

Milton Lopes de Souza

**Resposta Hemodinâmica em Indivíduos Normais,
avaliada por Ecocardiograma,
após Sobrecarga Oral de Glicose**

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

Orientador: Prof.Dr. José Antonio Rocha Gontijo

Assistente Doutor do Departamento de Clínica Médica

FCM - UNICAMP

Campinas, 1991

À ODANA,

ELISA e LUCIANA,

**Pelo Amor,
o bem mais precioso.**

Agradecimentos

- Ao Prof.Dr. Silvio dos Santos Carvalho, a quem sou grato pela minha formação de clínico e da capacidade de ver o paciente em seus múltiplos aspectos de pessoa humana.
- Ao Prof.Dr. José Antonio Rocha Gontijo, pela orientação tranqüila, pelos cálculos estatísticos e pela objetividade que foram essenciais para a realização deste estudo.
- À Dra. Elza Olga B. Muscelli, pelo especial apoio e pelas trocas científicas durante a elaboração deste trabalho.
- Aos "indivíduos normais": colegas, residentes da Disciplina de Medicina Interna e funcionários do Hospital das Clínicas e FCM-UNICAMP, que colaboraram neste estudo com sua valiosa participação.
- Aos colegas da Disciplina de Medicina Interna, pelo estímulo e amizade.
- Ao Dr. Cid de Abreu Leme Jr. e Dr.José Renato Cavichio, pela gentileza na realização dos Ecocardiogramas.
- À Disciplina de Cardiologia, pela possibilidade da utilização do serviço de Ecocardiografia.
- Ao Dr. Ewaldo M.K.Russo, da Escola Paulista de Medicina, pelo gentil fornecimento de padrões e anticorpo para o radioimunoensaio de insulina.
- Aos amigos Dora Lange Canhos e Marco Antonio Biaco, pela arte final.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO

1.1 Insulina: Bioquímica e Regulação da Secreção	02
1.2 Efeitos da Insulina sobre o Coração	03
1.3 Ação da Insulina sobre o Sistema Nervoso Central	06
1.4 Ação da Insulina sobre o Sistema Nervoso Simpático	
Ingestão de Carboidratos e SNS	08
1.5 Efeitos da Insulina sobre a circulação periférica.....	10
1.5.1 Músculo esquelético.....	10
1.5.2 Leito vascular esplâncnico.....	12
1.5.3 Pele e Tecido Celular Subcutâneo.....	12
1.6 Repercussões hemodinâmicas à ingestão oral de Carboidratos e à infusão de	
Insulina	13
1.7 Esquema geral da ação insulínica sobre a regulação neurohumoral da homeostase	
circulatória.....	15
1..8 Objetivos	16

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Dos Voluntários	17
2.2 Dos Métodos.....	18
2.2.1 Procedimentos gerais	18
2.2.2 Ecocardiografia	19
2.2.3 Sequência dos procedimentos - GTTO	19
2.3 Métodos Analíticos	21
2.3.1 Glicemia	21
2.3.2 Insulina.....	21
2.3.3 Parâmetros Hemodinâmicos	21
2.3.4 Análise Estatística.....	23
2.3.5 Símbolos e Abreviaturas	24

3. RESULTADOS

3.1 Glicemia	26
3.2 Insulinemia.....	28
3.3 Glicemia x Insulinemia	30
3.4 Pressão Arterial Sistólica (PAS).....	31
3.5 Pressão Arterial Diastólica (PAD).....	33
3.6 Pressão Arterial Média (PAM)	35
3.7 Frequência Cardíaca (FC)	37
3.8 Duplo Produto ($DP \times 10^3$)	39
3.9 Resistência Vascular Periférica (RVP).....	41
3.10 Fração de Ejeção (FE)	43
3.10.1 Fração de Encurtamento (%E).....	45
3.11 Débito Cardíaco	47
3.12 Débito Cardíaco X Resistência Vascular Periférica	49
3.13 Diâmetros Diastólicos (DD).....	50
3.14 Diâmetros Sistólicos (DS).....	52
3.15 Correlação Insulinemia x RVP	54
3.16 Correlação Insulinemia x %E	55
3.17 Correlação Insulinemia x $DP \times 10^3$	56

4 DISCUSSÃO

4.1 Glicemia e Insulinemia	58
4.2 Resposta Pressórica à IOG	58
4.3 Resistência Vascular Sistêmica	60
4.4 Fração de Ejeção e Fração de Encurtamento	60
4.5 Débito Cardíaco.....	61
4.6 Frequência Cardíaca e Consumo de O_2 - $DP \times 10^3$	62

5. <u>RESUMO - CONCLUSÕES</u>	64
6. <u>ABSTRACT - CONCLUSIONS</u>	66
7. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	68

INTRODUÇÃO

Desde a sua descoberta em 1922, quando isolada inicialmente do pâncreas por Banting e Best, a insulina tem sido alvo de constantes pesquisas, sendo a compreensão de suas ações fisiológicas e implicações fisiopatológicas ampliada.

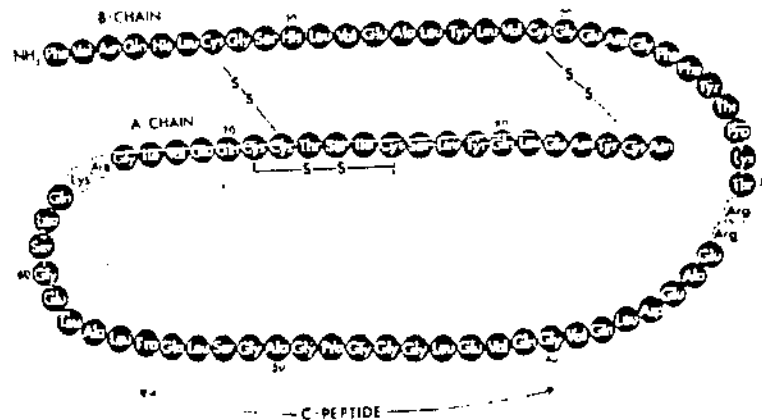
Bem conhecidos são os efeitos da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos, lipídeos e aminoácidos. No entanto, avanços recentes ampliam e orientam a ação deste peptídeo para setores da biologia molecular e de sistemas fisiológicos subcelulares como o transportes através de membranas e em receptores de superfície celular.

A partir destas últimas descobertas, pode-se compreender melhor os mecanismos envolvendo a ação insulínica sobre sistemas e vias antes apenas suspeitados, tais como seus efeitos cardiovasculares, na regulação neuro-humoral da circulação, no fluxo iônico túbulo-renal e de outros tecidos, na síntese protéica, e na hipertrofia e crescimento celulares.

Serão sintetizados a seguir, alguns achados que implicam a participação deste hormônio na regulação neuro-humoral da circulação sanguínea humana.

1.1 Bioquímica e Regulação da Secreção da Insulina

A insulina humana é uma estrutura protéica com peso molecular de 5.808 daltons, composta de duas cadeias de aminoácidos ligadas por pontes dissulfeto. (fig.1)



É sintetizada pelas células *B* das ilhotas de Langerhans pancreáticas, sob forma de pró-insulina, exercendo seu efeito metabólico sobre as células efectoras através de fixação a uma proteína receptora da membrana e posterior ativação do AMP-cíclico intracelular.

Uma vez secretada no sangue, a insulina, cuja meia-vida é de apenas 10 minutos, é removida rapidamente pela ação da insulinase, que quebrando as pontes dissulfídricas, inibem sua ação. O fígado é o maior responsável por esta inativação.

A secreção de insulina pelas células *B*-pancreáticas é regulada inicialmente pelos níveis plasmáticos de glicose e modulada por mecanismos neurais e hormonais. O aumento dos níveis plasmáticos de aminoácidos, hormônio do crescimento (GH), glucagon, polipeptídeos gastrointestinais, secretina, colecistoquinina, e gastrina estimulam a secreção insulinêmica. Por outro lado esta

é inibida pelos corticosteróides, somatostatina e prostaglandinas.

Entre os mecanismos de regulação neural de sua secreção, os estímulos vagal e *B*-adrenérgico são estimuladores, enquanto a ação tônica predominante *a*-adrenérgica é inibitória.

Durante os níveis glicêmicos normais do jejum (80-90 mg%), a secreção pancreática de insulina é mínima, da ordem de 10 ng/Kg/min. Esta secreção endócrina após um estímulo glicêmico ocorre em duas fases.

Uma primeira fase de curta duração, 1 a 3 min, seguida de uma segunda fase, mais lenta relacionada à intensidade e duração do estímulo glicídico. Assim, a ingestão oral de glicose promove um aumento significativamente maior e mais duradouro da insulinemia em relação às infusões endovenosas, provavelmente por sua associação a fatores humorais gastrointestinais e a estímulos neurais (Ward e cols-1984).

1.2 Ação da Insulina sobre o Coração

Tem sido demonstrado que a elevação glicêmica e insulinêmica promovem um efeito inotrópico positivo sobre o coração.

Esta ação tem sido evocada desde os estudos de Farah (1938 - Citação de Lucchesi, 1972) em corações de cães, embora naquela época ainda não se dispusesse de preparações purificadas de insulina.

Renovado interesse sobre este possível efeito da insulina sobre o coração surgiu a partir dos trabalhos de Sodi-Palhares (1962) que advogaram o uso clínico da insulina em combinação com glicose e KCl no tratamento do infarto

agudo do miocárdio. Pereda (1962) já havia notado um aumento na frequência cardíaca e na Pressão arterial 2 a 9 minutos após a infusão endovenosa de insulina, embora a glicemia permanecesse em níveis normais.

Caldston e Karlefors (1970) demonstraram um acréscimo na performance cardíaca em pacientes diabéticos tipo I após a terapia insulínica adequada, enquanto Sharma (1970) e Taylor (1969) documentaram a associação da falência cardíaca no infarto do miocárdio com a supressão da secreção de insulina.

Merin (1970) demonstrou que a insulina pode reverter a depressão miocárdica produzida por halotano, uma ação que foi atribuída a habilidade deste peptídeo em aumentar o transporte celular de glicose.

Luchesi (1972), trabalhando com preparações isoladas de músculo papilar de cães e com corações intactos e deprimidos por propranolol, demonstrou um efeito inotrópico positivo direto da insulina, independentemente da estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e da captação celular de glicose, pois que acontece mesmo quando esta hexose é substituída pelo piruvato, fumarato e glutamato.

Lee e Downing (1976) obtiveram resultados semelhantes, ao promoverem um aumento da contratilidade do músculo cardíaco isolado de gatos e porcos, após adição de insulina ao banho da perfusão, mesmo na ausência de glicose. Estes resultados não foram inibidos por *B*-bloqueadores adrenérgicos.

Por outro lado, Illiano e cols (1973) demonstraram que a insulina, de maneira semelhante aos agentes colinérgicos, podem causar aumento do nível de GMP-cíclico intracelular e uma leve supressão do AMP-cíclico no tecido adiposo e

hepático. Assim, a habilidade da insulina em regular os níveis de GMP-cíclico poderia prover um mecanismo modulador negativo sobre o músculo cardíaco às catecolaminas.

Outro mecanismo possível para a ação inotrópica positiva da insulina pode estar relacionado ao influxo iônico de Na^+ , K^+ e Ca^{++} . A insulina, inibindo a atividade da Ca^{++} ATPase, aumentaria as concentrações de Na^+ e Ca^{++} intracelular disponíveis para o processo contrátil (Pershadisingh, 1979).

Marinetti e cols (1972) apresentou evidências de que a insulina pode exercer seu efeito inotrópico positivo pela translocação de Ca^{++} de sítios retículo-sarcoplasmáticos para os miofilamentos.

Christensen e Jacobsen (1979), demonstraram um aumento da frequência cardíaca em coelhos diabéticos após a injeção endovenosa de insulina na ausência de hipoglicemia.

Todos estes estudos sugerem uma ação intrínseca inotrópica positiva da insulina sobre o coração, não mediada por estímulo simpático. Por outro lado, esta atividade adrenérgica parece ser exacerbada por uma influência da própria insulina sobre o SNC e SNS, conforme será descrito adiante.

Recentemente, com o desenvolvimento da técnica de "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico, tornou-se possível o estudo de uma ação insulinêmica própria, excluindo-se o efeito contra-regulatório simpático e adrenal à hipoglicemia. Assim, Liang (1982), observando cães conscientes pela técnica acima, observou um aumento na FC, na contratilidade e na dP/dt (derivada da Pressão do VE/tempo).

Um interessante estudo ecocardiográfico em diabéticos

insulino-dependentes foi realizado por Thuesen (1988). Submetidos à moderada hiperinsulinemia em clamp euglicêmico, foi encontrado aumento na fração do encurtamento do VE, enquanto os diâmetros diastólico (pré-carga) e sistólico (pós-carga) permaneceram constantes durante o experimento, bem como a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial média (PAM).

Concluíram que a hiperinsulinemia é o fator essencial no aumento da contratilidade miocárdica.

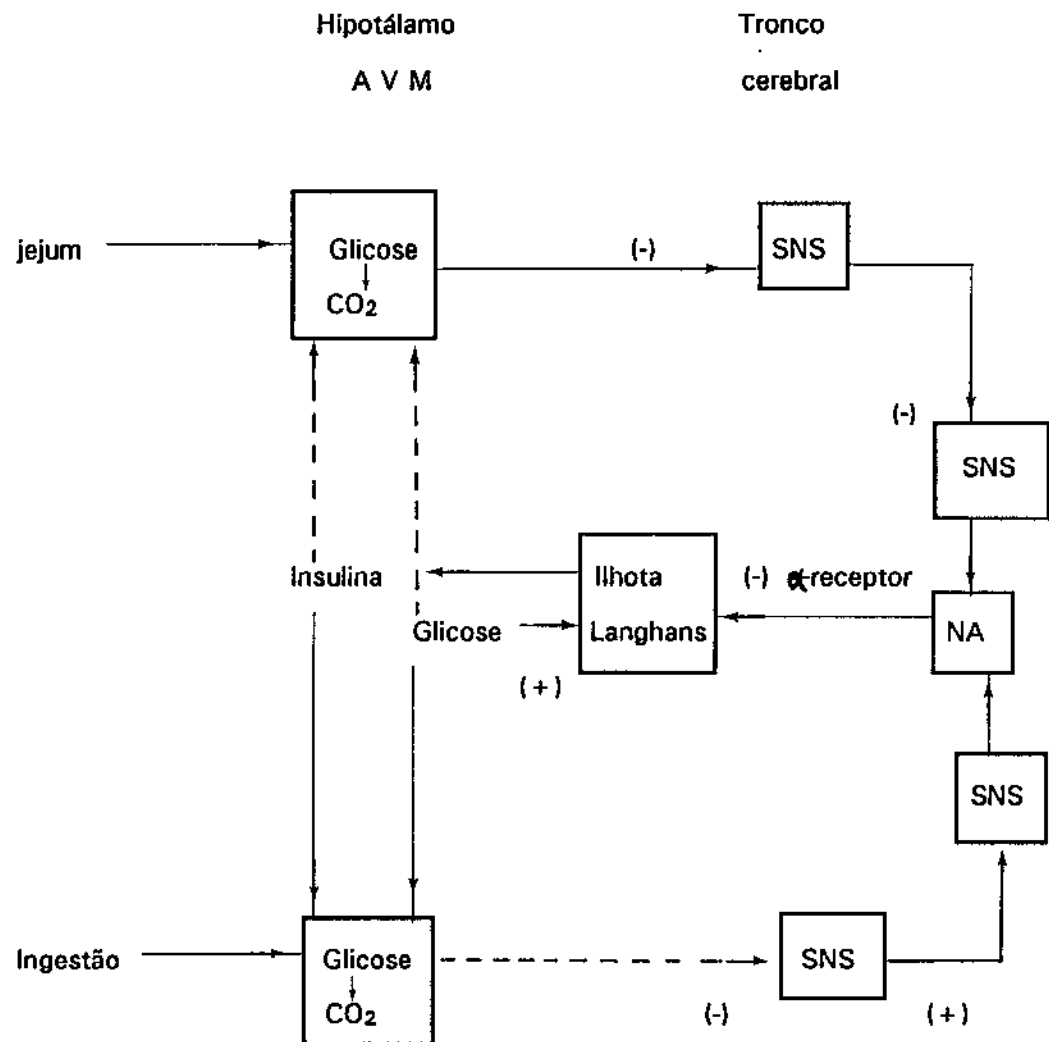
1.3 Efeito da Insulina sobre o Sistema Nervoso Central

Sabe-se por vários estudos, que a insulina afeta a atividade de áreas do SNC, particularmente do hipotálamo.

