

JOÃO BATISTA MICHELOTTO

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE RATOS
SUBMETIDOS A INJEÇÃO AGUDA
INTRACEREBROVENTRICULAR DE INSULINA**

**Campinas
2001**

JOÃO BATISTA MICHELOTTO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE RATOS
SUBMETIDOS A INJEÇÃO AGUDA
INTRACEREBROVENTRICULAR DE INSULINA**

*Tese apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Clínica Médica, área de concentração
Clínica Médica.*

Orientador: Prof. Dr José Antonio Rocha Gontijo

**Campinas
2001**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M582a Michelotto, João Batista
Avaliação da função renal de ratos submetidos a injeção aguda
intracerebroventricular de insulina / João Batista Michelotto.
Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : José Antonio Rocha Gontijo
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Insulina - receptores . 2. Sistema Nervoso Central. 3.
Metabolismo – regulação. I. José Antonio Rocha Gontijo. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Banca Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado

Orientador(a): Prof.Dr. José Antonio Rocha Gontijo

Membros:

1. Professora Doutora Carla Roberta de Oliveira Carvalho

2. Professor Doutor José Antunes Rodrigues

3. Professor Doutor Gilberto D' Assunção Fernandes

4. Professor Doutor Antonio Carlos Boschero

5. Professor Doutor José Antonio Rocha Gontijo

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 19/02/01

Aos meus pais Ricardo e Anna (*in memoriam*).

À Suely e aos meus filhos Bruno e Leticia

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Antonio Rocha Gontijo, meu amigo, meu orientador; sempre em sintonia com o tempo e as coisas humanas; dignidade mesclada com compreensão, firmeza e tolerância: referência ética para toda uma geração.

Ao Prof. Dr. José Francisco Figueiredo, Diretor do NMCE - Unicamp, por ter me aberto as portas da pós-graduação e com o qual tive aprendizado inesquecível.

Ao Prof. Dr. Antonio José Lapa, meu professor da graduação na Escola Paulista de Medicina, do qual guardo as primeiras lembranças de como os cientistas trabalham.

Ao Prof. Dr. Mário José Abdala Saad que colocou seu laboratório a disposição para a realização deste trabalho. Ao pós graduando José Barreto C. Carvalheira pela sua ajuda, críticas e sugestões.

Aos Professores Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho e Paulo César de Oliveira da Universidade Federal de Uberlândia, pela compreensão e ajuda.

Aos Professores Dr. Gilberto de Assunção Fernandes, Dr. Antonio Carlos Boschero, MSc Maria Esméria C. do Amaral, pelas sugestões e dosagens laboratoriais.

Ao Mestrando em Genética da UFU Cristiano de Abreu Amorim Fernandes, pela ajuda e apoio nas várias etapas desse trabalho. Ao Prof. Dr. Antonio Ricardo Michelotto, do Instituto de Ciências Sociais da UFU, pela correção final do vernáculo.

Aos amigos Adilton Gomes Kós, Neide Gaspar, Roberto César Stahl, Fabiana de Paula, Jamilson Conceição Alves, Adriana Rachel de Moraes Crete.

Ao Secretário-Geral do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental, Erasmo Gomes Carrasco pela sua ajuda sincera em várias oportunidades. A Maria Eliene Ferreira Barros, pelo apoio e ajuda nas várias fases desse trabalho.

Ao Departamento de Clínica Médica da UFU e ao PICD-Capes pela valiosa ajuda.

A todos minha gratidão.

	PÁG.
RESUMO	xxv
1. INTRODUÇÃO	29
1.1. Insulina. Caracterização bioquímica.....	33
1.2. Receptores de insulina. Vias de sinalização.....	34
1.3. Insulina e rim.....	36
1.4. Considerações acerca da leptina.....	37
1.5. Insulina e sistema nervoso central.....	38
1.6. O conceito de clearance de lítio.....	39
2. OBJETIVOS	41
2.1. Objetivo geral.....	43
2.2. Objetivos específicos.....	43
3. MATERIAIS E MÉTODOS	45
3.1. Métodos.....	47
3.1.1. Manipulação cirúrgica.....	47
3.1.1.1. Cirurgia para implante da cânula intracerebroventricular...	47
3.1.1.2. Desnervação renal.....	49
3.1.2. Considerações gerais.....	50
3.2. Grupos de experimentos.....	51
3.2.1. Desenho experimental A.....	51

3.2.1.1. Protocolo 1 – Insulina icv em animais NDX.....	51
3.2.1.2. Protocolo 2 – Insulina icv em animais DNX.....	51
3.2.1.3. Protocolo 3 – Insulina sub-cutânea em animais NDX.....	52
3.2.1.4. Protocolo 4 – Leptina icv em animais NDX.....	52
3.2.2. Desenho experimental B.....	52
3.2.2.1. Protocolo 5 – Insulina 30 mU + Leptina 0,3-3 μ g – NDX....	52
3.2.2.2. Protocolo 6 – Insulina 300 mU + Leptina 0,3-3 μ g – NDX.	52
3.2.3. Desenho experimental C.....	53
3.2.3.1. Protocolo 7 – Determinação da insulinemia pós insulina 30 e 300 um icv NDX.....	53
3.2.3.2. Protocolo 8 – Determinação da glicemia pós insulina 30 e 300 mU icv em NDX.....	53
3.3. Parâmetros analisados.....	53
3.3.1. Volume minuto urinário: V'.....	54
3.3.2. Filtração glomerular: FG.....	54
3.3.3. Fração de excreção de sódio: FENa.....	54
3.3.4. Fração de excreção de potássio: FE _k	55
3.3.5. Fração de excreção proximal de sódio: FEP _{Na}	56
3.3.6. Fração de excreção pós proximal de sódio: FEPP _{Na}	56
3.4. Determinação da insulinemia e da glicemia.....	57
3.5. Análise estatística.....	57
4. RESULTADOS.....	59
4.1. Peso dos animais.....	61
4.2. Resultados do desenho experimental A.....	61

4.2.1. Protocolo 1 – Insulina icv em animais NDX.....	61
4.2.1.1. Volume minuto urinário.....	61
4.2.1.2. V' – Área total sob a curva.....	62
4.2.1.3. Filtração glomerular.....	62
4.2.1.4. FG – Área total sob a curva.....	63
4.2.1.5. Fração de excreção de sódio.....	63
4.2.1.6. FE_{Na} – Área total sob a curva.....	64
4.2.1.7. Fração de excreção proximal de sódio.....	64
4.2.1.8. FEP_{Na} – Área total sob a curva.....	64
4.2.1.9. Fração de excreção pós proximal de sódio.....	65
4.2.1.10. $FEPP_{Na}$ – Área total sob a curva.....	65
4.2.1.11. Fração de excreção de potássio.....	65
4.2.1.12. FE_K – Área total sob a curva.....	66
4.2.2. Protocolo 2 Insulina icv em animais DNX.....	66
4.2.2.1. Volume minuto urinário.....	66
4.2.2.2. V' – Área total sob a curva.....	67
4.2.2.3. Filtração glomerular.....	67
4.2.2.4. FG – Área total sob a curva.....	67
4.2.2.5. Fração de excreção de sódio.....	68
4.2.2.6. FE_{Na} – Área total sob a curva.....	68
4.2.2.7. Fração de excreção proximal de sódio.....	69
4.2.2.8. FEP_{Na} – Área total sob a curva.....	69
4.2.2.9. Fração de excreção pós proximal de sódio.....	69
4.2.2.10. $FEPP_{Na}$ – Área total sob a curva.....	70

4.2.2.11. Fração de excreção de potássio.....	70
4.2.2.12. FE_k – Área total sob a curva.....	71
4.2.3. Protocolo 3 – Insulina subcutânea em animais NDX.....	71
4.2.3.1. Volume minuto urinário.....	71
4.2.3.2. V' – Área total sob a curva.....	71
4.2.3.3. Filtração glomerular.....	72
4.2.3.4. FG – Área total sob a curva.....	72
4.2.3.5. Fração de excreção de sódio.....	72
4.2.3.6. FE_{Na} – Área total sob a curva.....	73
4.2.3.7. Fração de excreção proximal de sódio.....	73
4.2.3.8. FEP_{Na} – Área total sob a curva.....	74
4.2.3.9. Fração de excreção pós proximal de sódio.....	74
4.2.3.10. $FEPP_{Na}$ – Área total sob a curva.....	75
4.2.3.11. Fração de excreção de potássio.....	75
4.2.3.12. FE_k – Área total sob a curva.....	75
4.2.4. Protocolo 4 – Leptina icv em animais NDX.....	76
4.2.4.1. Volume minuto urinário.....	76
4.2.4.2. V' – Área total sob a curva.....	76
4.2.4.3. Filtração glomerular.....	76
4.2.4.4. FG – Área total sob a curva.....	77
4.2.4.5. Fração de excreção de sódio.....	77
4.2.4.6. FE_{Na} – Área total sob a curva.....	78
4.2.4.7. Fração de excreção proximal de sódio.....	78
4.2.4.8. FEP_{Na} – Área total sob a curva.....	78

4.2.4.9. Fração de excreção pós proximal de sódio.....	79
4.2.4.10. $FEPP_{Na}$ – Área total sob a curva.....	79
4.2.4.11. Fração de excreção de potássio.....	79
4.2.4.12. FE_k – Área total sob a curva.....	80
4.3. Resultados do desenho experimental B.....	80
4.3.1. Protocolo 5 – Insulina 30 um + Leptina 0,3-3 µg icv.....	81
4.3.1.1. Volume minuto urinário.....	81
4.3.1.2. V' – Área total sob a curva.....	81
4.3.1.3. Filtração glomerular.....	81
4.3.1.4. FG – Área total sob a curva.....	82
4.3.1.5. Fração de excreção de sódio.....	82
4.3.1.6. FE_{Na} – Área total sob a curva.....	83
4.3.1.7. Fração de excreção proximal de sódio.....	83
4.3.1.8. FEP_{Na} – Área total sob a curva.....	84
4.3.1.9. Fração de excreção pós proximal de sódio.....	84
4.3.1.10. $FEPP_{Na}$ – Área total sob a curva.....	84
4.3.1.11. Fração de excreção de potássio.....	85
4.3.1.12. FE_k – Área total sob a curva.....	85
4.3.2. Protocolo 6 – Insulina 300 um + Leptina 0,3-3µg icv.....	85
4.3.2.1. Volume minuto urinário.....	86
4.3.2.2. V' – Área total sob a curva.....	86
4.3.2.3. Filtração glomerular.....	86
4.3.2.4. FG – Área total sob a curva.....	87
4.3.2.5. Fração de excreção de sódio.....	87

4.3.2.6. FE_{Na} – Área total sob a curva.....	87
4.3.2.7. Fração de excreção proximal de sódio.....	87
4.3.2.8. FEP_{Na} – Área total sob a curva.....	88
4.3.2.9. Fração de excreção pós proximal de sódio.....	88
4.3.2.10. $FEPP_{Na}$ – Área total sob a curva.....	89
4.3.2.11. Fração de excreção de potássio.....	89
4.3.2.12. FE_k – Área total sob a curva.....	89
4.4. Resultados do desenho experimental C.....	90
4.4.1. Protocolo 7 – Determinação da insulinemia pós insulina 30 e 300 mU icv.....	90
4.4.2. Protocolo 8 – Determinação da glicemia pós insulina 30 e 300 mU icv.....	90
5. DISCUSSÃO.....	111
5.1. Leptina.....	119
5.2. Perspectivas.....	121
6. CONCLUSÕES.....	123
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127
8. ANEXOS.....	137
9. ABSTRACT.....	191

LISTA DE ABREVIATURAS

Lista 1. Termos representativos dos parâmetros da função renal

V'	= Volume minuto urinário
FG	= Ritmo de Filtração Glomerular
FE_{Na}	= Fração de Excreção de Sódio
FEP_{Na}	= Fração de Excreção Proximal de Sódio
$FEPP_{Na}$	= Fração de Excreção Pós Proximal de Sódio
FE_K	= Fração de Excreção de Potássio

Lista 2. Termos representativos da bioquímica do sangue

P_{Na}	= Concentração Plasmática de Sódio
U_{Na}	= Concentração Urinária de Sódio
P_K	= Concentração Plasmática de Potássio
U_K	= Concentração Urinária de Potássio
P_{Li}	= Concentração Plasmática de Lítio
U_{Li}	= Concentração Urinária de Lítio
P_{Cr}	= Concentração Plasmática de Creatinina
U_{Cr}	= Concentração Urinária de Creatinina
C_{cr}	= Clearance de Creatinina

Lista 3. Termos representativos de hormônios

Ins 3	= Insulina 3 mU
Lep3	= Leptina 3 μ g

Lista 4. Outros termos

DNX	= Animal Desnervado
NDX	= Animal Não Desnervado
icv	= intracerebroventricular
PAM	= Pressão Arterial Média

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1: Δ Volume minuto urinário e Filtração Glomerular.....	92
Tabela 2: Δ Fração de Excreção de Sódio e Potássio.....	93
Tabela 3: Δ Fração de Excreção Proximal e Pós Proximal de Sódio.....	94
Tabela 4: Área total sob a curva (TAUC).....	95
Tabela 5: Insulinemia e Glicemia Pós Insulina icv 30 e 300 mU.....	96

LISTAS DE GRÁFICOS

	PÁG.
Gráficos A: Protocolo 1.....	98
Gráficos A1: Protocolo 1.....	99
Gráficos A: Protocolo 2.....	100
Gráficos A1: Protocolo 2.....	101
Gráficos A: Protocolo 3.....	102
Gráficos A1: Protocolo 3.....	103
Gráficos A: Protocolo 4.....	104
Gráficos A1: Protocolo 4.....	105
Gráficos B: Protocolo 5.....	106
Gráficos B1: Protocolo 5.....	107
Gráficos B: Protocolo 6.....	108
Gráficos B1: Protocolo 6.....	109
Gráficos C: Protocolo 7.....	110
Gráficos C: Protocolo 8.....	110

LISTAS DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Síntese e estoque da insulina nas células B pancreáticas.....	33
Figura 2: Vias de Sinalização do Receptor de Insulina.....	35
Figura 3: Corte frontal do encéfalo de rato de 250G.....	48
Figura 4: Desenhos Experimentais.....	58



RESUMO

O papel do SNC no controle da homeostase hidrosalina tem sido demonstrado por diversos estudos. Recentemente, várias evidências têm sugerido que a insulina pode exercer influência na modulação de várias funções cerebrais, tais como regulação da ingestão de alimentos, das funções reprodutiva e cardiovascular. Entretanto, são escassos os dados disponíveis abordando o efeito da insulina injetada no SNC sobre o manuseio renal de sódio. Assim, nós hipotetizamos que uma possível ação central da insulina pode modular a atividade nervosa renal, levando a mudanças na excreção urinária de sódio. Com a finalidade de testar essa hipótese nós investigamos os efeitos da injeção aguda de insulina no ventrículo cerebral lateral sobre o manuseio tubular de sódio em ratos não anestesiados, não restritos e desnervados e seus controles. Para examinar a influência da desnervação renal durante a injeção aguda de insulina, os animais foram randomicamente separados em 4 grupos: 1. Ratos NDX (solução salina 0,15M NaCl); 2. Ratos NDX (injeção icv de insulina); 3. Ratos DNX (injeção insulina) e 4. Ratos NDX (injeção sc de insulina). Nesses experimentos nós demonstramos que a injeção central de insulina produziu substancial e dose dependente aumento da excreção urinária de sódio ($0,042 \mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$: $1189 \pm 308 \Delta\% \cdot \text{min.}$; $0,42 \mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$: $1461 \pm 594 \Delta\% \cdot \text{min.}$ e $4,2 \mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$: $2055 \pm 411 \Delta\% \cdot \text{min.}$) e potássio ($0,042 \mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$: $649 \pm 100 \Delta\% \cdot \text{min.}$; $0,42 \mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$: $671 \pm 175 \Delta\% \cdot \text{min.}$ e $4,2 \mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$: $669 \pm 70 \Delta\% \cdot \text{min.}$), confirmando a hipótese de que a insulina, centralmente administrada, induz excreção renal de íons, pelo menos em parte relacionada a mudanças na atividade nervosa renal. Em adição, nós mostramos que a natriurese promovida pela insulina ocorreu por aumento da rejeição pós proximal de sódio (FEPP_{Na}), sem alteração da filtração glomerular (C_{Cr}) e proporcional a carga filtrada de sódio. Assim, nós observamos que o aumento da excreção de sódio e potássio deve ser devido a inabilidade dos túbulos renais em manusear eletrólitos, associada a quebra do balanço glomérulo-tubular. A administração de leptina icv não promoveu modificação em qualquer parâmetro funcional avaliado. Entretanto, quando a leptina foi injetada associada à insulina no ventrículo lateral, o efeito na excreção urinária de sódio apresentou aumento ou diminuição nas doses de 0,3 3 μg , respectivamente. Tendo em vista os dados apresentados, pode-se sugerir que um possível erro na sinalização eferente periventricular deve ter contribuído para as disfunções observadas. Novos estudos são necessários para elucidar esse envolvimento neurohormonal na interação insulina-cérebro-rim.



1. INTRODUÇÃO

A manutenção de um meio interno relativamente estável é assegurada por interações bioquímicas, fisiológicas e comportamentais, desenvolvidas ao longo da evolução. Excluindo-se o mecanismo da sede, a homeostasia da água e dos eletrólitos, no homem, é realizada quase exclusivamente por mudanças no volume e na composição da urina.

Em mamíferos, o hipotálamo, localizado ventralmente na região diencefálica, desempenha função homeostática sobre a regulação da temperatura corporal, do sistema cardiovascular, de funções viscerais e comportamentais, tais como da ingestão de água e alimentos, sexual e maternal, assegurando a sobrevivência da espécie (SWANSON & SAWCHENKO, 1983).

Um sistema altamente integrado é o responsável pela manutenção da estabilidade circulatória, sendo composto por mecanismos sensores capazes de detectar mudanças no volume de fluido extravascular, conjugado a um sistema efetor, capaz de modificar a taxa de excreção renal de sódio e água. Desarranjos em um dos seus componentes são vistos como possíveis causas da ruptura da integridade da homeostasia dos fluidos corporais. Dessa forma, o controle homeostático do sódio e da água corporal, assim como da pressão arterial, envolve a interação de mecanismos hormonais e renais, tendo como determinantes os sistemas nervoso central e autônomo, o sistema cardiovascular e a função renal (GAUER & HENRY, 1963; GOLDFARBER, 1994).

Um crescente interesse acerca desses mecanismos, particularmente quanto ao controle hormonal da homeostasia, tem sido direcionado ao estudo do diabetes mellitus tipo 2, não insulino-dependente (NIDDM), doença poligênica com padrões complexos de herança, cuja prevalência, determinada por múltiplos fatores, é estimada em 221 milhões de indivíduos em termos globais nos próximos 10 anos. Sua importância é relevante pois suas principais complicações a colocam como a principal causa de cegueira, insuficiência renal crônica e amputação de membros inferiores, pelo menos em países desenvolvidos (KOPELMAN & HITMAN, 1998).

A prevalência aumentada de obesidade contribui para o desenvolvimento de NIDDM e de hipertensão arterial, cuja consequência é a elevação da prevalência e a progressão da doença renal (HALL, 1994).

Essa associação é corroborada por dados epidemiológicos (LUCAS, ESTIGARRIBIA, DARGA, REAVEN, 1985; MODAN, HALKIN, ALMOG, LUSKY, ESHKOL, SHEFI, SHITRIT, FUCHS, 1985) mostrando que níveis elevados de insulina, bem como resistência ao seu efeito no metabolismo da glicose, tem sido relacionados com hipertensão arterial em modelos humanos e animais. Entretanto, as bases fisiopatológicas da hipertensão induzida pela obesidade permanecem obscuras.

Como nessas condições há redução da excreção urinária de sódio, a ocorrência de hipertensão poderia ser justificada como consequência da antinatriurese persistente (MONDON & REAVEN, 1988; SHEN, SHIEH, FUH, WU, CHEN, REAVEN, 1988; GONTIJO & MUSCELLI, 1996) colocando em evidência uma estreita associação entre função renal e insulina quanto ao controle da pressão arterial e do metabolismo eletrolítico, na estimulação simpática, bem como do metabolismo da glicose como um todo (DEFRONZO, COOKE, ANDRES, FALOONA, DAVIS, 1975; LUCAS et al, 1985; MODAN et al, 1985).

A descoberta de um hormônio secretado por adipócitos, a leptina (ZANGH, PROENÇA, MAFFEI, BARONE, LEOPOLD, FRIEDMAN, 1994), que interage com o SNC para a regulação do balanço energético, reduzindo a ingestão alimentar, o peso e a porcentagem de gordura corporal, enquanto aumenta os níveis de atividade física e a temperatura do organismo, via ativação simpática, tem propiciado novas abordagens quanto ao controle da homeostasia (CAMPFIELD, SMITH, GUISEZ, DEVOS, BURN, 1995; HALAAS, GAJIWALA, MAFFEI, COHEN, CHAIT, RABINOWITZ, LALLONE, BURLEY, FRIEDMAN, 1995; PELLEYMOUNTER, CULLEN, BAKER, HECHT, WINTERS, BOONE, COLLINS, 1995).

Assim, conjectura-se que um sistema fisiológico, altamente complexo e pouco conhecido, esteja implicado na regulação calorimétrica e no balanço energético, com repercussões em todos os aspectos da homeostasia, cujos elementos críticos são hormônios

secretados em proporção à quantidade de tecido adiposo, insulina e leptina, tendo como alvo o hipotálamo (FLIER & MARATOS-FLIER, 1998).

1.1. INSULINA. CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA

A insulina pertence ao grupo das proteínas globulares, tendo forma mais ou menos esférica. Desempenha múltiplas e variadas funções: crescimento celular, sinalização do metabolismo, sendo, em mamíferos, o principal hormônio controlador da glicemia.

Produzida pelas células β das ilhotas pancreáticas tem como precursor a preproinsulina, um peptídeo sinalizador que direciona a cadeia peptídica para dentro do retículo endoplasmático. Neste, a proinsulina é produzida pela clivagem do peptídeo sinalizador e formação de pontes dissulfídicas. O propeptídeo chega ao aparelho de Golgi onde a insulina madura é sintetizada pela clivagem do peptídeo C. É então empacotada nos grânulos β e estocada na forma de hexâmeros contendo zinco (Figura 1).

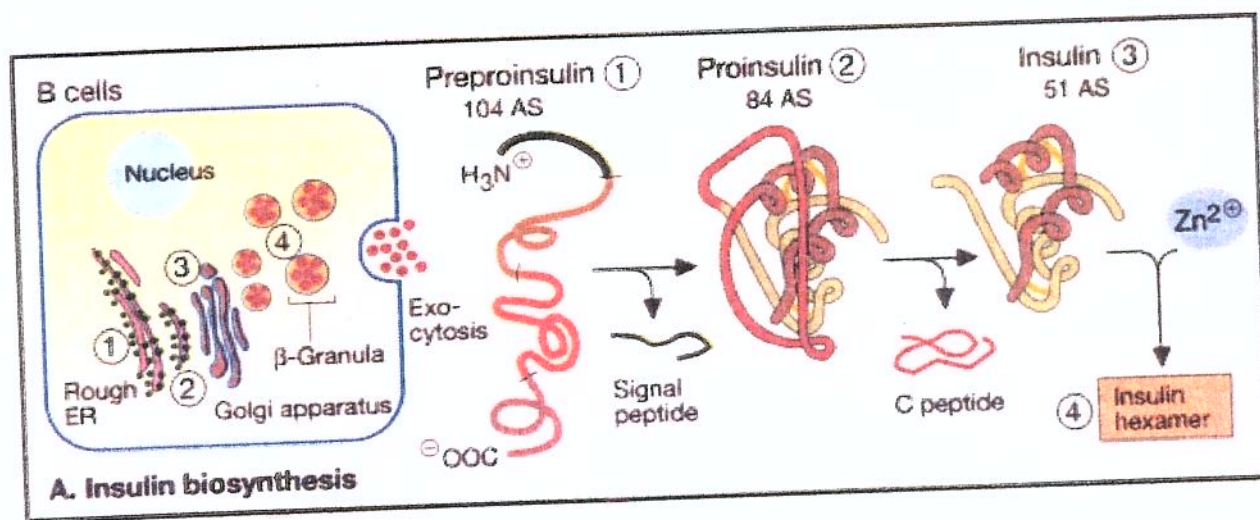


FIGURA 1: Síntese E Estoque Da Insulina Nas Células B Pancreáticas (Color Atlas Of Biochemistry, Koolman & Rohm, Thieme Medical Publishers, NY, 1996)

O monômero da insulina humana é um polipeptídeo consistindo de duas cadeias, α e β , tendo 2 pontes dissulfídicas que se conectam nos pontos A7 a B7 e A20 a B19. Uma terceira ponte conecta os resíduos 6 e 11 da cadeia A.

1.2. RECEPTORES DE INSULINA. VIAS DE SINALIZAÇÃO

A insulina não possui capacidade *per se* de modificar funções celulares, exercendo suas ações celulares mediante ligação a um receptor específico da membrana, constituído por uma glicoproteína (FREYCHET, ROTH, NEVILLE, 1971; CUATRECASAS, 1972; KAHN, 1985).

Os substratos desses receptores (*Insulin Receptor Substrate*) - IRS1 e IRS2 - atuam como ancoradouros celulares na fase inicial da sinalização pós-receptora, capazes de promover uma sequência de modificações conformacionais de estruturas moleculares, desencadeando respostas múltiplas.

O receptor de insulina, enzima da família tirosinaquinase, é constituído de uma estrutura tetramérica composta de 2 unidades α (PM=135 kD; exclusivamente extracelular) e 2 unidades β (PM=95 kD; transmembrana), tendo uma ponte dissulfeto que faz as ligações inter e intra subunidades, resultando a estrutura final β - α - α - β (Figura 2). A subunidade α contém o sítio de ligação da insulina, sendo a subunidade β responsável pela tradução do sinal insulínico (KASUGA, KARLSON & KAHN, 1982).

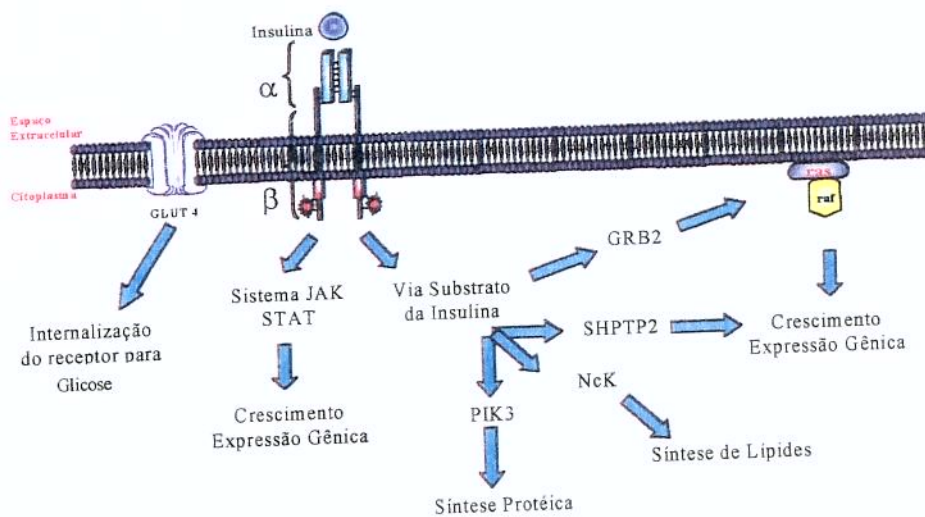


Figura 2: Vias de Sinalização do Receptor de Insulina

Proteínas com atividade tirosinaquinase estão envolvidas na transferência de grupos fosfatos do ATP para grupos específicos de proteínas. Assim, a ligação da molécula de insulina à subunidade α do receptor é capaz de promover uma série de reações intracelulares em cascata, conseqüentes a fosforilação de substratos proteicos.

A subunidade β possui atividade tirosinaquinase intrínseca podendo autofosforilar-se e fosforilar outros substratos em resíduos tirosina, em resposta à ligação da insulina à subunidade α (KASUGA et al., 1982). Assim, a diminuição da atividade tirosinaquinase do receptor é seguida pela perda da capacidade de sinalizar seus efeitos.

O substrato do receptor de insulina IRS1 é uma proteína de localização citoplasmática e possui múltiplos sítios de fosforilação, multiplicando efeitos, cuja ativação resulta em efeitos biológicos de internalização do receptor para glicose (GLUT4), vias de crescimento e expressão gênica, síntese de lipídeos.

1.3. INSULINA E RIM

O papel fisiológico da insulina na homeostase do sódio é pouco conhecido, tendo a literatura mostrado controvérsias consequentes à multiplicidade de protocolos, tipos e pureza do hormônio, vias de injeção, bem como a utilização de variadas metodologias em humanos e animais.

O efeito da insulina na excreção renal de sódio, em indivíduos normais, foi abordado em vários trabalhos, mostrando antinatriurese (DEFRONZO et al., 1975), assim como sua ausência (O'HARE & CORRALL, 1988). Seu sítio de ação ao longo do néfron também apresenta controvérsias. Estudos de micropuntura mostram um efeito tubular distal (DEFRONZO, GOLDBERG & AGUS, 1976), enquanto em outros a presença de insulina luminal estimulou o transporte de sódio pelo túbulo proximal isolado de coelho (BAUM, 1987) ou aumentou a reabsorção de cloreto via alça de Henle no rato (KIRCHNER, 1988).

Durante clamp euglicêmico em indivíduos normais, utilizando-se concentrações fisiológicas de insulina, observou-se declínio dose-dependente do clearance de sódio durante incrementos na concentração de insulina, sem alterar a filtração glomerular e o clearance de lítio, indicando redução da excreção de sódio por um efeito renal distal. (SKOTT, VAAG, BRUUN, HOTHER-NIELSEN, GALL, BECK-NIELSEN, PARVING, 1991). O efeito antinatriurético de níveis insulinêmicos normais foi confirmado por outros autores (ROCCHINI, KATCH, KVESELIS, MOOREHEAD, MARTIN, LAMPMAN, GREGORY, 1989; GANS, TOORN, BILO, NAUTA, HEINE, DONKER, 1991).

Observações mais recentes mostram que, quando administrada por via periférica, a insulina tem efeito antinatriurético e antidiurético em pessoas normais (mantendo-se os níveis normais plasmáticos de insulina), assim como em portadores de DMNID (QUINÕES-GALVAN & FERRANNINI, 1997).

Como a insulina tem um efeito direto no transporte celular iônico (MOORE, 1983), especula-se que o efeito da insulina sobre a excreção renal de sódio seja provavelmente por ação tubular direta (SKOTT, HOTHER-NIELSEN, BRUUN, GIESE, NIELSEN, BECK-NIELSEN, PARVING, 1989). O consenso atual é de que prevaleça sua ação antinatriurética, por ativação do cotransporte sódio-glicose ao nível do túbulo proximal e da Na/K ATPase em todo néfron.

1.4. CONSIDERAÇÕES ACERCA DA LEPTINA

A leptina, uma proteína, produto do gen *ob*, expressa-se predominantemente na gordura branca dos adipócitos (WAT, *white adipose tissue*), é um hormônio polipeptídico de 166 ou 167 aminoácidos (variantes de *splices*), peso molecular 16 kDa (ZANGH, et al. 1994).

O aumento da ingestão calórica concomitantemente à diminuição do gasto energético leva a expansão do tamanho do adipócito que, por via não conhecida, eleva a síntese e a liberação da leptina. Na circulação liga-se a proteínas e, ultimamente transportada ao fluido cerebrospinal, atinge áreas hipotalâmicas. Sua maior ação é a redução da produção de neuropeptídeo Y. A redução do NPY leva à diminuição do apetite e aumento do gasto energético, resultando em perda de peso (STEPHENS, BASINSKI, BRISTOW, BUE-VALLESKEY, BURGETT, CRAFT, HALE, HOFMANN, HSIUNG, KRIAUCIUNAS et al, 1995).

Os receptores de insulina e leptina no SNC localizam-se nas mesmas áreas hipotalâmicas: núcleos paraventricular, arqueado, ventromedial e dorsomedial (BASKIN, WILCOX, FIGLEWICZ, DORSA, 1998), sendo a insulina também capaz de reduzir a ingestão alimentar e o peso corporal quando administrada crônica e diretamente no SNC. (WOODS, LOTTER, McKAY, PORTE Jr, 1979).

Considerando-se que essas interações são mediadas pelo SNC e que a insulina desempenha importantes ações no rim, pode-se conceber que desajustes no manuseio renal de sódio possam ser resultantes de ações concomitantes ou isoladas dos hormônios em questão.

1.5. INSULINA E SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As várias evidências explicitadas indicam efetiva participação do SNC em aspectos do metabolismo corporal. Até recentemente, o SNC não era considerado como um tecido insulina dependente. Observações de que a insulina poderia atravessar a barreira hematoencefálica foram descritas na década de 60 e 70 (MARGOLIS & ALTSZULER, 1967), sendo seus receptores identificados, bem como sua extensa distribuição ao nível deste tecido (HAVRANKOVA, SCHMECHEL, ROTH & BROWNSTEIN, 1978).

HAVRANKOVA et al (1978), utilizando encéfalos de ratos Sprague-Dawley machos, demonstra através de técnicas de radioimunoensaio com anticorpo de cabaia anti insulina de porco, a presença de insulina verdadeira ou, segundo sua descrição, de um “peptídio extremamente similar à insulina” em concentrações entre 10 e 100 vezes aos níveis plasmáticos. Colocou em evidência a questão de qual seria o papel desempenhado pela insulina, especulando sobre possíveis ações como substância mitogênica e promotora do crescimento fetal e relacionada ao crescimento, maturação e mielinização do SNC. Especulou ainda, além de um papel na neurotransmissão nos sinaptosomos, a possibilidade da insulina desempenhar um papel como neuromoduladora.

Assim, a administração exógena de insulina (através da artéria carótida, fluido cerebroespinal ou parênquima cerebral) promove efeitos no SNC que desencadeiam hipoglicemia periférica neuralmente mediada (CHOWERS, LAVY & HALPERN, 1966; SZABO & SZABO, 1972; SZABO & SZABO, 1975;) bem como alterações na hemodinâmica renal e no balanço hidroeletrolítico (AGARWALA & BAPAT, 1977).

Embora a evidência inicial de participação neural na função renal seja conhecida há mais de um século, pouco foi compreendido e elucidado acerca dessas influências não só no metabolismo como um todo, bem como no funcionamento das trocas iônicas e do controle renal em situações de normalidade ou em distúrbios onde componentes endócrinos estejam presentes, particularmente a insulina. Considerando-se que receptores de insulina e leptina são encontrados em regiões hipotalâmicas e, periféricamente, também no rim, esse trabalho é destinado ao estudo das ações desses hormônios, quando microinjetados no SNC, na fisiologia renal.

1.6. O CONCEITO DE CLEARANCE DE LÍTIO

O interesse acerca da farmacologia do lítio desenvolveu-se a partir de seu uso em psiquiatria, tendo seu baixo índice terapêutico promovido estudos farmacocinéticos detalhados. Sua maior via de eliminação faz-se pelo rim, sendo o clearance de lítio cerca de 20-40% da FG.

Como o lítio é provavelmente livremente filtrado pela barreira glomerular, infere-se reabsorção tubular. Em 1968, Thomsen & Schou publicam trabalho pioneiro sugerindo que o lítio é somente reabsorvido no túbulo proximal em paralelo com sódio e água, propondo em trabalho posterior que o C_{Li} pudesse ser um marcador válido da taxa de fluxo de líquido oriunda do túbulo proximal. No presente, considera-se que o C_{Li} é o melhor marcador do aporte de volume proximal – V_{prox} – disponível (V_{prox} = taxa do volume proximal de líquido).

Ao considerar o C_{Li} como marcador do volume proximal de líquido assume-se que,

1. A concentração de lítio no final do túbulo é igual a concentração de lítio no plasma [$TF_{Li}/P_{Li}=1$].
2. Nenhuma reabsorção ou secreção, relevantes, de lítio ocorrem além do TP.
3. O lítio não altera a função renal.

Nessas condições considera-se que, 1. O túbulo proximal reabsorve fluido que é isosmótico em relação ao plasma [$TF_{Na}=P_{Na}$], sendo o aporte distal de sódio (AD_{Na}) = $V_{prox} * P_{Na} = C_{Li} * P_{Na}$. O AD_{Na} quantifica o montante de Na filtrado que não foi reabsorvido pelo TP. A presença de substâncias não ou parcialmente reabsorvíveis no túbulo proximal (uréia, manitol, glicose) podem induzir diurese osmótica e a TF_{Na} é menor que P_{Na} . Logo, o C_{Li} não é válido para estimar o V_{prox} nessas condições. Assim, “no TP o lítio comporta-se como “marcador” de água”; 2. Nenhuma reabsorção ou secreção, relevantes, de lítio ocorrem além do TP. Considera-se que a *pars recta* do TP não é acessível, mas 30% da reabsorção proximal aí ocorre. Alguns consideram que 5% é reabsorvido distalmente; sendo a alça de Henle capaz de reabsorver 0 a 20%, sendo a secreção improvável.

As seguintes variáveis derivadas podem ser medidas: Fração de Excreção de Sódio: $FE_{Na} = CE_{Na} / CF_{Na}$. (o quanto do Na filtrado foi excretado em %); Clearance de Lítio: $CLi = U_{Li} * V' / P_{Li}$ ml/min; (o quanto de plasma é depurado, clareado, de todo lítio por minuto); Fração de Reabsorção Proximal de Sódio: $FRP_{Na} = [(CF_{Na} - AD_{Na}) / CF_{Na}] * 100$ (o quanto do Na filtrado foi reabsorvido no segmento proximal); Fração de Reabsorção Pós Proximal de Sódio: $FRPP_{Na} = [(AD_{Na} - U_{Na} * V') / CF_{Na}] * 100$ (o quanto do sódio filtrado foi reabsorvido no segmento pós proximal). Fração de Excreção Prox de Sódio: $FEP_{Na} = (C_{Li} / C_{Cr}) * 100$ (o quanto do sódio excretado foi excretado pelo segmento pós proximal); Fração de Excreção Pós Proximal de Sódio: $FEPP_{Na} = (C_{Na} / C_{Li}) * 100$ (o quanto do sódio excretado foi excretado pelo segmento pós proximal). De importância são as definições de: 1. Taxa de reabsorção proximal absoluta de fluido = $GFR - C_{Li}$ (reabsorção calculada); 2. Fração de reabsorção proximal = $(1 - C_{Li}) / GFR$; 3. Taxa de reabsorção distal absoluta de sódio = $(C_{Li} - C_{Na}) * P_{Na}$; 4. Fração de reabsorção distal de sódio = $1 - C_{Na} / C_{Li}$ (SKOTT, 1994).



2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo do trabalho será estudar o efeito da insulina e da leptina micro injetadas no ventrículo cerebral lateral sobre alguns parâmetros funcionais glomérulo-tubulares, em ratos acordados e não-restritos, utilizando-se gaiolas metabólicas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Avaliar os efeitos da insulina em diferentes doses, mediante injeção intracerebroventricular e subcutânea, sobre o volume minuto urinário, ritmo de filtração glomerular e manipulação tubular de sódio e potássio.
- b. Avaliar os efeitos da leptina, em diferentes doses, mediante injeção icv, sobre o volume minuto urinário, ritmo de filtração glomerular e manipulação tubular de sódio e potássio.
- c. Avaliar os efeitos da associação de leptina e insulina em diferentes doses, mediante injeção icv, sobre o volume minuto urinário, ritmo de filtração glomerular e manipulação tubular de sódio e potássio.
- d. Avaliar os efeitos da insulina em diferentes doses, mediante injeção icv, sobre a insulinemia e a glicemia.



3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados nos experimentos ratos machos Wistar-Hannover procedentes do Centro de Bioterismo da Universidade Estadual de Campinas-SP, com peso variando entre 250 e 320 gramas e idade entre 10 e 12 semanas. Os animais permaneceram no laboratório até a implantação das cânulas, em gaiolas coletivas com até 5 animais, com livre acesso à ingestão sólida de ração para ratos LABINA (Purina) e água; em sala com temperatura controlada.

3.1. MÉTODOS

3.1.1. Manipulação cirúrgica

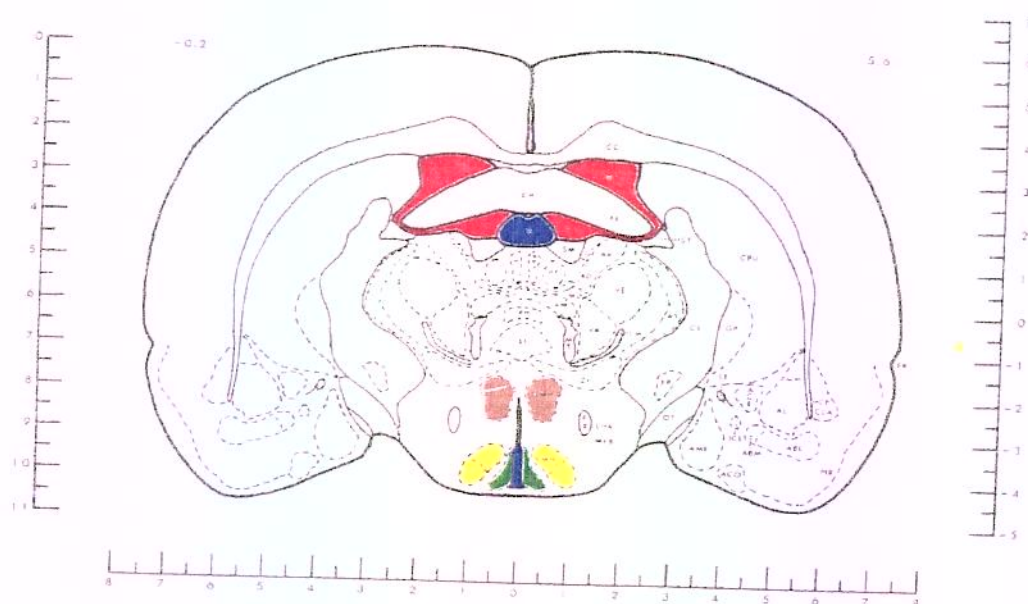
3.1.1.1. Cirurgia para implante da cânula intracerebroventricular

Para a confecção das cânulas externas foram utilizadas cânulas metálicas (Ibrás S.A, Campinas – SP) com diâmetro externo de 0,9 mm e diâmetro interno de 0,6 mm, com 15 mm no seu comprimento total. Uma agulha de Mizzy - cânula de infusão – e um obturador, com comprimento de 16 mm foram também utilizados.

Após uma noite em jejum, os animais submetidos ao implante de cânula intracerebroventricular foram anestesiados com pentobarbital sódico na dose de 10 mg/100g de peso (Cristália Lab., S.P., Brasil) via intraperitonal e colocados em aparelho estereotático (Stoelting Co, Modelo 234, USA).

A coordenada vertical foi posicionada a 90° do plano horizontal. Os animais foram posicionados apropriadamente no aparelho mediante prendedores acoplados à cabeça e ao focinho. Após antissepsia, uma incisão na linha média do escalpo foi realizada de maneira a obter exposição da sutura sagital. O periósteo foi aberto e refletido do campo cirúrgico. As coordenadas anteroposterior, lateral e dorsoventral para acesso ao ventrículo cerebral lateral direito foram determinadas pelo Atlas de Pellegrino e seus valores foram: - 0,2 mm; 1,5 mm e 2,8 mm, respectivamente. O bregma foi usado como ponto de referência, procedendo-se a trepanação do crânio junto ao osso frontal, na junção das coordenadas lateral e anteroposterior (Figura 3).

Cuidados especiais foram tomados de maneira a se evitar lesões de estruturas vasculares e de parênquima cerebral. Três outros orifícios foram posteriormente abertos ao redor do orifício central, sendo neles colocados parafusos de aço inoxidável. A cânula externa foi posicionada no orifício central e abaixada cuidadosamente até o ponto exato da coordenada dorsoventral.



Ventrículo Lateral
 III Ventrículo
 N. Dorsomedial H.
 N. Ventromedial H.
 N. Arqueado H.

Figura 3: Corte frontal do encéfalo de rato de 250g (10 a 12 semanas)
(A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain, Louis Pellegrino, Plenum Press 1979, USA)

A cânula foi fixada ao crânio utilizando-se cimento acrílico (Acrílico polimerizável. Jet, Brasil), após a obtenção de conveniente e desejável hemostasia (SHANKAR, ZHU, LADD, HENRY, SHEN, BARON, 1998). Após a polimerização do cimento, com consequente fixação segura da cânula, a cânula foi liberada do braço do aparelho estereotáxico e uma guia foi inserida dentro da cânula externa.

Os animais foram retirados e colocados em caixas aquecidas, para se evitar hipotermia, até a completa recuperação. Posteriormente foram alojados, nas mesmas condições iniciais, por 6 dias. Os cuidados diários foram rigorosamente seguidos, de maneira que fossem evitados acidentes como mau posicionamento ou obstrução da cânula, avulsão do cimento acrílico e infecções.

3.1.1.2. Desnervação renal

O procedimento foi realizado 1 dia após o implante da cânula icv. Os animais foram novamente anestesiados, nas mesmas condições previamente definidas. Após tricotomia da região dorsal e assepsia com álcool iodado a 2% foi realizada incisão cirúrgica de aproximadamente 5 cm ao longo dos processos espinhosos da coluna lombar. Após a exposição da musculatura paravertebral a pele foi rebatida e fixada, por meio de fios de algodão 000, a um aro metálico colocado sobre a região. Dessa maneira obtinha-se ampla exposição do campo cirúrgico retroperitoneal. Uma incisão paravertebral ao longo da linha aponevrótica foi realizada expondo-se o retroperitônio. O pedículo renal foi dissecado cuidadosamente, evitando-se manipulações desnecessárias, de modo a livrá-lo da gordura e do tecido conjuntivo envolvente, com o auxílio de um estereomicroscópio (Wild 560, Germany). A seguir, a artéria renal foi separada do feixe vaso nervoso em uma extensão de 5 mm, aproximadamente, e delicadamente despojada de sua adventícia. Imediatamente após, foi aplicada em torno de toda circunferência arterial uma solução de fenol a 10%, diluído em etanol a 95%. A síntese cirúrgica foi realizada por planos, incluindo a musculatura, o tecido celular subcutâneo e a pele (BELLO-REUSS, COLINDRES, PASTORIZA-MUÑOS, MUELLER, GOTTSCHALK, 1975). Os animais foram em seguida alojados nas mesmas condições dos submetidos ao implante de cânula icv e utilizados após 6 dias.

3.1.2. Considerações gerais

Foram considerados animais submetidos à desnervação renal e animais não submetidos à desnervação renal. Para cada protocolo experimental 2 grupos de ratos foram estudados.

Em todos os animais procedeu-se à administração por gavagem de $60\mu\text{mol}$ de $\text{LiCl}/100\text{g}$ peso, cerca de 14 horas antes dos testes renais. Após 1 noite de jejum, cada animal recebeu uma sobrecarga hídrica de água potável em volume correspondente a 5% de seu peso corporal, não se excedendo, entretanto, volume superior a 15 ml. Uma segunda sobrecarga, após cuidadoso esvaziamento vesical, com o mesmo volume, foi administrada uma hora após. Os animais foram subsequentemente mantidos em gaiolas metabólicas individuais. Em todos os experimentos, um período de 30 minutos após a segunda gavagem foi considerado.

Após esses procedimentos, a urina eliminada espontaneamente passava por um funil localizado na parte inferior da gaiola e era coletada em tubos graduados por períodos de tempo previamente estabelecidos. A seguir, após mensuração do volume obtido, a urina era acondicionada em tubos de vidro, que eram sistematicamente colocados em recipiente com gelo moído.

As injeções intracerebroventricular e sub-cutânea tinham volume de 3 μl . Todas as diluições foram realizadas com solução salina 0,15M. Utilizou-se insulina cristalina (100 U/ml, Biobrás, Brasil) e leptina camundongo (1 mg/ml, Calbiochem, USA).

Ao final dos experimentos, os animais eram anestesiados mediante inalação de vapor de éter etílico e as amostras de sangue foram obtidas por punção cardíaca direta, após ampla e rápida abertura da cavidade torácica mediante dissecação romba. Imediatamente procedia-se à centrifugação do sangue colhido. As várias amostras de plasma e urina foram mantidas hermeticamente fechadas em refrigerador com temperatura mínima de -50°C .

O rim esquerdo era então excisado para posterior avaliação ponderal, bem como para observação direta de alterações patológicas macroscópicas.

Os desenhos experimentais encontram-se delineados na Figura 4.

3.2. GRUPOS DE EXPERIMENTOS

Os diversos protocolos realizados foram separados segundo grupos denominados A, B e C. Em todos os experimentos foram sempre considerados 2 grupos de animais: grupo controle e grupo experimental. O período de 30 minutos após a segunda sobrecarga hídrica, denominado período controle, antecedeu qualquer procedimento. Em todos os protocolos de 1 a 6 foram considerados 4 períodos experimentais, de 30 minutos cada, com coletas de urina aos 30, 60, 90 e 120 minutos; nos protocolos 7 e 8, uma coleta de sangue precedeu a injeção icv de insulina – período controle - sendo as 4 alíquotas seguintes coletadas aos 15, 30, 90 e 120 minutos, correspondentes ao grupo experimental.

3.2.1. Desenho Experimental A

Os desenho experimental A foi realizado com a finalidade de se estudar o comportamento da curva dose-resposta de insulina icv em ratos NDX; insulina icv em ratos DNX; insulina subcutânea em ratos NDX e leptina icv em ratos NDX.

3.2.1.1. Protocolo 1 – Insulina icv em animais NDX

Foram utilizadas dose baixa (3 mU icv), dose média (30 mU icv) e dose alta (300 mU icv), respectivamente.

3.2.1.2. Protocolo 2 – Insulina icv em animais DNX

Foram utilizadas dose média (30 mU icv) e dose alta (300 mU icv), respectivamente.

3.2.1.3. Protocolo 3 – Insulina sub-cutânea em animais NDX

Foram utilizadas dose média (30 mU icv) e dose alta (300 mU icv), respectivamente. A injeção SC foi realizada em região caudal.

3.2.1.4. Protocolo 4 – Leptina icv em animais NDX

Foram utilizadas doses de 0,3 e 3 µg de leptina (CASTO, VANNESS & OVERTON, 1998).

3.2.2. Desenho Experimental B

O desenho experimental B foi realizado com a finalidade de se estudar o comportamento da curva dose-resposta de insulina concomitante à administração de leptina icv em ratos não desnervados. Os protocolos de 5 e 6 correspondem a esse desenho experimental. Nos 2 protocolos estudados considerou-se, com finalidade operacional, um período de 10 minutos entre o final do período controle e o início dos períodos experimentais, de maneira que todos os animais recebessem um volume total de injeção de 6 µl. Ao final do período controle (tempo zero) os animais do grupo controle receberam solução salina, enquanto os do grupo experimental receberam insulina. Ao final de 10 minutos iniciava-se a injeção de insulina no grupo controle e de leptina no grupo experimental.

