.

24. Valores Calculados

A partir dos valores obtidos para Pressão Sistólica (PS), Pressão Diastólica (PD), e Frequência Cardíaca (FC) calculamos a Pressão Arterial Média (PAM) e o Duplo Produto (DP)

$$\text{PAM} = \text{PD} + \frac{1}{3}(\text{PS} - \text{PD})$$

$$\text{DP} = \frac{(\text{PS} \times \text{FC})}{1000}$$

Para cada um destes parâmetros (PS, PD, FC, PAM e DP) calculamos a média aritmética (M1) das medidas verificadas durante o período basal, exceto aquelas anotadas às 7:00 hs (P1 na figura 2.1). Os valores P1 foram

excluídos porque poderiam estar alterados em função da venóclise ou da atividade desenvolvida pelo indivíduo antes de ser acomodado na sala de provas, no início do experimento.

Estas médias serão expressas como: M1PS, M1PD, M1PAM, M1FC e M1DP, e os correspondentes erros padrão ($\bar{X} \pm EP$).

Os valores obtidos nas medidas efetuadas a partir das 9:30 hs (P6 a P13) foram comparados à M1 através do cálculo de sua variação percentual (Var %).

$$\text{Var \%} = \frac{\text{Valor Obtido}(P_x) - M1}{M1} \times 100$$

Foram, portanto, calculadas as Var% para as medidas obtidas a partir das 9:30 hs, de cada parâmetro avaliado (PS, PD, PAM, FC e DP).

A influência da sobrecarga oral de glicose sobre a filtração glomerular e função tubular renal, avaliadas através de dosagens urinárias e cálculos obtidos deste protocolo, será objeto de estudo futuro.

2.5. Análise Estatística dos Resultados

A significância estatística dos resultados obtidos foi avaliada através de análise multivariada de perfis (Morrison - 1976), utilizando-se Software Científico (SOC), desenvolvido pelo Núcleo Tecnológico para Informática Agropecuária da Embrapa. Compararam-se os diferentes grupos dois a dois, para cada variável obtida (glicemia, insulinemia, PS, PD, PAM, FC e DP). As curvas de variação percentual foram submetidas a testes de paralelismo (comparação do comportamento), complementados por testes de igualdade e testes para avaliar o efeito tempo (variabilidade ao longo do experimento), conforme indicado ou não. Quando, através dos testes aplicados às curvas experimentais, se detectava diferença do ponto

de vista estatístico, passava-se a verificar a existência de igualdade nos segmentos experimental ou pós experimental das curvas.

Os resultados testados foram considerados significantes quando a probabilidade estatística de sua casualidade era menor que 5% ($p < 0.05$).

Procurou-se detectar a correlação entre insulinemia e DP ou PAM, através da mesma técnica estatística, para os grupos NG e HG, não se analisando porém a significância estatística destes resultados, pois o número de indivíduos de cada grupo foi insuficiente para obtenção de resultados confiáveis.

26. Símbolos e Abreviaturas

bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
DP	duplo produto
FC	frequência cardíaca
hs	horas
HH	grupo hipertensos hídrico
HHB	subgrupo hipertensos hídrico brancos
HHN	subgrupo hipertensos hídrico negros
HG	grupo hipertensos glicose
HGB	subgrupo hipertensos glicose brancos
HGHI	subgrupo hipertensos hiperinsulinêmicos
HGN	subgrupo hipertensos glicose negros
HGNI	subgrupo hipertensos normoinsulinêmicos

HGT	grupo hipertenso glicose total
HT	hipertensos
IOG	ingestão oral de glicose
kg	quilograma
mEq/l	miliequivalentes por litro
mg %	miligramas por cento
ml	mililitro
mmHg	milímetros de mercúrio
M1 (PS, PD, PAM, DP, FC)	média aritmética destes parâmetros durante o período basal
n	número de indivíduos do grupo ou subgrupo
NH	grupo normotensos hídrico
NHB	subgrupo normotensos hídrico brancos
NHN	subgrupo normotensos hídrico negros
NG	grupo normotensos glicose
NGB	subgrupo normotensos glicose brancos
NGN	subgrupo normotensos glicose negros
NT	normotensos
PA	pressão arterial
PAM	pressão arterial média
PD	pressão diastólica
PS	pressão sistólica

Var%	variação percentual
$\mu\text{U/ml}$	micro unidades por mililitro
$\bar{X} \pm \text{EP}$	média $\pm$ erro padrão

3. Resultados

Serão apresentados, a seguir, os resultados obtidos para cada variável estudada isoladamente. Os valores serão anotados como médias dos grupos e seus respectivos erros-padrão.

Os valores de p obtidos através de análises de perfis dos diferentes grupos, estão contidos no texto, nas curvas ou na tabela síntese dos resultados no final do capítulo. A divisão dos grupos em brancos e negros resultou em subgrupos com número de componentes insuficiente para avaliação estatística adequada e confiável. Por esta razão, foram feitas apenas análises descritivas dos parâmetros obtidos nos diferentes subgrupos raciais.

3.1. Glicemia

Os valores encontrados para as glicemias basais, após jejum de 12-14 horas foram semelhantes em normotensos e hipertensos durante os ensaios controles e experimentos com ingestão oral de glicose (IOG): NH = 77 ± 2.4 ; NG = 77 ± 2.6 ; HH = 74 ± 2.6 e HG = 78 ± 2.7 mg% (Tabela 3.1).

A figura 3.1 mostra os experimentos controles com NH e HH, evidenciando níveis glicêmicos estáveis com discretas oscilações. A análise comparativa dos dois grupos não apresentou diferenças entre as curvas ($p = 0.765$).

Após IOG, os valores glicêmicos dos indivíduos NT e HT apresentaram comportamentos distintos ao longo do tempo. Nestes grupos, os períodos compreendidos entre 0 e 30' e 180 a 240' mostraram resultados cujos valores foram iguais ($p = 0.855$), enquanto aqueles obtidos nos tem-

GRUPO	SUB-GRUPO	TEMPO (min)						
		BASAL	30	60	90	120	180	240
NG n= 15		77 ±2.6	139 ±5.5	142 ±8.0	121 ±9.7	105 ±7.8	72 ±4.2	64 ±2.3
HG n= 14	HGNI n= 9	79 ±3.6	135 ±8.1	164 ±10.8	130 ±10.4	114 ±10.8	77 ±7.2	64 ±3.4
	HGHI n= 5	76 ±4.4	145 ±3.1	173 ±11.5	136 ±10.2	114 ±15.1	69 ±14.4	62 ±12.1
	HGT n= 14	78 ±2.7	137 ±5.3	167 ±7.9	132 ±7.4	114 ±8.4	74 ±6.7	63 ±4.6
NH n= 14		77 ±2.4	75 ±2.5	75 ±2.0	74 ±1.7	73 ±1.2	72 ±1.5	72 ±1.5
HH n= 12		74 ±2.6	77 ±2.8	77 ±2.4	73 ±2.1	70 ±2.3	69 ±2.9	68 ±2.7

Tabela 3.1. Glicemias (mg%) dos quatro grupos e dos subgrupos de hipertensos glicose normo e hiperinsulinêmicos. Valores expressos como $\bar{X} \pm EP$. n= número de indivíduos. HNI hipertensos normoinsulinêmicos, HHI hipertensos hiperinsulinêmicos e HGT total dos hipertensos glicose.

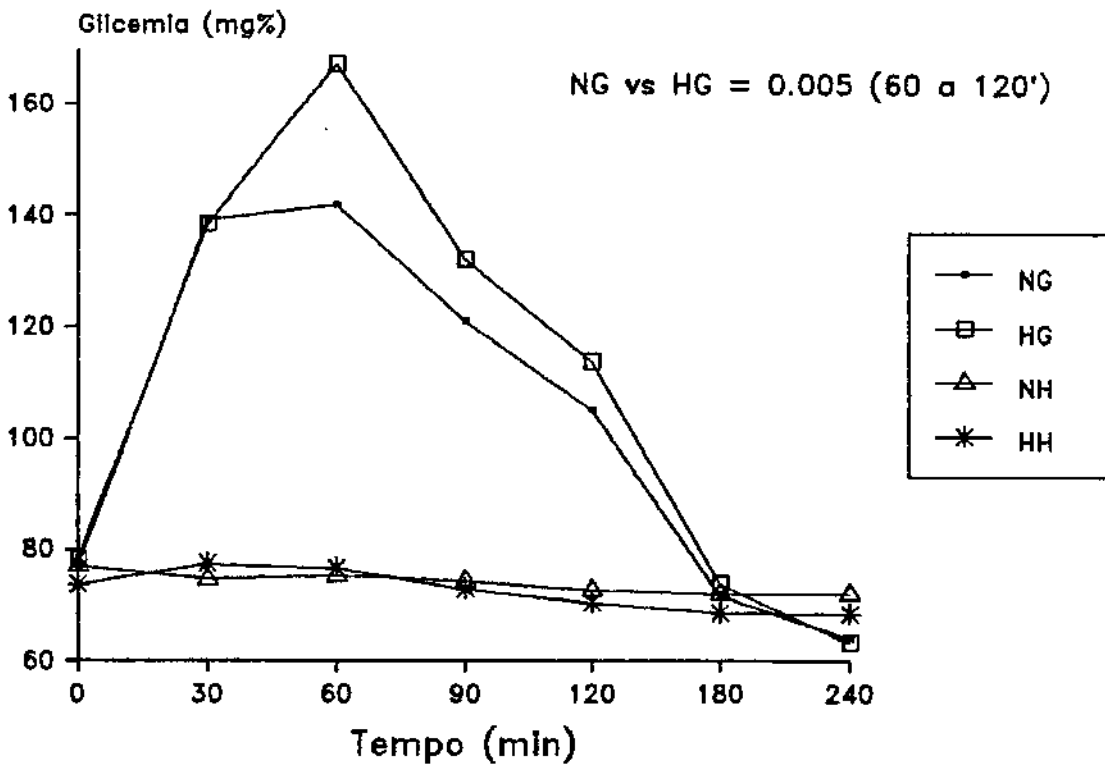


Figura 3.1. Glicemia dos grupos - Valores expressos em mg%.

pos 60' e 90', diferiram significativamente: NG = 142 ± 7.9 e 121 ± 9.7 ; HG = 167 ± 7.9 e 132 ± 7.4 mg% ($p = 0.005$).

Subdividindo-se o grupo HG em normo e hiperinsulinêmicos, notou-se valores pouco maiores nas glicemias dos tempos 30', 60' e 90' dos últimos, não se tendo efetuado análise estatística comparativa devido ao número de indivíduos de cada grupo ser pequeno, não permitindo obter resultados confiáveis (Tabela 3.1 e Figura 3.2).

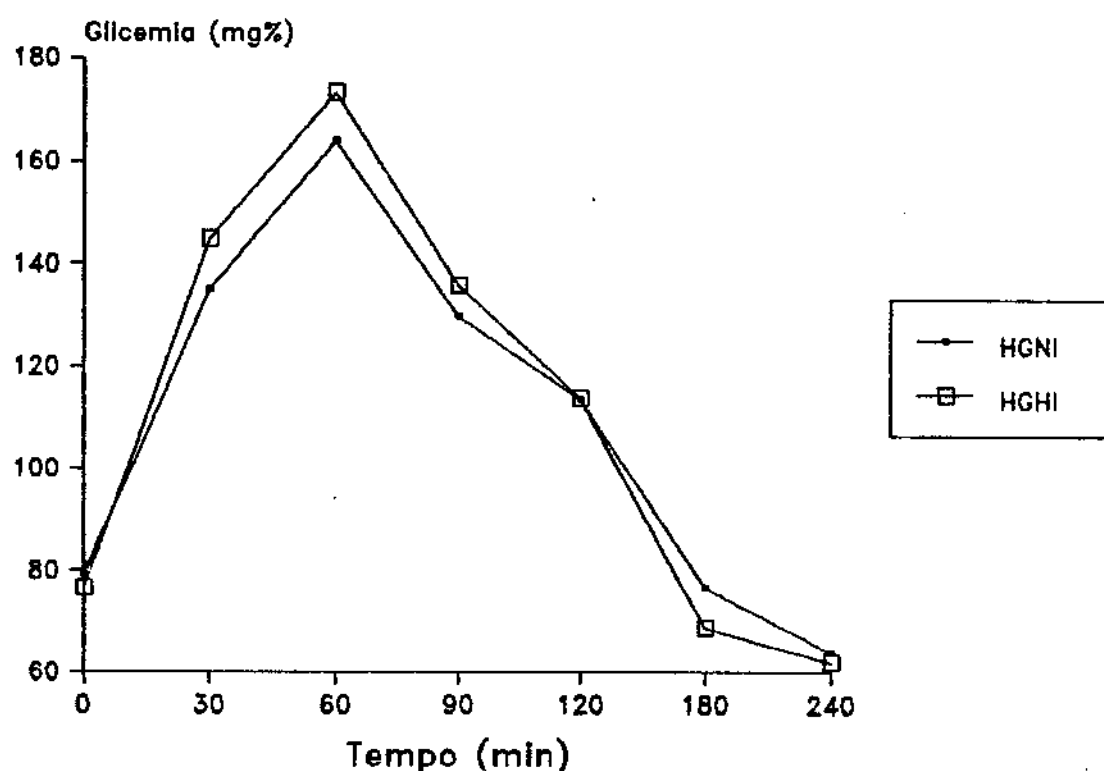


Figura 3.2. Glicemia dos subgrupos hipertensos glicose normoinsulinêmicos e hiperinsulinêmicos. Valores em mg%

Indivíduos normotensos e hipertensos não apresentaram comportamentos diferentes de suas curvas glicêmicas, quando subdivididos racialmente em brancos e negros, durante experimentos controles (Tabela 3.2). No entanto, 30' após sobrecarga oral de glicose, o delineamento das curvas de NGN e NGB foi distinto, evidenciando um declínio precoce e maior no subgrupo de negros (Figura 3.3).

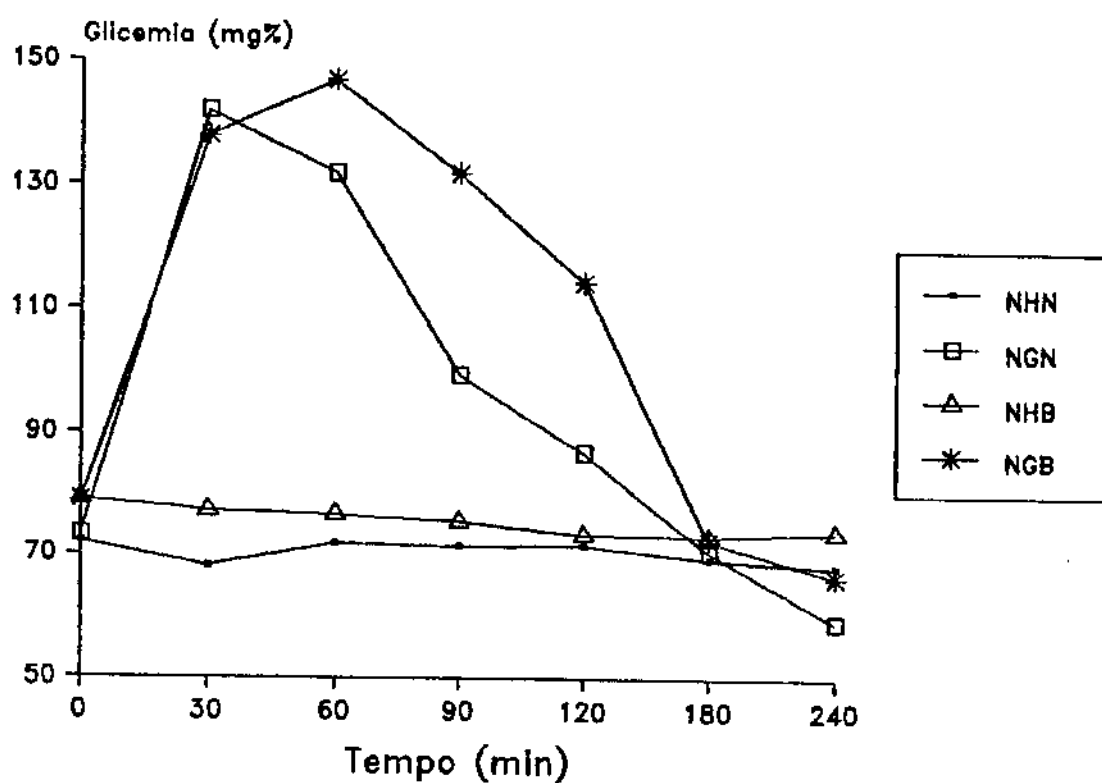


Figura 3.3. Glicemias nos subgrupos normotensos brancos e negros.

Não se observaram diferenças nas curvas glicêmicas obtidas após IOG, entre os subgrupos raciais de hipertensos (Figura 3.4 e Tabela 3.2).

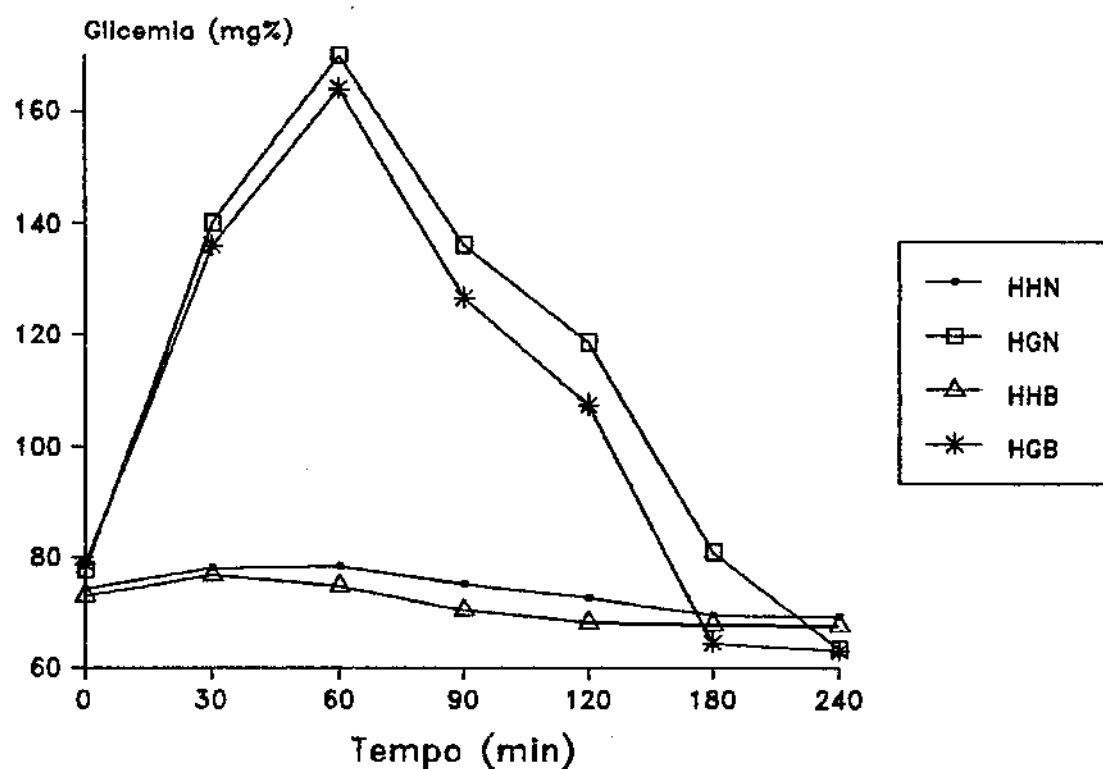


Figura 3.4. Glicemias dos subgrupos hipertensos brancos e negros.

GRUPO	SUB-GRUPO	TEMPO (min)						
		BASAL	30	60	90	120	180	240
NG n= 15	NGB n= 10	79 ±3.6	138 ±6.4	147 ±11.4	132 ±12.7	114 ±10.2	72 ±5.5	66 ±2.8
	NGN n= 5	73 ±2.6	142 ±11.3	132 ±7.3	99 ±10.0	87 ±7.2	70 ±6.9	59 ±3.3
HG n= 14	HGB n= 6	79 ±5.0	136 ±9.9	164 ±15.7	127 ±15.3	107 ±16.7	64 ±9.5	63 ±9.5
	HGN n= 8	78 ±3.3	140 ±6.3	170 ±8.4	136 ±6.9	119 ±8.6	81 ±8.9	63 ±4.4
NH n= 14	NHB n= 9	79 ±2.7	77 ±2.9	77 ±2.6	75 ±1.7	73 ±1.6	73 ±1.9	74 ±1.9
	NHN n= 5	72 ±4.1	68 ±3.5	72 ±2.1	71 ±4.2	72 ±1.3	69 ±1.6	68 ±0.7
HH n= 12	HHB n= 6	73 ±4.2	77 ±5.0	75 ±3.8	70 ±3.1	68 ±3.3	68 ±5.1	68 ±4.9
	HHN n= 6	74 ±3.3	78 ±2.9	78 ±3.1	75 ±2.9	73 ±3.2	69 ±3.2	69 ±2.8

Tabela 3.2. Glicemia (mg%) - distribuição nos subgrupos raciais. Valores expressos como $\bar{X} \pm EP$

3.2. Insulina

3.2.1. Insulinemia

Os valores séricos da insulina de jejum, foram semelhantes entre normotensos e hipertensos: NH= 12 ± 1.7 ; NG= 11 ± 1.5 ; HH= 12 ± 1.0 e HG= $13 \pm 1.3 \mu\text{U/ml}$ (Tabela 3.3).

Durante os experimentos controles, indivíduos normotensos e hipertensos tiveram insulinemia estável, com pequenas oscilações ao longo do tempo. A comparação entre estes grupos não evidenciou diferenças nos valores obtidos ($p = 0.850$).

Nos normotensos após IOG, a insulinemia elevou-se atingindo valor máximo aos 60' ($112 \pm 11.5 \mu\text{U/ml}$), diminuindo a seguir continuamente até aos 240', quando retornou ao valor basal, $11 \pm 1.0 \mu\text{U/ml}$ (Figura 3.5).

GRUPO	SUB-GRUPO	TEMPO (min)						
		BASAL	30	60	90	120	180	240
NG		11	89	112	85	57	35	11
n= 14		±1.4	±14.7	±11.5	±11.0	±8.1	±4.7	±1.0
HG	HGNI	11	43	74	67	65	32	16
	n= 9	±1.2	±9.1	±12.0	±6.7	±14.5	±8.6	±2.9
	HGHI	16	141	216	220	201	96	25
n= 14	n= 5	±2.4	±21.3	±31.4	±44.4	±40.3	±51.8	±10.1
	HGT	13	78	124	121	114	55	19
	n= 14	±1.3	±15.9	±22.9	±25.4	±24.3	±19.9	±4.0
NH		12	10	12	11	11	9	9
n= 14		±1.7	±0.9	±0.8	±1.6	±1.2	±0.9	±0.7
HH		12	13	13	13	12	12	11
n= 12		±0.9	±1.8	±2.0	±2.4	±1.8	±1.6	±1.1

Tabela 3.3. Insulinemia: $X \pm EP$ para cada grupo e para os subgrupos HGNI e HGHI nos diferentes tempos experimentais. Valores de insulina expressos como $\mu U/ml$.

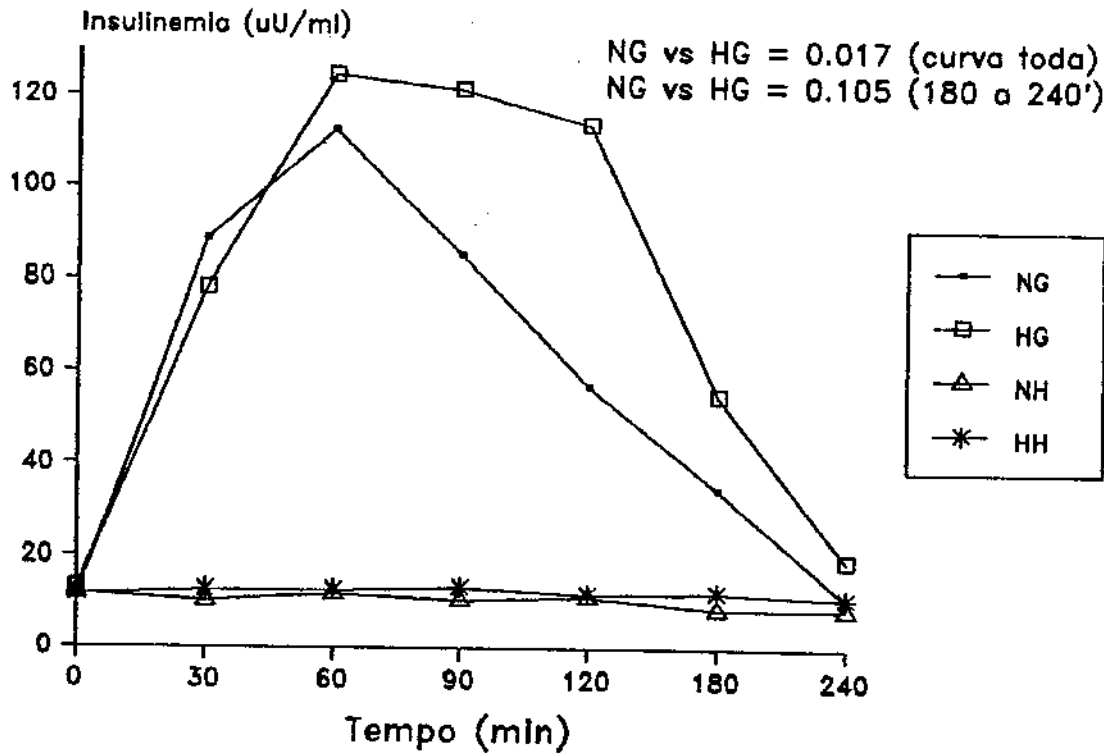


Figura 3.5. Curvas de insulinemia para os quatro grupos em $\mu U/ml$.

A curva insulinêmica dos hipertensos, HG, foi semelhante à dos NG até aos 60' (momento de valor mais alto: $124 \pm 22.9 \mu\text{U/ml}$). Os níveis plasmáticos se mantiveram estáveis, elevados, até os 120', declinando a partir de então sem atingir o valor basal aos 240'.

A análise comparativa entre HG e NG revelou comportamentos experimentais diversos ($p = 0.017$), não sendo demonstrada, entretanto, diferença significativa nos valores pós 180' ($p = 0.105$).

A observação das curvas insulinêmicas dos NG e HG, mostrou que os valores de ambas foram diferentes aos 90 e 120'.

3.2.2. Área sob a curva insulinêmica

O estudo da área sob a curva nos NH e HH, foi concordante com aquele da insulinemia, não encontrando diferenças significativas entre estes grupos, sendo $p = 0.943$ (Tabela 3.4 e Figura 3.6).

GRUPO	SUB-GRUPO	Intervalo de tempo (min)						
		0-30	30-60	60-90	90-120	120-180	180-240	A.TOT.
NG n= 15		1491 ± 235.1	3013 ± 354.7	2964 ± 281.6	2136 ± 264.4	2758 ± 316.0	1369 ± 135.3	13731 ± 1109.8
	HGNI n= 9	811 ± 146.1	1750 ± 299.4	2105 ± 240.8	1975 ± 274.4	2920 ± 646.4	1453 ± 334.5	11015 ± 1571.7
HG n= 14	HGHI n= 5	2358 ± 313.9	5358 ± 714.2	6534 ± 767.9	6312 ± 811.0	8904 ± 2384.2	3612 ± 1854.5	33078 ± 3345.0
	HGT n= 14	1364 ± 248.0	3039 ± 566.9	3687 ± 658.9	3524 ± 659.0	5057 ± 1192.6	2224 ± 710.3	18895 ± 3287.2
NH n= 14		333 ± 32.4	331 ± 23.2	334 ± 29.8	327 ± 41.4	594 ± 58.9	512 ± 35.5	2431 ± 197.1
	HH n= 12	365 ± 34.2	380 ± 53.5	391 ± 62.8	379 ± 61.4	728 ± 100.3	703 ± 71.6	2945 ± 363.8

Tabela 3.4. Insulina ($\mu\text{U.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$) - Área sob a curva para os grupos nos diferentes intervalos de tempo. Valores anotados como $\bar{X} \pm EP$

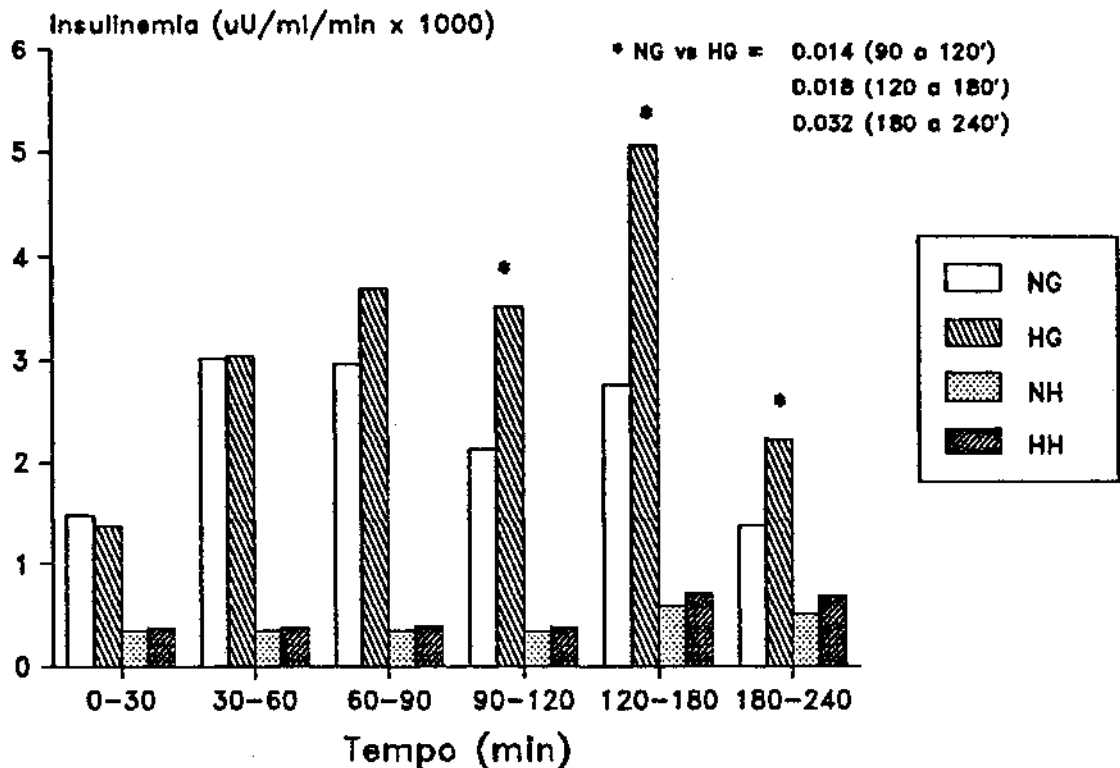


Figura 3.6. Insulina - Área sob a curva para os grupos nos diferentes intervalos de tempo (min).