As regiões do cérebro sensíveis à insulina e à glicose relacionados à atividade do SNS foi estabelecida por experimentos em camundongos, utilizando-se ourotioglicose (Young e Landsberg, 1980). Esta apresenta efeito tóxico sobre regiões sensíveis à glicose destruindo-as seletivamente, sendo a área mais lesada, a região ventro-medial (AVM) do Hipotálamo. Esta área está envolvida no processamento do sinal insulino-glicose dependente e, uma vez lesada pela ourotioglicose, deixa de suprimir a atividade simpática desencadeada pelo jejum. Uma vez que tal defeito envolve uma falha na supressão simpática, este indica a existência de uma via inibitória entre a AVM do hipotálamo e centros cerebrais que regulam o fluxo simpático. A ingestão de açúcar por outro lado, parece deprimir esta via inibitória.

Segundo Christensen(1983) e Landsberg e Young (1983), esta liberação de noradrenalina (NA) por ação central da glicemia e insulinemia agiria também

através de retroalimentação negativa inibindo a secreção pancreática de insulina, uma vez que a NA, por ação α -adrenérgica deprime a secreção endócrina das células *B* das ilhotas de Langerhans. (vide esquema abaixo).



Efeito da Insulina sobre o Sistema Nervoso Central.

1.4 Ação da Insulina sobre o Sistema Nervoso Simpático (SNS)

Ingestão de Carboidratos e Ativação do SNS

O desenvolvimento de técnicas para dosagens séricas de noradrenalina (NA) e adrenalina (A) e o "turnover" destas pela marcação triciada, permitiu determinar a atividade simpática e suas possíveis relações com a insulinemia.

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

Num estudo em homens normais, utilizando-se o clamp euglicêmico, Rowe (1981) demonstrou a ligação entre o estado funcional do SNS e infusão de insulina e glicose, obtendo aumento sérico de noradrenalina (NA) dose-dependente (50% e 117% com 2mU/kg/min e 5 mU/kg/min respectivamente)

Young (1983), em ratos diabéticos pela estreptozotocina promoveu uma queda no turnover de NA, a despeito de um aumento de ingestão calórica destes animais. Este mesmo autor já havia observado em 1979, aumento de NA no sangue do cordão de recém-nascidos de mães diabéticas (Young, 1979).

Koh (1988), utilizando do teste de tolerância oral a glicose (GTTO) em indivíduos diabéticos e não diabéticos, demonstrou uma correlação positiva entre o índice insulinêmico aos 30 min e uma resposta noradrenérgica.

Vários trabalhos, principalmente desenvolvidos por Landsberg e Young (1985) demonstram que o mediador entre a ingestão de carboidratos e a atividade do SNS é a insulina, não havendo necessariamente correlação entre nível de

glicemia e a ativação do SNS. Assim, a 2-deoxiglicose, um análogo que impede o metabolismo intracelular da glicose e aumenta o nível da glicose plasmática, também deprime o SNS (Rappaport e Landsberg-1982). Estes estudos sugerem fortemente que a não utilização intracelular da glicose, mais que a glicemia, é o estímulo desencadeante deste estímulo neural.

Evidências adicionais de que outros fatores além do nível plasmático da glicose, estejam implicados numa elevação da atividade simpática, deriva de experimentos investigando o efeito da ingestão crônica de sacarose sobre a função do SNS (Landsberg e Young, 1977). Ratos submetidos durante 14 dias à suplementação dietética com sacarose 10%, quando comparados aos controles, não apresentaram diferença significativa quanto ao ganho de peso e às glicemias. Entretanto o "turnover" de NA no coração, tecido adiposo marrom interescapular, fígado e rins aumentou em cerca de 60%. Este importante efeito sobre a atividade simpática na ausência de alterações glicêmicas, indica que a glicemia per si pode não ser a maior determinante no efeito estimulante da sacarose sobre o SNS, mas sim a insulinemia.

Recentemente, Berne (1989) utilizando-se da microneurografia para medir o fluxo neural simpático sobre arteríolas musculares humanas, após ingestão oral de glicose, demonstrou que a resposta vasoconstrictora mediada por baroreceptores está relacionada às mudanças plasmáticas da licemia e insulinemia em indivíduos saudáveis.

1.5. Repercussões da Insulina sobre a circulação periférica

1.5.1. Efeito vasomotor músculo-esquelético

Um aumento do fluxo sanguíneo para musculatura esquelética é produzido pela infusão endovenosa de insulina em cães, na presença de α e β -bloqueadores, sugerindo uma ação vasodilatadora direta deste peptídeo, sendo este efeito provavelmente relacionado as modificações metabólicas e do fluxo iônico tissular (Zierlei-1972).

Antigos estudos em humanos (Allwood, 1959 e Ginsbury, 1956) já haviam mostrado um efeito da insulinemia no aumento do fluxo sanguíneo muscular esquelético independente da integridade do SNS, uma vez que não era abolido pela simpatectomia cervico-dorsal ou pela adrenalectomia.

Mecanismo colinérgico também foi aventado para explicar esta vasodilatação, porém esta não foi abolida pela administração de atropina (Allwood e Ginsbury, 1959).

Liang (1982), utilizando-se de clamp euglicêmico em cães conscientes, também encontrou aumento do fluxo sanguíneo muscular durante o bloqueio α e β -adrenérgico. Este mesmo autor, em 1985, notou um aumento de fluxo com queda da resistência vascular periférica no antebraço de indivíduos normais após a infusão de baixas doses de insulina, mediados por β -receptores, enquanto altas doses apresentavam uma ação vascular direta (Creager-Liang, 1985).

Yamamoto e Takata (1986), estudando o efeito da insulina na responsividade pressórica à fenilefrina e à angiotensina II em diabéticos sem neuropatia autonômica, demonstraram um aumento significativo da dose deste agonista α -adrenérgico requerida para aumentar a pressão arterial, após a infusão

endovenosa de insulina. Um possível mecanismo para tal efeito seria a atenuação da resposta vasoconstrictora periférica à ação do sistema nervoso simpático e renina-angiotensina.

Yagi e Takata (1984) anteriormente já haviam notado em coelhos, que a insulina inibe a resposta vasoconstrictora à NA e Angiotensina II não somente no sistema arterial mas também venoso.

Por outro lado, Bulow e col (1987), estudando o fluxo sanguíneo no antebraço de indivíduos normais através de pletismografia de capacitância e da laser-doppler-fluxometria após a ingestão oral de glicose, notou que o fluxo total permanecia constante, porém com redistribuição deste, aumentando-o para o tecido adiposo e, diminuindo-o para tecido muscular e pele. Concomitantemente houve um aumento na concentração plasmática de NA e adrenalina, sugerindo que o efeito vasoconstrictor muscular e vasodilatador no tecido celular subcutâneo seja secundário a uma atividade recíproca α e β -adrenérgica ou esteja relacionada à um acréscimo da atividade metabólica da glicose.

Em conclusão, estes estudos permitem inferir que a insulina exerce efeito vasodilatador músculo-esquelético por ação direta relacionado possivelmente à atividade metabólica ou ao fluxo iônico celular, uma vez que pode modificar o transporte transmembrana de Na^+ , K^+ e Ca^{++} na musculatura esquelética e na musculatura lisa vascular, alterando a contratilidade e reatividade aos mediadores neuro-humorais (Erlig-Gunstein, 1976)

1.5.2 Efeito vasomotor da Insulina sobre a Pele e Tecido celular subcutâneo (TCSC)

Williams (1987), utilizando a pletismografia fotoelétrica para medir o fluxo sanguíneo tecidual após uma injeção subcutânea de insulina, demonstrou uma significativa vasodilatação local.

Trabalhos subsequentes mostraram que a insulina parenteral em doses insuficientes para causar hipoglicemia também promoviam uma vasodilatação (Creager e cols., 1985). Entretanto, Berne (1989) medindo os impulsos simpáticos sobre a circulação cutânea, por microneurografia, não observou qualquer resposta sudomotora ou vasomotora após ingestão oral de carboidratos.

Este aumento do fluxo para o TCSCS possivelmente é mediado por um efeito β -adrenérgico e esteja relacionado à termogênese e reserva de energia em adipócitos (Acheson-1983).

1.5.3. Efeito vasomotor da Insulina sobre a circulação esplâncnica

A ingestão de carboidratos leva a um aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico. Este fato foi demonstrado por Vatner (1974) e Franck (1968) estudando a distribuição regional do fluxo sanguíneo após ingestão alimentar em primatas e no cão respectivamente.

Page (1976), observou que diabéticos com neuropatia autonômica, ao receberem insulina, apresentam hipotensão pela redução do tonus vascular no leito muscular e esplâncnico.

Robinson (1985), no entanto, observando idosos com hipotensão

postural e síncope pós ingestão de glicose, questiona se esta vasodilatação esplâncnica é decorrente de uma ação da insulina ou da própria glicose, provocando redistribuição do fluxo sanguíneo para o leito esplâncnico.

Liang (1982), através do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, notou que o fluxo esplâncnico diminui quando dos altos níveis de NA em presença de β -bloqueio, indicando a participação vasoconstrictora de α -receptores adrenérgicos.

1.6. Repercussões Hemodinâmicas da Ingestão oral de Carboidratos e à infusão de Insulina

Como exposto anteriormente a insulina exerce efeitos sobre a função cardiovascular e a concentração de NA que não estão correlacionados à resposta reguladora homeostática da glicemia.

Reikeros (1986), observou as ações da insulina sobre o sistema cardiocirculatório através do clamp euglicêmico e doses endovenosas crescentes de insulina em cães. Observou um aumento dose-dependente da pressão ventricular esquerda e do débito cardíaco (DC) concomitante a uma diminuição na resistência vascular periférica total.

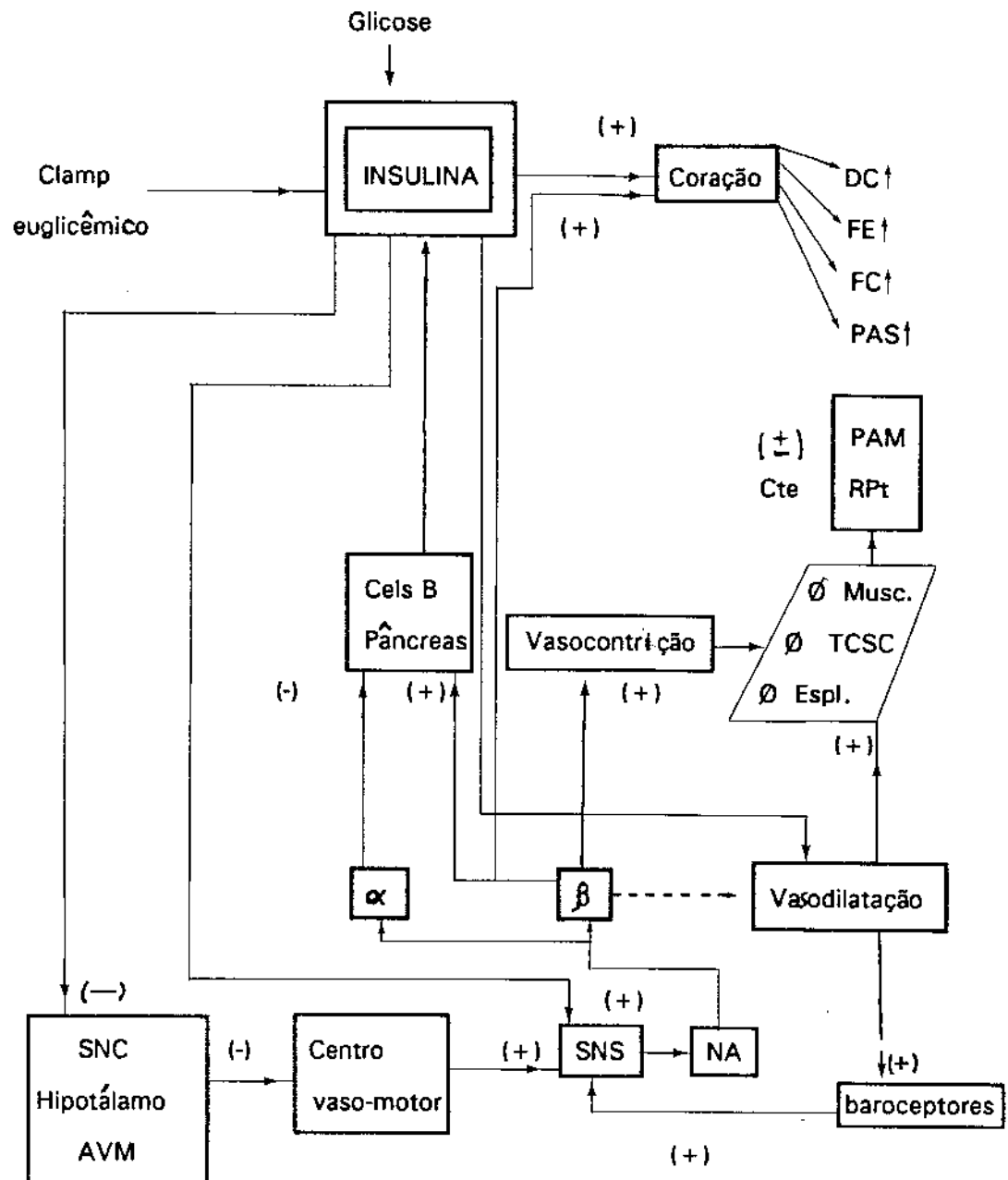
Paralelamente demonstrou que a FC e a PAM permaneceram constantes enquanto o fluxo sanguíneo aumentou em todos os leitos vasculares estudados. O fluxo esplâncnico sofreu um acréscimo proporcional ao DC. Estes resultados sugerem que a insulina exerça seus efeitos ombinados inotrópico positivo e vasodilatador.

A homeostase circulatória final dependerá de ações diretas produzidas

pela insulina e contra-reguladora dependente da atividade simpática noradrenérgica, elicitadas pela própria insulina, através da AVM do hipotálamo e por mecanismo reflexo evocado pela vasodilatação esplâncnica, muscular e subcutânea.

Estando o SNS intacto, a ingestão de carboidratos promove um aumento da frequência e força contrátil cardíacos, do débito e do consumo de O₂ do miocárdio, enquanto a PAM e a resistência periférica total permanecem mais ou menos constantes, em função da redistribuição do fluxo sanguíneo para região esplâncnica em detrimento do território muscular.

1.7. Esquema geral da Ação Insulinêmica sobre a Regulação Neuro-humoral da Circulação



1.8.OBJETIVOS

Após as considerações e achados da literatura, e pelo fato de que a modificações fisiológicas dos parâmetros hemodinâmicos em resposta à insulina não estarem ainda completamente elucidados, serão objetivos deste trabalho:

1- Avaliar as alterações induzidas sobre os parâmetros hemodinâmicos após ingestão oral de glicose em indivíduos normais, utilizando-se método ecocardiográfico;

2- Observar e correlacionar o comportamento insulinêmico a estas respostas hemodinâmicas;

3. Averiguar e propôr os possíveis mecanismos fisiológicos relacionados à vasomotricidade induzida pela insulina à atividade do SNS secundários à variação da glicemia-insulinemia.

MATERIAL E MÉTODOS

2.1 - Dos Voluntários

Foram estudados 15 indivíduos normotensos, brancos, apresentando distribuição de sexo e idade conforme tabela 2.1. Foi adotado, como critério de inclusão no estudo, que as pessoas estivessem em torno de 20% do peso corporal ideal, segundo definição da "Metropolitan Life Insurance Tables".

As médias de idade, peso, altura e superfície corporal constam da tabela 2.1

Foram excluídos todos aqueles controles cuja curva glicêmica (GTTO) mostrou intolerância segundo critério da "National Diabetes Group" (1979), ou fossem portadores de doenças intercorrentes.

Nas mulheres os experimentos foram realizados sempre até no décimo dia do ciclo menstrual, portanto na fase folicular.