3.2.2.1. Protocolo 5 – Insulina 30 mU + Leptina 0,3-3µg - NDX

3.2.2.2. Protocolo 6 - Insulina 300 mU + Leptina 0,3-3µg - NDX

3.2.3. Desenho Experimental C

O desenho experimental C foi destinado a avaliar a glicemia e a insulinemia pós injeção icv de insulina. Os animais foram submetidos ao protocolo geral, com exceção da administração de cloreto de lítio. Em todos os animais iniciou-se a coleta de sangue, via caudal, 10 minutos antes do tempo 0. Com essas coletas foram definidos os valores glicêmicos e insulinêmicos basais. À seguir, procedeu-se à injeção de insulina - tempo 0 - icv nas doses de 30 ou 300 mU, nos grupos experimentais, e salina, no grupo controle, sendo coletadas amostras de sangue nos tempos previamente determinados.

3.2.3.1. Protocolo 7 – Determinação da insulinemia pós insulina 30 e 300 mU icv NDX

3.2.3.2. Protocolo 8 - Determinação da glicemia pós insulina 30 e 300 mU icv em NDX

Nos protocolos 7 e 8, as coletas de sangue, via caudal, para determinação da insulinemia e glicemia foram simultâneas e colhidas nos tempos 15, 30 , 60 e 120 minutos, pós injeção icv.

3.3. PARÂMETROS ANALISADOS

Para análise dos dados, foi calculada a média aritmética dos valores obtidos em cada um dos intervalos dos respectivos períodos. Esta média foi então comparada aos valores correspondentes no mesmo período entre todos os outros grupos. Todos os parâmetros da função renal foram calculados em relação a 100g do peso corporal do animal.

3.3.1. Volume minuto urinário: V'

O V' coletado no período foi dividido por 30. Os resultados obtidos em $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ são expressos como Δ de V'.

3.3.2. Filtração Glomerular: FG

A medição foi realizada pelo clearance de creatinina pelo método do picrato alcalino, segundo a técnica de Jaffé, com leitura final em espectrofotômetro (Micronal, NV 260. Brasil). O clearance de creatinina foi calculado segundo a fórmula :

$$RFG = \frac{U_{Cr} \times V'}{P_{Cr}}$$

Onde,

U_{Cr} = concentração de creatinina na urina em mg/dl

P_{Cr} = concentração de creatinina no plasma em mg/dl

V' = volume urinário em $\mu\text{l}/\text{min}$.

Os resultados obtidos em $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ são expressos como Δ da FG.

3.3.3. Fração de excreção de sódio : FENa

A fração de excreção de sódio foi calculada segundo a fórmula :

$$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times V'}{P_{Na} \times CCr} \times 100$$

Onde,

U_{Na} = concentração de sódio na urina em mEq/l

V' = volume urinário em $\mu\text{l}/\text{min}$.

P_{Na} = concentração de sódio no plasma em mEq/l

C_{Cr} = clearance de creatinina 100=conversão a porcentagem

Os resultados obtidos em porcentagem são expressos como Δ da FE_{Na} .

3.3.4. Fração de excreção de potássio: FE_K .

A fração de excreção de potássio foi calculada segundo a fórmula:

$$FE_K = \frac{U_K \times V'}{P_K \times C_{Cr}} \times 100$$

Onde,

U_K = concentração de potássio no filtrado glomerular em mEq/l

V' = volume urinário em $\mu\text{l}/\text{min}$.

P_K = concentração de potássio no plasma em mEq/l

C_{Cr} = clearance de creatinina

100 = conversão a porcentagem

Os resultados obtidos em porcentagem são expressos em Δ da FE_K .

3.3.5. Fração de excreção proximal de sódio: FEP_{Na}

A fração de excreção proximal de sódio foi calculada pela fórmula,

$$FEP_{Na} = \frac{CLi}{CCr} \times 100$$

Onde,

C_{Li} = clearance de lítio em $\mu\text{l}/\text{min}$.

C_{Cr} = clearance de creatinina em $\mu\text{l}/\text{min}$.

100 = conversão a porcentagem

Os resultados obtidos em porcentagem são expressos em Δ da FEP_{Na} .

3.3.6. Fração de excreção pós proximal de sódio: $FEPP_{Na}$

A fração de excreção pós proximal de sódio foi calculada pela fórmula,

$$FEPP_{Na} = \frac{CNa}{CLi} \times 100$$

Onde,

C_{Na} = clearance de sódio em $\mu\text{l}/\text{min}$.

C_{Li} = clearance de lítio em $\mu\text{l}/\text{min}$.

100 = conversão a porcentagem

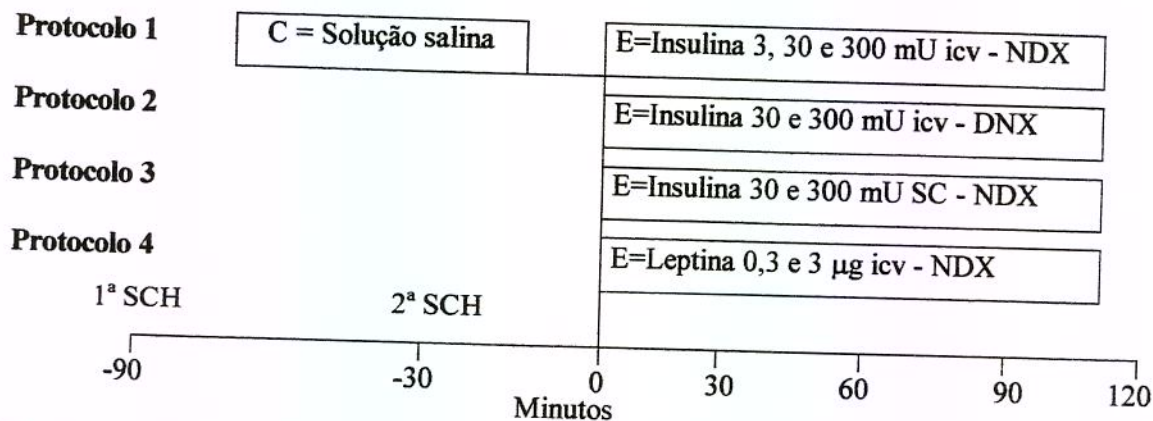
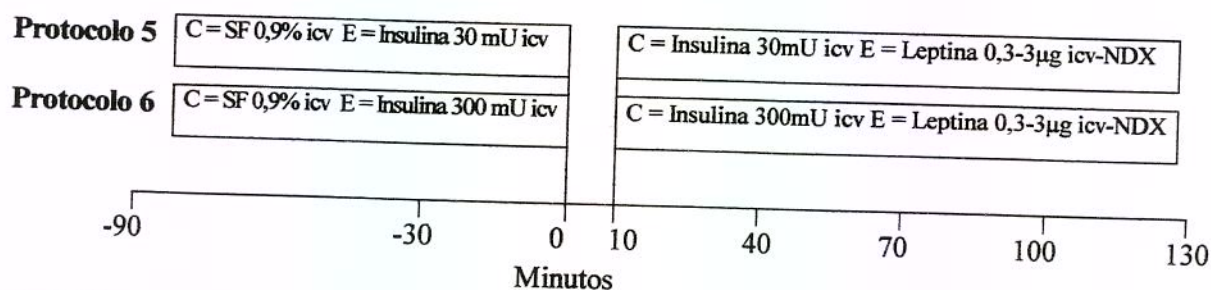
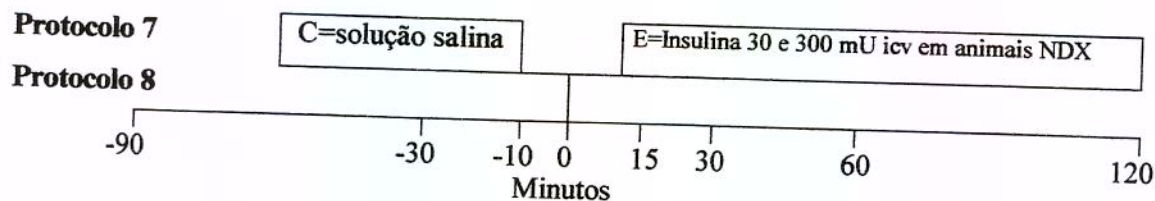
Os resultados obtidos em porcentagem são expressos como Δ da $FEPP_{Na}$.

3.4. DETERMINAÇÃO DA INSULINEMIA E DA GLICEMIA.

Para a dosagem da insulinemia foi utilizada técnica de radioimunoensaio, sendo os resultados expressos em ng/dl. A dosagem de glicose plasmática foi realizada pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase (LOTT & TURNER, 1975) e os resultados estão expressos em mg/dl.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados das curvas foi realizada pela análise de variância (ANOVA)) para medidas repetidas. Quando os resultados foram significantes, o teste de contraste de Bonferroni foi utilizado para determinar a extensão das diferenças. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado para indicar diferença significativa.

A**B****C****Figura 4 - Desenhos Experimentais**



4. RESULTADOS

4.1. PESO DOS ANIMAIS

O peso dos animais no início dos experimentos são apresentados na Tabela 1A do Anexo. Para efeito de cálculo dos vários parâmetros, considerou-se o peso do animal/100.

4.2. RESULTADOS DO DESENHO EXPERIMENTAL A

Os resultados do desenho experimental A, Δ em relação ao controle, são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3. Os gráficos encontram-se em Gráficos A. A análise entre os períodos, aos 30, 60, 90 e 120 minutos, foi realizada pelo teste de análise de variâncias (ANOVA). Quando os resultados foram significantes utilizou-se o teste de contraste de Bonferroni para a discriminação das diferenças.

Os resultados do desenho experimental A, área total sob a curva - TAUC, são apresentados na Tabela 4. Os gráficos encontram-se em Gráficos A1. A análise entre grupos foi realizada pelo teste de análise de variâncias (ANOVA). Quando os resultados foram significantes utilizou-se o teste de contraste de Bonferroni para a discriminação das diferenças.

4.2.1. Protocolo 1 – Insulina icv em Animais NDX

Os resultados dos parâmetros iniciais encontram-se nas Tabelas 1A1 a 1A24 do Anexo.

4.2.1.1. Volume minuto urinário

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $86,7 \pm 10,1$; $136,1 \pm 17,5$; $108,9 \pm 19$; $44,1 \pm 21,5$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 3 icv foram $77,3 \pm 14,7$; $144,1 \pm 22,9$; $154,5 \pm 28,8$; $88,4 \pm 50,7$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30

icv foram $75,6 \pm 11,8$; $196,2 \pm 50,1$; $187,3 \pm 71,5$; $92,8 \pm 75,3$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv foram $137 \pm 26,1$; $182,2 \pm 28,9$; $58,1 \pm 23,9$ e $-11,8 \pm 15,7$. Os valores calculados de F foram 2,674; 1,122; 2,401; 1,444. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.2.1.2. V'- Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 3, Ins 30 e Ins 300 foram 610 ± 50 , 681 ± 79 ; 767 ± 160 ; 602 ± 53 , respectivamente. O valor calculado de F foi 0,788. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.1.3. Filtração Glomerular

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $8,3 \pm 4,8$; $9,2 \pm 4,2$; $3,5 \pm 5,6$; $-7,9 \pm 6,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 3 icv foram $14 \pm 6,9$; $1,1 \pm 4,3$; $8,1 \pm 6,3$; $-10,5 \pm 14,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 icv foram $4,4 \pm 6,5$; $15 \pm 6,8$; $8 \pm 10,3$; $-18,7 \pm 9,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv foram $19,3 \pm 8,4$; $32,2 \pm 10$; $18,2 \pm 7,8$; $25,9 \pm 16,3$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 0,7190; 3,583; 0,733; 2,271. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 60 minutos.

Aos 60 minutos

FG Ins 300 > FG Controle e Ins 3

4.2.1.4. FG - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 3, Ins 30 e Ins 300 foram 312 ± 12 , 311 ± 17 , 316 ± 18 , 373 ± 25 , respectivamente. O valor calculado de F foi 2,494. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.1.5. Fração de Excreção de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $67 \pm 18,6$; $191,1 \pm 35,9$; $177,1 \pm 31,9$; $307,9 \pm 120$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 3 mU icv foram $68,8 \pm 41,1$; $270,5 \pm 113,4$; $371,8 \pm 137,1$; $424,4 \pm 111,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 mU icv foram $96,5 \pm 55,7$; $253,4 \pm 145$; $344,6 \pm 151,1$; $1030,6 \pm 773,2$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 mU icv foram $138,3 \pm 49$; $447,4 \pm 97,8$; $713 \pm 214,5$; $1050,9 \pm 252,9$.

Os valores calculados de F foram 1,010; 2,624; 4,971; 2,972. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 60 e 90 minutos.

Aos 60 minutos

FENa Ins 300 > FENa Controle

Aos 90 minutos

FENa Ins 300 > FENa Controle

4.2.1.6. FE_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 3, Ins 30 e Ins 300 foram 856 ± 115 ; 1189 ± 308 ; 1461 ± 594 ; 2055 ± 411 , respectivamente.

O valor calculado de F foi 4,564. O resultado foi considerado significativo pelo teste de Bonferroni ($p < 0,050$).

TAUC Ins 300 > TAUC Controle

4.2.1.7. Fração de Excreção Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $50,2 \pm 12,6$; $84,6 \pm 15,6$; $93,5 \pm 17,8$; $108,3 \pm 18,6$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 3 icv foram $55,7 \pm 25,5$; $144,3 \pm 44,9$; $154 \pm 51,2$; $207,4 \pm 82,6$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 icv foram $18,7 \pm 9,5$; $60,2 \pm 18,1$; $58,6 \pm 8,4$; $118,6 \pm 47,6$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv foram $83,4 \pm 28,7$; $89 \pm 17,6$; $106,3 \pm 20,1$; $115,5 \pm 30,3$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,158; 1,483; 1,381; 1,233. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.2.1.8. FEP_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 3 mU, Ins 30 mU e Ins 300 mU foram 557 ± 44 , 729 ± 130 ; 487 ± 26 ; 594 ± 58 , respectivamente. O valor calculado de F foi 1,494. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.1.9. Fração de Excreção Pós Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $6,1 \pm 8,5$; $59,9 \pm 26,8$; $40,4 \pm 16,9$; $38,1 \pm 16,5$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 3 mU icv foram $43,3 \pm 38,3$; $89,6 \pm 54,8$; $109,5 \pm 65$; $137,1 \pm 58,7$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 mU icv foram $70,3 \pm 51,5$; $82,4 \pm 61$; $146,1 \pm 78,7$; $192,3 \pm 116,4$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 mU icv foram $21,9 \pm 24,1$; $137,3 \pm 47,3$; $187,7 \pm 84,6$; $275,1 \pm 85,5$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,209; 0,694; 1,902; 4,291. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 120 minutos.

Aos 120 minutos

$FEPP_{Na} \text{ Ins 300} > FEPP_{Na} \text{ Controle}$

4.2.1.10. $FEPP_{Na}$ - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 3, Ins 30 e Ins 300 foram 422 ± 50 , 589 ± 165 , 659 ± 210 , 773 ± 167 , respectivamente. O valor calculado de F foi 1,934. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.1.11. Fração de Excreção de Potássio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $15,5 \pm 8,2$; $37,4 \pm 8,2$; $63,5 \pm 10,8$; $103,5 \pm 20,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 3 icv foram $27,5 \pm 7,5$; $85,5 \pm 19,1$; $85,6 \pm 26,4$; $328,2 \pm 165,2$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 icv foram $44 \pm 49,1$; $70,2 \pm 54,5$; $97,6 \pm 39,2$; $362,7 \pm 226,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv foram $40,4 \pm 14$; $95,2 \pm 15,6$; $157,4 \pm 38,2$; $194,1 \pm 36,4$. Os valores calculados de F foram 0,942; 3,544; 3,477; 2,605, respectivamente. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 60 e 90 minutos.

Aos 60 minutos

$FE_K \text{ Ins } 300 > FE_K \text{ Controle}$

Aos 90 minutos

$FE_K \text{ Ins } 300 > FE_K \text{ Controle}$

4.2.1.12. FE_K - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 3, Ins 30 e Ins 300 foram 460 ± 28 , 649 ± 100 , 671 ± 175 , 669 ± 70 , respectivamente. O valor calculado de F foi 3,624. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.2. Protocolo 2 – Insulina icv em Animais DNX

Os resultados dos parâmetros iniciais encontram-se nas Tabelas 2A1 a 2A18 do Anexo.

4.2.2.1. Volume minuto urinário

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $84,3 \pm 29,3$; $149,5 \pm 24$; $130,3 \pm 28,2$; $116,4 \pm 40$. As $X \pm DP$ para o grupo Insulina 30 icv foram $111,6 \pm 32,2$; $158,1 \pm 38,4$; $157,7 \pm 74,2$; $160,6 \pm 70,8$. As $X \pm DP$ para o grupo Insulina 300 icv foram $41,3 \pm 5,4$; $108,9 \pm 11,5$; $75,9 \pm 24$; $30,1 \pm 28,5$. As $X \pm DP$ para o grupo Insulina 300 icv em animais NDX, $137 \pm 26,1$; $182,2 \pm 28,9$; $58,1 \pm 23,9$; $-11,8 \pm 15,7$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,258; 1,083; 1,706; 5,514. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 120 minutos.

Aos 120 minutos

$V' \text{ Ins 300 NDX} < V' \text{ Controle DNX e Ins 30 DNX}$

4.2.2.2. V'- Área Total Sob a Curva

As $X \pm \text{EPM}$ para os grupos Controle, Ins 30 icv, Ins 300 icv e Ins 300 icv NDX, foram 680 ± 74 , 751 ± 157 , 520 ± 37 , 602 ± 53 , respectivamente. O valor calculado de F foi 1,291. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.2.3. Filtração Glomerular

As $X \pm \text{EPM}$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $29,1 \pm 21,8$; $60,1 \pm 19,9$; $45,9 \pm 22,3$; $30 \pm 25,9$. As $X \pm \text{EPM}$ para o grupo Insulina 30 icv foram $43,6 \pm 33$; $64,1 \pm 18,2$; $35,7 \pm 30,3$; $63,1 \pm 29,3$. As $X \pm \text{EPM}$ para o grupo Insulina 300 icv foram $13,3 \pm 16,1$; $28,4 \pm 21,1$; $34,6 \pm 22,1$; $7,1 \pm 27$. As $X \pm \text{EPM}$ para o grupo As $X \pm \text{EPM}$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $19,3 \pm 8,4$; $32,2 \pm 10$; $18,2 \pm 7,8$; $25,9 \pm 16,3$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 0,420; 1,268; 0,489; 0,783. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.2.2.4. FG - Área Total Sob a Curva

As $X \pm \text{EPM}$ para os grupos Controle, Ins 30 icv, Ins 300 icv e Ins 300 icv NDX, foram 435 ± 61 , 453 ± 71 , 373 ± 63 , 373 ± 25 , respectivamente. O valor calculado de F foi 0,693. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.2.5. Fração de Excreção de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $65 \pm 12,4$; $55,8 \pm 17,2$; $122,2 \pm 17,5$; $195,5 \pm 60,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 icv foram $117,5 \pm 38,5$; $69,2 \pm 30,6$; $182,3 \pm 75,2$; $291,6 \pm 79,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv foram $8,2 \pm 20,8$; $89,5 \pm 55,6$; $94,1 \pm 39,4$; $58,7 \pm 37,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $138,3 \pm 49$; $447,4 \pm 97,8$; $713 \pm 214,5$; $1050,9 \pm 252,9$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,659; 6,611; 3,418; 5,546. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 60 e 120 minutos.

Aos 60 minutos

$FE_{Na} \text{ Ins 300 NDX} > FE_{Na} \text{ Controle, Ins 30 e 300 DNX}$

Aos 120 minutos

$FE_{Na} \text{ Ins 300 NDX} > FE_{Na} \text{ Controle e Ins 300 DNX}$

4.2.2.6. FE_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 icv, Ins 300 icv e Ins 300 icv NDX, foram 608 ± 45 ; 756 ± 142 , 516 ± 108 , 2055 ± 411 , respectivamente. O valor calculado de F foi 5,618. O resultado foi considerado significativo pelo teste de Bonferroni para $p < 0,05$.

$TAUC \text{ Ins 300 NDX} > TAUC \text{ Controle DNX}$

$TAUC \text{ Ins 300 NDX} > TAUC \text{ In 300 DNX}$

4.2.2.7. Fração de Excreção Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $4 \pm 12,6$; $16,1 \pm 18,3$; $9 \pm 12,1$; $38,2 \pm 13,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 icv foram $23,1 \pm 23,8$; $14,5 \pm 18,2$; $92,7 \pm 74,8$; $175,7 \pm 115,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv foram $13,6 \pm 9$; $45,5 \pm 14,7$; $26,4 \pm 5,6$; $84,1 \pm 31,7$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $83,4 \pm 28,7$; $89 \pm 17,6$; $106,3 \pm 20,1$; $115,5 \pm 30,3$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,515; 4,271; 2,251; 1,083. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 60 minutos.

Aos 60 minutos

$FEP_{Na} \text{ Ins 300 NDX} > FEP_{Na} \text{ Controle DNX}$

4.2.2.8. FEP_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 icv, Ins 300 icv e Ins 300 icv em animais NDX, foram 346 ± 35 , 506 ± 149 , 420 ± 34 , 594 ± 58 , respectivamente. O valor calculado de F foi 2,329. O resultado foi considerado não significativo pelo para $p < 0,05$.

4.2.2.9. Fração de Excreção Pós Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $48,7 \pm 18,1$; $24,1 \pm 8,6$; $92 \pm 26,2$; $112 \pm 23,4$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 icv foram $66,6 \pm 6,2$; $28,9 \pm 17,1$; $32,8 \pm 23,3$; $61,7 \pm 42,2$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv foram $-16,3 \pm 13,8$; $16,1 \pm 27,3$; $41,2 \pm 30$; $4,5 \pm 27,5$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv em animais NDX, foram $21,9 \pm 24,1$; $137,3 \pm 47,3$; $187,7 \pm 84,6$; $275,1 \pm 85,5$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,980; 2,429; 1,117; 2,868. Os resultados foram considerados não significativos ($p < 0,050$).

4.2.2.10. $FEPP_{Na}$ - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 icv, Ins 300 icv e Ins 300 icv em animais NDX, foram 497 ± 37 ; 426 ± 60 , 351 ± 65 , 773 ± 167 , respectivamente. O valor calculado de F foi 1,934. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.2.11. Fração de Excreção de Potássio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram - $6,4 \pm 10,6$; $9,8 \pm 21$; $2,7 \pm 21,7$; $23,2 \pm 14,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 icv foram $27,4 \pm 36,4$; $-16,1 \pm 12$; $14,3 \pm 18,1$; $50 \pm 37,2$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv foram $-17 \pm 12,2$; $3,3 \pm 20,9$; $12,5 \pm 26,7$; $25 \pm 31,4$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv em animais NDX foram $40,4 \pm 14$; $95,2 \pm 15,6$; $157,4 \pm 38,2$; $194,1 \pm 36,4$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,204; 9,043; 5,299; 6,379. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni para $p < 0,05$.

Aos 60 minutos

$FE_K \text{ Ins 300 NDX} > FE_K \text{ Controle, Ins 30 e 300 DNX}$

Aos 90 minutos

$FE_K \text{ Ins 300 NDX} > FE_K \text{ Controle DNX}$

Aos 120 minutos

$FE_K \text{ Ins 300 NDX} > FE_K \text{ Controle e Ins 300 DNX}$

4.2.2.12. FE_K - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 icv, Ins 300 icv e Ins 300 icv NDX, foram 321 ± 51 ; 336 ± 59 , 319 ± 65 , 669 ± 70 , respectivamente. O valor calculado de F foi 7,277. O resultado foi considerado significativo pelo teste de Bonferroni para $p < 0,05$.

TAUC FEK Ins 300 NDX > TAUC Controle, Ins 30 e 300 DNX

4.2.3. Protocolo 3 – Insulina Subcutânea em Animais NDX

Os resultados dos parâmetros iniciais encontram-se nas Tabelas 3A1 a 3A18 do Anexo.

4.2.3.1. Volume minuto urinário

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $151,1 \pm 42,1$; $212,3 \pm 63,9$; $178,2 \pm 63,1$; $122,6 \pm 69,6$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 SC foram $73,8 \pm 13$; $111 \pm 35,7$; $37,4 \pm 25,8$; $-10,6 \pm 31$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 SC foram $97,1 \pm 34,7$; $134,3 \pm 68,8$; $110 \pm 68,2$; $44,4 \pm 51$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $137 \pm 26,1$; $182,2 \pm 28,9$; $58,1 \pm 23,9$; $-11,8 \pm 15,7$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,288; 0,898; 2,095; 2,305. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.2.3.2. V' - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 SC, Ins 300 SC e Ins 300 NDX, foram 828 ± 178 , 480 ± 73 , 615 ± 170 , 602 ± 53 , respectivamente. O valor calculado de F foi 1,498. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.3.3. Filtração Glomerular

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $53,8 \pm 21,6$; $25,8 \pm 19,9$; $25,8 \pm 15,7$; $13,4 \pm 25,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 SC foram $-1,6 \pm 10,1$; $5,9 \pm 13,9$; $-34,7 \pm 7,9$; $-24,2 \pm 18,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 SC foram $27,8 \pm 18,6$; $32,5 \pm 21,2$; $12,4 \pm 23,5$; $1,8 \pm 10,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $19,3 \pm 8,4$; $32,2 \pm 10$; $18,2 \pm 7,8$; $25,9 \pm 16,3$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,461; 0,647; 4,393; 1,340. Os resultados foram considerados, significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 90 minutos.

Aos 90 minutos

FG Ins 30 SC < FG Controle SC e Ins 300 NDX

4.2.3.4. FG - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 SC, Ins 300 SC e Ins 300 icv NDX, foram 385 ± 53 ; 258 ± 34 , 360 ± 56 , 373 ± 25 , respectivamente. O valor calculado de F foi 2,089. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.2.3.5. Fração de Excreção de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $19,3 \pm 28,7$; $4,4 \pm 19,8$; $38,9 \pm 36,8$; $90,7 \pm 55,7$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 SC foram $61,1 \pm 39,4$; $78 \pm 36,9$; $156,8 \pm 40,9$; $270,9 \pm 55,7$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 SC foram $21,4 \pm 27$; $26,2 \pm 19,9$; $52,9 \pm 22,5$; $100,5 \pm 32$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $138,3 \pm 49$; $447,4 \pm 97,8$; $713 \pm 214,5$; $1050,9 \pm 252,9$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,834; 9,391; 4,858; 6,990. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 60, 90 e 120 minutos.

Aos 60 minutos

FENa Ins 300 icv NDX > FENa Controle, Ins 30 e 300 SC

Aos 90 minutos

FENa Ins 300 icv NDX > FENa Controle SC

Aos 120 minutos

FENa Ins 300 icv NDX > Controle, Ins 30 e 300 SC

4.2.3.6. FE_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 SC, Ins 300 SC e Ins 300 SC em animais NDX, foram 398 ± 77 ; 700 ± 99 ; 439 ± 46 ; 2055 ± 411 , respectivamente. O valor calculado de F foi 7,851. O resultado foi considerado significativo pelo teste de Bonferroni para $p < 0,05$.

TAUC FENa Ins 300 icv NDX > TAUC Controle, Ins 30 e 300 SC

4.2.3.7. Fração de Excreção Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $51,3 \pm 17,9$; $116,6 \pm 29,7$; $85,8 \pm 28,5$; $149,2 \pm 69$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 SC foram $29,1 \pm 14,7$; $50 \pm 19,9$; $49,8 \pm 8,8$; $65,7 \pm 21,3$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 SC foram $-11,4 \pm 8,3$; $0 \pm 21,1$; $12,6 \pm 18,1$; $60,3 \pm 37,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $83,4 \pm 28,7$; $89 \pm 17,6$; $106,3 \pm 20,1$; $115,5 \pm 30,3$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,778; 4,235; 3,543; 0,895. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 60 e 90 minutos.

Aos 60 minutos

$FEP_{Na} \text{ Ins 300 SC} < FEP_{Na} \text{ Controle SC}$

Aos 90 minutos

$FEP_{Na} \text{ Ins 300 icv NDX} > FEP_{Na} \text{ Ins 300 SC}$

4.2.3.8. FEP_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 SC, Ins 300 SC e Ins 300 icv em animais NDX, foram 603 ± 72 , 447 ± 41 , 337 ± 42 , 594 ± 58 , respectivamente. O valor calculado de F foi 4,053. O resultado foi considerado não significativo.

4.2.3.9. Fração de Excreção Pós Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram: - $29,4 \pm 10,7$; $-46,4 \pm 9,7$; $-32,1 \pm 13$; $-9 \pm 21,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 SC foram $38,2 \pm 20$; $77,5 \pm 57$; $90,3 \pm 32,9$; $123,3 \pm 41,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 SC foram $46,4 \pm 22,6$; $112,7 \pm 74,9$; $69,9 \pm 34,6$; $55,9 \pm 21,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $21,9 \pm 24,1$; $137,3 \pm 47,3$; $187,7 \pm 84,6$; $275,1 \pm 85,5$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,342; 2,711; 2,453; 4,299, respectivamente. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 120 minutos.

Aos 120 minutos

$FEPP_{Na} \text{ Ins 300 icv NDX} > FEPP_{Na} \text{ Controle SC}$

4.2.3.10. $FEPP_{Na}$ - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 SC, Ins 300 SC e Ins 300 icv em animais NDX, foram 202 ± 28 ; 548 ± 98 ; 533 ± 121 ; 773 ± 167 , respectivamente. O valor calculado de F foi 3,553. O resultado foi considerado significativo pelo teste de Bonferroni para $p < 0,05$.

$TAUC\ FEPP_{Na}\ Ins\ 300\ icv\ NDX > FEPP_{Na}\ Controle\ SC$

4.2.3.11. Fração de Excreção de Potássio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $56,5 \pm 12,5$; $78,6 \pm 29,9$; $67,8 \pm 22,4$; $131,3 \pm 67,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 SC foram $11,5 \pm 7,7$; $16,8 \pm 10,5$; $64,2 \pm 16,8$; $75,1 \pm 20,2$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 SC foram $5,2 \pm 6,9$; $9,8 \pm 28,4$; $75,6 \pm 40,2$; $82,2 \pm 44,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv em animais NDX, foram $40,4 \pm 14$; $95,2 \pm 15,6$; $157,4 \pm 38,2$; $194,1 \pm 36,4$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,980; 3,918; 2,105; 1,551. Os resultados foram considerados não significativos ($p < 0,05$).

4.2.3.12. FE_K - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 SC, Ins 300 SC e Ins 300 mU icv em animais NDX, foram 540 ± 67 , 424 ± 22 , 429 ± 90 ; 669 ± 70 , respectivamente. O valor calculado de F foi 3,013. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.4. Protocolo 4 – Leptina icv em Animais NDX

Os resultados dos parâmetros iniciais encontram-se nas Tabelas 4A1 a 4A18 do Anexo.

4.2.4.1. Volume minuto urinário

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $115,3 \pm 23,3$; $223 \pm 50,2$; $208,5 \pm 51,9$; $139,8 \pm 51,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 0,3 icv foram $130,1 \pm 53,9$; $188,9 \pm 78,6$; $171,6 \pm 78,8$; $53,1 \pm 85$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 3 icv foram $111 \pm 16,4$; $181,2 \pm 31,4$; $190,7 \pm 37,5$; $105,9 \pm 51,2$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $137 \pm 26,1$; $182,2 \pm 28,9$; $58,1 \pm 23,9$; $-11,8 \pm 15,7$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 0,172, 0,201, 2,311, 2,152. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.2.4.2. V'- Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Lep 0,3 icv, Lep 3 icv e Ins 300 icv em animais NDX, foram 859 ± 136 ; 752 ± 225 ; 780 ± 91 ; 602 ± 53 , respectivamente. O valor calculado de F foi 0,876. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.4.3. Filtração Glomerular

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $33 \pm 6,4$; $31,5 \pm 9,5$; $25,1 \pm 4,8$; $11,4 \pm 8,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 0,3 icv foram $7,9 \pm 1,6$; $11,5 \pm 3,5$; $13,8 \pm 7,6$; $-24,3 \pm 10,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 3 mU icv foram $34,6 \pm 4,5$; $37,6 \pm 4,4$; $54,2 \pm 9,3$; $36,8 \pm 7,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $19,3 \pm 8,4$; $32,2 \pm 10$; $18,2 \pm 7,8$; $25,9 \pm 16,3$. Os

valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,269; 1,043; 3,993; 2,709. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 90 minutos.

Aos 90 minutos

FG Lep 3 > FG Lep 0,3 e Ins 300 NDX

4.2.4.4. FG- Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Lep 0,3 icv, Lep 3 icv e Ins 300 mU icv em animais NDX, foram 379 ± 19 , 317 ± 11 , 427 ± 16 , 373 ± 25 , respectivamente. O valor calculado de F foi 2,575. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.4.5. Fração de Excreção de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $74,9 \pm 33,6$; $248,3 \pm 97,9$; $262,9 \pm 110,1$; $290,7 \pm 103,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 0,3 icv foram $57,3 \pm 32,1$; $104,1 \pm 34,7$; $121,8 \pm 52,6$; $178,9 \pm 77,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 3 mU icv foram $67 \pm 20,8$; $174,4 \pm 62,3$; $177,2 \pm 53$; $202,2 \pm 82,3$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $138,3 \pm 49$, $447,4 \pm 97,8$, $713 \pm 214,5$, $1050,9 \pm 252,9$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 0,857; 2,837; 2,851; 5,139. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 120 minutos.

Aos 120 minutos

FE_{Na} Ins icv 300 NDX > FE_{Na} Controle e Lep 0,3

4.2.4.6. FE_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Lep 0,3 icv, Lep 3 icv e Ins 300 icv em animais NDX, foram 994 ± 259 ; 643 ± 136 ; 786 ± 142 ; 2055 ± 411 , respectivamente. O valor calculado de F foi 4,067. O resultado foi considerado significativo pelo teste de Bonferroni para $p < 0,05$.

$$TAUC\ FE_{Na}\ Ins\ icv\ 300\ NDX > TAUC\ Controle\ e\ Lep\ 0,3\ icv$$

4.2.4.7. Fração de Excreção Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $32,4 \pm 12,5$; $80,5 \pm 32,7$; $79,6 \pm 25,4$; $82,7 \pm 25$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 0,3 icv foram $24,8 \pm 16,9$; $34,5 \pm 19,2$; $41,9 \pm 18,5$; $40,6 \pm 12,4$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 3 icv foram $53,4 \pm 14,1$; $117,9 \pm 45,4$; $141,9 \pm 50,8$; $168,5 \pm 57,6$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $83,4 \pm 28,7$; $89 \pm 17,6$; $106,3 \pm 20,1$; $115,5 \pm 30,3$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,616; 1,041; 1,788; 2,146. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.2.4.8. FEP_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Lep 0,3 icv, Lep 3 icv e Ins 300 icv NDX, foram 517 ± 71 ; 409 ± 49 ; 670 ± 128 ; 594 ± 58 , respectivamente. O valor calculado de F foi 1,716. O resultado foi considerado não significativos para $p < 0,05$.

4.2.4.9. Fração de Excreção Pós Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $67,4 \pm 24,8$; $114,7 \pm 37,3$; $120,1 \pm 38,8$; $157,8 \pm 53,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 0,3 icv foram $31,2 \pm 26,1$; $57,8 \pm 25$; $56,9 \pm 33,7$; $117,7 \pm 78,4$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 3 mU icv foram $-6,1 \pm 10,9$; $41,7 \pm 52,5$; $38,9 \pm 40,8$; $24,6 \pm 23,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $21,9 \pm 24,1$; $137,3 \pm 47,3$; $187,7 \pm 84,6$; $275,1 \pm 85,5$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,316; 0,826; 1,009; 1,698. Os resultados foram considerados não significativos ($p < 0,05$).

4.2.4.10. $FEPP_{Na}$ - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Lep 0,3 icv, Lep 3 icv e Ins 300 icv NDX, foram 647 ± 109 ; 489 ± 105 ; 389 ± 100 ; 773 ± 167 , respectivamente. O valor calculado de F foi 1,141. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.2.4.11. Fração de Excreção de Potássio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle foram $3,4 \pm 9,2$; $30,6 \pm 10,5$; $57,5 \pm 6,2$; $91,1 \pm 19,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 0,3 icv foram $9,4 \pm 7,7$; $17,9 \pm 11,3$; $31,6 \pm 13,8$; $35,4 \pm 17,6$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 3 mU icv foram $10,8 \pm 6$; $21,8 \pm 10,6$; $48 \pm 14,2$; $75,9 \pm 18,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 icv para animais NDX, foram $40,4 \pm 14$; $95,2 \pm 15,6$; $157,4 \pm 38,2$; $194,1 \pm 36,4$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,262; 7,597; 4,060; 5,282. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 60, 90 e 120 minutos.

Aos 60 minutos

$FE_K \text{ Ins icv } 300 \text{ NDX} > FE_K \text{ Controle, Lep0,3-3}$

Aos 90 minutos

$FE_K \text{ Ins icv } 300 \text{ NDX} > \text{Lep0,3}$

Aos 120 minutos

$FE_K \text{ Ins icv } 300 \text{ NDX} > FE_K \text{ Ins } 0,3$

4.2.4.12. FE_K - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Lep 0,3 icv, Lep 3 icv e Ins 300 mU icv NDX, foram 435 ± 22 ; 371 ± 35 ; 413 ± 27 ; 669 ± 70 , respectivamente. O valor calculado de F foi 6,199. O resultado foi considerado significativo pelo teste de Bonferroni para $p < 0,05$.

$TAUC \text{ } FE_K \text{ Ins icv } 300 \text{ NDX} > TAUC \text{ } FE_K \text{ Controle, Lep0,3-3}$

4.3. RESULTADOS DO DESENHO EXPERIMENTAL B

Os resultados do desenho experimental B são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3 (Δ em relação ao controle). Os gráficos encontram-se em Gráficos B. Para a análise dos resultados desse grupo, foi considerado um grupo controle, denominado Controle1, constituído da união de todos os grupos controle dos protocolos 1 e 4, do desenho experimental A. Esses dados agrupados são representativos do comportamento dos parâmetros da função renal após injeção de solução salina icv. O segundo grupo controle, denominado Controle 2, refere-se a animais submetidos a injeção icv de salina + insulina, conforme o protocolo. A análise entre grupos, aos 30, 60, 90 e 120 minutos, foi realizada pelo teste de análise de variâncias (ANOVA). Quando os resultados foram significantes utilizou-se o teste de contraste de Bonferroni para a discriminação das diferenças.

4.3.1. Protocolo 5 - Insulina 30 mU + Leptina 0,3-3 µg icv

Os resultados dos parâmetros iniciais encontram-se nas Tabelas 5B1 a 5B24 do Anexo.

4.3.1.1. Volume minuto urinário

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $95,7 \pm 10,1$; $163,4 \pm 20,3$; $140,2 \pm 21,6$; $74,2 \pm 22,5$. As $X \pm EPM$ para o grupo Controle2 foram $123,3 \pm 32$; $188,8 \pm 57$; $136 \pm 61,2$; $47,9 \pm 54,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 + Leptina 0,3 icv foram $93,9 \pm 21,5$; $101,4 \pm 36,3$; $61 \pm 32,4$; $-43,4 \pm 13,6$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 + Leptina 3 icv foram $128,6 \pm 33,7$; $158,1 \pm 32,5$; $105,8 \pm 38$; $9,9 \pm 32,1$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 0,723; 0,623; 0,719; 1,747. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.3.1.2. V'- Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle1, Controle2, Ins 30 + Lep 0,3 icv, Ins 30 + Lep 3 icv, foram 688 ± 56 ; 710 ± 154 ; 487 ± 80 ; 633 ± 96 , respectivamente. O valor calculado de F foi 0,697. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.3.1.3. Filtração Glomerular

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle 1 foram $13,9 \pm 4,3$; $14,2 \pm 4,1$; $8,4 \pm 4,6$; $-3,5 \pm 5,8$. As $X \pm EPM$ do grupo Controle2 foram $38,4 \pm 21,2$; $37,8 \pm 23,5$; $17,4 \pm 21,3$; $-7,1 \pm 12,6$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 + Leptina 0,3 icv foram $43,8 \pm 12,4$; $40,2 \pm 14,6$; $33 \pm 10,8$; $17,5 \pm 10,3$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 + Leptina 3 icv foram $21,5 \pm 16,4$; $33 \pm 5,1$; $17,3 \pm 11,3$; $-10,8 \pm 16,9$. Os valores calculados de F,

pela ANOVA, foram 2,187; 2,013; 1,013; 0,813. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.3.1.4. FG - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle1, Controle2, Ins 30 + Lep 0,3 icv, Ins 30 + Lep 3 icv, foram 328 ± 11 ; 371 ± 57 ; 404 ± 33 ; 355 ± 24 , respectivamente. O valor calculado de F foi 1,759. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.3.1.5. Fração de Excreção de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $68,7 \pm 16,1$; $203,8 \pm 34,9$; $196,1 \pm 34,4$; $304,1 \pm 95,5$. As $X \pm EPM$ do grupo Controle2 foram $42,2 \pm 30,7$; $140 \pm 68,1$; $234,4 \pm 78,7$; $572,3 \pm 220,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 + Leptina 0,3 icv foram $106,5 \pm 19,9$; $225,5 \pm 46,5$; $406,1 \pm 128,4$; $1084,5 \pm 331,9$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 + Leptina 3 icv foram $17,6 \pm 21,7$; $19,1 \pm 15,1$; $51,8 \pm 19,1$; $199,9 \pm 48,7$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,193; 1,620; 2,798; 3,709. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 90 e 120 minutos.

Aos 90 minutos

$FE_{Na} \text{ Ins30+Lep0,3} > FE_{Na} \text{ Ins30+Lep3}$

Aos 120 minutos

$FE_{Na} \text{ Ins30+Lep0,3} > FE_{Na} \text{ Controle1}$

4.3.1.6. FE_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle1, Controle2, Insulina 30 + Lep 0,3 icv, Insulina 30 + Lep 3 icv, foram 886 ± 105 ; 982 ± 238 ; 1524 ± 330 ; 480 ± 45 , respectivamente. O valor calculado de F foi 2,900. O resultado foi considerado significativo pelo teste de Bonferroni para $p < 0,05$.

$TAUC\ FENa\ Ins\ 30 + Lep0,3 > TAUC\ FENa\ Ins\ 30 + Lep\ 3$

4.3.1.7. Fração de Excreção Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $45,6 \pm 9,9$; $83,5 \pm 14,1$; $89,9 \pm 14,6$; $101,8 \pm 15,2$. As $X \pm EPM$ do grupo Controle2 foram $61,9 \pm 19$; $149,6 \pm 53,6$; $204,4 \pm 97,2$; $357,8 \pm 179$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 + Leptina 0,3 icv foram $46,4 \pm 9,3$; $61,2 \pm 7,6$; $79,9 \pm 13,6$; $95,9 \pm 8,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 + Leptina 3 icv foram $285,7 \pm 208,8$; $130,8 \pm 57,3$; $132,8 \pm 28,8$; $337,8 \pm 208,5$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 3,814; 1,477; 2,134; 3,815. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 30 minutos.

Aos 30 minutos

$FEP_{Na}\ Ins\ 30 + Lep\ 3 > Controle1$
--

4.3.1.8. FEP_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle1, Controle2, Ins 30 + Lep 0,3 icv, Ins 30 + Lep 3 icv, foram 547 ± 37 ; 864 ± 244 ; 512 ± 26 ; 875 ± 192 , respectivamente. O valor calculado de F foi 3,512. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.3.1.9. Fração de Excreção Pós Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $29,6 \pm 11,7$; 81 ± 22 ; $71,1 \pm 18,9$; $84,2 \pm 24,3$. As $X \pm EPM$ grupo Controle2 foram $-8,6 \pm 21,2$; $14,4 \pm 31,7$; $46,3 \pm 43,9$; $137,4 \pm 92,3$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 30 + Leptina 0,3 icv foram $42,3 \pm 8,4$; $88,2 \pm 25$; $161,9 \pm 54,8$; $472,4 \pm 138,1$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 3 icv foram $-3,9 \pm 26,9$; $6,4 \pm 27,4$; $37,9 \pm 48,4$; $51,1 \pm 27,3$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,206; 1,202; 1,641; 8,458. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 120 minutos.

Aos 120 minutos

$FEPP_{Na} \text{ Ins30+Lep0,3} > \text{Controle1, Controle2 e Ins30+Lep3}$

4.3.1.10. $FEPP_{Na}$ - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle1, Controle2, Ins 30 + Lep 0,3 icv, Ins 30 + Lep 3 icv, foram 509 ± 55 ; 425 ± 126 ; 807 ± 140 ; 368 ± 93 , respectivamente. O valor calculado de F foi 2,515. O resultado foi considerado não significativos para $p < 0,05$.

4.3.1.11. Fração de Excreção de Potássio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $12,9 \pm 6,7$; $35,9 \pm 6,8$; $62,2 \pm 8,5$; $100,8 \pm 16,2$. As $X \pm EPM$ do grupo Controle2 foram $8,4 \pm 11,8$; $49,9 \pm 28,3$; $112,2 \pm 28,4$; $148,6 \pm 35,5$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 0,3 μg icv foram $0 \pm 10,6$; $34,5 \pm 19,9$; $54 \pm 20,7$; $139,1 \pm 29,7$. As $X \pm EPM$ para o grupo Leptina 3 μg icv foram $1,5 \pm 15,1$; $11,6 \pm 11,1$; $36,3 \pm 22$; $317,3 \pm 205$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 0,328; 0,696; 2,538; 2,576.

Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 120 minutos.

Aos 120 minutos

$$FE_K \text{ Ins30+Lep 3} > FE_K \text{ Controle1}$$

4.3.1.12. FE_K - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle1, Controle2, Ins 30 + Lep 0,3 icv, Ins 30 + Lep 3 icv, foram 455 ± 22 ; 540 ± 65 ; 458 ± 58 ; 507 ± 109 , respectivamente. O valor calculado de F foi 0,771. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.3.2. Protocolo 6 - Insulina 300 mU + Leptina 0,3-3 μg icv

Os resultados dos parâmetros iniciais encontram-se nas Tabelas 6B1 a 6B18 do Anexo.

4.3.2.1. Volume minuto urinário

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $95,7 \pm 10,1$; $163,4 \pm 20,3$; $140,2 \pm 21,6$; $74,2 \pm 22,5$. As $X \pm EPM$ do Controle2 foram $109,6 \pm 21,9$; $160,9 \pm 27,5$; $118 \pm 38,4$; $-18,9 \pm 15,3$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 0,3 icv foram $137,6 \pm 33,5$; $185,4 \pm 54,3$; $103 \pm 70,6$; $-17,7 \pm 27,3$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 3 icv foram $176,9 \pm 27,6$; $242,9 \pm 56,8$; $197,9 \pm 50,9$; $70,9 \pm 84,2$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,440; 0,612; 0,493; 2,043. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.3.2.2. V' - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Insulina 300 + Lep0,3 icv e Insulina 300 + Lep3 icv, foram 688 ± 56 ; 624 ± 80 ; 648 ± 146 ; 865 ± 138 , respectivamente. O valor calculado de F foi 0,557. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.3.2.3. Filtração Glomerular

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $13,9 \pm 4,3$; $14,2 \pm 4,1$; $8,4 \pm 4,6$; $-3,5 \pm 5,8$. As $X \pm EPM$ Controle2 foram $24,8 \pm 7,9$; $33,1 \pm 12,2$; $14,1 \pm 16,4$; $6,8 \pm 16,4$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 0,3 icv foram $24,1 \pm 17,9$; $14,7 \pm 12,9$; $0,6 \pm 15,3$; $7,2 \pm 23,2$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 3 icv foram $25,2 \pm 16,8$; $14 \pm 13,7$; $11 \pm 19,9$; $-14,1 \pm 29,5$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 0,554; 1,056; 0,217; 0,349. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.3.2.4. FG- Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Insulina 30 + Lep 0,3 icv, Insulina 30 + Lep 3 icv, foram 328 ± 11 ; 330 ± 39 ; 331 ± 42 ; 331 ± 54 , respectivamente. O valor calculado de F foi 0,004. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.3.2.5. Fração de Excreção de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $68,7 \pm 16,1$; $203,8 \pm 34,9$; $196,1 \pm 34,4$; $304,1 \pm 95,5$. As $X \pm EPM$ Controle2 foram $50,5 \pm 63,9$; $192,1 \pm 80,2$; $304,5 \pm 108$; $843,3 \pm 289,6$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 0,3 icv foram $176,8 \pm 113,4$; $273,2 \pm 113,3$; $523,1 \pm 176,1$; $667,4 \pm 198,5$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 3 μg icv foram $68,4 \pm 13,1$; $165,5 \pm 63,1$; 160 ± 32 ; $355,1 \pm 103,9$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,282; 0,303; 3,633; 2,234. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 90 minutos.

Aos 90 minutos

$FE_{Na} \text{ Ins300+Lep 0,3} > \text{Controle1}$

4.3.2.6. FENa- Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Insulina 300 + Lep 0,3 icv, Insulina 30 + Lep 3 icv, foram 886 ± 105 ; 1243 ± 311 ; 1518 ± 355 ; 837 ± 76 , respectivamente. O valor calculado de F foi 2,158. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.3.2.7. Fração de Excreção Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $45,6 \pm 9,9$; $83,5 \pm 14,1$; $89,9 \pm 14,6$; $101,8 \pm 15,2$. As $X \pm EPM$ do grupo Controle2 foram $52,9 \pm 26,5$;

74,8±24; 89,4±26,6; 139,4±57,6. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 0,3 μg icv foram 128,2±78,9; 97,5±25; 166,7±52,5; 254,8±178,4. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 3 icv foram 86,8±16,7; 119,2±22,5; 149,4±26,2; 180,6±75,6. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,698; 0,381; 1,810; 1,298. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.3.2.8. FEP_{Na} - Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Insulina 300 + Lep 0,3 icv, Insulina 30 + Lep 3 icv, foram 547±37; 560±77; 756±151; 702±56, respectivamente. O valor calculado de F foi 1,798. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.3.2.9. Fração de Excreção Pós Proximal de Sódio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram 29,6±11,7; 81±22; 71,1±18,9; 84,2±24,3. As $X \pm EPM$ do grupo Controle2 foram -8,5±17,5; 113,2±64; 103,2±45,5; 142,9±64,4. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 0,3 icv foram 93±69,3; 107,5±40,4; 284,9±131,3; 408,5±125,4. As $X \pm EPM$ para o grupo Ins 300 + Leptina 3 icv foram -6,1±12,5; 12,3±32,3; 2±10,5; 99,9±28. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,973; 0,645; 4,377; 6,351. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 90 e 120 minutos.