Nos NG, os valores encontrados para área sob a curva nos períodos 90 a 120' e 120 a 180' foram respectivamente 2136 ± 264.4 e $2758 \pm 316.0 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Para os HG foram: 3524 ± 659.0 (90 - 120') e $5057 \pm 1192.7 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (120 - 180'). A análise estatística, comparando as áreas dos NG e HG nestes intervalos demonstrou diferenças significantes: $p = 0.014$ para 90 a 120'; $p = 0.018$ para 120 a 180' e $p = 0.032$ para 180 a 240'. A comparação das áreas sob a curva no decorrer de todo o experimento entre NG e HG revelou diferenças estatisticamente significantes ($p = 0.034$) entre os valores.

O intervalo de confiança das médias da área total sob a curva insulinêmica no grupo NG foi de $3769.9 \leq 13731.4 \leq 23693.2$. Considerando estes valores como limites normais, a observação dos HG subdivide o grupo em normoinsulinêmicos ($n = 9$) e hiperinsulinêmicos ($n = 5$), estes com área

total entre 26310 e 45735 $\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Tabelas 3.3 e 3.4). A observação das curvas insulinêmicas destes subgrupos demonstrou valores diferentes em todos os tempos experimentais (Figura 3.7). Não foram realizadas análises estatísticas pois o pequeno número de indivíduos de cada subgrupo não permitiu avaliação adequada e confiável dos resultados obtidos.

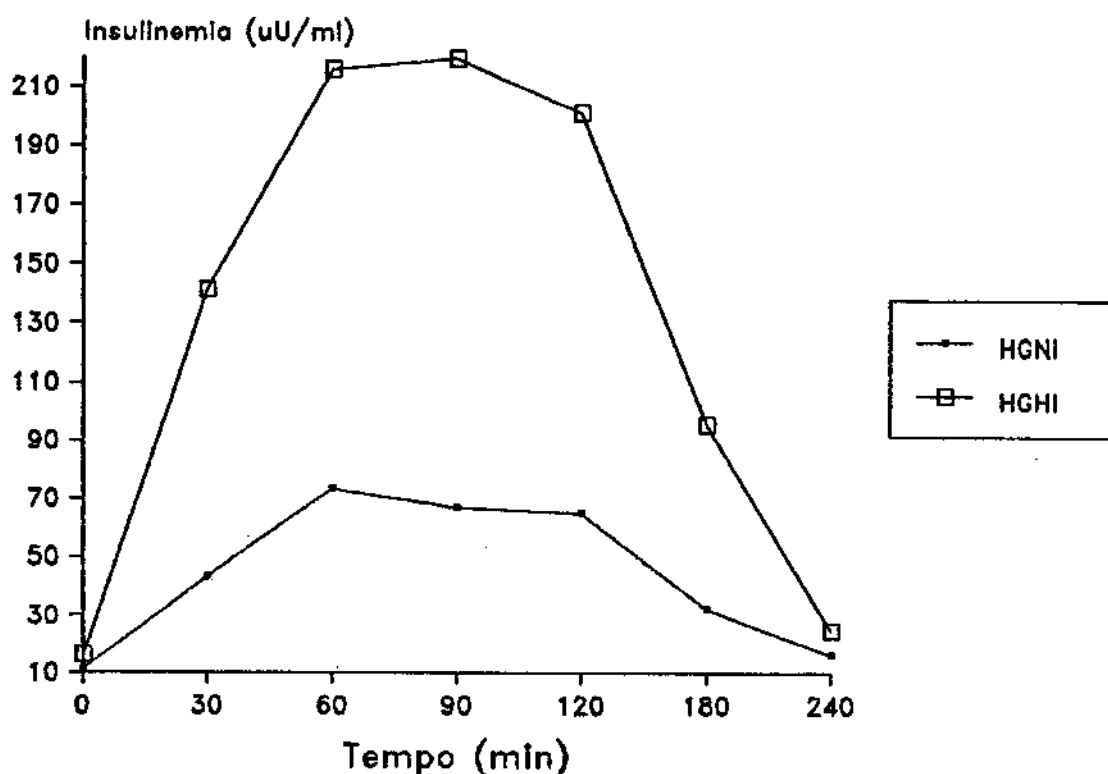


Figura 3.7. Insulinemia dos HG normo e hiperinsulinêmicos.

A figura 3.8 que representa a área sob a curva dos subgrupos normo e hiperinsulinêmicos reforça a impressão de que os resultados foram diferentes durante todo o experimento, sendo a diferença mais acentuada no intervalo 120-180'.

O estudo da insulinemia, quanto ao fator racial, não sugere diferenças nos subgrupos normotensos, durante os experimentos controle.

Entretanto, há evidências de uma resposta experimental diversa entre NGN e NGB (Figura 3.9). Os valores máximos da insulinemia foram

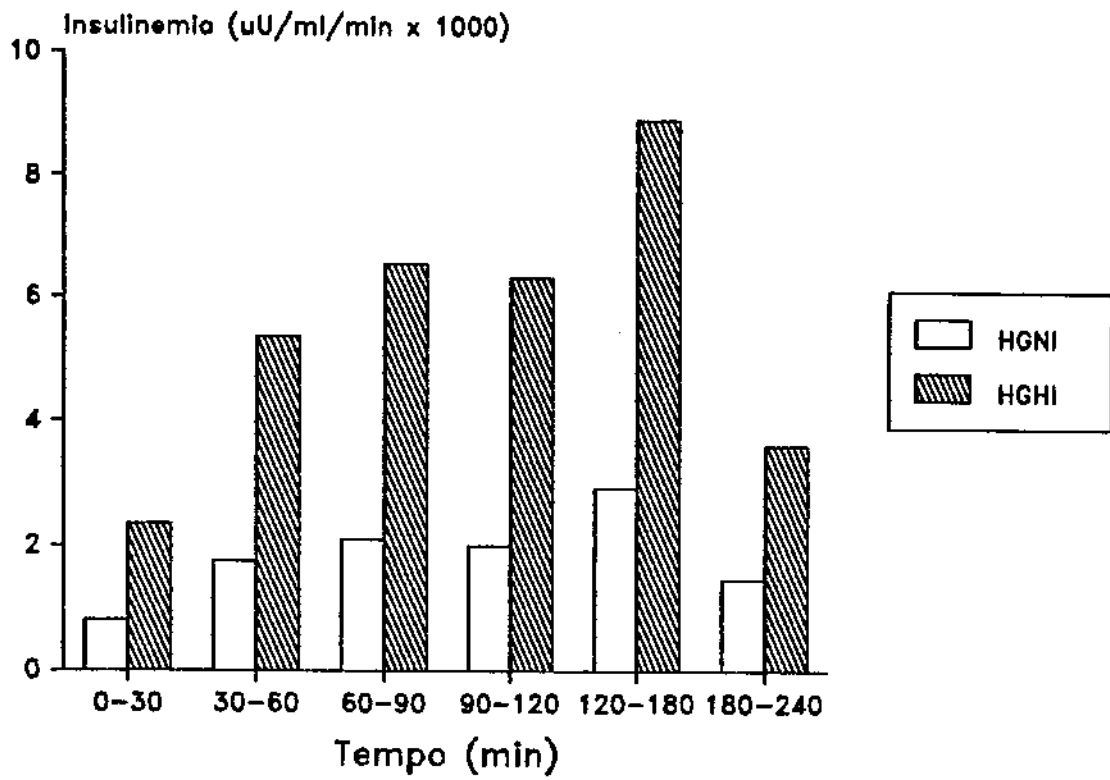


Figura 3.8. Área sob a curva insulinêmica dos HG normo e hiperinsulinêmicos.

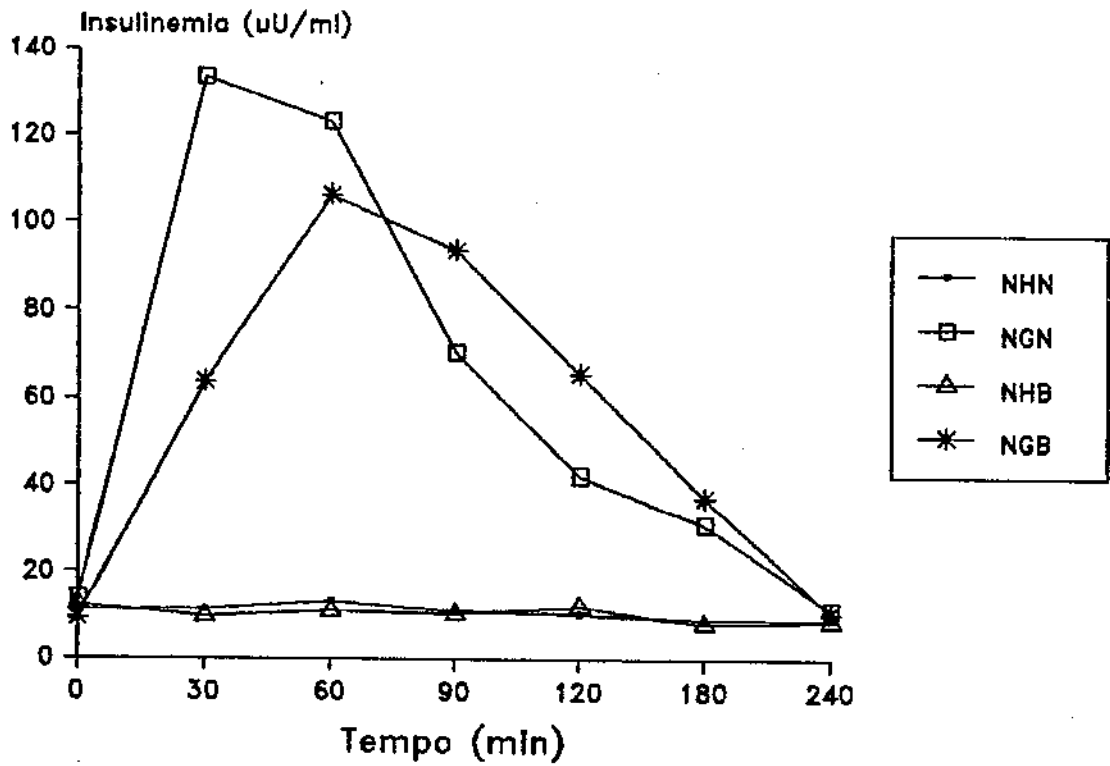


Figura 3.9. Insulinemia - Distribuição nos subgrupos normotensos brancos e negros.

precoces e maiores nos negros ($133 \pm 20.9 \mu\text{U/ml}$ aos 30') que nos brancos ($106 \pm 14.2 \mu\text{U/ml}$ aos 60'). O declínio da curva insulinêmica nos NGN é mais acentuado e precede aquele da curva dos NGB, no período 60 a 180', quando as curvas passam a se superpor.

A observação da tabela 3.5 sugere que nos subgrupos hipertensos também ocorreram diferenças entre as curvas: valores maiores entre os HGN até aos 60', com pico de resposta máxima mais precoce (60') enquanto nos brancos este ocorreu aos 90'. Após este tempo, as curvas da insulinemia se igualaram (Figura 3.10).

GRUPO	SUB-GRUPO	TEMPO (min)						
		BASAL	30	60	90	120	180	240
NG n= 14	NGB n= 9	9	63	106	94	66	37	11
		± 1.6	± 8.9	± 14.2	± 14.5	± 10.8	± 6.2	± 1.4
	NGN n= 5	14	133	123	70	42	31	11
		± 2.4	± 30.0	± 20.9	± 16.0	± 8.9	± 7.2	± 1.4
HG n= 14	HGB n= 6	13	63	105	126	113	64	21
		± 2.5	± 14.5	± 24.3	± 50.0	± 46.9	± 47.3	± 9.0
	HGN n= 8	12	89	139	117	114	48	18
		± 1.4	± 25.7	± 36.2	± 27.5	± 27.2	± 8.5	± 2.8
NH n= 14	NHB n= 9	12	10	11	10	12	8	8
		± 2.6	± 1.2	± 0.8	± 2.5	± 1.7	± 1.3	± 0.9
	NHN n= 5	11	11	13	11	10	9	9
		± 1.2	± 1.3	± 1.8	± 1.3	± 1.6	± 0.8	± 0.9
HH n= 12	HHB n= 6	14	14	17	17	15	16	11
		± 0.9	± 3.4	± 3.1	± 4.3	± 2.9	± 2.7	± 1.7
	HHN n= 6	10	11	9	10	8	9	11
		± 1.2	± 0.9	± 1.1	± 1.0	± 0.8	± 0.6	± 1.5

Tabela 3.5. Insulinemia ($\mu\text{U.ml}^{-1}$). Distribuição nos subgrupos raciais ($\bar{X} \pm EP$), nos diferentes tempos experimentais.

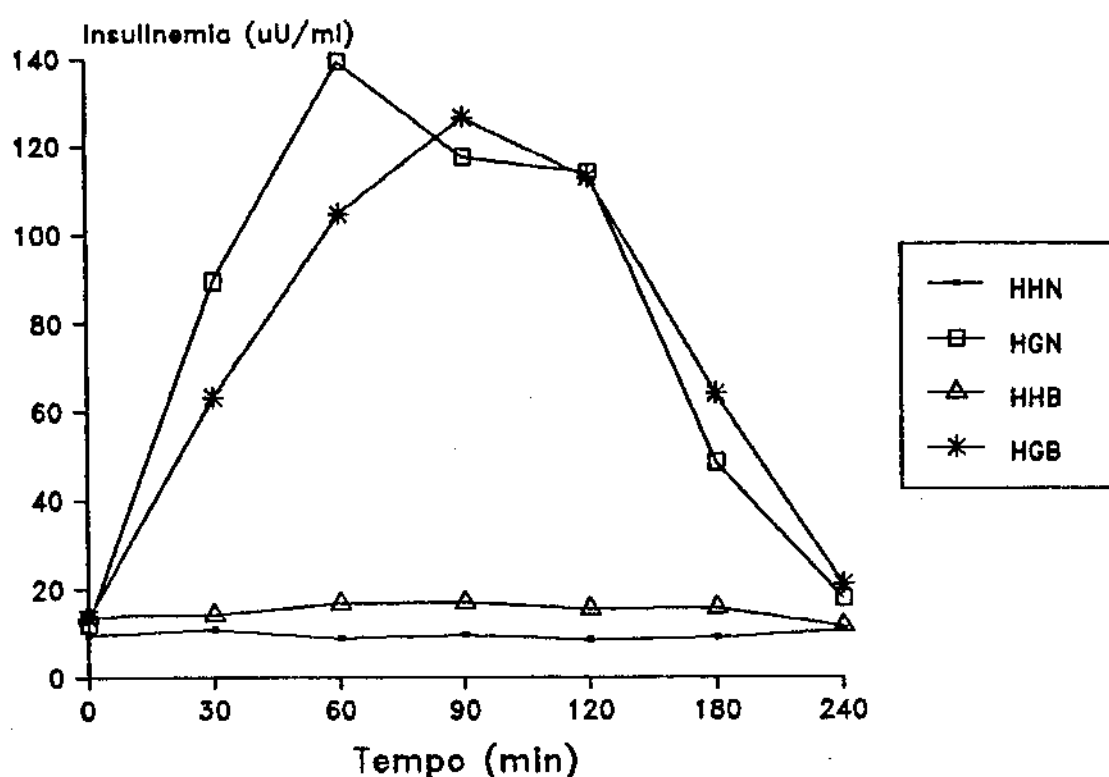


Figura 3.10. Insulinemia - Distribuição nos subgrupos hipertensos brancos e negros .

3.3. Pressão Sistólica

As pressões sistólicas observadas durante o período basal (M1PS) não apresentaram diferenças entre os grupos normotensos (NH = 109.18 ± 2.25 e NG = 109.36 ± 2.97 mmHg) e entre os grupos hipertensos (HH = 151.3 ± 4.53 e HG = 149.87 ± 4.16 mmHg), conforme tabela 3.6.

Durante os experimentos controles ocorreu uma diminuição na PS dos normotensos e hipertensos, sendo os maiores decréscimos: -3.13% para NH aos 30' e -6.03% para os HH aos 150' (Figura 3.11). A comparação estatística destes grupos não mostrou diferença no comportamento das curvas ($p = 0.243$). Entretanto, revelou valores diversos ($p = 0.025$).

A pressão sistólica dos indivíduos normotensos após IOG, aumentou até aos 120' (com valores de +1.88 a +4.07%), apresentando um declínio

GRUPO	TEMPO (min)								
	MIPS	30	60	90	120	150	180	210	240
NG	109.37	2.59	4.07	1.88	2.17	-0.97	-3.05	-3.35	-0.80
n= 15	±2.97	±1.66	±1.72	±1.39	±1.68	±1.55	±1.64	±1.13	±1.59
HG	149.88	-2.72	-3.35	-3.21	-6.95	-3.40	-4.59	-6.00	-5.90
n= 14	±4.16	±1.12	±2.01	±1.45	±2.20	±1.38	±1.95	±2.19	±1.55
NH	109.19	-3.14	-1.18	-1.68	-2.57	0.61	-0.46	-2.61	-0.42
n= 15	±2.25	±1.40	±1.04	±1.25	±1.29	±1.27	±1.04	±1.34	±1.53
HH	151.30	-3.82	-4.80	-5.40	-5.54	-6.03	-5.33	-4.73	-5.89
n= 12	±4.54	±1.61	±1.82	±1.40	±1.44	±1.71	±1.66	±1.67	±1.22

Tabela 3.6. Variação percentual da PS em relação à MIPS nos tempos experimentais. Valores anotados como $\bar{X} \pm EP$.

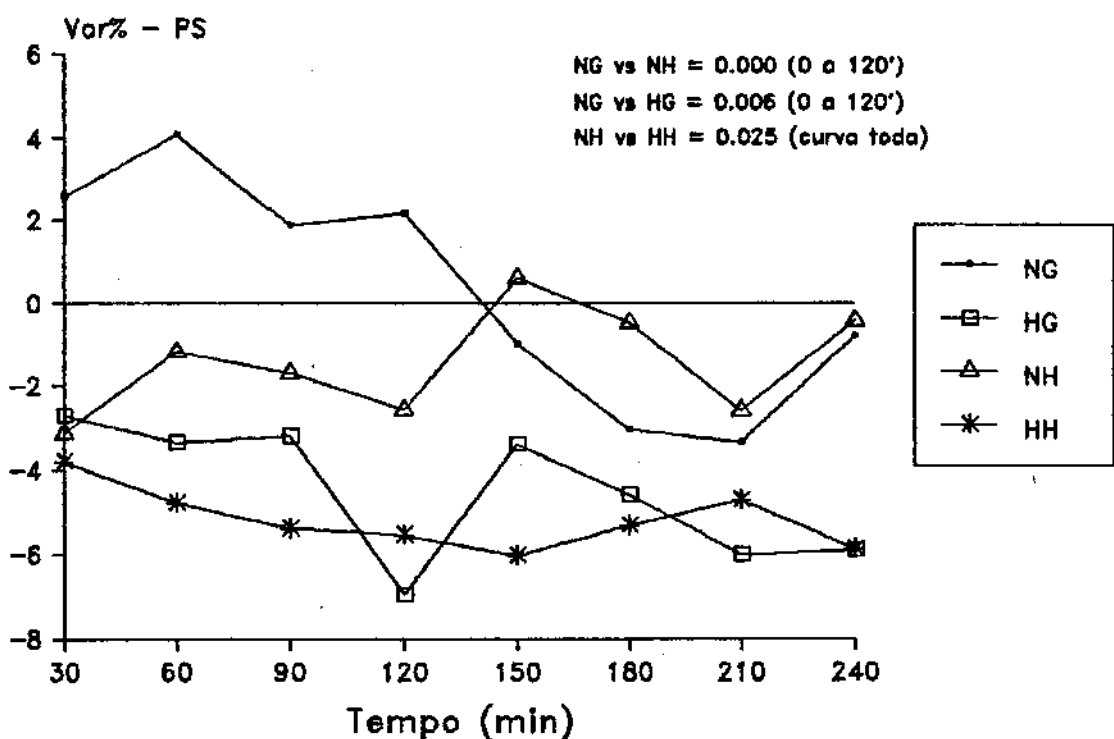


Figura 3.11. Variação percentual da PS ($\bar{X}$) nos grupos normotensos e hipertensos.

posterior, atingiu valores menores em relação ao basal (decréscimo de -0.8 a -3.35%).

O comportamento temporal das curvas dos NG e NH foi significativamente diferente ($p = 0.000$). Não foi demonstrada diferença nos valores compreendidos no intervalo 150-240' ($p = 0.587$).

Após IOG ocorreram variações percentuais negativas na PS dos hipertensos (HG) ao longo de todo o experimento, sendo que a queda máxima de -6.95% ocorreu aos 120'. A análise comparativa entre os grupos NG e HG revelou um diferente comportamento das curvas ($p = 0.006$), não evidenciando porém, disparidade nos valores obtidos após 150' ($p = 0.074$).

O comportamento das curvas de variação percentual nos HG e HH foi semelhante ($p = 0.792$). O teste comparativo de igualdade entre os valores revelou $p = 0.680$. O efeito tempo sobre os dados não foi evidenciado em nenhum dos dois grupos ($p = 0.305$).

Os subgrupos NHB e NHN durante experimentos controles apresentaram variações percentuais negativas estáveis e semelhantes, com valores oscilando de -0.35 a -2.94% para os NHB e de +0.37 a -4.33% para os NHN (Tabela 3.7).

Entretanto, normotensos brancos e negros tiveram respostas diferentes após ingestão oral de glicose. A PS de NGB aumentou até aos 120', com incrementos de +1.23 a +6.53%, enquanto nos NGN decresceu (variações percentuais de -0.84 a -5.8%) sendo as maiores quedas verificadas entre 150 e 180' experimentais (Figura 3.12).

O comportamento das curvas de PS dos hipertensos, HHB e HHN, foram semelhantes, com discretas variações percentuais negativas. Os HGB e HGN, tiveram diminuição da PS ao longo do experimento, maior nos HGB (-3.76 a -10.52%) que nos negros (-1.30 a -5.91%), conforme figura 3.13.

GRUPO	SUB-GRUPO	TEMPO (min)								
		M1PS	30	60	90	120	150	180	210	240
NG n=15	NGB n=10	108.10 ±3.65	4.53 ±2.18	6.53 ±1.85	3.48 ±1.71	4.30 ±1.98	1.23 ±1.88	-1.68 ±1.87	-3.05 ±1.26	-0.85 ±1.43
	NGN n=5	111.90 ±5.51	-1.28 ±1.41	-0.84 ±2.57	-1.32 ±1.83	-2.10 ±2.30	-5.39 ±1.46	-5.80 ±3.11	-3.97 ±2.45	-0.72 ±4.19
HG n=14	HGB n=6	159.00 ±5.34	-3.71 ±1.15	-4.58 ±3.78	-5.75 ±2.03	-9.57 ±2.98	-4.89 ±1.14	-8.05 ±3.27	-5.74 ±3.06	-5.88 ±2.63
	HGN n=8	143.04 ±5.04	-1.98 ±1.79	-2.42 ±2.30	-1.30 ±1.84	-4.99 ±3.12	-2.28 ±2.26	-1.99 ±2.08	-6.19 ±3.25	-5.91 ±2.03
NH n=15	NHB n=10	108.13 ±2.72	-2.63 ±2.06	-0.50 ±1.28	-0.35 ±1.71	-1.83 ±1.79	0.73 ±1.75	0.62 ±1.45	-2.94 ±1.71	0.90 ±1.91
	NHN n=5	111.30 ±4.30	-4.16 ±1.04	-2.56 ±1.82	-4.33 ±0.85	-4.07 ±1.45	0.37 ±1.76	-2.62 ±0.47	-1.94 ±2.36	-3.05 ±2.33
HH n=12	HHB n=6	149.38 ±8.44	-1.75 ±2.06	-5.19 ±2.37	-5.77 ±1.76	-4.99 ±1.82	-3.97 ±2.61	-6.89 ±2.04	-6.55 ±1.99	-6.87 ±1.19
	HHN n=6	153.22 ±4.24	-5.88 ±2.34	-4.41 ±2.98	-5.03 ±2.35	-6.09 ±2.38	-8.10 ±2.07	-3.77 ±2.66	-2.90 ±2.65	-4.91 ±2.18

Tabela 3.7. Variação percentual da PS ($\bar{X} \pm EP$) em relação à M1PS dos subgrupos raciais nos tempos experimentais anotados.

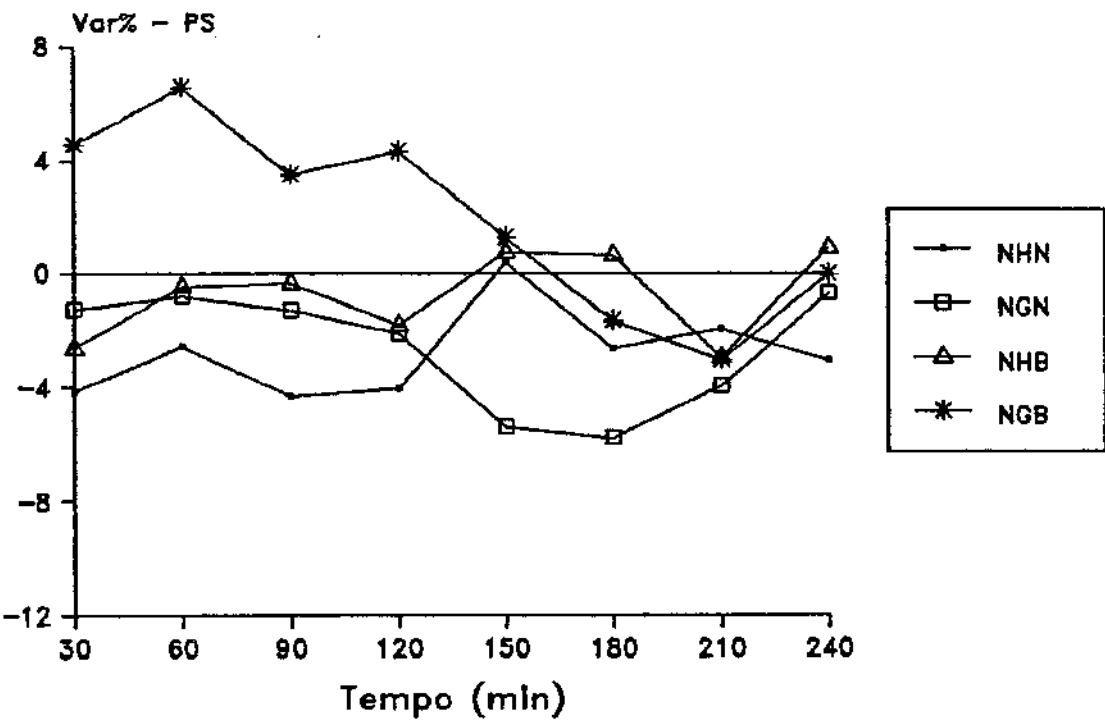


Figura 3.12. Variação percentual da PS nos normotensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos subgrupos)

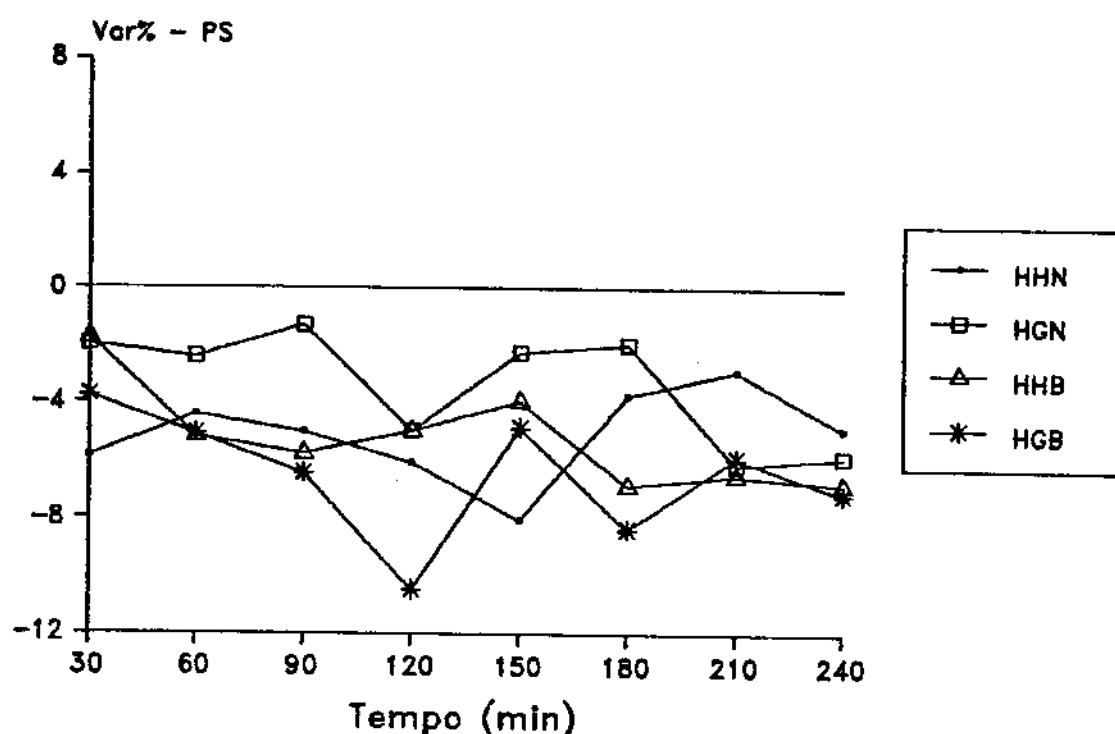


Figura 3.13. Variação percentual da PS nos hipertensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos subgrupos).