Os voluntários foram na sua maioria funcionários e médicos do HC da Unicamp, todos previamente informados acerca do protocolo experimental, concordando em submeterem-se aos ensaios, nos quais se respeitaram as disposições aplicáveis à experimentação humana ("Declaração de Helsinki").

PACIENTE	IDADE (anos)	PESO (Kg)	ALTURA (cm)	SEXO	SUP. CORP. (m ²)	% PESO IDEAL
C01	36	58	162	F	1.60	107
C02	31	86	185	M	2.10	113
C03	34	65	171	M	1,75	101
C04	25	69	170	M	1,77	107
C05	37	63	158	F	1,65	120
C06	36	54	163	F	1,60	98
C07	40	51	162	M	1,54	86
C08	36	45	155	F	1,40	90
C09	23	56	160	F	1,56	105
C10	30	58	173	M	1,70	88
C11	36	64	168	M	1,70	102
C12	25	44	145	F	1,32	97
C13	45	66	160	F	1,67	110
C14	24	65	170	M	1,75	101
C15	24	65	182	M	1,84	89
Média	32,13	60,6	165,6		1,66	100,9
DP	6,74	10,3	10,2		0,18	9,8

Tabela 2.1 - Distribuição dos Voluntários.

2.2 Dos Métodos

2.2.1 Procedimentos gerais

Os voluntários compareciam às 8.00hs da manhã para o início dos ensaios, após jejum para alimentos sólidos nas 12 horas precedentes, com alimentação normal no dia anterior. Os indivíduos foram acomodados confortavelmente em decúbito dorsal em uma maca com rodas que permitia o seu deslocamento sem qualquer esforço físico.

Foi realizada punção venosa no membro superior direito com Abocath n^o 18 ou 20, mantido pérvio por uma solução de heparina 1:200, injetada após

cada coleta das amostras de sangue do GTTO. Estas eram subdivididas e acondicionadas em dois frascos, sendo que, em um deles havia fluoreto de sódio a 2% para dosagem posterior das glicemias e outro sem anticoagulante para dosagem posterior das insulinemias.

Após centrifugação a 3000 rpm durante 12 min. para separação do plasma e soro, as aliquotas foram conservadas a -20 C. para determinações analíticas posteriores.

2.2.2 Estudo Ecocardiográfico

Para as medidas ecocardiográficas, foi utilizado um ecocardiógrafo Ultramak-4-ATL, com transdutor de 3 MHz, e as medidas realizadas segundo as especificações da American Society of Echocardiography (Feigenbaum,1985).

Dois ecocardiografistas, contratados pelo Setor de Ecocardiografia do HC da Unicamp, foram responsáveis pela análise dos exames, sem entretanto conhecerem os objetivos da pesquisa ou a que tipo de protocolo estava sendo submetido o indivíduo.

2.2.3 Sequência de Procedimentos

Os procedimentos experimentais tiveram a sequência descrita a seguir:

a- O indivíduo em jejum e acomodado em decúbito dorsal foi submetido a avaliação ecocardiográfica para obtenção de parâmetros hemodinâmicos basais, bem como as medidas da pressão arterial e frequência de pulso arterial radial.

b- Após venóclise, foram coletadas amostras de sangue para glicemia e insulinemia de jejum (período basal)

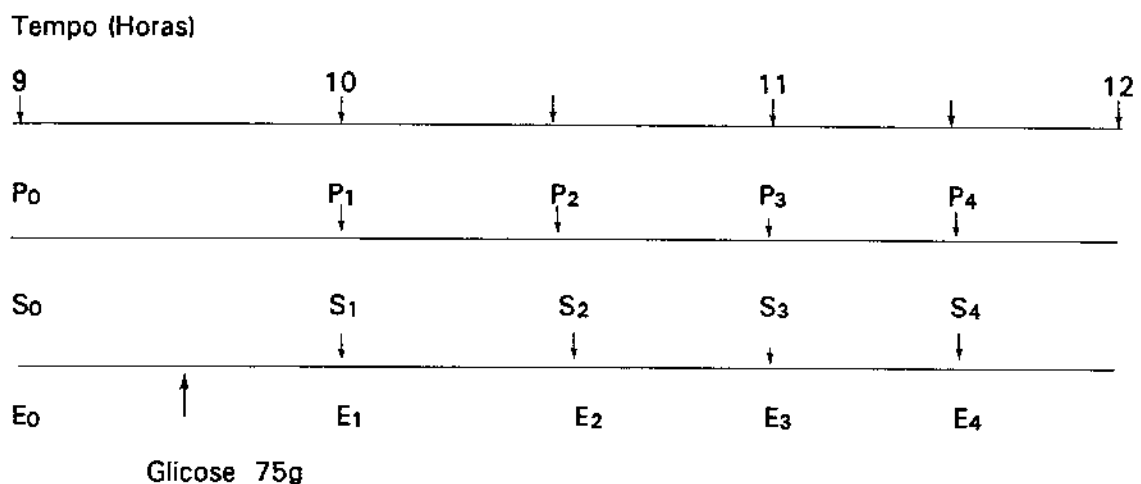
c- Em seguida teve então início o Teste de Tolerância à Glicose - GTTO - durante 120 min, com a verificação da PA, P, e parâmetros ecocardiográficos de 30 em 30 min, nos tempos denominados T0, T30, T60, T90 e T120.

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

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

Os indivíduos foram submetidos à ingestão oral de 75 g de glicose em solução aquosa a 25% (vol 300ml) em aproximadamente 3 min.

Protocolo Experimental



P0 a P4 = medidas de PA e FC

S0 a S4 = Amostras de sangue

E0 a E4 = Ecocardiogramas

2.3. Métodos Analíticos

2.3.1 Glicemia

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

2.3.2 Insulina

Foi dosada em duplicata em todas as amostras de sangue colhidas, por radioimunoensaio, empregando-se o método do duplo anticorpo para insulina humana, descrito por Vieira e cols (1980). Todas as amostras de um experimento foram dosadas no mesmo ensaio e os resultados expressos em uU/ml.

A sensibilidade do método para determinação da insulina nos ensaios realizados foi expressa como dose mínima detectada $4.4^{+} - 0.6\text{uU/ml}$ com coeficientes de variação intra e entre ensaios de $5.6^{+} - 1,9$ e $6,5\%$ respectivamente.

2.3.3 Parâmetros hemodinâmicos calculados

A partir dos valores obtidos para a pressão sistólica (PS), Pressão Diastólica(PD) e Frequência Cardíaca (FC), foram calculadas a Pressão Arterial Média (PAM) e o Duplo Produto ($\text{DP} \times 10^{-3}$)

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

3

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

1000

Pela avaliação das variações dos Diâmetros Diastólicos e dos Diâmetros sistólicos, foram obtidos o Débito cardíaco (DC), a fração de Ejeção (FE) e a porcentagem de encurtamento do Ventrículo Esquerdo (%E). A Resistência Vascular Periférica (RVP) foi definida pela razão entre a PAM e o DC calculados.

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

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

$$DC = (DD^3 - DS^3) \times FC$$

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

DD

$$RVP = \frac{PAM}{DC}$$

DC

2.3.4 Análise Estatística

Os resultados serão expressos como média e desvio padrão (DP).

A significância estatística destes resultados obtidos foi avaliada através da análise de variância, utilizando-se o programa estatístico Microstat.

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

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

2.3.5 Símbolos e Abreviaturas

α	alfa
AVM	área ventro medial
β	beta
bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
DC	débito cardíaco
DD	diâmetro diastólico
DP	desvio padrão
$DP \times 10^3$	dúpio produto
DS	diâmetro sistólico
FC	frequência cardíaca
FE	fração de ejeção
GTTO	glucose tolerance test oral
h	horas
IOG	ingestão oral de glicose
mg%	miligramas por cento
ml	mililitros
mmHg	milímetros de mercúrio
PA	pressão arterial
PAS	pressão arterial sistólica
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
RVP	resistência vascular periférica
SNC	sistema nervoso central
SNS	sistema nervoso simpático
TCSC	tecido celular subcutâneo
%E	fração de encurtamento
uU/ml	microunidades por mililitro
$\bar{X} \pm DP$	EP média mais ou menos erro padrão

3.RESULTADOS

Serão apresentados a seguir, os resultados obtidos para cada variável estudada isoladamente. Os valores serão anotados como médias dos grupos e seus respectivos desvios padrões da média.

Serão realizadas comparações dos resultados destes parâmetros estudados após o GTTO nos tempos 30, 60, 90, 120 minutos comparados aos valores controles do tempo 0 (T0) pré glicose.

Os valores de p para nível de significância obtido através da análise de variância entre os diferentes tempos experimentais estão contidos no texto, nas curvas ou nas tabelas.

3.1 Glicemia

Os valores médios da glicemia basal e dos tempos 30, 60, 90 e 120 apresentaram distribuição compatível com a normalidade (vide tab.3.1 e fig

GTTO		GLICEMIA			
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	79.8	7.1	72.0	98.0
30	15	149.1*	14.1	126.0	172.0
60	15	130.5*	11.2	116.0	159.0
90	15	107.1*	11.8	94.0	137.0
120	15	88.9*	11.5	67.0	108.0

*p < 0,05 vs. controle.

Tabela 3.1 - *Glicemias - Teste de Tolerância à Glicose.*

Glicemia mg/%

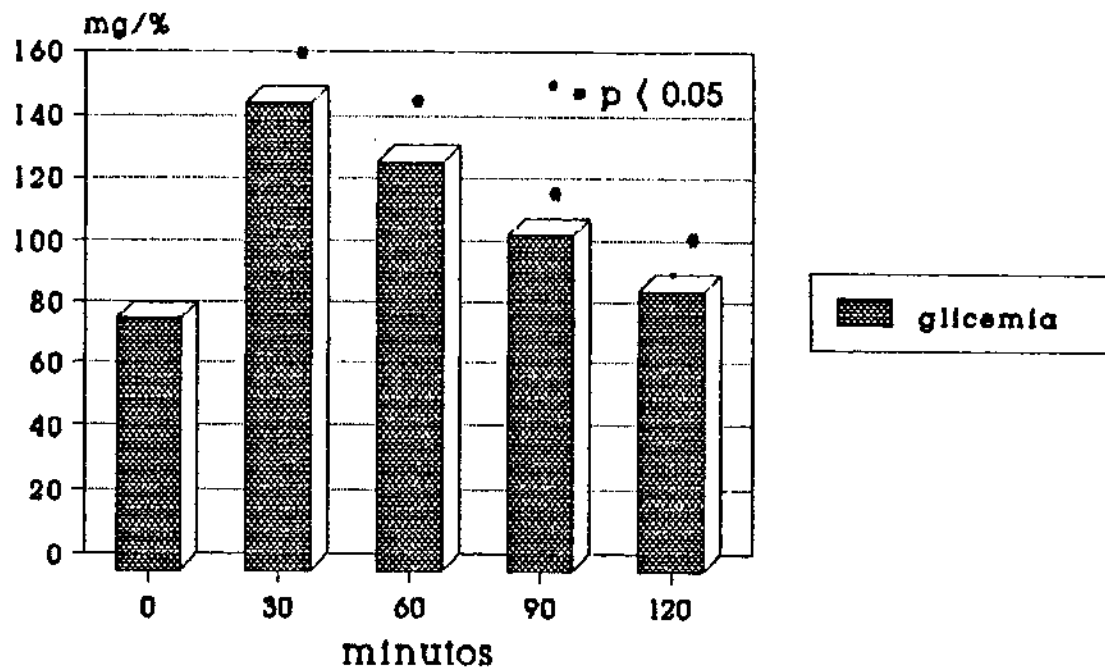


Fig 3.1 Glicemias - Teste de Tolerância à Glicose

3.2 Insulinemia

Os valores médios da insulinemia basal e dos tempos 30, 60, 90 e 120 min apresentaram distribuição compatível com a normalidade. Vide tab. 3.2 e fig.3.2.

Os resultados obtidos para insulinemia após IOG, foram significativamente maiores aos níveis basais. Estes apresentaram uma distribuição temporal similar àquele observado para as curvas glicêmicas ($p < 0,05$). (Fig.3.3).

GTTO	INSULINEMIA				
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	9	9.1	4.9	4.0	16.0
30	9	66.2*	22.7	40.0	94.0
60	9	109.7*	37.0	70.0	172.0
90	9	92.7*	44.1	43.0	160.0
120	9	65.5*	33.8	20.0	115.0

* $p < 0,05$ vs controle.

Tabela 3.2 - *Insulinemias - Teste de Tolerância à Glicose*

Insulinemia uU/ml

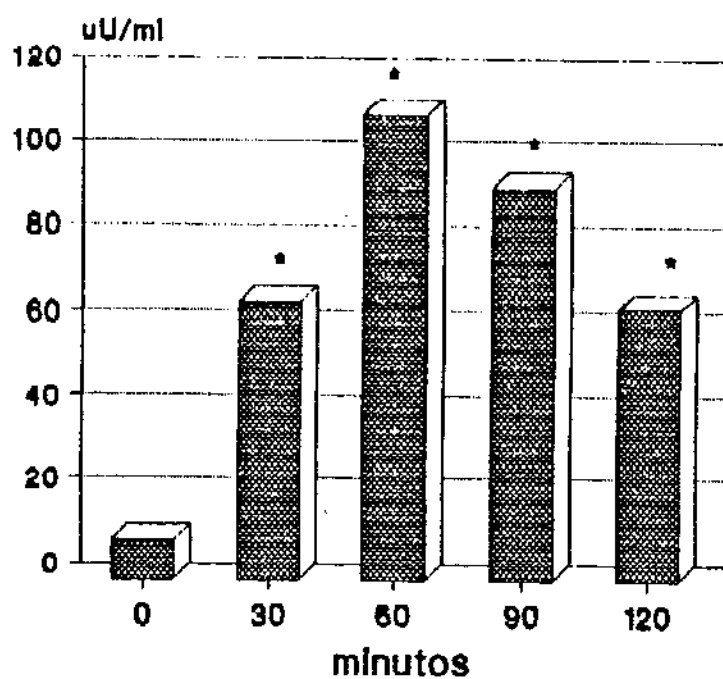
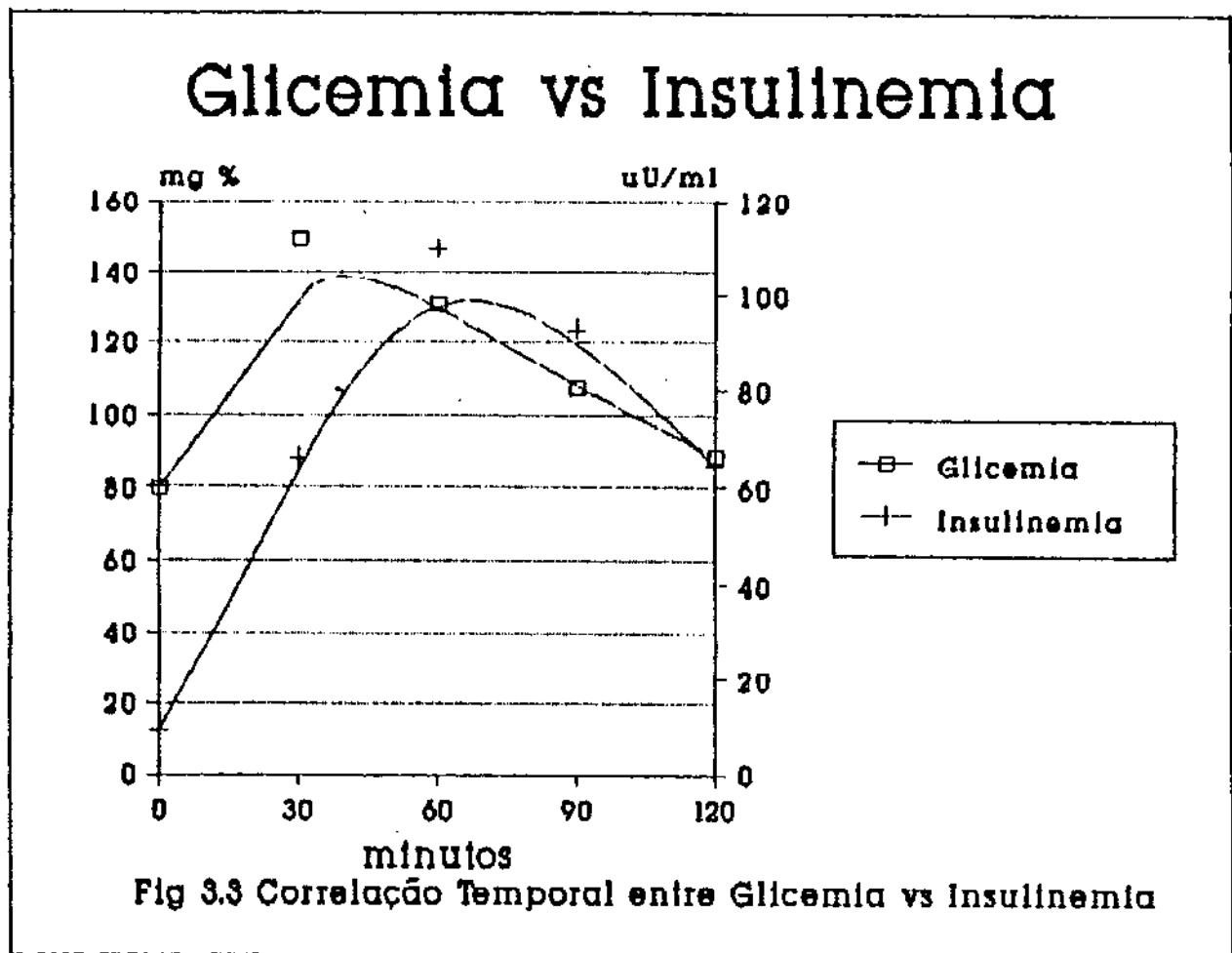


Fig.3.2 Insulinemia durante o GTTO

3.3 Glicemia x Insulinemia.

Ver Fig. 3.3.