Aos 90 minutos

FEP_{Na} Ins 300 + Lep 0,3 > Controle1 e Ins 300+Lep3

Aos 120 minutos

FEP_{Na} Ins 300 + Lep 0,3 > Controle1; Controle2 e Ins 300+Lep3

4.3.2.10. FEPP_{Na}- Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Insulina 30 + Lep 0,3 icv, Insulina 30 + Lep 3 icv, foram 509 ± 55 ; 584 ± 108 ; 943 ± 225 ; 361 ± 42 , respectivamente. O valor calculado de F foi 3,235. O resultado foi considerado significativo pelo teste de Bonferroni para $p < 0,05$.

TAUC FEPP_{Na} Ins 300 + Lep 0,3 > Controle1 e Ins 300+Lep3

4.3.2.11. Fração de Excreção de Potássio

As $X \pm EPM$ referentes aos 30, 60, 90 e 120 minutos do grupo Controle1 foram $12,9 \pm 6,7$; $35,9 \pm 6,8$; $62,2 \pm 8,5$; $100,8 \pm 16,2$. As $X \pm EPM$ do Controle2 foram $-8 \pm 14,5$; $20,2 \pm 15,9$; $44 \pm 24,6$; $192,2 \pm 108,5$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 0,3 icv foram $69,4 \pm 69,1$; $23,4 \pm 14$; $93 \pm 49,4$; $78,8 \pm 21,4$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulina 300 + Leptina 3 icv foram $21,8 \pm 16,8$; $46,3 \pm 23,1$; $71,4 \pm 23,1$; $124 \pm 23,5$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 1,391; 0,581; 0,646; 1,183. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.3.2.12. FE_K- Área Total Sob a Curva

As $X \pm EPM$ para os grupos Controle, Ins 30 + Lep 0,3 icv, Ins 30 + Lep 3 icv, foram 455 ± 22 ; 456 ± 88 ; 491 ± 78 ; 491 ± 32 , respectivamente. O valor calculado de F foi 0,164. O resultado foi considerado não significativo para $p < 0,05$.

4.4. RESULTADOS DO DESENHO EXPERIMENTAL C

Os resultados do desenho experimental C são apresentados na Tabela 5 (valores absolutos). Os gráficos encontram-se em Gráficos C. A análise entre grupos, aos 0, 15, 30, 60 e 120 minutos, foi realizada pelo teste de análise de variâncias (ANOVA). Quando os resultados foram significantes utilizou-se o teste de contraste de Bonferroni para a discriminação das diferenças.

4.4.1. Protocolo 7 – Determinação da Insulinemia pós insulina 30 e 300 mU icv

Os resultados dos parâmetros iniciais encontram-se na Tabela 7C1, 7C2 e 7C3 do Anexo.

As $X \pm EPM$ referentes aos 0, 15, 30, 60 e 120 minutos do grupo Controle foram $2,54 \pm 0,42$; $3,82 \pm 0,95$; $3,28 \pm 0,86$; $3,16 \pm 1,04$; $4,18 \pm 1,04$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulinemia pós Insulina 30 icv foram $5,01 \pm 1,03$; $5,16 \pm 1,07$; $4,10 \pm 0,81$; $3,95 \pm 0,7$; $4,77 \pm 0,58$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulinemia pós Insulina 300 icv foram $4,27 \pm 0,8$; $4,76 \pm 0,77$; $5,05 \pm 0,97$; $3,92 \pm 0,54$; $5,24 \pm 1,04$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 2,354; 0,525; 1,000; 0,336; 0,329, respectivamente. Os resultados foram considerados não significativos para $p < 0,05$.

4.4.2. Protocolo 8 - Determinação da Glicemia pós insulina 30 e 300 mU icv

Os resultados dos parâmetros iniciais encontram-se na Tabela 8C1, 8C2 e 8C3.

As $X \pm EPM$ referentes aos 0, 15, 30, 60 e 120 minutos do grupo Controle foram $86,6 \pm 3$; $106 \pm 6,9$; $112,5 \pm 6,7$; $113,6 \pm 6,3$; $104,5 \pm 5,8$. As $X \pm EPM$ para o grupo Insulinemia pós Insulina 30 icv foram $86 \pm 6,9$; $103,6 \pm 10$; $109 \pm 5,1$; $106 \pm 4,9$; 97 ± 8 . As $X \pm EPM$ para o grupo Insulinemia pós Insulina 300 icv foram $85,2 \pm 4,6$; $84,9 \pm 7,7$; $80,4 \pm 9,1$; $64,4 \pm 11,3$; $52 \pm 7,7$. Os valores calculados de F, pela ANOVA, foram 0,154; 1,657; 4,039; 8,017; 14,07,

respectivamente. Os resultados foram considerados significativos pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$) aos 30, 60, 120 minutos

Aos 30 minutos

Glicemia Controle > Glicemia Ins 300

Aos 60 minutos

Glicemia Controle > Glicemia Ins 300

Glicemia Ins 30 > Glicemia Ins 300

Aos 120 minutos

Glicemia Controle > Glicemia Ins 300

Glicemia Ins 30 > Glicemia Ins 300

Tabela 1 - Diferenças Percentuais (Δ): Volume Minuto Urinário e Filtração Glomerular

GRUPO	N	Volume Urinário Minuto				n	Filtração Glomerular			
		30 min	60 min	90 min	120 min		30 min	60 min	90 min	120 min
INSULINA Icv NDX										
Controle	37	86,7 ± 10,1	136,1 ± 17,5	108,9 ± 19	44,1 ± 21,5	34	8,3 ± 4,8	9,2 ± 4,2	3,5 ± 5,6	-7,9 ± 6,9
Ins 3	12	77,3 ± 14,7	144,1 ± 22,9	154,5 ± 28,8	88,4 ± 50,7	12	14 ± 6,9	1,1 ± 4,3	8,1 ± 6,3	-10,5 ± 14,8
Ins 30	10	75,6 ± 11,8	196,2 ± 50,1	187,3 ± 71,5	92,8 ± 75,3	8	4,4 ± 6,5	15 ± 6,8	8 ± 10,3	-18,7 ± 9,8
Ins 300	15	137 ± 26,1	182,2 ± 28,9	58,1 ± 23,9	-11,8 ± 15,7	12	19,3 ± 8,4	32,2 ± 10	18,2 ± 7,8	25,9 ± 16,3
INS Icv DNX										
Controle	8	84,3 ± 29,3	149,5 ± 24	130,3 ± 28,2	116,4 ± 40	7	29,1±21,8	60,1 ± 19,9	45,9 ± 22,3	30 ± 25,9
Ins 30	6	111,6 ± 32,2	158,1 ± 38,4	157,7 ± 74,2	160,6 ± 70,8	6	43,6 ± 33	64,1 ± 18,2	35,7 ± 30,3	63,1 ± 29,3
Ins 300	7	41,3 ± 5,4	108,9 ± 11,5	75,9 ± 24	30,1 ± 28,5	5	13,3 ± 16,1	28,4 ± 21,1	34,6 ± 22,1	7,1 ± 27
INSULINA SC										
Controle	11	151,1 ± 42,1	212,3 ± 63,9	178,2 ± 63,1	122,6 ± 69,6	8	53,8 ± 21,6	25,8 ± 19,9	25,8 ± 15,7	13,4 ± 25,1
Ins 30	10	73,8 ± 13	111 ± 35,7	37,4 ± 25,8	-10,6 ± 31	8	-1,6 ± 10,1	5,9 ± 13,9	-34,7 ± 7,9	-24,2 ± 18,9
Ins 300	7	97,1 ± 34,7	134,3 ± 68,8	110 ± 68,2	44,4 ± 51	6	27,8 ± 18,6	32,5 ± 21,2	12,4 ± 23,5	1,8 ± 10,8
LEPTINA Icv NDX										
Controle	17	115,3 ± 23,3	223 ± 50,2	208,5 ± 51,9	139,8 ± 51,8	10	33 ± 6,4	31,5 ± 9,5	25,1 ± 4,8	11,4 ± 8,8
Lep 0,3	8	130,1 ± 53,9	188,9 ± 78,6	171,6 ± 78,8	53,1 ± 85	6	7,9 ± 1,6	11,5 ± 3,5	13,8 ± 7,6	-24,3 ± 10,9
Lep 3	8	111 ± 16,4	181,2 ± 31,4	190,7 ± 37,5	105,9 ± 51,2	5	34,6 ± 4,5	37,6 ± 4,4	54,2 ± 9,3	36,8 ± 7,8
INS30+LEP 0,3-3 NDX										
Controle1(Salina)	54	95,7±10,1	163,4±20,3	140,2±21,6	74,2±22,5	44	13,9±4,3	14,2±4,1	8,4±4,6	-3,5±5,8
Controle2(Ins 30)	12	123,3 ± 32	188,8 ± 57	136 ± 61,2	47,9 ± 54,8	9	38,4 ± 21,2	37,8 ± 23,5	17,4 ± 21,3	-7,1 ± 12,6
Ins30+Lep 0,3	9	93,9 ± 21,5	101,4 ± 36,3	61 ± 32,4	-43,4 ± 13,6	7	43,8 ± 12,4	40,2 ± 14,6	33 ± 10,8	17,5 ± 10,3
Ins30+Lep 3	10	128,6 ± 33,7	158,1 ± 32,5	105,8 ± 38	9,9 ± 32,1	6	21,5 ± 16,4	33 ± 5,1	17,3 ± 11,3	-10,8 ± 16,9
INS300+LEP0,3-3 NDX										
Controle1(Salina)	54	95,7±10,1	163,4±20,3	140,2±21,6	74,2±22,5	44	13,9±4,3	14,2±4,1	8,4±4,6	-3,5±5,8
Controle2(Ins 300)	14	109,6 ± 21,9	160,9 ± 27,5	118 ± 38,4	-18,9 ± 15,3	10	24,8 ± 7,9	33,1 ± 12,2	14,1 ± 16,4	6,8 ± 16,4
Ins300+Lep 0,3	8	137,6 ± 33,5	185,4 ± 54,3	103 ± 70,6	-17,7 ± 27,3	9	24,1 ± 17,9	14,7 ± 12,9	0,6 ± 15,3	7,2 ± 23,2
Ins300+Lep 3	6	176,9 ± 27,6	242,9 ± 56,8	197,9 ± 50,9	70,9 ± 84,2	5	25,2 ± 16,8	14 ± 13,7	11 ± 19,9	-14,1 ± 29,5

Resultados estão expressos como $\bar{X} \pm \text{LEDM}$

Resultados estão expressos como $X \pm \text{EPM}$.

Tabela 2 - Diferenças Percentuais (Δ): Fração de Excreção de Sódio e Potássio

GRUPO	n	Fração de Excreção de Sódio				Fração de Excreção de Potássio				
		30 min	60 min	90 min	120 min	n	30 min	60 min	90 min	120 min
INSULINA Icv NDX										
Controle	28	67 ± 18,6	191,1 ± 35,9	177,1 ± 31,9	307,9 ± 120	29	15,5 ± 8,2	37,4 ± 8,2	63,5 ± 10,8	103,5 ± 20,1
Ins 3	8	68,8 ± 41,1	270,5 ± 113,4	371,8 ± 137,1	424,4 ± 111,1	9	27,5 ± 7,5	85,5 ± 19,1	85,6 ± 26,4	328,2 ± 165,2
Ins 30	5	96,5 ± 55,7	253,4 ± 145	344,6 ± 151,1	1030,6 ± 773,2	5	44 ± 49,1	70,2 ± 54,5	97,6 ± 39,2	362,7 ± 226,9
Ins 300	11	138,3 ± 49	447,4 ± 97,8	713 ± 214,5	1050,9 ± 252,9	12	40,4 ± 14	95,2 ± 15,6	157,4 ± 38,2	194,1 ± 36,4
INS Icv DNX										
Controle	6	65 ± 12,4	55,8 ± 17,2	122,2 ± 17,5	195,5 ± 60,1	6	-6,4 ± 10,6	9,8 ± 21	2,7 ± 21,7	23,2± 14,8
Ins 30	6	117,5 ± 38,5	69,2 ± 30,6	182,3 ± 75,2	291,6 ± 79,9	5	27,4 ± 36,4	-16,1 ± 12	14,3 ± 18,1	50±37,2
Ins 300	5	8,2 ± 20,8	89,5 ± 55,6	94,1 ± 39,4	58,7 ± 37,9	5	-17 ± 12,2	3,3 ± 20,9	12,5 ± 26,7	25 ± 31,4
INSULINA SC										
Controle	7	19,3 ± 28,7	4,4 ± 19,8	38,9 ± 36,8	90,7 ± 55,7	8	56,5 ± 12,5	78,6 ± 29,9	67,8 ± 22,4	131,3 ± 67,8
Ins 30	8	61,1 ± 39,4	78 ± 36,9	156,8 ± 40,9	270,9 ± 55,7	7	11,5 ± 7,7	16,8 ± 10,5	64,2 ± 16,8	75,1 ± 20,2
Ins 300	5	21,4 ± 27	26,2 ± 19,9	52,9±22,5	100,5 ± 32	5	5,2 ± 6,9	9,8±28,4	75,6 ± 40,2	82,1 ± 44,1
LEPTINA Icv NDX										
Controle	8	74,9 ± 33,6	248,3 ± 97,9	262,9 ± 110,1	290,7 ± 103,9	8	3,4 ± 9,2	30,6 ± 10,5	57,5 ± 6,2	91,1 ± 19,9
Lep 0,3	6	57,3 ± 32,1	104,1 ± 34,7	121,8 ± 52,6	178,9 ± 77,9	6	9,4 ± 7,7	17,9 ± 11,3	31,6 ± 13,8	35,4 ± 17,6
Lep 3	5	67 ± 20,8	174,4 ± 62,3	177,2 ± 53	202,2 ± 82,3	5	10,8 ± 6	21,8 ± 10,6	48 ± 14,2	75,9 ± 18,8
INS30+LEP 0,3-3 NDX										
Controle1(Salina)	36	68,7±16,1	203,8±34,9	196,1±34,4	304,1±95,5	37	12,9±6,7	35,9±6,8	62,2±8,5	100,8±16,2
Controle2(Ins 30)	7	42,2 ± 30,7	140 ± 68,1	234,4 ± 76,7	572,3 ± 220,8	9	8,4 ± 11,8	49,9 ± 28,3	112,2 ± 28,4	148,6 ± 35,5
Ins30+Lep 0,3	7	106,5 ± 19,9	222,5 ± 46,5	406,1 ± 128,4	1084,5 ± 331,9	7	0 ± 10,6	34,5 ± 19,9	54 ± 20,7	139,1 ± 29,7
Ins30+Lep 3	5	17,6 ± 21,7	19,1 ± 15,1	51,8 ± 19,1	199,9 ± 48,7	6	1,5 ± 15,1	11,6±11,1	36,3 ± 22	317,3 ± 205
INS300+LEP0,3-3 NDX										
Controle1(Salina)	36	68,7±16,1	203,8±34,9	196,1±34,4	304,1±95,5	37	12,9±6,7	35,9±6,8	62,2±8,5	100,8±16,2
Controle2(Ins300)	7	50,5 ± 63,9	192,1 ± 80,2	304,5 ± 108	843,3 ± 289,6	7	-8,0 ± 14,5	20,2 ± 15,9	44 ± 24,6	192,2 ± 108,5
Ins300+Lep 0,3	7	176,8 ± 113,4	273,2 ± 113,3	523,1 ± 176,1	667,4 ± 198,5	8	69,4 ± 69,1	23,4 ± 14	93 ± 49,4	78,8 ± 21,4
Ins300+Lep 3	6	68,4 ± 13,1	165,5 ± 63,1	160 ± 32	355,1 ± 103,9	5	21,8 ± 16,8	46,3 ± 23,1	71,4 ± 23,1	124 ± 23,5

Resultados estão expressos como $\bar{X} \pm \text{EPM}$.

Tabela 3 - Diferenças Percentuais (Δ): Fração de Excreção Proximal e Pós Proximal de Sódio

GRUPO	n	Fração de Excreção Proximal de Sódio				n	Fração de Excreção Pós Proximal de Sódio			
		30 min	60 min	90 min	120 min		30 min	60 min	90 min	120 min
INSULINA Icv NDX										
Controle	29	50,2 ± 12,6	84,6 ± 15,6	93,5 ± 17,8	108,3 ± 18,6	24	6,1 ± 8,5	59,9 ± 26,8	40,4 ± 16,9	38,1 ± 16,5
Ins 3	10	55,7 ± 25,5	144,3 ± 44,9	154 ± 51,2	207,4 ± 82,6	10	43,3 ± 38,3	89,6 ± 54,8	109,5 ± 65	137,1 ± 58,7
Ins 30	7	18,7 ± 9,5	60,2 ± 18,1	58,6 ± 8,4	118,6 ± 47,6	6	70,3 ± 51,5	82,4 ± 61	146,1 ± 78,7	192,3 ± 116,4
Ins 300	10	83,4 ± 28,7	89 ± 17,6	106,3 ± 20,1	115,5 ± 30,3	11	21,9 ± 24,1	137,3 ± 47,3	187,7 ± 84,6	275,1 ± 85,5
INS Icv DNX										
Controle	6	4 ± 12,6	16,1 ± 18,3	9 ± 12,1	38,2 ± 13,1	6	48,7 ± 18,1	24,1 ± 8,6	92 ± 26,2	112 ± 23,4
Ins 30	5	23,1 ± 23,8	14,5 ± 18,2	92,7 ± 74,8	175,7 ± 115,1	5	66,6 ± 6,2	28,9 ± 17,1	32,8 ± 23,3	61,7 ± 42,2
Ins 300	5	13,6 ± 9	45,5 ± 14,7	26,4 ± 5,6	84,1 ± 31,7	5	-16,3 ± 13,8	16,1 ± 27,3	41,2 ± 30	4,5 ± 27,5
INSULINA SC										
Controle	7	51,3 ± 17,9	116,6 ± 29,7	85,8 ± 28,5	149,2 ± 69	8	-29,4 ± 10,7	-46,4 ± 9,7	-32,1 ± 13	-9 ± 21,9
Ins 30	7	29,1 ± 14,7	50 ± 19,9	49,8 ± 8,8	65,7 ± 21,3	8	38,2 ± 20	77,5 ± 57	90,3 ± 32,9	123,3 ± 41,9
Ins 300	5	-11,4 ± 8,3	0 ± 21,1	12,6 ± 18,1	60,3 ± 37,1	6	46,4 ± 22,6	112,7 ± 74,9	69,9 ± 34,6	55,9 ± 21,9
LEPTINA Icv NDX										
Controle	10	32,4 ± 12,5	80,5 ± 32,7	79,6 ± 25,4	82,7 ± 25	15	67,4 ± 24,8	114,7 ± 37,3	120,1 ± 38,8	157,8 ± 53,1
Lep 0,3	6	24,8 ± 16,9	34,5 ± 19,2	41,9 ± 18,5	40,6 ± 12,4	6	31,2 ± 26,1	57,8 ± 25	56,9 ± 33,7	117,7 ± 78,4
Lep 3	5	53,4 ± 14,1	117,9 ± 45,4	141,9 ± 50,8	168,5 ± 57,6	5	-6,1 ± 10,9	41,7 ± 52,5	38,9 ± 40,8	24,6 ± 23,1
INS300+LEP 0,3-3 NDX										
Controle1(Salina)	39	45,6±9,9	83,5±14,1	89,9±14,6	101,8±15,2	39	29,6±11,7	81±22	71,1±18,9	84,2±24,3
Controle(Ins 30)	7	61,9 ± 19	149,6 ± 53,6	204,4 ± 97,2	357,8 ± 179	7	-8,6 ± 21,2	14,4 ± 31,7	46,3 ± 43,9	137,4 ± 92,3
Ins30+Lep 0,3	7	46,4 ± 9,3	61,2 ± 7,6	79,9 ± 13,6	95,9 ± 8,1	8	42,3 ± 8,4	88,2 ± 25	161,9 ± 54,8	472,4 ± 138,1
Ins30+Lep 3	6	285,7 ± 208,8	130,8 ± 57,3	132,8 ± 28,8	337,8 ± 208,5	6	-3,9 ± 26,9	6,4 ± 27,4	37,9 ± 48,4	51,1 ± 27,3
INS300+LEP0,3-3 NDX										
Controle1(Salina)	39	45,6±9,9	83,5±14,1	89,9±14,6	101,8±15,2		29,6±11,7	81±22	71,1±18,9	84,2±24,3
Controle2(Ins300)	7	52,9 ± 26,5	74,8 ± 24	89,4 ± 26,6	139,4±57,6	7	-8,5 ± 17,5	113,2 ± 64	103,2 ± 45,5	142,9 ± 64,4
Ins300+Lep 0,3	8	128,2 ± 78,9	97,5 ± 25	168,7 ± 52,5	254,8 ± 178,4	6	93 ± 69,3	107,5 ± 40,4	284,9 ± 131,3	408,5 ± 125,4
Ins300+Lep 3	5	86,8 ± 16,7	119,2 ± 22,5	149,4 ± 26,2	180,6 ± 75,6	5	-6,1 ± 12,5	12,3 ± 32,3	2,0 ± 10,5	99,9 ± 28

Resultados estão expressos como V.L.P.M.

Resultados estão expressos como $\bar{X} \pm \text{EPM}$.

Tabela 4 - Área total sob a curva (TAUC) - ($\Delta\%^{\ast}\text{min}$)

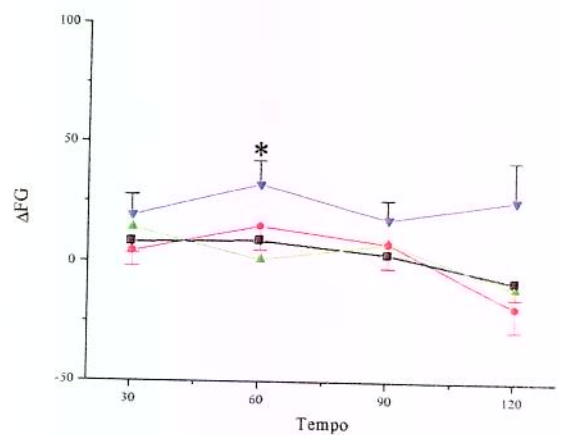
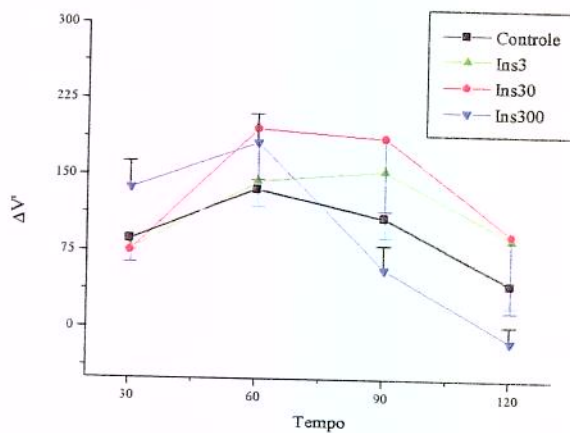
GRUPO	n	V'	n	FG	n	FENa	n	FEPNa	n	FEPNa	n	FEK
INSULINA Icv NDX												
Controle	37	610 ± 50	34	312 ± 12	28	856 ± 115	29	557 ± 44	24	422 ± 50	29	460 ± 28
Ins 3	12	681 ± 79	12	311 ± 17	8	1189 ± 308	10	729 ± 130	10	589 ± 165	9	649 ± 100
Ins 30	10	767 ± 160	8	316 ± 18	5	1461 ± 594	7	487 ± 26	6	659 ± 210	5	671 ± 175
Ins 300	15	602 ± 53	12	373 ± 25	11	2055 ± 411	10	594 ± 58	11	773 ± 167	12	669 ± 70
INS Icv DNX												
Controle	8	680 ± 74	7	435 ± 61	6	608 ± 45	6	346 ± 35	6	497 ± 37	6	321 ± 51
Ins 30	6	751 ± 157	6	453 ± 71	6	756 ± 142	5	506 ± 149	5	426 ± 60	5	336 ± 59
Ins 300	7	520 ± 37	5	373 ± 63	5	516 ± 108	5	420 ± 34	5	351 ± 65	5	319 ± 65
INSULINA SC												
Controle	11	828 ± 178	8	385 ± 53	7	398 ± 77	7	603 ± 72	8	202 ± 28	8	540 ± 67
Ins 30	10	480 ± 73	8	258 ± 34	8	700 ± 99	7	447 ± 41	8	548 ± 98	7	424 ± 22
Ins 300	7	615 ± 170	6	360 ± 56	5	439 ± 46	5	337 ± 42	6	533 ± 121	5	429 ± 90
LEPTINA Icv NDX												
Controle	17	859 ± 136	10	379 ± 19	8	994 ± 259	10	517 ± 71	15	647 ± 109	8	435 ± 22
Lep 0,3	8	752 ± 225	6	317 ± 11	6	643 ± 136	6	409 ± 49	6	489 ± 105	6	371 ± 35
Lep 3	8	780 ± 91	5	427 ± 16	5	786 ± 142	5	670 ± 128	5	389 ± 100	5	413 ± 27
INS30+LEP 0,3-3 NDX												
Controle1(Salina)	54	688 ± 56	44	328 ± 11	36	886 ± 105	39	547 ± 37	39	509 ± 55	37	455 ± 22
Controle2(Ins 30)	12	710 ± 154	9	371 ± 57	7	982 ± 238	7	864 ± 244	7	425 ± 126	9	540 ± 65
Ins30+Lep 0,3	9	488 ± 80	7	404 ± 33	7	1524 ± 330	7	512 ± 26	8	807 ± 140	7	458 ± 58
Ins30+Lep 3	10	633 ± 96	6	355 ± 24	5	480 ± 45	6	875 ± 192	6	368 ± 93	6	507 ± 109
INS300+LEP 0,3-3 NDX												
Controle1(Salina)	54	688 ± 56	44	328 ± 11	36	886 ± 105	39	547 ± 37	39	509 ± 55	37	455 ± 22
Controle2(Ins300)	14	624 ± 80	10	330 ± 39	7	1244 ± 311	7	560 ± 77	7	584 ± 108	7	456 ± 88
Ins300+Lep 0,3	8	648 ± 146	8	331 ± 42	7	1518 ± 355	8	756 ± 151	6	943 ± 225	8	491 ± 78
Ins300+Lep 3	6	865 ± 139	6	331 ± 54	6	837 ± 76	5	702 ± 56	5	361 ± 42	5	491 ± 32

Resultados estão expressos como $\bar{X} \pm \text{EPM}$.

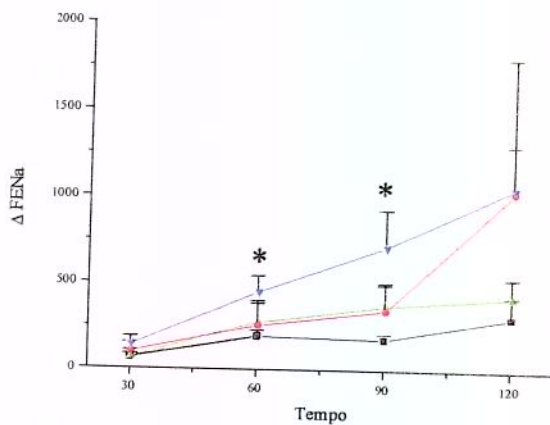
Tabela 5 - Insulinemia e Glicemia Pós Insulina icv 30 e 300 mU em animais NDX

Insulinemia (ng/ml)						Glicemia (mg%)						
	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	ÁREA	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	ÁREA
n=5	2,54±0,42	3,82±0,95	3,28±0,86	3,16±1,04	4,18±1,04	13,6±2,8	86,6±3,0	106±6,9	112,5±6,7	113,6±6,3	104,5±5,8	428±22
n=5	5,01±1,03	5,16±1,07	4,10±0,81	3,95±0,70	4,77±0,58	18,1±2,4	86±6,9	103,6±10	109±5,1	106±4,9	97±8,0	410±23
n=6	4,27±0,80	4,76±0,77	5,05±0,97	3,92±0,54	5,24±1,04	18,5±2,0	85,2±4,6	84,9±7,7	80,4±9,1	64,4±11,3	52,0±7,7	298±27
Resultados estão expressos como X±EPM.												

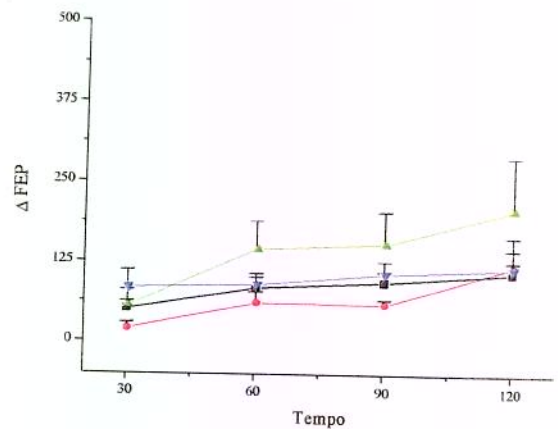
GRÁFICOS



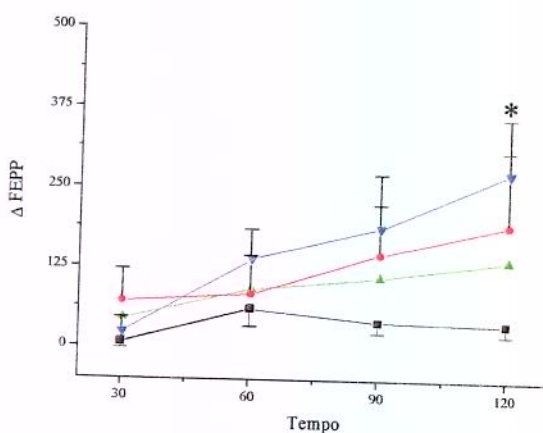
Volume Urinário



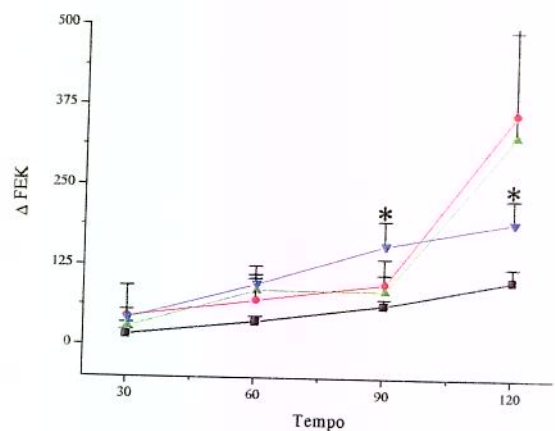
Filtração Glomerular



Fração de Excreção de Sódio



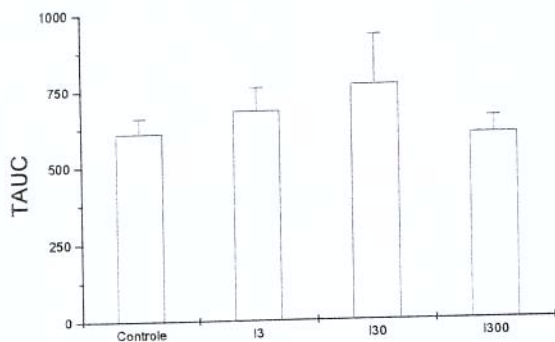
Fração de Excreção Proximal de Sódio



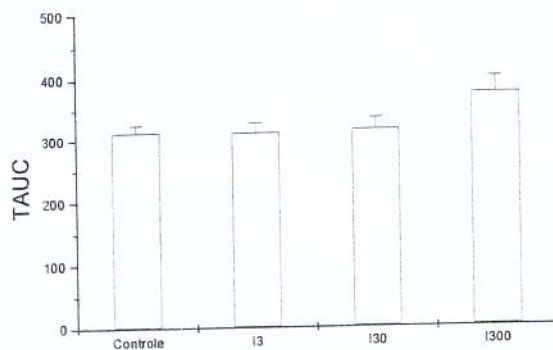
Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio

Fração de Excreção de Potássio

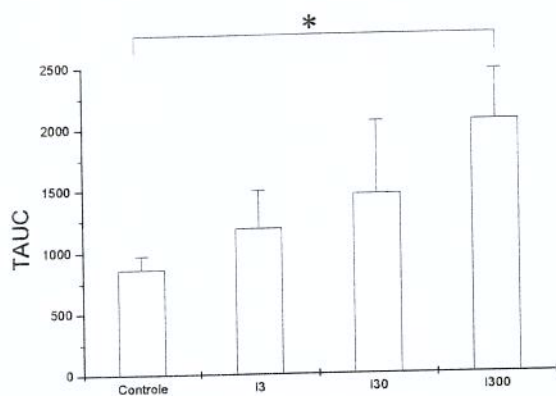
Gráficos A - Protocolo 1 - Insulina icv 3-30-300 mU - Animais NDX - *p<0,05 Insulina vs Controle



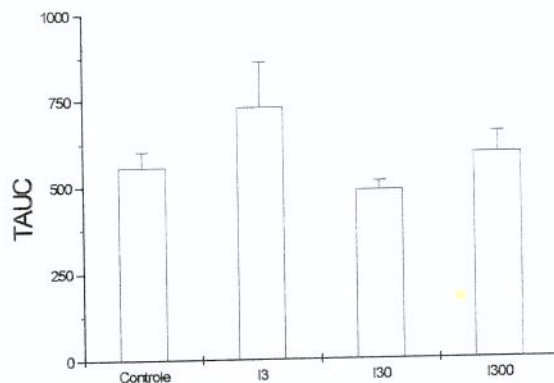
Volume Urinário



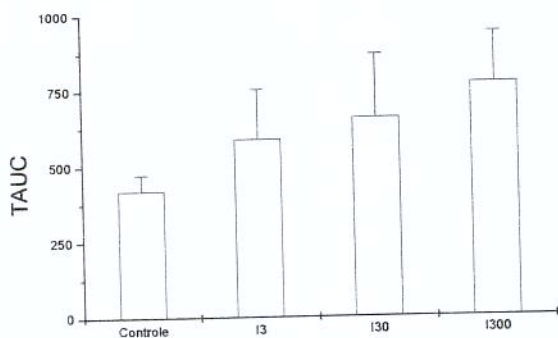
Filtração Glomerular



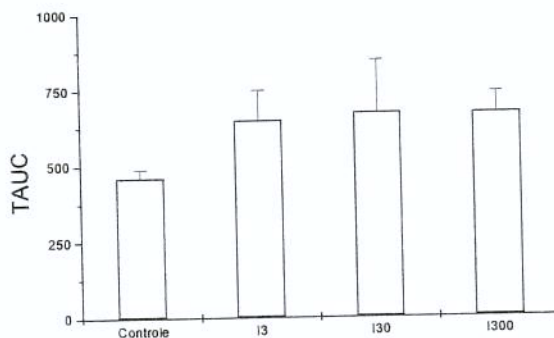
Fração de Excreção de Sódio



Fração de Excreção Proximal de Sódio

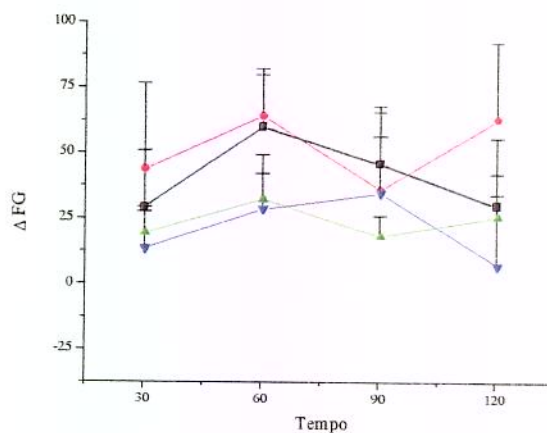
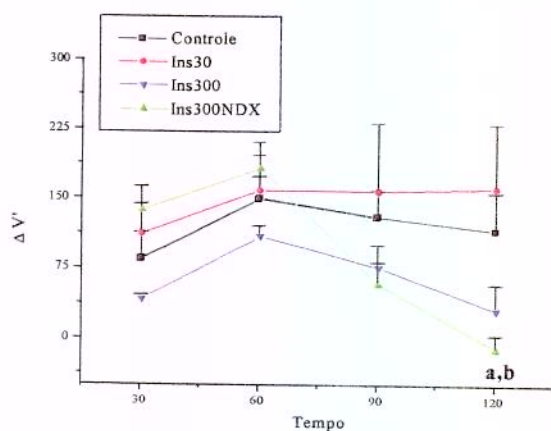


Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio



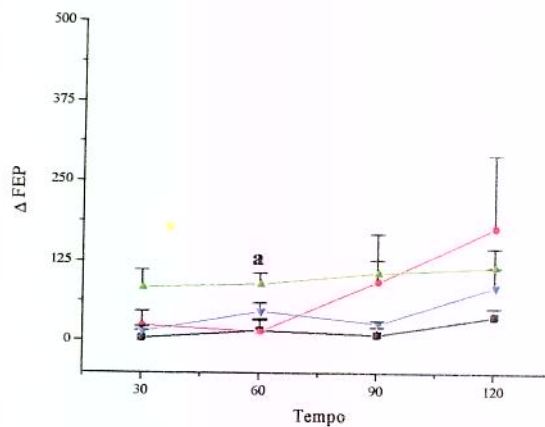
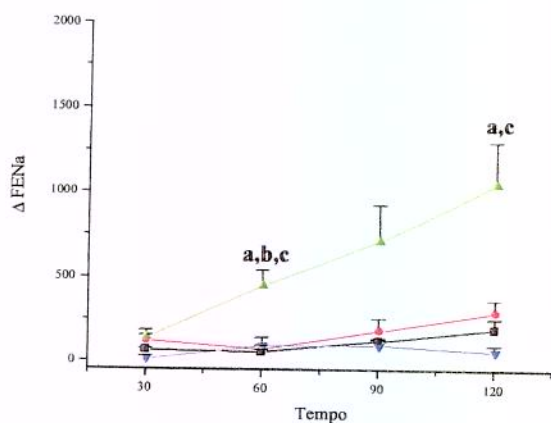
Fração de Excreção de Potássio

Gráficos A1 - Protocolo 1 - Insulina icv 3-30-300 mU - Animais NDX - * $p < 0,05$



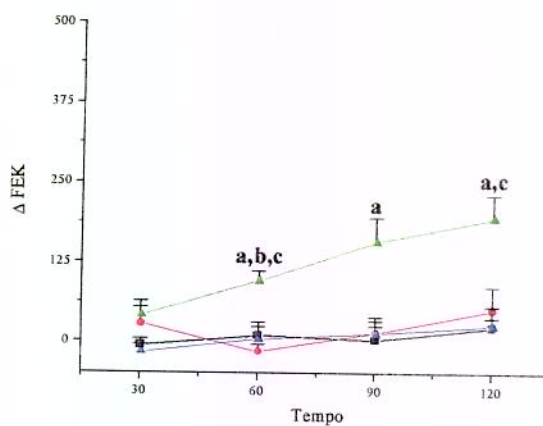
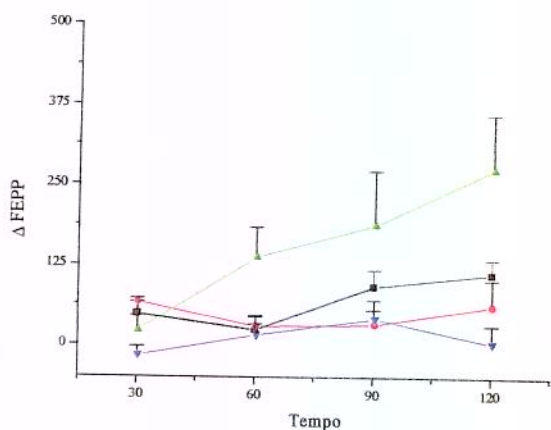
Volume Urinário

Filtração Glomerular



Fração de Excreção de Sódio

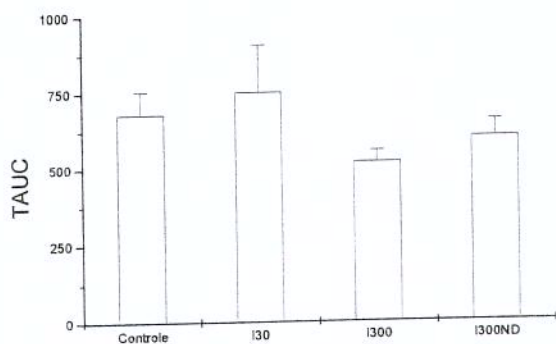
Fração de Excreção Proximal de Sódio



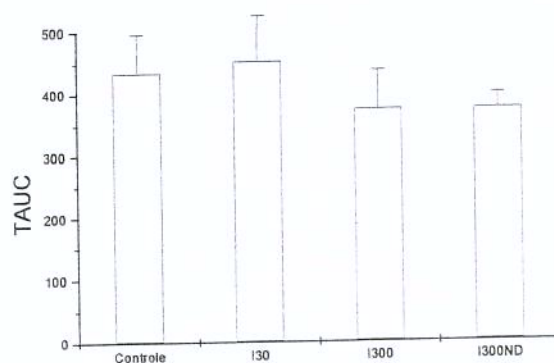
Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio

Fração de Excreção de Potássio

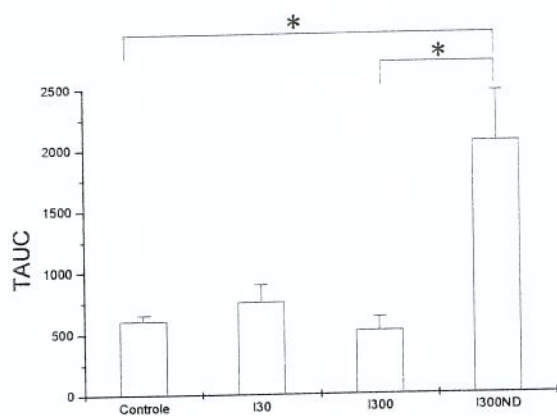
Gráficos A - Protocolo 2 - Insulina icv 30-300 mU - Animais DNX - * $p < 0,05$
a Ins 300 NDX vs Controle; b Ins 300 NDX vs Ins 30 DNX; c Ins 300 NDX vs Ins 300 DNX



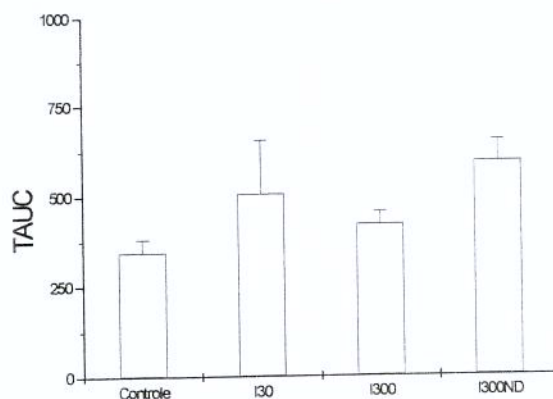
Volume Urinário



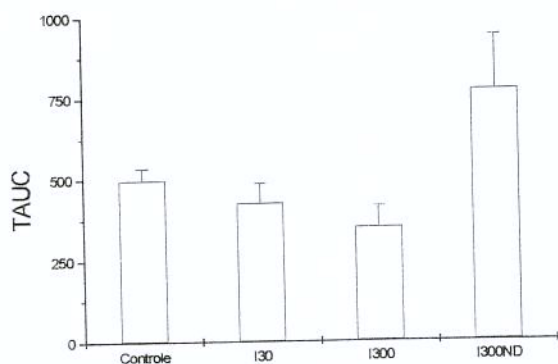
Filtração Glomerular



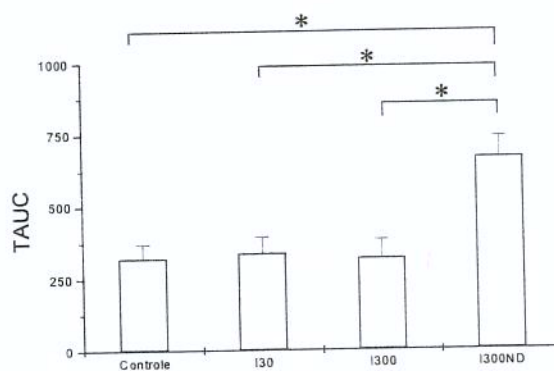
Fração de Excreção de Sódio



Fração de Excreção Proximal de Sódio

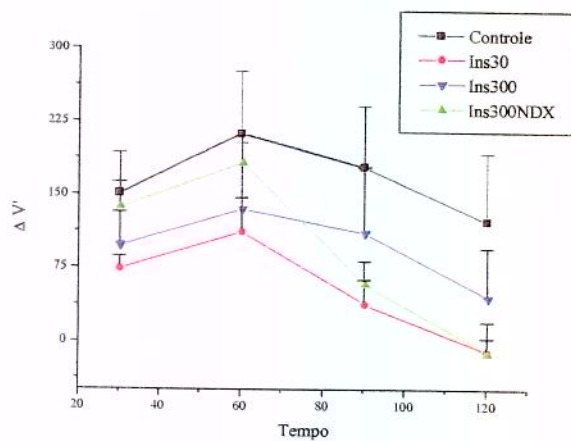


Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio

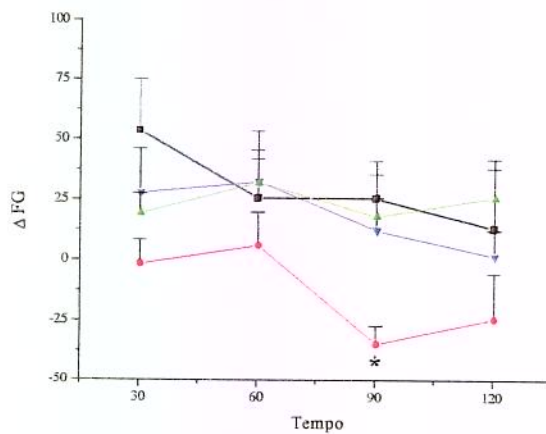


Fração de Excreção de Potássio

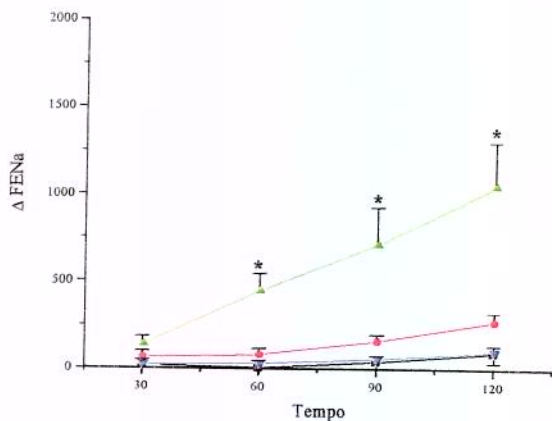
Gráficos A1 - Protocolo 2 - Insulina icv 30-300 mU - Animais DNX - * $p < 0,05$



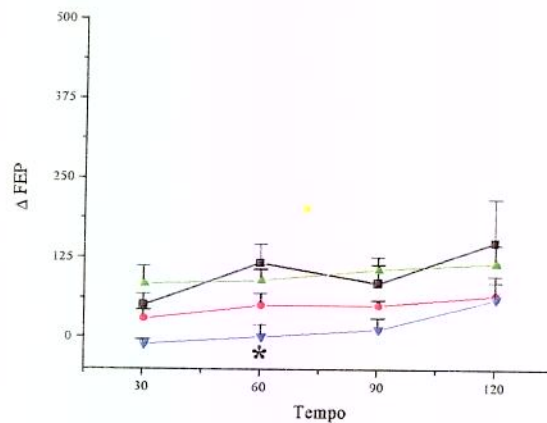
Volume Urinário



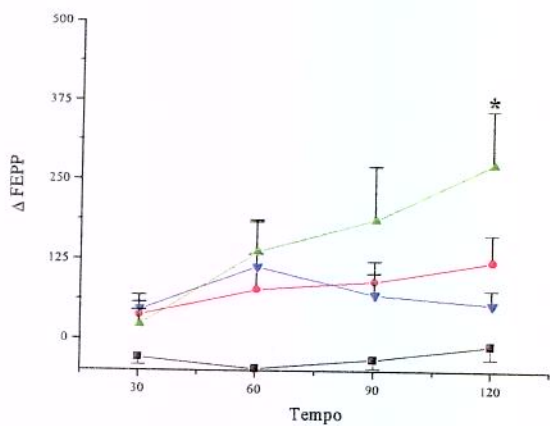
Filtração Glomerular



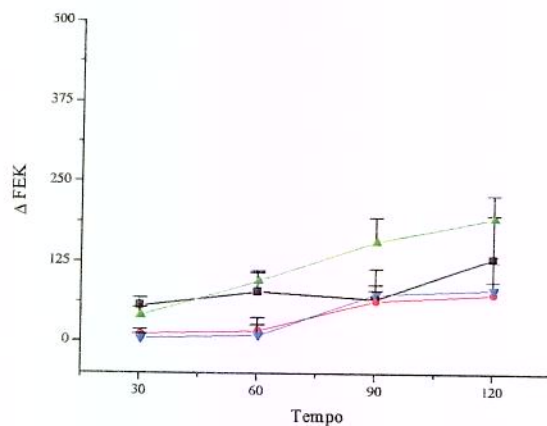
Fração de Excreção de Sódio



Fração de Excreção Proximal de Sódio

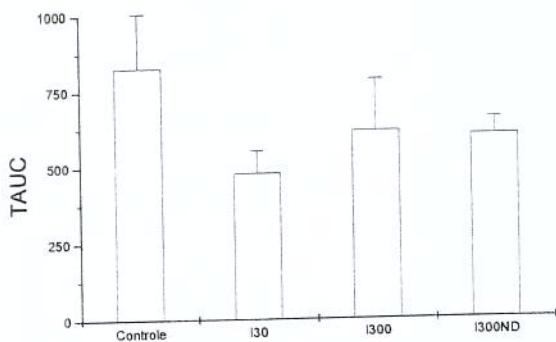


Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio

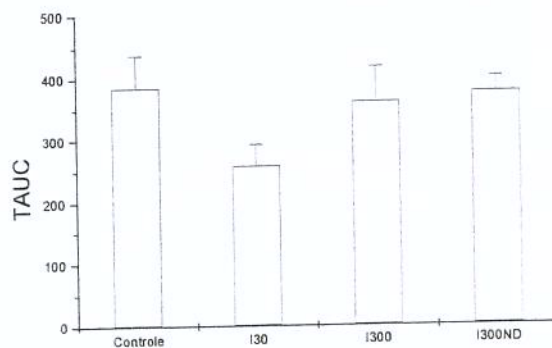


Fração de Excreção de Potássio

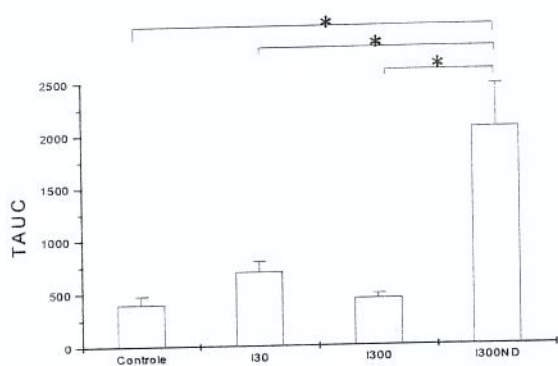
Gráficos A - Protocolo 3 - Insulina Subcutânea 30-300 mU - Animais NDX - * $p < 0,05$ Insulina vs Controle