3.4. Pressão Diastólica

A PD no período basal foi semelhante entre os grupos de normotensos (NH = 75.14 ± 2.15 e NG = 75.63 ± 2.24 mmHg) e entre os de hipertensos (HH = 109.25 ± 2.19 e HG = 110.52 ± 2.47 mmHg), conforme mostra a tabela 3.8.

No estudo de todos os grupos, a pressão diastólica apresentou variações percentuais negativas ao longo do tempo, mostrando um comportamento das curvas de pressão semelhantes ($p = 0.208$), porém os valores médios obtidos foram distintos ($p = 0.014$).

Indivíduos normotensos, durante experimento controle, tiveram decréscimos menores da pressão diastólica do que os NG, HH e HG (Figura 3.14). A comparação das curvas NH e NG demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p = 0.019$ para a curva toda).

GRUPO	TEMPO (min)								
	M1PD	30	60	90	120	150	180	210	240
NG	75.63	-3.24	-5.32	-4.04	-5.32	-7.34	-6.40	-6.38	-6.70
n= 15	± 2.24	± 2.37	± 2.29	± 2.00	± 2.12	± 1.91	± 1.91	± 2.25	± 1.51
HG	110.52	-5.99	-8.60	-6.48	-9.26	-4.92	-7.75	-7.69	-6.65
n= 14	± 2.48	± 1.22	± 1.74	± 1.73	± 1.58	± 1.67	± 1.87	± 1.90	± 1.41
NH	75.14	-3.03	-0.89	-0.65	-0.21	-1.07	-3.61	-1.64	-0.03
n= 15	± 2.16	± 1.58	± 1.22	± 1.47	± 1.42	± 1.15	± 1.74	± 1.35	± 1.60
HH	109.25	-3.80	-4.06	-3.77	-4.56	-4.84	-3.86	-3.57	-2.59
n= 12	± 2.20	± 1.77	± 1.82	± 1.54	± 1.66	± 1.64	± 1.59	± 1.38	± 1.22

Tabela 3.8. Variação percentual da PD em relação à M1PD dos grupos, nos tempos experimentais. Valores anotados como $\bar{X} \pm EP$

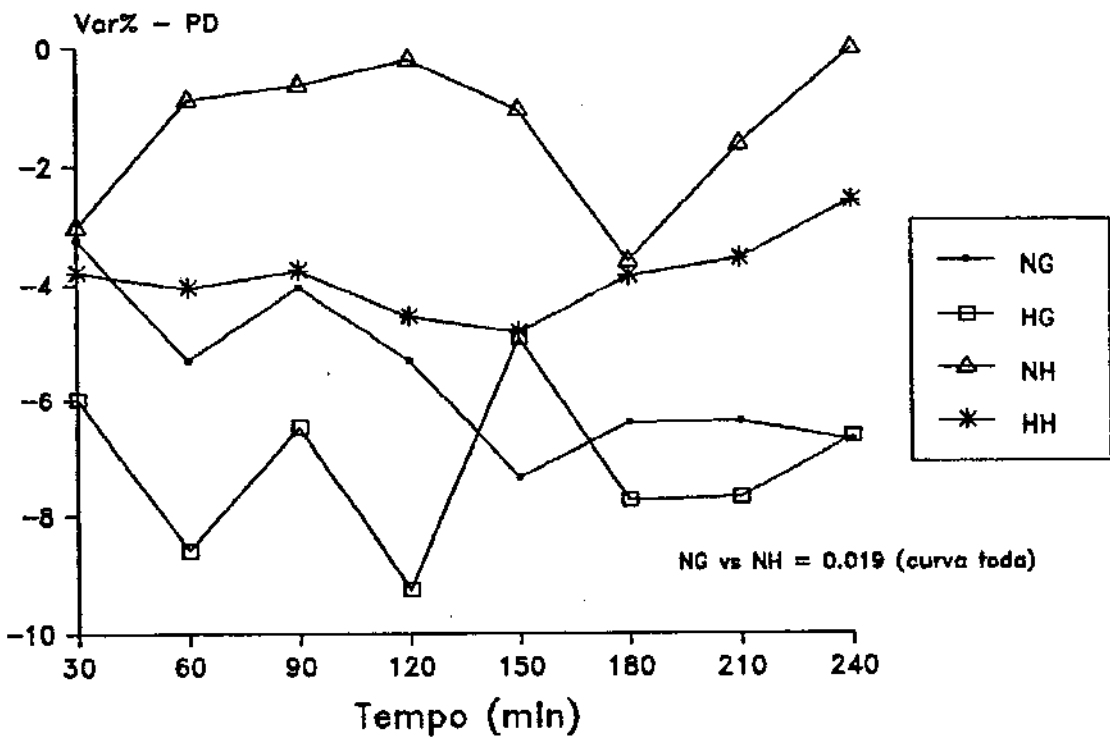


Figura 3.14. Variação percentual da PD nos grupos normotensos e hipertensos ($\bar{X}$ dos grupos).

A observação da tabela 3.8 e da figura 3.14 mostra uma tendência a um declínio da PD, maior entre os HG que entre os HH. Entretanto a análise do perfil destas curvas não evidenciou diferença significativa

($p = 0.084$) para $\alpha = 0.050$. Também não foi demonstrada qualquer diferença ao se comparar os grupos NG e HG ($p = 0.615$). A observação da PD durante os experimentos controles nos normotensos brancos (Tabela 3.9 e Figura 3.15), evidenciou que este parâmetro oscilou em torno dos valores basais, enquanto decresceu levemente nos negros (variações percentuais entre -0.12 e -6.07%). A mesma diferença nos resultados foi sugerida nas curvas obtidas após IOG quando os NGN tiveram diminuições da PD mais acentuadas (- 3.56 a -10.97%) que aquelas observadas em NGB (-1.67 a -6.5%).

O estudo dos subgrupos raciais dos hipertensos não sugere diferenças no comportamento das curvas de PD entre HHN e HHB ou entre HGN e HGB (Figura 3.16).

GRUPO	SUB-GRUPO	TEMPO (min)								
		M1PD	30	60	90	120	150	180	210	240
NG n=15	NGB n=10	74.05	-1.67	-3.24	-4.28	-3.45	-5.52	-5.34	-4.59	-6.50
		± 2.98	± 3.15	± 2.98	± 2.91	± 2.43	± 2.09	± 2.24	± 2.94	± 1.33
	NGN n=5	78.80	-6.38	-9.47	-3.56	-9.05	-10.97	-8.54	-9.96	-7.10
		± 3.01	± 3.28	± 2.93	± 1.92	± 3.94	± 3.68	± 3.75	± 3.07	± 3.98
HG n=14	HGB n=6	112.92	-6.23	-8.73	-8.52	-8.47	-5.75	-9.98	-7.40	-6.13
		± 2.39	± 1.81	± 3.09	± 2.47	± 1.82	± 2.45	± 3.45	± 2.09	± 2.66
	HGN n=8	108.73	-5.81	-8.51	-4.96	-9.86	-4.29	-6.07	-7.90	-7.03
		± 3.97	± 1.75	± 2.17	± 2.39	± 2.48	± 2.39	± 2.01	± 3.07	± 1.61
NH n=15	NHB n=10	73.01	-1.51	0.54	0.16	0.84	-0.76	-1.08	-1.02	0.02
		± 2.79	± 0.96	± 1.46	± 2.16	± 1.94	± 1.40	± 1.64	± 1.96	± 2.37
	NHN n=5	79.40	-6.07	-3.76	-2.27	-2.33	-1.69	-8.67	-2.88	-0.12
		± 2.63	± 4.30	± 1.68	± 0.79	± 1.55	± 2.25	± 3.20	± 1.07	± 1.25
HH n=12	HHB n=6	107.50	-4.44	-5.34	-4.10	-4.01	-4.04	-3.51	-4.18	-3.27
		± 3.78	± 2.86	± 2.73	± 2.21	± 2.77	± 2.66	± 3.11	± 2.68	± 1.79
	HHN n=6	111.00	-3.16	-2.79	-3.43	-5.11	-5.64	-4.20	-2.96	-1.90
		± 2.40	± 2.34	± 2.55	± 2.36	± 2.09	± 2.13	± 1.20	± 1.02	± 1.77

Tabela 3.9. Variação percentual da PD em relação à M1PD dos subgrupos raciais, nos tempos experimentais anotados. Valores expressos como $X \pm EP$

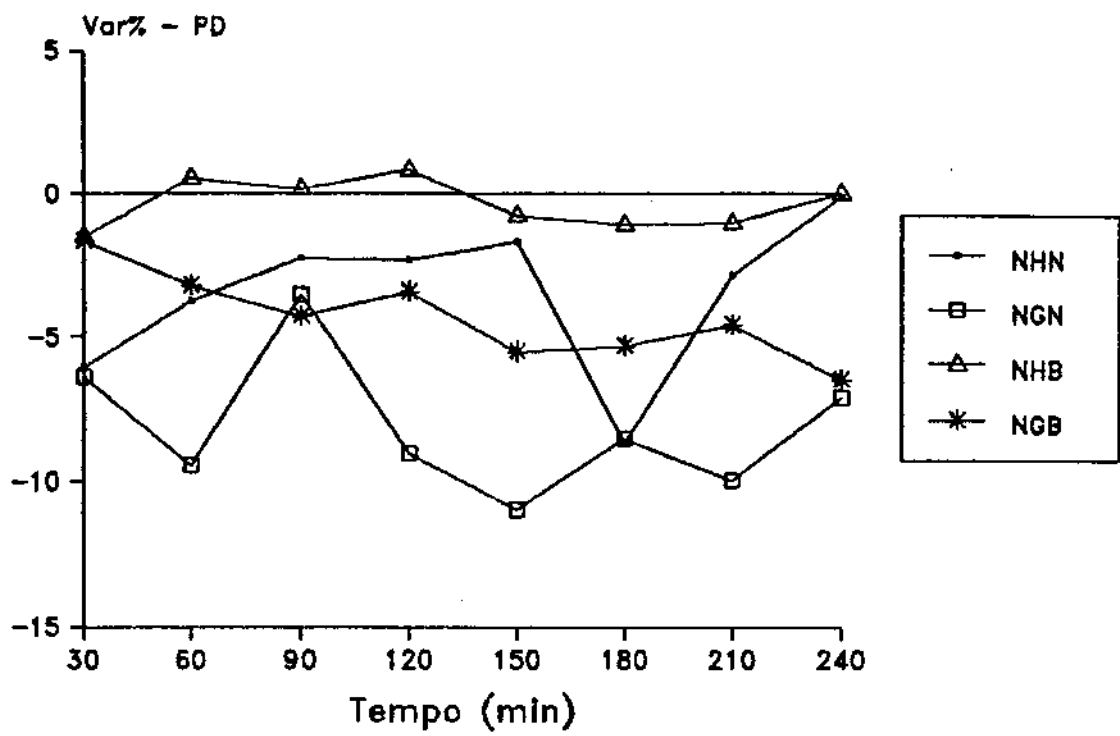


Figura 3.15. Variação percentual da PD nos normotensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos grupos).

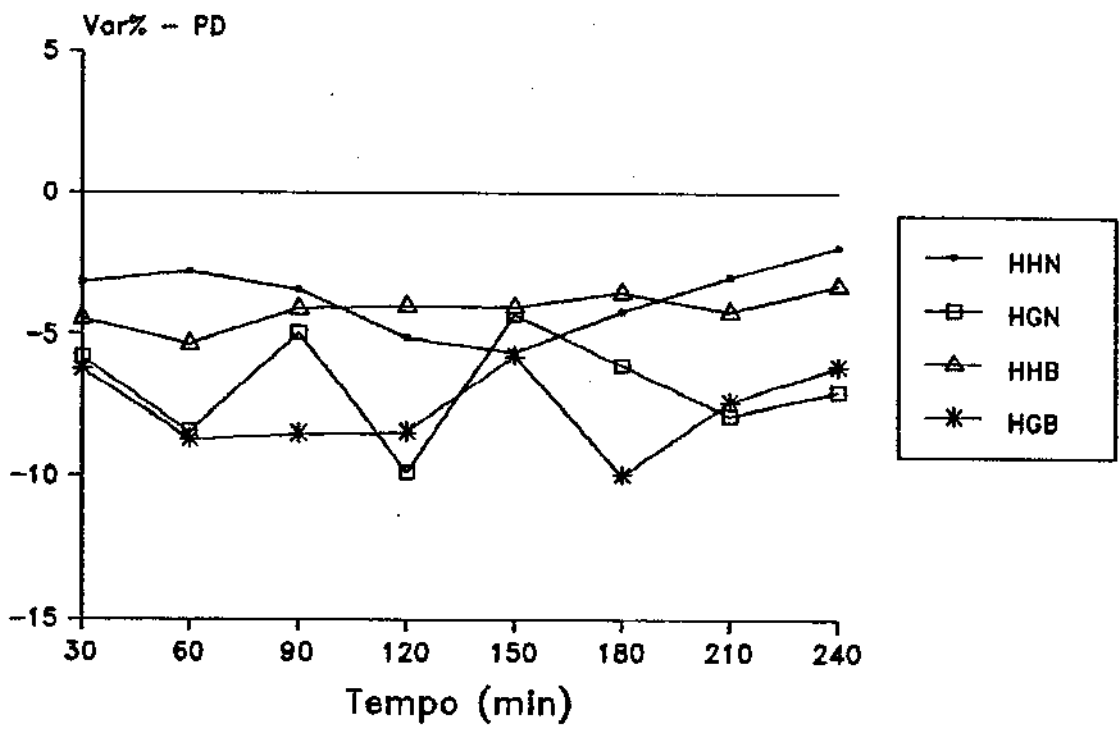


Figura 3.16. Variação percentual da PD nos hipertensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos grupos).

3.5. Pressão Arterial Média

Os valores obtidos para a PAM durante o período basal não apresentaram diferenças entre os grupos de normotensos (NH= 86.49±1.98 e NG= 86.88±2.40 mmHg) ou entre os grupos de hipertensos (HH= 123.28±2.93 e HG= 123.74±2.87 mmHg).

Durante os experimentos controles os normotensos apresentaram variação percentual negativa da PAM, com valores oscilando entre -3.13% e -0.17% (Tabela 3.10 e Figura 3.17).

Os indivíduos normotensos após IOG, mostraram uma discreta e estável variação percentual negativa da PAM até aos 120' experimentais (-0.81% a -2.18%) ocorrendo a seguir um declínio progressivo e acentuado, com valores entre -4.67% a -5.13%. A análise comparativa da resposta experimental obtida entre NH e NG, mostrou uma diferença significativa ($p = 0.030$ para a curva toda). Os valores médios apresentaram diferenças estatísticas a partir dos 150' experimentais ($p = 0.015$).

O comportamento da curva da PAM durante experimentos controles dos pacientes hipertensos não foi diferente do observado para normoten-

GRUPO	TEMPO (min)								
	M1PAM 30	60	90	120	150	180	210	240	
NG	86.88	-0.81	-1.38	-1.55	-2.18	-4.68	-5.02	-5.13	-4.24
n= 15	±2.40	±1.83	±1.63	±1.45	±1.55	±1.52	±1.31	±1.56	±1.27
HG	123.74	-4.70	-6.47	-5.15	-8.37	-4.33	-6.48	-7.01	-6.34
n= 14	±2.87	±1.08	±1.73	±1.52	±1.66	±1.42	±1.78	±1.62	±1.29
NH	86.49	-3.14	-1.05	-1.17	-1.27	-0.45	-2.36	-2.09	-0.18
n= 15	±1.98	±1.27	±0.89	±1.07	±1.02	±0.83	±1.24	±1.20	±1.29
HH	123.28	-3.81	-4.39	-4.44	-4.98	-5.32	-4.46	-4.04	-3.95
n= 12	±2.93	±1.30	±1.74	±1.37	±1.43	±1.41	±1.44	±1.27	±1.10

Tabela 3.10. Variação percentual da PAM em relação à MIPAM dos grupos nos tempos experimentais. Valores anotados como ($\bar{X} \pm EP$).

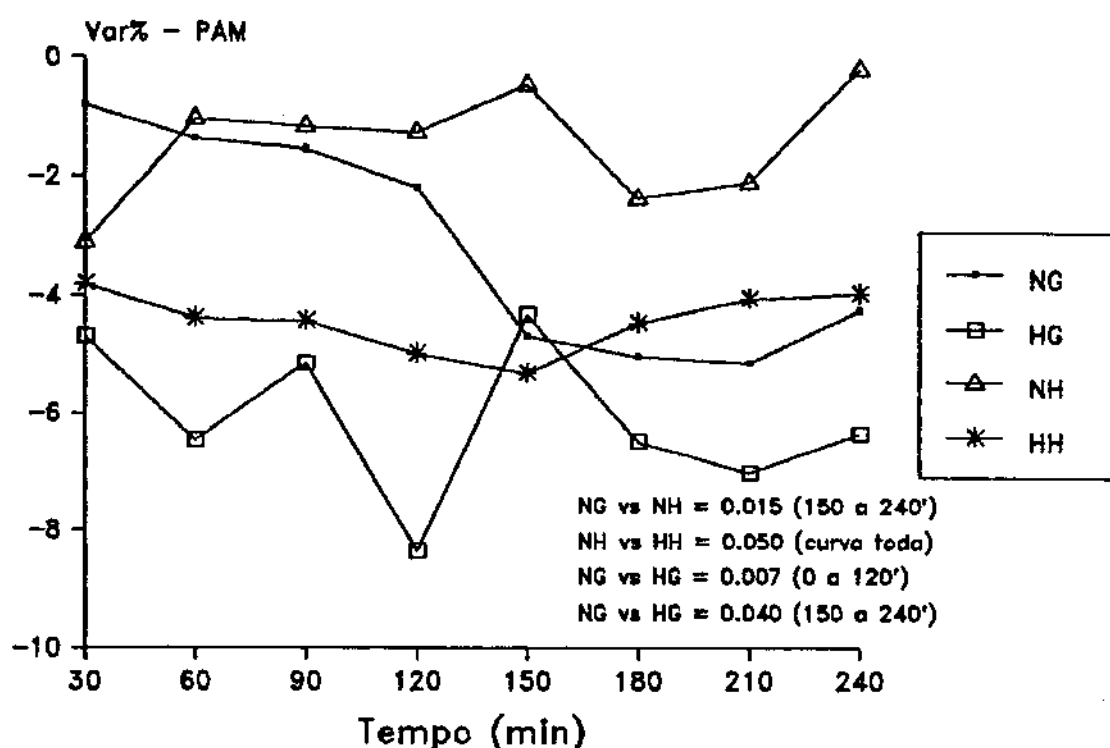


Figura 3.17. Variação percentual da PAM nos grupos normotensos e hipertensos ($\bar{X}$ dos grupos).

tos ($p = 0.407$), embora os valores demarcados nas curvas fossem significativamente díspares com $p = 0.050$ (Tabela 3.10).

Após IOG, os pacientes hipertensos apresentaram uma variação negativa progressiva da PAM, atingindo sua depressão máxima aos 120' (-8.87%). A análise de perfis dos grupos NG e HG revelou diferenças significantes sendo $p = 0.007$ no período 0-120' e $p = 0.040$ após 150' de ensaio.

A análise estatística do delineamento e dos valores das curvas de PAM entre os grupos HG e HH não revelou significância estatística ($p = 0.443$).

O estudo da resposta da PAM nos normotensos com a subdivisão racial dos grupos evidenciou após IOG, queda mais acentuada da PAM nos

negros durante o transcorrer do experimento (Tabela 3.11). Os demais subgrupos de normotensos não apresentaram evidências de um comportamento diferente das curvas de PAM (Figura 3.18). Nos pacientes hipertensos, os resultados obtidos não sugerem respostas diferentes entre os subgrupos, tanto nos experimentos controle como naqueles após IOG (Figura 3.19).

GRUPO	SUB-GRUPO	TEMPO (min)								
		M1PAM	30	60	90	120	150	180	210	240
NG n= 15	NGB n= 10	85.41 ±3.12	0.93 ±2.46	0.89 ±2.04	-0.99 ±2.17	-0.16 ±1.55	-2.66 ±1.60	-3.80 ±1.43	-3.96 ±2.10	-4.09 ±1.15
	NGN n= 5	89.82 ±3.68	-4.31 ±1.77	-5.92 ±1.24	-2.66 ±0.66	-6.22 ±2.86	-8.72 ±2.55	-7.47 ±2.58	-7.48 ±1.93	-4.56 ±3.31
HG n= 14	HGB n= 6	128.27 ±3.25	-5.20 ±1.36	-7.01 ±3.20	-7.37 ±2.02	-8.95 ±2.15	-5.41 ±1.61	-9.19 ±3.29	-6.75 ±2.18	-6.04 ±2.45
	HGN n= 8	120.34 ±4.15	-4.32 ±1.66	-6.07 ±2.05	-3.49 ±2.11	-7.93 ±2.53	-3.53 ±2.22	-4.45 ±1.77	-7.21 ±2.45	-6.57 ±1.46
NH n= 15	NHB n= 10	84.73 ±2.47	-2.03 ±1.23	0.06 ±0.99	-0.19 ±1.52	-0.41 ±1.43	-0.24 ±0.94	-0.44 ±1.22	-1.88 ±1.69	0.40 ±1.82
	NHN n= 5	90.02 ±2.97	-5.34 ±2.87	-3.29 ±1.45	-3.14 ±0.53	-2.99 ±0.76	-0.88 ±1.78	-6.21 ±1.97	-2.51 ±1.49	-1.33 ±1.44
HH n= 12	HHB n= 6	121.47 ±5.28	-3.32 ±2.22	-5.31 ±2.46	-4.79 ±1.86	-4.44 ±2.10	-3.99 ±1.98	-4.91 ±2.48	-5.15 ±2.15	-4.77 ±1.41
	HHN n= 6	125.08 ±2.92	-4.29 ±1.55	-3.47 ±2.63	-4.09 ±2.19	-5.52 ±2.13	-6.65 ±2.03	-4.01 ±1.70	-2.93 ±1.41	-3.13 ±1.76

Tabela 3.11. Variação percentual da PAM ($\bar{X} \pm EP$) em relação à M1PAM dos subgrupos raciais, nos tempos experimentais anotados.

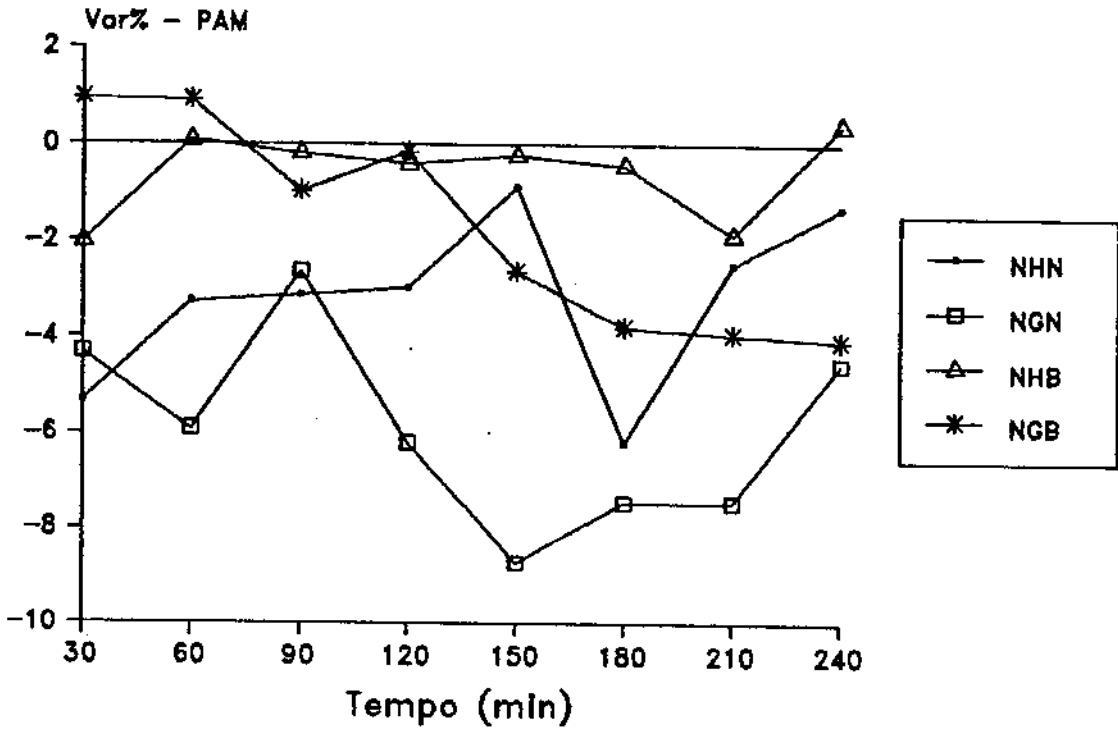


Figura 3.18. Variação percentual da PAM nos normotensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos grupos).

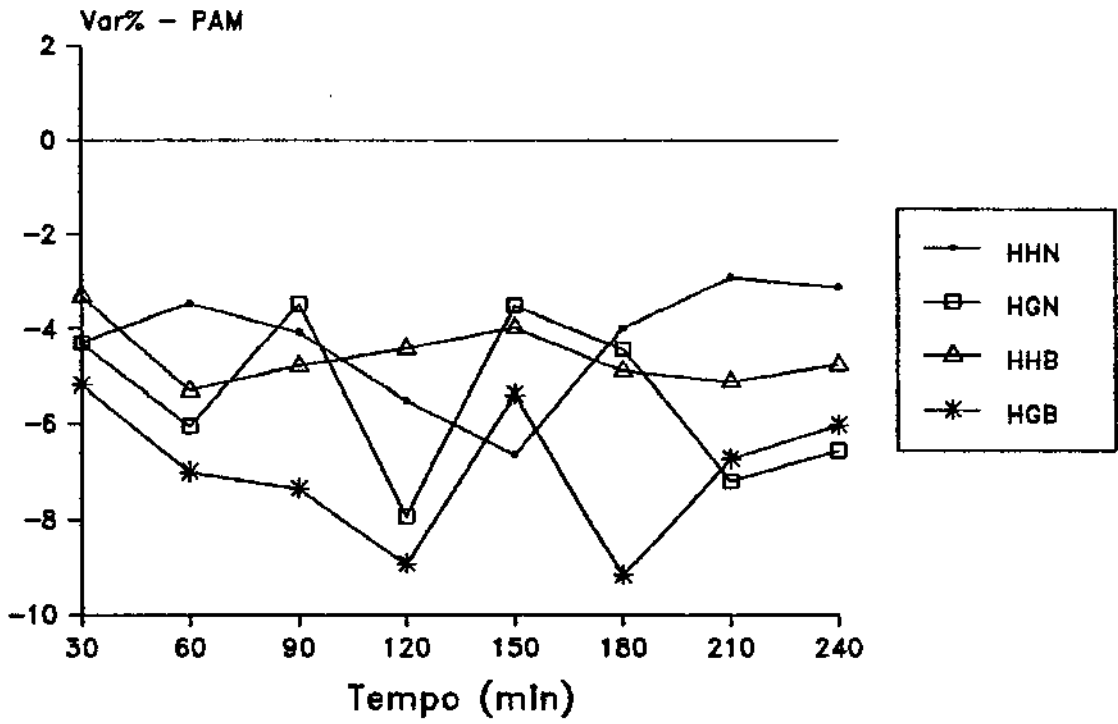


Figura 3.19. Variação percentual da PAM nos hipertensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos subgrupos)

3.6. Freqüência Cardíaca

Durante o período basal, as médias da FC foram semelhantes entre todos os grupos estudados: NH = 69.33 ± 1.59 ; NG = 69.4 ± 1.68 ; HH = 65.83 ± 1.94 e HG = 67.93 ± 2.15 bpm (Tabela 3.12).

A FC dos indivíduos submetidos aos ensaios controles, NH e HH, oscilou ao longo do período experimental com variações percentuais negativas de -1.9% a -5.2% (Figura 3.20). Não foram obtidas diferenças significativas no comportamento temporal entre as curvas ($p = 0.618$) ou entre seus valores ($p = 0.850$).

Nos normotensos após IOG, a FC elevou-se de forma estável até aos 120' (variação ao redor de + 12%), declinando a seguir e mantendo-se acima dos valores basais até 180' de ensaio.

A análise dos perfis da variação percentual nos NG e NH demonstrou respostas experimentais significativamente diferentes durante todo o ensaio ($p = 0.001$), sendo $p = 0.004$ de 150 a 240'.