3.4 Pressão Arterial Sistólica

As PAS verificadas nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos do GTTO, e comparadas entre si, não apresentaram variações significativas (0 vs 30 $p = 1.0$; 0 vs 60 $p = 0,91$; 0 vs 90 $p = 0,97$; 0 vs 120 $p = 0,92$). Portanto a pressão arterial sistólica não foi influenciada pela ingestão de glicose neste grupo de indivíduos, vide Tab. 3.4 e Fig. 3.4.

GTTO		PAS			
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	109.3	10.2	90.0	130.0
30	15	109.3	10.7	88.0	122
60	15	108.9	10.1	92.0	130
90	15	109.4	10.2	90.0	130
120	15	108.0	8.1	90.0	120

Tabela 3.4 - Pressão Arterial Sistólica durante o GTTO.

Pressão Arterial Sistólica mmHg

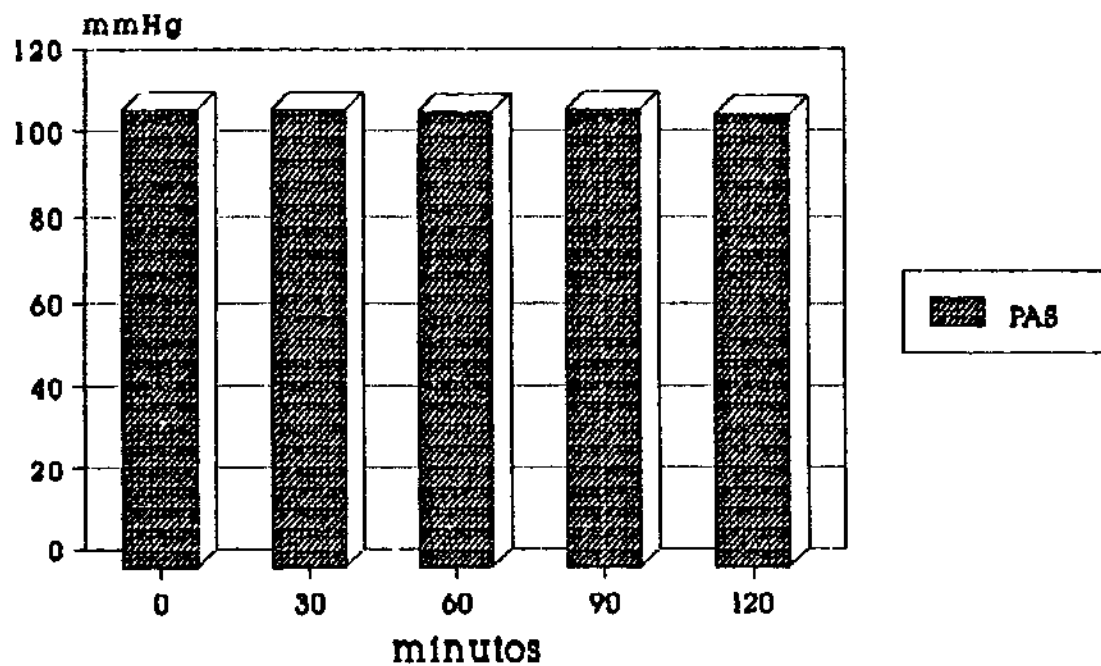


Fig 3.4 Pressão Arterial Sistólica vs GTTO

3.5 Pressão Diastólica (PAD)

A PAD apresentou um decréscimo significativo nos tempos T60 e T90, quando comparada ao tempo T0 ($p = 0,023$). Nos demais tempos experimentais, os valores não diferiram do período controle ($p > 0,05$). Vide tab. 3.5 e fig. 3.5.

GTTP		PAD			
Tempo	Nº	Media	DP	Máximo	Mínimo
0	15	74.0	6.4	62	86
30	15	69.4	7.9	54	84
60	15	68.1*	7.2	60	88
90	15	69.6	7.8	56	90
120	15	72.3	7.5	58	90

* $p < 0,05$ vs. controle

Tabela 3.5 - Pressão Arterial Diastólica . PAD

Pressão Arterial Diastólica mmHg

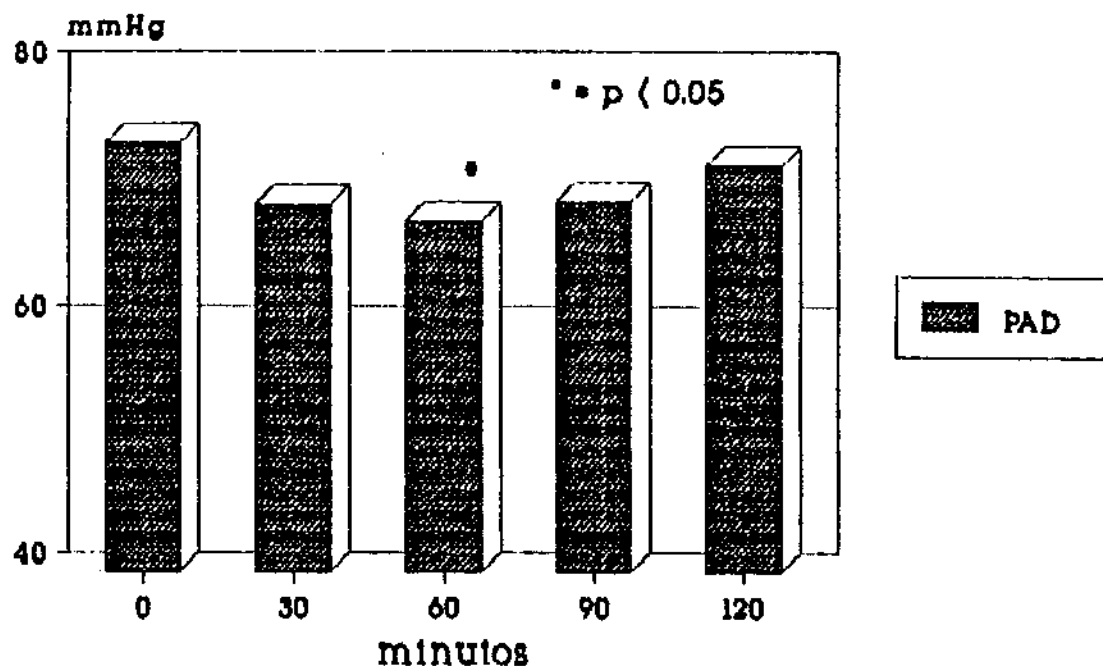


Fig 3.5 Pressão Arterial Diastólica vs GTTO

3.6 Pressão Arterial Média (PAM)

A PAM. apresentou uma diminuição significativa nos Tempos T30 e T60 quando comparados ao T0 (PAM basal), ($p = 0,05$ e $p = 0,018$ respectivamente), recuperando-se aos níveis basais nos tempos T90 e T120. ($p > 0,05$). vide Tabela 3.6 e fig. 3.6.

GTTO	PAM				
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	86.1	7.0	71.3	98.6
30	15	80.8*	7.3	63.3	96.0
60	15	80.2*	5.8	70.6	90.0
90	15	82.9	8.2	67.3	101.3
120	15	84.2	7.3	68.6	100.0

* $p < 0,05$ vs controle

Tabela 3.6 - Pressão Arterial Média - PAM.

Pressão Arterial Média mmHg

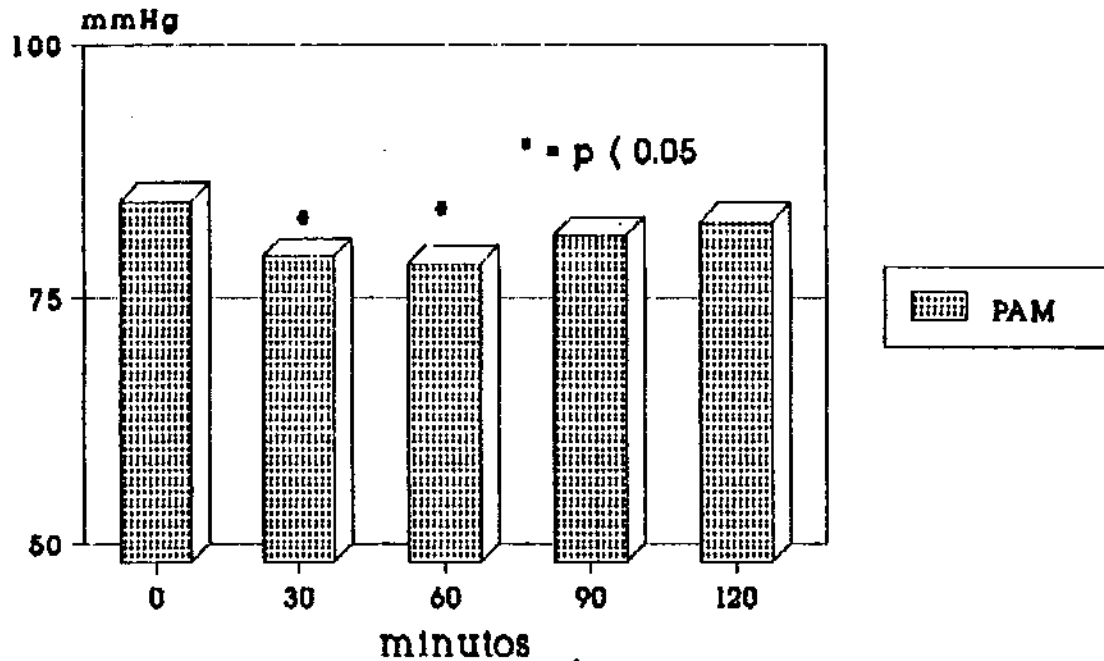


Fig 3.6 Pressão Arterial Média vs GTTO

3.7 Frequência Cardíaca (FC)

A FC apresentou discreto mas não significativo aumento, nos primeiros 30 minutos do GTTO. ($p = 0,155$). A partir dos 60 minutos experimentais, os valores obtidos demonstraram um incremento significativo, T60 ($p = 0,034$) e T90 ($p = 0,008$), retornando-se aos valores basais no T120, Tab.3.7 e fig 3.7.

GTTO		FC			
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	68.3	7.3	56	77
30	15	72.1	7.1	62	84
60	15	74.0*	6.8	61	84
90	15	75.3*	6.1	64	83
120	15	67.6	7.6	53	81

* $p < 0,05$ vs controle.

Tabela 3.7 - *Frequência Cardíaca. FC.*

Frequência Cardíaca bpm

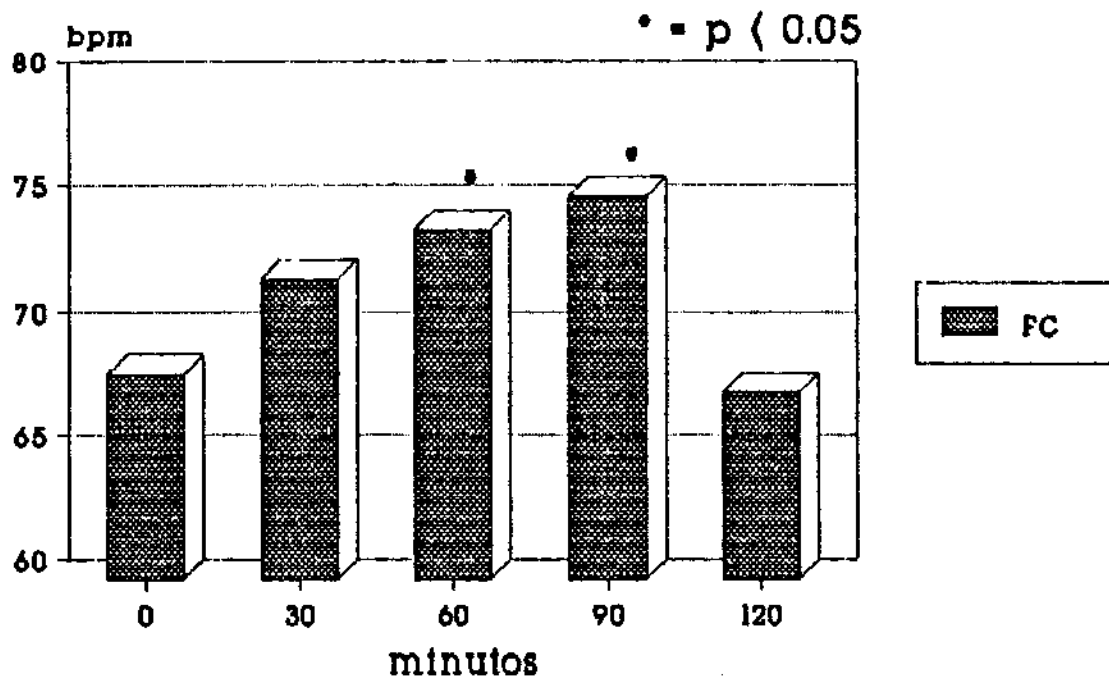


Fig 3.7 Frequência Cardíaca vs GTTO

3.8 Duplo Produto (DPx10³)

O Duplo Produto apresentou uma variação positiva e significativa nos tempos T60 e T90, quando comparados com os tempos T0, T30 e T120 ($p = 0,011$ e $p = 0,007$ respectivamente). vide fig. 3.8 e tab. 3.8.

GTTO	Duplo Produto				
Tempo	Nº	Média x 10 ³	DP	Mínimo	Máximo
0	15	7.29	0.77	6.10	8.20
30	15	7.92	1.16	6.30	10.20
60	15	8.30*	1.21	6.40	10.60
90	15	8.31*	1.13	6.60	10.00
120	15	7.71	1.22	5.40	9.20

* $p < 0,05$ vs. controle.