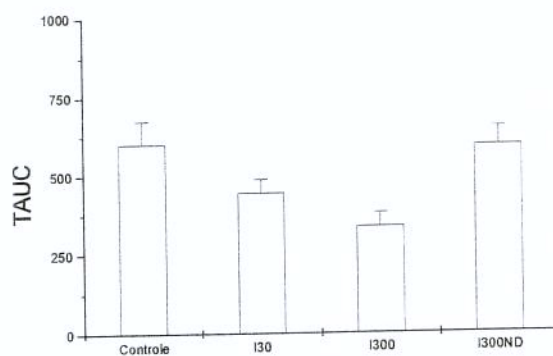
Volume Urinário



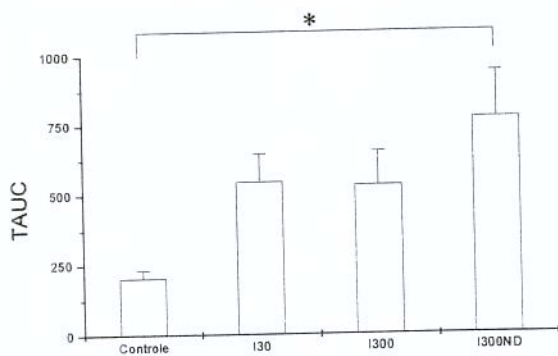
Filtração Glomerular



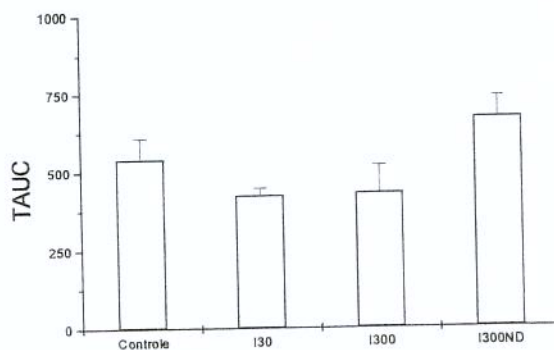
Fração de Excreção de Sódio



Fração de Excreção Proximal de Sódio

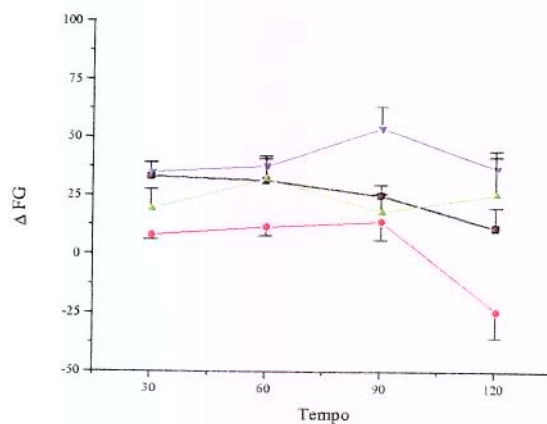
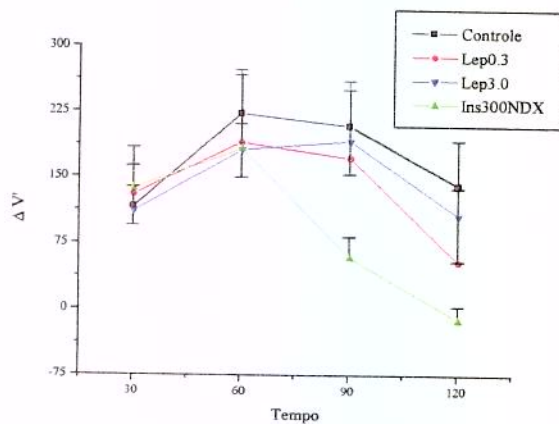


Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio



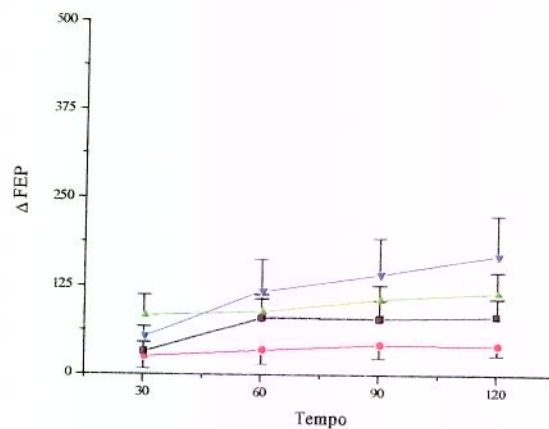
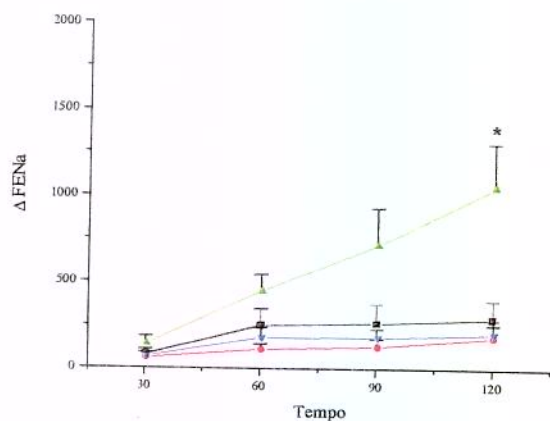
Fração de Excreção de Potássio

Gráficos A1 - Protocolo 3 - Insulina Subcutânea 30-300 mU - Animais NDX - * $p < 0,05$



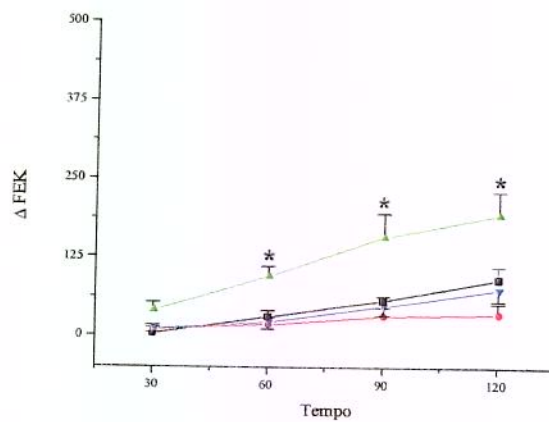
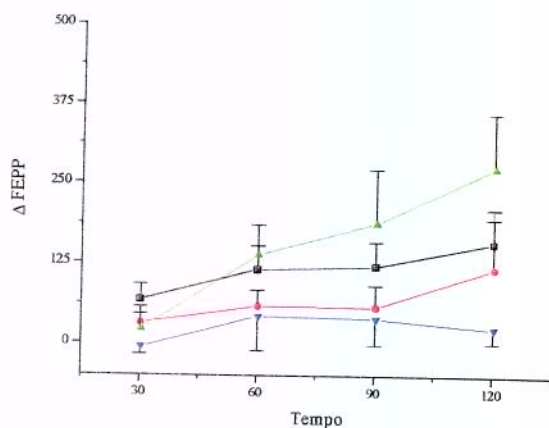
Volume Urinário

Filtração Glomerular



Fração de Excreção de Sódio

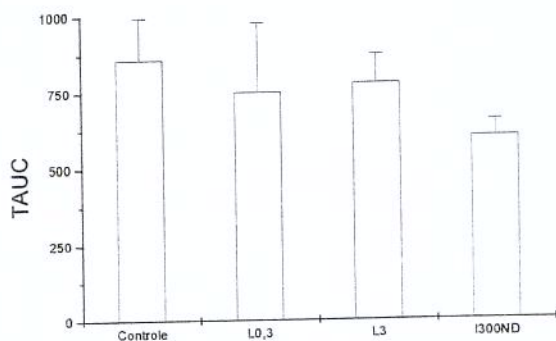
Fração de Excreção Proximal de Sódio



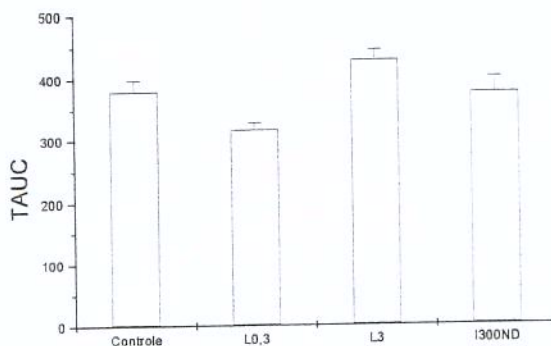
Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio

Fração de Excreção de Potássio

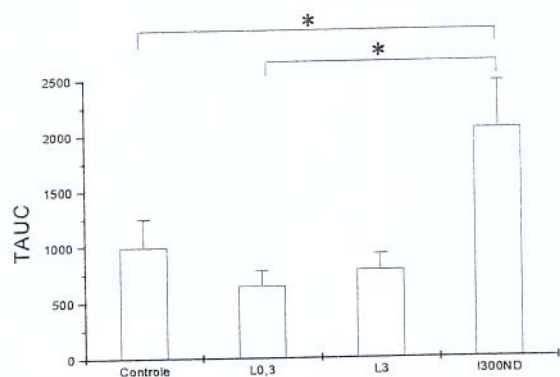
Gráficos A - Protocolo 4 - Leptina icv 0,3-3μg - Animais NDX - *p<0,05 Insulina vs Controle



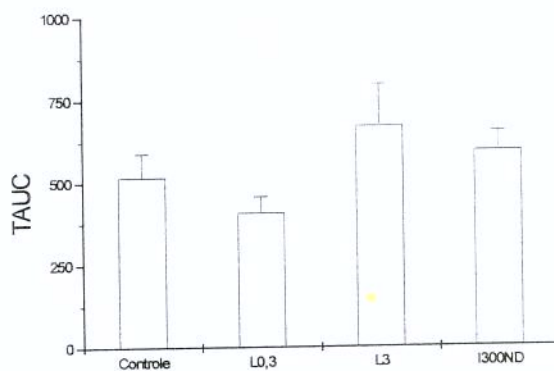
Volume Urinário



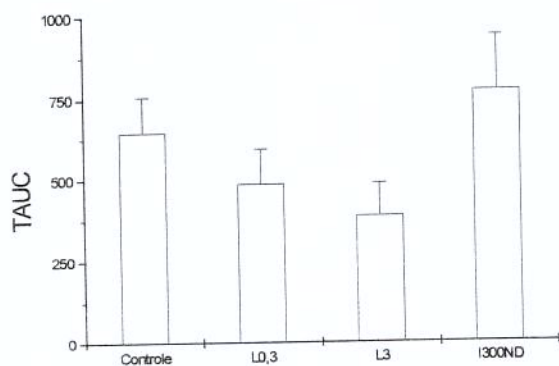
Filtração Glomerular



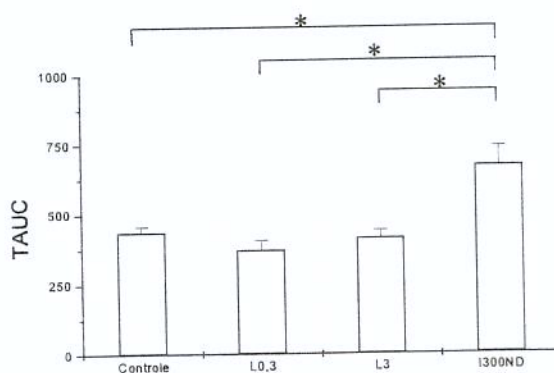
Fração de Excreção de Sódio



Fração de Excreção Proximal de Sódio

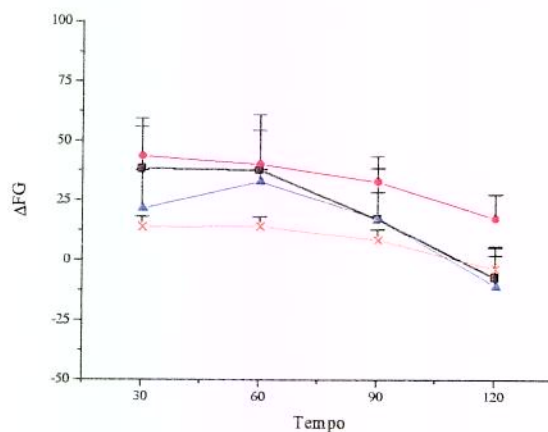
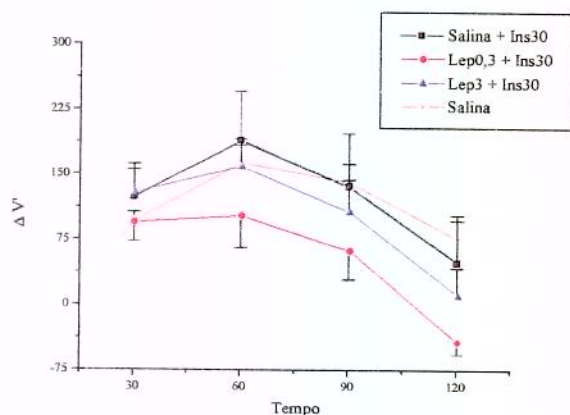


Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio



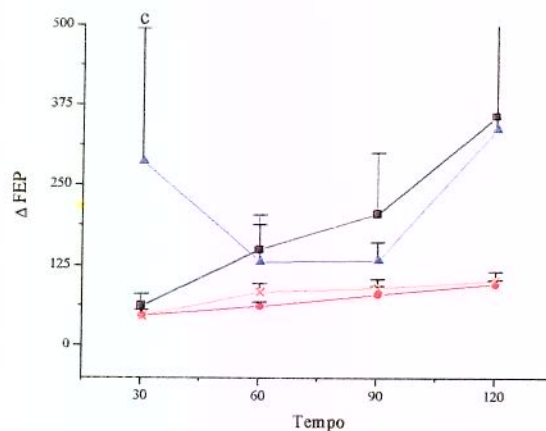
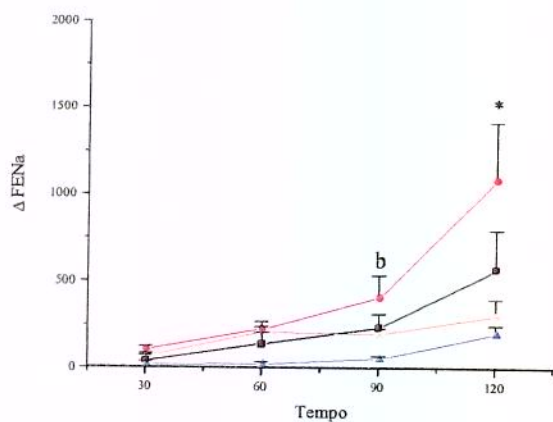
Fração de Excreção de Potássio

Gráficos A1 - Protocolo 4 - Leptina icv 0,3-3µg - Animais NDX - *p<0,05



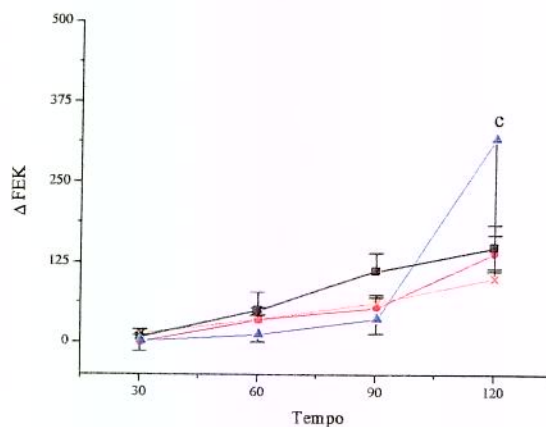
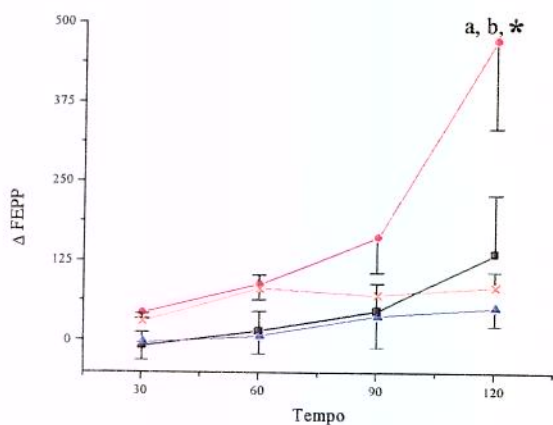
Volume Urinário

Filtração Glomerular



Fração de Excreção de Sódio

Fração de Excreção Proximal de Sódio

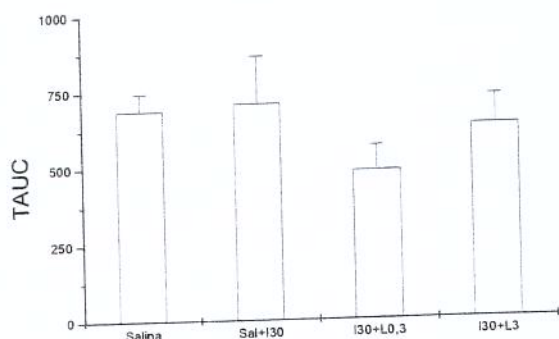


Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio

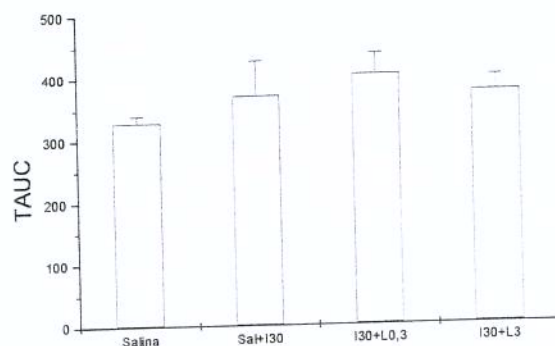
Fração de Excreção de Potássio

Gráficos B - Protocolo 5 - Ins 30mU+Lep0,3-3μ icv- Animais NDX - p<0,05

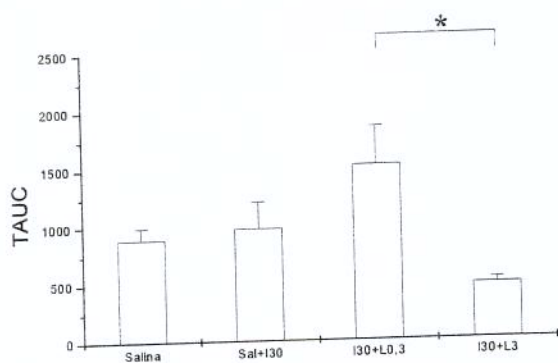
* Ins30+lep0,3 vs C1 a Ins30+lep0,3 vs C2 b Ins30+lep0,3 vs Ins30+lep3 c Ins30+lep3 vs C1



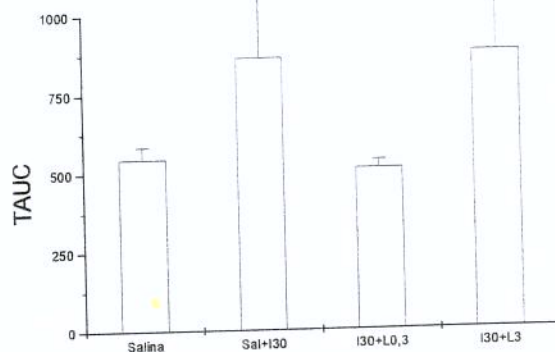
Volume Urinário



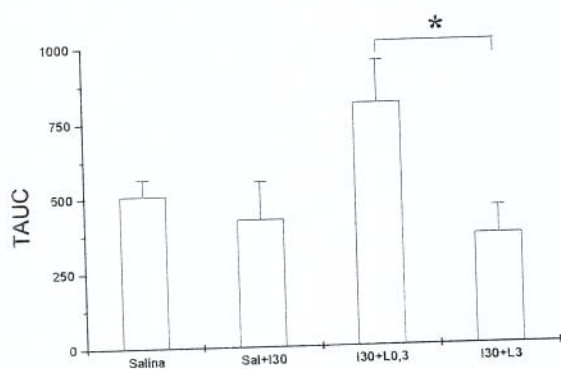
Filtração Glomerular



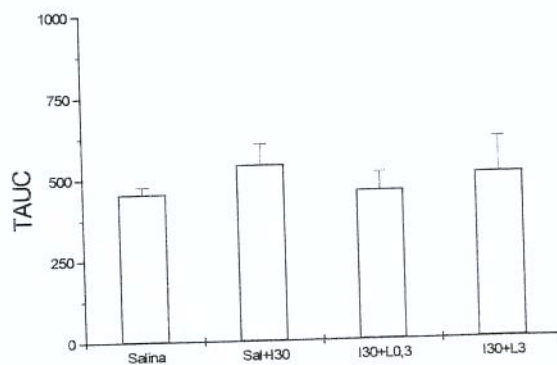
Fração de Excreção de Sódio



Fração de Excreção Proximal de Sódio

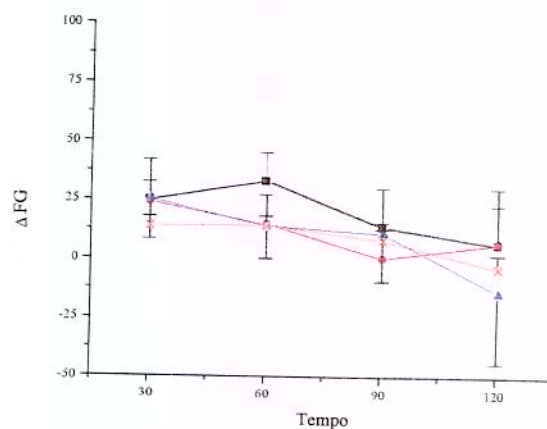
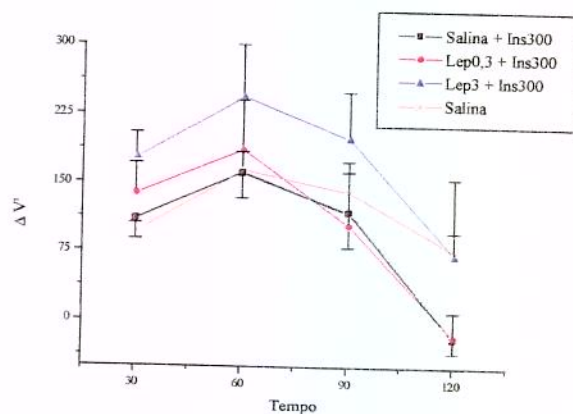


Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio

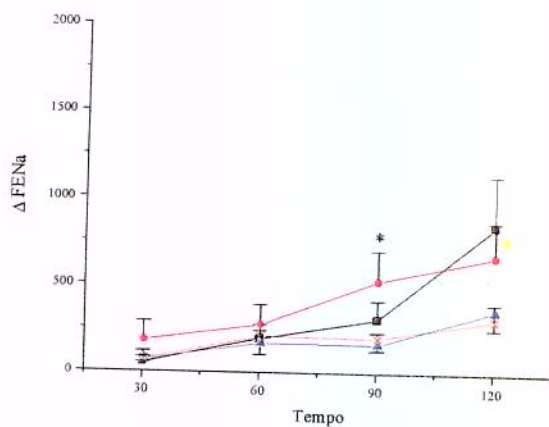


Fração de Excreção de Potássio

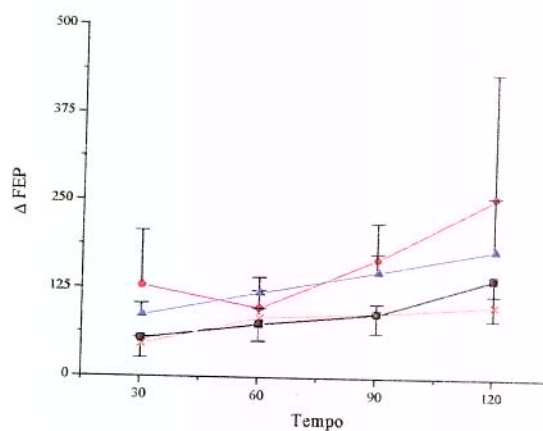
Gráficos B1 - Protocolo 5 - Insulina 30mU+Lep0,3-3µg- icv - Animais NDX - *p<0,05



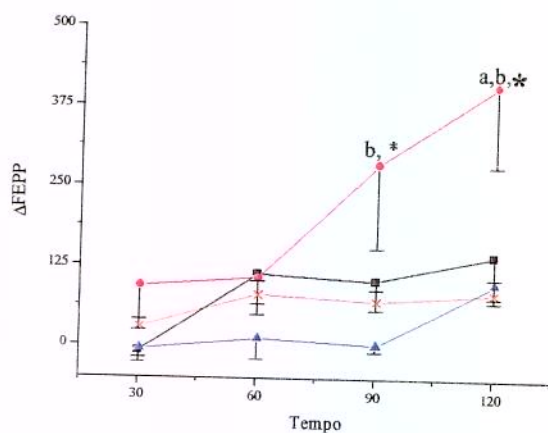
Volume Urinário



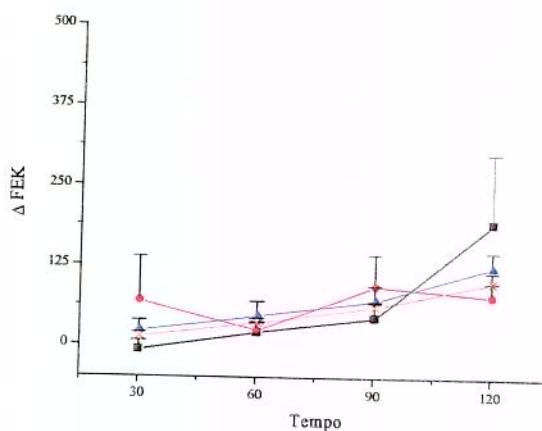
Filtração Glomerular



Fração de Excreção de Sódio



Fração de Excreção Proximal de Sódio

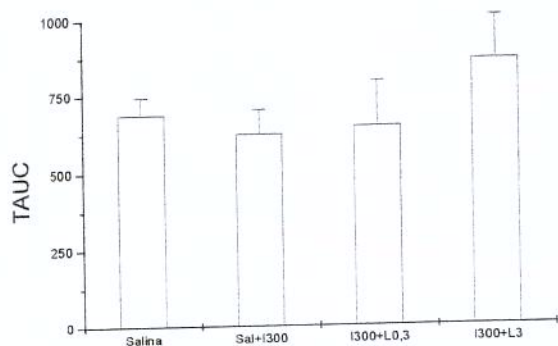


Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio

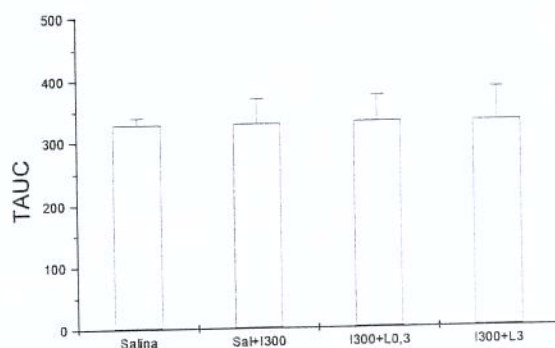
Fração de Excreção de Potássio

Gráficos B - Protocolo 6 - Ins300mU+Lep0,3-3μg icv - Animais NDX -p<0,05

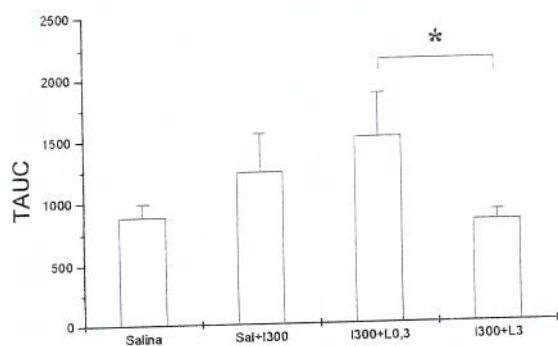
* Ins300+Lep0,3 vs C1 a Ins300+Lep0,3 vs C2 b Ins300+Lep0,3 vs Ins300+Lep3



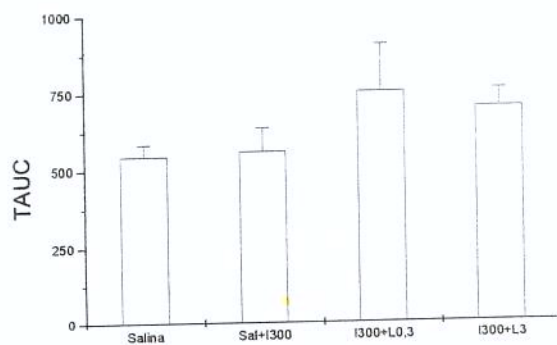
Volume Urinário



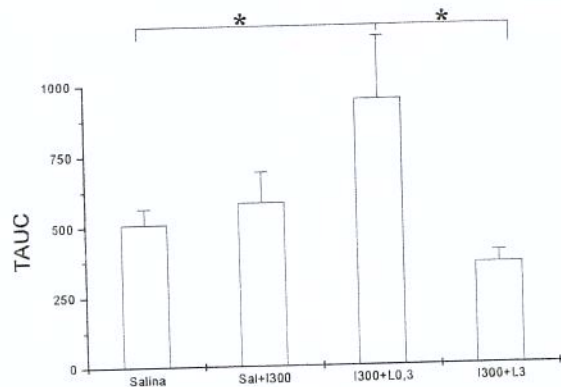
Filtração Glomerular



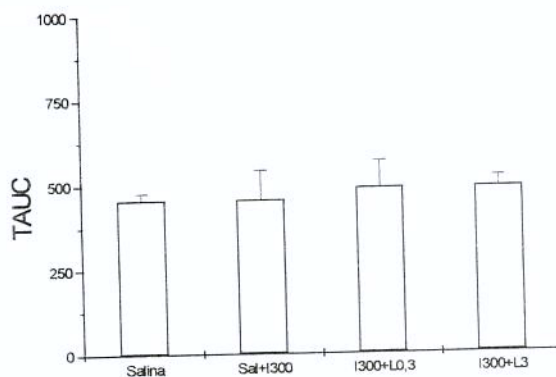
Fração de Excreção de Sódio



Fração de Excreção Proximal de Sódio



Fração de Excreção Pós-Proximal de Sódio



Fração de Excreção de Potássio

Gráficos B1 - Protocolo 6 - Ins300mU+Lep0,3-3µg icv - Animais NDX - *p<0,05

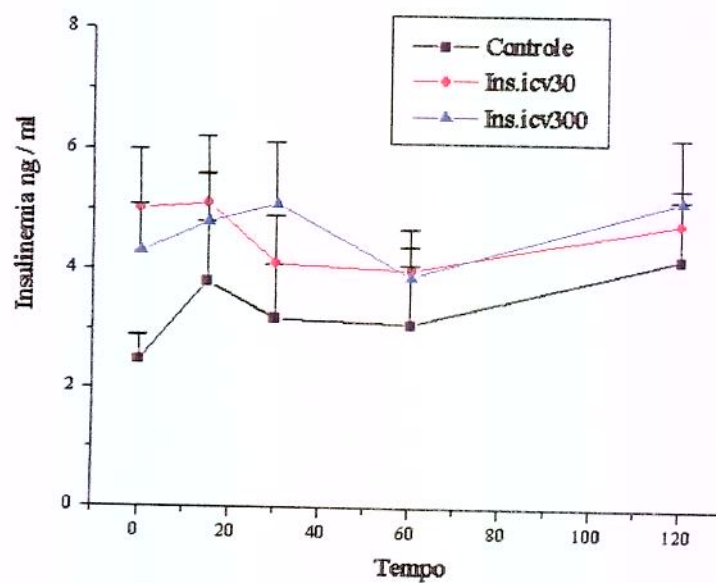
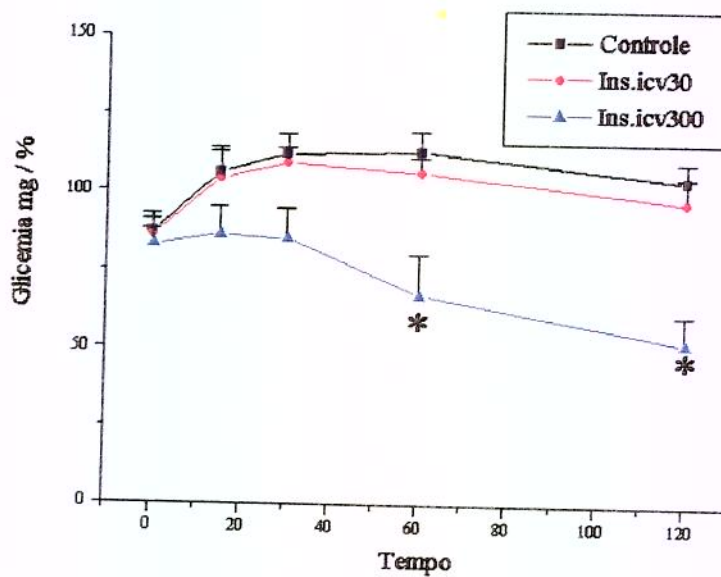


Gráfico C - Protocolo 7 - Insulinemia pós insulina icv 30 e 300 mU



Gráficos C - Protocolo 8 - Glicemia pós insulina icv 30 e 300 mU



5. DISCUSSÃO

O estudo foi desenhado para avaliar os efeitos da insulina e da leptina, injetadas agudamente no ventrículo cerebral lateral de ratos normotensos, acordados e não-restritos, colocados em gaiolas metabólicas, sobre a filtração glomerular e o manuseio iônico renal. Os maiores achados desse estudo foram: 1. A injeção de insulina icv na dose de 300 mU, em animais íntegros, promoveu natriurese principalmente secundária a uma rejeição a reabsorção nos segmentos pós proximais, associada a uma concomitante caliurese e a um aumento pontual e discreto da filtração glomerular. 2. A desnervação renal bilateral aboliu a resposta natriurética e caliurética seguida da injeção de insulina icv na dose de 300 mU, sem modificações significativas da filtração glomerular. 3. A injeção de insulina subcutaneamente provocou diminuição da filtração glomerular associada a ausência de resposta natriurética anormal, com dose de 300 mU. 4. A injeção de leptina icv não promoveu alterações significativas na função renal nas doses de 0,3 e 3 µg, observando-se, entretanto, uma tendência anti-natriurética. 5. A injeção icv de insulina 30 mU + leptina 0,3 µg apresenta uma evidente tendência em potencializar um discreto efeito natriurético da insulina 30 mU, pela ação nos segmentos pós-proximais do néfron, enquanto a injeção de insulina 30 mU + leptina 3 µg promoveu aumento da excreção renal de potássio seguida por forte tendência antinatriurética da insulina através de uma reabsorção proximal de sódio. 6. A injeção icv de insulina 300 mU + leptina 0,3 µg potencializou o efeito natriurético da insulina, atuando nos segmentos pós-proximais do néfron, enquanto a injeção de insulina 300 mU + leptina 3 µg promoveu uma tendência a diminuição da excreção renal de sódio, por aumento da reabsorção proximal de sódio. 7. A injeção de insulina icv na dose de 300 mU, mas não a de 30 mU, promoveu diminuição da glicemia plasmática sem qualquer modificação significativa da insulinemia.

Esses resultados mostram uma efetiva ação da insulina, quando injetada no ventrículo cerebral lateral, sobre aspectos hemodinâmicos renais e da homeostase hidrosalina, com ações sobre a filtração glomerular e a excreção urinária de sódio e potássio, bem como uma possível capacidade de modificar a sensibilidade de receptores periféricos à insulina. Colocam em relevância a magnitude dos segmentos proximais ou pós-proximais do néfron como efetores finais de trocas iônicas em condições díspares,

injeção subcutânea ou intracerebroventricular, e permitem conjecturas acerca de comportamentos opostos na modulação da homeostasia do volume extracelular.

A função da insulina no sistema nervoso central, tecido tido classicamente como insulino-independente, tem sido revista e relacionada com mecanismos de sinalização celular em processos de crescimento neuronal e de memória. Até o momento não são conhecidos os sítios e os mecanismos de ação central da insulina sobre a função renal (WICKELGREN, 1998).

Várias evidências indicam que a hiperinsulinemia é capaz de produzir ativação do sistema nervoso simpático em humanos e ratos; assim como a ação insulínica no SNC poderia promover aumento desta descarga simpática (LANDSBERG & KRIEGER, 1989; ANDERSON, HOFFMAN, BALON, SINKEY, MARK, 1991; MORGAN, BALON, GINSBERG, MARK, 1993).

A injeção de insulina marcada nos ventrículos cerebrais laterais e captada autoradiograficamente próxima ao III ventrículo cerebral e a entrada da insulina, do líquido para regiões periventriculares, faz-se por mecanismo mediado por um sistema de transporte saturável na barreira hematoencefálica (BASKIN, WOODS, WEST, vanHOUTEN, POSNER, DORSA, PORTE Jr, 1983).

Estudos *in vivo* e *in vitro*, utilizando técnicas autoradiográficas, identificaram sítios de ligação específicos para insulina localizados em região hipotalâmica: eminência média, hipotálamo dorso medial, núcleo arqueado e hipotálamo ventromedial (van HOUTEN, POSNER, KOPRIVA, BRAWER, 1979; WILCOX, CORP, DORSA, FIGLEWICS, GREENWOOD, WOODS, BASKIN, SAUTER, GOLDSTEIN, ENGEL, UETA, 1983).

LUCIGNANI (1987), estudando hiperinsulinemia sob condições normoglicêmicas observou que essa condição não alterava a taxa média de consumo de glicose do cérebro como um todo, mas seletivos e significantes aumentos foram encontrados em regiões definidas do hipotálamo: núcleos ventromedial, dorsomedial e

anterior; sugerindo uma conexão anatômica, ligando os núcleos dorsomedial e anterior com o núcleo ventromedial, fisiologicamente ativada em resposta a hiperinsulinemia.

Dessa forma, aventa-se a hipótese de que áreas hipotalâmicas periventriculares poderiam concorrer para modificações e modulações da homeostasia hidrosalina, pressórica e da capacidade de resposta periférica da insulina.

A medição da atividade simpática nervosa de nervos da cadeia lombar, renal e adrenal, pós injeção de insulina no III ventrículo cerebral, foi quantificado por MUNTZEL et al (1994), utilizando várias concentrações, em ratos anestesiados com cloralose. Utilizando doses de insulina de 0,05 - 0,5 - 5 mU, administradas durante 50 minutos, observou aumento significativo da atividade nervosa simpática lombar com as três dosagens experimentais. Entretanto, nenhuma das doses foi capaz de promover aumento da atividade nervosa simpática renal ou adrenal. Essas alterações ocorreram sem mudanças na insulinemia, glicemia, frequência cardíaca ou pressão arterial e demonstraram que a administração central de insulina produziu um aumento regional não uniforme na atividade simpática.

Embora um papel fisiológico central da insulina não tenha sido reconhecido, a ligação da insulina a receptores axonais ou sinápticos no SNC influencia a liberação de noradrenalina hipotalâmica e funções autonômicas periféricas (CHOWERS, LAVY & HALPERN, 1966).

AGARWALA & BAPAT (1977) estudando os efeitos da administração endovenosa de insulina, em cães anestesiados, tanto normais como adrenalectomizados, com doses de 25 mU, (5 vezes a máxima dose utilizada por MUNTZEL, 1994), observaram ausência de efeito na pressão arterial, no volume urinário e na excreção de sódio e potássio. Entretanto, quando a injeção era feita em várias regiões do SNC drásticos efeitos foram promovidos. A injeção no ventrículo lateral, no III ventrículo e intracisternal produziram aumento da diurese e natriurese nos grupos de animais normais sem alterar a pressão arterial, enquanto a injeção no III ventrículo de animais vagotomizados promovia as mesmas alterações dos animais normais, sendo as respostas abolidas (ausência de natriurese) pela adrenalectomia ou transectomia medular.

Nossos resultados, em ratos normais acordados, utilizando doses de 300 mU de insulina intracerebroventricular, e com a mesma duração dos experimentos de AGARWALA & BAPAT (1977), mostram aumento da pontual da filtração glomerular acompanhada de aumento da fração de excreção de sódio, com predomínio do aumento da excreção dos segmentos pós proximais, e de potássio, sem alteração do volume urinário; não houve, entretanto, alterações significativas nas doses de 3 e 30 mU, embora haja uma tendência dose-dependente de aumento da excreção urinária de sódio com essas doses.

Entretanto, quando a injeção desta mesma dose de insulina fez-se por via subcutânea, os resultados mostraram ausência de natriurese (com predomínio do aumento da reabsorção proximal) e anticaliurese, associadas a diminuição da filtração glomerular.

Observações do comportamento da filtração glomerular durante hiperinsulinemia no rim isolado e perfundido (COHEN, McCARTHY & STOFF, 1989), em modelos experimentais e em humanos (DeFRONZO et al, 1975), mostraram resultados conflitantes de aumento, diminuição ou ausência de alterações, respectivamente.

Em cães, a injeção intrarenal de insulina é associada a discreto aumento na filtração glomerular tendo sido proposto que o efeito poderia ser resultante de um efeito vasodilatador direto na arteríola renal aferente (COHEN, McCARTHY & STOFF, 1989) ou consequente a diminuição do aporte de sódio na mácula densa, por aumento da reabsorção proximal, diminuição de renina e consequente vasodilatação glomerular.

Em condições fisiológicas normais, a atividade neural renal basal é geralmente muito reduzida para influenciar a hemodinâmica renal, porém é suficiente para promover a liberação de renina e a reabsorção de sódio em túbulo proximal. Entretanto, a estimulação direta ou reflexa dos nervos renais resulta no aumento da concentração de norepinefrina e dopamina no sangue venoso renal, frequência dependente (DEKA-STAROSTA, GARTY & ZUKOWSKA-GROJEC, 1989), produzindo, sucessivamente, liberação de renina, reabsorção de sódio e diminuição da filtração glomerular, consequente a aumento das resistências aferente e eferente, diminuição do gradiente de pressão hidráulica sem alteração do coeficiente de ultrafiltração do capilar glomerular (PELAYO, ZIEGLER & BLANTZ, 1984).

A desnervação renal crônica, em cães e humanos, não afeta a filtração glomerular ou a resistência vascular renal, mas diminui a secreção de renina e a reabsorção proximal de sódio (HOLLENBERG, ADAMS & SOLOMON, 1975; SADOWSKI, KURKUS & GELLERT, 1979).

Os resultados obtidos em nossos experimentos são compatíveis, pelo menos em parte, com uma ação inibitória eferente renal, propiciadas pela ação insulínica centralmente. Essa inibição da atividade neural renal, pós injeção de insulina no hipotálamo, foi demonstrada por diversos autores (SAKAGUCHI & BRAY, 1987; NISHIMURA, TAKAHASHI, MATSUSAWA, IKEGANI, NAKANISHI, YOSHIMURA, 1992).

Confirmando essa hipótese, tem sido demonstrado que a atividade nervosa simpática renal desencadeada pela administração de insulina no III ventrículo cerebral, quantificada por NISHIMURA et al, 1992, utilizando ratos anestesiados com uretana e doses de 24 µg de insulina (571 mU), administrada durante 10 segundos, foi significativamente atenuada e acompanhada por uma diminuição significativa da pressão arterial e da frequência cardíaca. Essa diminuição da atividade neural simpática foi corroborada em ratos acordados, com doses de insulina de 30 mU, sem variação da glicemia (PORTER, 1994).

Por outro lado, tem sido observado que a estimulação colinérgica e adrenérgica central, particularmente em áreas hipotalâmicas, promoveu uma nítida natriurese com ou sem aumento concomitante da diurese (GONTIJO, GARCIA, FIGUEIREDO, SILVA-NETTO; FURTADO, 1992).

Esses resultados associados àqueles descritos por MUNTZEL (1994), mostrando uma elevação da atividade neural periférica pós administração central de insulina, poderiam sugerir que o efeito da insulina poderia ocorrer através dessas vias neurais. Dados da literatura e o presente trabalho não respondem essa questão.

Tendo em vista as várias evidências apontadas, a injeção de insulina no hipotálamo através de sua capacidade de provocar diminuição da atividade neural eferente simpática poderia promover alterações na interface células mesangiais e membrana basal

glomerular, assim como desajustes tubulares ao longo do néfron. A perda do tônus vascular, com consequente vasodilatação arteriolar aferente, e o aumento do coeficiente de ultrafiltração, principalmente por modificação da área efetiva, levariam a aumento da filtração glomerular.

Essas ações, conjecturando-se como sendo o evento primário da insulina icv, seria estendida a todo nefron, com ruptura do balanço glomérulo-tubular e aumento da excreção renal de sódio, provocadas por modificações hemodinâmicas peritubulares, quais sejam, aumento da pressão hidrostática sanguínea e diminuição da pressão oncótica intersticial. Adicionalmente, uma atenuação na liberação de renina poderia ter sido desencadeada pelo aumento de sódio na mácula densa, com respostas vasodilatadoras e diminuição da secreção de aldosterona, associadas a desajustes tubulares.

A caliurese observada sugere uma rejeição à absorção de sódio nos segmentos iniciais do túbulo distal ou no segmento espesso da alça de Henle. Uma maior natriurese nestes segmentos, propiciaria a geração de um potencial de voltagem favorável a secreção de potássio pelo túbulo distal, potencializado por um aumento local do fluxo intra-tubular e por uma maior concentração luminal de sódio e cloreto vindos dos segmentos mais proximais do nefron.

Como nossos dados foram obtidos sem que tenha havido expansão do volume extracelular, a ativação de baroreceptores cardiopulmonares parece pouco provável. A condição de expansão do extracelular como fator desencadeador de respostas eferentes simpáticas foi quantificada por PATEL & ZHANG (1994), utilizando ratos tratados com streptozotocina, que mostrou uma atenuação da resposta simpático-inibitória, da diurese e da natriurese.

Essas observações, associadas aos resultados encontrados em animais desnervados, sugerem a necessidade da preservação da conexão eferente neuro-renal depressora para que haja um efeito inibitório sobre as eferências nervosas renais. Estes achados evidenciam uma ação moduladora central da insulina, cujo efeito periférico, particularmente sobre o rim, parece paradoxal quanto comparado à ação tissular direta da insulina.

A presença de peptídeos natriurético liberados por estimulação central poderiam ter efeitos coadjuvantes na produção dos resultados apresentados. Adicionalmente, a presença de neurônios dopaminérgicos periventriculares, especialmente no núcleo arqueado, que respondem a estimulação insulínica e a administração de leptina, poderiam através de uma eferência periférica dopaminérgica explicar em parte os efeitos centrais causados pela insulina (MEISTER, CECCATELI, HOKFELT, ANDEN, ANDEN, THEODORSSON, 1989; NEMEROFF, GRANT, BISSETTE, ERVIN, HARELL, PRANGE, 1977; CINCOTTA & MEIER, 1995; CINCOTTA & MEIER, 1996).

Considerando-se que em terminações nervosas renais co-existem neuropeptídeos e neuro-trasmissores tais como: substância P, polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP) e neuropeptídeo Y (NPY), com provável atuação sobre funções regulatórias cardiovasculares e hidro-eletrolíticas, há necessidade de novas abordagens para a elucidação da função da insulina no SNC, quanto a regulação do volume e da composição iônica dos fluidos corporais de mamíferos.

5.1. LEPTINA

Tem sido demonstrado que a administração de leptina em ventrículos cerebrais aumenta a atividade simpática renal, podendo, sob certas condições, promover aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. (HALL, 1994).

A forma longa dos receptores de leptina - Ob-Rb - foram encontradas no cérebro, rins e pulmões de camundongos, mas não em coração, baço, fígado e músculo (FEI, OKANO, LI, LEE, ZHAO, DARNELL, FRIEDMAN, 1997), sendo sua ação funcional desconhecida.

Entretanto, uma ação natriurética e diurética tem sido observada após injeção intravenosa ou intra-arterial renal de leptina humana. JACKSON & LI (1997) utilizando leptina em infusão contínua por 30 minutos, com doses variando ente 0,3 e 30 $\mu\text{g}/\text{min}$, na artéria renal de ratos, demonstraram a ocorrência de aumento de duas vezes no volume

urinário e na excreção de sódio, sem alterações na PAM, fluxo sanguíneo renal, filtração glomerular e na excreção de potássio do rim *ipsilateral*.

Os efeitos renais da administração endovenosa de leptina murina foram quantificados utilizando-se ratos anestesiados normotensos (Sprague-Dawley), hipertensos (SHR) e magros ou obesos Zucker (VILLARREAL, REAMS, FREEMAN, TARABEN, 1998). Em animais normotensos a injeção de 400 µg/kg promoveu natriurese de 6 a 8 vezes o controle, tendo seu início aos 30-45 minutos após a injeção e não foram observadas alterações na pressão arterial, filtração glomerular, atividade plasmática da renina e da aldosterona plasmáticas. Animais hipertensos, entretanto, mostraram-se refratários a um efeito natriurético, mesmo com doses 4 vezes maiores, sem entretanto alterar os outros parâmetros já citados. Os ratos Zucker magros responderam similarmente aos ratos normotensos, enquanto o efeito natriurético da leptina foi atenuado nos ratos Zucker obesos. Em conjunto, esses dados sugerem um efeito natriurético da leptina em animais normotensos e redução desta natriurese em obesos e hipertensos.

Características importantes com respeito à natriurese produzida pela leptina, quando sua injeção se faz diretamente no rim (JACKSON & LI, 1997) ou em vaso periférico, dizem respeito a um tempo de ação retardado, sem alterar parâmetros hemodinâmicos renais ou sistêmicos, bem como hormonais (VILLARREAL et al, 1998).

Essas observações seriam indicativas de uma ação direta no rim, condizentes com sítios distais renais como o túbulo coletor, onde o potássio seria poupado, ou mesmo a liberação de algum fator capaz de diretamente afetar o transporte celular (JACKSON & LI, 1997; VILLARREAL et al, 1998).

Em nossas condições experimentais, as injeções intracerebroventriculares de leptina de camundongo não produziram alterações significativas sobre parâmetros renais de ratos. Embora não tenham sido encontradas evidências concretas acerca de possíveis ações do hormônio dentro da metodologia deste trabalho, algumas considerações devem ser revistas.

JACKSON & LI (1997) observaram ausência de efeito da leptina de camundongo e uma maior ação da leptina humana em ratos. Outros fatores contribuintes dizem respeito as doses empregadas e ao tempo do experimento, já que sob certas condições, o tempo para início de respostas biológicas foi de 1,5 h.

Os efeitos da leptina intracerebroventricular sobre a atividade simpática lombar e renal e a pressão arterial, em ratos Wistar anestesiados com uretana, demonstraram progressivo aumento da pressão arterial média, com concomitante decremento dos fluxos mesentéricos e ilíacos, sem alterar o fluxo na artéria renal, e aumentos da atividade renal neural, sem alteração dos níveis glicêmicos e insulinêmicos (DUNBAR, HU & LU, 1997).