GRUPO	TEMPO (min)								
	M1FC	30	60	90	120	150	180	210	240
NG	69.40	11.65	11.39	11.95	13.15	8.32	6.52	1.57	1.88
n= 15	± 1.69	± 2.82	± 2.58	± 1.79	± 2.56	± 1.86	± 2.02	± 2.64	± 2.71
HG	67.93	3.72	3.44	5.10	3.32	3.75	3.61	0.74	2.28
n= 14	± 2.15	± 2.22	± 2.48	± 2.44	± 2.21	± 2.03	± 2.23	± 2.54	± 2.06
NH	69.33	-3.44	-1.98	-4.48	-4.75	-5.88	-2.30	-1.43	-2.12
n= 15	± 1.60	± 1.34	± 1.76	± 1.50	± 1.87	± 1.73	± 1.61	± 1.45	± 2.07
HH	65.83	-2.77	-2.13	-2.87	-5.96	-5.15	-2.91	-5.25	-2.80
n= 12	± 1.95	± 1.46	± 1.48	± 2.10	± 1.80	± 1.81	± 1.94	± 2.39	± 2.47

Tabela 3.12. Variação percentual da FC em relação à M1FC dos grupos nos tempos experimentais anotados. Valores expressos como $\bar{X} \pm EP$.

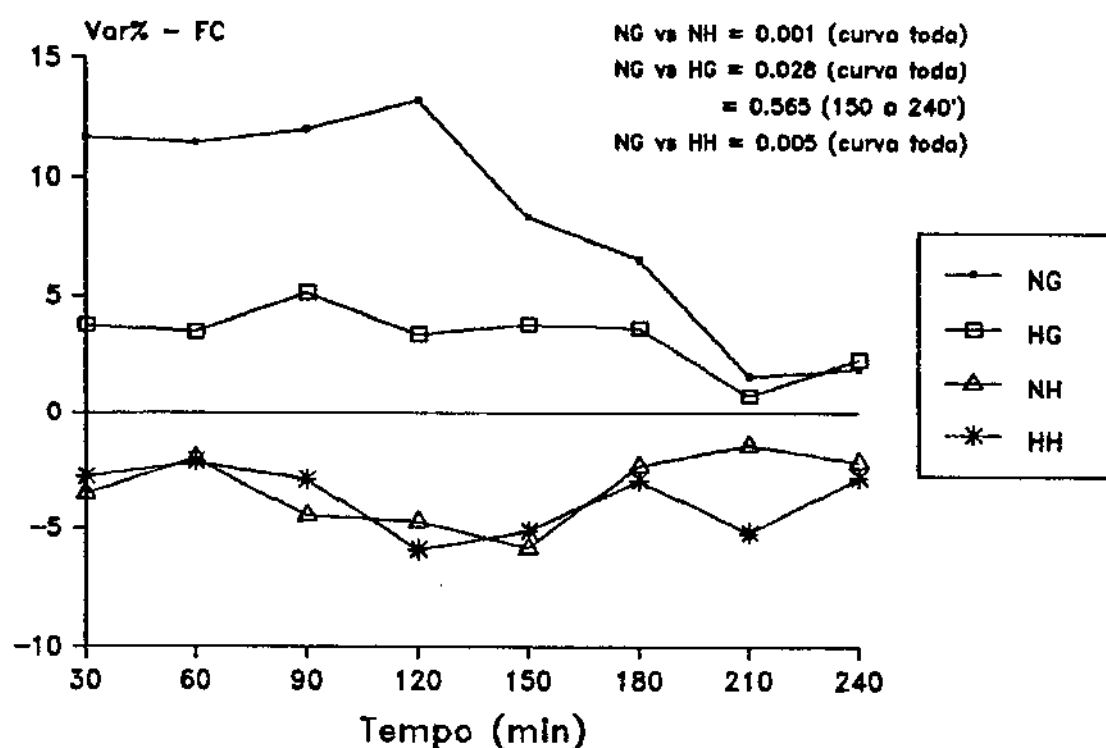


Figura 3.20. Variação percentual da FC nos grupos normotensos e hipertensos.

Após IOG, o grupo de hipertensos apresentou uma elevação da FC que se prolongou até 180', com variações percentuais de + 3.4% a + 5.1%.

O estudo comparativo das curvas experimentais entre NG e HG mostrou comportamentos semelhantes ($p = 0.171$), porém os valores médios obtidos no decorrer de todo o ensaio foram significativamente diferentes ($p = 0.028$). O valor de p , no intervalo 150 a 240', foi 0.565.

A análise estatística comparando HH e HG não revelou diferenças no comportamento das curvas ($p = 0.839$), mas os valores encontrados diferiram significativamente ($p = 0.005$), sendo que as respostas experimentais de ambos não sofreram "efeito tempo" ($p = 0.152$).

Normotensos brancos e negros tiveram variações percentuais da FC negativas ao longo dos experimentos controles, com valores semelhantes entre os subgrupos.

Após IOG, normotensos brancos e negros apresentaram elevações da FC, sendo o pico máximo de resposta mais precoce, aos 30', nos NGB e aos 60' nos NGN (Tabela 3.13 e Figura 3.21).

As variações percentuais negativas observadas nos HHB, durante experimentos controles foram menores que aquelas obtidas no HHN.

A administração de glicose elevou de forma semelhante a FC dos HGN e HGB, sendo os valores discretamente maiores no primeiro subgrupo, a partir dos 60' experimentais (Figura 3.22).

GRUPO	SUB-GRUPO	TEMPO (min)								
		M1FC	30	60	90	120	150	180	210	240
NG n= 15	NGB n= 10	72.80	15.66	11.26	12.24	15.31	9.60	5.11	2.57	1.25
		±1.47	±3.51	±3.22	±2.51	±2.60	±2.24	±2.64	±3.67	±3.76
	NGN n= 5	62.60	3.64	11.65	11.39	8.84	5.76	9.34	-0.43	3.15
		±1.71	±1.95	±4.84	±2.32	±5.60	±3.32	±2.93	±3.34	±3.55
HG n= 14	HGB n= 6	69.92	4.07	2.63	3.13	1.55	1.09	2.57	-2.77	0.81
		±3.59	±3.72	±2.81	±3.52	±1.95	±4.19	±4.03	±4.38	±3.53
	HGN n= 8	66.44	3.46	4.04	6.59	4.65	5.75	4.40	3.38	3.39
		±2.72	±2.94	±3.96	±3.46	±3.63	±1.64	±2.68	±2.88	±2.59
NH n= 15	NHB n= 10	71.60	-0.87	-0.52	-3.63	-3.76	-5.18	-2.17	-0.61	-0.00
		±1.88	±1.25	±2.51	±2.16	±2.30	±2.50	±2.24	±2.14	±2.71
	NHN n= 5	64.80	-8.58	-4.91	-6.20	-6.72	-7.29	-2.56	-3.07	-6.36
		±1.79	±1.34	±0.92	±1.20	±3.39	±1.66	±2.16	±0.76	±2.32
HH n= 12	HHB n= 6	68.67	-1.44	-0.25	-0.26	-5.34	-3.59	-0.57	-1.62	1.16
		±2.90	±2.47	±2.24	±2.69	±2.46	±3.23	±3.65	±4.32	±4.13
	HHN n= 6	63.00	-4.09	-4.00	-5.49	-6.57	-6.71	-5.26	-8.88	-6.75
		±2.25	±1.60	±1.80	±3.06	±2.84	±1.74	±0.97	±1.07	±1.85

Tabela 3.13. Variação percentual da FC ($\bar{X} \pm EP$) em relação à M1FC dos subgrupos raciais, nos tempos experimentais anotados.

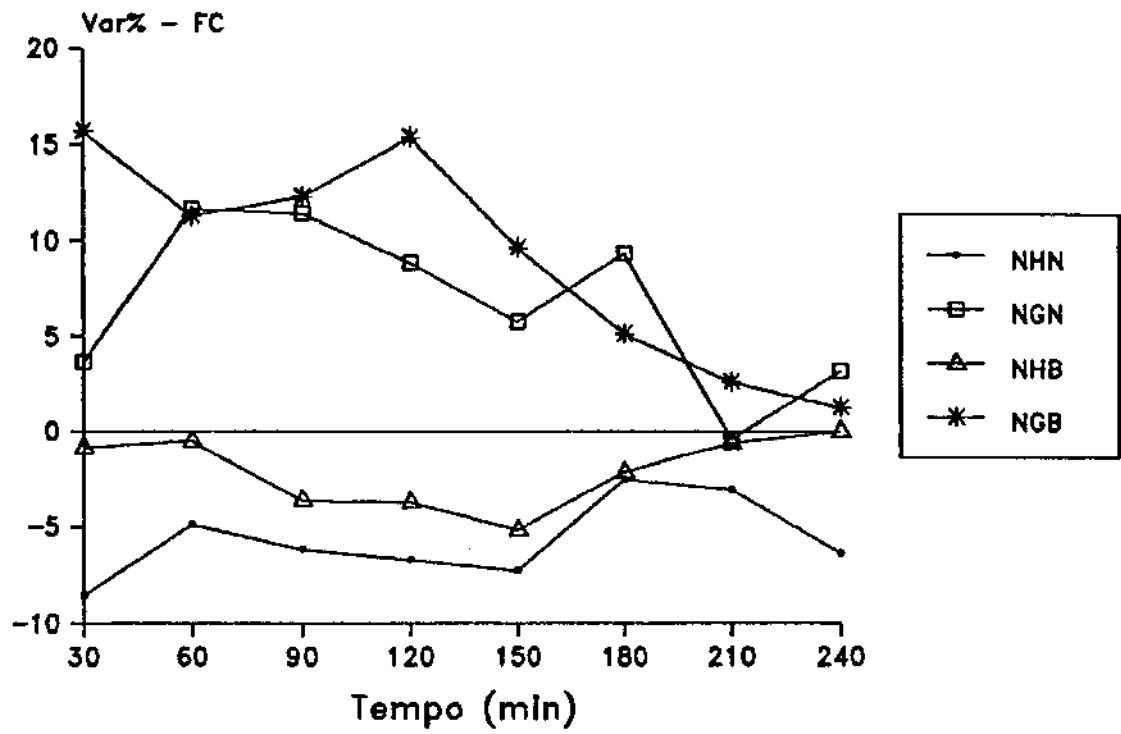


Figura 3.21. Variação percentual da FC nos normotensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos subgrupos).

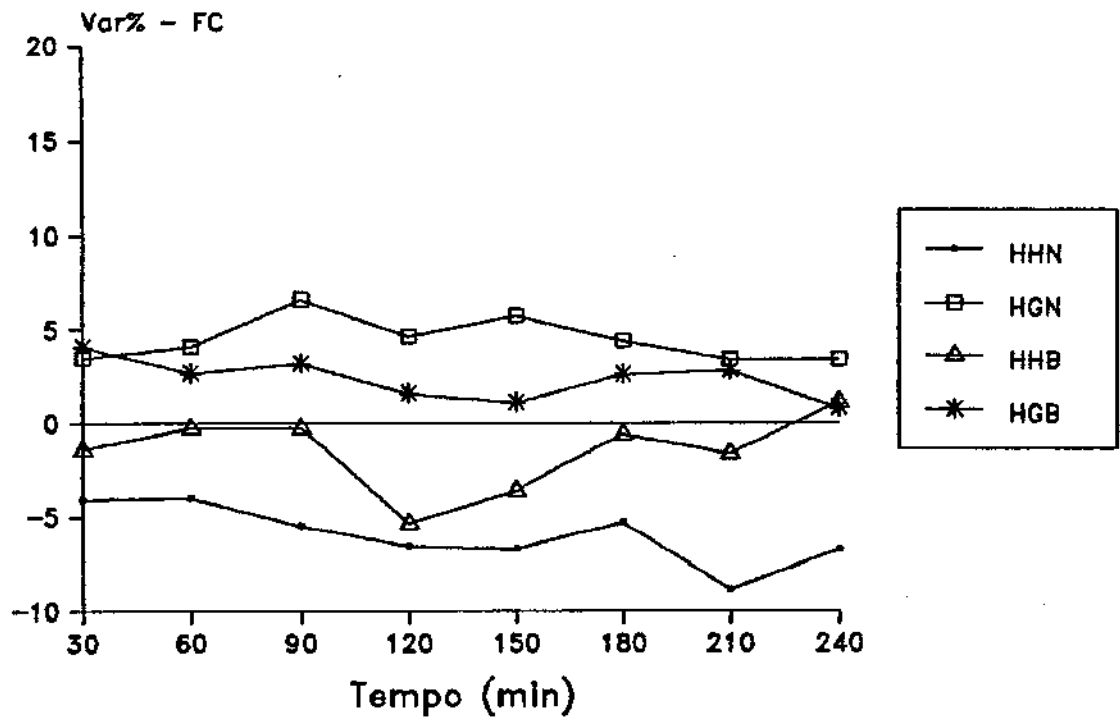


Figura 3.22. Variação percentual da FC nos hipertensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos subgrupos)

3.7. Duplo Produto

Os valores obtidos para o DP (Tabela 3.14) durante o período basal nos pacientes hipertensos (HH = 9.94 ± 0.39 e HG = 10.2 ± 0.47) foram significativamente diferentes daqueles apresentados pelos normotensos (NH = 7.57 ± 0.21 e NG = 7.58 ± 0.28).

Indivíduos normotensos e hipertensos durante experimentos controles apresentaram oscilações percentuais negativas nos resultados (entre - 2.50% e -11.04%) sem qualquer diferença significativa em relação ao comportamento temporal das curvas ($p = 0.835$) ou em relação aos valores obtidos ($p = 0.203$) conforme figura 3.23.

Indivíduos normotensos, 30' após IOG, tiveram uma elevação do DP com variações percentuais em torno de + 15% até aos 120' experimentais. Em seguida, houve uma tendência à queda, mantendo-se porém acima dos valores basais até 180'.

A análise correlativa entre os grupos normotensos pós-água e glicose evidenciou um comportamento temporal diverso das curvas ($p = 0.000$). O estudo comparativo das curvas entre 150-240' também mostrou resultados com diferença significativa ($p = 0.040$).

GRUPO	TEMPO (min)								
	M1DP	30	60	90	120	150	180	210	240
NG	7.58	14.88	16.26	14.06	15.99	7.41	3.40	-2.00	0.85
n= 15	± 0.28	± 4.19	± 4.12	± 2.46	± 4.10	± 2.98	± 3.06	± 2.40	± 2.61
HG	10.20	0.90	0.11	1.87	-3.81	0.29	-0.95	-5.22	-3.66
n= 14	± 0.47	± 2.30	± 3.25	± 2.99	± 3.05	± 2.44	± 3.07	± 3.15	± 2.60
NH	7.57	-6.42	-3.06	-6.09	-7.20	-5.42	-2.70	-3.91	-2.50
n= 15	± 0.22	± 2.11	± 2.34	± 1.96	± 2.25	± 1.77	± 2.08	± 2.22	± 2.70
HH	9.94	-6.34	-6.83	-8.10	-11.05	-10.71	-8.03	-9.83	-8.61
n= 12	± 0.39	± 2.55	± 2.17	± 2.45	± 2.49	± 2.82	± 2.60	± 2.31	± 2.23

Tabela 3.14. Variação percentual do DP em relação à M1DP dos grupos nos tempos experimentais anotados. Valores expressos como $\bar{X} \pm EP$.

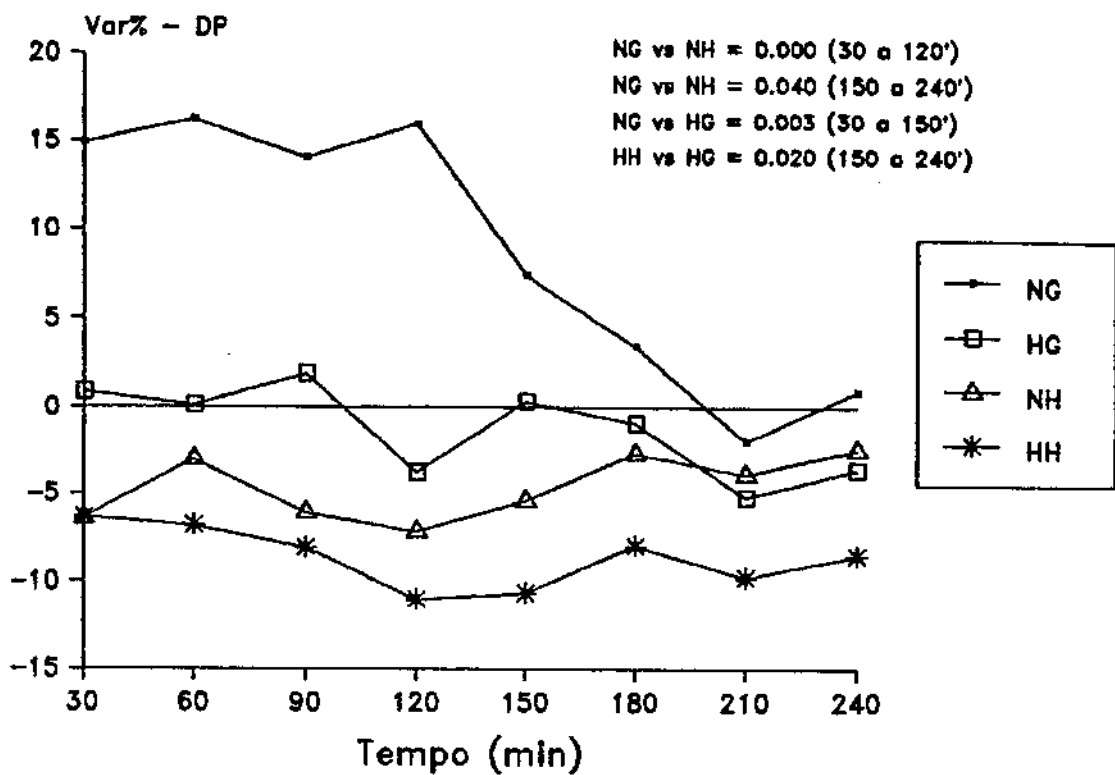


Figura 3.23. Variação percentual do DP nos grupos normotensos e hipertensos.

Nos hipertensos, a IOG não causou modificações no DP. Assim, o comportamento das curvas dos HG foi significativamente diferente dos NG ($p = 0.003$) até 150' experimentais, sendo que em seguida os valores destas curvas se aproximaram ($p = 0.108$).

A comparação dos resultados médios obtidos entre HH e HG resultou em diferença significativa ($p = 0.020$), apenas no período 150 e 240'.

A observação do DP nos subgrupos raciais mostrou decréscimos mais acentuados nos NHN (-4.94 a -12.36%) em relação aos NHB (-0.90 a -5.53%), durante todo o experimento (Tabela 3.15).

Os incrementos dos valores avaliados após IOG (Figura 3.24) foram maiores nos NGB (+16.10 a +21.14% de 0 a 120') que nos NGN (+2.35 a +6.90% no mesmo intervalo de tempo).

Os resultados do DP, obtidos nos HHB e HHN não evidenciaram diferenças importantes nos subgrupos raciais, enquanto aqueles verificados entre HGB e HGN eram recíprocos, com variações percentuais positivas entre + 1.33 e + 5.15% nos negros e negativas entre -0.20 a -8.31% nos brancos (Figura 3.25).

GRUPO	SUB-GRUPO	TEMPO (min)								
		M1DP	30	60	90	120	150	180	210	240
NG n= 15	NGB n= 10	7.87 ±0.32	21.14 ±5.07	18.91 ±5.13	16.10 ±3.07	20.53 ±4.42	11.06 ±3.53	3.61 ±4.18	-0.65 ±3.51	0.19 ±3.35
	NGN n= 5	7.00 ±0.45	2.35 ±3.15	10.95 ±7.04	9.98 ±3.87	6.90 ±7.60	0.12 ±4.12	2.97 ±4.40	-4.69 ±1.64	2.15 ±4.48
HG n= 14	HGB n= 6	11.07 ±0.53	0.31 ±3.93	-1.66 ±5.68	-2.49 ±4.84	-7.89 ±4.49	-3.70 ±4.44	-5.00 ±6.58	-7.82 ±6.15	-4.76 ±5.25
	HGN n= 8	9.55 ±0.66	1.33 ±2.97	1.43 ±4.05	5.15 ±3.61	-0.75 ±4.03	3.28 ±2.39	2.08 ±2.08	-3.26 ±3.27	-2.83 ±2.65
NH n= 15	NHB n= 10	7.75 ±0.28	-3.45 ±2.59	-0.90 ±3.27	-4.00 ±2.65	-5.53 ±2.86	-4.62 ±2.58	-1.51 ±2.88	-3.39 ±3.16	0.89 ±3.42
	NHN n= 5	7.20 ±0.28	-12.36 ±1.86	-7.38 ±1.56	-10.26 ±1.56	-10.52 ±3.53	-7.02 ±1.45	-5.09 ±2.45	-4.94 ±2.54	-9.29 ±2.57
HH n= 12	HHB n= 6	10.27 ±0.75	-2.99 ±4.14	-5.38 ±3.39	-5.88 ±3.88	-10.06 ±2.99	-7.13 ±5.02	-7.20 ±4.94	-8.22 ±3.74	-5.82 ±3.89
	HHN n= 6	9.62 ±0.24	-9.69 ±2.65	-8.28 ±2.91	-10.31 ±3.06	-12.04 ±4.24	-14.29 ±2.15	-8.85 ±2.26	-11.43 ±2.90	-11.39 ±1.91

Tabela 3.15. Variação percentual do DP ($\bar{X} \pm EP$) em relação à M1DP dos subgrupos raciais, nos tempos experimentais anotados.

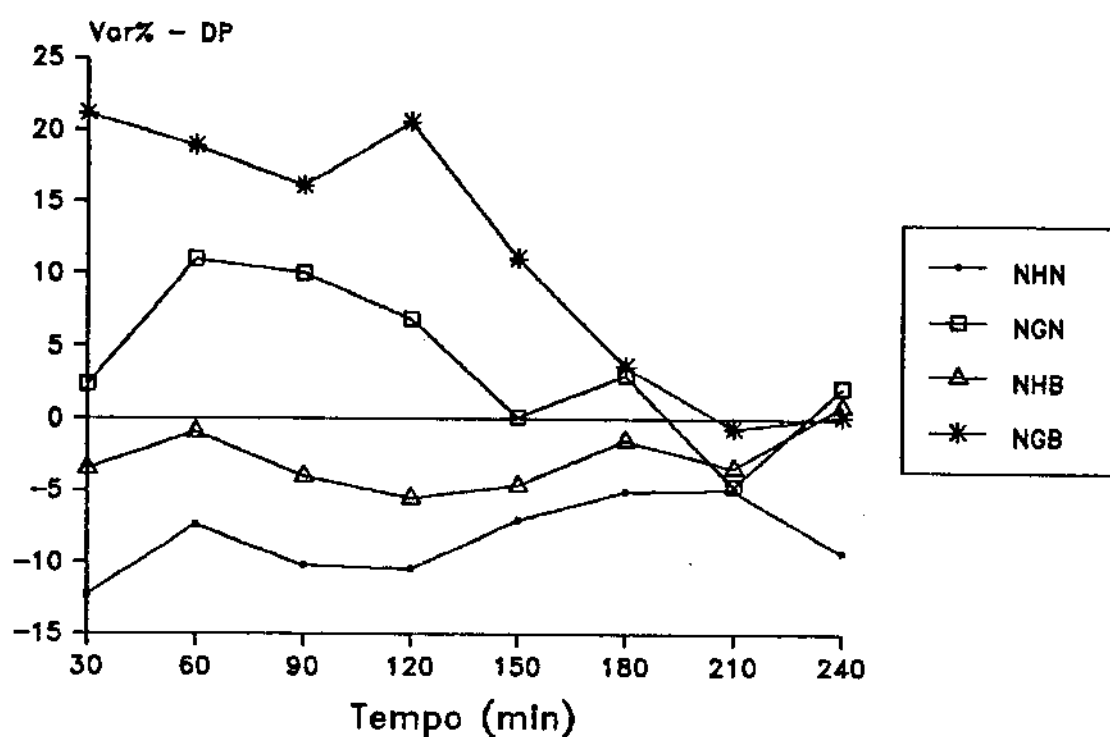


Figura 3.24. Variação percentual do DP nos normotensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos subgrupos).

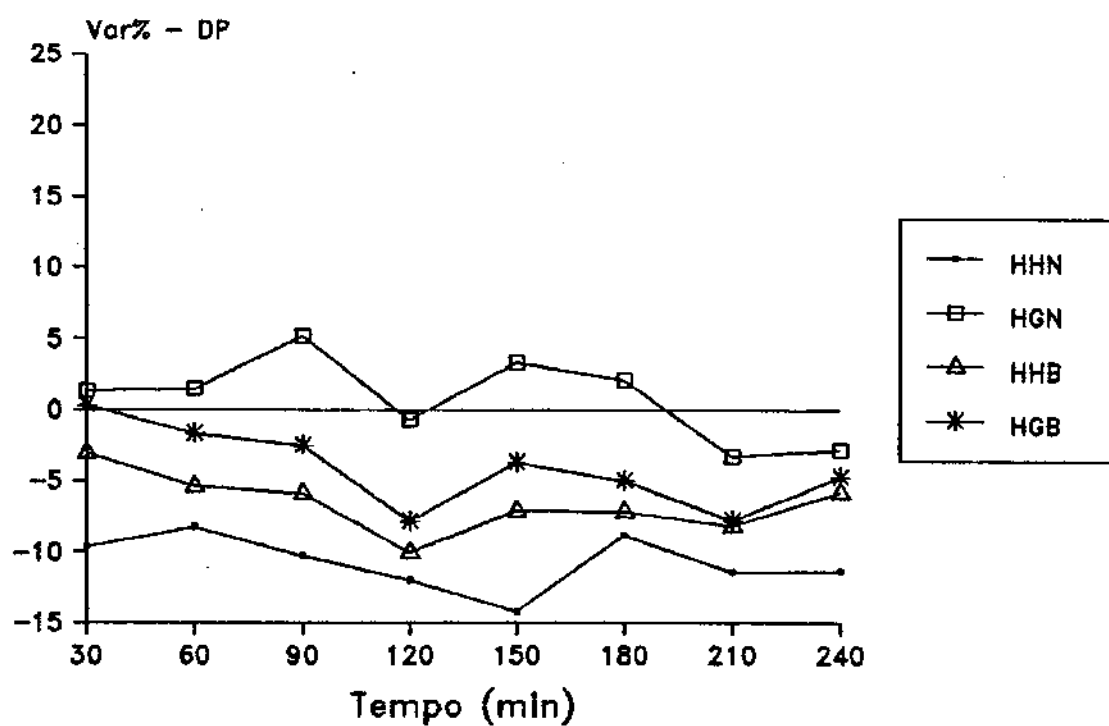


Figura 3.25. Variação percentual do DP nos hipertensos brancos e negros ($\bar{X}$ dos subgrupos).

38. Sódio e Potássio Séricos

A análise da natremia (figura 3.26) nos quatro grupos estudados, não evidenciou qualquer diferença entre os mesmos, sendo os valores estáveis.

Na Figura 3.27 pode-se verificar que a ingestão oral de glicose induziu uma diminuição estatisticamente significativa nos níveis séricos de potássio, tanto nos normotensos quanto nos hipertensos. Entretanto, a comparação entre os diferentes grupos resultou em diferença significativa apenas aos 60' pós-IOG, entre NH e NG (teste t de Student).

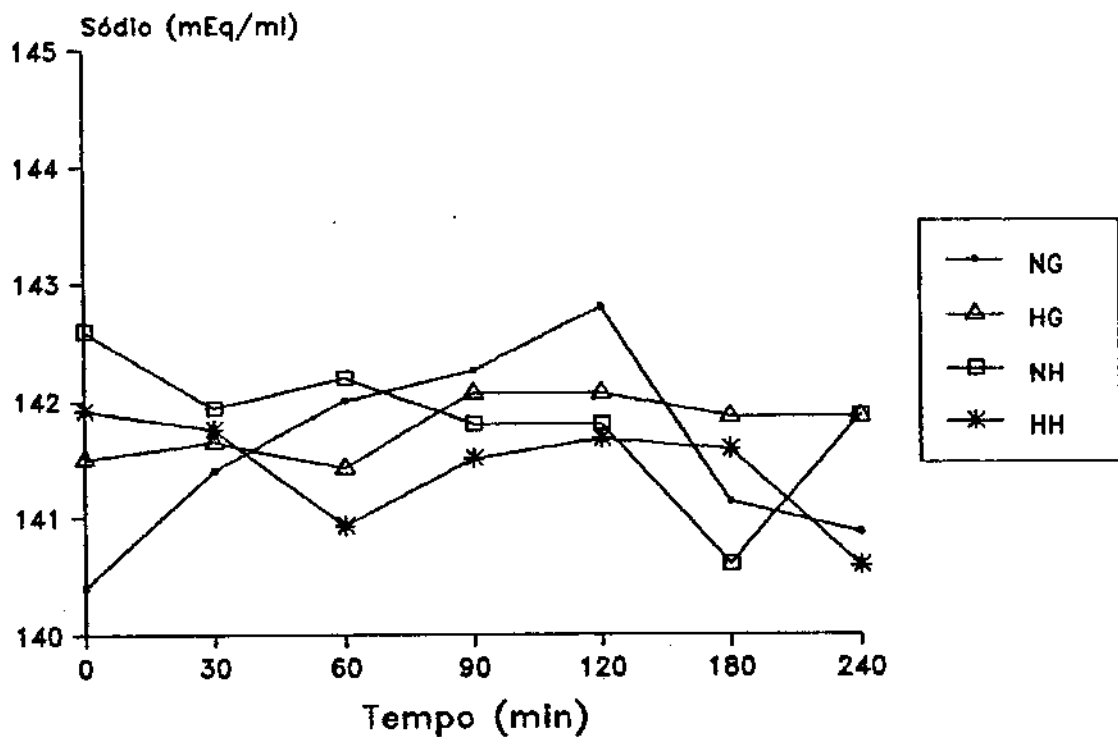


Figura 3.26. Valores da natremia nos quatro grupos no período basal (tempo 0) e nos horários indicados após IOG.