Tabela 3.8. - Duplo produto. DP x10³

Duplo Produto

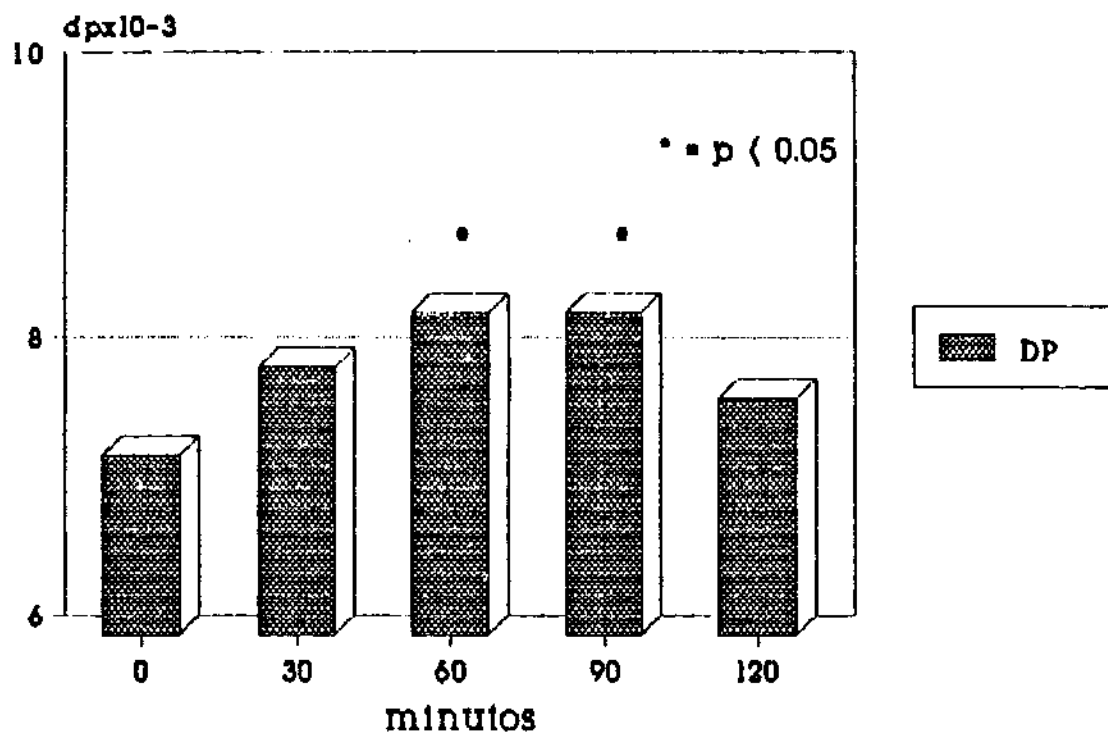


Fig 3.8 Duplo Produto vs GTTO

3.9 Resistência Vascular Periférica (RVP)

A Resistência Vascular Periférica apresentou queda significativa nos primeiros 30 minutos pós IOG em relação ao período basal ($p = 0,042$).

Nos tempos T60, T90 e T120, embora persistisse uma tendência à queda da RVP, não se observou diferença estatisticamente significativa em relação ao período basal ($p > 0,05$), havendo um retrocesso progressivo aos valores pré-glicose (Tab.3.9 e Fig.3.9).

GTTO	RVP				
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	20.59	4.81	12.60	33.30
30	15	16.84*	4.85	10.10	30.40
60	15	17.98	4.71	12.10	30.00
90	15	18.58	4.38	13.70	27.20
120	15	20.99	5.27	13.90	29.50

* $p < 0,05$ vs controle.

Tabela 3.9 - Resistência Vascular Periférica . RVP

Resistência Vascular Periférica

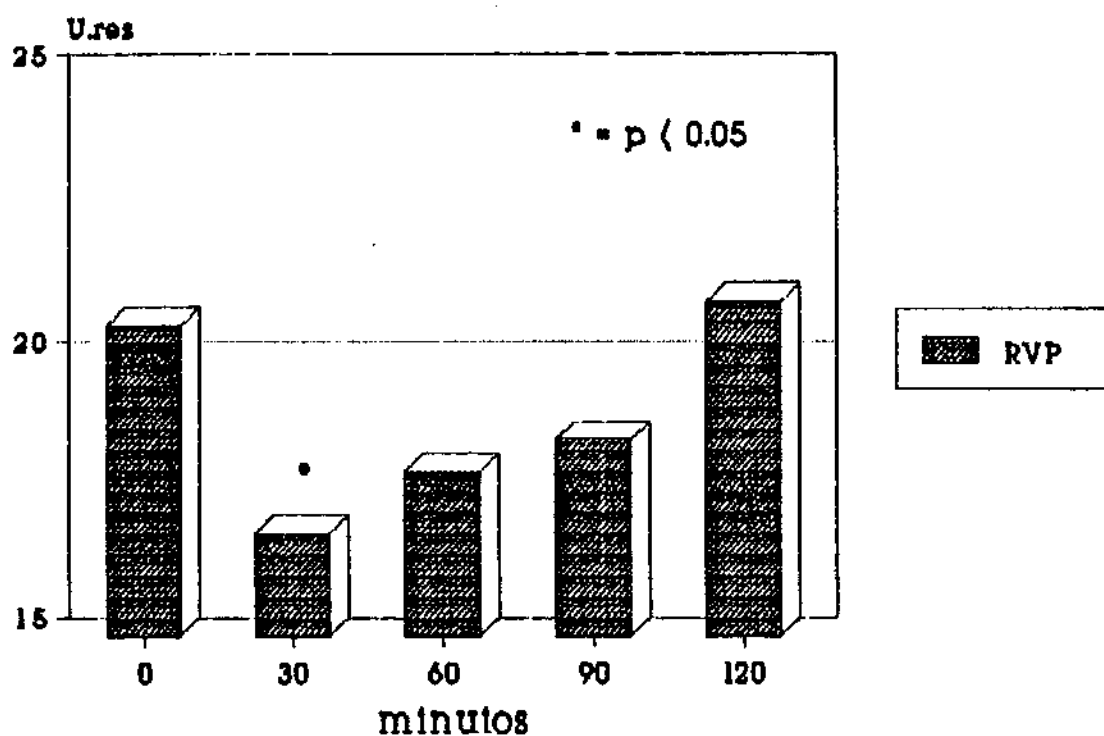


Fig 3.9 Resistência Vascular Periférica vs GTTO

3.10 Fração de Ejeção (FE)

Houve aumento significativo da Fração de Ejeção nos tempos T30 e T60, quando comparados com a FE basal T0 ($p = 0,016$ e $p = 0,017$ respectivamente). Nos tempos T90 e T120 este incremento não foi importante ($p > 0,05$). Fig.3.10 e Tab.3.10.

GTTO	Fração de Ejeção				
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	0.73	0.03	0.69	0.78
30	15	0.76*	0.03	0.70	0.82
60	15	0.77*	0.04	0.70	0.88
90	15	0.74	0.05	0.67	0.85
120	15	0.74	0.05	0.67	0.84

* $p < 0,05$ vs. controle

Tabela 3.10 - *Fração de Ejeção - FE*

Fração de Ejeção

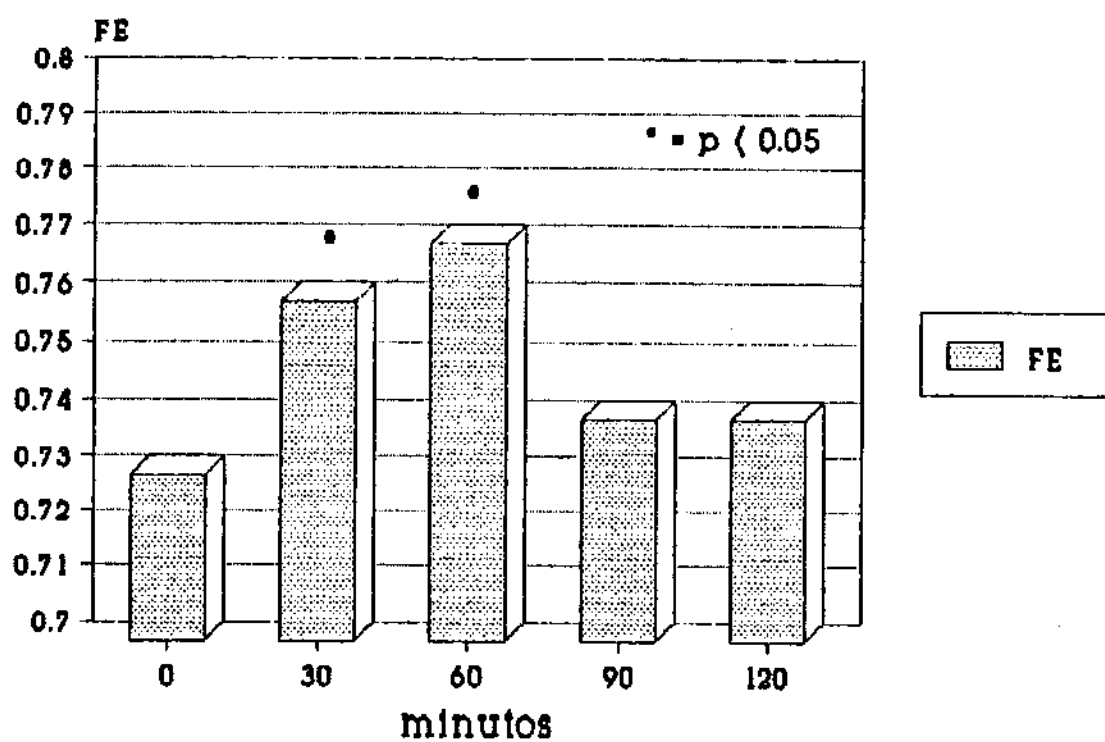


Fig 3.10 Fração de Ejeção vs GTTO

3.10.1 Fração de Encurtamento (% E)

A Fração de Encurtamento acompanhou a Fração de Ejeção (FE) com aumentos significativos nos tempos T30 e T60 ($p = 0,04$ e $p = 0,05$ respectivamente), em relação ao T0, sem alterações significativas aos T90 e T120 ($p > 0,05$). Fig 3.10.1 e Tab.3.10.1.

GTTO	% E				
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	35.26	2.91	30.0	40.0
30	15	38.53*	2.81	34.0	44.0
60	15	39.06*	3.89	34.0	50.0
90	15	36.53	4.40	31.0	46.0
120	15	37.40	4.42	31.0	45.0

* $p < 0,05$ vs. controle

Tabela 3.10.1 - *Fração de Encurtamento - %E*

Fração de Encurtamento

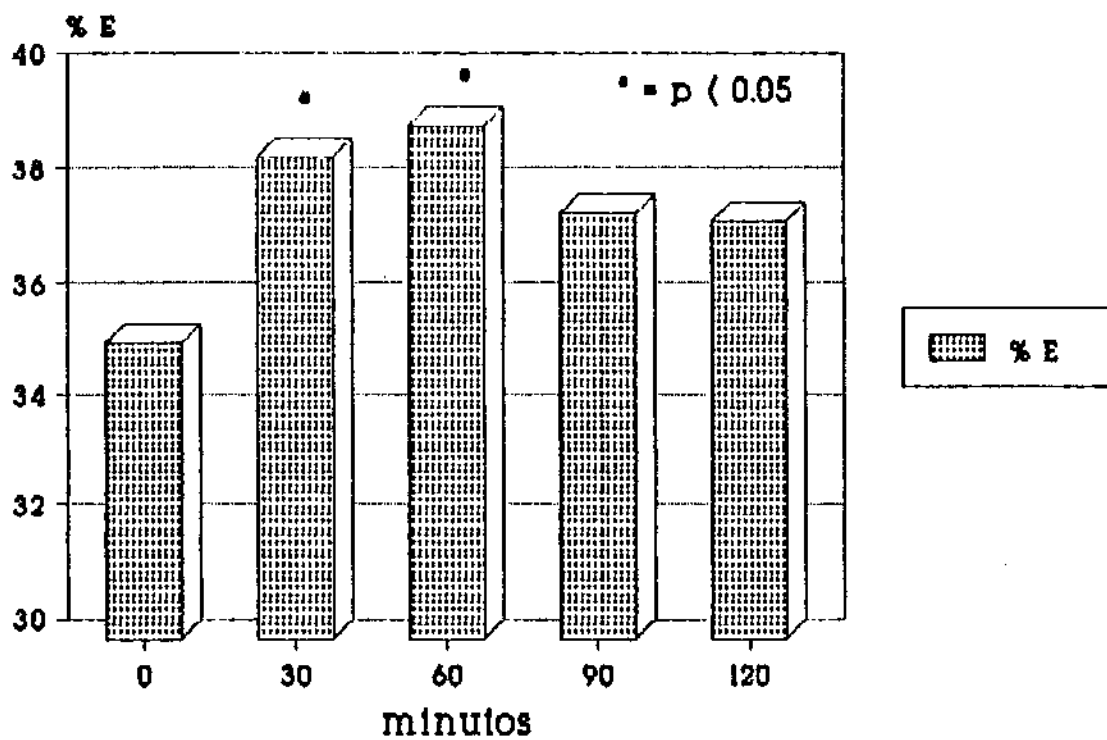


Fig 3.10.1 Fração de Encurtamento vs GTTO

3.11 Débito Cardíaco (DC)

Após ingestão oral da glicose, observou-se um aumento significativo nos valores obtidos para o DC nos tempos T30 e T60 em relação ao basal T0 com $p = 0,047$ e $p = 0,049$ respectivamente. Aos 90 e 120 minutos, o DC retornou a valores semelhantes ao período basal (T0), fig.3.11 e Tab. 3.11.

GTTO		DC			
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	4.16	1.11	2.60	6.50
30	15	5.10*	1.33	2.80	7.50
60	15	4.95*	0.98	3.30	6.70
90	15	4.56	0.97	3.10	6.10
120	15	4.25	1.15	2.80	6.40