Dessa maneira, parece provável que a injeção de leptina, em doses farmacológicas, não produziria natriurese. Entretanto, os resultados obtidos utilizando-se a associação de insulina e leptina intracerebroventricular, promoveram alterações intrigantes.

A injeção concomitante de leptina 0, 3 µg e Insulina 30 ou 300 mU, produziu potencialização da característica natriurética pelos segmentos pós-proximais, enquanto a injeção de leptina 3 µg e insulina 30 ou 300 mU produziu atenuação da característica natriurética, com aumento da reabsorção proximal de sódio, inclusive com excreção de potássio.

Esses elementos, dessa maneira colocados, podem evidenciar um comportamento evolutivo do NIDDM, onde a concentração crescente de leptina atuaria como fator fundamental para o início e manutenção de hipertensão arterial.

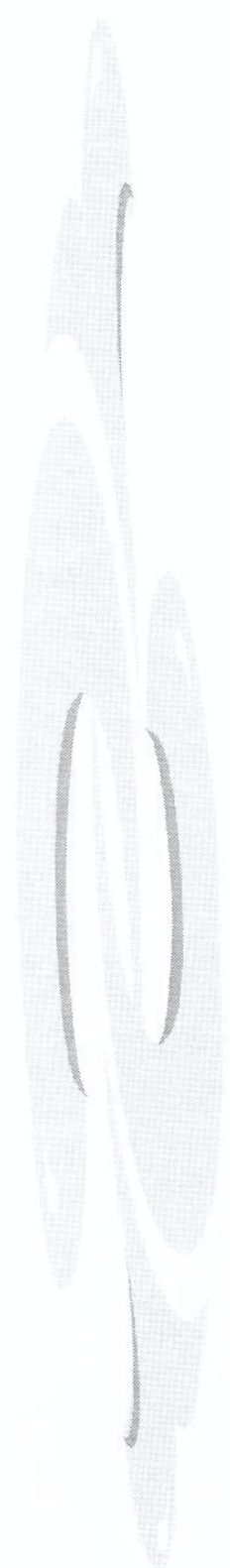
5.2. PERSPECTIVAS

A ocorrência de natriurese associada a altas doses de insulina intracerebroventricular evidencia a integridade da via neural renal, colocando a ação da insulina em tecidos periventriculares cerebrais, como possível elemento modulador nas fases iniciais do NIDDM. A ocorrência ou não de resistência dos receptores de insulina à ação insulínica ao nível central poderia mudar o curso da doença, pelo menos no tocante ao

controle do volume dos fluidos corporais, permitindo ou não o aparecimento de hipertensão arterial.

Na obesidade, a elevação dos níveis séricos e cerebrais de leptina poderiam atenuar, os efeitos periféricos da ação central moduladora da insulina sobre a excreção renal de sódio e o tonus vascular. A persistência de um efeito anti-natriurético, teria como consequência o desenvolvimento e a manutenção de elevados níveis pressóricos nesta população.

Essas alterações metabólicas e no balanço hidrosalino poderiam ser atenuadas pela supressão da atividade eferente renal simpática.



6. CONCLUSÕES

1. A injeção de insulina icv na dose de 300 mU , em animais íntegros, promoveu natriurese de predomínio pós proximal; caliurese e aumento pontual da filtração glomerular.
2. A desnervação renal bilateral aboliu a resposta natriurética e caliurética, pós injeção de insulina icv nas doses de 30 e 300 mU.
3. A injeção de insulina subcutaneamente provocou diminuição pontual da filtração glomerular.
4. A injeção de leptina icv não promoveu alterações significativas na função renal, observando-se , entretanto, tendência antinatriurética.
5. A injeção icv de insulina 30 mU + leptina 0,3 µg apresenta uma evidente tendência em potencializar um discreto efeito natriurético da insulina 30 mU, pela ação nos segmentos pós-proximais do néfron, enquanto a injeção de insulina 30 mU + leptina 3 µg promoveu aumento da excreção renal de potássio seguida por forte tendência antinatriurética da insulina através de uma reabsorção proximal de sódio.
6. A injeção icv de insulina 300 mU + leptina 0,3 µg potencializou o efeito natriurético da insulina, atuando nos segmentos pós-proximais do néfron, enquanto a injeção de insulina 300 mU + leptina 3 µg promoveu uma tendência a diminuição da excreção renal de sódio, por aumento da reabsorção proximal de sódio.
7. A injeção de insulina icv na dose de 300 mU, mas não a de 30 mU, promoveu diminuição da glicemia sem qualquer modificação significativa da insulinemia.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGARWALA, G.C. & BAPAT, S.K. - Effects of centrally administered insulin on urine output and sodium excretion in dogs. **Ind.J.Physiol.Pharmac.**, 21(2):99-106, 1977.
- ANDERSON, E.A.; HOFFMAN, R.P.; BALON, T.W.; SINKEY, C.A.; MARK, A.L. - Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. **J. Clin. Invest.**, 87:2246-2252, 1991.
- BASKIN, D.G.; WOODS, S.C.; WEST, D.B.; van HOUTEN, M.; POSNER, B.I.; DORSA, D.M.; PORTE, D. Jr - Immunocytochemical detection of insulin in rat hypothalamus and its possible uptake from cerebrospinal fluid. **Endocrinology**, 113(5):1818-1825, 1983.
- BASKIN, D.G.; WILCOX, B.J.; FIGLEWICZ, D.P.; DORSA, D.M. - Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. **Trends. Neurosci.**, 11(3):107-111, 1988.
- BAUM, M. - Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. **J. Clin. Invest.**, 79: 1104-9, 1987.
- BELLO-REUSS, E.; COLINDRES, R.E.; PASTORIZA-MUÑOS, E.; MUELLER, R.A.; GOTTSCHALK, C.W. - Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. **J.Clin.Invest.** 56:208-217, 1975.
- CAMPFIELD, L.A.; SMITH, Y.; GUISEZ, R.; DEVOS, R.; BURN - Recombinant mouse OB protein: evidence for peripheral signal linking adiposity and central networks. **Science**, 269:546-549, 1995.
- CASTO, R.M.; VANNESS, J.M. & OVERTON, J.M. - Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. **Neurosci. Lett.**, 246(1):29-32, 1998.
- CHOWERS, I.; LAVY, S. & HALPERN, L. - Effect of insulin administered intracisternally on the glucose level of the blood and cerebrospinal fluid in vagotomized dogs. **Exp.Neurol.**, 14:383-389, 1966.
- CINCOTTA, A.H. & MEIER, A.H. - Bromocriptine inhibits in vivo free fatty acids oxidation and hepatic glucose output in seasonally obese hamsters (*Mesocricetus auratus*). **Metabolism**, 44(10):1349-55, 1995.

- CINCOTTA, A.H. & MEIER, A.H. - Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. **Diabetes Care**, 19(6):667-670, 1996.
- COHEN, A.J.; MCCARTHY, D.M. & STOFF, J.S. - Direct hemodynamic effect of insulin in the isolated perfused kidney. **Am. J. Physiol**, 257:F580-5, 1989.
- CUATRECASAS, P. - Affinity chromatography and purification of the insulin receptor of the liver cell membrane. **Proc.Natl.Acad.Sci.USA**, 69:1277-1281, 1972.
- DEFRONZO, R.A.; COOKE, C.R.; ANDRES, R.; FALOONA, G.R.; DAVIS, P.J. - The effect 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.S. - The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. **J. Clin. Invest**, 58:83-90, 1976.
- DEKA-STAROSTA, A.; GARTY, M.; ZUKOWSKA-GROJEC, Z.; KEISER, H.R.; KOPIN, I.J.; GOLDSTEIN, D.S. - Renal sympathetic nerve activity and norepinephrine release in rats. **Am. J. Physiol**, 257(1 Pt 2): R229-236, 1989.
- DUNBAR, J.C.; HU, Y.; LU, H. - Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. **Diabetes**, 46:2040-2043, 1997.
- FEI, H.; OKANO, H.; LI, C.; LEE, G.-H.; ZHAO, C.; DARNELL, R.; FRIEDMAN, J. - Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptor (Ob-R) in mouse brain and other tissues. **Proc Natl. Acad. Sci. USA**, 94(13):7001-7005, 1997.
- FLIER, J.S. & MARATOS-FLIER, E. - Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. **Cell**, 92:437-440, 1998.
- FREYCHET, P.; ROTH, J. & NEVILLE, J.R. - Insulin receptors in the liver: specific binding of [¹²⁵I] insulin to the plasma membrane and its relation to insulin bioactivity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 68(8):1833-7, 1971.

- GANS, R.O.; TOORN, T.; BILO, H.J.; NAUTA, J.J.; HEINE, R.J.; DONKER, A.J. - Renal and cardiovascular effects of exogenous insulin in healthy volunteers. **Clin. Sci.**, **80**(3):219-225, 1991.
- GAUER, O.H. & HENRY, J.P. - Circulatory basis of fluid volume control. **Physiol.Rev.**, **43**:423-481, 1963.
- GOLDFARBER, D.A. - The renin-angiotensin system. New concepts in regulation of blood pressure and renal function. **Urol.Clin.N.Am.**, **21**(2):187-194, 1994.
- GONTIJO, J.A.R., GARCIA, W.E., FIGUEIREDO, J.F., SILVA-NETTO, C.R.; FURTADO, M.R.F. - Renal sodium handling after noradrenergic stimulation of the lateral hypothalamic area in rats. **Braz J.Med.Biol.Res.**, **25**:937-942, 1992.
- GONTIJO, J.A.R. & MUSCELLI, E.O.A. - Reduced renal sodium excretion in primary hyperthensive patients after an oral glucose load. **Braz.J.Med.Biol.Res.**, **29**:1291-9, 1996.
- HALAAS, J.L. ; GAJIWALA,K.S.; MAFFEI, M.; COHEN, S.L.; CHAIT, B.T.; RABINOWITCH, D.; LALLONE, R.L.; BURLEY, S.K.; FRIEDMAN, J.M. - Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, **269**:543-546, 1995.
- HALL, J.E. - Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension and obesity. **Hypertension**, **23**:381-394, 1994.
- HAVRANKOVA, J.; SCHMECHEL, D.; ROTH, J.; BROWSTEIN, M. - Identification of insulin in rat brain. **Proc.Natl.Acad.Sci. USA**, **75**(11):5737-5741, 1978.
- HOLLENBERG, N.K.; ADAMS, D.F. & SOLOMON, H. - Renal vascular tone in essential and secondary hypertension. **Medicine (Baltimore)**, **54**:29-44,1975.
- JACKSON, E.K. & LI, P. - Human leptin has natriuretic activity in the rat. **Am.J.Physiol.**, **272** (Renal Physiol. 41): F333-F338, 1997.
- KAHN, C.R. - Current concepts of the molecular mechanism of insulin action. **Annu. Rev. Med.**, **36**:429-451,1985.

- KASUGA, M.; KARLSON, F.A. & KAHN, C.R. - Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. **Science**, **215**:185-187, 1982.
- KIRCHNER, K.A. - Insulin increases loop chloride reabsorption in the euglycemic rat. **Am. J. Physiol.**, **255**(6 Pt 2):F1206-13, 1988.
- KOPELMAN, P.G. & HITMAN, G.A. - Exploding type II. **The Lancet**, End of year review. **352**(suppl. IV):5, 1998.
- LANSDSBERG, L. & KRIEGER, D.R. - Obesity, metabolism and the sympathetic nervous system. **Am. J. Hypertens.**, **2**:125S-132S, 1989.
- LOTT, J.A. & TURNER, K. - Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. **Clin. Chem.**, **21**:1754-1760, 1975.
- LUCAS, C.P.; ESTIGARRIBIA, J.A.; DARGA, L.L.; REAVEN, G.M. - Insulin and blood pressure in obesity. **Hypertension**, **7**:702-706, 1985.
- LUCIGNANI, G; NAMBA, H.; NEHLIG, A.; PORRINO, L.J.; KENNEDY, C.; SOKOLOFF, L. - Effects of insulin on local cerebral glucose utilization in the rat. **J.Cereb.Blood.Flow Metab.**, **7**(3):309-14, 1987.
- MARGOLIS, R.U. & ALTSZULER, N. - Insulin in the cerebrospinal fluid. **Nature**, **215**(23):1375-6, 1967.
- MEISTER, B.; CECCATELI, S.; HOKFELT, T.; ANDEN, N.E.; ANDEN, M.; THEODORSSON, E. - Neurotransmitters, neuropeptides and binding sites in the rat mediobasal hypothalamus: effects of monosodium glutamate (MSG) lesions. **Exp.Brain Res.**, **76**(2):343-68, 1989.
- MODAN, M.; HALKIN, H.; ALMOG, S.; LUSKY, A; ESHKOL, A.; SHEFI, M.; SHITRIT, A.; FUCHS, Z. - Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. **J.Clin.Invest.**, **75**:809-817, 1985.

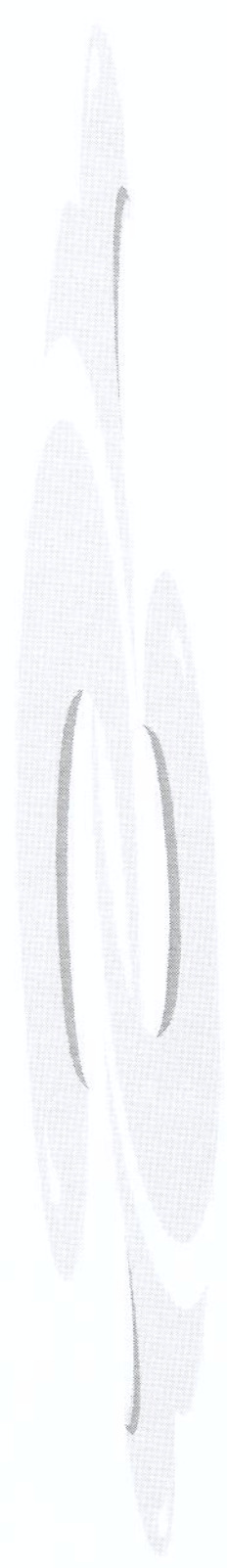
- MONDON, CE. & REAVEN G. – Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneous hypertension. **Metabolism**, 37:303-305, 1988.
- MOORE, R.D. - Effects of insulin upon ion transport. **Biochim. Biophys. Acta**, 737:1-49, 1983.
- MORGAN, D.A.; BALON, T.W.; GINSBERG, B.H.; MARK, A.L. - Nonuniform regional sympathetic nerve responses to hyperinsulinemia in rats. **Am. J. Physiol.**, 264 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 33):R423-R427, 1993.
- MUNTZEL, M.S.; MORGAN, D.A.; MARK, A.L. ; JOHNSON, A K. - Intracerebroventricular insulin produces non uniform regional increases in sympathetic nerve activity. **Am.J.Physiol.** 267 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 36): R1350-R1355, 1994.
- NEMEROFF, C.B.; GRANT, L.D.; BISSETTE, G.; ERVIN, G.N.; HARELL, L.E.; PRANGE, A.J. Jr - Growth, endocrinological and behavioral deficits after monosodium L-glutamate in the neonatal rat: possible involvement of arcuate dopamine neuron damage. **Psychoneuroendocrinology**, 2(2):179-96, 1977.
- NISHIMURA, M.; TAKAHASHI, H., MATSUSAWA, M., IKEGANI, I., NAKANISHI, T.; YOSHIMURA, M. - The effects of insulin and insulin-like materials in brain on central cardiovascular regulation: with special reference to the central effects of sodium chloride, **J. Hypertension**, 6:509-17, 1992.
- O'HARE, J.P. & CORRALL, R.J.M. - De natrio diabeticorum. Increased exchangeable sodium in diabetes. **Diab. Med.**, 5:22-6, 1988.
- PATEL, K.P. & ZANG, P.L. - Reduced renal sympathoinhibition in response to acute volume expansion in diabetic rats. **Am. J. Physiol.**, 267(2 Pt 2):R372-9, 1994.
- PELAYO, J.C.; ZIEGLER, M.G. & BLANTZ, R.C. - Angiotensin II adrenergic-induced alterations in glomerular hemodynamics. **Am.J.Physiol.**, 247(5 Pt 2):F799-807, 1984.

- PELLEYMOUNTER, M.A.; CULLEN, M.J.; BAKER, M.B.; HECHT, R.; WINTERS, D.; BOONE, T.; COLLINS, F. - Effect of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. **Science**, **269**:540-543, 1995.
- PORTER, J.P. - Effect of intrahypothalamic insulin on sympathetic nervous function in rats drinking a high-sucrose solution. **Am.J.Physiol.**, **266**(5 Pt 2):R1463-9, 1994.
- QUINONES-GALVAN, A. & FERRANNINI, E. - Renal effects of insulin in man. **J. Nephrol.**, **10**(4): 188-191, 1997.
- ROCCHINI, A.P.; KATCH, V.; KVESELIS, D.; MOOREHEAD, C.; MARTIN, M.; LAMPMAN, R; GREGORY, M. - Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. **Hypertension**, **14**:367-374, 1989.
- SADOWSKI, J.; KURKUS, L.; GELLERT, R - Denervated and intact kidney response to saline load in awake and anesthetized dogs. **Am. J. Physiol.**, **237**(4):F262-267, 1979.
- SAKAGUCHI, T. & BRAY, G.A. - Intrahypothalamic injection of insulin decreases firing rate of sympathetic nerves. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA**, **84**: 2012-2014, 1987.
- SHANKAR, R.; ZHU, J.S.; LADD, B.; HENRY, D.; SHEN, H-Q.; BARON, A.D. - Central nervous system nitric oxide synthase activity regulates insulin secretion and insulin action. **J.Clin.Invest.** **102**(7):1403-1412, 1998.
- SHEN D.; SHIEH, S.M.; FUH, M.M.; WU, D.A.; CHEN, Y.D.; REAVEN, G.M. - Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. **J.Clin.Endocrinol.Metab.**, **66**(3):580-583, 1988.
- SKOTT, P. - Lithium clearance in the evaluation of segmental renal tubular reabsorption of sodium and water in diabetes mellitus **Dan. Med. Bull.**, **41**(1):23-37, Review, 1994.
- SKOTT, P.; HOTHER-NIELSEN, O.; BRUUN, N.E.; GIESE, J.; NIELSEN, M.D.; BECK-NIELSEN, H.; PARVING, H.H. - Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. **Diabetologia**, **32**:694-9, 1989.

- SKOTT, P.; VAAG, A.; BRUUN, N.E.; HOTHER-NIELSEN, O.; GALL, M.A.; BECK-NIELSEN, H.; PARVING, H.; PARVING, HH - Effect of insulin on renal sodium handling in hyperinsulinemic Type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients with peripheral insulin resistance. **Diabetologia**, 34(4):275-281, 1991.
- STEPHENS, T.W.; BASINSKI, M.; BRISTOW, P.K.; BUE-VALLESKEY, J.M.; BURGETT, S.G.; CRAFT, L., HALE, J.; HOFFMANN, J.; HSIUNG, H.M.; KRIAUCIUNAS, A. et al - The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. **Nature**, 377:530-2, 1995.
- SWANSON, L.W. & SAWCHENKO, P.E. - Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. **Ann. Rev. Neurosci.**, 6:269-324, 1983.
- SZABO, O. & SZABO, A.J. - Evidence for an insulin-sensitive receptor in the central nervous system. **Am. J. Physiol.**, 223(6):1349-53, 1972.
- SZABO, A.J. & SZABO, O.- Influence of the insulin sensitive central nervous glucoregulator receptor on hepatic glucose metabolism. **J. Physiol.**, 253(1):121-33, 1975.
- THOMSEN, K. & SCHOU, M. - Renal lithium excretion in man. **Am.J.Physiol.**, 215(4):823-827, 1968.
- VAN HOUTEN, M.B.; POSNER, B.I.; KOPRIWA, B.M., BRAWER, J.R. - Insulin-binding sites in the rat brain: in vivo localization to the circumventricular organs by quantitative radioautography. **Endocrinology**, 105: 666-673, 1979.
- VILLAREAL, D.; REAMS, G.; FREEMAN, R.H.; TARABEN, A. - Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive, and obese rats. **Am.J.Physiol.**, 275 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 44): R2056-2060, 1998.
- WICKELGREN, I. - Tracking insulin to the mind. **Science**, 280(5363):517, 1998.
- WILCOX, B.J.; CORP, E.S.; DORSA, D.M.; FIGLEWICS, M.R.; GREENWOOD, S.C.; WOODS, S.C.; BASKIN, D.G.; SAUTER, A.; GOLDSTEIN, A., ENGEL, J.; UETA, K. - Effects of insulin on central catecholamines. **Brain Res.**, 260:330-333, 1983.

WOODS, S.C.; LOTTER, E.C.; McKAY, L.D.; PORTE, D. Jr - Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*, **29**:282(5738):503-5, 1979.

ZHANG, Y.; PROENÇA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. - Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, **372**:425-431, 1994.



8. *ANEXOS*

Tabela 1A - Peso dos animais (g)

	Protocollo 1			Protocollo 2			Protocollo 3			Protocollo 4			Protocollo 5			Protocollo 6			Protocollo 7			Protocollo 8			
	Insulina icv			Insulina icv			Insulina SC			Lep 0,3-3			Ins30+Lep			Ins300+Lep			Insulinemia			Glicemia			
	NDX	C	30	300	DNX	C	30	300	NDX	C	30	300	NDX	C	30	300	NDX	C	30	300	NDX	C	30	300	
271	271	312	266	240	258	230	280	307	268	381	280	262	285	300	290	250	252	297	279	267	283	297	267	283	297
289	289	290	253	264	213	274	233	312	278	340	254	287	250	287	297	303	292	270	320	263	286	250	263	286	250
255	255	280	268	240	298	257	234	286	304	288	267	271	300	300	288	277	253	258	333	250	302	283	250	302	283
288	288	254	250	254	276	252	252	283	262	360	264	265	250	287	250	297	290	295	313	287	303	320	287	303	320
270	270	290	279	254	286	267	279	250	360	360	260	250	282	265	280	297	313	260	310	287	280	272	287	280	272
260	260	270	275	250	265	251	267	357	304	300	250	250	251	295	270	317	281	282	257			300	306	300	300
293	293	268	262	274	267	305	275	357	291	300	250	293	260	288	284	300	250	299				300	300		300
260	260	265	263	256	252	330		351	256		258		262	314	247	317	282	254							
277	277	269	265	285	329			321	296		250		282	312		303	307								
270	270	289	263	260	310			361	253		250		281	263			272								
264	264	257	268	270				320			270			300			307								
297	297	267		240				265			250						287								
289	289	243		250							253						299								
254	254	310		283							263														
243	243	250		290							250														
253	253	284		310							250														
259	259										267														
255	255										250														
259	259										250														
243	243										250														
266	266										250														
261	261										250														
244	244										250														
298	298										250														
254	254										250														
261	261										250														
250	250										250														
255	255										250														
263	263										250														
265	265										250														
264	264										250														
253	253										250														
263	263										250														
243	243										250														
271	271										250														
260	260										250														
260	260										250														
297	297										250														
289	289										250														
254	254										250														
M	265	275	265	264	275	271	260	314	287	333	258	263	273	295	277	295	283	278	302	271	291	287	280	291	289
DP	15,6	20,1	8,4	20,2	32,7	32,3	20,4	37,7	32,0	36,5	9,3	22,3	18,7	18,4	17,6	19,9	20,7	18,1	28,4	16,1	10,9	24,4	20,5	10,9	22,8
EPM	2,4	5,0	2,5	5,1	10,3	11,4	7,7	10,9	10,1	13,8	2,1	7,9	5,6	5,3	5,9	6,3	5,5	6,0	11,6	7,2	4,9	9,9	7,8	4,9	8,6

Legenda: Ins=Insulina; Lep=Leptina

Tabela 1A1 Insulina icv - NDX - Grupo Controle (n=37)

Delta V'

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	122,2	211,1	205,6	155,6	222,2	311,1	305,6	255,6	855,6
	80,0	135,0	115,0	-30,0	180,0	235,0	215,0	70,0	575,0
	6,9	106,9	20,7	72,4	106,9	206,9	120,7	172,4	467,3
	125,0	125,0	100,0	125,0	225,0	225,0	200,0	225,0	650,0
	87,5	134,4	90,6	-65,5	187,5	234,4	190,6	34,5	536,0
	100,0	175,0	100,0	25,0	200,0	275,0	200,0	125,0	637,5
	80,0	152,0	104,0	40,0	180,0	252,0	204,0	140,0	616,0
	35,9	64,1	15,4	-53,8	135,9	164,1	115,4	46,2	370,6
	33,3	126,7	233,3	233,3	133,3	226,7	333,3	333,3	793,3
	80,0	20,0	-11,4	-14,3	180,0	120,0	88,6	85,7	341,5
	55,1	72,4	106,9	-37,9	155,1	172,4	206,9	62,1	487,9
	181,2	237,5	187,5	175,0	281,2	337,5	287,5	275,0	903,1
	5,7	51,4	-51,4	-68,6	105,7	151,4	48,6	31,4	268,6
	52,0	96,0	80,0	60,0	152,0	196,0	180,0	160,0	532,0
	10,9	-26,1	-52,1	-84,8	110,9	73,9	47,9	15,2	184,9
	21,4	21,4	25,0	-46,4	121,4	121,4	125,0	53,6	333,9
	116,7	46,7	100,0	-13,3	216,7	146,7	200,0	86,7	498,4
	21,9	34,1	-36,6	-97,6	121,9	134,1	63,4	2,4	259,7
	170,0	175,0	125,0	-45,0	270,0	275,0	225,0	55,0	662,5
	134,8	182,6	117,4	-39,1	234,8	282,6	217,4	60,9	647,9
	80,0	100,0	16,0	-40,0	180,0	200,0	116,0	60,0	436,0
	42,5	62,5	32,5	-25,0	142,5	162,5	132,5	75,0	403,8
	66,7	185,7	100,0	66,7	166,7	285,7	200,0	166,7	652,4
	100,0	150,0	115,0	125,0	200,0	250,0	215,0	225,0	677,5
	73,5	163,2	136,8	105,3	173,5	263,2	236,8	205,3	689,4
	116,0	148,0	148,0	-20,0	216,0	248,0	248,0	80,0	644,0
	167,8	167,9	167,9	-46,4	267,8	267,9	267,9	53,6	696,5
	138,1	138,1	209,5	161,9	238,1	238,1	309,5	261,9	797,6
	77,8	255,6	227,8	150,0	177,8	355,6	327,8	250,0	897,3
	33,3	93,3	66,7	-23,3	133,3	193,3	166,7	76,7	465,0
	30,4	117,4	73,9	4,3	130,4	217,4	173,9	104,3	508,7
	31,6	89,5	18,4	-26,3	131,6	189,5	118,4	73,7	410,6
	114,3	292,9	257,2	185,7	214,3	392,9	357,2	285,7	1000,1
	300,0	600,0	600,0	600,0	400,0	700,0	700,0	700,0	1950,0
	80,0	20,0	-11,5	-14,3	180,0	120,0	88,5	85,7	341,4
	55,2	72,4	106,9	-37,9	155,2	172,4	206,9	62,1	488,0
	181,2	237,5	187,5	175,0	281,2	337,5	287,5	275,0	903,1
M	86,7	136,1	108,9	44,1					610,3
DP	61,3	106,6	115,9	130,6					301,7
EPM	10,1	17,5	19,0	21,5					49,6

Tabela 1A2 Insulina icv - NDX - CONTROLE (n=34)

Delta FG

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	45,5	78,8	39,3	34,5	145,5	178,8	139,3	134,5	458,1
	28,5	28,4	22,3	-15,7	128,5	128,4	122,3	84,3	357,1
	-12,8	10,9	-21,8	38,6	87,2	110,9	78,2	138,6	302,0
	-25,6	-20,2	-32,6	-5,7	74,4	79,8	67,4	94,3	231,6
	30,7	3,2	-3,5	-85,6	130,7	103,2	96,5	14,4	272,3
	-1,5	40,9	4,9	-5,6	98,5	140,9	104,9	94,4	342,3
	27,4	36,6	35,2	28,7	127,4	136,6	135,2	128,7	399,9
	-23,1	-6,3	-18,8	-36,6	76,9	93,7	81,2	63,4	245,1
	6,9	33,5	104,3	87,2	106,9	133,5	204,3	187,2	484,9
	75,5	-1,5	-19,1	-5,6	175,5	98,5	80,9	94,4	314,4
	27,4	10,4	5,6	-39,4	127,4	110,4	105,6	60,6	310,0
	-30,2	11,6	4,8	41,6	69,8	111,6	104,8	141,6	322,1
	-2,2	19,6	-65,6	-50,4	97,8	119,6	34,4	49,6	227,7
	-7,1	35,6	16,3	42,1	92,9	135,6	116,3	142,1	369,4
	-21,6	-23,9	-18,1	7,5	78,4	76,1	81,9	107,5	251,0
	-4,8	-9,5	-18,1	-16,4	95,2	90,5	81,9	83,6	261,8
	36,1	33,8	51,3	40,1	136,1	133,8	151,3	140,1	423,2
	34,3	-1,3	35,5	30,1	134,3	98,7	135,5	130,1	366,4
	-25,6	-32,6	-13,6	-19,1	74,4	67,4	86,4	80,9	231,5
	-1,2	-12,6	-31,8	-75,7	98,8	87,4	68,2	24,3	217,2
	-2,4	6,2	-27,3	-57,3	97,6	106,2	72,7	42,7	249,1
	34,9	42,6	22,7	-24,7	134,9	142,6	122,7	75,3	370,4
	8,5	7,8	-0,1	-47,7	108,5	107,8	99,9	52,3	288,1
	13,5	17,4	38,7	-58,5	113,5	117,4	138,7	41,5	333,6
	41,4	23,3	60,8	-20,7	141,4	123,3	160,8	79,3	394,5
	10,4	-37,7	9,2	9,0	110,4	62,3	109,2	109,0	281,2
	-2,2	19,6	-6,3	5,4	97,8	119,6	93,7	105,4	314,9
	-22,6	-24,9	-34,6	-62,0	77,4	75,1	65,4	38,0	198,2
	-5,4	-2,3	5,3	-29,2	94,6	97,7	105,3	70,8	285,7
	-22,3	-17,6	-7,3	12,3	77,7	82,4	92,7	112,3	270,1
	1,6	21,5	-10,1	14,2	101,6	121,5	89,9	114,2	319,3
	72,5	-1,5	-19,1	-5,6	172,5	98,5	80,9	94,4	312,9
	27,4	10,4	5,6	-39,5	127,4	110,4	105,6	60,5	310,0
	-30,2	11,6	4,8	41,6	69,8	111,6	104,8	141,6	322,1
M	8,3	9,2	3,5	-7,9					312,9
DP	28,0	24,6	32,5	40,1					68,3
EPM	4,8	4,2	5,6	6,9					11,7

Tabela 1A3 Insulina icv - NDX - CONTROLE (n=28)**Delta FENA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	99,8	475,6	473,9	484,8	199,8	575,6	573,9	584,8	1541,8
	63,4	67,7	149,1	259,8	163,4	167,7	249,1	359,8	678,4
	-3,7	3,3	-25,6	2,2	96,3	103,3	74,4	102,2	277,0
	-55,5	19,5	46,1	5,3	44,5	119,5	146,1	105,3	340,5
	267,6	496,2	381,7	3389,0	367,6	596,2	481,7	3489,0	3006,2
	116,8	210,6	173,0	68,6	216,8	310,6	273,0	168,6	776,3
	175,2	501,7	416,2	375,2	275,2	601,7	516,2	475,2	1493,1
	168,1	315,1	205,3	344,8	268,1	415,1	305,3	444,8	1076,9
	46,1	200,7	198,4	200,1	146,1	300,7	298,4	300,1	822,2
	56,5	48,0	25,1	-15,7	156,5	148,0	125,1	84,3	393,5
	-23,8	-21,9	6,1	23,1	76,2	78,1	106,1	123,1	283,9
	302,9	433,7	464,7	402,6	402,9	533,7	564,7	502,6	1551,2
	17,9	613,4	169,2	130,6	117,9	713,4	269,2	230,6	1156,9
	129,1	174,5	178,7	249,0	229,1	274,5	278,7	349,0	842,3
	-17,1	-25,9	-23,7	-51,9	82,9	74,1	76,3	48,1	215,9
	74,1	66,9	51,1	27,4	174,1	166,9	151,1	127,4	468,8
	11,5	297,1	270,7	476,3	111,5	397,1	370,7	576,3	1111,7
	23,7	271,1	270,1	545,3	123,7	371,1	370,1	645,3	1125,7
	48,2	169,6	142,7	520,9	148,2	269,6	242,7	620,9	896,9
	9,5	67,0	99,7	333,5	109,5	167,0	199,7	433,5	638,2
	10,0	124,9	66,7	27,3	110,0	224,9	166,7	127,3	510,3
	38,0	219,4	405,2	291,1	138,0	319,4	505,2	391,1	1089,2
	1,8	5,4	-7,3	-26,6	101,8	105,4	92,7	73,4	285,7
	-60,6	-20,5	-29,2	-36,9	39,4	79,5	70,8	63,1	201,6
	40,6	177,1	354,1	232,8	140,6	277,1	454,1	332,8	967,9
	56,5	48,0	25,1	-15,6	156,5	148,0	125,1	84,4	393,6
	-23,8	-21,9	6,2	-23,1	76,2	78,1	106,2	76,9	260,9
	302,9	433,7	464,7	402,6	402,9	533,7	564,7	502,6	1551,2
M	67,0	191,1	177,1	307,9					855,6
DP	98,4	190,0	168,9	635,2					609,9
EPM	18,6	35,9	31,9	120,0					115,3

Tabela 1A4 Insulina icv - NDX - CONTROLE (n=29)

Delta FEPNa

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	17,6	31,7	47,6	66,1	117,6	131,7	147,6	166,1	421,2
	10,3	67,9	23,5	49,3	110,3	167,9	123,5	149,3	421,2
	-18,1	64,7	94,8	25,5	81,9	164,7	194,8	125,5	463,2
	93,3	58,1	81,6	32,5	193,3	158,1	181,6	132,5	502,6
	47,7	67,6	30,3	38,5	147,7	167,6	130,3	138,5	441,0
	30,5	37,1	23,6	42,4	130,5	137,1	123,6	142,4	397,2
	45,5	140,5	144,8	192,8	145,5	240,5	244,8	292,8	704,5
	48,3	9,1	-7,9	-9,2	148,3	109,1	92,1	90,8	320,8
	14,7	19,4	84,4	26,6	114,7	119,4	184,4	126,6	424,5
	207,0	188,1	200,4	140,4	307,0	288,1	300,4	240,4	862,2
	1,1	10,2	13,7	63,7	101,1	110,2	113,7	163,7	356,3
	22,8	26,6	15,7	-58,7	122,8	126,6	115,7	41,3	324,4
	10,9	16,1	35,5	54,9	110,9	116,1	135,5	154,9	384,5
	41,7	32,2	22,1	40,2	141,7	132,2	122,1	140,2	395,3
	49,8	84,1	106,3	134,1	149,8	184,1	206,3	234,1	582,4
	61,4	97,8	66,3	65,9	161,4	197,8	166,3	165,9	527,8
	2,2	54,9	53,7	183,5	102,2	154,9	153,7	283,5	501,5
	-18,7	104,9	122,8	364,1	81,3	204,9	222,8	464,1	700,4
	16,4	43,9	43,9	177,6	116,4	143,9	143,9	277,6	484,8
	14,3	74,3	69,4	222,2	114,3	174,3	169,4	322,2	562,0
	70,2	89,1	69,3	254,9	170,2	189,1	169,3	354,9	621,0
	65,8	72,0	38,8	40,5	165,8	172,0	138,8	140,5	464,0
	95,1	173,2	142,9	140,4	195,1	273,2	242,9	240,4	733,9
	263,4	435,2	494,6	350,8	363,4	535,2	594,6	450,8	1536,9
	-23,5	43,1	79,5	71,8	76,5	143,1	179,5	171,8	446,8
	30,8	98,7	138,2	108,8	130,8	198,7	238,2	208,8	606,7
	33,5	104,8	191,4	155,2	133,5	204,8	291,4	255,2	690,6
	14,7	19,4	84,4	26,6	114,7	119,4	184,4	126,6	424,5
	207,0	188,1	200,4	140,4	307,0	288,1	300,4	240,4	862,2
M	50,2	84,6	93,5	108,3					557,4
DP	68,1	84,2	96,0	100,3					239,3
EPM	12,6	15,6	17,8	18,6					44,4

Tabela 1A5 Insulina icv - NDX - CONTROLE (n=24)

Delta FEPPNa

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	38,9	27,3	68,6	116,7	138,9	127,3	168,6	216,7	473,7
	-12,7	-38,5	-39,7	-31,5	87,3	61,5	60,3	68,5	199,7
	-45,7	-27,5	-25,1	-16,1	54,3	72,5	74,9	83,9	216,5
	-49,2	-5,0	-23,5	-17,8	50,8	95,0	76,5	82,2	238,0
	12,2	96,5	50,3	27,3	112,2	196,5	150,3	127,3	466,6
	86,3	258,9	296,1	243,2	186,3	358,9	396,1	343,2	1019,8
	105,5	202,9	147,1	212,3	205,5	302,9	247,1	312,3	808,9
	0,4	25,1	21,9	1,2	100,4	125,1	121,9	101,2	347,8
	5,6	35,7	35,7	-7,2	105,6	135,7	135,7	92,8	370,6
	-33,6	-34,6	-42,4	-39,3	66,4	65,4	57,6	60,7	186,6
	31,2	85,3	88,0	109,1	131,2	185,3	188,0	209,1	543,5
	16,6	547,2	136,7	40,9	116,6	647,2	236,7	140,9	1012,7
	-32,4	-41,5	-34,1	16,5	67,6	58,5	65,9	116,5	216,5
	7,8	-15,6	-9,1	-23,2	107,8	84,4	90,9	76,8	267,6
	9,1	156,4	141,1	103,3	109,1	256,4	241,1	203,3	653,7
	52,1	81,1	66,1	39,1	152,1	181,1	166,1	139,1	492,8
	27,3	87,3	68,5	123,7	127,3	187,3	168,5	223,7	531,3
	-4,2	-4,2	17,9	34,5	95,8	95,8	117,9	134,5	328,9
	-43,6	-17,6	-31,3	-47,1	56,4	82,4	68,7	52,9	205,8
	-62,1	-40,3	-15,1	-13,3	37,9	59,7	84,9	86,7	206,9
	32,9	-26,6	-48,3	-57,3	132,9	73,4	51,7	42,7	212,9
	5,3	35,4	55,8	30,4	105,3	135,4	155,8	130,4	409,1
	-33,6	-34,6	-42,5	-39,3	66,4	65,4	57,5	60,7	186,5
	31,2	85,3	88,0	109,1	131,2	185,3	188,0	209,1	543,5
M	6,1	59,9	40,4	38,1					422,5
DP	41,7	131,4	82,6	80,8					248,2
EPM	8,5	26,8	16,9	16,5					50,7

Tabela 1A6 Insulina icv - NDX - CONTROLE (n=29)

Delta FEK

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	19,2	81,0	106,2	124,3	119,2	181,0	206,2	224,3	559,0
	-23,9	-8,5	-4,5	40,8	76,1	91,5	95,5	140,8	295,5
	-20,5	-18,2	-29,6	-12,7	79,5	81,8	70,4	87,3	235,6
	-12,1	91,5	93,8	74,2	87,9	191,5	193,8	174,2	516,4
	97,2	111,9	194,2	164,9	197,2	211,9	294,2	264,9	737,2
	18,4	59,5	95,7	117,6	118,4	159,5	195,7	217,6	523,2
	71,9	42,8	42,1	137,5	171,9	142,8	142,1	237,5	489,6
	59,8	144,1	175,4	228,3	159,8	244,1	275,4	328,3	763,6
	-25,5	-19,1	34,2	-16,5	74,5	80,9	134,2	83,5	294,1
	118,7	90,1	135,1	121,9	218,7	190,1	235,1	221,9	645,5
	-13,9	-14,8	-10,8	35,9	86,1	85,2	89,2	135,9	285,4
	-27,1	-33,6	-5,8	5,0	72,9	66,4	94,2	105,0	249,6
	-2,7	23,1	87,4	-35,9	97,3	123,1	187,4	64,1	391,2
	-1,1	8,3	100,3	173,5	98,9	108,3	200,3	273,5	494,8
	11,2	12,1	-3,1	66,6	111,2	112,1	96,9	166,6	347,9
	9,2	7,4	33,7	95,1	109,2	107,4	133,7	195,1	393,3
	3,7	41,3	63,1	76,5	103,7	141,3	163,1	176,5	444,5
	-21,3	30,9	58,9	216,3	78,7	130,9	158,9	316,3	487,3
	-0,4	86,8	98,7	419,8	99,6	186,8	198,7	519,8	695,2
	7,8	54,4	64,6	212,2	107,8	154,4	164,6	312,2	529,0
	59,8	26,8	64,5	362,5	159,8	126,8	164,5	462,5	602,5
	22,1	30,3	-0,1	72,3	122,1	130,3	99,9	172,3	377,4
	33,4	32,1	44,3	52,9	133,4	132,1	144,3	152,9	419,6
	30,8	54,6	116,8	66,1	130,8	154,6	216,8	166,1	519,9
	-42,6	-3,4	27,5	26,1	57,4	96,6	127,5	126,1	315,9
	-36,8	25,8	-17,4	-20,2	63,2	125,8	82,6	79,8	279,9
	21,1	55,7	106,1	91,1	121,1	155,7	206,1	191,1	517,9
	-25,5	-19,1	34,2	-16,2	74,5	80,9	134,2	83,8	294,3
	118,7	90,2	135,1	121,9	218,7	190,2	235,1	221,9	645,6
M	15,5	37,4	63,5	103,5					460,4
DP	43,9	44,4	58,2	108,2					150,7
EPM	8,2	8,2	10,8	20,1					28,5

Tabela 1A7 Insulina icv - 3 mU - NDX (n=12)									V'
DELTA				DELTA +100				TAUC	
30	60	90	120	30	60	90	120		
36,8	94,7	173,7	136,8	136,8	194,7	273,7	236,8	655,2	
45,8	79,2	108,3	129,2	145,8	179,2	208,3	229,2	575,0	
220,0	340,0	380,0	550,0	320,0	440,0	480,0	650,0	1405,0	
66,7	246,7	333,3	233,3	166,7	346,7	433,3	333,3	1030,0	
50,0	91,2	91,2	-85,3	150,0	191,2	191,2	14,7	464,8	
86,7	153,3	100,0	-63,3	186,7	253,3	200,0	36,7	565,0	
51,5	81,8	66,7	-60,1	151,5	181,8	166,7	39,9	444,2	
95,0	170,0	125,0	-50,0	195,0	270,0	225,0	50,0	617,5	
100,0	164,7	135,3	70,6	200,0	264,7	235,3	170,6	685,3	
40,0	104,0	100,0	24,0	140,0	204,0	200,0	124,0	536,0	
95,0	115,0	160,0	120,0	195,0	215,0	260,0	220,0	682,5	
40,0	88,0	80,0	56,0	140,0	188,0	180,0	156,0	516,0	
M	77,3	144,1	154,5	88,4				681,4	
DP	50,9	79,2	99,9	175,5				274,1	
EPM	14,7	22,9	28,8	50,7				79,1	

Tabela 1A8 Insulina icv - 3 mU - NDX (n=12)									FG
DELTA				DELTA +100				TAUC	
30	60	90	120	30	60	90	120		
-2,6	-16,0	-5,7	1,8	97,4	84,0	94,3	101,8	277,9	
24,6	9,8	20,0	36,3	124,6	109,8	120,0	136,3	360,3	
57,6	11,9	28,6	80,0	157,6	111,9	128,6	180,0	409,3	
4,2	14,9	6,0	16,6	104,2	114,9	106,0	116,6	331,3	
-3,2	-16,3	8,5	-92,1	96,8	83,7	108,5	7,9	244,6	
26,7	-14,0	-5,9	-88,2	126,7	86,0	94,1	11,8	249,4	
54,1	18,8	54,6	1,3	154,1	118,8	154,6	101,3	401,1	
-16,4	14,2	-24,9	-76,6	83,6	114,2	75,1	23,4	242,8	
14,6	0,5	-2,3	-15,4	114,6	100,5	97,7	84,6	297,8	
12,9	16,5	30,4	2,6	112,9	116,5	130,4	102,6	354,7	
-15,1	-7,5	-9,7	7,1	84,9	92,5	90,3	107,1	278,8	
10,7	-19,4	-2,4	0,7	110,7	80,6	97,6	100,7	283,9	
M	14,0	1,1	8,1	-10,5				311,0	
DP	23,8	14,8	21,8	51,4				59,1	
EPM	6,9	4,3	6,3	14,8				17,1	

Tabela 1A9 Insulina icv - 3 mU - NDX (n=8)									FENA
DELTA				DELTA +100				TAUC	
30	60	90	120	30	60	90	120		
65,5	272,5	605,0	539,4	165,5	372,5	705,0	639,4	1480,0	
9,5	-5,2	-16,0	30,1	109,5	94,8	84,0	130,1	298,6	
22,7	229,2	455,6	538,3	122,7	329,2	555,6	638,3	1265,3	
0,7	190,5	279,2	207,0	100,7	290,5	379,2	307,0	873,6	
103,3	242,7	76,2	778,2	203,3	342,7	176,2	878,2	1059,7	
-17,4	54,0	166,2	175,8	82,7	154,0	266,2	275,8	599,4	
340,7	1028,2	1195,1	907,2	440,7	1128,2	1295,1	1007,2	3147,3	
25,6	151,7	213,3	219,0	125,6	251,7	313,3	319,0	787,3	
M	68,8	270,5	371,8	424,4				1188,9	
DP	116,3	320,7	387,8	314,2				873,7	
EPM	41,1	113,4	137,1	111,1				308,9	

Tabela 1A10 Insulina icv - 3 mU - NDX (n=10)**FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	96,6	178,1	335,4	272,0	196,6	278,1	435,4	372,0	997,8
	-23,6	13,5	28,3	38,8	76,4	113,5	128,3	138,8	349,4
	265,4	529,1	534,6	477,9	365,4	629,1	634,6	577,9	1735,4
	18,2	123,0	184,9	111,2	118,2	223,0	284,9	211,2	672,6
	45,2	128,5	98,2	836,7	145,2	228,5	198,2	936,7	967,7
	37,6	115,5	39,3	53,5	137,6	215,5	139,3	153,5	500,4
	30,9	88,4	110,8	118,4	130,9	188,4	210,8	218,4	573,9
	-3,6	75,1	70,4	61,1	96,4	175,1	170,4	161,1	474,3
	56,7	113,4	99,4	82,0	156,7	213,4	199,4	182,0	582,2
	33,4	77,9	38,6	22,0	133,4	177,9	138,6	122,0	444,2
M	55,7	144,3	154,0	207,4					729,8
DP	80,6	141,9	161,9	261,2					412,7
EPM	25,5	44,9	51,2	82,6					130,5

Tabela 1A11 Insulina icv - 3 mU - NDX (n=10)**FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-15,8	33,9	61,9	71,9	84,2	133,9	161,9	171,9	423,9
	43,4	-16,5	-34,5	-6,3	143,4	83,5	65,5	93,7	267,6
	-66,4	-44,7	-12,5	10,5	33,6	55,3	87,5	110,5	214,9
	-14,8	30,3	33,1	45,3	85,2	130,3	133,1	145,3	378,7
	40,0	50,0	-11,1	-6,3	140,0	150,0	88,9	93,7	355,8
	107,4	184,4	203,0	388,9	207,4	284,4	303,0	488,9	935,6
	-36,8	-18,3	26,3	26,3	63,2	81,7	126,3	126,3	302,8
	357,1	544,4	660,0	525,0	457,1	644,4	760,0	625,0	1945,5
	38,5	114,3	111,8	240,9	138,5	214,3	211,8	340,9	665,8
	-19,8	17,9	57,1	75,2	80,2	117,9	157,1	175,2	402,7
M	43,3	89,6	109,5	137,1					589,3
DP	121,1	173,4	205,4	185,8					521,9
EPM	38,3	54,8	65,0	58,7					165,1

Tabela 1A12 Insulina icv - 3 mU - NDX (n=9)**FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	11,9	67,4	147,3	128,2	111,9	167,4	247,3	228,2	584,8
	36,0	52,7	12,0	68,1	136,0	152,7	112,0	168,1	416,8
	38,6	106,0	113,3	117,8	138,6	206,0	213,3	217,8	597,5
	71,6	201,7	259,6	185,8	171,6	301,7	359,6	285,8	890,0
	41,3	141,9	71,0	1415,3	141,3	241,9	171,0	1515,3	1241,2
	4,2	94,0	55,6	925,5	104,2	194,0	155,6	1025,5	914,5
	0,3	37,5	24,1	20,9	100,3	137,5	124,1	120,9	372,2
	29,6	35,5	70,9	63,0	129,6	135,5	170,9	163,0	452,7
	13,9	32,9	17,0	28,9	113,9	132,9	117,0	128,9	371,3
M	27,5	85,5	85,6	328,2					649,0
DP	22,5	57,2	79,1	495,6					302,5
EPM	7,5	19,1	26,4	165,2					100,8

Tabela 1A13 Insulina icv - 30 mU - NDX (n=10)**V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	66,7	138,9	177,8	188,9	166,7	238,9	277,8	288,9	744,5
	73,7	147,4	57,9	89,5	173,7	247,4	157,9	189,5	586,9
	50,0	127,3	100,0	36,4	150,0	227,3	200,0	136,4	570,5
	75,0	129,2	87,5	-20,8	175,0	229,2	187,5	79,2	543,8
	110,0	205,0	60,0	-70,0	210,0	305,0	160,0	30,0	585,0
	125,0	155,0	100,0	45,0	225,0	255,0	200,0	145,0	640,0
	57,9	131,6	126,3	26,3	157,9	231,6	226,3	126,3	600,0
	133,3	650,0	816,7	733,3	233,3	750,0	916,7	833,3	2200,0
	21,7	152,2	200,0	-65,2	121,7	252,2	300,0	34,8	630,5
	42,9	125,0	146,4	-35,7	142,9	225,0	246,4	64,3	575,0
M	75,6	196,2	187,3	92,8					767,6
DP	37,2	158,3	226,1	238,1					506,3
EPM	11,8	50,1	71,5	75,3					160,1

Tabela 1A14 Insulina icv - 30 mU - NDX (n=8)**FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-7,1	-3,4	-0,6	8,4	92,9	96,6	99,4	108,4	296,7
	-16,0	-10,7	-33,6	-12,1	84,0	89,3	66,4	87,9	241,7
	-15,8	20,4	3,5	-21,8	84,2	120,4	103,5	78,2	305,1
	11,8	11,7	-16,8	-17,4	111,8	111,7	83,2	82,6	292,1
	38,4	29,7	12,1	29,9	138,4	129,7	112,1	129,9	376,0
	-2,2	-2,6	0,7	-39,2	97,8	97,4	100,7	60,8	277,4
	10,0	37,2	55,2	-48,6	110,0	137,2	155,2	51,4	373,1
	16,3	37,4	43,1	-48,5	116,3	137,4	143,1	51,5	364,4
M	4,4	15,0	8,0	-18,7					315,8
DP	18,5	19,1	29,2	27,7					49,7
EPM	6,5	6,8	10,3	9,8					17,6