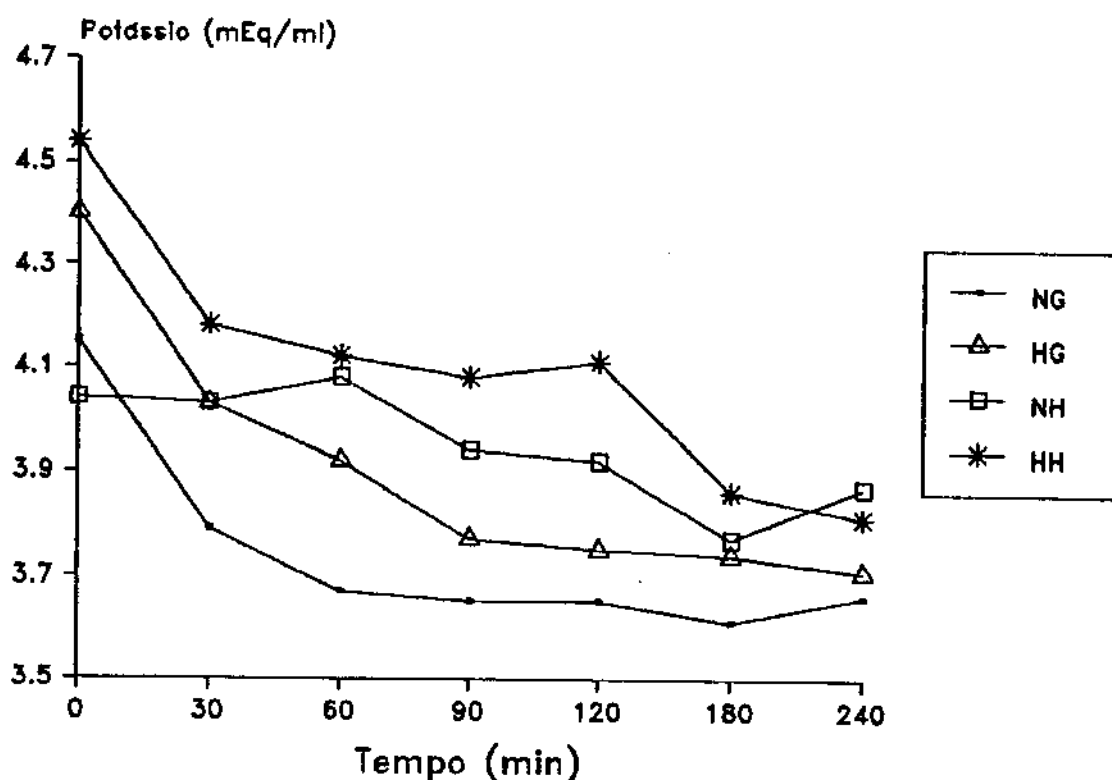


Figura 3.27. Valores do K^+ sérico nos quatro grupos no período basal (tempo 0) e nos horários indicados após IOG.

3.9. Análise de correlação

Com o objetivo de avaliar a existência ou não de influências da insulinemia sobre a magnitude das respostas hemodinâmicas obtidas, foram realizadas algumas análises de correlação nos parâmetros dos normotensos e hipertensos submetidos à IOG.

Correlacionaram-se insulinemia e variação percentual do DP e da PAM isoladamente em cada tempo experimental anotado (Tabela 3.16).

O número pequeno de componentes de cada grupo não permitiu elaborar análise estatística com resultados confiáveis, portanto não foram calculadas as probabilidades de ocorrência das correlações obtidas.

Entretanto, os valores encontrados do coeficiente de correlação r são bastante pequenos, não ultrapassando 0.53, o que sugere que nos grupos

TEMPO (min)	NG		HG	
	INS vs DP	INS vs PAM	INS vs DP	INS vs PAM
30	-0.4427	-0.2442	-0.1613	0.1356
60	0.2179	0.0623	0.5335	0.0876
90	-0.0975	-0.5438	0.2763	-0.0402
120	0.1908	-0.1346	0.5278	0.2120
180	0.1675	-0.3963	0.2748	0.1547
240	0.0334	0.2655	0.2447	0.1496

Tabela 3.16. Análise de correlação - valores expressam coeficiente r. Insulinemia vs DP e vs PAM.

estudados de forma isolada, não tenha ocorrido uma correlação entre os níveis de insulinemia e variação percentual de PAM e DP, nos diferentes tempos experimentais.

A insulinemia total do experimento, expressa como área total sob a curva insulínêmica, foi correlacionada com a variação percentual do DP aos 60' (tempo de maior variação) para NG e HG, sendo os valores de r obtidos iguais a 0.0451 e 0.4449 respectivamente. Estes resultados também sugerem não existir correlação significativa entre os parâmetros nos NG, mas talvez se pudesse demonstrar uma correlação nos HG, aumentando-se o número de indivíduos estudados.

A observação da figura 3.28 evidencia nos NG insulinemias até 20000 $\mu\text{U}.\text{ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e variação do DP na faixa de 0% a + 50%, de maneira homogênea. Entretanto, os HG se distribuem em duas áreas de maior concentração dentro do diagrama: os hiperinsulinêmicos têm variações positivas do DP, embora menores que as dos NG. Nos normoinsulinêmicos o DP não sofreu variações ou estas foram negativas.

A área total sob a curva insulínêmica foi correlacionada com a variação percentual da PAM observada aos 60', sendo os valores obtidos: $r = -0.2388$ para os NG e $+0.2795$ para os HG. Devido ao fato da PD refletir a resposta vascular, correlacionou-se a área total sob a curva

insulinêmica com a variação percentual da pressão diastólica aos 60', sendo r igual a -0.1657 para os normotensos glicose e 0.1082 para os hipertensos glicose, novamente não sugerindo correlação entre estes parâmetros.

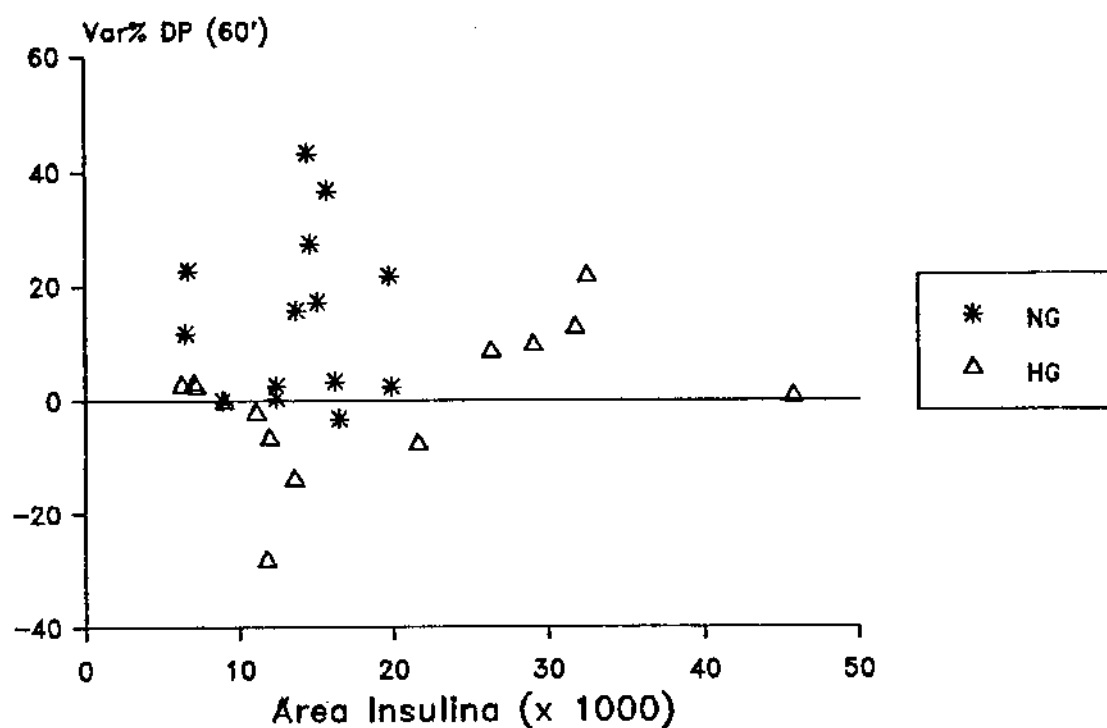


Figura 3.28. Análise de correlação entre a Var% do DP aos 60' e a área total sob a curva nos NG e HG.

A correlação entre área total de insulina e pressão diastólica, representada na figura 3.29 evidencia uma distribuição para os subgrupos normo e hiperinsulinêmicos, semelhante à dos NG.

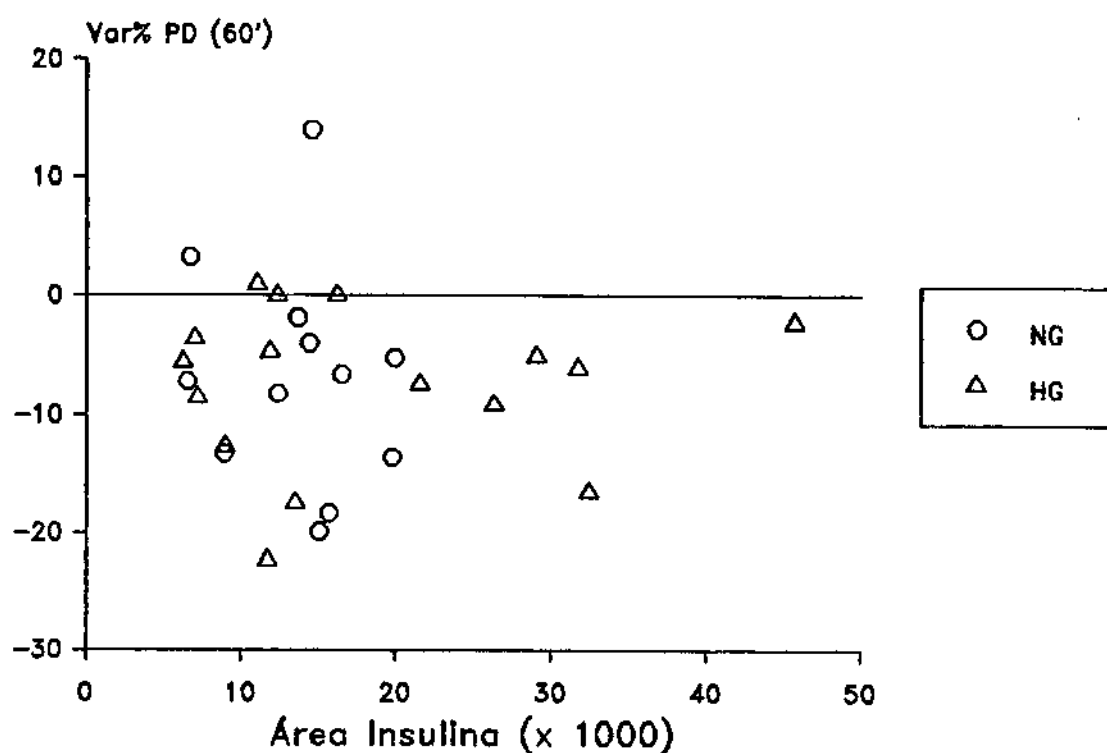


Figura 3.29. Análise de correlação entre a Var% da PD aos 60' e a área total sob a curva nos NG e HG.

3.10. Síntese dos achados significantes

As figuras 3.30, 3.31, 3.32 e 3.33 representam os principais parâmetros hemodinâmicos, em conjunto, para cada um dos quatro grupos. Para permitir melhor visualização das diferenças na representação gráfica dos resultados, as figuras foram traçadas com as mesmas escalas de Var% e tempos.

A tabela 3.17 resume os resultados até aqui apresentados, incluindo os valores de p significantes estatisticamente.

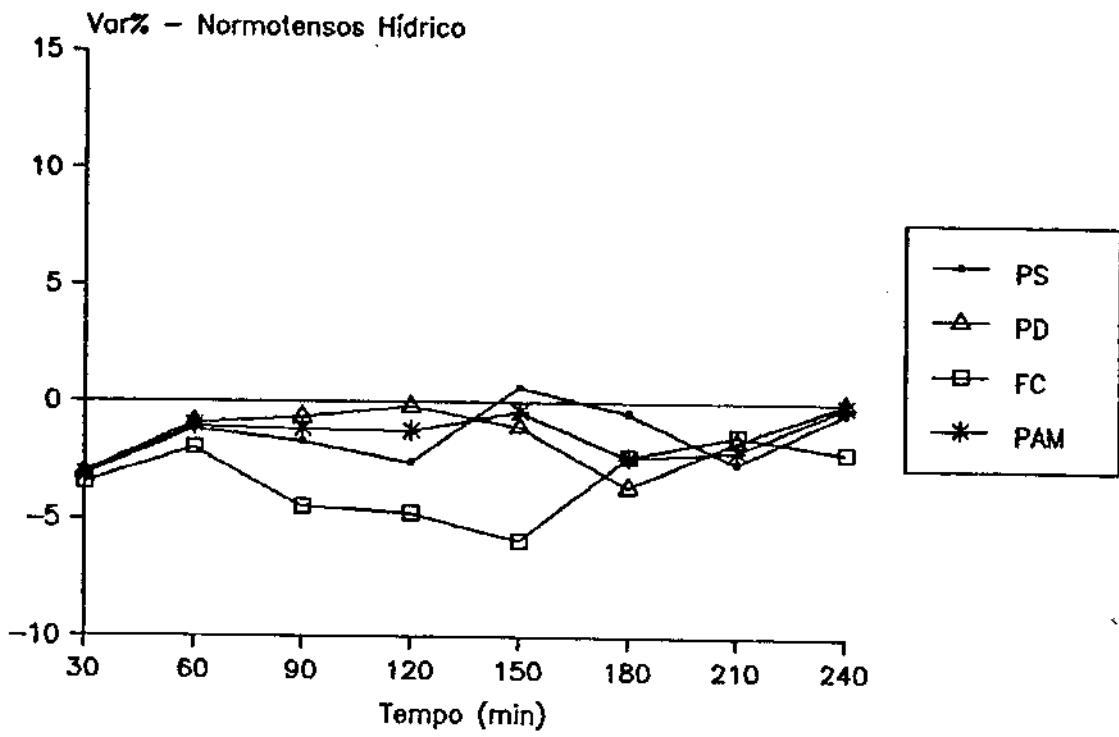


Figura 3.30. Variações percentuais das PS, PD, FC e PAM no grupo normotensos hídrico.

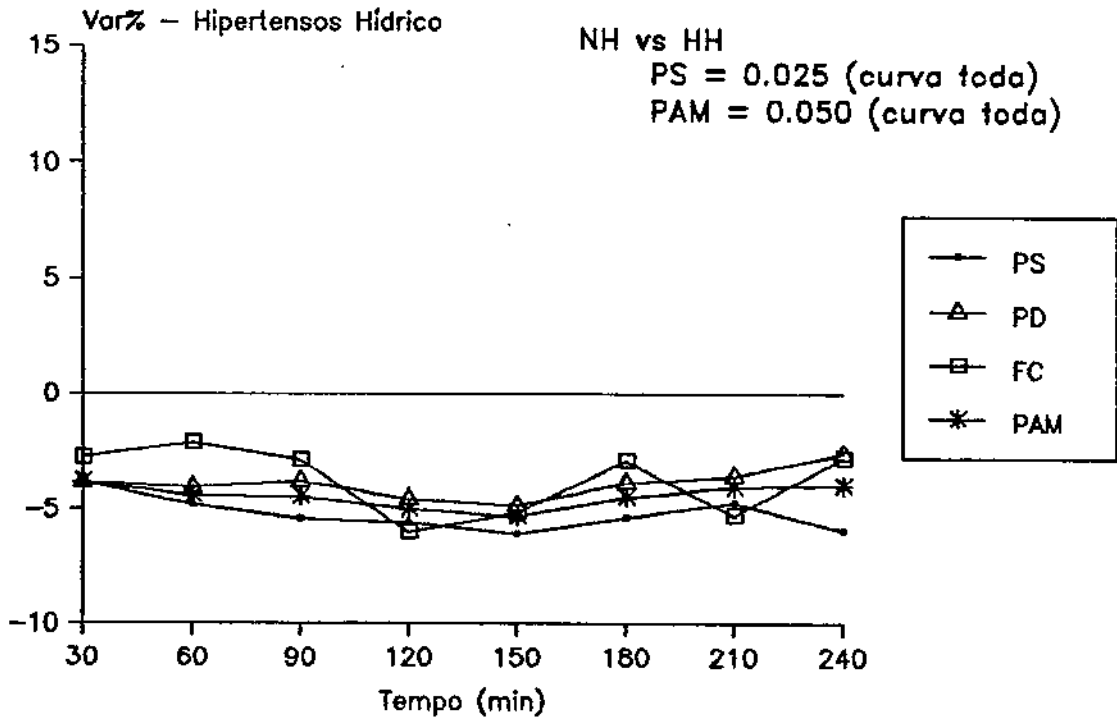


Figura 3.31. Variações percentuais da PS, PD, FC e PAM no grupo hipertensos hídrico.

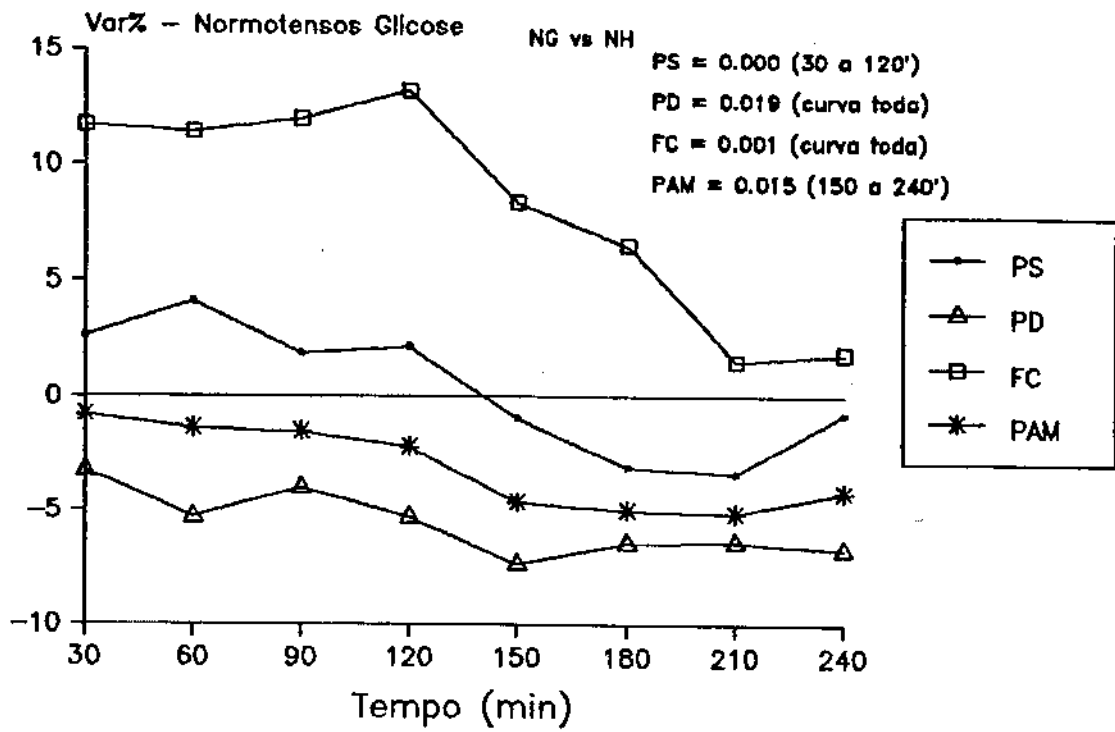


Figura 3.32. Variações percentuais das PS, PD, FC e PAM no grupo normotensos glicose.

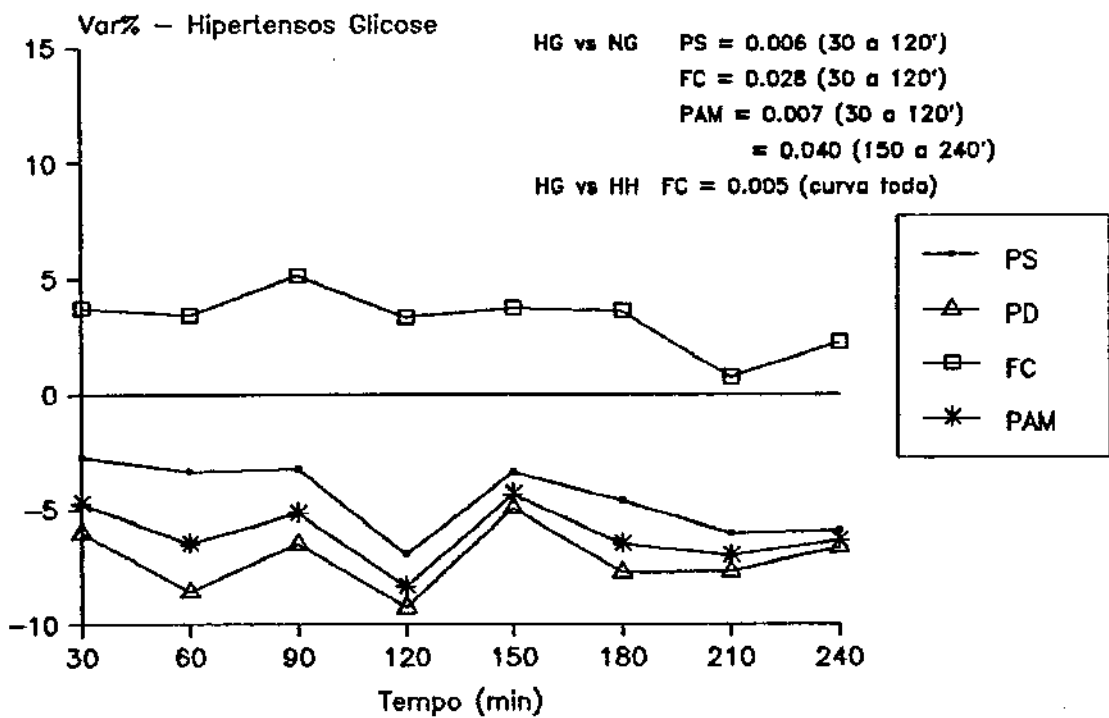


Figura 3.33. Variações percentuais das PS, PD, FC e PAM no grupo hipertensos glicose.

	NQ		HQ		NH		HH	
	EXP	PE	EXP	PE	EXP	PE	EXP	PE
GLICOSE	↑ b = 0.005	↑	↑↑	↑	→	→	→	→
INSULINA	↑ b = 0.014	↑ b = 0.018 ¹ e 0.032	↑↑	↑↑	→	→	→	→
PS	↑ a = 0.000 b = 0.006	→	↓	↓	→ d = 0.025	→ d = 0.025	↓	↓
PD	↓ a = 0.019	→ a = 0.019	↓	↓	→	→	→	→
PAM	→ b = 0.007	↓ a = 0.015 b = 0.040	↓↓	↓↓	→ d = 0.050	→ d = 0.050	↓	↓
FC	↑↑ a = 0.001 b = 0.028	↑ a = 0.004	↑ c = 0.005	↑ c = 0.005	→	→	→	→
DP	↑↑ a = 0.000 b = 0.003	↑ a = 0.040	→	→ c = 0.020	→	→	↓	↓

Tabela 3.17 - Síntese dos resultados encontrados para os quatro grupos. ↑: aumento; ↓: diminuição; ↓↓: diminuição mais acentuada; → inalterado em relação ao valor basal. EXP e PE: períodos experimental e pós-experimental. Valores de p estatisticamente significantes foram assinalados, sendo: a - NG vs NH; b - NG vs HG; c - HH vs HG; d - NH vs HH. ¹ - 0.016 (120 a 180') e 0.032 (180 a 240').

4. Discussão

Inúmeros trabalhos têm demonstrado uma estreita vinculação entre a insulinemia e a hipertensão arterial, quando relacionam mecanismos fisiopatológicos que interagiriam reciprocamente, tais como ativação do sistema nervoso simpático, equilíbrio catiônico e o metabolismo celular.

4.1. Glicemia e Insulinemia

A análise dos resultados obtidos em relação a estes parâmetros revelou achados peculiares para os grupos e subgrupos estudados, alguns compatíveis com trabalhos anteriores e outros ainda não descritos. Todos os indivíduos incluídos neste estudo eram tolerantes à ingestão oral de glicose, de acordo com o protocolo fixado e critérios da NDDG (1979). Entretanto, verificou-se que, no período experimental de 60 a 90 min, os pacientes hipertensos, submetidos a esta sobrecarga, tiveram glicemias significativamente maiores que as observadas nos controles normotensos (Tabela 3.1 e Figura 3.1).

A insulinemia dos hipertensos glicose também foi significativamente maior que a dos normotensos glicose, no período experimental de 60 a 180 min (Tabela 3.3 e Figura 3.5) sendo que o estudo da área sob a curva, refletindo a secreção total de insulina num determinado período de tempo, apresentou maior diferença no intervalo de 120 a 180 min, persistindo elevada até aos 240 min (Tabela 3.4 e Figura 3.6).

A hiperinsulinemia e maiores níveis glicêmicos, associados à hipertensão arterial essencial, têm sido descritos por vários pesquisadores nos últimos anos (Modan e cols - 1985; Landsberg - 1986, 1987; Fuh e cols - 1987, Ferranini e cols - 1987, Mbanya e cols - 1988,). A frequência destas

alterações não é conhecida, sendo possível que difira conforme a população em estudo. As observações de Modan e cols (1985) mostraram associação freqüente de obesidade e intolerância à glicose com a hipertensão arterial. Aquelas anormalidades são relacionadas à resistência insulínica.

No presente estudo, observou-se hiperinsulinemia em 5 dos 14 hipertensos submetidos à ingestão oral de glicose, e em nenhum dos normotensos sob as mesmas condições. Estas observações possivelmente não foram influenciadas pelos antecedentes de familiares portadores de diabetes mellitus, visto que estes estão presentes tanto nos normotensos, quanto nos hipertensos normo e hiperinsulinêmicos.

A associação de hiperinsulinemia e menor tolerância à glicose sugere uma resistência à insulina nos hipertensos glicose, ou em seus subgrupos. A secreção insulínica nestes pacientes não foi avaliada. No entanto, observações de Mbanya e cols (1988) mostraram níveis séricos normais de peptídeo C nos pacientes hipertensos por eles estudados.

Considerando-se que cerca de 40% dos hipertensos essenciais têm níveis elevados de catecolaminas plasmáticas (Tuck - 1986; Premel-Cabic e cols - 1987) e que a infusão sangüínea de epinefrina inibe a secreção de insulina (Ward e cols - 1984), é possível que pacientes hipertensos apresentem uma inibição desta. Entretanto, a elevação progressiva do cálcio intracelular, observada previamente em hipertensos, poderia promover uma ação moduladora positiva sobre as células β , aumentando sua secreção (Prentki e Matschinski - 1987). Uma outra observação favorável à normo-secreção, associada à resistência insulínica, está no fato de que o grupo de pacientes hipertensos hiperinsulinêmicos não apresentou qualquer evidência de hipoglicemia em relação aos controles.

Pelas razões acima expostas, esta hiperinsulinemia é indicativa de uma resistência periférica à insulina, acompanhada ou não de alterações

na secreção pancreática. Esta hipótese é reforçada pela observação de que os hipertensos hiperinsulinêmicos apresentaram glicemias maiores que as dos demais hipertensos. Deve-se ressaltar que estados hiperinsulinêmicos de jejum também foram verificados apenas neste subgrupo de hipertensos, confirmando observações realizadas por Christlieb e cols (1985) e Modan e cols (1985).

No grupo hipertensos glicose, estão incluídos tanto os hipertensos normoinsulinêmicos como os hiperinsulinêmicos. Ainda assim, tomando-se o grupo hipertensos glicose como um todo, a análise estatística comparativa deste com o normotenso glicose foi significativa, não se excluindo a possibilidade de que as diferenças observadas entre hipertensos glicose hiperinsulinêmicos e hipertensos glicose normoinsulinêmicos sejam fortuitas.

Este trabalho não permite definir os mecanismos envolvidos na resistência à insulina encontrada; porém, face a dados da literatura, sugere prováveis fatores que poderiam estar influenciando tais observações. É possível que a resistência insulínica verificada nos hipertensos glicose seja fator causal para a hipertensão arterial. Draznin e cols (1988) evidenciaram uma resistência à insulina em indivíduos normais e em obesos, associada à elevação do cálcio intracelular. Anteriormente, Pershadsing e McDonald (1979), estudando adipócitos de obesos, e Vicenzi e cols (1986), hemáceas de carneiro, demonstraram "in vitro" uma inibição da Ca^{++} ATPase, após adição de doses fisiológicas de insulina. E também um aumento do cálcio intracelular tem sido descrito em hipertensos, provavelmente decorrente de um maior influxo celular e de uma diminuição da Ca^{++} ATPase (Meyer e March - 1988; Rinaldi e Bohr - 1988). Portanto, é provável que estas alterações estejam implicadas na hiperinsulinemia do presente estudo.

Eigler e cols (1979) demonstraram resistência à insulina relacionada ao aumento sérico de catecolaminas, sendo que níveis elevados destas têm sido descritos em hipertensos. Portanto, é possível que este também seja um fator adicional para a resistência insulínica aventada.

Por outro lado, Ferrannini e cols (1987) descreveram diminuição na ação periférica da insulina sobre a musculatura estriada de hipertensos essenciais. As fibras musculares predominantes em um indivíduo são determinadas geneticamente (Lillioja - 1987). A incidência maior de hipertensão nos obesos, nos quais predominam fibras musculares do tipo 2B, que apresentam uma resistência à ação insulínica, correlaciona estes fatores. Observações em SHR evidenciaram uma resistência à insulina, porém não a demonstraram através de estudos bioquímicos em biópsias de quadríceps (Hörl - 1988), cuja composição de fibras não foi estudada. Não foram avaliadas, até o momento, a composição muscular, com sua densidade capilar, nem tampouco a sensibilidade à insulina em hipertensos essenciais, embora existam observações experimentais, demonstrando composições diversas em grupos musculares de ratos (Garlick e cols - 1989 e Maltin e cols - 1989).