$p < 0,05$ vs. controle

Tabela 3.11 - Débito Cardíaco x GTTO

Débito Cardíaco

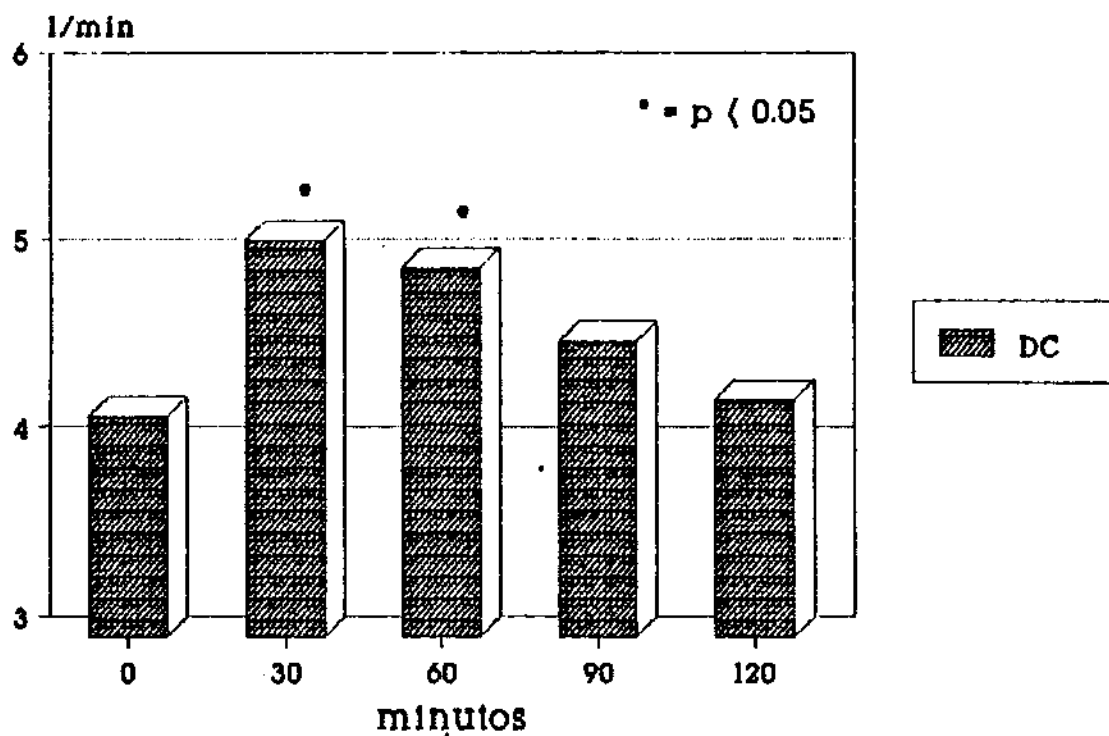
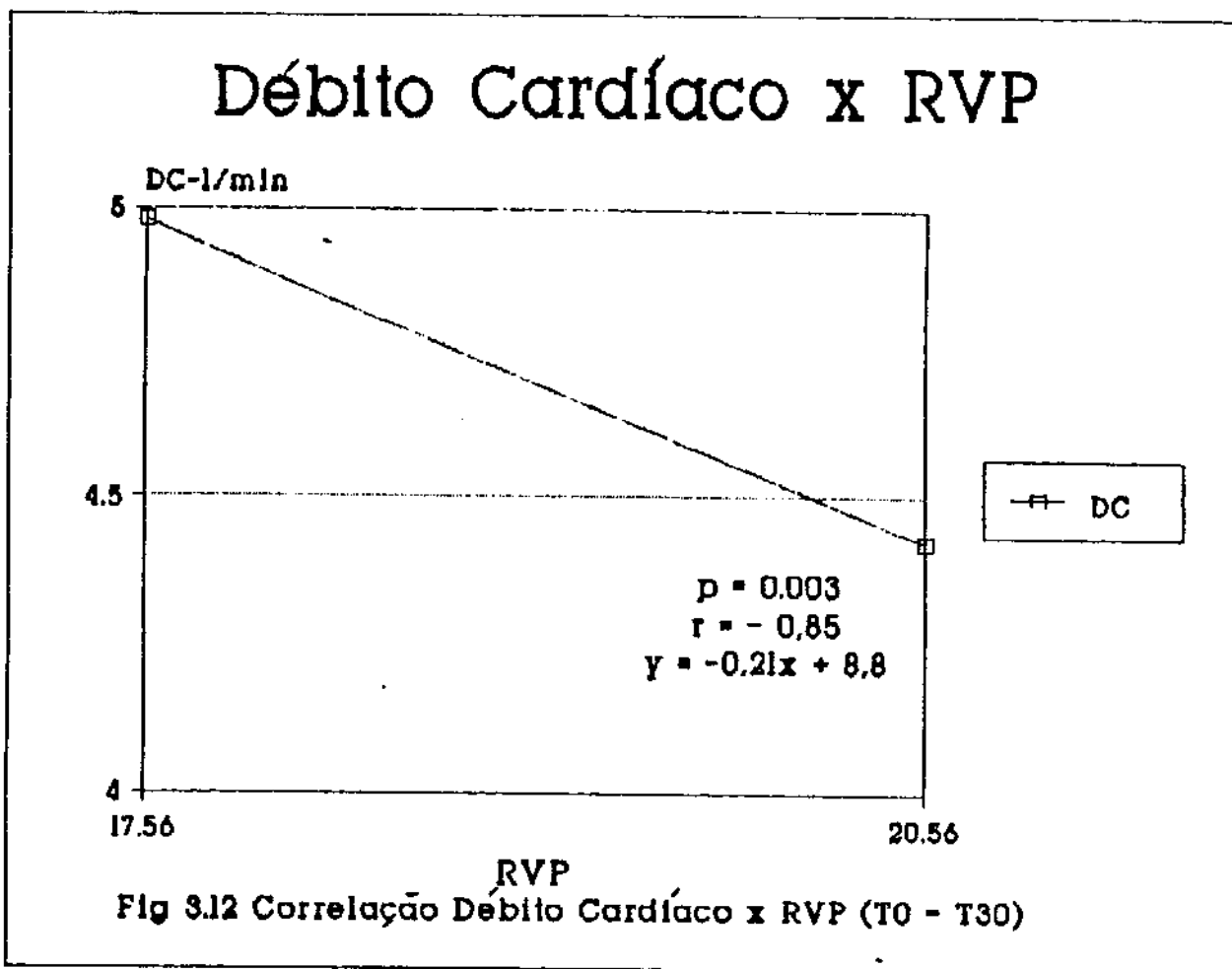


Fig 3.11 Débito Cardíaco vs GTTO

3.12 Débito Cardíaco x Resistência Vascular Periférica

A análise da correlação entre o DC e a RVP nos tempos T0 e T30 experimentais demonstrou uma distribuição linear, estatisticamente significativa e inversamente proporcional dos pontos plotados, obedecendo a equação para reta de regressão $y = -0.21x + 8.8$ cujo coeficiente de correlação $r = -0,85$, com $p = 0,003$. (fig.3.12)



3.13 Diâmetros Diastólicos (DD)

Não houve variação significativa dos Diâmetros Diastólicos após a ingestão oral da glicose conforme mostra a tabela 3.14 e a fig. 3.14 abaixo.

GTTOO		DD			
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	44.62	4.20	39.0	53.0
30	15	44.31	4.37	35.0	52.0
60	15	44.56	3.32	39.0	52.0
90	15	44.31	3.26	39.0	51.0
120	15	43.75	3.85	38.0	53.0

Tabela 3.13 - *Diâmetros Diastólicos x GTTO*

Diâmetros Diastólicos

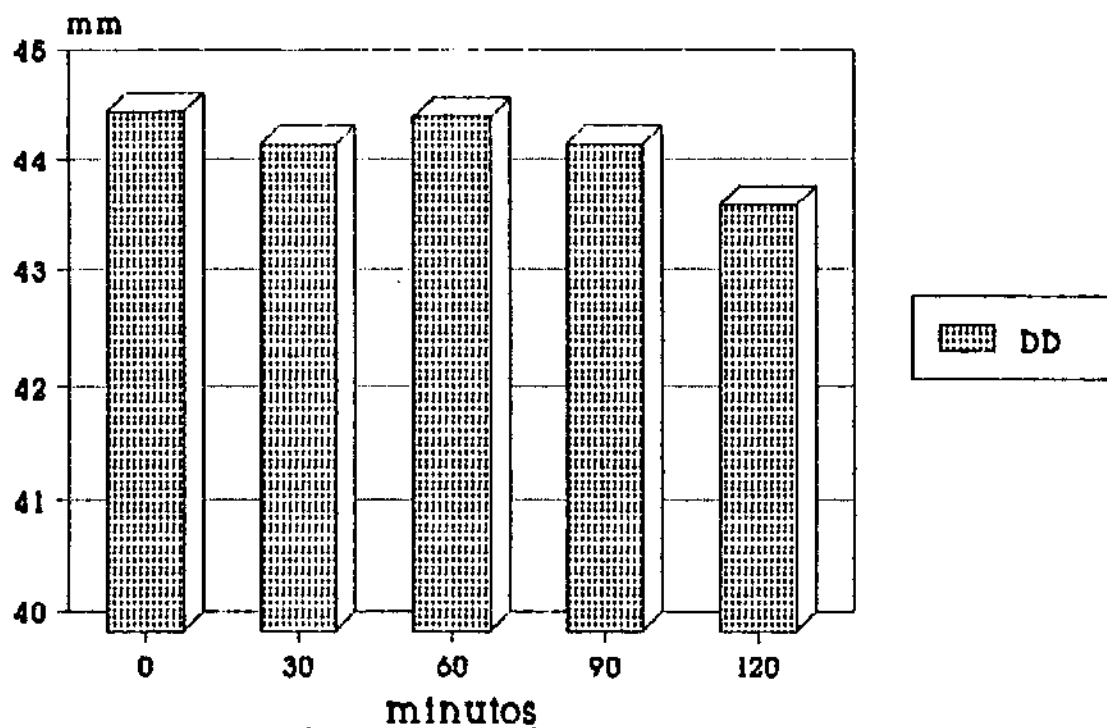


Fig 3.13 Diâmetros Diastólicos vs GTTO

3.14 Diâmetros Sistólicos

Não houve variação significativa dos Diâmetros Sistólicos após IOG, conforme mostra a tabela 3.14 e figura 3.14.

GTTO		Diâmetros Sistólicos			
Tempo	Nº	Media	DP	Mínimo	Máximo
0	15	28.73	3.17	24.00	36.00
30	15	27.20	3.32	21.00	34.00
60	15	27.00	3.33	21.00	35.00
90	15	27.60	2.87	23.00	35.00
120	15	27.13	3.11	21.00	35.00

Tabela 3.14 - *Diâmetros Sistólicos x GTTO*

Diâmetros Sistólicos mm

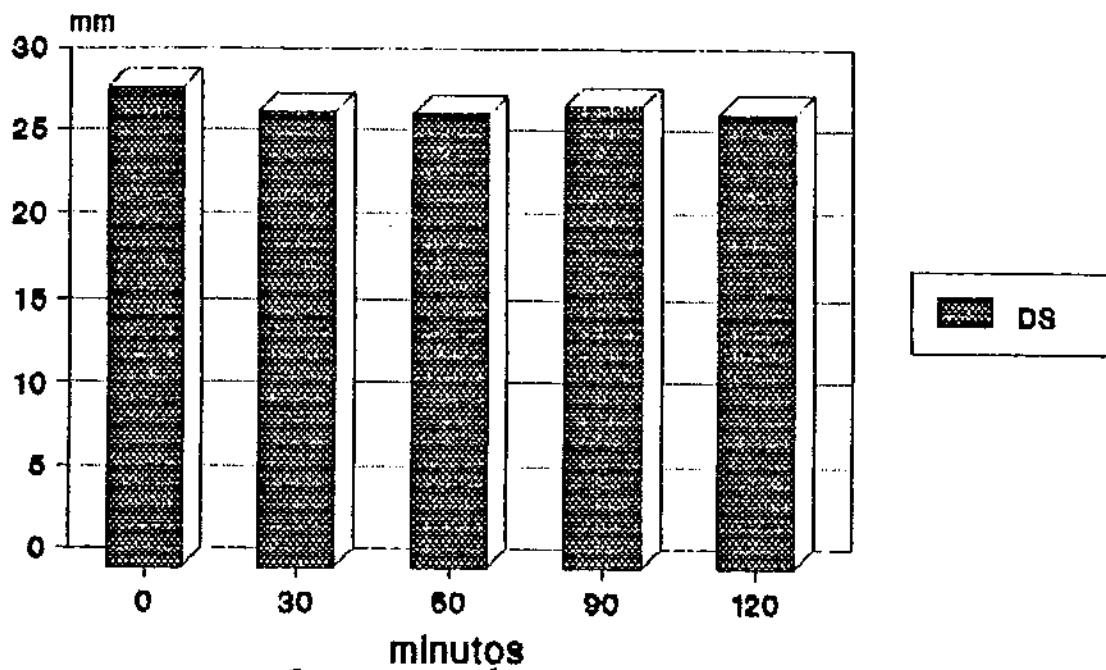


Fig. 3.14 Diâmetros Sistólicos vs GTTO

3.15 Correlação Insulinemia x Resistência Vascular Periférica (RVP)

A análise da correlação entre a Insulinemia e a Resistência Vascular Periférica demonstrou uma relação linear e inversamente proporcional dos pontos plotados, obedecendo a equação para a reta de regressão $y = -2,4x + 20,6$, cujo coeficiente de correlação $r = -0,5$ com $p = 0,37$. Estes dados demonstram uma tendência à queda da RVP com o aumento da insulinemia, sem estabelecer entretanto uma relação estatisticamente significativa nestes pontos. (vide fig. 3.15).

Correlação Insulinemia x RVP

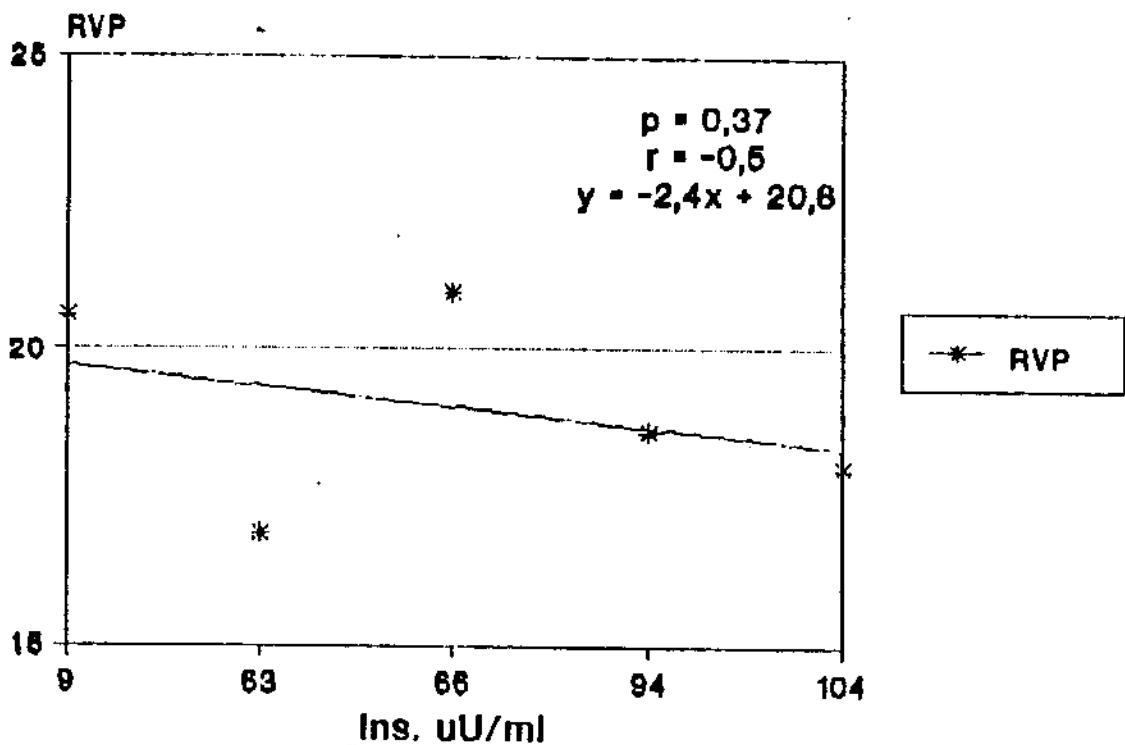


Fig 3.15-Correlação Ins x RVP na ordem crescente da INS.

3.16 Correlação Insulinemia x Fração de Encurtamento (%E)

A análise da correlação entre a insulinemia e a %E demonstrou uma relação linear e diretamente proporcional dos pontos plotados, obedecendo a equação para a reta de regressão $y = 3,3x + 35,3$ cujo coeficiente de correlação $r = 0,85$, com $p = 0,06$. Estes dados sugerem que a insulinemia contribue para o aumento da força contrátil miocárdica, embora nos pontos calculados não ficou estabelecida uma relação estatisticamente significativa. (vide fig 3.16).