Tabela 1A15 Insulina icv - 30 mU - NDX (n=5)**FENA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	296,3	776,6	731,7	528,6	396,3	876,6	831,7	628,6	2220,8
	3,9	2,3	36,9	45,4	103,9	102,3	136,9	145,4	363,9
	-9,4	-13,6	42,4	215,1	90,6	86,4	142,4	315,1	431,7
	61,5	171,8	237,1	255,9	161,5	271,8	337,1	355,9	867,6
	130,3	329,9	675,1	4108,0	230,3	429,9	775,1	4208,0	3424,1
M	96,5	253,4	344,6	1030,6					1461,6
DP	124,6	324,3	337,9	1729,0					1327,3
EPM	55,7	145,0	151,1	773,2					593,6

Tabela 1A16 Insulina icv - 30 mU - NDX (n=7)**FEPNA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	39,1	67,0	74,6	86,6	139,1	167,0	174,6	186,6	504,5
	29,2	159,5	48,5	88,6	129,2	259,5	148,5	188,6	566,9
	31,3	29,2	42,4	83,6	131,3	129,2	142,4	183,6	429,1
	14,8	50,4	65,3	91,6	114,8	150,4	165,3	191,6	468,9
	33,6	47,4	27,4	23,6	133,6	147,4	127,4	123,6	403,4
	17,4	58,5	56,6	57,3	117,4	158,5	156,6	157,3	452,5
	-34,5	9,2	95,2	398,8	65,5	109,2	195,2	498,8	586,6
M	18,7	60,2	58,6	118,6					487,4
DP	25,0	47,8	22,3	125,9					68,9
EPM	9,5	18,1	8,4	47,6					26,0

Tabela 1A17 Insulina icv - 30 mU - NDX (n=6)**FEPPNA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	206,7	237,8	460,0	233,3	306,7	337,8	560,0	333,3	1217,8
	-20,8	-20,8	-3,9	-20,8	79,2	79,2	96,1	79,2	254,5
	-21,0	-42,6	-13,9	64,5	79,0	57,4	86,1	164,5	265,3
	-32,1	-45,0	22,2	6,9	67,9	55,0	122,2	106,9	264,6
	37,5	71,4	115,2	126,3	137,5	171,4	215,2	226,3	568,5
	251,6	293,8	297,1	743,8	351,6	393,8	397,1	843,8	1388,6
M	70,3	82,4	146,1	192,3					659,9
DP	126,2	149,3	192,7	285,1					515,2
EPM	51,5	61,0	78,7	116,4					210,3

Tabela 1A18 Insulina icv - 30 mU - NDX (n=5)**FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-23,6	-42,2	6,4	6,8	76,4	57,8	106,4	106,8	255,8
	-17,1	-11,5	14,9	123,5	82,9	88,5	114,9	223,5	356,6
	234,8	270,1	214,7	280,8	334,8	370,1	314,7	380,8	1042,6
	41,3	72,4	113,5	149,1	141,3	172,4	213,5	249,1	581,1
	-15,4	62,2	138,7	1253,5	84,6	162,2	238,7	1353,5	1120,0
M	44,0	70,2	97,6	362,7					671,2
DP	109,8	121,8	87,8	507,4					393,4
EPM	49,1	54,5	39,2	226,9					175,9

Tabela 1A19		Insulina icv 300 mU - NDX (n=15)				V'			
DELTA				DELTA +100				TAUC	
30	60	90	120	30	60	90	120		
140,0	256,0	176,0	-32,0	240,0	356,0	276,0	68,0	786,0	
86,7	120,0	100,0	-33,3	186,7	220,0	200,0	66,7	546,7	
80,0	200,0	140,0	-40,0	180,0	300,0	240,0	60,0	660,0	
145,0	225,0	200,0	125,0	245,0	325,0	300,0	225,0	860,0	
130,8	246,1	-53,9	-42,3	230,8	346,1	46,1	57,7	536,5	
61,8	94,1	-44,1	-64,7	161,8	194,1	55,9	35,3	348,6	
407,7	515,4	-7,7	7,7	507,7	615,4	92,3	107,7	1015,4	
341,7	191,7	116,7	25,0	441,7	291,7	216,7	125,0	791,8	
75,7	127,0	-64,9	-70,3	175,7	227,0	35,1	29,7	364,8	
97,0	112,1	-12,1	-63,6	197,0	212,1	87,9	36,4	416,7	
56,7	33,3	33,3	-93,3	156,7	133,3	133,3	6,7	348,3	
124,0	184,0	-44,0	-48,0	224,0	284,0	56,0	52,0	478,0	
86,7	123,3	76,7	50,0	186,7	223,3	176,7	150,0	568,4	
104,5	100,0	77,3	59,1	204,5	200,0	177,3	159,1	559,1	
117,4	204,4	178,3	43,5	217,4	304,4	278,3	143,5	763,2	
M	137,0	182,2	58,1	-11,8					602,9
DP	100,9	111,9	92,4	60,8					203,8
EPM	26,1	28,9	23,9	15,7					52,6

Tabela 1A20		Insulina icv 300 mU - NDX (n=12)				FG			
DELTA				DELTA +100				TAUC	
30	60	90	120	30	60	90	120		
39,3	56,9	35,5	19,1	139,3	156,9	135,5	119,1	421,6	
7,1	-4,1	1,4	-24,2	107,1	95,9	101,4	75,8	288,8	
31,2	34,2	33,8	30,2	131,2	134,2	133,8	130,2	398,7	
57,3	51,3	46,5	23,3	157,3	151,3	146,5	123,3	438,1	
48,7	113,5	51,4	138,8	148,7	213,5	151,4	238,8	558,7	
14,1	30,3	29,8	27,3	114,1	130,3	129,8	127,3	380,8	
16,6	22,2	-11,3	9,0	116,6	122,2	88,7	109,0	323,7	
17,0	-0,8	-15,4	19,7	117,0	99,2	84,6	119,7	302,2	
26,6	-1,2	12,8	-89,4	126,6	98,8	112,8	10,6	280,2	
38,8	38,2	1,0	88,3	138,8	138,2	101,0	188,3	402,8	
-48,4	-7,2	-21,4	1,6	51,6	92,8	78,6	101,6	248,0	
-16,8	52,8	53,8	67,5	83,2	152,8	153,8	167,5	432,0	
M	19,3	32,2	18,2	25,9					372,9
DP	29,2	34,7	27,0	56,5					87,9
EPM	8,4	10,0	7,8	16,3					25,4

Tabela 1A21		Insulina icv 300 mU - NDX (n=11)				FENA			
DELTA				DELTA +100				TAUC	
30	60	90	120	30	60	90	120		
112,6	247,9	164,9	261,6	212,6	347,9	264,9	361,6	899,9	
140,7	293,2	266,1	318,6	240,7	393,2	366,1	418,6	1089,0	
26,6	390,1	748,7	1140,5	126,6	490,1	848,7	1240,5	2022,4	
-1,6	63,9	56,3	120,9	98,4	163,9	156,3	220,9	479,9	
12,6	189,3	-12,1	345,3	112,6	289,3	87,9	445,3	656,2	
51,2	1071,6	2367,8	1711,1	151,2	1171,6	2467,8	1811,1	4620,6	
525,8	671,6	1194,7	1211,7	625,8	771,6	1294,7	1311,7	3035,1	
341,9	755,7	1312,7	2938,5	441,9	855,7	1412,7	3038,5	4008,6	
48,5	142,8	455,4	1662,5	148,5	242,8	555,4	1762,5	1753,7	
68,8	796,5	958,3	728,5	168,8	896,5	1058,3	828,5	2453,5	
193,9	298,3	329,7	1120,3	293,9	398,3	429,7	1220,3	1585,1	
M	138,3	447,4	713,0	1050,9					2054,9
DP	162,4	324,4	711,5	838,9					1361,5
EPM	49,0	97,8	214,5	252,9					410,5

Tabela 1A22 Insulina icv 300 mU - NDX (n=10)**FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	50,8	84,3	78,3	99,9	150,8	184,3	178,3	199,9	538,0
	74,3	86,3	72,5	103,3	174,3	186,3	172,5	203,3	547,6
	14,2	57,5	36,5	64,2	114,2	157,5	136,5	164,2	433,2
	24,2	23,2	21,9	16,0	124,2	123,2	121,9	116,0	365,2
	33,4	136,5	178,5	160,9	133,4	236,5	278,5	260,9	712,2
	84,1	75,4	98,0	112,2	184,1	175,4	198,0	212,2	571,6
	-1,0	21,4	183,6	88,8	99,0	121,4	283,6	188,8	548,9
	61,4	94,0	84,8	53,4	161,4	194,0	184,8	153,4	536,2
	219,3	98,1	98,2	91,0	319,3	198,1	198,2	191,0	651,5
	273,2	212,9	210,2	364,9	373,2	312,9	310,2	464,9	1042,1
M	83,4	89,0	106,2	115,5					594,6
DP	90,7	55,6	63,7	95,7					184,8
EPM	28,7	17,6	20,1	30,3					58,4

Tabela 1A23 Insulina icv 300 mU - NDX (n=11)**FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	41,0	88,7	48,6	80,9	141,0	188,7	148,6	180,9	498,2
	38,1	111,0	112,2	105,9	138,1	211,0	212,2	205,9	595,2
	-13,9	4,1	14,5	34,5	86,1	104,1	114,5	134,5	328,8
	-9,3	134,8	-27,9	284,0	90,7	234,8	72,1	384,0	544,2
	13,3	395,3	786,1	594,2	113,3	495,3	886,1	694,2	1785,1
	-53,1	-8,3	-18,8	-17,5	46,9	91,7	81,3	82,5	237,6
	239,9	339,8	553,8	518,1	339,9	439,8	653,8	618,1	1572,6
	50,0	100,0	95,8	833,3	150,0	200,0	195,8	933,3	937,5
	4,5	362,0	472,7	440,0	104,5	462,0	572,7	540,0	1357,0
	-48,1	-44,4	-10,3	-9,8	51,9	55,7	89,7	90,2	216,4
	-21,3	27,3	38,5	162,5	78,8	127,3	138,5	262,5	436,4
M	21,9	137,3	187,7	275,1					773,6
DP	80,0	157,0	280,6	283,4					556,6
EPM	24,1	47,3	84,6	85,5					167,8

Tabela 1A24 Insulina icv 300 mU - NDX (n=12)**FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	59,6	135,3	103,8	143,2	159,6	235,3	203,8	243,2	640,4
	27,2	92,2	75,8	87,7	127,2	192,2	175,8	187,7	525,4
	11,5	67,7	169,1	353,5	111,5	167,7	269,1	453,5	719,2
	8,0	27,1	37,9	22,9	108,0	127,1	137,9	122,9	380,5
	7,1	28,6	-51,6	108,3	107,1	128,6	48,4	208,3	334,6
	47,9	139,6	311,7	273,6	147,9	239,6	411,7	373,6	912,1
	160,2	170,2	422,0	458,1	260,2	270,2	522,0	558,1	1201,4
	34,7	171,0	252,5	295,0	134,7	271,0	352,5	395,0	888,3
	23,7	43,9	136,4	151,8	123,7	143,9	236,4	251,8	568,0
	-29,8	141,2	261,6	176,2	70,2	241,2	361,6	276,2	775,9
	43,1	79,1	77,7	99,2	143,1	179,1	177,7	199,2	527,8
	92,1	46,4	91,6	159,4	192,1	146,4	191,6	259,4	563,7
M	40,4	95,2	157,4	194,1					669,8
DP	48,5	54,1	132,3	126,0					245,4
EPM	14,0	15,6	38,2	36,4					70,8

Tabela 2A1 DESNERVADOS - Controle (n=8)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	66,7	79,2	62,5	-50,0	166,7	179,2	162,5	50,0	450,0
	209,5	223,8	152,4	23,8	309,5	323,8	252,4	123,8	792,8
	131,6	163,2	136,8	110,5	231,6	263,2	236,8	210,5	721,1
	15,4	73,1	57,7	126,9	115,4	173,1	157,7	226,9	501,9
	172,7	263,6	245,5	300,0	272,7	363,6	345,5	400,0	1045,4
	-7,7	146,2	200,0	238,5	92,3	246,2	300,0	338,5	761,5
	95,0	150,0	175,0	130,0	195,0	250,0	275,0	230,0	737,5
	-9,1	97,0	12,1	51,5	90,9	197,0	112,1	151,5	430,3
M	84,3	149,5	130,2	116,4					680,1
DP	82,9	67,9	79,7	113,0					208,7
EPM	29,3	24,0	28,2	40,0					73,8

Tabela 2A2 DESNERVADOS - Controle (n=7)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	5,9	16,6	29,9	-48,7	105,9	116,6	129,9	51,3	325,1
	96,2	53,7	43,1	-0,4	196,2	153,7	143,1	99,6	444,6
	0,0	24,2	22,6	45,5	100,0	124,2	122,6	145,5	369,6
	117,1	171,4	176,3	167,7	217,1	271,4	276,3	267,7	790,0
	-39,9	27,5	15,1	31,5	60,1	127,5	115,1	131,5	338,4
	34,5	61,4	31,7	-13,2	134,5	161,4	131,7	86,8	403,8
	-10,2	65,7	2,5	27,7	89,8	165,7	102,5	127,7	377,0
M	29,1	60,1	45,9	30,0					435,5
DP	57,7	52,8	58,9	68,5					161,3
EPM	21,8	19,9	22,3	25,9					61,0

Tabela 2A3 DESNERVADOS - Controle (n=6)**Delta FENA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	57,3	20,9	50,1	94,9	157,3	120,9	150,1	194,9	447,1
	81,5	131,8	138,2	173,6	181,5	231,8	238,2	273,6	697,5
	67,8	52,0	133,8	452,9	167,8	152,0	233,8	552,9	746,2
	9,9	50,8	181,3	236,3	109,9	150,8	281,3	336,3	655,2
	75,6	65,5	111,0	22,6	175,6	165,5	211,0	122,6	525,6
	98,1	14,1	119,0	192,7	198,1	114,1	219,0	292,7	578,5
M	65,0	55,8	122,2	195,5					608,3
DP	30,3	42,1	42,9	147,3					112,2
EPM	12,4	17,2	17,5	60,1					45,8

Tabela 2A4 DESNERVADOS - Controle (n=6)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	44,9	23,2	-7,8	-10,3	144,9	123,2	92,2	89,7	332,8
	11,0	87,3	63,3	52,0	111,0	187,3	163,3	152,0	482,2
	4,9	39,4	16,9	84,3	104,9	139,4	116,9	184,3	400,9
	19,34	7,2	-9,34	38,23	119,3	107,2	90,7	138,2	326,6
	-8,4	-26,6	9,9	46,4	91,6	73,4	109,9	146,4	302,2
	-47,5	-34,0	-19,0	18,3	52,5	66,0	81,0	118,3	232,4
M	4,0	16,1	9,0	38,2					346,2
DP	30,9	44,9	29,7	32,0					85,9
EPM	12,6	18,3	12,1	13,1					35,1

Tabela 2A5 DESNERVADOS - Controle (n=6)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	8,6	-1,9	62,9	117,1	108,6	98,1	162,9	217,1	423,8
	63,4	23,8	45,8	80,0	163,4	123,8	145,8	180,0	441,3
	51,5	17,8	33,3	31,6	151,5	117,8	133,3	131,6	392,6
	60,0	9,1	100,0	200,0	160,0	109,1	200,0	300,0	539,1
	-7,9	40,6	210,3	143,2	92,1	140,6	310,3	243,2	618,6
	116,7	55,6	100,0	100,0	216,7	155,6	200,0	200,0	563,9
M	48,7	24,1	92,0	112,0					496,5
DP	44,2	21,0	64,1	57,2					89,9
EPM	18,1	8,6	26,2	23,4					36,7

Tabela 2A6 DESNERVADOS - Controle (n=6)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	14,4	-1,6	-37,4	-8,5	114,4	98,4	62,6	91,5	264,0
	-3,3	49,6	19,5	20,3	96,7	149,6	119,5	120,3	377,6
	-7,0	-10,1	7,9	66,0	93,0	89,9	107,9	166,0	327,3
	-17,7	-35,3	-48,3	-17,6	82,3	64,7	51,7	82,5	198,8
	24,6	93,0	97,3	67,0	124,6	193,0	197,3	167,0	536,1
	-49,4	-37,1	-22,8	11,6	50,6	62,9	77,2	111,6	221,2
M	-6,4	9,8	2,7	23,2					320,8
DP	26,0	51,5	53,1	36,2					124,6
EPM	10,6	21,0	21,7	14,8					50,9

Tabela 2A7 DESNERVADOS - Insulina icv 30 mU (n=6)**V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	25,0	43,8	-46,9	-68,8	125,0	143,8	53,1	31,3	275,0
	75,0	175,0	10,0	95,0	175,0	275,0	110,0	195,0	570,0
	52,6	63,2	63,2	84,2	152,6	163,2	163,2	184,2	494,7
	210,0	300,0	400,0	420,0	310,0	400,0	500,0	520,0	1315,0
	100,0	200,0	180,0	133,3	200,0	300,0	280,0	233,3	796,7
	206,7	166,7	340,0	300,0	306,7	266,7	440,0	400,0	1060,0
M	111,6	158,1	157,7	160,6					751,9
DP	79,0	94,2	181,7	173,3					384,9
EPM	32,2	38,4	74,2	70,8					157,1

Tabela 2A8 DESNERVADOS - Insulina icv 30 mU (n=6)**FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-27,6	2,9	-58,9	-49,7	72,4	102,9	41,1	50,3	205,3
	-34,2	89,0	-29,3	133,0	65,8	189,0	70,7	233,0	409,0
	21,6	22,3	22,7	43,0	121,6	122,3	122,7	143,0	377,3
	113,1	120,7	124,2	114,9	213,1	220,7	224,2	214,9	658,8
	20,0	61,9	40,6	18,8	120,0	161,9	140,6	118,8	421,9
	168,6	88,1	115,1	118,8	268,6	188,1	215,1	218,8	646,9
M	43,6	64,1	35,7	63,1					453,2
DP	80,8	44,5	74,2	71,8					173,2
EPM	33,0	18,2	30,3	29,3					70,7

Tabela 2A9 DESNERVADOS - Insulina icv 30 mU (n=6)**FENa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	97,5	39,8	29,3	486,0	197,5	139,8	129,3	586,0	660,8
	280,2	107,9	189,0	246,7	380,2	207,9	289,0	346,7	860,4
	25,5	-46,6	-20,2	-48,5	125,5	53,4	79,8	51,5	221,7
	98,4	122,5	406,9	405,9	198,4	222,5	506,9	505,9	1081,5
	166,6	159,4	398,0	430,5	266,6	259,4	498,0	530,5	1156,0
	37,0	32,3	90,9	229,0	137,0	132,3	190,9	329,0	556,2
M	117,5	69,2	182,3	291,6					756,1
DP	94,4	75,0	184,3	195,8					349,7
EPM	38,5	30,6	75,2	79,9					142,7

Tabela 2A10 DESNERVADOS - Insulina icv 30 mU (n=5)**FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	28,1	8,2	16,8	150,6	128,1	108,2	116,8	250,6	414,3
	110,4	15,1	33,9	42,1	210,4	115,1	133,9	142,1	425,2
	-16,3	-27,7	-5,8	4,6	83,7	72,3	94,2	104,6	260,6
	16,4	81,3	390,7	625,9	116,4	181,3	490,7	725,9	1093,1
	-22,9	-4,3	27,9	55,4	77,1	95,7	127,9	155,4	339,8
M	23,1	14,5	92,7	175,7					506,6
DP	53,3	40,7	167,3	257,3					334,5
EPM	23,8	18,2	74,8	115,1					149,6

Tabela 2A11 DESNERVADOS - Insulina icv 30 mU (n=5)**FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	54,0	29,2	10,7	133,8	154,0	129,2	110,7	233,8	433,8
	80,7	80,7	115,8	144,0	180,7	180,7	215,8	244,0	608,9
	50,0	-26,2	-15,3	-50,8	150,0	73,9	84,7	49,2	258,2
	70,5	22,7	3,3	-30,3	170,5	122,7	103,3	69,7	346,1
	77,8	38,3	49,3	111,8	177,8	138,3	149,3	211,8	482,4
M	66,6	28,9	32,8	61,7					425,9
DP	13,9	38,2	52,1	94,3					133,4
EPM	6,2	17,1	23,3	42,2					59,7

Tabela 2A12 DESNERVADOS - Insulina icv 30 mU (n=5)**FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-26,6	-54,6	-41,8	-61,2	73,4	45,4	58,2	38,8	159,7
	166,1	15,2	36,2	53,4	266,1	115,2	136,2	153,4	461,1
	0,0	-20,7	11,5	51,2	100,0	79,3	111,5	151,2	316,4
	29,6	2,9	66,0	172,9	129,6	102,9	166,0	272,9	470,2
	-32,1	-23,4	-0,5	33,4	67,9	76,6	99,5	133,4	276,8
M	27,4	-16,1	14,3	50,0					336,9
DP	81,3	26,9	40,4	83,3					131,0
EPM	36,4	12,0	18,1	37,2					58,6

Tabela 2A13 DESNERVADOS - Insulina icv 300 mU (n=7)**V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	35,3	120,6	-47,1	-47,1	135,3	220,6	52,9	52,9	367,7
	42,9	150,0	135,7	50,0	142,9	250,0	235,7	150,0	632,1
	15,4	84,6	38,5	-61,5	115,4	184,6	138,5	38,5	400,0
	50,0	95,0	70,0	75,0	150,0	195,0	170,0	175,0	527,5
	60,0	140,0	120,0	-24,0	160,0	240,0	220,0	76,0	578,0
	50,0	65,0	100,0	140,0	150,0	165,0	200,0	240,0	560,0
	35,7	107,1	114,3	78,6	135,7	207,1	214,3	178,6	578,6
M	41,3	108,9	75,9	30,1					520,5
DP	14,4	30,3	63,4	75,4					98,9
EPM	5,4	11,5	24,0	28,5					37,4

Tabela 2A14 DESNERVADOS - Insulina icv 300 mU (n=5)**FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-24,6	-5,0	10,7	-43,6	75,4	95,0	110,7	56,5	271,7
	6,9	33,8	27,2	-4,0	106,9	133,8	127,2	96,0	362,4
	10,5	18,5	7,0	-25,0	110,5	118,5	107,0	75,1	318,3
	0,8	-11,4	6,4	-3,2	100,8	88,6	106,4	96,9	293,8
	73,0	106,3	121,9	111,1	173,0	206,3	221,9	211,1	620,2
M	13,3	28,4	34,6	7,1					373,3
DP	36,0	47,2	49,5	60,5					142,1
EPM	16,1	21,1	22,1	27,0					63,5

Tabela 2A15 DESNERVADOS - Insulina icv 300 mU (n=5)**FENA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	15,8	284,8	105,6	132,6	115,8	384,8	205,6	232,6	764,6
	0,8	19,0	41,0	10,1	100,8	119,0	141,0	110,1	365,5
	-45,5	-47,0	-27,6	-55,4	54,5	53,0	72,4	44,7	175,0
	-10,9	89,5	178,0	147,4	89,1	189,5	278,0	247,4	635,7
	81,0	101,1	173,4	58,7	181,0	201,1	273,4	158,7	644,3
M	8,2	89,5	94,1	58,7					517,0
DP	46,5	124,4	88,2	84,7					240,6
EPM	20,8	55,6	39,4	37,9					107,6

Tabela 2A16 DESNERVADOS - Insulina icv 300 mU (n=5)**FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-10,93	7,97	15,32	25	89,1	108,0	115,3	125,0	330,3
	44,8	89,9	41,4	102,5	144,8	189,9	141,4	202,5	504,9
	5,9	19,2	12,8	48,7	105,9	119,2	112,8	148,7	359,3
	14,8	48,6	26,4	200,1	114,8	148,6	126,4	300,1	482,4
	13,6	61,77	35,93	44,129	113,6	161,8	135,9	144,1	426,6
M	13,6	45,5	26,4	84,1					420,7
DP	20,2	32,9	12,5	71,0					75,6
EPM	9,0	14,7	5,6	31,7					33,8

Tabela 2A17 DESNERVADOS - Insulina icv 300 mU (n=5)**FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-20,0	102,7	45,4	15,0	80,0	202,7	145,4	115,0	445,6
	-4,8	-0,2	25,0	-25,9	95,2	99,8	125,0	74,1	309,5
	-56,9	29,3	41,2	4,5	43,1	129,3	141,2	104,5	344,3
	27,22	16	141,07	97,91	127,2	116,0	241,1	197,9	519,6
	-27,22	-67,24	-46,7	-69,02	72,8	32,8	53,3	31,0	137,9
M	-16,3	16,1	41,2	4,5					351,4
DP	30,9	61,0	67,0	61,6					145,4
EPM	13,8	27,3	30,0	27,5					65,0

Tabela 2A18 DESNERVADOS - Insulina icv 300 mU (n=5)**FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-1,2	13,8	49,1	52,9	98,8	113,8	149,1	152,9	388,7
	-10,9	55,8	42,4	122,0	89,1	155,8	142,4	222,0	453,7
	-39,5	-41,5	-51,7	-8,0	60,5	58,5	48,4	92,1	183,2
	-49,8	-48,8	-51,7	-67,0	50,2	51,2	48,3	33,0	141,1
	16,6	37,2	74,3	25,0	116,6	137,2	174,3	125,0	432,3
M	-17,0	3,3	12,5	25,0					319,8
DP	27,4	46,7	59,8	70,2					146,6
EPM	12,2	20,9	26,7	31,4					65,5

Tabela 3A1 Insulina Subcutânea - CONTROLE (n=11)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	490,9	627,3	509,1	436,4	590,9	727,3	609,1	536,4	1900,0
	82,9	85,7	82,9	85,7	182,9	185,7	182,9	185,7	552,9
	105,7	68,6	14,3	-62,9	205,7	168,6	114,3	37,1	404,3
	146,2	130,8	130,8	-80,8	246,2	230,8	230,8	19,2	594,2
	275,0	525,0	562,5	600,0	375,0	625,0	662,5	700,0	1825,0
	25,0	47,2	47,2	11,1	125,0	147,2	147,2	111,1	412,5
	181,3	300,0	356,3	275,0	281,3	400,0	456,3	375,0	1184,4
	28,6	22,9	45,7	-14,3	128,6	122,9	145,7	85,7	375,7
	218,8	362,5	206,3	212,2	318,8	462,5	306,3	312,2	1084,2
	87,5	150,0	87,5	-25,0	187,5	250,0	187,5	75,0	568,8
	20,0	15,6	-82,2	-88,9	120,0	115,6	17,8	11,1	198,9
M	151,1	212,3	178,2	122,6					827,3
DP	139,7	212,0	209,4	230,7					590,4
EPM	42,1	63,9	63,1	69,6					178,0

Tabela 3A2 Insulina Subcutânea - CONTROLE (n=8)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	164,4	151,0	104,0	101,6	264,4	251,0	204,0	201,6	687,9
	0,5	-20,5	0,0	-12,9	100,5	79,5	100,0	87,1	273,3
	9,2	11,3	-22,2	-70,5	109,2	111,3	77,8	29,5	258,5
	-6,4	20,1	-23,6	-86,4	93,6	120,1	76,5	13,6	250,2
	89,4	58,6	47,4	86,3	189,4	158,6	147,4	186,3	493,8
	80,4	-4,4	65,7	64,0	180,4	95,6	165,7	164,0	433,4
	6,0	-13,3	23,0	-17,8	106,0	86,7	123,0	82,2	303,8
	86,5	3,5	12,4	43,2	186,5	103,5	112,4	143,2	380,8
M	53,7	25,8	25,8	13,4					385,2
DP	61,0	56,1	44,3	70,9					150,8
EPM	21,6	19,9	15,7	25,1					53,3

Tabela 3A3 Insulina Subcutânea - CONTROLE (n=7)**Delta FENA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-4,2	-13,1	-27,5	33,0	95,8	86,9	72,5	133,0	273,9
	1,1	21,1	35,4	350,2	101,1	121,1	135,4	450,2	532,2
	69,6	-44,5	46,9	4,9	169,6	55,5	146,9	104,9	339,6
	163,1	47,8	248,3	249,0	263,1	147,8	348,3	349,0	802,1
	-75,3	-36,0	12,4	22,1	24,8	64,1	112,4	122,1	249,8
	-5,7	94,6	-36,0	-36,2	94,3	194,6	64,1	63,8	337,7
	-13,4	-39,3	-6,9	11,8	86,6	60,7	93,1	111,8	253,0
M	19,3	4,4	38,9	90,7					398,3
DP	76,1	52,5	97,2	147,2					202,8
EPM	28,7	19,8	36,8	55,7					77,0

Tabela 3A4 Insulina Subcutânea - CONTROLE (n=7)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	67,6	69,0	99,1	151,3	167,6	169,0	199,1	251,3	577,6
	82,0	143,4	90,5	122,1	182,0	243,4	190,5	222,1	635,9
	97,0	65,2	53,5	529,7	197,0	165,2	153,5	629,7	732,1
	104,6	215,3	229,6	188,0	204,6	315,3	329,6	288,0	891,2
	-6,5	213,8	106,6	37,2	93,5	313,8	206,6	137,2	635,7
	-0,4	6,3	-2,7	-10,6	99,6	106,3	97,3	89,4	298,1
	15,0	103,0	23,8	27,0	115,0	203,0	123,8	127,0	447,8
M	51,3	116,6	85,8	149,2					602,6
DP	47,4	78,7	75,3	182,6					191,3
EPM	17,9	29,7	28,5	69,0					72,3

Tabela 3A5 Insulina Subcutânea - CONTROLE (n=8)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-42,9	-48,6	-63,6	-47,1	57,1	51,4	36,4	52,9	142,9
	-44,4	-50,2	-28,9	102,7	55,6	49,8	71,1	202,7	250,0
	-13,9	-66,4	-4,3	-83,3	86,1	33,6	95,7	16,7	180,6
	-87,9	-79,7	-65,9	-57,6	12,1	20,3	34,1	42,4	81,6
	-37,9	12,9	31,1	31,4	62,1	112,9	131,1	131,4	340,8
	0,8	-38,0	-69,0	-53,5	100,8	62,0	31,0	46,5	166,7
	-13,0	-42,9	-4,3	25,0	87,0	57,1	95,7	125,0	258,8
	4,3	-58,3	-51,6	10,6	104,3	41,7	48,4	110,6	197,5
M	-29,4	-46,4	-32,1	-9,0					202,4
DP	30,4	27,4	36,7	62,1					79,7
EPM	10,7	9,7	13,0	21,9					28,2

Tabela 3A6 Insulina Subcutânea - CONTROLE (n=8)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	78,8	40,7	45,0	67,3	178,8	140,7	145,0	167,3	458,8
	47,9	89,8	65,7	99,9	147,9	189,8	165,7	199,9	529,4
	68,0	-7,8	2,2	529,7	168,0	92,2	102,2	629,7	593,2
	62,8	-13,1	43,7	-86,5	162,8	86,9	143,7	13,5	318,8
	47,1	85,8	47,7	61,0	147,1	185,8	147,7	161,0	487,5
	29,9	178,9	106,6	90,6	129,9	278,9	206,6	190,6	645,7
	-1,5	32,9	25,8	4,3	98,5	132,9	125,8	104,3	360,1
	118,8	221,6	205,4	284,1	218,8	321,6	305,4	384,1	928,5
M	56,5	78,6	67,8	131,3					540,2
DP	35,4	84,6	63,3	191,7					191,1
EPM	12,5	29,9	22,4	67,8					67,6

Tabela 3A7 Insulina Subcutânea - 30 mU (n=10)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	22,9	25,0	45,8	-95,8	122,9	125,0	145,8	4,2	334,4
	33,3	76,7	33,3	60,0	133,3	176,7	133,3	160,0	456,7
	157,9	163,2	110,5	136,8	257,9	263,2	210,5	236,8	721,1
	50,0	65,0	25,0	-85,0	150,0	165,0	125,0	15,0	372,5
	62,5	-25,0	25,0	-57,5	162,5	75,0	125,0	42,5	302,5
	85,7	185,7	-28,6	-51,4	185,7	285,7	71,4	48,6	474,3
	95,7	291,3	165,2	4,3	195,7	391,3	265,2	104,3	806,5
	80,0	-4,0	-88,0	-90,0	180,0	96,0	12,0	10,0	203,0
	110,5	279,0	136,8	163,2	210,5	379,0	236,8	263,2	852,6
	39,53	53,48	-51,16	-90,17	139,5	153,5	48,8	9,8	277,0
M	73,8	111,0	37,4	-10,6					480,1
DP	41,1	112,9	81,6	98,0					232,5
EPM	13,0	35,7	25,8	31,0					73,5

Tabela 3A8 Insulina Subcutânea - 30 mU (n=8)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-48,6	-42,9	-63,3	-98,0	51,4	57,1	36,7	2,0	120,5
	-35,2	-43,5	-41,9	-35,4	64,9	56,5	58,1	64,6	179,4
	19,2	10,9	-17,7	30,7	119,2	110,9	82,3	130,7	318,2
	-8,8	-22,9	-39,7	-77,9	91,2	77,1	60,3	22,1	194,0
	-0,7	21,3	-59,0	-18,5	99,3	121,3	41,0	81,5	252,7
	32,7	49,1	-3,6	36,2	132,7	149,1	96,4	136,2	380,0
	25,3	60,3	-9,2	33,4	125,3	160,3	90,8	133,4	380,4
	3,39	15,208	-43,08	-64,08	103,4	115,2	56,9	35,9	241,8
M	-1,6	5,9	-34,7	-24,2					258,4
DP	28,6	39,3	22,2	53,5					94,8
EPM	10,1	13,9	7,9	18,9					33,5

Tabela 3A9 Insulina Subcutânea - 30 mU (n=8)**Delta FENA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-15,3	9,5	165,2	495,7	84,7	109,5	265,2	595,7	714,8
	61,6	156,7	88,4	209,7	161,6	256,7	188,4	309,7	680,7
	318,3	279,7	360,6	226,1	418,3	379,7	460,6	326,1	1212,4
	83,8	76,2	174,5	380,1	183,8	176,2	274,5	480,1	782,6
	55,9	122,4	151,7	304,1	155,9	222,4	251,7	404,1	754,1
	-12,3	6,3	48,7	160,8	87,7	106,3	148,7	260,8	429,3
	-25,3	-34,3	1,5	-6,8	74,7	65,7	101,5	93,2	251,1
	22,1	7,9	263,6	393,4	122,1	107,9	363,6	493,4	779,2
M	61,1	78,0	156,8	270,4					700,5
DP	111,4	104,3	115,8	157,4					281,3
EPM	39,4	36,9	40,9	55,7					99,5

Tabela 3A10 Insulina Subcutânea - 30 mU (n=7)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	7,3	103,8	89,5	169,3	107,3	203,8	189,5	269,3	581,6
	98,3	137,3	70,6	111,3	198,3	237,3	170,6	211,3	612,7
	7,9	33,7	29,6	27,5	107,9	133,7	129,6	127,5	381,0
	69,7	20,5	37,8	38,7	169,7	120,5	137,8	138,7	412,4
	8,9	43,7	50,6	71,4	108,9	143,7	150,6	171,4	434,5
	16,9	28,5	47,5	15,8	116,9	128,5	147,5	115,8	392,3
	-5,2	-17,2	22,9	26,0	94,8	82,8	122,9	126,0	316,1
M	29,1	50,0	49,8	65,7					447,2
DP	38,9	52,7	23,4	56,4					109,1
EPM	14,7	19,9	8,8	21,3					41,2

Tabela 3A11 Insulina Subcutânea - 30 mU (n=8)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	50,6	26,0	-0,6	15,0	150,6	126,0	99,4	115,0	358,2
	110,9	60,0	170,0	54,3	210,9	160,0	270,0	154,3	612,6
	70,3	31,8	111,8	276,5	170,3	131,8	211,8	376,5	616,9
	108,3	462,5	195,5	125,0	208,3	562,5	295,5	225,0	1074,6
	-8,1	84,6	82,7	191,4	91,9	184,6	182,7	291,4	558,9
	-19,4	-26,0	-1,3	52,2	80,6	74,0	98,7	152,2	289,1
	-36,1	-48,9	-31,2	-19,6	63,9	51,1	68,8	80,5	192,1
	28,75	30,228	195,87	291,53	128,8	130,2	295,9	391,5	686,2
M	38,2	77,5	90,3	123,3					548,6
DP	56,7	161,4	93,0	118,5					276,5
EPM	20,0	57,0	32,9	41,9					97,8

Tabela 3A12 Insulina Subcutânea - 30 mU (n=7)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	14,2	-24,8	119,7	21,9	114,2	75,2	219,7	121,9	412,9
	12,6	48,8	20,1	82,9	112,6	148,8	120,1	182,9	416,7
	53,7	12,4	14,5	23,9	153,7	112,4	114,5	123,9	365,7
	6,8	5,1	27,3	126,7	106,8	105,1	127,3	226,7	399,1
	7,3	55,0	115,7	155,9	107,3	155,0	215,7	255,9	552,3
	-4,7	20,0	71,4	26,6	95,3	120,0	171,4	126,6	402,3
	-9,2	1,1	80,5	87,6	90,8	101,1	180,5	187,6	420,7
M	11,5	16,8	64,2	75,1					424,2
DP	20,5	27,8	44,4	53,5					59,4
EPM	7,7	10,5	16,8	20,2					22,4

Tabela 3A13 Insulina Subcutânea - 300 mU (n=7)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	214,3	185,7	150,0	228,6	314,3	285,7	250,0	328,6	857,1
	62,9	71,4	54,3	-57,1	162,9	171,4	154,3	42,9	428,6
	75,0	130,0	150,0	170,0	175,0	230,0	250,0	270,0	702,5
	238,5	515,4	476,9	161,5	338,5	615,4	576,9	261,5	1492,3
	62,5	-25,0	25,0	-57,5	162,5	75,0	125,0	42,5	302,5
	10,2	23,7	-28,8	-69,5	110,2	123,7	71,2	30,5	265,2
	16,3	38,8	-57,1	-65,3	116,3	138,8	42,9	34,7	257,1
M	97,1	134,3	110,0	44,4					615,1
DP	91,9	181,9	180,4	134,9					450,7
EPM	34,7	68,8	68,2	51,0					170,3

Tabela 3A14 Insulina Subcutânea - 300 mU (n=6)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	67,5	36,8	19,0	34,1	167,5	136,8	119,0	134,1	406,6
	-11,0	-11,9	-7,1	-37,7	89,0	88,1	92,9	62,3	256,7
	14,2	24,1	10,7	20,0	114,2	124,1	110,7	120,0	351,9
	100,4	128,6	120,9	16,2	200,4	228,6	220,9	116,2	607,8
	-6,8	-14,9	-35,7	-11,1	93,2	85,1	64,3	88,9	240,5
	2,7	32,2	-33,6	-11,0	102,7	132,2	66,5	89,0	294,5
M	27,8	32,5	12,4	1,8					359,6
DP	45,5	52,0	57,6	26,3					136,3
EPM	18,6	21,2	23,5	10,8					55,6

Tabela 3A15 Insulina Subcutânea - 300 mU (n=5)**Delta FENa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	20,9	16,9	76,5	76,4	120,9	116,9	176,5	176,4	442,1
	113,4	70,3	80,0	0,3	213,4	170,3	180,0	100,3	507,1
	-55,6	41,4	60,5	136,8	44,4	141,4	160,5	236,8	442,5
	18,2	48,1	82,9	192,5	118,2	148,1	182,9	292,5	536,3
	10,078	-45,93	-35,65	96,36	110,1	54,1	64,4	196,4	271,6
M	21,4	26,2	52,8	100,5					439,9
DP	60,3	44,6	50,2	71,5					102,6
EPM	27,0	19,9	22,5	32,0					45,9

Tabela 3A16 Insulina Subcutânea - 300 mU (n=5)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-12,4	-44,3	-1,9	177,7	87,6	55,7	98,1	277,7	336,4
	13,6	-26,2	-25,5	-40,7	113,6	73,8	74,5	59,3	234,7
	-25,6	21,8	54,9	67,1	74,4	121,8	154,9	167,1	397,4
	-32,4	72,3	56,7	89,0	67,6	172,3	156,7	189,0	457,3
	-0,4	-23,5	-21,4	8,4	99,6	76,5	78,7	108,4	259,2
M	-11,5	0,0	12,6	60,3					337,0
DP	18,6	47,2	40,5	83,0					93,1
EPM	8,3	21,1	18,1	37,1					41,6

Tabela 3A17 Insulina Subcutânea - 300 mU (n=6)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	37,1	110,0	80,0	-36,5	137,1	210,0	180,0	63,5	490,3
	88,0	130,7	141,7	69,2	188,0	230,7	241,7	169,2	650,9
	-40,4	16,1	3,6	41,7	59,6	116,1	103,6	141,7	320,4
	75,0	-14,1	16,7	54,8	175,0	85,9	116,7	154,8	367,5
	108,3	462,5	195,5	125,0	208,3	562,5	295,5	225,0	1074,6
	10,46	-29,3	-18,17	81,163	110,5	70,7	81,8	181,2	298,3
M	46,4	112,7	69,9	55,9					533,7
DP	55,3	183,4	84,9	53,5					295,5
EPM	22,6	74,9	34,6	21,9					120,7

Tabela 3A18 Insulina Subcutânea - 300 mU (n=5)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-2,8	-3,0	87,6	105,7	97,2	97,0	187,6	205,7	436,0
	-12,4	-61,6	-74,3	-77,7	87,6	38,4	25,7	22,3	119,1
	28,7	85,3	153,0	143,0	128,7	185,3	253,0	243,0	624,2
	9,0	65,0	136,0	175,8	109,0	165,0	236,0	275,8	593,3
	3,3	-36,4	75,6	64,0	103,3	63,6	175,6	164,0	372,8
M	5,2	9,8	75,6	82,1					429,1
DP	15,4	63,5	89,8	98,6					202,7
EPM	6,9	28,4	40,1	44,1					90,7

Tabela 4A1

LEPTINA icv - CONTROLE (n=17)

Delta V'

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	71,4	114,3	-5,7	-82,9	171,4	214,3	94,3	17,1	402,9
	400,0	600,0	700,0	680,0	500,0	700,0	800,0	780,0	2140,0
	66,7	53,3	103,3	-50,0	166,7	153,3	203,3	50,0	465,0
	73,3	200,0	166,7	100,0	173,3	300,0	266,7	200,0	753,4
	95,2	171,4	114,3	14,3	195,2	271,4	214,3	114,3	640,5
	257,1	826,6	742,9	600,0	357,1	926,6	842,9	700,0	2298,1
	118,8	150,0	175,0	68,8	218,8	250,0	275,0	168,8	718,8
	47,1	50,0	2,9	-29,4	147,1	150,0	102,9	70,6	361,7
	122,2	261,1	266,7	161,1	222,2	361,1	366,7	261,1	969,5
	66,7	66,7	83,3	-20,0	166,7	166,7	183,3	80,0	473,3
	106,3	200,0	175,0	143,0	206,3	300,0	275,0	243,0	799,7
	100,0	177,8	150,0	38,9	200,0	277,8	250,0	138,9	697,2
	136,4	390,9	400,0	345,5	236,4	490,9	500,0	445,5	1331,9
	205,6	200,0	138,9	94,4	305,6	300,0	238,9	194,4	788,9
	71,43	95,24	114,3	123,8	171,4	195,2	214,3	223,8	607,2
	27,78	155,6	94,44	138,9	127,8	255,6	194,4	238,9	633,4
	-5,6	77,8	122,2	50	94,4	177,8	222,2	150,0	522,2
M	115,3	223,0	208,5	139,8					859,0
DP	96,1	206,9	214,0	213,5					561,7
EPM	23,3	50,2	51,9	51,8					136,2

Tabela 4A2 LEPTINA icv - CONTROLE (n=10)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	22,0	49,6	15,9	11,9	122,0	149,6	115,9	111,9	382,4
	21,8	32,2	20,8	37,4	121,8	132,2	120,8	137,4	382,6
	25,5	3,0	20,6	-50,6	125,5	103,0	120,6	49,4	311,1
	3,0	-19,7	-3,1	1,8	103,0	80,3	96,9	101,8	279,6
	48,0	50,4	44,2	23,3	148,0	150,4	144,2	123,3	430,3
	27,3	26,7	27,4	-10,5	127,3	126,7	127,4	89,5	362,5
	63,2	73,5	44,5	50,7	163,2	173,5	144,5	150,7	474,9
	68,5	68,3	42,4	9,1	168,5	168,3	142,4	109,1	449,6
	27,6	28,6	23,2	19,6	127,6	128,6	123,2	119,6	375,4
	23,3	2,1	15,4	21,7	123,3	102,1	115,4	121,7	339,9
M	33,0	31,5	25,1	11,4					378,8
DP	20,4	30,1	15,1	27,8					60,7
EPM	6,5	9,5	4,8	8,8					19,2

Tabela 4A3

LEPTINA icv - CONTROLE (n=8)

Delta FENA

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	114,9	229,5	191,8	90,9	214,9	329,5	291,8	190,9	824,2
	32,0	415,0	225,6	69,8	132,0	515,0	325,6	169,8	991,5
	70,0	45,6	25,4	87,9	170,0	145,6	125,4	187,9	450,0
	290,4	812,3	917,0	662,4	390,4	912,3	1017,0	762,4	2505,7
	26,4	122,3	185,6	408,3	126,4	222,3	285,6	508,3	825,2
	33,6	353,8	514,3	791,1	133,6	453,8	614,3	891,1	1580,4
	48,2	44,4	57,0	155,5	148,2	144,4	157,0	255,5	503,3
	-16,6	-36,2	-13,4	59,4	83,4	63,8	86,6	159,4	271,8
M	74,9	248,3	262,9	290,7					994,0
DP	94,9	276,9	311,4	293,7					731,4
EPM	33,6	97,9	110,1	103,9					258,6

Tabela 4A4 LEPTINA icv - CONTROLE (n=10)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	45,5	48,5	59,6	25,4	145,5	148,5	159,6	125,4	443,6
	90,6	356,5	283,8	231,1	190,6	456,5	383,8	331,1	1101,2
	56,9	94,1	82,5	173,3	156,9	194,1	182,5	273,3	591,7
	29,8	52,8	-1,1	-22,8	129,8	152,8	99,0	77,2	355,2
	9,7	121,6	134,7	111,8	109,7	221,6	234,7	211,8	617,1
	36,1	43,0	62,7	106,1	136,1	143,0	162,7	206,1	476,7
	-45,2	3,7	20,6	13,2	54,8	103,7	120,6	113,2	308,3
	28,8	4,5	46,3	48,5	128,8	104,5	146,3	148,5	389,4
	77,0	42,1	43,3	27,3	177,0	142,1	143,3	127,3	437,5
	-5,4	37,8	63,4	113,4	94,6	137,8	163,4	213,4	455,1
M	32,4	80,4	79,6	82,7					517,6
DP	39,7	103,4	80,4	78,9					226,1
EPM	12,5	32,7	25,4	25,0					71,5

Tabela 4A5 LEPTINA icv - CONTROLE (n=15)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-60,6	-64,9	-71,4	-74,4	39,4	35,1	28,6	25,6	96,2
	49,0	49,0	117,7	-48,2	149,0	149,0	217,7	51,8	467,0
	81,8	144,4	194,1	250,0	181,8	244,4	294,1	350,0	804,4
	47,6	121,9	82,8	52,2	147,6	221,9	182,8	152,2	554,7
	-30,8	12,8	-15,2	-48,7	69,2	112,8	84,8	51,3	257,9
	8,3	-25,0	-31,3	-31,3	108,3	75,0	68,7	68,7	232,2
	255,8	311,7	333,3	260,0	355,8	411,7	433,3	360,0	1202,9
	130,8	114,3	136,8	349,0	230,8	214,3	236,8	449,0	791,0
	87,5	334,2	320,0	500,0	187,5	434,2	420,0	600,0	1248,0
	255,8	311,7	333,3	260,0	355,8	411,7	433,3	360,0	1202,9
	130,8	114,3	136,8	349,0	230,8	214,3	236,8	449,0	791,0
	87,5	334,2	320,0	500,0	187,5	434,2	420,0	600,0	1248,0
	-4,76	14,29	-18,4	-25,9	95,2	114,3	81,6	74,1	280,6
	-16,2	1,701	9,52	100,8	83,8	101,7	109,5	200,8	353,5
	-11,8	-53,7	-47	-25,3	88,2	46,3	53,0	74,7	180,8
M	67,4	114,7	120,1	157,8					647,4
DP	95,9	144,6	150,1	205,8					423,6
EPM	24,8	37,3	38,8	53,1					109,4

Tabela 4A6 LEPTINA icv - CONTROLE n=8)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	51,0	57,5	81,3	61,9	151,0	157,5	181,3	161,9	495,3
	9,6	52,5	69,4	202,6	109,6	152,5	169,4	302,6	528,0
	9,2	71,0	77,2	86,1	109,2	171,0	177,2	186,1	495,8
	4,9	8,6	59,6	137,2	104,9	108,6	159,6	237,2	439,2
	-36,8	18,9	48,8	51,6	63,2	118,9	148,8	151,6	375,0
	-17,3	3,1	37,9	43,2	82,7	103,1	137,9	143,2	354,0
	-9,4	-11,7	52,0	106,5	90,6	88,3	152,0	206,5	388,8
	15,9	45,3	34,1	39,7	115,9	145,3	134,1	139,7	407,1
M	3,4	30,6	57,5	91,1					435,4
DP	25,9	29,8	17,5	56,3					64,5
EPM	9,2	10,5	6,2	19,9					22,8

Tabela 4A7 LEPTINA icv 0,3 microg (n=8)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	43,3	66,7	63,3	16,7	143,3	166,7	163,3	116,7	460,0
	63,3	96,7	80,0	10,0	163,3	196,7	180,0	110,0	513,3
	88,0	96,0	52,0	-56,0	188,0	196,0	152,0	44,0	464,0
	43,2	43,2	36,4	-56,8	143,2	143,2	136,4	43,2	372,7
	100,0	173,9	160,9	-69,6	200,0	273,9	260,9	30,4	650,0
	135,3	223,5	223,5	17,6	235,3	323,5	323,5	117,6	823,5
	68,1	90,9	56,7	-77,2	168,1	190,9	156,7	22,8	443,0
	500,0	720,0	700,0	640,0	600,0	820,0	800,0	740,0	2290,0
M	130,2	188,9	171,6	53,1					752,1
DP	152,6	222,5	222,9	240,5					637,6
EPM	53,9	78,7	78,8	85,0					225,4