Porta e cols (1988) aventaram que a resistência à insulina na hipertensão arterial essencial seja secundária ao espessamento endotelial e à lentificação do transporte endocítico. Isto parece pouco provável, já que a insulina deixa o compartimento vascular rapidamente e que seria necessária a destruição de 90% dos receptores insulínicos da célula endotelial para diminuição de sua cinética (Ferrannini - 1988). Portanto, mesmo que os hipertensos hiperinsulinêmicos do presente estudo possuam alterações vasculares proeminentes em relação aos normoinsulinêmicos, este não deve ser fator preponderante para a resistência observada.

A associação encontrada entre a resistência à insulina e hipertensão arterial, até o momento, não define causalidade entre elas, embora este trabalho permita individualizar ou caracterizar uma subpopulação de hipertensos, devendo-se realizar novos estudos, a partir destas evidências.

Outro fato que deve ser ressaltado é que as modificações eletrolíticas e do sistema nervoso simpático, que de alguma forma podem estar relacionadas à hiperinsulinemia, também estão implicadas na fisiopatologia da hipertensão arterial essencial.

Desta forma, podemos supor que um subgrupo hipertenso hiperinsulinêmico apresente, primariamente, alterações no transporte iônico celular e uma diminuição da sensibilidade de fibras musculares à insulina.

Ainda, a longo prazo a hiperinsulinemia pode influir no prognóstico deste subgrupo de hipertensos, contribuindo para uma maior incidência de aterosclerose e doença coronariana. Isto, porque esta alteração metabólica está associada a desordens lipídicas conforme estudos prévios, tanto experimentais quanto epidemiológicos (Falholt e cols - 1985; Fuh e cols - 1987; Reaven e Hoffman - 1987; Halkin e cols - 1988).

Esta hiperinsulinemia contribuiria para a elevação pressórica através da ativação do sistema nervoso simpático, retenção renal de água e sódio, atuando diretamente sobre o sistema cardiovascular e acentuando as alterações iônicas intracelulares.

4.1.1. Glicemia e Insulinemia nos subgrupos raciais

Com a subdivisão racial, foi possível observar que, nos indivíduos negros normotensos, a glicemia e insulinemia elevaram-se precoce e intensamente em relação aos controles brancos (Tabela 3.5 e Figura 3.9).

Estas observações não haviam sido descritas anteriormente e não foram evidenciadas após elevações pressóricas nos negros neste estudo (Tabela 3.5 e Figura 3.10). Conquanto a sobrecarga oral de glicose não seja um bom teste para avaliar secreção insulínica, pois sofre influência da absorção gastrointestinal (Ward e cols - 1984), não há evidências de que a absorção seja fator preponderante para estas diferenças. É provável, portanto que as curvas insulinêmicas acima representem um caráter genético e racial ainda desconhecido na secreção insulínica de brancos e negros.

Uma possível explicação pode estar relacionada a um aumento do paratormônio (PTH) em negros. Este foi descrito por Bell e cols (1985), associado a uma diminuição da síntese dérmica de vitamina D, devido à absorção dos fótons pela pigmentação melanínica. Em casos de hiperparatireoidismo primário, o aumento de PTH está associado à hiperinsulinemia, regredindo após paratireoidectomia (Rostand - 1989; Willer cols - 1989).

No presente estudo não foram evidenciadas elevações dos níveis insulinêmicos, pois as áreas sob a curva foram semelhantes. No entanto, os indivíduos negros normotensos apresentaram um desvio temporal para a esquerda de suas curvas insulinêmicas, sugerindo uma liberação hormonal precoce ao estímulo glicêmico. Estes resultados talvez estejam relacionados às diferenças descritas entre grupos raciais no transporte iônico celular.

4.2. Resposta pressórica e da frequência cardíaca à ingestão oral de glicose nos normotensos

As provas realizadas nos normotensos hídrico foram consideradas controles e as análises, estatísticas ou descritivas, compararam seus resultados aos dos outros grupos experimentais. Neste grupo controle, os parâmetros analisados não sofreram "efeito tempo" ao longo do experimen-

to, e a ingestão de água não produziu qualquer alteração hemodinâmica. Entretanto, a ingestão oral de glicose produziu, nestes indivíduos normotensos, significativas modificações nas medidas tensionais e da frequência cardíaca, bem como em outros parâmetros derivados destas. Assim, o duplo produto foi utilizado como sensível medida não invasiva do consumo miocárdico de O_2 e do débito cardíaco (Kitamura e cols - 1972). A pressão sistólica, refletindo o volume sistólico ejetado, juntamente com a frequência cardíaca podem representar indiretamente a atividade simpática ou a ação direta da insulina sobre o coração, enquanto a pressão diastólica foi utilizada para avaliação de uma resposta vasomotora periférica.

A ingestão oral hídrica inicial e as reposições horárias de volume em todos os grupos experimentais afastaram a possível atuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Rebello e cols - 1983) e também minimizaram o efeito da vasopressina (Cowley - 1988) sobre as modificações dos parâmetros fisiológicos e fisiopatológicos que passarão a ser discutidos a seguir.

Estudos com protocolos semelhantes, utilizando sobrecarga oral de glicose, ou dietas padronizadas ricas em carboidratos foram realizados em indivíduos normais, diabéticos, obesos ou com neuropatia autonômica com resultados por vezes diversos (Young e cols - 1980; Lipsitz e cols - 1983; Robinson e cols - 1985; Lipsitz e cols - 1986; Koh e cols - 1988). No entanto, esta forma de avaliação foi esporadicamente utilizada em pacientes hipertensos (Jansen e cols - 1987; Jansen e Hoefnagels - 1987) embora possa permitir algumas interpretações sobre a fisiopatologia da hipertensão arterial essencial.

A análise dos resultados obtidos nos normotensos glicose evidenciou um aumento significativo da pressão sistólica em relação aos normotensos

hídrico (Tabela 3.6 e Figura 3.11), durante o período experimental (30 a 120 min), acompanhada de diminuição significativa e persistente da pressão diastólica, durante todo o ensaio (Tabela 3.8 e Figura 3.14). Em decorrência destes achados, a pressão arterial média não se modificou no período experimental decrescendo no período pós-experimental (Tabela 3.10 e Figura 3.11).

Uma elevação da pressão sistólica em estudos correlatos não havia sido descrita anteriormente. Bulow e cols (1987) observaram, porém, um aumento da pressão arterial média nos 30 min iniciais após ingestão oral de glicose em indivíduos normais. Estas mesmas modificações foram obtidas após infusão de insulina em doses de 5 mU/Kg/min, o que causou níveis plasmáticos muito elevados (500 a 600 μ U/ml), raramente verificados após ingestão oral de glicose (Rowe e cols - 1981). Estes resultados não foram confirmados por O'Hare e cols (1989), quando, estudando situações insulinêmicas semelhantes, não observaram modificações da pressão arterial média.

De maneira contrária, a significativa diminuição da pressão diastólica observada em normotensos glicose durante todo o experimento, já havia sido descrita por outros autores. As respostas obtidas eram variáveis em intensidade quando avaliados indivíduos normais, diabéticos, obesos ou com neuropatia autonômica periférica (Miles e Hayter - 1968; Page e Watkins - 1976; Robinson e cols - 1985; Lipsitz e cols - 1986; Jansen e cols 1987; Jansen e Hoefnagels - 1987).

Além das alterações salientadas acima, observou-se incremento significativo ($p=0.001$) na frequência cardíaca, mais intenso de 0 a 120 min após ingestão oral de glicose. Este efeito perdurou até os 210 min experimentais (Tabela 3.12 e Figura 3.20). O presente trabalho sugere que a insulina, direta ou indiretamente, promoveu uma diminuição da resistên-

cia vascular e uma elevação do consumo miocárdico de O_2 . Isto foi evidenciado pelo aumento significativo do duplo produto ($p=0.000$ de 0 a 120 min) conforme Tabela 3.14 e Figura 3.23, resultado de incremento na função cronotrópica e de um aumento da pressão sistólica. Ressalta-se o fato de que estas alterações, nos parâmetros hemodinâmicos dos normotensos glicose, ocorreram concomitantemente àquelas da insulinemia (Figuras 3.5 e 3.27).

Os mecanismos implicados nas ações fisiopatológicas da insulina, a nível vascular e cardíaco, não são totalmente elucidados. É possível que a ação insulínica sobre o leito vascular ocorra secundariamente a modificações no transporte iônico através das membranas celulares ou a estímulo de receptores β_2 -adrenérgicos. Sabe-se que este hormônio ativa a $Na^+K^+ATPase$ (Clausen - 1986), sendo este mecanismo celular fundamental na regulação do $[Na^+]_i$. As subseqüentes diminuições do $[Na^+]_i$, hipopotassemia e hiperpolarização diminuem a atividade contrátil vascular, decrescendo a pressão diastólica. Na Figura 3.24, pode-se observar a diminuição do potássio plasmático após ingestão oral de glicose, nos grupos estudados.

Experimentos com β -bloqueadores demonstraram uma ação vasodilatadora da insulina mediada por receptores β -adrenérgicos (Creager e cols -1985). Estes autores, entretanto, evidenciaram uma ação vasodilatadora direta, com a administração de altas doses deste hormônio. Em contraposição, Liang e cols (1982) não conseguiram, em cães, abolir a vasodilatação através do uso de β -bloqueadores. Para Christensen (1983), ao efeito direto da insulina, soma-se o aumento na recaptação neuronal de norepinefrina por ela produzido.

A ingestão oral de glicose produz vasodilatação esplâncica regional, aumentando o fluxo sanguíneo, sendo este mais um possível fator para a

diminuição da pressão diastólica em discussão. A demonstração de que esta vasodilatação é decorrente da glicose e insulina foi realizada por Jansen e cols (1987-A), quando não a obtiveram com a administração de frutose. Estes mesmos autores (1987-B) compararam os efeitos da administração da glicose por via oral ou endovenosa, obtendo queda tensional apenas no primeiro caso, sugerindo a importância de fatores gastro-intestinais.

Uma queda do volume intravascular foi sugerida por Christensen (1983). A diminuição do enchimento cardíaco, evidenciada por diminuição da pressão atrial direita, havia sido sugerida anteriormente por Miles e Hayter (1968). É provável que, se este mecanismo indutor de hipovolemia ocorreu, tenha sido contrabalançado por um aumento da reabsorção tubular de sódio. A estabilidade da natremia pode ser considerada uma evidência contrária à saída de líquidos do intravascular (Figura 3.26).

A diminuição observada na pressão diastólica de indivíduos normotensos, no presente estudo, pode ter desencadeado uma resposta reflexa neural, elevando a frequência e força contrátil cardíacas. A manutenção da pressão arterial média inalterada até aos 120' experimentais, declinando a seguir, torna provável a possibilidade de uma ação vasodilatadora mais prolongada da insulina. Possivelmente, uma efetiva resposta constrictora reflexa não foi verificada em decorrência da dessensibilização vascular promovida pela insulina contra a ação de aminas vasoativas (Yamamoto e cols - 1986). O aumento da frequência cardíaca, da pressão sistólica e do duplo produto podem ser secundários a uma ação direta da insulina sobre o miocárdio ou a uma elevação da atividade do sistema nervoso simpático, além da ativação dos presso-receptores.

Aparentemente, a ação direta da insulina sobre o miocárdio independe do efeito sobre o metabolismo celular da glicose, como foi demons-

trada em diferentes preparações experimentais (Luchesi e cols - 1972; Lee e Downing - 1976; Jacobsen e Christensen - 1979). Nos estudos de Liang e cols (1982), o aumento da contratilidade foi abolido após bloqueio β -adrenérgico. Modificações no transporte iônico, elevando o cálcio intracelular pós-insulina, poderiam contribuir para a explicação do aumento da contratilidade miocárdica (Pershad Singh e McDonald - 1979; Davis e cols - 1985; Pershad Singh e Kurtz - 1988).

Por outro lado, a estimulação do sistema nervoso simpático após ingestão oral de glicose, evidenciada pela elevação da norepinefrina plasmática ou urinária de indivíduos normais, obesos ou hipertensos, jovens e idosos, foi amplamente demonstrada (Robinson e cols - 1975; Pedersen e cols - 1979; Young e cols - 1980; Rowe e cols - 1981; Bulow e cols - 1987; Jansen e cols 1987; Kõh e cols - 1988; O'Hare e cols - 1989), e não confirmada por Page e cols (1976) e Creager e cols (1985). Este aumento sérico de norepinefrina possivelmente seja secundário a uma estimulação do sistema nervoso central pela insulina (Young e Landsberg - 1980).

4.3. Resposta pressórica e da frequência cardíaca à ingestão oral de glicose nos pacientes hipertensos

4.3.1. Prova hídrica (experimento controle)

Os pacientes hipertensos, durante experimentos-controle, apresentaram significantes diminuições da pressão arterial média (Tabela 3.10 e Figura 3.17) e da pressão sistólica (Tabela 3.6 e Figura 3.11), quando comparados aos normotensos. A pressão diastólica mostrou uma tendência maior, porém não significativa, ao decréscimo entre os hipertensos hídrico (Tabela 3.8 e Figura 3.14).

Tem sido descrito, em hipertensos essenciais, aumento da vasopressina plasmática. Esta elevação é suprimida após a sobrecarga hídrica oral

(Cowley - 1988). É possível, portanto, que hipertensos, após ingestão de água, apresentem um significativo decréscimo nos níveis plasmáticos de vasopressina plasmática, o que causaria uma maior queda da pressão arterial.

Pacientes hipertensos essenciais apresentam uma maior natriurese após infusão de salina, manitol e água (Holstein-Rathlou e cols - 1985). Resultados semelhantes foram obtidos após imersão em água (Coruzzi e cols - 1988). Desta forma, é possível supor, no experimento atual, que tenha ocorrido uma maior natriurese nos hipertensos hídrico em relação aos normotensos hídrico, o que contribuiria para um decréscimo significativo da pressão arterial, durante as 6 horas do ensaio.

A supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona foi descrita em normotensos após ingestão de água (Rebello e cols - 1983). Uma maior supressão deste sistema nos hipertensos, poderia contribuir para a queda pressórica, através da diminuição da reatividade vascular exacerbada. Esta tem sido observada a várias drogas pressoras, entre as quais a angiotensina II (Vanhoutte - 1982; Tuck - 1986; Reid - 1988). Sabendo-se que este peptídeo exerce uma ampla série de ações, todas elas com efeitos pressores, tais como o aumento da atividade de neurônios centrais, a elevação da transmissão ganglionar e da aldosterona plasmática, o acréscimo da contração muscular lisa e o aumento da norepinefrina na fenda sináptica (Vanhoutte - 1982), a sua supressão pode diminuir a pressão arterial de forma mais acentuada em hipertensos que em normotensos.

O aumento da resistência vascular em hipertensos essenciais tem sido amplamente demonstrado (Vanhoutte - 1982; Campese - 1985; Tuck - 1986; Laurent e cols - 1987; Reid - 1988; Sowers e Mohanty - 1988). Esta maior resistência vascular inicial pode facilitar a resposta vasodilatadora

obtida em várias condições clínicas e experimentais (Myers e Honig - 1969), justificando as resposta pressóricas dos hipertensos hídrico.

4.3.2. Resposta à ingestão oral de glicose

Os resultados obtidos após ingestão oral de glicose, quando comparados a seus controles (hipertensos hídrico), mostraram modificações significantes nas respostas hemodinâmicas apenas para os parâmetros frequência cardíaca e duplo produto (Tabelas 3.12, 3.14 e Figuras 3.20, 3.23). Estes apresentaram um incremento nos hipertensos glicose, enquanto a pressão diastólica, (Tabela 3.8 e Figura 3.14), apresentou tendência a maior queda, embora estatisticamente não significativa ($p = 0.084$). No entanto, estes resultados, quando comparados aos de normotensos glicose, demonstraram diferenças significantes para todos os parâmetros estudados, conforme será descrito a seguir.

A ação insulínica verificada nos normotensos glicose, aumentando a pressão sistólica no período experimental, quaisquer que fossem seus mecanismos, não foi evidenciada nos hipertensos glicose. Neste grupo houve, ao contrário, uma tendência à diminuição da pressão sistólica em relação ao período controle.

Existem demonstrações de níveis plasmáticos mais elevados de catecolaminas em pacientes hipertensos após estímulos variados. Entretanto, tem sido aventada a hipótese de uma diminuição da resposta β -adrenérgica nestes indivíduos (Vanhoutte - 1982; Abboud - 1982; Sowers e Mohanty - 1988). Desta forma, uma possível ação insulínica, estimulando a atividade β -adrenérgica e causando um aumento da frequência cardíaca e da pressão sistólica nos normotensos glicose, seria parcialmente abolida nos pacientes hipertensos. Alterações no metabolismo celular do cálcio têm sido demonstradas em hipertensos essenciais. A elevação intracelular

deste cátion justifica-se por alguns mecanismos tais como: menor número de sítios de ligação na face interna da membrana ao íon, uma diminuição na atividade da Ca^{++} ATPase e elevação do sódio intracelular (Rinaldi e Bohr - 1988). Meyer e Marche (1988) sugerem, além destes mecanismos, como fator indutor da elevação do cálcio intracelular, a participação do inositol-trifosfato (IP_3). Desta forma, a ação da insulina no miocárdio pode ser deprimida como ocorre em adipócitos (Pershadsing e McDonald - 1979; Draznin e cols - 1988), pela elevada concentração intracelular de cálcio. Pouco se conhece sobre a resistência à insulina na hipertensão arterial. Os achados descritos neste trabalho sugerem esta anormalidade nos hipertensos glicose. Logo, é possível aventar uma resistência à ação insulínica a nível cardíaco, inferida pela diminuição da pressão sistólica e pelos valores estáveis do duplo produto. Desta forma, a análise estatística deste parâmetro, comparando normotensos glicose e hipertensos glicose evidenciou diferenças significantes durante todo o período experimental.

Houve, possivelmente, uma diminuição mais acentuada na resistência periférica de hipertensos glicose que de normotensos glicose, conforme observado na Tabela 3.8 e Figura 3.14, que evidenciam o comportamento da pressão diastólica ($p = 0,019$). A diferença em relação aos hipertensos hídrico foi próxima à significância ($p = 0,084$), sugerindo que os prováveis mecanismos se relacionam de alguma forma à ingestão oral de glicose. A significativa diminuição da pressão arterial média (Tabela 3.10 e Figura 3.17) nos hipertensos glicose ($p = 0,007$ em relação aos normotensos glicose), decorre de decréscimos concomitantes da pressão sistólica e pressão diastólica. Não mostrou, todavia, qualquer diferença em relação aos resultados obtidos nos hipertensos hídrico. Estes resultados, em conjunto, parecem indicar uma resposta vasodilatadora mais intensa nos hipertensos, após ingestão oral de glicose.

Yamamoto e cols (1986) demonstraram diminuição da sensibilidade vascular à fenilefrina e à angiotensina II, em diabéticos, após administração de insulina. Esta resposta vascular pode explicar os resultados do presente trabalho, compatível com a hiperinsulinemia observada.

Tem sido aventada a possibilidade de que a ação insulinêmica vascular seja decorrente de atividade β_2 -adrenérgica (Creager e cols - 1985). Conforme discussão anterior, tem-se verificado uma menor resposta dos receptores β_2 em pacientes hipertensos (Vanhoutte - 1982; Abboud - 1982; Sowers e Mohanty - 1988). Desta forma, pela observação acima, os resultados vasodilatadores da insulina nestes indivíduos deveriam ser minimizados. Portanto, é possível que o efeito vasodilatador pós ingestão oral de glicose tenha ocorrido através de uma ação direta sobre o músculo liso, já descrita, e que a resposta exacerbada nos hipertensos esteja relacionada ao maior tônus vascular, anterior à ingestão oral de glicose (Pershadsing - 1986).

Os resultados obtidos no presente trabalho (Tabela 3.12 e Figura 3.20) demonstraram uma elevação da frequência cardíaca nos hipertensos, após ingestão oral de glicose. Esta variação, porém, foi significativamente menor que aquela observada nos controles normotensos ($p = 0,028$). Não foi encontrada qualquer diferença nesta resposta hemodinâmica após a ingestão hídrica isolada (hipertensos hídrico).

A hipótese de uma resistência miocárdica à ação insulínica associada a uma diminuição do efluxo central do sistema nervoso simpático, ou uma menor resposta reflexa autonômica, pós-diminuição da resistência vascular periférica, podem estar contribuindo para a menor resposta cronotrópica obtida nos hipertensos.

Esta menor resposta reflexa da frequência cardíaca pode ser secundária a uma readaptação dos baro-receptores às variações pressóricas.

Esta readaptação tem sido verificada tanto em preparações arteriais isoladas como em modelos experimentais de hipertensão arterial. Na hipertensão humana, estas alterações presso-receptoras foram descritas tanto previamente quanto após o desenvolvimento hipertensivo, não existindo definição, até o momento, sobre o seu papel fisiopatogênico ou se é decorrente da elevação pressórica (Bristow e cols - 1969; Campese - 1985; Tuck - 1986; Shimada e cols - 1986; Chapleau e cols - 1988; Floras e cols - 1988).

A diminuição deste controle baro-reflexo da frequência cardíaca tem sido comprovada. Há, no entanto, observações contraditórias quanto ao controle baro-reflexo sobre a resistência vascular na hipertensão arterial. Entre os diversos fatores que contribuem para a readaptação dos baro-receptores, encontra-se a ativação da bomba Na^+/K^+ . Assim, o efeito insulínico, aumentando a atividade da $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$, poderia contribuir em situações de hiperinsulinemia persistente para esta readaptação. Não existem, todavia, evidências, até o momento, de uma depressão dos baro-receptores após insulina. Esta hipótese foi aventada por Appenzeller (1970) em pacientes com neuropatia autonômica e não confirmada por Yamamoto e cols (1986).

Em decorrência da ação insulínica sobre o transporte iônico através de membranas, descrita por vários autores, e também devido ao fato de que hipertensos essenciais apresentam alterações a nível celular, faz-se necessário considerar tais achados na análise das respostas vasculares e cardíacas nos hipertensos glicose.

Assim, são descritos aumentos no contratransporte Na^+/K^+ em hipertensos moderados, que se correlacionam com uma elevação na resistência vascular e também diminuição no cotransporte Na^+/K^+ (Canessa

e cols - 1980; Abboud - 1982; Weder e cols - 1987; Trevisan e cols - 1988; Meyer e Marche - 1988; Willians e cols - 1988; Ives - 1989).

Foram demonstrados diferentes e contraditórios resultados com relação à atividade da bomba Na^+/K^+ . Livne e cols, em 1987, evidenciaram um aumento no antiporte Na^+/H^+ . Apesar dos diferentes resultados obtidos, quanto ao transporte celular de íons, foram verificados aumentos do sódio e cálcio intracelulares em células de hipertensos essenciais, incluindo músculo liso vascular (Abboud - 1982; Meyer e Marche - 1988; Rinaldi e Bohr - 1988). Estas alterações iônicas contribuem para uma maior contratilidade e resistência arterial nos pacientes hipertensos. Conforme foi descrito anteriormente, as ações insulínicas a nível celular podem contribuir para uma mudança na cinética transmembrana e na concentração intracelular de cátions. É possível que os resultados diversos entre normotensos glicose e hipertensos glicose, obtidos neste experimento, sejam parcialmente decorrentes das alterações celulares dos hipertensos e da hiperinsulinemia associadas.

4.3.3. Diferenças nas respostas pressóricas e frequência cardíaca nos indivíduos brancos e negros

A observação dos parâmetros estudados nos subgrupos raciais normotensos não sugeriu diferenças nos experimentos controle, sendo observado apenas um menor aumento do duplo produto entre os indivíduos de raça negra (Tabela 3.15 e Figura 3.24).

No entanto, as respostas observadas após ingestão de glicose sugerem que normotensos negros apresentam uma maior vasodilatação periférica, evidenciada por decrementos mais acentuados da pressão arterial média (Tabela 3.11 e Figura 3.18) e da pressão diastólica (Tabela 3.9 e Figura 3.15). Verificou-se, neste subgrupo, um incremento menor da frequência

cardíaca (Tabela 3.13 e Figura 3.21), sem qualquer modificação da pressão sistólica (Tabela 3.7 e Figura 3.12).

Logo, o comportamento pressórico e cronotrópico dos indivíduos normotensos negros após ingestão oral de glicose, foi semelhante ao obtido no grupo dos hipertensos. De maneira oposta, a comparação dos subgrupos raciais de hipertensos sugere uma vasodilatação semelhante entre brancos e negros associada a uma resposta cronotrópica discretamente maior nos negros, mostradas nas Figuras 3.22 e 3.25 que representam a frequência cardíaca e o duplo produto.

Têm sido descritas várias diferenças raciais nos mecanismos regulatórios da pressão arterial de hipertensos e normotensos. Estas são secundárias a modificações na atividade simpática, a diferenças na manipulação renal de sódio (Gournay e cols - 1987; Dustan e Kirk - 1988; Sowers e cols - 1988), na reatividade vascular e no transporte iônico através de membranas. Existem evidências mostrando uma participação genética na determinação destes fatores (Willians e cols - 1988; Winkleby e cols - 1988; Luft e cols - 1988).

Experimentos provocativos para elevação da atividade simpática em normotensos sugerem uma diminuição da responsividade β -adrenérgica em negros (Fredrikson - 1986). Falkner (1987) mostrou que a frequência cardíaca nestes não apresentou modificação importante após tais estímulos. Ao contrário, crianças negras normotensas evidenciaram uma elevada resposta cronotrópica e um aumento na reatividade vascular (Murphy e cols - 1988). Este aumento da reatividade vascular foi demonstrado também por Light e cols em 1987, em negros normotensos e naqueles portadores de hipertensão arterial lábil. Estes estudos têm sugerido uma predominância de receptores α -adrenérgicos no sistema cardiovascular deste grupo racial.

Desta forma, é possível afirmar que estes mecanismos devem estar implicados na menor resposta cronotrópica observada nos normotensos negros do presente estudo.

Têm sido descritos vários trabalhos demonstrando uma dificuldade na manipulação celular adequada de sódio em indivíduos negros (Weder e cols - 1983; Canessa e cols - 1984; Willians e cols - 1988; Aviv e Gardner - 1988). Esta anormalidade está relacionada a uma maior concentração intracelular deste íon, mecanismo que poderia ser determinante para a maior resposta vasodilatadora periférica após administração de glicose, descrita neste trabalho.

Os valores obtidos para o duplo produto e frequência cardíaca em hipertensos negros sugerem a persistência destas anormalidades iônicas que, através da elevação do sódio intracelular, aumentariam a resposta à insulina destes pacientes em relação aos hipertensos brancos.

A queda da pressão diastólica semelhante entre hipertensos brancos e negros, no presente estudo, sugere a possibilidade, já aventada na literatura, de uma diminuição da $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ em ambos os grupos raciais.

5. Resumo

Indivíduos normotensos ($n = 15$) e portadores de hipertensão arterial essencial ($n = 14$), com idade compreendida entre 20 e 45 anos, dentro da faixa de peso corporal ideal, foram submetidos à ingestão oral de glicose (100 grs em solução a 25%). Um fluxo urinário adequado foi obtido pela ingestão prévia de 20 ml de água/kg de peso corporal e reposição hídrica horária, com volume igual ao miccional. A pressão arterial e frequência cardíaca foram medidas a cada 30 minutos e foram realizadas curvas glicêmicas e insulinêmicas com duração de 240 minutos.

A análise dos resultados demonstrou:

- Presença de 5 pacientes hiperinsulinêmicos entre os hipertensos, determinando diferença estatisticamente significativa entre as insulínemias dos hipertensos e normotensos.

- Níveis glicêmicos mais elevados após IOG no grupo de hipertensos, embora fossem todos tolerantes à glicose.

- Hemodinamicamente os normotensos apresentaram aumentos significantes da pressão sistólica, da frequência cardíaca e do duplo produto. Ocorreu diminuição da pressão arterial média apenas no período pós-experimental (120- 240 min), e da pressão diastólica até aos 120 min. Os hipertensos, ao contrário, tiveram queda da pressão sistólica e uma diminuição mais acentuada da pressão arterial média ao longo de todo o experimento. Embora houvesse aumento da frequência cardíaca, este foi significativamente menor entre os hipertensos. Estes resultados sugerem uma menor resposta cronotrópica e inotrópica e, uma acentuada vasodilatação entre os hipertensos, após IOG.

A subdivisão dos grupos de estudo, conforme a característica racial, demonstrou curvas glicêmicas e insulinêmicas com elevações mais precoces e menos duradouras nos normotensos negros em relação aos brancos. A avaliação dos dados hemodinâmicos destes subgrupos sugere uma menor resposta cronotrópica e inotrópica nos indivíduos negros normotensos, embora haja evidências de uma queda na pressão diastólica e pressão arterial média, indicando uma maior vasodilatação. Entre os hipertensos, os negros apresentaram menores decréscimos da pressão sistólica que os brancos, com variações negativas semelhantes da pressão diastólica e uma resposta cronotrópica ligeiramente mais acentuada.

Entre os possíveis mecanismos implicados nos resultados do presente trabalho estão a ação vasodilatadora direta da insulina e uma elevação do efluxo do sistema nervoso simpático. Esta hiperatividade adrenérgica poderia decorrer de mecanismos reflexos, desencadeados pela acentuada vasodilatação periférica pós-glicose ou seria secundária a uma ação central da insulina, sobre centros reguladores cardiovasculares. Uma ação direta da insulina sobre o miocárdio também foi aventada. O estudo do duplo produto como reflexo da ativação do sistema nervoso simpático não evidenciou qualquer modificação nos hipertensos, possivelmente em função dos mecanismos de readaptação dos baro-receptores ou das alterações do transporte iônico celular, descritas nestes pacientes.

A presença de hiperinsulinemia, sugerindo uma resistência à ação insulínica, pode estar de alguma forma implicada na fisiopatologia da hipertensão arterial de um subgrupo de hipertensos essenciais, não se tendo concluído se de uma maneira causal ou se secundária às alterações celulares.