Correlação Insulinemia x %E

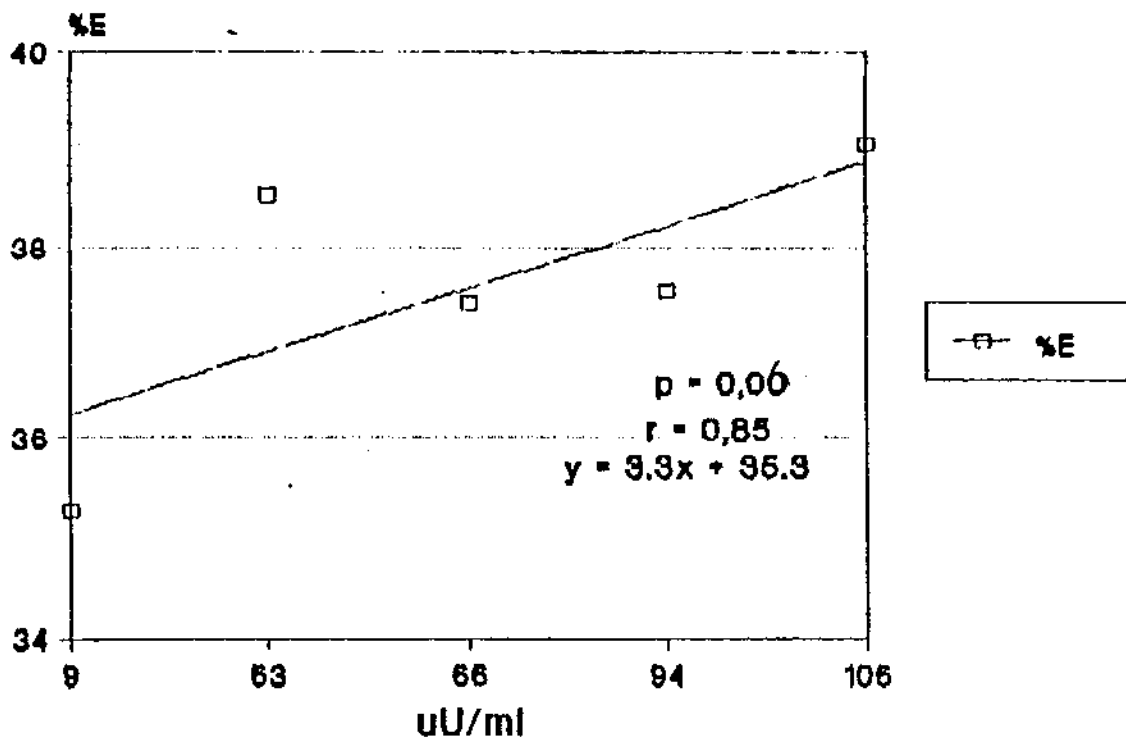


Fig 3.16 - Correlação Insulinemia vs fração de encurtamento

3.17 Correlação Insulinemia x Duplo Produto ($DP \times 10^3$)

A análise da correlação entre insulinemia e o Consumo de O_2 pelo miocárdio, obtido indiretamente pelo DP, demonstrou uma relação linear significativa e diretamente proporcional dos pontos plotados, obedecendo à equação para a reta de regressão $y = 1,1x + 7,1$ cujo coeficiente de correlação $r = 0,96$, com $p = 0,007$. Estes dados sugerem fortemente que a insulina, influenciando no aumento da força contrátil e no cronotropismo cardíacos, também aumenta o consumo de O_2 miocárdico. (fig 3.17).

correlação Insulinemia x DP

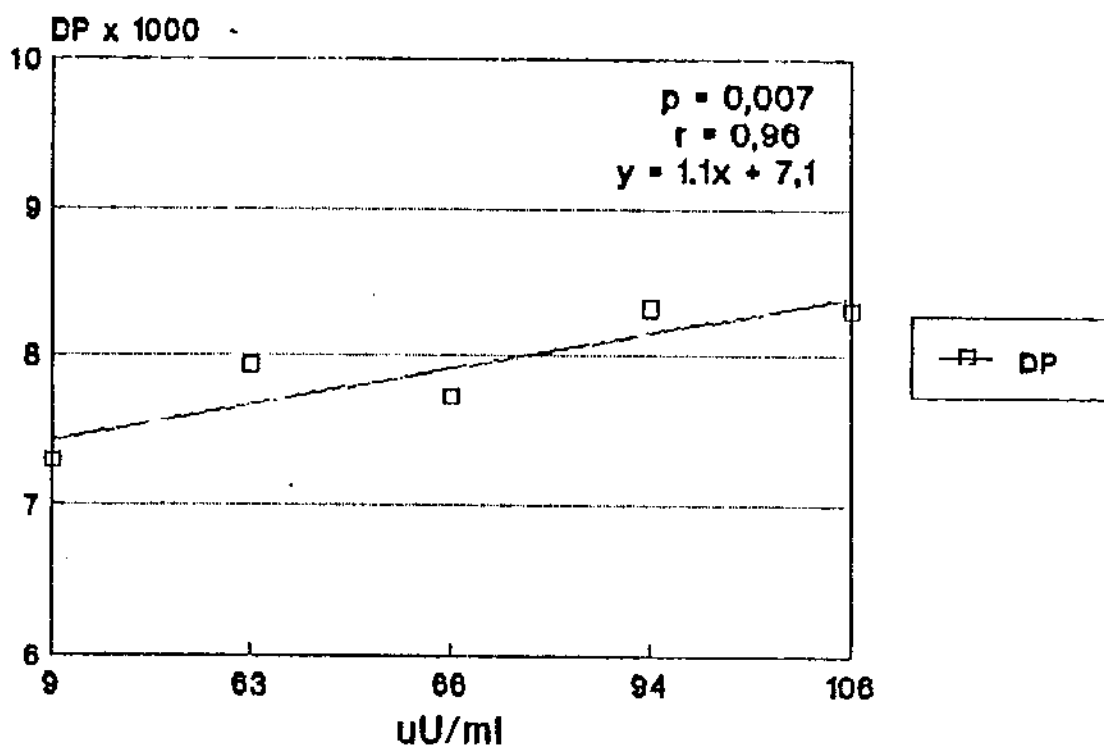


Fig 3.17 Correlação Insulinemia x Duplo Produto

4. DISCUSSÃO

Em trabalhos até o momento revistos na literatura, procurou-se evidenciar isoladamente os fatores relacionados às alterações hemodinâmicas, metabólicas, bioquímicas, neurais e suas implicações quanto às variações insulinêmicas e glicêmicas (Pereda, 1962; Caldstron, 1970; Luchesi, 1972; Lee e Dowling, 1976, Landsberg e Young, 1983).

Assim, nos estudos realizados em pacientes diabéticos com disfunção autonômica, constatou-se que o efeito vasodilatador promovido pela insulina, não apresenta uma correspondente ação contra-reguladora induzida pela ativação do sistema nervoso simpático (Lipsitz 1983 e 1986, Page 1976).

Através do bloqueio *a* e *B* adrenérgico em animais de experimentação e utilização da técnica de clamp euglicêmico e hiperinsulinêmico, foi possível observar, após estímulo insulinêmico, a participação do sistema nervoso vasossimpático (SNS), bem como o efeito inotrópico positivo daquele peptídeo sobre o coração por ação direta (Liang 1982, Yamamoto 1986, Thuesen 1988).

Também a atuação da insulina no SNC, particularmente na Área Vento Medial do Hipotálamo, modulando a resposta do SNS às variações glicêmicas e insulinêmicas, foi muito bem elucidada por Young e Landsberg (1980).

No presente trabalho, a utilização experimental de indivíduos normais, permitiu realizar uma avaliação de suas funções fisiológicas cardiovasculares onde todos os mecanismos estudados anteriormente de forma estanque encontravam-se em situação homeostática. Este estudo em indivíduos normais ainda não houvera sido realizado na literatura até o momento.

O Ecocardiógrafo utilizado neste estudo, Ultramak-4-ATL, com transdutor de 3 MHz e alto poder de resolução, permitiu confiabilidade nos dados obtidos. (Hathe, 1985).

Portanto, as variações hemodinâmicas que serão discutidas a seguir e comparados com a literatura, refletem o resultado final e integrativa de vários mecanismos adaptativos neuro-humorais.

4.1 Glicemia e Insulinemia

No presente estudo, o ponto de partida para as observações quanto às influências fisiológicas da insulinemia sobre a resposta cardio-vascular após ingestão glicídica, foi a constatação de que o comportamento das curvas glicêmicas e insulinêmicas permaneceram dentro dos limites anteriormente definidos como normais (vide fig 3.1 e 3.2).

4.2 Resposta Pressórica à Sobrecarga oral de Glicose

Pressão Arterial Sistólica (PAS) manteve-se sem variações significativas durante todo o período experimental pós GTTO, (fig 3.4).

Estas observações não confirmaram aquelas de Bulow (1987) e Muscelli e cols (1990) quando demonstraram uma elevação significativa da PAS aos 30 min iniciais após ingestão oral de glicose, retornando aos níveis basais em seguida, no primeiro estudo, ou progressivamente até os 120 min experimentais no segundo relato.

Entretanto há diferenças metodológicas que poderiam justificar este aumento da PAS, uma vez que em Muscelli e col (1990) os experimentos em

normotensos receberam por via oral 100 g de glicose contra 75 g do presente estudo, bem como foram submetidos a uma sobrecarga hídrica (20 ml/Kg peso), elevação transitória mas significativa da pressão arterial (Velasquez, 1987).

Por outro lado, a Pressão Arterial Diastólica (PAD) apresentou uma variação negativa significativa até os 60 min da GTTO, recuperando os níveis controles nos tempos T90 e T120 (fig 3.5). Consequentemente, a Pressão Arterial Média (PAM) acompanhou esta queda de forma significativa nos mesmos tempos experimentais (fig. 3.6).

Esta diminuição da PAD já foi descrita anteriormente por vários autores e atribuída à vasodilatação por aumento do fluxo em território vascular esplâncnico (Page 1976, Robinson 1985, Liang 1982) ou vascular periférico (Liang 1982)

Nesta última situação, existem evidências de que a elevação insulinêmica promove uma menor sensibilidade muscular lisa vascular ao efeito contra-regulatório de catecolaminas (Yamamoto e Takata, 1986).

Tem sido demonstrado que o efeito vasodilatador periférico promovido pela insulina deve-se à sua ação direta sobre os vasos, possivelmente pelo aumento da condutância transmembrana de K^+ , resultando num influxo deste íon (Erlig e Gunstein, 1956; Hougen, 1978).

Por outro lado, existem evidências de que a elevação glicêmica e insulinêmica aumentam a atividade Na/K ATPásica em membranas, assim como promovem aumento na recaptção em terminações nervosas de noradrenalina (Fehlmann, 1981; Hougen, 1978; Rosic, 1985).

Já o comportamento da PAM permaneceu constante em alguns estudos (Reikeiros, 1986), ou em outros apresentou variações negativas (Muscelli 1990),

dependentes de fatores como a redistribuição do fluxo sanguíneo ou o nível de ativação do SNS, conforme veremos adiante nos diferentes estudos.

4.3 Resistência Vascular Periférica (RVP)

A vasodilatação periférica pelo cálculo da RVP, evidenciou um decréscimo significativo deste parâmetro, ocorrendo precocemente aos 30 min pós ingestão de glicose e de forma transitória seguindo-se de uma recuperação gradual nos tempos subsequentes e, não mais significante em relação ao T0. Este efeito coincidiu com a maior elevação da insulinemia (vide fig 3.2 e Tab. 3.2)

Estes dados confirmam, mesmo que indiretamente, os achados da literatura quanto ao efeito vasodilatador da insulina (Liang 1982, Yamamoto e Takata 1986), e explicam pelo menos parcialmente, os observados do presente estudo em relação à queda da PAD.

Por outro lado, a recuperação da RVP a partir de T60, acompanhado pelo aumento da frequência cardíaca (FC), pode indicar uma ação homeostática do Sistema Nervoso Simpático desencadeada por um estímulo hipotensor sobre a atividade reflexa pressoreceptora carotídea e aórtica, associada a um efeito da própria insulina sobre centros cardioreguladores do SNC, promovendo uma ativação do SNS (Koh 1988, Landsberg 1985).

4.4 Fração de Ejeção (FE) e Fração de Encurtamento (%E)

O aumento da FE e da %E, ocorreram precocemente, aos 30 min experimentais pós ingestão oral de glicose e de forma altamente significativas (vide fig 3.10 e 3.10.1), antes mesmo que a FC apresentasse sua resposta "taquicárdica".

Este efeito inotrópico positivo coincide também com o pico insulinêmico nos primeiros 30 min, mantendo-se até os 60 min, e retornando aos níveis basais em T90 e T120 (fig 3.10).

Estes achados estão de acordo com aqueles da literatura e com os estudos de clamp euglicêmico e hiperinsulinêmico, quando confirmaram uma ação inotrópica positiva da insulina sobre o coração (Luchesi 1972, Lee e Dowling 1976, Liang 1982, Reikeiros 1986 e Thuesen 1988).

4.5 Débito Cardíaco (DC)

O débito cardíaco apresentou um aumento já nos primeiros 30 min coincidente com o acréscimo na Fração de Ejeção (FE), quando a FC ainda se encontrava em valores próximos aos basais e o Diâmetro Diastólico, reflexo do enchimento ventricular não apresentava variação significativa em relação ao T0 (fig. 3.7 e 3.13).

Este achado pode ser explicado pela ação inotrópica positiva da insulina sobre o coração, aumentando a fração de ejeção e o volume minuto, (vide fig. 3.10), independentemente de uma ação reflexa promovida pela diminuição da RVP.

Reikeiros (1986), verificou também este aumento do débito cardíaco dose-dependente em infusão endovenosa de insulina por clamp euglicêmico. Este resultado demonstra de forma evidente uma ação prévia inicial da insulina e/ou glicose predominantemente inotrópica positiva.

O efeito observado aparentemente independe de uma elevação glicêmica, uma vez que em experimentos "in vitro" com músculo cardíaco isolado, onde a glicose fora retirada do meio perfusor, responde com aumento da

contratilidade à adição isolada de insulina (Luchesi, 1972).

4.6 Frequência Cardíaca (FC)

Consumo de O₂ - Duplo Produto (DPx10³)

A FC e o consumo de O₂ miocárdico, expresso indiretamente pelo Duplo Produto, apresentaram aumento significativo a partir dos 60 min do GTTO, até T90, normalizando-se aos 120 min (fig.3.8)

Estas observações relativas ao DP, demonstram que o consumo miocárdico de O₂, parece estar relacionado mais intimamente a um aumento cronotrópico, do que ao acréscimo na força contrátil deste órgão.

Vários autores demonstraram este aumento da FC, que foi atribuído à ação da insulina sobre o coração e ou por uma ativação reflexa do SNS (Christensen 1979, Liang 1982).

Entretanto, não se havia notado anteriormente esta sequência de eventos hemodinâmicos que os diversos tempos do GTTO evidenciou, ou seja, inicialmente a queda da RVP e da PAM, acompanhado do aumento do DC e da FE, ocorrendo nos primeiros 30 min do GTTO. A partir deste momento, a resposta da FC e a normalização da RVP, PAM e, posteriormente da PAD.

Thuesen (1988), Reikeiros (1986) entre outros observaram em seus estudos com clamp hiperinsulinêmico, que a FC manteve-se em seus valores mais ou menos constantes, sugerindo que a insulina teria uma ação predominantemente inotrópica positiva sem uma influência preponderante sobre o cronotropismo cardíaco.

Os estudos de Page (1976) e Robinson (1985) demonstraram

respectivamente que a ingestão de carboidratos por diabéticos com neuropatia autonômica e esta mesma sobrecarga em idosos com hipotensão postural pós-prandial, não apresentavam um aumento da FC que habitualmente acompanha estes estados hipotensivos, denunciando uma possível falha na resposta reflexa baroreceptora simpática.

Portanto, os achados do presente trabalho podem sugerir que a insulina, provocando vasodilatação periférica e queda na RVP, excitaria reflexamente o SNS, com aumento do conteúdo sérico de noradrenalina (NA) responsável pela elevação secundária da FC, do consumo de O₂ miocárdico e da RVP.

5. RESUMO - CONCLUSÕES

Indivíduos clinicamente saudáveis (N=15), normotensos, brancos, com idade compreendida entre 20 - 40 anos e dentro da faixa de peso corporal ideal, foram submetidos à IOG e observados quanto à curva glicêmica, insulinêmica, pulso, pressão arterial e a parâmetros hemodinâmicos ecocardiográficos.

Os dados foram obtidos em intervalos de 30 em 30 minutos do GTTO, de T0 a T120.

A análise dos resultados demonstrou:

1. As curvas glicêmica e insulinêmica apresentaram distribuição dentro da normalidade.

2. Aumento precoce, nos primeiros 30 min do GTTO, do Débito Cardíaco, Fração de Ejeção e Fração de Encurtamento do VE acompanhando o pico de elevação inicial da insulinemia.

3. Queda nos primeiros 30-60 min da GTTO, da Resistência Vascular Periférica, da Pressão Arterial Diastólica e da Pressão Arterial Média, acompanhado frequentemente do sintoma sonolência e letargia. Estes achados sugerem, conforme a literatura, ação vasodilatadora periférica e inotrópica positiva da insulina.

4. A partir dos 60 min do GTTO ocorrem fenômenos contra-reguladores ou seja, aumento da Frequência Cardíaca, do Duplo Produto, normalização da Resistência Vascular Periférica e da Pressão Arterial Média. Esta "segunda fase" hemodinâmica, podemos chamar compensatória, provavelmente esteja relacionada à

ativação do Sistema Nervoso Simpático, quer por reflexos baroceptrores, quer pela própria estimulação da insulina sobre o sistema nervoso central e sistema nervoso simpático.

5. Todas estas variações hemodinâmicas ocorreram dentro dos limites fisiológicos e homeostáticos.

Os achados desta pesquisa confirmam as ações cardiovasculares da insulina demonstradas pelos diversos autores, através do método ecocardiográfico, sua interação com o SNS e acrescenta a sequência dos fenômenos no tempo, através do GTTO.