Tabela 4A8 LEPTINA icv 0,3 microg (n=6)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	6,9	10,4	22,2	-5,5	106,9	110,4	122,2	94,5	333,3
	9,0	15,6	27,6	-6,9	109,0	115,6	127,6	93,1	344,3
	12,8	2,7	-14,5	9,9	112,8	102,7	85,5	109,9	299,6
	11,3	21,9	28,3	-53,5	111,3	121,9	128,3	46,5	329,1
	5,6	17,9	24,0	-38,7	105,6	117,9	124,0	61,3	325,4
	1,7	0,5	-4,6	-50,8	101,7	100,5	95,4	49,2	271,4
M	7,9	11,5	13,8	-24,3					317,2
DP	4,0	8,6	18,5	26,8					26,9
EPM	1,6	3,5	7,6	10,9					11,0

Tabela 4A9 LEPTINA icv 0,3 microg (n=6)**Delta FENA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	14,9	15,1	20,9	41,1	114,9	115,1	120,9	141,1	364,0
	-4,6	70,1	53,5	72,0	95,4	170,1	153,5	172,0	457,2
	194,1	242,1	342,1	507,2	294,1	342,1	442,1	607,2	1234,9
	26,6	89,0	66,4	301,6	126,6	189,0	166,4	401,6	619,5
	109,7	166,3	214,6	137,2	209,7	266,3	314,6	237,2	804,3
	2,9	42,1	33,0	14,0	102,9	142,1	133,0	114,0	383,5
M	57,3	104,1	121,7	178,9					643,9
DP	78,7	84,9	128,8	190,9					333,6
EPM	32,1	34,7	52,6	77,2					136,2

Tabela 4A10 LEPTINA icv 0,3 microg (n=6)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-28,2	-29,9	0,2	45,5	71,8	70,1	100,2	145,5	279,0
	-6,3	6,3	-0,3	47,8	93,7	106,3	99,7	147,8	326,7
	18,4	25,4	38,2	4,8	118,4	125,4	138,2	104,8	375,2
	41,8	53,8	49,9	37,8	141,8	153,8	149,9	137,8	443,4
	90,9	109,1	123,6	92,0	190,9	209,1	223,6	192,0	624,1
	32,2	42,5	39,6	15,9	132,2	142,5	139,6	115,9	406,1
M	24,8	34,5	41,9	40,6					409,1
DP	41,3	46,9	45,3	30,4					120,2
EPM	16,9	19,2	18,5	12,4					49,1

Tabela 4A11 LEPTINA icv 0,3 microg (n=6)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	60,0	64,1	20,6	-3,0	160,0	164,1	120,6	97,0	413,2
	1,8	60,0	54,0	16,4	101,8	160,0	154,0	116,4	423,1
	148,4	172,7	219,9	479,6	248,4	272,7	319,9	579,6	1006,6
	-10,8	22,9	11,0	191,5	89,2	122,9	111,0	291,5	424,3
	9,8	27,4	40,7	23,5	109,8	127,4	140,7	123,5	384,7
	-22,1	-0,3	-4,7	-1,6	77,9	99,7	95,3	98,4	283,1
M	31,2	57,8	56,9	117,7					489,2
DP	64,0	61,3	82,5	192,0					259,0
EPM	26,1	25,0	33,7	78,4					105,7

Tabela 4A12 LEPTINA icv 0,3 microg (n=6)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	0,6	-11,9	0,2	23,5	100,6	88,1	100,2	123,5	300,3
	-20,6	-10,0	-9,0	-9,6	79,4	90,0	91,0	90,4	266,0
	0,8	10,7	15,8	-8,5	100,8	110,7	115,8	91,5	322,7
	23,2	50,9	68,5	96,3	123,2	150,9	168,5	196,3	479,2
	26,9	50,0	66,8	36,2	126,9	150,0	166,8	136,2	448,3
	25,3	17,9	47,2	74,2	125,3	117,9	147,2	174,2	414,9
M	9,4	17,9	31,6	35,4					371,9
DP	19,0	27,7	33,8	43,2					87,1
EPM	7,7	11,3	13,8	17,6					35,6

Tabela 4A13 LEPTINA icv 3 microg (n=8)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	143,8	300,0	206,3	-37,5	243,8	400,0	306,3	62,5	859,4
	94,1	111,8	164,7	76,5	194,1	211,8	264,7	176,5	661,8
	140,0	193,3	260,0	266,7	240,0	293,3	360,0	366,7	956,7
	48,1	85,2	66,7	-3,7	148,1	185,2	166,7	96,3	474,1
	100,0	300,0	385,7	350,0	200,0	400,0	485,7	450,0	1210,7
	163,2	163,2	142,1	73,7	263,2	263,2	242,1	173,7	723,7
	45,5	75,8	66,7	-45,5	145,5	175,8	166,7	54,6	442,4
	153,3	220,0	233,3	166,7	253,3	320,0	333,3	266,7	913,3
M	111,0	181,2	190,7	105,9					780,3
DP	46,4	88,9	106,0	144,7					257,9
EPM	16,4	31,4	37,5	51,2					91,2

Tabela 4A14 LEPTINA icv 3 microg (n=5)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	47,1	46,8	87,8	40,0	147,1	146,8	187,8	140,0	478,2
	41,6	32,0	56,7	57,3	141,6	132,0	156,7	157,3	438,1
	27,3	23,1	32,3	11,6	127,3	123,1	132,3	111,6	374,9
	22,2	44,5	45,1	46,2	122,2	144,5	145,1	146,2	423,8
	34,7	41,4	49,3	28,9	134,7	141,4	149,3	128,9	422,5
M	34,6	37,6	54,2	36,8					427,5
DP	10,1	9,8	20,8	17,4					37,1
EPM	4,5	4,4	9,3	7,8					16,6

Tabela 4A15 LEPTINA icv 3 microg (n=5)**Delta FENA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	24,8	16,9	56,2	32,9	124,8	116,9	156,2	132,9	401,9
	111,9	150,0	301,9	512,1	211,9	250,0	401,9	612,1	1063,9
	16,3	69,7	61,6	119,0	116,3	169,7	161,6	219,0	498,9
	114,9	328,1	289,2	207,8	214,9	428,1	389,2	307,8	1078,5
	66,97	307,44	177,2	139,2	167,0	407,4	277,2	239,2	887,7
M	67,0	174,4	177,2	202,2					786,2
DP	46,5	139,4	118,4	184,1					317,5
EPM	20,8	62,3	53,0	82,3					142,0

Tabela 4A16 LEPTINA icv 3 microg (n=5)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	17,3	12,2	25,3	26,0	117,3	112,2	125,3	126,0	359,1
	92,1	137,1	221,5	242,0	192,1	237,1	321,5	342,0	825,6
	26,5	37,3	15,1	31,3	126,5	137,3	115,1	131,3	381,2
	52,8	269,2	257,1	289,9	152,8	369,2	357,1	389,9	997,5
	78,5	133,7	190,9	253,4	178,5	233,7	290,9	353,4	790,6
M	53,4	117,9	141,9	168,5					670,8
DP	32,2	101,5	113,7	128,9					285,5
EPM	14,1	45,4	50,8	57,6					127,7

Tabela 4A17 LEPTINA icv 3 microg (n=5)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	6,4	4,2	24,7	5,4	106,4	104,2	124,7	105,4	334,8
	10,3	5,5	25,0	79,0	110,3	105,5	125,0	179,0	375,1
	-8,0	23,6	40,4	66,8	92,0	123,6	140,4	166,8	393,4
	-47,8	-66,9	-76,1	-50,0	52,2	33,1	23,9	50,0	108,1
	8,7	242,2	179,4	21,8	108,7	342,2	279,4	121,8	736,9
M	-6,1	41,7	38,9	24,6					389,6
DP	24,4	117,3	91,3	51,7					225,3
EPM	10,9	52,5	40,8	23,1					100,8

Tabela 4A18 LEPTINA icv 3 microg (n=5)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-0,9	-14,5	6,0	72,2	99,1	85,5	106,0	172,2	327,1
	9,1	50,4	57,5	75,3	109,1	150,4	157,5	175,3	450,0
	3,7	20,0	56,2	43,6	103,7	120,0	156,2	143,6	399,8
	8,4	20,1	90,5	146,1	108,4	120,1	190,5	246,1	487,8
	33,9	32,9	29,7	42,5	133,9	132,9	129,7	142,5	400,8
M	10,8	21,8	48,0	75,9					413,1
DP	13,5	23,8	31,9	42,1					60,5
EPM	6,0	10,6	14,2	18,8					27,1

Tabela 5B1-Controle I(salina icv dos Protocolos 1 e 4)

(n=54)

Delta V'

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	122,2	211,1	205,6	155,6	222,2	311,1	305,6	255,6	855,6
	80,0	135,0	115,0	-30,0	180,0	235,0	215,0	70,0	575,0
	6,9	106,9	20,7	72,4	106,9	206,9	120,7	172,4	467,3
	125,0	125,0	100,0	125,0	225,0	225,0	200,0	225,0	650,0
	87,5	134,4	90,6	-65,5	187,5	234,4	190,6	34,5	536,0
	100,0	175,0	100,0	25,0	200,0	275,0	200,0	125,0	637,5
	80,0	152,0	104,0	40,0	180,0	252,0	204,0	140,0	616,0
	35,9	64,1	15,4	-53,8	135,9	164,1	115,4	46,2	370,6
	33,3	126,7	233,3	233,3	133,3	226,7	333,3	333,3	793,3
	80,0	20,0	-11,4	-14,3	180,0	120,0	88,6	85,7	341,5
	55,1	72,4	106,9	-37,9	155,1	172,4	206,9	62,1	487,9
	181,2	237,5	187,5	175,0	281,2	337,5	287,5	275,0	903,1
	5,7	51,4	-51,4	-68,6	105,7	151,4	48,6	31,4	268,6
	52,0	96,0	80,0	60,0	152,0	196,0	180,0	160,0	532,0
	10,9	-26,1	-52,1	-84,8	110,9	73,9	47,9	15,2	184,9
	21,4	21,4	25,0	-46,4	121,4	121,4	125,0	53,6	333,9
	116,7	46,7	100,0	-13,3	216,7	146,7	200,0	86,7	498,4
	21,9	34,1	-36,6	-97,6	121,9	134,1	63,4	2,4	259,7
	170,0	175,0	125,0	-45,0	270,0	275,0	225,0	55,0	662,5
	134,8	182,6	117,4	-39,1	234,8	282,6	217,4	60,9	647,9
	80,0	100,0	16,0	-40,0	180,0	200,0	116,0	60,0	436,0
	42,5	62,5	32,5	-25,0	142,5	162,5	132,5	75,0	403,8
	66,7	185,7	100,0	66,7	166,7	285,7	200,0	166,7	652,4
	100,0	150,0	115,0	125,0	200,0	250,0	215,0	225,0	677,5
	73,5	163,2	136,8	105,3	173,5	263,2	236,8	205,3	689,4
	116,0	148,0	148,0	-20,0	216,0	248,0	248,0	80,0	644,0
	167,8	167,9	167,9	-46,4	267,8	267,9	267,9	53,6	696,5
	138,1	138,1	209,5	161,9	238,1	238,1	309,5	261,9	797,6
	77,8	255,6	227,8	150,0	177,8	355,6	327,8	250,0	897,3
	33,3	93,3	66,7	-23,3	133,3	193,3	166,7	76,7	465,0
	30,4	117,4	73,9	4,3	130,4	217,4	173,9	104,3	508,7
	31,6	89,5	18,4	-26,3	131,6	189,5	118,4	73,7	410,6
	114,3	292,9	257,2	185,7	214,3	392,9	357,2	285,7	1000,1
	300,0	600,0	600,0	600,0	400,0	700,0	700,0	700,0	1950,0
	80,0	20,0	-11,5	-14,3	180,0	120,0	88,5	85,7	341,4
	55,2	72,4	106,9	-37,9	155,2	172,4	206,9	62,1	488,0
	181,2	237,5	187,5	175,0	281,2	337,5	287,5	275,0	903,1
	71,4	114,3	-5,7	-82,9	171,4	214,3	94,3	17,1	402,9
	400,0	600,0	700,0	680,0	500,0	700,0	800,0	780,0	2140,0
	66,7	53,3	103,3	-50,0	166,7	153,3	203,3	50,0	465,0
	73,3	200,0	166,7	100,0	173,3	300,0	266,7	200,0	753,4
	95,2	171,4	114,3	14,3	195,2	271,4	214,3	114,3	640,5
	257,1	826,6	742,9	600,0	357,1	926,6	842,9	700,0	2298,1
	118,8	150,0	175,0	68,8	218,8	250,0	275,0	168,8	718,8
	47,1	50,0	2,9	-29,4	147,1	150,0	102,9	70,6	361,7
	122,2	261,1	266,7	161,1	222,2	361,1	366,7	261,1	969,5
	66,7	66,7	83,3	-20,0	166,7	166,7	183,3	80,0	473,3
	106,3	200,0	175,0	143,0	206,3	300,0	275,0	243,0	799,7
	100,0	177,8	150,0	38,9	200,0	277,8	250,0	138,9	697,2
	136,4	390,9	400,0	345,5	236,4	490,9	500,0	445,5	1331,9
	205,6	200,0	138,9	94,4	305,6	300,0	238,9	194,4	788,9
	71,43	95,24	114,3	123,8	171,4	195,2	214,3	223,8	607,2
	27,78	155,6	94,44	138,9	127,8	255,6	194,4	238,9	633,4
	-5,6	77,8	122,2	50	94,4	177,8	222,2	150,0	522,2
M	95,7	163,4	140,2	74,2					688,6
DP	74,3	149,3	158,5	165,4					413,1
EPM	10,1	20,3	21,6	22,5					56,2

Tabela 5B2-Controle 1 (salina icv dos Protocolos 1 e 4) (n=44)

Delta FG

DELTA	DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	
	30	60	90	120	
	45,5	78,8	39,3	34,5	458,1
	28,5	28,4	22,3	-15,7	357,1
	-12,8	10,9	-21,8	38,6	302,0
	-25,6	-20,2	-32,6	-5,7	231,6
	30,7	3,2	-3,5	-85,6	272,3
	-1,5	40,9	4,9	-5,6	342,3
	27,4	36,6	35,2	28,7	399,9
	-23,1	-6,3	-18,8	-36,6	245,1
	6,9	33,5	104,3	87,2	484,9
	75,5	-1,5	-19,1	-5,6	314,4
	27,4	10,4	5,6	-39,4	310,0
	-30,2	11,6	4,8	41,6	322,1
	-2,2	19,6	-65,6	-50,4	227,7
	-7,1	35,6	16,3	42,1	369,4
	-21,6	-23,9	-18,1	7,5	251,0
	-4,8	-9,5	-18,1	-16,4	261,8
	36,1	33,8	51,3	40,1	423,2
	34,3	-1,3	35,5	30,1	366,4
	-25,6	-32,6	-13,6	-19,1	231,5
	-1,2	-12,6	-31,8	-75,7	217,2
	-2,4	6,2	-27,3	-57,3	249,1
	34,9	42,6	22,7	-24,7	370,4
	8,5	7,8	-0,1	-47,7	288,1
	13,5	17,4	38,7	-58,5	333,6
	41,4	23,3	60,8	-20,7	394,5
	10,4	-37,7	9,2	9,0	281,2
	-2,2	19,6	-6,3	5,4	314,9
	-22,6	-24,9	-34,6	-62,0	198,2
	-5,4	-2,3	5,3	-29,2	285,7
	-22,3	-17,6	-7,3	12,3	270,1
	1,6	21,5	-10,1	14,2	319,3
	72,5	-1,5	-19,1	-5,6	312,9
	27,4	10,4	5,6	-39,5	310,0
	-30,2	11,6	4,8	41,6	322,1
	22,0	49,6	15,9	11,9	382,4
	21,8	32,2	20,8	37,4	382,6
	25,5	3,0	20,6	-50,6	311,1
	3,0	-19,7	-3,1	1,8	279,6
	48,0	50,4	44,2	23,3	430,3
	27,3	26,7	27,4	-10,5	362,5
	63,2	73,5	44,5	50,7	474,9
	68,5	68,3	42,4	9,1	449,6
	27,6	28,6	23,2	19,6	375,4
	23,3	2,1	15,4	21,7	339,9
M	13,9	14,2	8,4	-3,5	327,9
DP	28,3	27,3	30,7	38,2	71,6
EPM	4,3	4,1	4,6	5,8	10,8

Tabela 5B3-Controle 1 (salina icv dos Protocolos 1 e 4) (n=36)

Delta FENA

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	99,8	475,6	473,9	484,8	199,8	575,6	573,9	584,8	1541,8
	63,4	67,7	149,1	259,8	163,4	167,7	249,1	359,8	678,4
	-3,7	3,3	-25,6	2,2	96,3	103,3	74,4	102,2	277,0
	-55,5	19,5	46,1	5,3	44,5	119,5	146,1	105,3	340,5
	267,6	496,2	381,7	3389,0	367,6	596,2	481,7	3489,0	3006,2
	116,8	210,6	173,0	68,6	216,8	310,6	273,0	168,6	776,3
	175,2	501,7	416,2	375,2	275,2	601,7	516,2	475,2	1493,1
	168,1	315,1	205,3	344,8	268,1	415,1	305,3	444,8	1076,9
	46,1	200,7	198,4	200,1	146,1	300,7	298,4	300,1	822,2
	56,5	48,0	25,1	-15,7	156,5	148,0	125,1	84,3	393,5
	-23,8	-21,9	6,1	23,1	76,2	78,1	106,1	123,1	283,9
	302,9	433,7	464,7	402,6	402,9	533,7	564,7	502,6	1551,2
	17,9	613,4	169,2	130,6	117,9	713,4	269,2	230,6	1156,9
	129,1	174,5	178,7	249,0	229,1	274,5	278,7	349,0	842,3
	-17,1	-25,9	-23,7	-51,9	82,9	74,1	76,3	48,1	215,9
	74,1	66,9	51,1	27,4	174,1	166,9	151,1	127,4	468,8
	11,5	297,1	270,7	476,3	111,5	397,1	370,7	576,3	1111,7
	23,7	271,1	270,1	545,3	123,7	371,1	370,1	645,3	1125,7
	48,2	169,6	142,7	520,9	148,2	269,6	242,7	620,9	896,9
	9,5	67,0	99,7	333,5	109,5	167,0	199,7	433,5	638,2
	10,0	124,9	66,7	27,3	110,0	224,9	166,7	127,3	510,3
	38,0	219,4	405,2	291,1	138,0	319,4	505,2	391,1	1089,2
	1,8	5,4	-7,3	-26,6	101,8	105,4	92,7	73,4	285,7
	-60,6	-20,5	-29,2	-36,9	39,4	79,5	70,8	63,1	201,6
	40,6	177,1	354,1	232,8	140,6	277,1	454,1	332,8	967,9
	56,5	48,0	25,1	-15,6	156,5	148,0	125,1	84,4	393,6
	-23,8	-21,9	6,2	-23,1	76,2	78,1	106,2	76,9	260,9
	302,9	433,7	464,7	402,6	402,9	533,7	564,7	502,6	1551,2
	114,9	229,5	191,8	90,9	214,9	329,5	291,8	190,9	824,2
	32,0	415,0	225,6	69,8	132,0	515,0	325,6	169,8	991,5
	70,0	45,6	25,4	87,9	170,0	145,6	125,4	187,9	450,0
	290,4	812,3	917,0	662,4	390,4	912,3	1017,0	762,4	2505,7
	26,4	122,3	185,6	408,3	126,4	222,3	285,6	508,3	825,2
	33,6	353,8	514,3	791,1	133,6	453,8	614,3	891,1	1580,4
	48,2	44,4	57,0	155,5	148,2	144,4	157,0	255,5	503,3
	-16,6	-36,2	-13,4	59,4	83,4	63,8	86,6	159,4	271,8
M	68,7	203,8	196,1	304,1					886,4
DP	96,4	209,2	206,7	573,2					630,3
EPM	16,1	34,9	34,4	95,5					105,1

Tabela 5B4-Controle 1 (salina icv dos Protocolos 1 e 4) (n=39)

Delta FEPNa

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	17,6	31,7	47,6	66,1	117,6	131,7	147,6	166,1	421,2
	10,3	67,9	23,5	49,3	110,3	167,9	123,5	149,3	421,2
	-18,1	64,7	94,8	25,5	81,9	164,7	194,8	125,5	463,2
	93,3	58,1	81,6	32,5	193,3	158,1	181,6	132,5	502,6
	47,7	67,6	30,3	38,5	147,7	167,6	130,3	138,5	441,0
	30,5	37,1	23,6	42,4	130,5	137,1	123,6	142,4	397,2
	45,5	140,5	144,8	192,8	145,5	240,5	244,8	292,8	704,5
	48,3	9,1	-7,9	-9,2	148,3	109,1	92,1	90,8	320,8
	14,7	19,4	84,4	26,6	114,7	119,4	184,4	126,6	424,5
	207,0	188,1	200,4	140,4	307,0	288,1	300,4	240,4	862,2
	1,1	10,2	13,7	63,7	101,1	110,2	113,7	163,7	356,3
	22,8	26,6	15,7	-58,7	122,8	126,6	115,7	41,3	324,4
	10,9	16,1	35,5	54,9	110,9	116,1	135,5	154,9	384,5
	41,7	32,2	22,1	40,2	141,7	132,2	122,1	140,2	395,3
	49,8	84,1	106,3	134,1	149,8	184,1	206,3	234,1	582,4
	61,4	97,8	66,3	65,9	161,4	197,8	166,3	165,9	527,8
	2,2	54,9	53,7	183,5	102,2	154,9	153,7	283,5	501,5
	-18,7	104,9	122,8	364,1	81,3	204,9	222,8	464,1	700,4
	16,4	43,9	43,9	177,6	116,4	143,9	143,9	277,6	484,8
	14,3	74,3	69,4	222,2	114,3	174,3	169,4	322,2	562,0
	70,2	89,1	69,3	254,9	170,2	189,1	169,3	354,9	621,0
	65,8	72,0	38,8	40,5	165,8	172,0	138,8	140,5	464,0
	95,1	173,2	142,9	140,4	195,1	273,2	242,9	240,4	733,9
	263,4	435,2	494,6	350,8	363,4	535,2	594,6	450,8	1536,9
	-23,5	43,1	79,5	71,8	76,5	143,1	179,5	171,8	446,8
	30,8	98,7	138,2	108,8	130,8	198,7	238,2	208,8	606,7
	33,5	104,8	191,4	155,2	133,5	204,8	291,4	255,2	690,6
	14,7	19,4	84,4	26,6	114,7	119,4	184,4	126,6	424,5
	207,0	188,1	200,4	140,4	307,0	288,1	300,4	240,4	862,2
	45,5	48,5	59,6	25,4	145,5	148,5	159,6	125,4	443,6
	90,6	356,5	283,8	231,1	190,6	456,5	383,8	331,1	1101,2
	56,9	94,1	82,5	173,3	156,9	194,1	182,5	273,3	591,7
	29,8	52,8	-1,1	-22,8	129,8	152,8	99,0	77,2	355,2
	9,7	121,6	134,7	111,8	109,7	221,6	234,7	211,8	617,1
	36,1	43,0	62,7	106,1	136,1	143,0	162,7	206,1	476,7
	-45,2	3,7	20,6	13,2	54,8	103,7	120,6	113,2	308,3
	28,8	4,5	46,3	48,5	128,8	104,5	146,3	148,5	389,4
	77,0	42,1	43,3	27,3	177,0	142,1	143,3	127,3	437,5
	-5,4	37,8	63,4	113,4	94,6	137,8	163,4	213,4	455,1
									547,2
M	45,6	83,5	89,9	101,8					233,7
DP	62,1	88,1	91,4	94,9					37,4
EPM	9,9	14,1	14,6	15,2					

Tabela 5B5-Controle 1(salina icv dos Protocolos 1 e 4) (n=39)

Delta FEPPNa

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	38,9	27,3	68,6	116,7	138,9	127,3	168,6	216,7	473,7
	-12,7	-38,5	-39,7	-31,5	87,3	61,5	60,3	68,5	199,7
	-45,7	-27,5	-25,1	-16,1	54,3	72,5	74,9	83,9	216,5
	-49,2	-5,0	-23,5	-17,8	50,8	95,0	76,5	82,2	238,0
	12,2	96,5	50,3	27,3	112,2	196,5	150,3	127,3	466,6
	86,3	258,9	296,1	243,2	186,3	358,9	396,1	343,2	1019,8
	105,5	202,9	147,1	212,3	205,5	302,9	247,1	312,3	808,9
	0,4	25,1	21,9	1,2	100,4	125,1	121,9	101,2	347,8
	5,6	35,7	35,7	-7,2	105,6	135,7	135,7	92,8	370,6
	-33,6	-34,6	-42,4	-39,3	66,4	65,4	57,6	60,7	186,6
	31,2	85,3	88,0	109,1	131,2	185,3	188,0	209,1	543,5
	16,6	547,2	136,7	40,9	116,6	647,2	236,7	140,9	1012,7
	-32,4	-41,5	-34,1	16,5	67,6	58,5	65,9	116,5	216,5
	7,8	-15,6	-9,1	-23,2	107,8	84,4	90,9	76,8	267,6
	9,1	156,4	141,1	103,3	109,1	256,4	241,1	203,3	653,7
	52,1	81,1	66,1	39,1	152,1	181,1	166,1	139,1	492,8
	27,3	87,3	68,5	123,7	127,3	187,3	168,5	223,7	531,3
	-4,2	-4,2	17,9	34,5	95,8	95,8	117,9	134,5	328,9
	-43,6	-17,6	-31,3	-47,1	56,4	82,4	68,7	52,9	205,8
	-62,1	-40,3	-15,1	-13,3	37,9	59,7	84,9	86,7	206,9
	32,9	-26,6	-48,3	-57,3	132,9	73,4	51,7	42,7	212,9
	5,3	35,4	55,8	30,4	105,3	135,4	155,8	130,4	409,1
	-33,6	-34,6	-42,5	-39,3	66,4	65,4	57,5	60,7	186,5
	31,2	85,3	88,0	109,1	131,2	185,3	188,0	209,1	543,5
	-60,6	-64,9	-71,4	-74,4	39,4	35,1	28,6	25,6	96,2
	49,0	49,0	117,7	-48,2	149,0	149,0	217,7	51,8	467,0
	81,8	144,4	194,1	250,0	181,8	244,4	294,1	350,0	804,4
	47,6	121,9	82,8	52,2	147,6	221,9	182,8	152,2	554,7
	-30,8	12,8	-15,2	-48,7	69,2	112,8	84,8	51,3	257,9
	8,3	-25,0	-31,3	-31,3	108,3	75,0	68,7	68,7	232,2
	255,8	311,7	333,3	260,0	355,8	411,7	433,3	360,0	1202,9
	130,8	114,3	136,8	349,0	230,8	214,3	236,8	449,0	791,0
	87,5	334,2	320,0	500,0	187,5	434,2	420,0	600,0	1248,0
	255,8	311,7	333,3	260,0	355,8	411,7	433,3	360,0	1202,9
	130,8	114,3	136,8	349,0	230,8	214,3	236,8	449,0	791,0
	87,5	334,2	320,0	500,0	187,5	434,2	420,0	600,0	1248,0
	-4,76	14,29	-18,4	-25,9	95,2	114,3	81,6	74,1	280,6
	-16,2	1,701	9,52	100,8	83,8	101,7	109,5	200,8	353,5
	-11,8	-53,7	-47	-25,3	88,2	46,3	53,0	74,7	180,8
M	29,6	81,0	71,1	84,2					509,0
DP	73,2	137,4	118,2	151,8					340,1
EPM	11,7	22,0	18,9	24,3					54,5

Tabela 5B6-Controle 1 (salina icv dos Protocolos 1 e 4) (n=37)

Delta FEK

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	19,2	81,0	106,2	124,3	119,2	181,0	206,2	224,3	559,0
	-23,9	-8,5	-4,5	40,8	76,1	91,5	95,5	140,8	295,5
	-20,5	-18,2	-29,6	-12,7	79,5	81,8	70,4	87,3	235,6
	-12,1	91,5	93,8	74,2	87,9	191,5	193,8	174,2	516,4
	97,2	111,9	194,2	164,9	197,2	211,9	294,2	264,9	737,2
	18,4	59,5	95,7	117,6	118,4	159,5	195,7	217,6	523,2
	71,9	42,8	42,1	137,5	171,9	142,8	142,1	237,5	489,6
	59,8	144,1	175,4	228,3	159,8	244,1	275,4	328,3	763,6
	-25,5	-19,1	34,2	-16,5	74,5	80,9	134,2	83,5	294,1
	118,7	90,1	135,1	121,9	218,7	190,1	235,1	221,9	645,5
	-13,9	-14,8	-10,8	35,9	86,1	85,2	89,2	135,9	285,4
	-27,1	-33,6	-5,8	5,0	72,9	66,4	94,2	105,0	249,6
	-2,7	23,1	87,4	-35,9	97,3	123,1	187,4	64,1	391,2
	-1,1	8,3	100,3	173,5	98,9	108,3	200,3	273,5	494,8
	11,2	12,1	-3,1	66,6	111,2	112,1	96,9	166,6	347,9
	9,2	7,4	33,7	95,1	109,2	107,4	133,7	195,1	393,3
	3,7	41,3	63,1	76,5	103,7	141,3	163,1	176,5	444,5
	-21,3	30,9	58,9	216,3	78,7	130,9	158,9	316,3	487,3
	-0,4	86,8	98,7	419,8	99,6	186,8	198,7	519,8	695,2
	7,8	54,4	64,6	212,2	107,8	154,4	164,6	312,2	529,0
	59,8	26,8	64,5	362,5	159,8	126,8	164,5	462,5	602,5
	22,1	30,3	-0,1	72,3	122,1	130,3	99,9	172,3	377,4
	33,4	32,1	44,3	52,9	133,4	132,1	144,3	152,9	419,6
	30,8	54,6	116,8	66,1	130,8	154,6	216,8	166,1	519,9
	-42,6	-3,4	27,5	26,1	57,4	96,6	127,5	126,1	315,9
	-36,8	25,8	-17,4	-20,2	63,2	125,8	82,6	79,8	279,9
	21,1	55,7	106,1	91,1	121,1	155,7	206,1	191,1	517,9
	-25,5	-19,1	34,2	-16,2	74,5	80,9	134,2	83,8	294,3
	118,7	90,2	135,1	121,9	218,7	190,2	235,1	221,9	645,6
	51,0	57,5	81,3	61,9	151,0	157,5	181,3	161,9	495,3
	9,6	52,5	69,4	202,6	109,6	152,5	169,4	302,6	528,0
	9,2	71,0	77,2	86,1	109,2	171,0	177,2	186,1	495,8
	4,9	8,6	59,6	137,2	104,9	108,6	159,6	237,2	439,2
	-36,8	18,9	48,8	51,6	63,2	118,9	148,8	151,6	375,0
	-17,3	3,1	37,9	43,2	82,7	103,1	137,9	143,2	354,0
	-9,4	-11,7	52,0	106,5	90,6	88,3	152,0	206,5	388,8
	15,9	45,3	34,1	39,7	115,9	145,3	134,1	139,7	407,1
									455,0
M	12,9	35,9	62,2	100,8					136,3
DP	40,7	41,4	52,0	98,7					22,4
EPM	6,7	6,8	8,5	16,2					

Tabela 5B7 INSULINA 30+Lep 0,3-3-CONTROLE 2 (n=12)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	30,4	28,3	-2,2	-67,4	130,4	128,3	97,8	32,6	307,6
	14,1	-53,1	-75,0	-76,6	114,1	46,9	25,0	23,4	140,6
	27,5	50,0	-12,5	-70,0	127,5	150,0	87,5	30,0	316,3
	152,4	204,5	152,4	-52,4	252,4	304,5	252,4	47,6	706,9
	345,0	500,0	536,4	72,7	445,0	600,0	636,4	172,7	1545,3
	97,0	115,2	36,4	-51,5	197,0	215,2	136,4	48,5	474,3
	137,5	200,0	170,8	-66,7	237,5	300,0	270,8	33,3	706,2
	-12,0	-6,7	-89,3	-84,0	88,0	93,3	10,7	16,0	156,0
	172,7	490,9	436,4	363,6	272,7	590,9	536,4	463,6	1495,5
	57,8	40,0	-77,8	-86,7	157,8	140,0	22,2	13,3	247,7
	166,7	246,7	206,7	293,3	266,7	346,7	306,7	393,3	983,4
	290,0	450,0	350,0	400,0	390,0	550,0	450,0	500,0	1445,0
M	123,3	188,8	136,0	47,9					710,4
DP	110,9	197,6	212,1	189,7					534,9
EPM	32,0	57,0	61,2	54,8					154,4

Tabela 5B8 INSULINA 30 + Lep 0,3-3 - CONTROLE 2 (n=9)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-4,2	3,8	29,4	-57,0	95,8	103,8	129,4	43,0	302,6
	-11,2	-28,5	-35,2	-25,3	88,8	71,5	64,8	74,7	218,1
	174,6	204,8	152,4	19,9	274,6	304,8	252,4	119,9	754,5
	103,2	78,5	66,3	12,3	203,2	178,5	166,3	112,3	502,5
	25,7	5,0	-27,7	43,9	125,7	105,0	72,3	143,9	312,1
	30,9	41,4	33,8	-52,4	130,9	141,4	133,8	47,6	364,4
	-14,4	-1,6	-55,4	-36,9	85,6	98,4	44,6	63,1	217,4
	-8,3	-6,5	-21,3	-6,2	91,7	93,5	78,7	93,8	265,0
	49,7	43,4	14,0	37,8	149,7	143,4	114,0	137,8	401,1
M	38,4	37,8	17,4	-7,1					370,8
DP	63,6	70,5	63,9	37,9					170,2
EPM	21,2	23,5	21,3	12,6					56,7

Tabela 5B9 INSULINA 30 + Lep 0,3-3 - CONTROLE 2 (n=7)**Delta FENa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-39,4	-58,1	60,6	48,8	60,6	41,9	160,6	148,8	307,2
	-73,3	-74,5	-47,0	-5,4	26,7	25,5	53,0	94,6	139,2
	62,2	129,4	323,5	1699,0	162,2	229,4	423,5	1799,0	1633,5
	82,7	264,2	394,3	861,3	182,7	364,2	494,3	961,3	1430,5
	56,7	301,6	299,6	439,0	156,7	401,6	399,6	539,0	1149,0
	32,9	37,7	78,1	319,3	132,9	137,7	178,1	419,3	591,9
	173,6	379,5	531,8	643,9	273,6	479,5	631,8	743,9	1620,1
M	42,2	140,0	234,4	572,3					981,6
DP	81,2	180,2	208,2	584,2					629,6
EPM	30,7	68,1	78,7	220,8					238,0

Tabela 5B10 INSULINA 30 + Lep 0,3-3 - CONTROLE 2 (n=7)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	6,1	36,8	35,0	39,7	106,1	136,8	135,0	139,7	394,7
	-3,0	11,1	27,8	142,7	97,0	111,1	127,8	242,7	408,7
	110,5	209,3	252,0	269,2	210,5	309,3	352,0	369,2	951,2
	44,6	81,3	81,3	94,4	144,6	181,3	181,3	194,4	532,0
	69,0	82,9	88,5	310,7	169,0	182,9	188,5	410,7	661,2
	132,5	419,0	757,2	1409,0	232,5	519,0	857,2	1509,0	2247,0
	73,7	206,9	189,2	238,7	173,7	306,9	289,2	338,7	852,3
M	61,9	149,6	204,4	357,8					863,9
DP	50,3	141,7	257,1	473,7					645,4
EPM	19,0	53,6	97,2	179,0					243,9

Tabela 5B11 INSULINA 30 + Lep 0,3-3 - CONTROLE 2 (n=7)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-74,9	-81,4	-60,7	-32,2	25,1	18,6	39,3	67,8	104,4
	67,2	106,5	231,5	641,2	167,2	206,5	331,5	741,2	992,2
	-13,2	17,8	40,4	160,4	86,8	117,8	140,4	260,4	431,8
	8,3	121,6	120,5	177,3	108,3	221,6	220,5	277,3	634,9
	-62,4	-46,4	-46,4	-32,3	37,6	53,6	53,6	67,7	159,9
	-42,9	-73,5	-79,2	-72,2	57,1	26,5	20,8	27,8	89,8
	57,5	56,3	118,2	119,6	157,5	156,3	218,2	219,6	563,0
M	-8,6	14,4	46,3	137,4					425,1
DP	56,1	84,0	116,0	244,2					334,3
EPM	21,2	31,7	43,9	92,3					126,3

Tabela 5B12 INSULINA 30 + Lep 0,3-3 - CONTROLE 2 (n=9)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-17,2	-15,2	51,2	18,8	82,8	84,8	151,2	118,8	336,8
	-25,8	-5,6	23,7	80,7	74,2	94,4	123,7	180,7	345,6
	-40,4	-21,6	27,0	297,1	59,6	78,4	127,0	397,1	433,8
	18,6	59,8	94,5	177,4	118,6	159,8	194,5	277,4	552,3
	47,4	104,9	83,0	127,9	147,4	204,9	183,0	227,9	575,5
	2,7	40,1	171,2	-2,7	102,7	140,1	271,2	97,3	511,3
	-11,6	-24,1	167,6	214,5	88,4	75,9	267,6	314,5	545,0
	57,5	239,8	289,6	284,4	157,5	339,8	389,6	384,4	1000,3
	44,1	71,4	101,6	139,4	144,1	171,4	201,6	239,4	564,8
M	8,4	49,9	112,2	148,6					540,6
DP	35,3	84,9	85,2	106,4					195,3
EPM	11,8	28,3	28,4	35,5					65,1

Tabela 5B13 INSULINA 30 + Lep 0,3 (n=9)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	210,0	250,0	135,0	-45,0	310,0	350,0	235,0	55,0	767,5
	93,8	40,6	25,0	-59,4	193,8	140,6	125,0	40,6	382,8
	92,3	138,5	138,5	-50,0	192,3	238,5	238,5	50,0	598,1
	56,0	80,0	60,0	40,0	156,0	180,0	160,0	140,0	488,0
	21,2	-32,7	-71,2	-75,0	121,2	67,3	28,9	25,0	169,2
	110,0	133,3	13,3	-80,0	210,0	233,3	113,3	20,0	461,7
	95,7	117,4	139,1	-8,7	195,7	217,4	239,1	91,3	600,0
	161,9	247,6	190,5	-23,8	261,9	347,6	290,5	76,2	807,1
	3,8	-62,3	-81,1	-88,7	103,8	37,7	18,9	11,3	114,2
M	93,8	101,4	61,0	-43,4					487,6
DP	64,4	109,0	97,2	40,7					239,2
EPM	21,5	36,3	32,4	13,6					79,7

Tabela 5B14 INSULINA 30 + Lep 0,3 (n=7)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	59,1	88,5	24,5	63,8	159,1	188,5	124,5	163,8	474,5
	20,4	-12,2	-2,1	7,7	120,4	87,8	97,9	107,7	299,8
	20,1	20,9	13,2	-12,6	120,1	120,9	113,2	87,4	337,8
	8,8	-0,3	17,4	13,3	108,8	99,7	117,4	113,3	328,1
	104,1	77,0	76,5	41,1	204,1	177,0	176,5	141,1	526,1
	57,0	61,5	65,9	18,4	157,0	161,5	165,9	118,4	465,2
	37,4	45,6	35,7	-9,4	137,4	145,6	135,7	90,6	395,3
M	43,8	40,2	33,0	17,5					403,8
DP	32,7	38,6	28,6	27,2					86,3
EPM	12,4	14,6	10,8	10,3					32,6

Tabela 5B15 INSULINA 30 + Lep 0,3 (n=7)**Delta FENa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	150,5	165,2	682,0	1842,5	250,5	265,2	782,0	1942,5	2143,7
	60,9	154,5	200,3	610,1	160,9	254,5	300,3	710,1	990,3
	158,2	345,4	253,4	804,5	258,2	445,4	353,4	904,5	1380,1
	61,3	80,5	87,4	239,8	161,3	180,5	187,4	339,8	618,5
	32,3	295,5	349,6	1114,6	132,3	395,5	449,6	1214,6	1518,5
	139,7	117,4	221,5	327,0	239,7	217,4	321,5	427,0	872,2
	142,6	399,2	1048,2	2652,7	242,6	499,2	1148,2	2752,7	3145,0
M	106,5	222,5	406,1	1084,5					1524,0
DP	52,7	123,0	339,8	878,0					872,0
EPM	19,9	46,5	128,4	331,9					329,6

Tabela 5B16 INSULINA 30 + Lep 0,3 (n=7)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	72,3	49,9	103,3	80,8	172,3	149,9	203,3	180,8	529,8
	53,6	45,6	68,2	88,6	153,6	145,6	168,2	188,6	485,0
	39,4	71,8	76,7	84,6	139,4	171,8	176,7	184,6	510,5
	20,8	52,0	100,9	121,1	120,8	152,0	200,9	221,1	523,8
	8,1	38,4	9,2	70,0	108,1	138,4	109,2	170,0	386,7
	63,6	76,6	80,1	97,5	163,6	176,6	180,1	197,5	537,3
	66,8	94,0	120,8	128,7	166,8	194,0	220,8	228,7	612,5
M	46,4	61,2	79,9	95,9					512,2
DP	24,5	20,0	36,1	21,6					67,9
EPM	9,3	7,6	13,6	8,1					25,6

Tabela 5B17 INSULINA 30 + Lep 0,3 (n=8)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	45,3	76,9	284,7	974,5	145,3	176,9	384,7	1074,5	1171,5
	4,8	74,7	78,5	276,5	104,8	174,7	178,5	376,5	593,8
	85,2	159,3	100,0	390,0	185,2	259,3	200,0	490,0	796,9
	33,6	18,8	-6,7	53,7	133,6	118,8	93,3	153,7	355,7
	54,8	9,4	28,0	250,0	154,8	109,4	128,0	350,0	489,8
	22,4	185,7	311,8	614,3	122,4	285,7	411,8	714,3	1115,8
	46,5	23,1	78,5	116,1	146,5	123,1	178,5	216,1	482,9
	45,5	157,3	420,1	1103,8	145,5	257,3	520,1	1203,8	1452,1
	42,3	88,2	161,9	472,4					807,3
	23,6	70,6	155,1	390,6					396,3
	8,4	25,0	54,8	138,1					140,1

Tabela 5B18 INSULINA 30 + Lep 0,3 (n=7)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-1,0	-17,8	20,7	120,2	99,0	82,2	120,7	220,2	362,4
	-6,1	6,8	6,4	120,1	93,9	106,8	106,4	220,1	370,1
	54,8	123,5	166,9	300,6	154,8	223,5	266,9	400,6	768,1
	-39,6	-5,0	29,1	88,6	60,4	95,0	129,1	188,6	348,6
	-11,8	92,1	76,2	155,1	88,2	192,1	176,2	255,1	539,9
	2,5	22,6	24,9	52,5	102,5	122,6	124,9	152,5	375,0
	1,3	19,4	53,9	136,6	101,3	119,4	153,9	236,6	442,1
M	0,0	34,5	54,0	139,1					458,0
DP	28,1	52,7	54,9	78,6					152,1
EPM	10,6	19,9	20,7	29,7					57,5

Tabela 5B19 INSULINA 30 + Lep 3 (n=10)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	353,9	323,1	230,8	61,5	453,9	423,1	330,8	161,5	1061,5
	47,6	78,6	-38,1	-73,8	147,6	178,6	61,9	26,2	327,4
	83,3	103,3	76,7	-26,7	183,3	203,3	176,7	73,3	508,3
	24,1	55,2	69,0	-13,8	124,1	155,2	169,0	86,2	429,3
	57,9	89,5	5,3	-42,1	157,9	189,5	105,3	57,9	402,6
	114,3	132,1	100,0	78,6	214,3	232,1	200,0	178,6	628,6
	233,3	286,7	300,0	260,0	333,3	386,7	400,0	360,0	1133,3
	177,3	218,2	222,7	-45,5	277,3	318,2	322,7	54,6	806,8
	22,2	42,2	-60,0	-71,1	122,2	142,2	40,0	28,9	257,8
	172,0	252,0	152,0	-28,0	272,0	352,0	252,0	72,0	776,0
M	128,6	158,1	105,8	9,9					633,2
DP	106,5	102,7	120,0	101,4					303,5
EPM	33,7	32,5	38,0	32,1					96,0

Tabela 5B20 INSULINA 30 + Lep 3 (n=6)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-20,5	11,4	-4,6	-22,3	79,6	111,4	95,4	77,7	285,4
	-15,4	34,1	-20,9	10,8	84,6	134,1	79,1	110,8	310,9
	8,9	42,1	36,6	-24,7	108,9	142,1	136,6	75,3	370,8
	15,9	26,4	22,9	18,8	115,9	126,4	122,9	118,8	366,6
	77,4	45,8	55,8	33,8	177,4	145,8	155,8	133,8	457,3
	62,4	38,2	14,0	-81,2	162,4	138,2	114,0	18,8	342,7
M	21,5	33,0	17,3	-10,8					355,6
DP	40,3	12,6	27,7	41,5					59,6
EPM	16,4	5,1	11,3	16,9					24,3

Tabela 5B21 INSULINA 30 + Lep 3 (n=5)**Delta FENA**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	75,0	-0,8	89,0	383,6	175,0	99,2	189,0	483,6	617,4
	60,9	22,0	89,2	176,2	160,9	122,0	189,2	276,2	529,7
	6,7	-1,1	-6,1	108,1	106,7	98,9	93,9	208,1	350,2
	-21,7	76,8	21,2	131,7	78,3	176,8	121,2	231,7	453,0
	-32,92	-1,344	65,957	199,9	67,1	98,7	166,0	299,9	448,1
M	17,6	19,1	51,8	199,9					479,7
DP	48,4	33,7	42,6	108,9					99,9
EPM	21,7	15,1	19,1	48,7					44,7

Tabela 5B22 INSULINA 30 + Lep 3 (n=6)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	1326,0	393,9	142,7	87,1	1426,0	493,9	242,7	187,1	1543,1
	105,3	35,7	123,3	105,5	205,3	135,7	223,3	205,5	564,4
	25,4	9,2	17,5	31,7	125,4	109,2	117,5	131,7	355,2
	135,4	67,0	107,2	91,3	235,4	167,0	207,2	191,3	587,5
	87,9	165,1	182,3	357,5	187,9	265,1	282,3	457,5	870,1
	34,1	113,8	223,6	1353,8	134,1	213,8	323,6	1453,8	1331,4
M	285,7	130,8	132,8	337,8					875,3
DP	511,4	140,4	70,5	510,7					469,9
EPM	208,8	57,3	28,8	208,5					191,8

Tabela 5B23 INSULINA 30 + Lep 3 (n=6)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-37,7	-10,0	33,3	51,1	62,4	90,0	133,3	151,1	330,0
	-14,7	-26,9	-15,4	135,3	85,3	73,1	84,6	235,3	318,0
	28,3	11,8	61,0	109,7	128,3	111,8	161,0	209,7	441,8
	-54,7	-40,8	-54,7	8,8	45,3	59,2	45,3	108,8	181,6
	-58,3	-33,3	-57,1	-49,4	41,7	66,7	42,9	50,7	155,8
	113,7	137,7	260,0	51,1	213,7	237,7	360,0	151,1	780,1
M	-3,9	6,4	37,9	51,1					367,9
DP	65,8	67,0	118,6	66,9					227,6
EPM	26,9	27,4	48,4	27,3					92,9

Tabela 5B24 INSULINA 30 + Lep 3 (n=6)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	34,2	0,6	-38,8	-57,2	134,2	100,6	61,2	42,8	250,3
	44,4	26,4	98,5	477,3	144,4	126,4	198,5	577,3	685,7
	-19,4	-14,8	5,6	20,1	80,6	85,2	105,6	120,1	291,1
	-7,5	-8,2	31,5	56,1	92,5	91,8	131,5	156,1	347,6
	12,7	59,1	98,0	138,3	112,7	159,1	198,0	238,3	532,6
	-55,5	6,8	23,1	1269,0	44,5	106,8	123,1	1369,0	936,7
M	1,5	11,6	36,3	317,3					507,3
DP	36,9	27,2	53,8	502,0					266,5
EPM	15,1	11,1	22,0	205,0					108,8

Tabela 6B1 - INSULINA 300+Lep 0,3-3-CONTROLE 2 (n=14) Delta V'

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	100,0	96,3	25,9	-81,5	200,0	196,3	125,9	18,5	431,5
	30,0	65,0	55,0	-80,0	130,0	165,0	155,0	20,0	395,0
	7,0	86,1	-41,9	-88,4	107,0	186,1	58,1	11,6	303,4
	121,1	263,2	326,3	52,6	221,1	363,2	426,3	152,6	976,4
	212,5	312,5	368,8	12,5	312,5	412,5	468,8	112,5	1093,8
	24,4	43,9	-58,5	-73,2	124,4	143,9	41,5	26,8	261,0
	25,6	25,6	-53,8	-94,9	125,6	125,6	46,2	5,1	237,2
	235,3	270,6	258,8	41,2	335,3	370,6	358,8	141,2	967,6
	58,3	162,5	120,8	-4,2	158,3	262,5	220,8	95,8	610,4
	188,9	272,2	238,9	27,8	288,9	372,2	338,9	127,8	919,4
	40,0	80,0	64,0	60,0	140,0	180,0	164,0	160,0	494,0
	108,6	105,7	-17,1	-42,9	208,6	205,7	82,9	57,1	421,5
	157,9	168,4	189,5	31,6	257,9	268,4	289,5	131,6	752,6
	225,0	300,0	175,0	-25,0	325,0	400,0	275,0	75,0	875,0
M	109,6	160,9	118,0	-18,9					624,2
DP	81,9	103,0	143,8	57,3					298,9
EPM	21,9	27,5	38,4	15,3					79,9

Tabela 6B2 - INSULINA 300+Lep 0,3-3 - CONTROLE 2 (n=10) Delta FG

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	64,8	82,0	29,6	12,8	164,8	182,0	129,6	112,8	450,3
	-5,6	-32,9	-37,3	-78,7	94,5	67,1	62,7	21,3	187,7
	5,2	29,2	-20,8	-26,9	105,2	129,2	79,2	73,1	297,5
	35,5	26,2	68,5	57,0	135,5	126,2	168,5	157,0	440,9
	32,7	109,1	127,1	48,7	132,7	209,1	227,1	148,7	576,9
	9,8	28,3	-23,6	64,6	109,8	128,3	76,4	164,6	341,9
	0,8	11,3	10,2	-52,6	100,8	111,3	110,2	47,4	295,6
	5,5	17,3	17,3	-27,4	105,5	117,3	117,3	72,6	205,5
	59,3	29,6	-38,7	65,6	159,3	129,6	61,3	165,6	259,3
	39,9	30,8	8,6	5,0	139,9	130,8	108,6	105,0	239,9
M	24,8	33,1	14,1	6,8					329,6
DP	25,1	38,5	51,7	51,9					124,3
EPM	7,9	12,2	16,4	16,4					39,3