6. Summary

Fifteen normotensive subjects and fourteen essential hypertensive patients, aged between twenty and forty-five years old, with body weight according to the Metropolitan Life Insurance Tables, participated in this research. In this condition they received a glucose loading (solution 25 g/dl). An adequate urinary flux was obtained by previous ingestion of 20ml of water/kg body weight and hourly volume similar to the diuresis. At intervals of 30 min, blood pressure and heart rate was measured. Blood was collected at 30, 60, 90, 120, 180 and 240 min after oral glucose load.

The results showed:

- Five hypertensive between fourteen were hyperinsulinemic, with statistically significant differences in insulinemia, when compared the groups of normotensive and hypertensive subjects.

- Blood glucose levels were higher in the hypertensive group than in the normotensive one. Every hypertensive and normotensive individuals had normal glucose tolerance (NDDG - 1979).

- The increases in systolic pressure were higher in the normotensive. In this group the mean blood pressure decreased in the post-experimental period (120-240 min) and the diastolic decreased at period 0-120 min. However, in the hypertensive group, the systolic and mean blood pressure decreased. The increase of heart rate was significantly higher in the normotensive subjects than in the hypertensive. Furthermore these results suggests important vasodilatation in hypertensive after glucose load, associated with lower cronotropic and inotropic responses.

When the subgroups normotensives black and white, was compared, it was observed that insulinemia increased and decreased quickly in the black. The analysis of hemodynamic values suggests a smaller cronotropic and inotropic responses in black normotensives, despite the results also showed, a higher vasodilatation in these subjects. By another hand when we compared black and white hypertensive it was demonstrated smaller decreases of systolic pressure in the whites. The decrement of diastolic pressure was similar in both groups of hypertensive patients.

Explanations for these data could be a direct insulin action and an increase in sympathetic nervous system activity. The adrenergic hyper-reactivity could be produced reflexly by systemic vasodilatation after glucose load or by central insulin action on cardiovascular sites of hypothalamus.

In the hypertensive group the indirect measurement of sympathetic nervous system activity, did not change. In conclusion this finding in some hypertensive subjects, suggested a decreased insulin-induced cardiac sympathetic activation which is possibly mediated by beta-adrenergic receptor down regulation, secondary changes in cellular calcium handling, or by baroreceptor resetting.

A. Apêndice. Valores individuais

A seguir estão tabelados os valores obtidos nas medidas tensionais e nas dosagens séricas.

A1. Glicemia

A.1.1. Normotensos-Glicose

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
C02	93	133	196	193	162	74	64
C05	76	149	167	139	127	67	74
C06	103	164	136	140	121	76	63
C14	76	111	95	68	55	45	45
C16	81	129	123	120	123	84	72
C17	68	163	184	178	132	69	70
C19	75	138	156	113	115	101	68
C20	67	102	97	90	70	45	61
C21	78	146	132	106	97	85	74
C22	71	143	182	170	140	77	73
C24	68	146	141	101	78	45	69
C26	76	148	136	105	109	76	59
C28	82	179	152	133	99	67	64
C29	70	118	115	79	74	82	52
C31	70	118	115	79	74	82	52
MEDIA	77	139	142	121	105	72	64
ERRO	2.6	5.5	8.0	9.7	7.8	4.2	2.3

A.1.2. Hipertensos-Glicose

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
P01	95	129	142	144	113	90	76
P06	79	118	170	171	160	108	74
P16	78	171	195	129	151	103	45
P21	69	172	197	110	90	46	57
P24	87	120	168	120	99	62	69
P27	71	137	140	108	98	78	44
P32	67	149	155	134	110	29	62
P35	82	137	178	172	173	106	32
P37	71	150	203	131	97	88	68
P43	71	100	100	84	93	65	64
P45	94	126	183	167	138	71	53
P47	91	150	191	134	91	42	103
P48	74	147	187	151	120	89	69
P49	65	131	134	92	59	56	68
MEDIA	78	138	167	132	114	74	63
ERRO	2.7	5.3	7.9	7.4	8.4	6.7	4.6

A.1.3. Normotensos-Hídrico

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
C06	86	71	64	66	67	72	70
C05	68	81	84	79	77	78	80
C14	87	76	77	70	71	66	70
C19	88	87	90	80	79	82	80
C16	82	96	77	81	74	70	69
C21	69	70	77	72	74	71	72
C17	89	77	78	75	73	77	81
C20	78	79	82	83	82	80	79
C02	78	65	74	74	68	71	72
C22	67	70	64	74	67	63	64
C28	84	78	78	83	75	72	68
C29	66	66	69	69	69	72	70
C31	68	66	70	63	70	67	67
C26	70	62	70	70	72	66	67
MEDIA	77	75	75	74	73	72	72
ERRO	2.4	2.5	2.0	1.7	1.2	1.5	1.5

A.1.4. Hipertensos-Hídrico

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
P06	87	85	84	85	83	80	78
P07	86	83	85	82	80	87	90
P09	70	67	65	60	66	65	66
P43	58	96	84	71	58	49	58
P21	66	61	63	66	61	64	57
P24	75	72	74	68	71	64	67
P32	71	72	78	74	68	60	62
P35	79	76	75	68	72	69	66
P37	79	88	90	82	79	74	72
P39	63	79	75	74	74	74	74
P48	71	72	69	68	61	64	61
P45	79	77	77	75	72	73	69
MEDIA	74	77	77	73	70	69	69
ERRO	2.6	2.8	2.4	2.1	2.3	2.9	2.7

A.2. Insulinemia

A.2.1. Normotensos-Glicose

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
C05	13	50	100	120	100	50	13
C06	12	80	92	151	92	32	17
C14	13	94	112	70	44	25	14
C16	4	80	88	79	69	61	5
C17	16	90	172	160	115	20	15
C19	12	42	164	43	70	59	7
C20	4	40	70	51	20	11	6
C21	4	80	120	110	51	52	9
C22	5	18	38	58	29	23	9
C24	11	138	158	68	30	16	8
C26	12	136	138	68	64	33	12
C28	23	240	172	130	45	15	12
C29	14	76	80	48	56	54	9
C31	9	76	68	38	15	36	16
MEDIA	11	89	112	85	57	35	11
ERRO	1.4	14.7	11.5	11.0	8.1	4.7	1.0

A.2.2. Hipertensos-Glicose

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
P21	14	46	124	78	64	14	13
P35	19	88	112	200	300	300	65
P43	7	50	50	37	36	16	6
P45	8	16	38	40	38	18	15
P47	22	118	204	344	212	24	16
P49	11	60	100	60	28	11	10
P01	15	26	44	72	92	42	25
P06	6	18	47	81	71	81	34
P16	16	104	128	74	166	69	18
P24	13	30	47	59	30	19	13
P27	17	216	256	300	106	64	16
P32	14	148	208	128	276	26	12
P37	8	136	300	126	112	64	15
P48	9	38	84	100	59	22	10
MEDIA	13	78	124	121	114	55	19
ERRO	1.3	15.9	22.9	25.4	24.3	19.9	4.0

A.2.3. Normotensos-Hídrico

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
C02	9	13	12	10	14	10	4
C05	31	10	10	29	23	17	10
C14	15	10	14	11	14	4	10
C16	7	6	12	5	8	7	4
C17	15	14	12	7	12	7	12
C19	11	8	10	8	8	6	9
C20	4	4	7	4	6	4	9
C21	10	14	14	10	14	10	10
C22	9	8	8	8	8	8	7
C24	11	12	15	12	12	12	12
C26	10	8	8	8	8	8	8
C28	15	16	15	13	12	10	10
C29	8	10	18	14	14	8	7
C31	12	11	10	8	5	8	8
MEDIA	12	10	12	11	11	9	9
ERRO	1.7	0.9	0.8	1.6	1.2	0.9	0.7

A.2.4. Hipertensos-Hídrico

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
P07	15	11	15	12	12	11	5
P09	16	14	15	16	15	23	15
P21	13	10	19	14	11	11	13
P35	16	19	20	14	19	18	15
P43	12	28	27	38	28	23	13
P45	11	4	4	8	8	8	8
P06	4	8	4	8	6	10	7
P24	12	11	10	11	9	9	11
P32	12	14	10	9	12	11	15
P37	10	11	12	14	8	8	15
P39	10	12	8	7	8	9	9
P48	10	9	9	9	7	7	7
MEDIA	12	13	13	13	12	12	11
ERRO	0.9	1.8	2.0	2.4	1.8	1.6	1.1

A.3. Áreas sob as curvas insulinêmicas

A.3.1. Normotensos-Glicose

	0-30	30-60	60-90	90-120	120-180	180-240	
C05	945	2250	3300	3300	4500	1890	16185
C06	1380	2580	3645	3645	3720	1470	16440
C14	1605	3090	2730	1710	2070	1170	12375
C16	1260	2520	2505	2220	3900	1980	14385
C17	1590	3930	4980	4125	4050	1050	19725
C19	810	3090	3105	1695	3670	1980	14550
C20	660	1650	1815	1065	930	510	6630
C21	1260	3000	3450	2415	3090	1830	15045
C22	345	840	1440	1305	1560	960	6450
C24	2235	4440	3390	1470	1380	720	13635
C26	2220	4110	3090	1980	2910	1350	15660
C28	3945	6180	4530	2625	1800	810	19890
C29	1350	2340	1920	1560	3300	1890	12360
C31	1275	2160	1590	795	1530	1560	8910
MEDIA	1491	3013	2964	2136	2758	1369	13731
ERRO	235.4	354.7	281.6	264.4	316.0	135.3	1109.8

A.3.2. Hipertensos-Glicose

	0-30	30-60	60-90	90-120	120-180	180-240	
P01	615	1050	1740	2460	4020	2010	11895
P06	360	975	1920	2280	4560	3450	13545
P16	1800	3480	3030	3600	7050	2610	21570
P21	900	2550	3030	2130	2340	810	11760
P24	645	1155	1590	1335	1470	960	7155
P27	3495	7080	8340	6090	5100	2400	32505
P32	2430	5340	5040	6060	9060	1140	29070
P35	1605	3000	4680	7500	18000	10950	45735
P37	2160	6540	6390	3570	5280	2370	26310
P43	855	1500	1305	1095	1560	660	6975
P45	360	810	1170	1170	1680	990	6180
P47	2100	4830	8220	8340	7080	1200	31770
P48	705	1830	2760	2385	2430	960	11070
P49	1065	2400	2400	1320	1170	630	8985
MEDIA	1364	3039	3687	3524	5057	2224	18895
ERRO	248.0	566.9	658.9	659.0	1192.6	710.3	3287.2

A.3.3. Normotensos-Hídrico

	0-30	30-60	60-90	90-120	120-180	180-240	
C05	615	300	585	780	1200	810	4290
C14	375	360	375	375	540	420	2445
C19	285	270	270	240	420	450	1935
C16	195	270	255	195	450	330	1695
C21	360	420	360	360	720	600	2820
C17	435	390	285	285	570	570	2535
C20	120	165	165	150	300	390	1290
C02	330	375	330	360	720	420	2535
C22	255	240	240	240	480	450	1905
C24	345	405	405	360	720	720	2955
C28	465	465	420	375	660	600	2985
C29	270	420	480	420	660	450	2700
C31	345	315	270	195	390	480	1995
C26	270	240	240	240	480	480	1950
MEDIA	333	331	334	327	594	512	2431
ERRO	32.4	23.2	29.9	41.4	58.9	35.5	197.1

A.3.4. Hipertensos-Hídrico

	0-30	30-60	60-90	90-120	120-180	180-240	
P06	180	180	180	210	480	510	1740
P07	390	390	405	360	690	480	2715
P09	450	435	465	465	1140	1140	4095
P43	600	825	975	990	1530	1080	6000
P21	345	435	495	375	660	720	3030
P24	345	315	315	300	540	600	2415
P32	390	360	285	315	690	780	2820
P35	525	585	510	495	1110	990	4215
P37	315	345	390	330	480	690	2550
P39	330	300	225	225	510	540	2130
P46	285	270	270	240	420	420	1905
P45	225	120	180	240	480	480	1725
MEDIA	365	380	391	379	728	703	2945
ERRO	34.2	53.5	62.8	61.4	100.3	71.6	363.8

A.4. Frequência Cardíaca

A.4.1. Normotensos-Glicose

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
C02	68	72	72	72	86	88	80	86	84	76	84	68
C05	72	64	64	68	72	68	72	72	76	68	68	82
C06	76	84	72	72	76	76	84	84	80	74	64	72
C14	68	72	68	60	68	68	68	72	68	64	58	62
C16	72	68	68	72	92	92	90	92	80	84	72	84
C17	84	76	76	76	94	88	92	92	84	84	84	72
C19	76	76	76	76	92	88	88	82	82	74	74	76
C20	68	68	72	64	72	74	72	76	70	68	68	60
C21	80	72	80	76	92	84	90	96	94	90	92	84
C22	80	80	76	76	100	84	82	88	80	84	84	76
C24	60	64	64	60	68	72	72	60	68	72	68	64
C26	60	56	58	52	60	72	66	70	66	62	52	52
C28	64	68	70	64	68	72	72	80	68	74	68	76
C29	64	64	60	64	64	68	70	66	64	70	64	64
C31	64	64	64	68	64	64	68	64	64	64	60	68
MEDIA	70	70	69	68	78	77	78	79	75	74	71	71
ERRO	1.9	1.9	1.7	1.9	3.4	2.4	2.4	2.9	2.3	2.2	2.9	2.4

A.4.2. Hipertensos-Glicose

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
P01	80	76	80	84	88	76	88	80	88	84	84	92
P06	68	68	64	70	80	68	72	70	74	76	72	72
P16	68	68	64	68	68	64	68	64	68	68	68	68
P21	64	68	68	64	58	60	60	64	58	56	52	60
P24	56	60	56	60	60	62	56	60	60	64	60	60
P27	76	72	72	76	76	96	92	92	84	80	88	80
P32	64	68	64	66	68	68	76	76	68	72	68	64
P35	72	72	74	72	84	72	82	80	84	80	78	80
P37	64	64	60	60	56	64	60	60	64	56	56	56
P43	58	58	58	64	62	64	62	60	60	62	64	64
P45	60	64	62	70	66	70	72	66	70	72	62	68
P47	72	72	72	76	78	78	72	72	68	76	68	66
P48	56	58	58	58	56	56	58	56	58	56	56	60
P49	84	66	84	84	90	86	84	84	84	84	84	84
MEDIA	67	68	67	69	71	70	72	70	71	70	69	70
ERRO	2.3	2.0	2.3	2.2	3.2	2.9	3.1	2.9	2.8	2.7	3.0	2.8

A.4.3. Normotensos-Hídrico

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
C06	62	66	77	73	73	64	63	64	60	70	66	66
C05	60	60	64	60	64	68	64	60	60	64	64	62
C14	60	64	60	68	64	64	60	64	64	60	66	64
C19	68	68	72	72	70	74	68	72	68	68	72	70
C16	76	70	72	76	72	76	78	76	76	78	78	74
C21	80	80	80	88	84	80	80	80	82	82	80	88
C17	74	74	76	68	72	72	68	72	72	76	72	80
C20	72	76	72	74	66	64	64	60	60	60	64	60
C02	72	78	68	72	72	72	72	72	68	70	72	76
C22	84	72	68	68	72	76	72	68	68	72	76	76
C24	60	60	68	60	56	60	56	60	60	64	60	56
C28	72	68	68	64	64	64	64	68	64	68	64	68
C29	72	64	72	68	60	64	64	56	60	68	68	64
C31	68	60	68	66	60	64	64	64	60	62	64	64
C26	62	58	60	58	56	56	56	54	56	54	58	52
MEDIA	71	68	70	69	67	68	66	66	65	68	68	68
ERRO	2.0	1.8	1.5	1.9	2.0	1.8	1.8	1.9	1.8	1.9	1.7	2.5

A.4.4. Hipertensos-Hídrico

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
P06	68	64	64	64	62	64	60	64	60	64	60	64
P07	68	68	64	70	68	66	68	66	64	64	66	64
P09	76	80	78	76	76	78	72	72	70	76	72	76
P43	56	56	56	60	54	60	60	52	60	64	68	68
P21	72	72	68	68	64	64	64	60	60	60	64	64
P24	56	56	60	60	60	56	56	52	52	56	52	56
P32	76	68	72	76	68	64	64	60	64	68	64	64
P35	72	76	76	72	72	72	80	72	68	76	68	72
P37	64	56	56	60	56	56	64	60	56	56	56	52
P39	60	60	60	62	56	60	54	56	60	56	56	58
P48	62	64	62	62	60	62	58	60	60	58	56	58
P45	62	68	66	68	72	70	66	68	64	68	64	70
MEDIA	66	66	65	67	64	64	64	62	62	64	62	64
ERRO	2.0	2.3	2.1	1.7	2.1	1.9	2.1	2.0	1.4	2.1	1.8	2.0

A.5. Pressão Sistólica

A.5.1. Normotensos-Glicose

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
C02	100	96	104	100	112	116	112	112	110	104	98	104
C05	118	120	114	120	120	120	110	110	114	110	114	110
C06	118	110	110	118	110	110	116	112	110	106	108	118
C14	120	104	112	108	110	112	120	110	112	110	118	112
C16	88	90	90	92	98	98	94	96	98	96	86	88
C17	134	128	132	118	124	138	128	136	118	114	124	124
C19	114	104	104	100	118	116	112	110	102	98	96	98
C20	114	116	108	110	128	126	120	126	120	112	108	116
C21	112	114	106	108	108	118	108	120	112	114	104	114
C22	94	96	90	90	98	96	96	94	94	94	92	88
C24	118	114	116	110	114	114	112	114	106	106	106	100
C26	112	112	108	108	114	118	116	114	108	116	114	114
C28	124	118	114	110	114	110	110	118	114	110	106	108
C29	94	92	90	94	90	86	90	86	84	80	86	94
C31	124	124	122	134	126	128	124	116	118	116	126	140
MEDIA	112	109	108	108	112	114	111	112	108	106	106	109
ERRO	3.3	3.0	3.0	3.0	2.7	3.4	2.8	3.2	2.6	2.6	3.2	3.6

A.5.2. Hipertensos-Glicose

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
P01	170	180	178	165	172	170	170	170	170	170	168	170
P06	146	146	134	136	138	120	128	122	122	126	124	126
P16	130	124	120	130	130	122	124	128	128	128	126	128
P21	184	176	144	178	164	134	144	132	156	130	136	142
P24	158	168	142	134	134	144	154	124	144	134	120	136
P27	142	144	142	136	132	132	140	126	142	138	120	120
P32	146	124	138	138	134	144	132	138	128	138	138	128
P35	158	158	148	152	152	156	148	152	144	150	144	144
P37	136	138	140	134	144	144	130	126	132	138	126	138
P43	146	144	150	138	142	138	136	132	136	132	142	140
P45	180	178	174	168	170	164	170	160	174	170	174	174
P47	174	156	162	168	150	174	158	146	160	158	164	150
P48	152	148	138	136	140	144	156	156	156	152	154	134
P49	154	138	144	144	140	142	142	138	138	136	138	146
MEDIA	155	152	147	147	146	145	145	139	145	143	141	141
ERRO	4.4	5.0	4.1	4.3	3.7	4.4	4.0	4.0	4.3	3.9	4.8	4.1

A.5.3. Normotensos-Hídrico

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
C06	113	112	116	110	104	105	116	112	116	118	110	111
C05	113	118	110	111	118	118	115	117	115	119	116	122
C14	118	112	110	110	100	110	106	110	110	110	114	108
C19	96	104	106	96	98	102	98	94	106	100	100	102
C16	100	94	96	96	96	94	90	90	88	90	90	88
C21	120	114	108	110	110	114	110	110	110	114	108	120
C17	118	114	126	110	104	110	120	110	120	124	108	110
C20	116	120	120	120	114	120	114	114	118	114	104	122
C02	98	104	96	96	108	104	110	110	110	104	104	108
C22	96	100	100	98	98	98	98	94	96	96	94	100
C24	116	110	116	116	112	110	108	104	114	112	120	104
C28	118	118	114	114	114	110	108	114	110	114	108	110
C29	96	96	96	90	88	92	92	90	98	92	90	98
C31	122	124	114	114	114	112	114	114	124	116	112	112
C26	116	116	112	108	106	118	110	112	112	108	116	114
MEDIA	110	110	109	107	106	108	107	106	110	109	106	109
ERRO	2.6	2.3	2.4	2.3	2.2	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.4	2.4

A.5.4. Hipertensos-Hídrico

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
P06	158	145	144	144	150	150	142	138	140	144	150	132
P07	130	136	132	136	138	130	120	130	130	124	124	130
P09	140	135	140	134	132	138	132	138	134	135	140	130
P43	130	138	126	128	126	118	124	128	128	130	118	120
P21	158	154	146	138	134	128	132	134	124	130	142	136
P24	166	168	162	144	146	136	136	150	142	140	154	154
P32	160	146	128	122	118	140	138	122	132	138	120	132
P35	162	164	160	160	164	162	162	145	160	148	142	144
P37	146	156	152	132	140	144	138	140	128	136	144	144
P39	174	172	166	154	156	146	156	148	144	156	158	148
P48	162	172	158	146	156	160	162	166	158	170	168	164
P45	188	186	186	178	188	174	176	174	186	164	170	174
MEDIA	156	156	150	143	146	144	143	143	142	143	144	142
ERRO	5.0	4.8	5.1	4.4	5.5	4.6	4.9	4.4	5.2	4.1	5.0	4.5

A.6. Pressão Diastólica

A.6.1. Normotensos-Glicose

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
C02	72	72	80	74	74	76	74	76	74	66	66	74
C05	76	80	82	82	88	80	74	78	74	72	76	74
C06	78	78	70	74	66	70	68	68	70	76	70	68
C14	70	72	76	78	78	74	80	80	78	80	88	72
C16	62	58	62	68	60	60	54	56	58	58	60	58
C17	96	98	102	84	82	82	88	88	84	88	84	84
C19	74	70	74	70	80	82	78	74	72	66	68	66
C20	78	82	76	74	84	80	80	80	78	80	78	78
C21	68	68	68	66	58	54	54	56	58	62	58	60
C22	62	64	64	60	58	58	60	60	54	54	58	58
C24	78	80	74	78	76	76	78	76	70	76	62	72
C26	78	82	76	78	66	64	70	66	68	68	72	66
C28	80	78	76	70	78	72	74	78	78	78	74	72
C29	72	74	70	72	68	66	70	60	60	60	68	62
C31	94	94	88	84	80	78	88	78	74	78	78	96
MEDIA	76	77	76	74	73	71	73	72	70	71	71	71
ERRO	2.5	2.7	2.5	1.8	2.5	2.4	2.7	2.6	2.3	2.5	2.4	2.6

A.6.2. Hipertensos-Glicose

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
P01	135	135	135	132	126	128	136	134	132	134	134	130
P06	120	116	110	110	100	94	96	90	92	96	102	106
P16	102	102	96	106	100	94	98	98	98	102	102	102
P21	130	114	102	128	114	92	100	100	114	90	104	100
P24	112	114	100	94	94	96	100	92	106	98	96	96
P27	110	110	104	98	94	88	104	92	106	102	96	98
P32	106	96	98	96	98	94	90	86	94	88	74	84
P35	108	112	112	110	110	108	106	104	108	104	106	108
P37	96	110	104	104	104	94	92	90	96	94	92	94
P43	112	114	110	112	104	108	106	102	102	100	100	108
P45	116	120	122	116	114	112	118	116	118	114	118	122
P47	114	116	118	112	104	108	100	104	112	114	110	104
P48	114	106	104	104	102	108	112	104	108	104	108	100
P49	106	102	98	106	90	90	90	94	86	88	90	94
MEDIA	113	112	108	109	104	101	103	100	105	102	102	103
ERRO	2.8	2.5	2.9	2.9	2.6	3.0	3.3	3.3	3.2	3.3	3.7	3.1

A.6.3. Normotensos-Hídrico

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
C06	80	81	82	82	81	82	80	83	86	81	83	84
C05	77	68	81	71	74	74	75	75	68	76	73	81
C14	70	74	74	80	68	80	76	76	74	76	76	68
C19	66	66	70	66	64	62	60	60	64	60	64	60
C16	58	60	58	60	58	58	58	62	58	60	56	54
C21	68	66	58	68	66	70	74	70	68	68	68	66
C17	76	78	78	86	78	78	84	86	78	80	78	88
C20	82	78	82	88	82	80	76	76	80	74	70	80
C02	84	84	86	80	84	86	86	86	82	82	88	88
C22	64	64	62	64	64	64	62	62	66	64	66	64
C24	90	82	90	88	84	82	84	88	84	84	88	86
C28	80	78	76	80	78	72	78	72	78	74	74	78
C29	74	68	74	68	58	68	68	70	70	56	68	74
C31	80	84	76	78	84	80	78	78	84	76	78	80
C26	78	82	84	78	70	80	80	80	74	74	78	78
MEDIA	75	74	75	76	73	74	75	75	74	72	74	75
ERRO	2.2	2.1	2.5	2.3	2.4	2.2	2.3	2.3	2.2	2.3	2.3	2.7

A.6.4. Hipertensos-Hídrico

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
P06	120	110	108	108	110	108	104	108	110	108	110	104
P07	96	104	94	100	96	90	86	86	88	88	90	102
P09	100	100	100	102	106	100	100	104	108	108	108	96
P43	104	104	102	104	98	90	102	104	100	106	98	94
P21	110	108	108	100	90	94	98	94	100	98	94	100
P24	118	118	108	120	108	104	108	106	108	108	114	120
P32	98	106	94	104	104	104	104	92	98	94	98	94
P35	116	106	108	120	104	116	108	108	110	100	108	110
P37	112	116	110	102	98	108	102	102	94	106	106	108
P39	122	120	118	108	110	106	108	108	108	110	108	114
P48	112	114	114	104	114	116	116	116	110	112	110	114
P45	124	120	126	124	122	122	126	124	112	122	120	122
MEDIA	111	111	108	108	105	105	105	104	104	105	105	107
ERRO	2.8	2.0	2.7	2.4	2.5	2.9	2.8	3.0	2.2	2.6	2.5	2.8

A7. Duplo Produto

A.7.1. Normotensos-Glicose

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
C02	6.8	6.9	7.5	7.2	9.6	10.2	9.0	9.6	9.2	7.9	8.2	7.1
C05	8.5	7.7	7.3	8.2	8.6	8.2	7.9	7.9	8.7	7.5	7.8	9.0
C06	9.0	9.2	7.9	8.5	8.4	8.4	9.7	9.4	8.8	7.8	6.9	8.5
C14	8.2	7.5	7.6	6.5	7.5	7.6	8.2	7.9	7.6	7.0	6.8	6.9
C16	6.3	6.1	6.1	6.6	9.0	9.0	8.5	8.8	7.8	6.1	6.2	7.4
C17	11.3	9.7	10.0	9.0	11.7	12.1	11.8	12.5	9.9	9.6	10.4	8.9
C19	8.7	7.9	7.9	7.6	10.9	10.2	9.9	9.0	8.4	7.3	7.1	7.4
C20	7.8	7.9	7.8	7.0	9.2	9.3	8.6	9.6	8.4	7.6	7.3	7.0
C21	9.0	8.2	8.5	8.2	9.9	9.9	9.7	11.5	10.5	10.3	9.6	9.6
C22	7.5	7.7	6.8	6.8	9.8	8.1	7.9	8.3	7.5	7.9	7.7	6.7
C24	7.1	7.3	7.4	6.6	7.8	8.2	8.1	6.8	7.2	7.6	7.2	6.4
C26	6.7	6.3	6.3	5.6	6.8	8.5	7.7	8.0	7.1	7.2	5.9	5.9
C28	7.9	8.0	8.0	7.0	7.8	7.9	7.9	9.4	7.8	8.1	7.2	8.2
C29	6.0	5.9	5.4	6.0	5.8	5.8	6.3	5.7	5.4	5.6	5.5	6.0
C31	7.9	7.9	7.8	9.1	7.7	8.2	8.4	7.4	7.6	7.4	7.6	9.5
MEDIA	7.9	7.6	7.5	7.3	8.7	8.8	8.6	8.8	8.1	7.8	7.4	7.6
ERRO	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3

A.7.2. Hipertensos-Glicose

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
P01	13.6	13.7	14.2	13.9	15.1	12.9	15.0	13.6	15.0	14.3	14.1	15.6
P06	9.9	9.9	8.6	9.5	11.0	8.2	9.2	8.5	9.0	9.6	8.9	9.1
P16	8.8	8.4	7.7	8.8	8.8	7.8	8.4	8.2	8.7	8.7	8.6	8.7
P21	11.8	12.0	9.8	11.4	9.5	8.0	8.6	8.4	9.0	7.3	7.1	8.5
P24	8.8	10.1	8.0	8.0	8.0	8.9	8.6	7.4	8.6	8.6	7.2	8.2
P27	10.8	10.4	10.2	10.3	10.0	12.7	12.9	11.6	11.9	11.0	10.6	9.6
P32	9.3	8.4	8.8	9.1	9.1	9.8	10.0	10.5	8.7	9.9	9.4	8.2
P35	11.4	11.4	11.0	10.9	12.8	11.2	12.1	12.2	12.1	12.0	11.2	11.5
P37	8.7	8.8	8.4	8.0	8.1	9.2	7.8	7.6	8.4	7.7	7.1	7.7
P43	8.5	8.4	8.7	8.8	8.8	8.8	8.4	7.9	8.2	8.2	9.1	9.0
P45	10.8	11.4	10.8	11.8	11.2	11.5	12.2	10.6	12.2	12.2	10.8	11.8
P47	12.5	11.2	11.7	12.8	11.7	13.6	11.4	10.5	10.9	12.0	11.2	9.9
P48	8.5	8.6	8.0	7.9	7.8	8.1	9.0	8.7	9.0	8.5	8.6	8.0
P49	12.9	11.9	12.1	12.1	12.6	12.2	11.9	11.6	11.6	11.4	11.6	12.3
MEDIA	10.5	10.3	9.9	10.2	10.3	10.2	10.4	9.8	10.2	10.1	9.7	9.9
ERRO	0.5	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6

A.7.3. Normotensos-Hídrico

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
C06	9.3	7.4	8.9	8.0	7.6	6.7	7.3	7.2	7.0	8.3	7.3	7.3
C05	6.8	7.1	7.0	6.7	7.6	8.0	7.4	7.0	6.9	7.6	7.4	7.6
C14	7.1	7.2	6.6	7.5	6.4	7.0	6.4	7.0	7.0	6.6	7.5	6.9
C19	6.5	7.1	7.6	6.9	6.9	7.5	6.7	6.8	7.2	6.8	7.2	7.1
C16	7.6	6.6	6.9	7.3	6.9	7.1	7.0	6.8	6.7	7.0	7.0	6.5
C21	9.6	9.1	8.6	9.7	9.2	9.1	8.8	8.8	9.0	9.3	8.6	10.6
C17	8.7	8.4	9.6	7.5	7.5	7.9	8.2	7.9	8.6	9.4	7.8	8.8
C20	8.4	9.1	8.6	8.9	7.5	7.7	7.3	6.8	7.1	6.8	6.7	7.3
C02	7.1	8.1	6.5	6.9	7.8	7.5	7.9	7.9	7.5	7.3	7.5	8.2
C22	8.1	7.2	6.8	6.7	7.1	7.4	7.1	6.4	6.5	6.9	7.1	7.6
C24	7.0	6.6	7.9	7.0	6.3	6.6	6.0	6.2	6.8	7.2	7.2	5.8
C28	8.5	8.0	7.8	7.3	7.3	7.0	6.9	7.8	7.0	7.8	6.9	7.5
C29	6.9	6.1	6.9	6.1	5.3	5.9	5.9	5.0	5.9	6.3	6.1	6.3
C31	8.3	7.4	7.8	7.5	6.8	7.2	7.3	7.3	7.4	7.2	7.2	7.2
C26	7.2	6.7	6.7	6.3	5.9	6.6	6.2	6.0	6.3	5.8	6.7	5.9
MEDIA	7.8	7.5	7.6	7.3	7.1	7.3	7.1	7.0	7.1	7.4	7.2	7.4
ERRR	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.1	0.3

A.7.4. Hipertensos-Hídrico

	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
P06	10.7	9.3	9.2	9.2	9.3	9.6	8.5	8.8	8.4	9.2	9.0	8.4
P07	8.8	9.2	8.4	9.5	9.4	8.6	8.2	8.6	8.3	7.9	8.2	8.3
P09	10.6	10.8	10.9	10.2	10.0	10.8	9.5	9.9	9.4	10.3	10.1	9.9
P43	7.3	7.7	7.1	7.7	6.8	7.1	7.4	6.7	7.7	8.3	8.0	8.2
P21	11.4	11.1	9.9	9.4	8.6	8.2	8.4	8.0	7.4	7.8	9.1	8.7
P24	9.3	9.4	9.7	8.6	8.8	7.6	7.6	7.8	7.4	7.8	8.0	8.6
P32	12.2	9.9	9.2	9.3	8.0	9.0	8.8	7.3	8.4	9.4	7.7	8.4
P35	11.7	12.5	12.2	11.5	11.8	11.7	13.0	10.4	12.5	11.2	9.7	10.4
P37	9.3	8.7	8.5	7.9	7.8	8.1	8.8	8.4	7.2	7.6	8.1	7.5
P39	10.4	10.3	10.0	9.5	8.7	8.8	8.4	8.3	8.6	8.7	8.8	8.6
P48	10.0	11.0	9.8	9.1	8.8	9.9	9.4	10.0	9.5	9.9	9.4	9.5
P45	11.7	12.6	12.3	12.1	13.5	12.2	11.6	11.8	11.9	11.2	10.9	12.2
MEDIA	10.3	10.2	9.8	9.5	9.3	9.3	9.1	8.8	8.9	9.1	8.9	9.1
ERRR	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.4	0.3	0.4

Bibliografia

- ABBOUD, F.M.- The sympathetic system in hypertension. Hypertension. 4(Suppl. 11): 208-225, 1982.
- AHRENS, R.A.; DEMUTH, P.; LEE, M.K.; MAJKOWSKI, J.W.- Moderate sucrose ingestion and blood pressure in the rat. J. Nutr. 110: 725-731, 1980.
- APPENZELLER, O.; GOSS, J.E.- Glucose and baroreceptor function. Arch. Neurol. 23: 137-146, 1970.
- AVIV, A.; GARDNER, J.- Racial differences in ion regulation and their possible links to hypertension in blacks. Hypertension. 14: 584-589, 1989.
- BAUM, M.- Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. J. Clin. Invest. 79: 1104-1109, 1987.
- BEARD, J.C.; BEST, J.D.; PFEIFER, M.A.; PORTE JR, D.- Corticosteroids alter β -cell sensitivity to hyperglycemia in man. Clin. Res. 30(2): 522A, 1982(A).
- BEARD, J.C.; WEINBERG, C.; PFEIFER, M.A.; BEST, J.D.; HALTER, J.B.; PORTE JR, D.- Interaction of glucose and epinephrine in the regulation of insulin secretion. Diabetes. 31: 802-807, 1982(B).
- BELL, N.H.; GREENE, A.; EPSTEIN, S.; OEXMANN, M.J.; SHAW, S.; SHARY, J.- Evidence for alteration of the vitamin D-Endocrine system in blacks. J. Clin. Invest. 76: 470-473, 1985.
- BELLEVILLE, I.; VAILLANT, G.; FARNIER, M.; BRUN, J.M.- Influence de l'hyperinsulinisme aigu sur la tension artérielle de diabétiques. Arch. Mal. Coeur. 81(Suppl. HTA): 79-82, 1988.
- BERTHOUD, H.-R.; JEANRENAUD, B.- Acute hypersinsulinemia and its reversal by vagotomy after lesions of ventromedial hypothalamus in anesthetized rats. Endocrinology. 105: 146-151, 1979.
- BESARAB, A.; SILVA, P.; LANDSBERG, L.; EPSTEIN, F.H.- Effect of catecholamines on tubular function in the isolated perfused rat kidney. Am. J. Physiol. 233(1): F39-F45, 1977.

- BRISTOW, J.D.; HONOUR, A.J.; PICKERING, G.W.; SLEIGHT, P.; SMYTH, H.S.- Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. Circulation. XXXIX: 48-54, 1969.
- BROD, J.; SIROTA, J.H. - The renal clearance of endogenous creatinine in man. Am. J. Clin. Invest. 27:645, 1948.
- BRODAL, B.P.; JEBENS, E.; OY, V.; IVERSEN, O.-J.- Effect of insulin on (Na^+ , K^+)-activated adenosine triphosphatase activity in rat muscle sarcolemma. Nature. 249: 41-43, 1974.
- BULOW, J.; ASTRUP, A.; CHISTENSEN, N.J.; KASTRUP, J.- Blood flow in skin, subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle in the forearm of normal man during oral glucose load. Acta Physiol. Scand. 130: 657-661, 1987.
- CAMPESE, V.M.- Adrenergic nervous system in hypertension. Contr. Nephrol. 49: 145-155, 1985.
- CANESSA, M.; ADRAGNA, 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: 772-776, 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.
- CHAPLEAU, M.W.; HAJDUCZOK, G.; ABBOD, F.M.- Mechanisms of resetting of arterial baroreceptors: an overview. Am. J. Med. Sci. 295(4): 327-334, 1988.
- CHRISTENSEN, N.J.- Acute effects of insulin on cardiovascular function and noradrenaline uptake and release. Diabetologia. 25: 377-381, 1983.
- CHRISTLIEB, A.R.; KROLEWSKI, A.S.; WARRAN, J.H.; SOLDNER, J.S.- Is insulin the link between hypertension and obesity?. Hypertension. 7(Suppl II): 1154-1157, 1985.
- 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.

- CORUZZI,P.; MUSIARI,L.; BIGGI,A.; RAVANETTI,C.; VALLISA,D.; MONTANARI,A.; NOVARINI,A.- Role of renal hemodynamics in the exaggerated natriuresis of essential hypertension. Kidney Int. 33: 875-880, 1988.
- COWLEY JR,A.W.- Vasopressin and blood pressure regulation. Clin. Physiol. Biochem. 6: 150-162, 1988.
- CREAGER,M.A.; LIANG,C.-S.; COFFMAN,J.D.- Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. J. Pharmac. Exp. Ther. 235(3): 709-714, 1985.
- 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_2^+ -ATPase activity and on enzyme responsiveness in vitro to thyroid hormone and calmodulin. Diabetes. 34: 639-646, 1985.
- DEFRONZO,R.A.- The effect of insulin on renal sodium metabolism. Diabetologia. 21: 165-171, 1981.
- 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.- Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation, and refeeding. J. Clin. Invest. 61: 472-479, 1978.
- DRAZNIN,B.; SUSSMAN,K.E.; ECKEL,R.H.; KAO,M.; YOST,T.; SHERMAN,N.A.- Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. J. Clin. Invest. 82: 1848-1852, 1988.

- 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.
- Declaration of Helsinki- Br. Med. J. 2: 177, 1964.
- EIGLER,N.; SACCA,L.; SCHERWIN,R.S.- Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine, and cortisol in the dog. J. Clin. Invest. 63: 114-123, 1979.
- ERLIJ,D.; GRISTEIN,S.- The number of sodium ion pumping sites in skeletal muscle and its modification by insulin. J. Physiol. (Lond.). 259: 13-31, 1976.
- FALHOLT,K.; CUTFIELD,R.; ALEJANDRO,R.; HEDING,L.; MINTZ,D. - The effects of Hyperinsulinemia on Arterial Wall and Peripheral Muscle Metabolism in Dogs. Metabolism. 34(12): 1146-1149, 1985.
- FALKNER,B.- Is there a black hypertension?. Hypertension. 10(6): 551-554, 1987.
- FEHLMANN,M.; FREYCHET,P.- Insulin and glucagon stimulation of ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$)-ATPase transport activity in isolated rat hepatocytes. J. Biol. Chem. 256(14): 7449-7453, 1981.
- FERRANNINI,E.; BUZZIGOLI,G.; BONADONNA,R.; GIORICO,M.A.; GRAZIADEI,L.; PEDRINELLI,R.; BRANDI,L.; BEVILACQUA,S.- Insulin resistance in hypertension. N. Engl. J. Med. 318(6): 384, 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.
- FLIER,J.S.- Insulin receptors and insulin resistance. Ann. Rev. Med. 34: 145-160, 1983.
- FLORAS,J.S.; HASSAN,M.O.; JONES,J.V.; OSIKOWSKA,B.A.; SEVER,P.S.; SLEIGHT,P.- Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. J. Hypertens. 6: 525-535, 1988.

- FOURNIER,A.M.; GADIA,M.T.; KUBRUSLY,D.B.; SKYLER,J.S.; SOSENKO,J.M.- Blood pressure, insulin, and glycemia in nondiabetic subjects. Am. J. Med. 80: 861-864, 1986.
- FREDRIKSON,M.- Racial differences in cardiovascular reactivity to mental stress in essential hypertension. J. Hypertens. 4: 325-331, 1986.
- FROHLICH,E.D.; GRIM,C.; LABARTHE,D.R.; MAXWELL,M.H.; PERLOFF,D.; WEIDMAN,W.H. - Recomendations for human blood pressure determination by Sphygmomanometers. Hypertension. 11(2): 209A-222A, 1988.
- FUH,M.M-T.; SHIEH,S-M.; WU,D-A.; CHEN,Y-D.I.; REAVEN,G.M.- Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypertension. Arc. Intern. Med. 147: 1035-1038, 1987.
- GARLICK,P.J.; MALTIN,C.A.; BAILLIE,A.G.S.; DELDAY,M.I.; GRUBB,D.A.- Fiber-type composition of nine rat muscles II. Relationship to protein turnover. Am. J. Physiol. 257: E828-E832, 1989.
- GARNETT,E.S.; NAHMIAS,C.- The effect of glucose on the urinary excretion of sodium and hydrogen ion in man. Clin. Sci. 47: 589-598, 1974.
- GOODMAN GILMAN'S- The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan Publishing Co.Inc. N. York. Ed 6^a: , 1980.
- GOURNAY,G.; BENACIN,Y.; GRYMAN,R.; MORGANT,C.; ASSAYAG,P.; VALÈRE,P.E.- L'hypertension artérielle du sujet noir. Ann. Cardiol. Angéiol. 36(1): 31-35, 1987.
- GRADIN,K.; NISSBRAND,H.; EHRENSTOM,F.; HENNING,M.; PERSSON,B.- Adrenergic mechanisms during hypertension induced by sucrose and/or salt in the spontaneous hypertensive rat. Arch. Pharmacol. 337: 47-52, 1988.
- HALKIN,H.; MODAN,M.; SHEFI,M.; ALMOG,S.- Altered erythrocyte and plasma sodium and potassium in hypertension, a facet of hyperinsulinemia. Hypertension. 11: 71-77, 1988.
- 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.

- HOELDTKE,R.D.; O'DORISIO,T.M.; BODEN,G.- Treatment of autonomic neuropathy with a somatostatin analogue SMS-201-995. Lancet. SEPTEMBER: 602-605, 1986.
- HOLSTEIN-RATHLOU,N.H.,SVENDSEN,U.G.; LEYSSAC,P.P.- Effects of acute volume loading on kidney function in patients with essential hypertension, as estimated by lithium clearance method. J. Hypertens. 3: 511-516, 1985.
- HÖRL,W.H.; SCHAEFER,R.M.; HEIDLAND,A.- Abnormalities of carbohydrate metabolism in spontaneously hypertensive rats. Klin. Wochenschr. 66: 924-927, 1988.
- HOUGEN,T.J.; HOPKINS,B.E.; SMITH,T.W.- Insulin effects on monovalent cation transport and Na-K-ATPase activity. Am. J. Physiol. 234(3): C59-C63, 1978.
- HUMPHREYS,M.H.; LIN,S.-Y.- Peptide hormones and the regulation of sodium excretion. Hypertension. 11(5): 397-410, 1988.
- IVES,H.E.- Ion transport defects and hypertension. Hypertension. 14: 590-597, 1989.
- JACOBSEN,F.; CHRISTENSEN,N.J.- Stimulation of heart rate by insulin: uninfluenced by β -adrenergic receptor blockade in rabbits. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 39: 253-256, 1979.
- JANSEN,R.W.M.M.; HOEFNAGELS,W.H.L.- Influence of oral and intravenous glucose loading on blood pressure in normotensive and hypertensive elderly subjects. J. Hypertens. 5(Suppl. 5): S501-S503, 1987.
- JANSEN,R.W.M.M.; PENTERMAN,B.J.M.; VAN LIER,H.J.J.; HOEFNAGELS,W.H.L.- Blood pressure reduction after oral glucose loading and its relation to age, blood pressure and insulin. Am. J. Cardiol. 60: 1087-1091, 1987.
- KAHN,C.R.- Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. Metabolism. 27(12 Suppl.2):1893-1902, 1978.
- KASUGA,M.; KAHN,C.R.; HEDO,J.A.; OBBERGHEN,E.V.; YAMADA,K.M.- Insulin-induced receptor loss in cultured human lymphocytes is due to accelerated receptor degradation. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 78(11): 6917-6921, 1981.

- KASUGA,M.; KARLSSON,F.A.; KAHN,C.R.- Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-Dalton subunit of its own receptor. Science. 215: 185-187, 1982.
- KITAMURA,K.; JORGENSEN,C.R.; GOBEL,F.L.; TAYLOR,H.L.; WANG,Y.- Hemodynamic correlates of myocardial oxygen consumption during upright exercise. J. Appl. Physiol. 32(4): 516-522, 1972.
- KITASATO,H.; SATO,S.; MURAYAMA,K.; NISHIO,K.- The interaction between the effects of insulin and ouabain on the activity of Na transport system in frog skeletal muscle. Jpn. J. Physiol. 30: 115-130, 1980.
- KLEVAY,L.M.- Insulin resistance in hypertension. N. Eng. J. Med. 318(6): 383, 1988.
- KOH,H.; WALI,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.
- KROTKIEWSKY,M.; BJORNTORP,P.; SJOSTROM,L.; SMITH,V. - Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. J. Clin. Invest. 72: 1150-1162, 1983.
- LAMANNA,V.; FERRIER,G.R.- Electrophysiological effects of insulin on normal and depressed cardiac tissues. Am. J. Physiol. 240: H636-H644, 1981.
- LANDSBERG,L.- Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptative thermogenesis. Q. J. Med. 61(236): 1081-1090, 1986.
- LANDSBERG,L.- Insulin and hypertension: lessons from obesity. N. Engl. J. Med. 317(6): 378-379, 1987.
- LANDSBERG,L.; YOUNG,J.B.- Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. Int. J. Obes. 9(Suppl. 2): 63-68, 1985.

- LAURENT,S.; JUILLERAT,L.; LONDON,G.; NUSSBERGER,J.; BRUNNER,H.; SAFAR,M.- Hyperréactivité de l'artère humérale à la noradrénaline chez l'hypertendu essentiel. Arch. Mal. Coeur. 80(6): 826-831, 1987.
- 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.
- LIANG,C.-S; DOHERTY,J.U.; FAILLACE,R.; MAEKAWA,K.; ARNOLD,S.; GAVRAS,H.; HOOD JR.,W.B.- Insulin infusion in conscious dogs. J. Clin. Invest. 69: 1321-1336, 1982.
- LIGHT,K.C.; OBRIST,P.A.; SHERWOOD,A.; JAMES,S.A.; STROGATZ,D.S.- Effects of race and marginally elevated blood pressure on responses 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-JÄRVINEN,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.
- LIPSITZ,L.A.; NYQUIST,R.P.; WEY,J.Y.; ROWE,J.W.- Postprandial reduction in blood pressure in the elderly. N. Engl. J. Med. 309(2): 81-83, 1983.
- LIPSITZ,L.A.; PLUCHINO,F.C.; WEI,J.Y.; MINAKER,K.L.; ROWE,J.W.- Cardiovascular and norepinephrine responses after meal consumption in elderly (older than 75 years) persons with postprandial hypotension and syncope. Am. J. Cardiol. 58: 810-815, 1986.
- LIVNE,A.; VEITCH,R.; GRINSTEIN,S.; BALFE,J.W.; MARQUEZ-JULIO,A.; ROTHSTEIN,A.; - Increased platelet Na^+ - H^+ exchange rates in essential hypertension: application of a novel test. Lancet. 7: 533-536, 1987.
- 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.

- LUFT, F.C.; MILLER, J.Z.; WEINBERGER, M.H.; CHRISTIAN, J.C.; SKRABAL, F.- Genetic influences on the response to dietary salt reduction, acute salt loading, or salt depletion in humans. J. Card. Pharmacol. 12(Suppl. 3): S49-S55, 1988.
- LYTTON, J.- Insulin affects the sodium affinity of the rat adipocyte (Na^+ , K^+)-ATPase. J. Biol. Chem. 260(18): 10075-1008, 1985.
- MALTIN, C.A.; DELDAY, M.I.; BAILLIE, A.G.S.; GRUBB, D.A.; GALLICK, P.J.- Fiber-type composition of nine rat muscles I. changes during the first year of life. Am. J. Physiol. 257: E823-E829, 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.
- MBANYA, J.-C.N.; THOMAS, T.H.; 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.
- MEYER, P.; MARCHE, P.- Cell membrane in hypertension. Am. J. Med. Sci. 295(4): 396-399, 1988.
- MILES, D.W.; HAYTER, C.J.- The effect of intravenous insulin on the circulatory responses to tilting in normal and diabetic subjects with special reference to baroreceptor reflex block and atypical hypoglycaemic reactions. Clin. Sci. 34: 419-430, 1968.
- MILLER, J.H.; BOGDONOFF, M.D.; - Antidiuresis associated with administration of insulin. J. Appl. Physiol. 6: 509-512, 1954.
- 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.
- MONDON, C.E.; REAVEN, G.M.- Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneous hypertension. Metabolism. 37(4): 303-305, 1988.
- MORRISON, D.F.- Multivariate statistical methods. McGraw-Hill. Cap. 5: 2ª Edição, 1976.

- MURPHY,J.K.; ALPERT,B.S.; WALKER,S.S.; WILLEY,E.S.- Race and cardiovascular reactivity. Hypertension. 11: 308-311, 1988.
- MYERS,H.A.; HONIG,C.R.- Influence of initial resistance on magnitude of response to vasomotor stimuli. Am. J. Physiol. 6: 1429-1436, 1969.
- NATIONAL DIABETES DATA GROUP- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 28: 1039, 1979.
- NIJIMA,A.; ROHNER-JEANRENAUD,F.; JEANRENAUD,B.- Role of ventromedial hypothalamus on sympathetic efferents of brown adipose tissue. Am. J. Physiol. 247: R650-R654, 1984.
- NIZET,A.; LEFEBVRE,P.; CRABBÉ,J.- Control by insulin of sodium potassium and water excretion by the isolated dog kidney. Pflugers Arch. 323: 11-20, 1971.
- O'HARE,J.A.- The enigma of insulin resistance and hypertension. Am. J. Med. 84: 505-510, 1988.
- O'HARE,J.A.; MINAKER,K.L.; MENEILLY,G.S.; ROWE,J.W.; PALLOTA,J.A.; YOUNG,J.B.- Effect of insulin on plasma norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in obese men. Metabolism. 38(4): 322-329, 1989.
- PAGE,M.McB.; WATKINS,P.J.- Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. Diabetes. 25(2): 90-95, 1976.
- PEDERSEN,O.L.; CHRISTENSEN,N.J.; KORNERUP,H.J.- Effect of insulin-induced hypoglycemia on adrenergic responsiveness and forearm hemodynamics low- and normal-high-renin hypertension. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 39: 247-252, 1979.
- 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.
- PERKINS,M.N.; ROTHWELL,N.J.; STOCK,M.J.; STONE,T.W.- Activation of brown adipose tissue thermogenesis by the ventromedial hypothalamus. Nature. 289: 401-402, 1981.

- PERSHADISINGH, H.A.; MCDONALD, J.M.- Direct addition of insulin inhibits a high affinity Ca_2^+ -ATPase in isolated adipocyte plasma membranes. Nature. 281(11): 495-497, 1979.
- PERSHADISINGH, H.A.; KURTZ, T.W.- Insulin resistance in hypertension. N. Engl. J. Med. 318(6): 383-384, 1988.
- PICKERING, T.G.- Pathophysiology of systemic hypertension. Am. J. Cardiol. 58: 12D-15D, 1986.
- PORTA, M.; MOLINATTI, G.M.- Insulin resistance in hypertension. N. Engl. J. Med. 318(6): 383, 1988.
- PREMEL-CABIC, A.; SPIESSER, R.; BIGORGNE, J.C.; FRESSINAUD, P.; ALLAIN, P.- Concentration plasmatique de noradrénaline dans l'hypertension artérielle essentielle. Presse Med. 16(17): 811-814, 1987.
- PRENTKI, M.; MATSCHINSKY, F.M.- Ca_2^+ , cAMP, and phospholipid-derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion. Physiol. Rev. 67(4): 1185-1248, 1987.
- REAVEN, G.M.; HOFFMAN, B.B.- A role for insulin in the aetiology and course of hypertension?. Lancet. AUGUST: 435-437, 1987.
- REBELLO, T.; HODGES, R.E.; SMITH, J.L. - Short-term effects of various sugars on antinatriuresis and blood pressure changes in normotensive young men. Am. J. Clin. Nutr. 38: 84-94, 1983.
- REID, J.L.- Vascular reactivity, adrenergic mechanisms, and arteriolar resistance in hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 12(Suppl. 3): S114-S120, 1988.
- REID, J.L.- Adrenoceptors and postreceptor mechanisms in hypertension. Pharmacol. Ther. 63(Suppl. 1): 38-40, 1988.
- RINALDI, G.; BOHR, D.- Plasma membrane and its abnormalities in hypertension. Am. J. Med. Sci. 295(4): 389-395, 1988.
- ROBERTSON, R.P.; HALTER, J.B.; PORTE JR, D.- A role for alpha-adrenergic receptors in abnormal insulin secretion in diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 57: 791-795, 1976.
- 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.

- ROSIC,N.K.; STANDAERT,M.L.; POLLET,J.R.- The mechanism of insulin stimulation of (Na^+ , K^+)-ATPase transport activity in muscle. J. Biol. Chem. 260(10): 6206-6212, 1985.
- 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.
- RUNYAN JR., J.W.- Diabetes, hypertension and other associated diseases. Prim. Care. 15(2): 251-276, 1988.
- SAKAGUCHI,T.; BRAY,G.A.- Sympathetic activity following paraventricular injections of glucose and insulin. Brain. Res. Bull. 21(1): 25-29, 1988.
- SAKAGUCHI,T.; BRAY,G.A.; EDDLESTONE,G.- Sympathetic activity following paraventricular or ventromedial hypothalamic lesions in rats. Brain Res. Bull. 20: 461-465, 1988.
- SHIMADA,K.; KITAZUMI,T.; OGURA,H.; SADAKANE,N.; OZAWA,T.- Differences in age-independent effects of blood pressure on baroreflex sensitivity between normal and hypertensive subjets. Clin. Sci. 70: 489-494, 1986.
- SMITH,J.B.; WADE,M.B.; FINEBERG,N.S.; WEINBERGER,M.H.- Influence of race, sex, and blood pressure on erythrocyte sodium transport in humans. Hypertension. 12: 251-258, 1988.
- SOWERS,J.R.; MOHANTY,P.K.- Autonomic nervous system function. J. Hypertens. 6(Suppl. 1): S49-S54, 1988.
- SOWERS,J.R.; ZEMEL,M.B.; ZEMEL,P.; BECK,F.W.J.; WALSH,M.F.; ZAWADA,E.T.- Salt sensitivity in blacks. Hypertension. 12: 485-490, 1988.
- SRINIVASAN,S.R.; BERENSON,G.S.; RADHAKRISHNAMURTHY,B.; DALFERES JR.,L.R.; UNDERWOOD,D.; FOSTER,M.S.- Effects of dietary sodium and sucrose on the induction of hypertension in spider monkeys. Am. J. Clin. Nutr. 33: 561-569, 1980.
- STAMLER,R.; STAMLER,J.; REIDLINGLER,W.F.; ALGERA,G.; ROBERTS,R.H.- Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million americans. JAMA. 240: 1607-1610, 1978.

- STEFFENS,A.B.; VAN DER GUGTEN,J.; GODEKE,J.; LUITEN,P.G.M.; STRUBBE,J.H.- Meal-induced increases in parasympathetic and sympathetic activity elicit simultaneous rises in plasma insulin and free fatty acids. Physiol. Behav. 37: 119-122, 1986.
- 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. Lab. Invest. 48: 275-284, 1988.
- TUCK,M.L.- The sympathetic nervous system in essential hypertension. Am. Heart J. 112: 877-886, 1986.
- VANHOUTTE,P.M.- Hyperreactivity of the blood vessel wall in hypertension. Butterworths Int. Medical Reviews - Cardiology. 1: 216-228, 1982.
- VAZIRI,N.D.; BYRNE,C.- Effects of glucose feeding on renal electrolyte and H^+ transport. Gen. Pharmacol. 16(4): 395-398, 1985.
- 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. 16: 108-112, 1980.
- VINCENZI,F.F.; MORRIS,C.D.; KINSEL,L.B.; KENNY,M.; MCCARRON,D.A.- Decreased calcium pump adenosine triphosphatase in red blood cells of hypertensive subjects. Hypertension. 8: 1058-1066, 1986.
- WALGREN,M.C.; YOUNG,J.B.; KAUFMAN,L.N.; LANDSBERG,L.- The effects of various carbohydrates on sympathetic activity in heart and interscapular brown adipose tissue of the rat. Metabolism. 36(6): 585-594, 1987.
- WARD,W.K.; BERD,J.C.; HALTER,J.B.; PFEIFER,M.A.; PORTE JR,D.- Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care. 7(5): 491-502, 1984.
- WEDER,A.B.; FITZPATRICK,A.; TORRETI,B.A.; HINDERLITER,A.L.; EGAN,B.M.; JULIUS,S.- Red blood cell Li^+ - Na^+ countertransport, Na^+ - K^+ cotransport, and the hemodynamics of hypertension. Hypertension. 9(5): 459-466, 1987.
- WEDER,A.B.; TORRETI,B.A.; JULIUS,S.- Racial differences in erythrocyte cation transport. Hypertension. 6: 115-123, 1984.

- WILLER,A.; KLAUSER,R.; NIEDERLE,B.; PACINI,G.; PRAGER,R.; ROKA,R.; SCHERNTHANER,G.- Tissue insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. Eur. J. Clin. Invest. 19: A30, 1989.
- WILLIAMS,G.- Hypotensive and sedative effects of insulin in autonomic failure. Br. Med. J. 295: 555, 1987.
- WILLIAMS,R.R.; HUNT,S.C.; HASSTEDT,S.J.; BERRY,T.D.; WU,L.L.; BARLOW,G.K.; STULTS,B.M.; KUIDA,H.- Definition of genetic factors in hypertension: a search for major genes, polygenes, and homogeneous subtypes. J. Card. Pharmacol. 12(Suppl. 3): S7-S20, 1988.
- WINKLEBY,M.A.; RAGLAND,D.R.; SYME,S.L.; FISHER,J.M.- Heightened risk of hypertension among black males: the masking effects of covariables. Am. J. Epidemiol. 128(5): 1075-1083, 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. Jpn. 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.- Impaired suppression of sympathetic activity during fasting in the gold thioglucose-treated mouse. J. Clin. Invest. 65: 1086-1094, 1980.
- YOUNG,J.B.; LANDSBERG,L.- Suppression of sympathetic nervous system during fasting. Science. 196: 1473-1475, 1977(a).
- 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.