As implicações clínicas estão na dependência da maior ou menor capacidade do SNS contra-regular os efeitos vasodilatadores da insulina, principalmente em diabéticos que recebem insulina exógena e frequentemente apresentam neuropatia autonômica, com falência dos reflexos baroceptrores. Por outro lado, pacientes com hiperinsulinemia e hiperativação do SNS podem desenvolver estados hipertensivos e cardiopatia isquêmica.

6. ABSTRACT - CONCLUSIONS

Clinically sound individuals (N=15), normotensives, white, with ages varying between 20 to 40 years old, with body weights within the ideal range, were submitted to a "IOG" and observed as to their glucemic and insulinemic curves, pulse, blood pressure, and as to echocardiographic hemodynamic parameters.

Data was obtained in intervals of 30 minutes of the GTTO, from T0 to T120.

The analysis of the results showed:

1. The glucemic and insulinemic curves presented a normal distribution.
2. During the first 30 minutes of the GTTO, an early increase of the Cardiac Output and the Fractional Shortening of the left ventricle, accompanying the initial elevation of the insulinemia.
3. During the first 30 - 60 minutes of the GTTO, a decline of the Systemic Vascular Resistance, the Diastolic Blood Pressure and Mean Blood Pressure, frequently accompanied by symptoms of sleepiness and lethargy. This evidence suggests, in accordance to literature, a vasodilating and positive inotropic effect of insulin.
4. After the first 60 minutes of the GTTO, counter regulating phenomenons occurred, that is, increase of Heart Rate, Double Cross Index, normalization of the Systemic Vascular Resistance and the Mean Blood Pressure. This second hemodynamic phase, which can be called "compensatory", is probably

related to the activation of the Sympathetic nervous system, due to baroreceptor-reflexes, or due to the characteristic stimulation of insulin on the Central Nervous System and Sympathetic Nervous System.

5. All these hemodynamic variations occurred within physiologic and homeostatic limits.

The results of this research confirm the cardiovascular effects of insulin demonstrated by various authors through the echocardiographic method, its interaction with the Sympathetic Nervous System and adds the sequence of the phenomenons with time through the GTTO.

Clinical implications depend on the greater or smaller capacity of the SNS in counter regulating the vasodilating effects of insulin, principally in diabetics that receive exogenous insulin and frequently present autonomic neuropathy with failure of baroreceptor reflexes. On the other hand, patients with hiperinsulinemia and hiperactivation of the SNS can develop hipertensives status and ischemic cardiopathy.

* . * . *

BIBLIOGRAFIA

- ACHESON,K.; JEQUIER,E.; WAHRENG,J.- Influence of beta-adrenergic blockade on glucose induced thermogenesis in man. J.Clin. Invest.1983; 72: 981-986
- AHRENS,A.R.; DEMUTH,P.; LEE,K.M.; MAJKOWSKI,W.J.- Moderate Sucrose Ingestion and Blood Pressure in Rat. J.Nutrition. 110: 725-731, 1980.
- ALLWOOD,M.J.; PAPEMBERG,J.- Muscle and skin blood flow in the human forearm during insulin hypoglycemia. J.Physiol. (Lond).147:269-273, 1959.
- ALLWOOD,M.J.; GINSBURG,J.- The effect of intrarterial atropina on blood flow in the hand and forearm during insulin hipoglycemia.J.Physiol.(Lond) 149: 486-498, 1959.
- APPENZELLER,O.; GOSS,J.E.- Glucose and baroreceptor function. Arch. Neurol. 23:137-146,1970.
- BERNE,C.; FAGIUS,J.; NIKLASSON,F.- Sympathetic Response to Oral Carbohydrate Administration. Evidence from Microelectrode Nerve Recordings. J.Clin. Invest. 84: 1403-1409, 1989.
- BRODAL,B.P.; JEBENS,E.; OY,V.;IVERSEN,O.J.- Effect of insulin on (Na⁺,K⁺)-activated adenosine triphosphate activity in rat muscle sarcolemma.Nature.249:41-43, 1974.
- BULOW,J.; ASTRUP,A.; CHRISTENSEN,N.J.; KASTRUP,J.- Blood flow in skin, subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle in the forearm of normal man during oral glucose load. Acta Physiol. Scand. 130:657-661, 1987.
- CARLSTROM,S.; KARLEFORS,T.- Haemodynamic studies on newly diagnosed diabetics before and after adequate insulin treatment. Brit. Heart J. 32:355-358, 1970.
- CHRISTENSEN,N.J.- Acute effects of insulin on cardiovascular function and noradrenaline uptake and release. Diabetologia.25: 377-381,1983.

- CLAUSEN,T.- Regulation of active Na^+ K^+ transport in skeletal muscle. Physiol.Rev. 66: 542-580, 1986.
- CLAUSEN,T.; EVERTS,M.E.- Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle. Kidney Int. 35: 1-13,1989.
- CREAGER,M.A.; LIANG,C.; COFFMAN,J.D.- Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. J. Pharmac. Exp. Ther. 235(3):709-714, 1985
- DECLARAÇÃO DE HELSINKI - Br. Med. J. [Clin. Res.] 2: 177, 1964.
- FEHLMANN,M.;FREYCHET,P.- Insulin and glucagon stimulation of $(\text{Na}^+$ $\text{K}^+)$ -ATPase transport activity in isolated rat hepatocytes. J. Biol. Chem. 256(14): 7449-7453, 1981.
- FEIGENBAUM,H.- Echocardiography, 4th Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1985
- FLATMAN,J.A.; CLAUSEN,T.- Combined effects of adrenaline and insulin on active electrogenic Na^+ , K^+ transport in rat soleus muscle. Nature, 281:580-581, 1979.
- FRANK,K.; STAHLGREN.H.L.- Systemic and regional hemodynamic changes during food intake and digestion in nonanesthetized dogs. Circ. res. 23: 687-692, 1968
- FROHLICH,E.D.; GRIM,C.; LABARTHE,D.R.; MAXWELL,M.H.; PERLOFF,D.; WEIDMAN,W.H.- Recomendations for human blood pressure determination by Sphygmomanometers. Hypertension, 11(2):209A-222A, 1988.
- GINSBURG,J.; PATON,A.-The effect of insulin after adrenalectomy.Lancet II: 491-494,1956.
- GOODMAN GILMAN'S- The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan Publishing Co.Inc. N. York. Ed. 6^a, 1980.

- HATHE,L.; ANGELSEN,B.- Doppler Ultrasound in Cardiology. Physical Principles and Clinical Applications, 2nd Edition, Lea & Febiger. Philadelphia,1985.
- HOUGEN,T.; HOPKINS,B.E.; SMITH,T.W.- Insulin effects on monovalent cation transport and Na-K-ATPase activity. Am. J. Physiol. 234(3): C59-C63, 1978.
- ILLIANO,G.; TELL,G.P.E.; SIEGEL,M.I.; CUATRECASAS,P.- Guanosine 3',5'-cyclic monophosphate and the action of insulin and acetylcholine. Proc. Natl. Acad. Sci. 70:2443-2447, 1973.
- JACOBSEN,F.; CHRISTENSEN,N.J.- Stimulation of heart rate by insulin: uninfluenced by β -adrenergic receptor blockade in rabbits. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 39: 253-256, 1979.
- KLEINBAUM,J.; SHAMOON,H.- Selective counterregulatory hormone response after oral glucose in man. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 55: 787-790, 1982.
- KOH,H.; WALI,M.; NAMBU,S.- Insulin modulates early-phase noradrenaline response to glucose ingestion in humans. Horm. Metabol. Res. 20: 282-287,1988.
- LANDSBERG,L.- Diet, Obesity and Hypertension: An Hypothesis Involving Insulin, the Sympathetic Nervous System, and Adaptive Thermogenesis. Quart. J. Med. 236: 1081-1090, 1986.
- LANDSBERG,L.; KRIEGER,D.R.- Obesity, Metabolism and the Sympathetic Nervous System. Am. J. Hypertension. 2: 1255-1325, 1989.
- LANDSBERG,L.; YOUNG,J.B.- insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. Int. J. Obes. 9(Suppl. 2): 63-68, 1985.
- LEE, J.C.; DOWNING,S.E.- Effects of insulin on cardiac muscle contraction and responsiveness to norepinephrine. Am. J. Physiol. 230(5): 1360-1365, 1976.

- LIANG,C.S.; DOHERTY,J.U.; FAILLACE,R.; MAEKAWA,K.; ARNOLD,S.; GAVRAS,J.; HOOD JR.,W.B.- insulin infusion in conscious dogs. J. Clin. Invest. 69:1321-1336, 1982.
- LIPSITZ,L.A.; NYQUIST,R.P.; WEYJ.Y.; ROWE,J.W.- Postprandial reduction in blood pressure in the elderly. N. England. J. Med. 309(2): 81-83, 1983.
- LIPSITZ,L.A.; PLUCHINO,F.C.;WEI,J.Y.; MINAKER,K.L.; ROWE,J.W.- Cardiovascular and norepinephrine responses after meal consumption in elderly (older than 75 years) persons with postprandial hypotension and syncope.Am. J. Cardiol. 58: 810-815, 1986.
- LOTT,J.A.; TURNER,K.-Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. Clin. Chem. 21(12): 1754-1760,1975.
- LUCCHESI,B.R.; MEDINA,M.; KNIFFEN,F.J.- The positive inotropic action of insulin in the canine hart. Eur. J. Pharmacol. 18: 107-115, 1972.
- LYTTON,J.- Insulin affects the sodium affinity of the rat adipocyte (Na^+ , K^+)-ATPase. J. Biol. Chem. 260(18): 10075-10080, 1985.
- MARINETTI,G.V.; SHLATZ,L.; REILLY,K.- Hormone-membrane interactions. Insulin Action, edited by I.B.Fritz.New York: Academic, chapt.9, 1972.
- MERIN,R.G.- The relationship between myocardial function and glucose in the halothane-depressed heart: the effect of insulin. Anesthesiology. 33:396-400, 1970.
- MUSCELLI,E.O.A.; SAAD,M.J.A.; GONTIJO,J.A.R.- Insulin resistance in essential hypertension. Braz. J. Med. Biol. Res. 23: 1253-1257, 1990.
- NATIONAL DIABETES DATA GROUP - Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 28:1039,1979.

- O'HARE,J.A.; MINAKER,K.L.; MENEILLY,G.S.; ROWE,J.W.;PALLOTA, J.A.; Young,J.B.-
Effect of insulin on plasma norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in obese
men. Metabolism.38(4): 322-329, 1989.
- PAGE,M.McB.; WATKINS,P.J.- Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic
autonomic neuropathy. Diabetes. 25(2): 90-95, 1976.
- PEREDA,S.A.; ECKSTEIN,J.W.; ABBODD,F.M.- Cardiovascular response to insulin in the
absence of hypoglycemia. Am. J. Physiol. 202(2): 249-252,1962.
- PERSHADISINGH,H.A.; MCDONALD,J.M.- Direct addition of insulin inhebits a high affinity
 Ca_2^+ ATPase in isolated adipocyte plasma membranes.Nature. 281(11): 495-497,
1979.
- RAPPAPORT,E.B.; YOUNG,J.B.; LANDSBERG,L.- Effects of 2-deoxy-D-glucose on the
cardiac sympathetic nerves and the adrenal medulla in the rat:further evidence for a
dissociation of sympathetic nervous system and adrenal medullary responses.
Endocrinology 110: 650-656, 1982.
- REIKERÖS,O.;GUNNES,P.- Effects of high doses of insulin on systemic haemodynamics and
regional blood flows in dogs. Clin. Physiol. 6(2): 129-38,1986 Apr.
- ROBINSON,B.J.; JOHNSON,R.H.; LAMBIE,D.G.; PALMER,K.T.- Autonomic responses to
glucose ingestion in elderly subjects with orthostatic hypotension. Age Ageing. 14:
168-173, 1985.
- ROSIC,N.K.; STANDAERT,M.L.- The mechanism of insulin stimulation of $(\text{Na}^+,\text{K}^+)\text{-ATPase}$
transport activity in muscle. J. Biol. Chem. 260(10): 6206-6212, 1985.
- ROWE,J.W.; YOUNG,J.B.; MINAKER,K.L.; STEVENS,A.L.; PALLOTA,J.; LANDSBERG,L.-
Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in
normal man. Diabetes. 30: 219-229, 1981.
- SHARMA,B.- Insulin secretion in heart failure. Brit. Med. J. 2: 396-398, 1970.

- SODI-PALLARES - The polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. Dis. Chest, 43: 424-432, 1963.
- TAYLOR, S.H. - Insulin secretion following myocardial infarction with particular respect to the pathogenesis of cardiogenic shock. Lancet, II: 1373-1378, 1969.
- THUESEN, L.; CHRISTIANSEN, J.S.; SCHMITZ, O.; CHRISTENSEN, N.J.; ORSKOV, H.; HENNINGSEN, P. - increased myocardial contractility during intravenous insulin infusion in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an echocardiographic study. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 48: 275-284, 1988.
- VATNER, S.F.; PATRICK, C.B.; FRANCKLIN, D. - Regional circulatory adjustments to eating and digestion in conscious unrestrained primates. J. Appl. Physiol. 36: 524-529, 1974.
- VELASQUEZ, M.T.; SKELTON, M.M.; COWLEY JR., A.W. - Water loading and Restriction in Essential Hypertension. Hypertension, 9(4): 407-414, 1987.
- VIEIRA, J.G.H.; RUSSO, E.M.K.; GERMEK, O.A.; CHACRA, A.T. - Desenvolvimento de um radioimunoensaio heterólogo para dosagem de insulina humana no soro. Rev. Bras. Pat. Clin. 16: 108-112, 1980.
- WARD, W.K.; BERD, J.C.; HALTER, J.B.; PFEIFER, M.A.; PORTE JR, D. - Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care, 7(5): 491-502, 1984.
- WELLE, S.; LILAVIVAT, U.; CAMPBELL, G.R. - Thermic effect of feeding in man: increased plasma norepinephrine levels following glucose but not protein or fat consumption. Metab. Clin. Exp. 30: 953-958.
- WILLIAMS, G. - Hypotensive and sedative effects of insulin in autonomic failure. Br. Med. J. 295: 555, 1987.

- YAGI,S.; TAKATA,S.; YAMAMOTO,M.- Effects of insulin on the norepinephrine and angiotensin II-induced contractions of the isolated femoral artery and vein. Jap. Circ. J.48: 942-950, 1984.
- YAMAMOTO,M.; TAKATA,S.; YAGI,S.; IWASE,N.; KIYOKAWA,H.;NOTO, Y.; IKEDA,T.; HATTORI,N.- Effects of insulin on pressor responsiveness and baroreflex function in diabetes mellitus. Jpn. Circ. J. 50: 943-948, 1986.
- YOUNG,J.F.- Effect of experimental hyperinsulinemia on a sympathetic nervous system activity in the rat.Life Sci. 43:193-200, 1988.
- YOUNG,J.B.; COHEN,W.R.; RAPPAPORT,E.B.; LANDSBERG,L.- High plasma norepinephrine concentrations at birth in infants of diabetic mothers.Diabetes. 28:697-699, 1979
- YOUNG,J.B.; EINHORN,D.; LANDSBERG,L.- Decreased sympathetic (SNS) activity in interscapular brown adipose tissue (IBAT) of streptozotocin treated rats. Diabetes. 32(Suppl. 1): 26A, 1983.
- YOUNG,J.B.; LANDSBERG,L.- Stimulation of the sympathetic nervous system during sucrose feeding. Nature. 269:615-617, 1977.
- YOUNG,J.B.; LANDSBERG,L.- Impaired suppression of sympathetic activity during fasting in the gold thioglucose-treated mouse. J. Clin. Invest. 65:1086-1094, 1980.
- YOUNG,J.B.; LANDSBERG,L.- Suppression of sympathetic nervous system during fasting. Science. 196: 1473-1475, 1977(a).
- YOUNG,J.B.; LANDSBERG,L.- Stimulation of sympathetic nervous system during sucrose feeding.Nature. 269: 615-617, 1977(b).

YOUNG,J.B.; ROWE,J.W.; PALLOTTA,J.A.; SPARROW,D.; LANDSBERG, L.- Enhanced plasma norepinephrine response to upright posture and oral glucose administration in elderly human subjects. Metabolism. 29(6): 532-539, 1980.

ZIERLER,K.L.- Insulin, ions, and membrane potentials.Endocrinology.1: 347-376, 1972.