Tabela 6B3 - INSULINA 300 + Lep 0,3-3 -CONTROLE 2 (n=7) Delta FENa

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-131,0	-142,0	-168,0	-148,0	-31,0	-42,0	-68,0	-48,0	-149,5
	-28,2	135,1	426,9	1777,0	71,8	235,1	526,9	1877,0	1736,4
	-21,7	291,3	639,0	557,4	78,3	391,3	739,0	657,4	1498,2
	88,4	334,0	478,0	1670,0	188,4	434,0	578,0	1770,0	1991,2
	9,3	-38,1	12,3	82,7	109,3	61,9	112,3	182,7	320,2
	34,6	388,6	458,2	1360,0	134,6	488,6	558,2	1460,0	1844,1
	402,2	375,9	285,3	604,3	502,2	475,9	385,3	704,3	1464,5
M	50,5	192,1	304,5	843,3					1243,6
DP	169,0	212,2	285,7	766,2					823,5
EPM	63,9	80,2	108,0	289,6					311,3

Tabela 6B4 - INSULINA 300 + Lep 0,3-3 - CONTROLE 2 (n=7)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	21,4	-37,6	22,8	90,2	121,4	62,4	122,8	190,2	340,9
	31,7	145,7	201,1	430,5	131,7	245,7	301,1	530,5	877,9
	65,8	49,8	52,8	1,8	165,8	149,8	152,8	101,8	436,3
	4,4	130,2	132,8	148,9	104,4	230,2	232,8	248,9	639,7
	206,1	97,3	147,7	240,4	306,1	197,3	247,7	340,4	768,2
	26,1	35,2	45,1	36,8	126,1	135,2	145,1	136,8	411,8
	15,0	103,0	23,8	27,0	115,0	203,0	123,8	127,0	447,8
M	52,9	74,8	89,4	139,4					560,4
DP	70,2	63,5	70,5	152,5					203,5
EPM	26,5	24,0	26,6	57,6					76,9

Tabela 6B5 - INSULINA 300 + Lep 0,3-3 - CONTROLE 2 (n=7)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-60,0	3,6	-14,0	-60,5	40,0	103,6	86,0	39,5	229,4
	-45,5	-4,4	75,0	253,8	54,5	95,7	175,0	353,8	474,8
	-25,0	70,0	217,4	164,1	75,0	170,0	317,4	264,1	657,0
	-38,5	120,0	133,3	420,0	61,5	220,0	233,3	520,0	744,1
	63,0	118,8	-37,5	212,5	163,0	218,8	62,5	312,5	519,1
	39,0	477,5	293,8	21,9	139,0	577,5	393,8	121,9	1101,7
	7,4	6,6	54,4	-11,7	107,4	106,6	154,4	88,3	358,8
M	-8,5	113,2	103,2	142,9					583,5
DP	46,2	169,2	120,4	170,4					286,2
EPM	17,5	64,0	45,5	64,4					108,2

Tabela 6B6 - INSULINA 300 + Lep 0,3-3 - CONTROLE 2 (n=7)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-36,4	-2,4	11,1	72,0	63,6	97,6	111,1	172,0	326,5
	-17,4	67,1	157,2	801,0	82,6	167,1	257,2	901,0	916,1
	-15,7	53,5	64,5	104,2	84,3	153,5	164,5	204,2	462,2
	76,6	67,7	85,8	92,9	176,6	167,7	185,8	192,9	538,2
	-12,3	4,9	6,8	34,1	87,7	104,9	106,8	134,1	322,6
	-32,3	-12,1	25,7	288,7	67,7	87,9	125,7	388,7	441,8
	-18,8	-37,3	-42,9	-47,8	81,2	62,7	57,1	52,2	186,5
M	-8,0	20,2	44,0	192,2					456,3
DP	38,4	42,1	65,0	287,1					233,1
EPM	14,5	15,9	24,6	108,5					88,1

Tabela 6B7 - INSULINA 300 + Lep 0,3 (n=8)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	92,3	103,9	11,5	-92,3	192,3	203,9	111,5	7,7	415,4
	275,0	383,3	475,0	133,3	375,0	483,3	575,0	233,3	1362,5
	283,3	450,0	275,0	25,0	383,3	550,0	375,0	125,0	1179,2
	42,9	34,7	-57,1	-63,3	142,9	134,7	42,9	36,7	267,3
	57,9	136,8	231,6	36,8	157,9	236,8	331,6	136,8	715,8
	74,5	38,3	-59,6	-80,9	174,5	138,3	40,4	19,2	275,5
	111,1	136,1	-44,4	-63,9	211,1	236,1	55,6	36,1	415,3
	164,0	200,0	-8,0	-36,0	264,0	300,0	92,0	64,0	556,0
M	137,6	185,4	103,0	-17,6					648,4
DP	94,8	153,6	199,6	77,2					413,6
EPM	33,5	54,3	70,6	27,3					146,2

Tabela 6B8 - INSULINA 300 + Lep 0,3 (n=9)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	15,8	9,4	-11,7	-81,6	115,8	109,4	88,3	18,4	264,8
	42,2	26,9	77,3	24,2	142,2	126,9	177,3	124,2	437,4
	15,4	-9,8	-9,8	-34,7	115,4	90,2	90,2	65,3	270,8
	-35,6	-15,1	-61,0	-7,9	64,4	84,9	39,0	92,1	202,1
	127,4	86,6	60,2	166,6	227,4	186,6	160,2	266,6	593,8
	-62,8	-35,2	-13,2	-44,7	37,2	64,8	86,8	55,3	197,8
	37,7	-14,9	11,8	-2,6	137,7	85,2	111,8	97,4	314,5
	27,21	32,2	5,44	23,155	127,2	132,2	105,4	123,2	362,8
	49,85	52,17	-53,78	22,43	149,9	152,2	46,2	122,4	334,5
M	24,1	14,7	0,6	7,2					331,0
DP	53,8	38,6	45,8	69,7					124,5
EPM	17,9	12,9	15,3	23,2					41,5

Tabela 6B9 - INSULINA 300 + Lep 0,3 (n=7)**Delta FENa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	45,4	-22,4	36,9	160,8	145,4	77,6	136,9	260,8	417,6
	-29,0	500,5	598,4	904,6	71,0	600,5	698,4	1004,6	1836,7
	813,6	814,4	731,2	234,9	913,6	914,4	831,2	334,9	2369,8
	-36,9	20,0	97,1	128,7	63,1	120,0	197,1	228,7	463,0
	141,9	136,3	507,9	727,0	241,9	236,3	607,9	827,0	1378,6
	267,5	333,8	1405,4	1544,1	367,5	433,8	1505,4	1644,1	2944,9
	35,1	130,0	284,8	971,6	135,1	230,0	384,8	1071,6	1218,1
M	176,8	273,2	523,1	667,4					1518,4
DP	300,1	299,7	465,9	525,2					939,5
EPM	113,4	113,3	176,1	198,5					355,1

Tabela 6B10 - INSULINA 300 + Lep 0,3 (n=8)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	79,4	219,9	289,1	223,2	179,4	319,9	389,1	323,2	960,2
	82,7	166,7	76,6	55,5	182,7	266,7	176,6	155,5	612,4
	95,3	77,8	410,1	115,5	195,3	177,8	510,1	215,5	893,3
	-22,5	28,3	17,3	-14,8	77,5	128,3	117,3	85,2	326,9
	672,7	143,8	135,1	1491,8	772,7	243,8	235,1	1591,8	1661,2
	26,7	62,4	39,9	39,6	126,7	162,4	139,9	139,6	435,5
	44,5	38,3	56,4	60,8	144,5	138,3	156,4	160,8	447,3
	46,8	42,4	309,1	67,0	146,8	142,4	409,1	167,0	708,4
M	128,2	97,4	166,7	254,8					755,6
DP	223,2	70,6	148,4	504,6					428,4
EPM	78,9	25,0	52,5	178,4					151,5

Tabela 6B11 - INSULINA 300 + Lep 0,3 (n=6)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-60,4	87,7	79,5	210,8	39,6	187,7	179,5	310,8	542,4
	400,0	242,9	370,6	115,4	500,0	342,9	470,6	215,4	1171,1
	-18,5	-6,5	68,1	168,3	81,5	93,5	168,1	268,3	436,5
	90,9	45,5	334,5	492,5	190,9	145,5	434,5	592,5	971,6
	154,2	213,7	862,7	922,5	254,2	313,7	962,7	1022,5	1914,8
	-8,0	61,5	-5,9	541,7	92,0	161,5	94,1	641,7	622,5
M	93,0	107,5	284,9	408,5					943,1
DP	169,8	98,9	321,7	307,1					550,8
EPM	69,3	40,4	131,3	125,4					224,9

Tabela 6B12 - INSULINA 300 + Lep 0,3 (n=8)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	-9,9	-30,4	-25,4	-24,6	90,1	69,6	74,6	75,4	226,9
	-1,6	87,2	141,8	113,4	98,4	187,2	241,8	213,4	584,9
	24,5	39,4	409,5	187,1	124,5	139,4	509,5	287,1	854,6
	-39,5	-0,5	73,4	56,3	60,5	99,5	173,4	156,3	381,3
	550,8	70,7	61,3	92,4	650,8	170,7	161,3	192,4	753,6
	0,5	17,6	62,0	93,3	100,5	117,6	162,0	193,3	426,5
	18,1	2,9	56,3	54,1	118,1	102,9	156,3	154,1	395,3
	12,63	0,187	-34,74	58,532	112,6	100,2	65,3	158,5	301,0
M	69,4	23,4	93,0	78,8					490,5
DP	195,5	39,7	139,7	60,4					220,8
EPM	69,1	14,0	49,4	21,4					78,0

Tabela 6B13 - INSULINA 300 + Lep 3 (n=6)**Delta V'**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	165,2	139,1	95,7	-78,3	265,2	239,1	195,7	21,7	578,3
	250,0	235,7	271,4	471,4	350,0	335,7	371,4	571,4	1167,9
	247,1	382,4	341,2	47,1	347,1	482,4	441,2	147,1	1170,6
	163,2	442,1	315,8	84,2	263,2	542,1	415,8	184,2	1181,6
	169,2	150,0	92,3	-61,5	269,2	250,0	192,3	38,5	596,1
	66,7	108,3	70,8	-37,5	166,7	208,3	170,8	62,5	493,7
M	176,9	242,9	197,9	70,9					864,7
DP	67,5	139,1	124,6	206,3					339,9
EPM	27,6	56,8	50,9	84,2					138,8

Tabela 6B14 - INSULINA 300 + Lep 3 (n=5)**Delta FG**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	17,1	-19,7	-40,5	-53,1	117,1	80,3	59,5	46,9	221,9
	76,9	47,2	74,3	102,0	176,9	147,2	174,3	202,0	511,0
	40,7	41,6	29,5	-22,8	140,7	141,6	129,5	77,2	380,0
	-26,1	-13,1	-19,4	-49,4	73,9	86,9	80,6	50,6	229,8
	17,5	14,0	11,1	-47,3	117,5	114,0	111,1	52,7	310,2
M	25,2	14,0	11,0	-14,1					330,6
DP	37,6	30,5	44,5	66,0					119,8
EPM	16,8	13,7	19,9	29,5					53,6

Tabela 6B15 - INSULINA 300 + Lep 3 (n=6)**Delta FENa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	126,5	-8,4	254,0	14,0	226,5	91,6	354,0	114,0	615,9
	58,3	67,2	27,9	446,8	158,3	167,2	127,9	546,8	647,6
	67,8	322,5	158,9	624,2	167,8	422,5	258,9	724,2	1127,4
	28,5	21,3	215,3	628,0	128,5	121,3	315,3	728,0	864,8
	66,97	307,44	177,2	139,2	167,0	407,4	277,2	239,2	887,7
	62,149	283,05	126,9	278,3	162,1	383,1	226,9	378,3	880,2
M	68,4	165,5	160,0	355,1					837,3
DP	32,0	154,5	78,4	254,6					186,7
EPM	13,1	63,1	32,0	103,9					76,2

Tabela 6B16 - INSULINA 300 + Lep 3 (n=5)**Delta FEPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	87,5	136,1	194,7	-55,3	187,5	236,1	294,7	44,7	646,9
	71,4	52,0	98,9	390,3	171,4	152,0	198,9	490,3	681,7
	122,1	172,6	149,8	173,2	222,1	272,6	249,8	273,2	770,0
	120,4	152,5	219,4	281,3	220,4	252,5	319,4	381,3	872,7
	32,4	82,8	84,4	113,4	132,4	182,8	184,4	213,4	540,2
M	86,7	119,2	149,5	180,6					702,3
DP	37,3	50,2	58,6	169,1					125,9
EPM	16,7	22,5	26,2	75,6					56,3

Tabela 6B17 - INSULINA 300 + Lep 3 (n=5)**Delta FEPPNa**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	20,8	-61,2	20,1	155,0	120,8	38,8	120,1	255,0	346,8
	-7,7	10,0	-35,7	11,5	92,3	110,0	64,3	111,5	276,2
	-24,4	55,0	3,6	165,1	75,6	155,0	103,6	265,1	429,0
	-41,7	-52,0	-1,3	90,9	58,3	48,0	98,7	190,9	271,4
	22,4	109,5	23,0	77,2	122,4	209,5	123,0	177,2	482,4
M	-6,1	12,3	2,0	99,9					361,2
DP	28,0	72,1	23,5	62,6					93,2
EPM	12,5	32,3	10,5	28,0					41,7

Tabela 6B18 - INSULINA 300 + Lep 3 (n=5)**Delta FEK**

	DELTA				DELTA +100				TAUC
	30	60	90	120	30	60	90	120	
	9,2	6,3	140,7	81,9	109,2	106,3	240,7	181,9	492,6
	-3,6	-18,2	42,1	175,6	96,4	81,9	142,1	275,6	409,9
	44,8	70,3	62,9	127,9	144,8	170,3	162,9	227,9	519,6
	75,1	63,6	103,0	174,5	175,1	163,6	203,0	274,5	591,4
	-16,5	109,7	8,5	60,4	83,5	209,7	108,5	160,4	440,1
M	21,8	46,3	71,4	124,1					490,7
DP	37,6	51,6	51,7	52,5					70,8
EPM	16,8	23,1	23,1	23,5					31,7

Tabela 7C1 - Insulinemia pós Insulina icv - Controle (n=5)

	0	15	30	60	120	Área
M	2,45	2,19	1,42	1,53	3,58	8,2
DP	2,7	2,3	2,23	4,94	4,72	13,2
EPM	2,89	5,05	2,04	2,01	3,25	12,2
	3,62	6,99	5,23	6,29	7,79	24,2
	1,06	2,56	5,49	1,02	1,54	10,4
M	2,54	3,82	3,28	3,16	4,18	13,6
DP	0,94	2,13	1,92	2,32	2,32	6,2
EPM	0,42	0,95	0,86	1,04	1,04	2,8

Tabela 7C2 - Insulinemia pós Insulina 30 mU icv (n=5)

	3,44	1,02	1,75	2,52	4,31	9,2
M	5,01	5,16	4,10	3,95	4,77	18,1
DP	2,31	2,40	1,81	1,57	1,29	5,4
EPM	1,03	1,07	0,81	0,70	0,58	2,4

Tabela 7C3 - Insulinemia pós Insulina 300 mU icv (n=6)

	2,48	7,75	8,05	3,51	4,61	22,9
M	4,27	4,76	5,05	3,92	5,24	18,5
DP	1,97	1,90	2,37	1,31	2,55	4,9
EPM	0,80	0,77	0,97	0,54	1,04	2,0

Tabela 8C1 - Glicemia pós Insulina icv-Controle (n=7)

	0	15	30	60	120	Área
M	81,1	131,7	121,3	121,3	117,8	473,8
DP	73,7	85,2	100,3	98,2	76,6	358,9
EPM	84,3	102,7	107,7	123,7	116,9	434,7
	96,5	130,8	148,2	143,8	120,1	531,1
	95,3	101,1	98,2	99,4	103,0	397,9
	88,7	92,6	99,4	103,9	97,0	388,8
	88,7	97,6	112,1	105,0	100,0	408,1
M	86,6	106,0	112,5	113,6	104,5	427,6
DP	8,0	18,2	17,8	16,7	15,4	58,3
EPM	3,0	6,9	6,7	6,3	5,8	22,0

Tabela 8C2 - Glicemia pós Insulina 30 mU icv (n=5)

	89,9	88,8	104,1	110,7	118,9	408,0
M	101,8	137,6	123,1	105,9	97,0	486,0
DP	60,4	81,1	92,3	92,0	71,9	331,6
EPM	88,2	112,7	112,7	121,0	107,4	444,2
	89,6	97,8	111,2	99,7	88,8	397,9
M	86,0	103,6	108,7	105,9	96,8	409,5
DP	15,3	22,3	11,4	11,0	17,9	51,5
EPM	6,8	10,0	5,1	4,9	8,0	23,0

Tabela 8C3 - Glicemia pós Insulina 300 mU icv (n=7)

	81,9	93,5	68,0	47,9	40,2	270,5
M	79,0	82,8	66,8	51,2	41,4	261,0
DP	97,6	113,0	120,7	74,8	61,0	387,8
EPM	62,7	46,8	84,9	61,5	42,9	246,0
	89,0	87,0	63,9	37,3	33,7	249,6
	88,8	94,7	104,4	126,9	94,0	417,4
	97,6	76,6	54,4	50,9	51,1	256,3
M	85,2	84,9	80,4	64,4	52,0	298,4
DP	12,2	20,4	24,2	30,0	20,5	72,2
EPM	4,6	7,7	9,1	11,3	7,7	27,3

EFFECTS OF ACUTE INTRACEREBROVENTRICULAR INSULIN MICROINJECTION ON RENAL SODIUM HANDLING IN KIDNEY-DENERVATED RATS

Running Title: Urinary Sodium Excretion and Intracerebroventricular Insulin Injection

¹João Batista Michelotto, ²José Barreto C. Carvalheira, ²Mario J. Abdalla Saad
and ²José Antonio Rocha Gontijo

²Disciplina de Medicina Interna, Laboratório Balanço Hidro-Salino, Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 13083-100 Campinas, SP, and ¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Research partially supported by CNPq (No.500868/91-3), CAPES and FAPESP (95/1299-0).

Correspondence:

J.A.R. Gontijo, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 13083-592 Campinas, SP, Brazil.

Phone/FAX: 55-19-788 8861;

E-mail: gontijo@nmce.unicamp.br

9. ABSTRACT

The role of the central nervous system in the control of hydrosaline homeostasis has been strikingly demonstrated by several studies. In recent times growing evidence has suggested that insulin may exert influence in the modulation of many brain functions, such as food intake regulation, reproductive function and cardiovascular function. However, there are no available data examining the central nervous system effect of insulin administration on renal sodium handling. Also, we have hypothesized that a possible central insulin action may modulate the renal nerve activity, consequently changing the urinary sodium excretion. In order to test this hypothesis we investigated the effects of acute lateral cerebral ventricle insulin injection on tubule sodium handling of unanesthetized, unrestrained renal-denervated rats and their sham-operated controls. To examine the influence of renal denervation during i.c.v. administration of insulin rats were randomly assigned to one of four groups: (1) sham-operated i.c.v. 0.15M NaCl-injected, (2) sham-operated i.c.v. insulin-injected, (3) renal-denervated i.c.v. insulin-injected and (4) subcutaneously insulin-injected. In the current studies we demonstrated that centrally administered insulin produced substantial and dose-related increase in the urinary output of sodium ($0.042\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$: $1189\pm308 \Delta\%.\text{min.}$, $0.42 \mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$: $1461\pm594 \Delta\%.\text{min.}$, and $4.2 \mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$: $2055\pm411 \Delta\%.\text{min.}$), and potassium ($0.042\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$: $649\pm100 \Delta\%.\text{min.}$, $0.42 \mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$: $671\pm175 \Delta\%.\text{min.}$, and $4.2 \mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$: $669\pm70 \Delta\%.\text{min.}$), confirming the hypothesis that centrally administered, insulin-induced renal ion excretion is, at least in part, related to changes in renal nerve activity. In addition, we showed that insulin-induced natriuresis occurred by increasing post-proximal tubule sodium rejection (FEPP_{Na}), despite an unchanged glomerular filtration rate (C_{Cr}) and proportionate to the sodium load filtered. Thus, the observed increase in renal sodium and potassium excretion may be due to the inability of renal tubules to handle the electrolytes, with a promoted disruption in glomerotubular balance. Together, these findings may suggest that a possible misleading of periventricular efferent neural signaling may contribute to renal, hemodynamic and peripheral metabolic dysfunction. Further studies are required to investigate this neurohumoral involvement in functional insulin-brain-kidney interaction.

Key words: Central nervous system, intracerebroventricular, insulin, natriuresis, renal denervation, and lithium clearance.

Chronic elevated plasma insulin levels and resistance to the hypoglycemic effect of insulin has been associated with increased blood pressure in human and animal models of hypertension. This observation has led to speculation that insulin may play a role in the development of increased blood pressure (18). On the other hand, the role of the central nervous system (CNS) in the control of blood pressure and hydrosaline homeostasis has been remarkably demonstrated by several studies (5,16). Insulin has long been known as the signal that tells every muscle, liver, and fat cell to pull the glucose in from the blood to generate the energy the body needs to survive. Recently, growing evidence has suggested not only that insulin is vital to the brain but that the hormone may also exert an influence modulating many brain functions, such as food intake regulation, reproductive function and cardiovascular function. Observations of a selective transport of insulin across the blood-brain barrier and its selective localization in specific brain regions further support a CNS regulatory function. In addition, we have recently demonstrated the insulin-induced insulin receptor and post-receptor protein phosphorylation involvement in insulin action in hypothalamus of rats (6). Although most authors have shown that peripheral action of insulin reduces urinary sodium excretion, suggesting an attractive reciprocal link between insulin renal effect, urinary sodium excretion and the development or maintenance of hypertension, studies have indicated that acute intracerebroventricular (i.c.v.) injection of insulin significantly decreased both the blood pressure and the heart rate, with corresponding decreases in renal sympathetic nerve activity in anesthetized rats (19,20). Although the precise mechanism by which hyperinsulinemia induces chronic arterial hypertension remains to be identified, renal control of the fluid and electrolyte balance is thought to play a dominant role in the long-term control of arterial pressure in both normal and pathophysiological states. However, no data on the investigation of the i.c.v. administration of insulin on renal sodium handling effect are available. Also, we hypothesized that a possible central nervous system insulin action may modulate the renal nerve activity, consequently changing the urinary sodium excretion. To test this hypothesis, we investigated the effects of acute i.c.v. insulin administration on tubule sodium handling of unanesthetized, unrestrained renal-denervated rats and their sham-operated controls.

To examine the influence of renal denervation during the i.c.v. administration of insulin, the rats were randomly assigned to one of four groups (1) sham-operated i.c.v. 0.15M NaCl-injected (n=54), (2) sham-operated i.c.v. insulin-injected (n=11), (3) renal-denervated i.c.v. insulin-injected (n=5) and (4) subcutaneously insulin-injected (n=5). The general guidelines established by the Declaration of Helsinki (1964) for laboratory animals were followed throughout the study. Male Wistar-Hannover rats (250-320 g) were chronically instrumented with an intracerebroventricular (i.c.v.) guide cannula as previously described (25) and kept under controlled temperature and lighting conditions, with free access to tap water and standard laboratory rodent chow. Briefly, the animals were anesthetized with an intraperitoneal injection of sodium pentobarbital (50 mg kg⁻¹ body weight) and a stainless steel cannula was stereotactically implanted into the lateral cerebral ventricle 6 days before the experiments, using previously reported techniques and pre-established coordinates: anteroposterior, 0,2 mm from bregma; lateral 1,5 mm, and vertical 2,8 mm (22). The position of the cannula was visually confirmed by blue Evans 2% infusion through the i.c.v. cannula at the end of the experiment. In the renal bilateral-denervated group, after they had been anesthetized and had received dorsal-abdominal incisions, both kidneys were exposed and surgically denervated with the aid of a stereomicroscope. Denervation was accomplished by cutting all visible nerves along the renal artery and by stripping the connective tissue passing to and along the course of the renal artery and vein. Immediately thereafter, the renal vessels were wrapped with cotton previously soaked in 10% (v/v) phenol diluted in absolute ethanol (3).

Fourteen hours before the renal test, 60 µmol LiCl 100g⁻¹ body weight was given by gavage. After an overnight fast, each unanesthetized, unrestrained animal received a load of tap water by gavage (5% of the body weight), followed by a second load of the same volume 1-hour later. The rats were subsequently housed in individual metabolic cages. Thirty minutes after the second load, vehicle (0.15M NaCl) or insulin (0.042, 0.42 and 4.2 µg.µl⁻¹) was microinjected in a volume of 3 µl at different concentrations with a 10-µl Hamilton microsyringe and spontaneously voided urine was collected over four periods of 30 minutes. The voided urine passed through the funnel in the bottom of the cage into a graduated centrifuge tube. At the end of the experiment, blood samples were drawn by cardiac puncture and urine and plasma samples

separated for analysis. Plasma and urine sodium, potassium and lithium concentration were measured by flame photometry (Micronal, B262, São Paulo, Brazil), while the creatinine concentrations were determined spectrophotometrically (Instruments Laboratory, Genesys V, USA) by the alkaline picrate method. Insulin levels were measured by double-antibody radioimmunoassay (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA) and plasma glucose concentration by an enzymatic method (Labtest, Campinas, SP, Brazil). Renal clearance (C) was calculated by a standard formula ($C = U.V/P$) using the plasma creatinine and lithium levels for each period. Creatinine clearance was used to estimate glomerular filtration rate (GFR) and lithium clearance (CLi) was used to assess proximal tubule output (10,17). Fractional sodium excretion (FENa) was calculated as CNa/CCr , where CNa is sodium clearance and CCr is creatinine clearance. The fractional proximal (FEPNa) and post-proximal (FEPPNa) sodium excretion were calculated as $CLi/CCr \times 100$ and $CNa/CLi \times 100$, respectively. The index of tubule sodium delivery from the proximal tubules (DDNa) was calculated as $CLi \times PNa$, where PNa is the plasma sodium concentration reported as $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} 100\text{g body weight}^{-1}$. Renal parameter responses to i.c.v. insulin were calculated as the area under curve versus time (AUC), where renal data was expressed as a percentage of its baseline value during the 30-min control period preceding each experimental interval. Statistical analysis of the data was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements. When the results were found to be significant, Bonferroni's post-hoc analysis was used to determine the extent of the differences. A p value < 0.05 was considered to indicate significance. Data in text and figures are expressed as mean $\pm$ SEM per 100 g body weight.

Figures 1 and 2 and Table 1 show the effects of intracerebroventricular and subcutaneously injected insulin or 0.15 M NaCl (vehicle) microinjection and renal bilateral denervation on renal sodium and potassium handling, glycemia and insulinemia levels. All rats survived and were clinically healthy up to the sixth day after a cannula was positioned in the right lateral ventricle. There were no significant differences between the daily solid chow intake (median: 22.7 g, range: 15.3 to 31.2 g) and serum sodium, potassium, and lithium levels in sham-operated i.c.v. 0.15M NaCl-injected rats compared to the other groups (Table 1).

The urinary flow rates and the glomerular filtration rate estimated by creatinine clearance (C_{Cr}) did not significantly differ among the groups during the studies of renal tubule sodium handling (Fig. 1). The intracerebroventricular microinjection of insulin (0.042, 0.42 and 4.2 $\mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$) dose-dependently increased the fractional renal sodium excretion (FE_{Na}) in sham-operated rats from $1189 \pm 308 \Delta\% \cdot \text{min}^{-1}$ to 1461 ± 594 , and $2055 \pm 411 \Delta\% \cdot \text{min}^{-1}$ and, fractional potassium excretion (FE_{K}) in sham-operated rats from $649 \pm 100 \Delta\% \cdot \text{min}^{-1}$ to $671 \pm 175 \Delta\% \cdot \text{min}^{-1}$, and $669 \pm 70 \Delta\% \cdot \text{min}^{-1}$ (Fig. 1). The enhanced fractional urinary sodium and potassium excretion was accompanied by a significant dose-dependent increase in post-proximal sodium reabsorption rejection compared to the sham-operated i.c.v. 0.15M NaCl-injected rats (Fig. 2). This increase occurred despite an unchanged C_{Cr} and FEP_{Na} (Fig. 1). The high urinary sodium and potassium excretion to 4.2 $\mu\text{g} \mu\text{l}^{-1}$ by right lateral ventricle insulin injection in sham-operated rats was blunted and significantly reduced by bilateral renal denervation ($P < 0,025$) (see Fig 2). This attenuated urinary ion excretion was associated with a significant decrease in proximal and post-proximal sodium rejection (Fig. 2). The renal natriuretic responses were not altered by i.c.v. 0.15 M NaCl administration. Likewise, the creatinine clearance, natriuresis and kaliuresis were unaffected by 4.2 $\mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$ insulin administered subcutaneously (Fig. 2). Repeated intracerebroventricular microinjection of to 4.2 $\mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$ insulin produced reproducible blood glycemia level decreases ($P < 0,03$) (Tab. 1), which in turn was not modified to 0.42 $\mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$ insulin or saline i.c.v. administration. Insulinemia was not altered by right lateral ventricle insulin or saline microinjection (Tab. 1). Since Claude Bernard demonstrated, over a 100 years ago, that the brain could produce diabetes in experimental animals, the central nervous system (CNS) has been a study site of interest. The fact that hypothalamic nucleus lesions produce hyperinsulinemia and insulin resistance suggested a major role for the CNS in the regulation of insulin action and secretion. On the other hand, several lines of evidence indicate that hyperinsulinemia produces sympathetic activation in both humans and rats (1). In the current studies, we demonstrated that centrally administered insulin produced substantial and dose-related increase in the urinary output of sodium, lithium and potassium, and tested the hypothesis that the centrally insulin-induced renal ion excretion is, at least in part, related to changes in renal nerve activity. In addition, we showed that insulin-induced natriuresis occurred by increasing post-proximal tubule sodium

rejection despite an unchanged glomerular filtration rate (Fig. 1, Table 1) and proportionate to the sodium load filtered. Thus, the observed increase in renal sodium and potassium excretion (Fig. 1 and 2) may be due to the inability of renal tubules to handle the electrolytes, with a promoted disruption in glomerotubular balance. The precise mechanisms underlying centrally insulin-mediated natriuresis and kaliuresis have not been identified. Although it has been proposed that insulin may act on the CNS to modify sympathetic outflow (15), a sympathetic modulator effect of centrally administered insulin on renal function has not yet been demonstrated. Authors have shown that insulin infused into the cerebroventricular space can reach neuronal loci after passing between ependymal cells or glial processes, to enter the interstices of the underlying cerebral neuropil (4). Injection of labeled insulin into the lateral cerebral ventricles of rats produced heavy staining in regions closer to the third ventricle (2). Additional findings indicated that uptake of insulin from the cerebrospinal fluid (CSF) into periventricular regions was mediated by a saturable transport system (2). Once delivered into neural tissues, insulin may bind with receptors located in several areas of the brain. *In vivo* and *in vitro* autoradiographic techniques have identified insulin-specific binding sites in the median eminence (14), the dorsomedial hypothalamus, the arcuate nucleus and the ventromedial hypothalamus (27). Although a physiological role of central insulin remains to be identified, insulin binding to axonal or synaptic receptors in the CNS influences hypothalamic norepinephrine release (24) and peripheral autonomic function (7). Studies have shown that the injection of insulin in the periventricular area significantly reduces the efferent firing rate of peripheral sympathetic nerves and that this hypothalamic effect of insulin is abolished when neurons are destroyed by injection of kainic acid (23). It has also been demonstrated that the i.c.v. injection of methylatropine suppresses insulin responses to oral glucose load in rats (21). We, as well as others (8,10), have shown that cholinergic and adrenergic stimulation of the septal area, anterior lateral hypothalamus, and subfornical organ as well as the anterior portion of the third ventricle induce a dose-related natriuresis accompanied by a lesser degree of kaliuresis (10). All these findings led us to hypothesize that the natriuresis observed in the present study may result from either a significant and transient renal sympathetic inhibition or indirectly from a contribution of sympathetic and parasympathetic nervous system activation. A possible indirect mechanism underlying the increase in renal sodium excretion includes insulin-induced changes in CNS glucose metabolism.

However, experiments using cultured neurons labeled with radioactive 2-DG support the traditional view that the brain is not responsive to insulin with respect to glucose uptake and metabolism (12). Furthermore, in a recent study, relatively large doses of i.c.v. insulin did not change peripheral neural activity, supporting our conclusion that the insulin effect in the present study was not mediated through glucodeprivation. Although insulin may not directly affect CNS glucose uptake, the influence of centrally administered insulin on peripheral metabolism may vary depending on whether it is administered by itself or in combination with glucose. Holt and York (13), for instance, demonstrated inhibitory effects of i.c.v. insulin alone and stimulatory effect of insulin plus glucose on the activity of sympathetic nerves in rats. In addition, other groups have shown differential effects of third ventricular insulin and glucose on peripheral glucose levels in rats. Steffens and colleagues (26) found that insulin alone increased blood glucose levels, whereas insulin plus glucose attenuated this rise. Under experimental conditions instead previous studies we showed that central insulin ($4.2 \mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$) by itself decreased blood glucose levels, with no change in insulinemia. The remarkable findings of the present study suggest that renal nerve activity (Fig. 2), associated with a rise of post-proximal sodium rejection, at least partly mediate the increased natriuresis after central insulin injection. Although the rationale for renal denervation has generally been to interrupt sympathetic nerve activity directed to the kidney, denervation of the renal plexus also deprives the kidney of its sensory enervation. Selective renal afferent nerves may have markedly widespread effects on the renorenal sympathetic reflexes and urinary sodium excretion (9,11). Selective renal afferent denervation attenuates natriuresis in a number of experimental studies (9,11). Since our experiments were not specifically designed to distinguish between the effects of efferent or afferent renal denervation, we cannot discount an influence of afferent renal nerves on our results. In addition, we also cannot rule out the possibility that several humoral factors may be involved in mediating the increased natriuresis observed in the present study. Recently, it has been shown that many brain specific natriuretic factors are located in those structures of the periventricular related to the control of water and salt balance (10,16). Thus, chemical stimulation of those sites by insulin may induce natriuretic effects in a reproducible manner.

Perspectives

Although the precise mechanism responsible for the subsequent attenuated natriuretic response in renal-denervated and centrally insulin-injected rats is still not clear, our study may hypothesize that renal denervation may facilitate the development of arterial hypertension in hyperinsulinemia-associated syndromes by promoting an additional increase of sodium reabsorption in the post-proximal segments of nephrons. It has recently been demonstrated that central injection with metformin, the antihyperglycemic agent, has acute sympathoinhibitory effects that are produced by a direct central nervous system site of action. Together, these findings may suggest that a possibly misleading periventricular efferent neural signaling may contribute to renal, hemodynamic and peripheral metabolic dysfunction. Further studies are required to investigate this neurohumoral involvement in functional insulin-brain-kidney interaction.

Table 1 - Effect of the i.c.v.or subcutaneous [GIV] microinjection of 0.5 M NaCl [GI] or insulin ($4.2 \mu\text{g } \mu\text{l}^{-1}$) [GII] in sham-operated rats on serum sodium, potassium and lithium levels, and insulinemia and glycemia compared to administration in bilateral renal denervated rats (GIII). The data are reported as the means $\pm$ SEM. * $P \leq 0.05$ (ANOVA and Bonferroni's contrast test).

Groups	Na (mM)	K (mM)	Li (μM)	Insulinemia (AUC)	Glycemia (AUC)
GI (n= 54)	146 ± 3.4	$3.9 \pm 0,3$	80 ± 10	13.62 ± 2.78^f	$428 \pm 22^{\text{£}}$
GII (n= 11)	145 ± 2.4	$3.9 \pm 0,4$	60 ± 10	$18.48 \pm 2,02^\dagger$	$*298 \pm 27^{\text{£}}$
GIII (n= 5)	143 ± 2.9	$4.0 \pm 0,7$	140 ± 30		
GIV (n= 5)	143 ± 3.5	$3.5 \pm 0,2$	100 ± 10		

f n= 5 £ n= 7 $\dagger$ n= 6 AUC= area under curve

Figure 1 - Effect of the lateral cerebral ventricle microinjection of 0.5 M NaCl or dose-related insulin (0.042, 0.42 and 4.2 $\mu\text{g } \mu\text{l}^{-1}$) in sham-operated rats on creatinine clearance (C_{Cr}), fractional excretion of sodium (FE_{Na}), proximal (FEP_{Na}) and post-proximal ($FEPP_{Na}$) fractional excretion of sodium and fractional excretion of potassium (FE_K). The data are reported as the means $\pm$ SEM. * $P \leq 0.05$ (ANOVA and Bonferroni's contrast test).

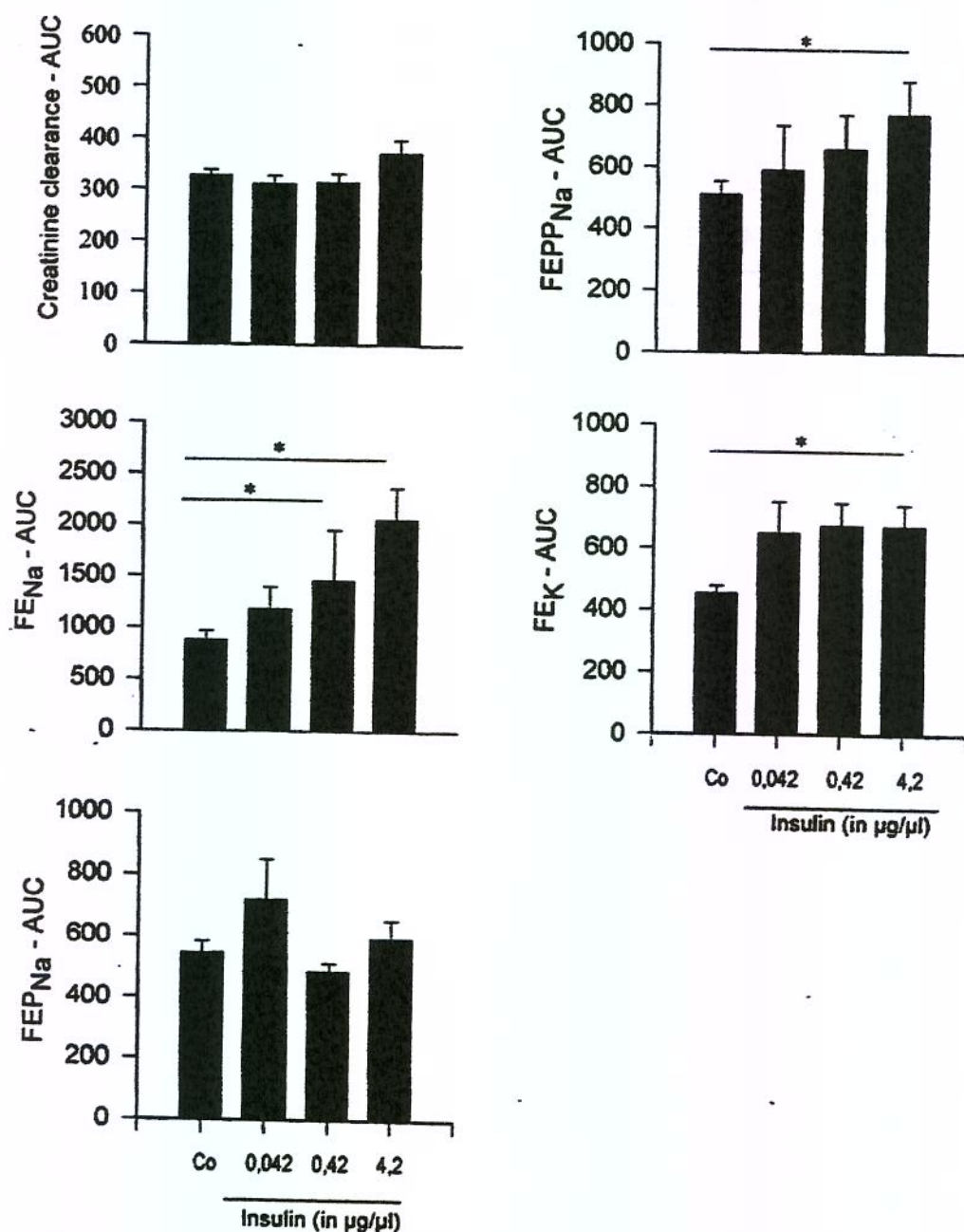
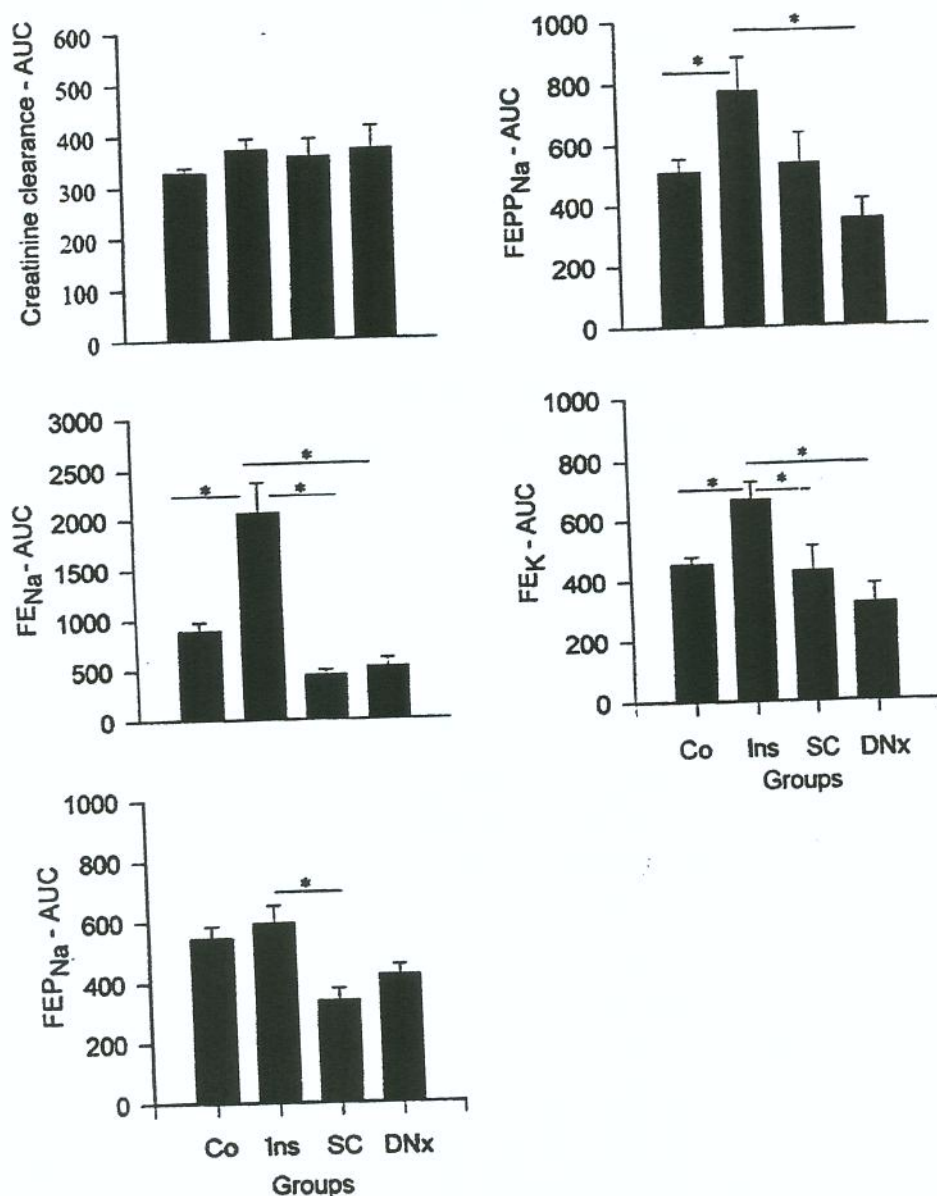


Figure 2- Effect of the lateral cerebral ventricle or subcutaneous [GIV] injection of 0.5 M NaCl [GI] or insulin ($4.2 \mu\text{g } \mu\text{l}^{-1}$) [GII] in sham-operated rats on creatinine clearance (C_{Cr}), fractional excretion of sodium (FE_{Na}), proximal (FEP_{Na}) and post-proximal ($FEPP_{Na}$) fractional excretion of sodium and fractional excretion of potassium (FE_K) compared to administration in bilateral renal denervated rats (GIII). The data are reported as the means $\pm$ SEM. * $P \leq 0.05$ (ANOVA and Bonferroni's contrast test).



REFERENCES

1. Anderson, E.A., Hoffman, R.P., Balon, C.A., Sinkey, C.A., Mark, A.L., Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans, *J. Clin. Invest.*, 87 (1991) 2246-2252.
2. Baskin, D.G., Woods, S.C., West, van Houten, M., Posner, B.I., Dorsa, D.M. and Porte, D. Jr, Immunocytochemical detection of insulin in rat hypothalamus and its possible uptake from cerebrospinal fluid, *Endocrinology*, 113 (1983) 1818-1825.
3. Bello-Reuss, E., Colindres, R.E., Pastoriza-Muñoz, E., Mueller, R.A. and Gottschalk, C.W., Effects of acute unilateral renal denervation in the rat, *J.Clin.Invest.*, 56 (1975) 208-217.
4. Brightham, M.W., The intracerebral movement of protein injected into blood and cerebrospinal fluid of mice, *Prog. Brain Res.*, 29 (1968) 19-40.
5. Brody, M.J., and Johnson, A.K., Role of the anteroventral third ventricle region in fluid and electrolyte balances, arterial pressure regulation and hypertension, Martini and Ganong W.F. (Editors), *Frontiers in Neuroendocrinology*, Vol. 6, Raven Press, New York, 1980.
6. Carnevalheira, J.B.C., Ignacchitti, I., Carvalho, C.R.O. and Saad, M.J.A., Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in the hypothalamus of normal rats, *Diabetes*, 48, Suppl. 1 (1999) 0869-0869.
7. Chowder, I., Lavy, S. and Halpern, L., Effect of insulin administered intracisternally on the glucose level of the blood and cerebrospinal fluid in vagotomized dogs, *Exp. Neurol.*, 14 (1968) 383-389.
8. Covian, M.R., Antunes-Rodrigues, J., Gentil, C.G., Saad, W.A., Camargo, L.A.A. and Silva-Netto, C.R., *Neural Integration of Physiological Mechanisms and Behavior*, University of Toronto Press, Toronto, 1975, pp267
9. DiBona, G.F. and Kopp, U., Neural control of renal function, *Physiol. Rev.*, 77 (1997) 75-197.
10. Gontijo, J.A.R., Garcia, W.E., Figueiredo, J.F., Silva-Netto, C.R. and Furtado, M.R.F., Renal sodium handling after noradrenergic stimulation of the lateral hypothalamus area in rats, *Brazilian J. Med. Res.*, 25 (1992) 937-942.
11. Gontijo, J.R., Smith, L.A. and Kopp, U.C., CGRP activates renal pelvic substance P receptors by retarding substance P metabolism, *Hypertension*, 33 (1999) 493-498
12. Heidenreich, K.A., DeVellis, G. and Gilmore, P.R., Functional properties of the subtype of insulin receptor found on neurons, *Neurochemistry*, 51 (1988) 878-887.
13. Holt, S.J. and York, D.A., Interaction of intracerebroventricular insulin and glucose in the regulation of the activity of sympathetic efferent nerves to brown adipose tissue in lean and obese Zucker rats, *Brain Res.*, 500 (1989) 384-388.

14. Van Houten, M.B., Posner, B.I., Kopriwa, B.M., Brawer, J.R., Insulin-binding sites in the rat brain: in vivo localization to the circumventricular organs by quantitative radioautography, *Endocrinology*, 105 (1979) 666-673.
15. Landsberg, L. and Krieger, D.R., Obesity, metabolism and the sympathetic nervous system, *Am. J. Hypertension*, 2 (1989) 125S-132S.
16. McCann, S.M., Franci, C.R., Favaretto, A.L.V., Gutkovska, J.; Antunes-Rodrigues, J., Neuroendocrine regulation of salt and water metabolism, *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 30 (1997) 427-441.
17. Menegon, L.F., Figueiredo, J.F. and Gontijo J.A.R., Effect of chronic metabolic acidosis on renal growth and renal sodium handling in uninephrectomized rats, *Renal Failure*, 21 (1999) 13-22.
18. Modan, M., Halkin, H., Almog, S., Lusky, A., Eshkol, A., Shefi, M., Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance, *J.Clin.Invest.*, 75 (1985) 809-817.
19. Muntzel, M.S., Morgan, D.A., Mark, A.L., Johnson, A K., Intracerebroventricular insulin produces non uniform regional increases in sympathetic nerve activity, *Am.J.Physiol.*, 267 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 36) (1994) R1350-R1355.
20. Nishimura, M., Takahashi, H., Matsusawa, M., Ikegami, I, Nakanishi, T, Yoshimura, M., The effects of insulin and insulin-like materials in brain on central cardiovascular regulation: with special reference to the central effects of sodium chloride, *J. Hypertension*, 6 (1992) 509-17.
21. Ohmima, H. Yamatani, K., Igarashi, M., Sugiyama, K., Tominaga, M. and Sasaki, H., Intracerebroventricular injection of methylatropine suppresses insulin response to oral glucose load in rats, *J. Auton.Nerv.Syst.*, 57 (1996) 43-48.
22. Pellegrino, L.J., Pellegrino, A.S. and Cushman, A.J., A stereotaxic atlas of the rat brain, 2^a Plenum Press, NY, 1986, pp33.
23. Sakaguchi, T. and Bray, G.^a, Intrahypothalamic injection of insulin decreases firing rate of sympathetic nerves, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 84 (1987) 2012-2014.
24. Sauter, A., Goldstein, A., Engel, J. and Ueta, K., Effects of insulin on central catecholamines, *Brain. Res.*, 260 (1983) 330-333.
25. Shankar, R., Zhu, J.S., Ladd, B., Henry, D., Shen, H-Q and Baron, A.D., Central nervous system nitric oxide synthase activity regulates insulin secretion and insulin action, *J.Clin.Invest.*, 102 (1998) 1403-1412.
26. Stephens, T.W., Basinski, M., Bristow, P.K., Bue-Valleskey, J.M., Burgett, S.G., Craft, L., Hale, J., Hoffmann, J., Hsiung, H.M., Kriauciunas, A. et al, The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product, *Nature*, 12 (1995) 377 (6549) 530-2.
27. Wilcox, B.J., Corp, E.S., Dorsa, D.P., Greenwood, M.R., Woods, S.C. and Baskin, D.G., Insulin binding in the hypothalamus of lean and genetically obese Zucker rats, *Peptides*, 10 (1989) 1159-1164.

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE