



**ESTUDO DA EXCREÇÃO URINÁRIA EM V M A EM INDIVÍDUOS NORMAIS
E EM PACIENTES PORTADORES DA DOENÇA HIPERTENSIVA ARTERIAL
ESSENCIAL, SUBMETIDOS A UM ESTÍMULO HIPOGLICEMIANTE**

*WILIAN NICOLAU, EMIKO MURAMOTO, LÍCIO MARQUES DE
ASSIS, RÔMULO R. PIERONI, ANTONIO B. ULHÔA CINTRA*

PUBLICAÇÃO IEA N.º 195
Dezembro — 1969

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA
Caixa Postal 11049 (Pinheiros)
CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"
SÃO PAULO — BRASIL

ESTUDO DA EXCREÇÃO URINÁRIA EM V M A EM INDIVÍDUOS NORMAIS E EM
PACIENTES PORTADORES DA DOENÇA HIPERTENSIVA ARTERIAL ESSENCIAL,
SUBMETIDOS A UM ESTÍMULO HIPOGLICEMIANTE*

Wílian Nicolau, Emiko Muramoto, Lício Marques de Assis,
Rômulo R. Pieroni, Antonio B. Ulhôa Cintra

Divisão de Radiobiologia
Instituto de Energia Atômica
São Paulo - Brasil

Publicação IEA Nº 195
Dezembro - 1969

*Separata da REVISTA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, vol. 15 - nº 7 - pág.295-300, julho de 1969.

Comissão Nacional de Energia Nuclear

Presidente: Prof.Dr. Hervásio Guimarães de Carvalho

Universidade de São Paulo

Reitor: Prof.Dr. Miguel Reale

Instituto de Energia Atômica

Diretor: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Conselho Técnico-Científico do IEA

Prof.Dr. José Moura Gonçalves	}	pela USP
Prof.Dr. José Augusto Martins		
Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco		
Prof.Dr. Theodoreto H.I. de Arruda Souto		
		pela CNEN

Divisões Didático-Científicas

Divisão de Física Nuclear -
Chefe: Prof.Dr. José Goldenberg

Divisão de Radioquímica -
Chefe: Prof.Dr. Fausto Walter de Lima

Divisão de Radiobiologia -
Chefe: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Divisão de Metalurgia Nuclear -
Chefe: Prof.Dr. Tharcísio D.S. Santos

Divisão de Engenharia Química -
Chefe: Lic. Alcídio Abrão

Divisão de Engenharia Nuclear -
Chefe: Engº Pedro Bento de Camargo

Divisão de Operação e Manutenção de Reatores -
Chefe: Engº Azor Camargo Penteado Filho

Divisão de Física de Reatores -
Chefe: Prof.Dr. Paulo Saraiva de Toledo

Divisão de Ensino e Formação -
Chefe: Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco

ESTUDO DA EXCREÇÃO URINÁRIA EM VMA EM INDIVÍDUOS NORMAIS E EM
PACIENTES PORTADORES DA DOENÇA HIPERTENSIVA ARTERIAL ESSENCIAL,
SUBMETIDOS A UM ESTÍMULO HIPOGLICEMIANTE¹

Wilian Nicolau*, Emiko Muramoto**, Lício Marques de Assis*,
Rômulo R. Pieroni***, Antonio B. Ulhôa Cintra****

SUMÁRIO

No presente trabalho procurou-se estudar a reatividade do sistema neuro-simpático, através da secreção urinária do VMA em indivíduos normais e hipertensos submetidos a hipoglicemia provocada pela insulina. Estatisticamente, os valores de VMA do grupo hipertenso foi significativamente maior ($p < 0,05$) do que os seus níveis basais. Os valores das glicemias nos dois grupos só foram significantes ($p < 0,02$) quando comparados ao tempo de 15 minutos após a injeção de insulina. Entretanto, quando não se considera o tempo decorrido, mas apenas a queda máxima da glicemia, as diferenças entre um e outro não são significantes. Levando em conta a velocidade de queda da glicemia, a queda glicêmica foi mais lenta nos hipertensos, o que permitiu sugerir maior reatividade do sistema nervoso simpático nos portadores de hipertensão arterial quando submetidos a hipoglicemia.

O aumento da secreção de aminas simpáticas que ocorre em resposta a uma hipoglicemia foi pôsto em evidência concomitantemente por Cannon e cols.⁽⁴⁾ e Houssay e cols.⁽¹³⁾.

Em cães induzidos à hipoglicemia, Satake⁽²²⁾ encontrou aumento destas substâncias no sangue coletado diretamente da veia supra-renal, enquanto Holzbauer e Vogt⁽¹²⁾, utilizando as mesmas preparações, punham em evidência o incremento plasmático da epinefrina (E).

Com a demonstração da presença da nor-epinefrina (NE) na medular da supra-renal, por Holtz e cols.⁽¹¹⁾, e no sangue da veia

-
1. Étude de l'excrétion urinaire de VMA chez des individus normaux et chez des patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle soumis à l'action d'un stimulant hypoglycémiant. Study of the renal excretion of VMA in normal individuals and in patients with essential arterial hypertension submitted to a hypoglycemic stimulus. Apresentado para publ. em 14/3/69; aprov. em 9/5/69.
- * Méd. do Serv. de Molést. de Nutr. e Dietét. da la. Clín. Méd. da Univ. de S.Paulo; Pesquisadores do Instituto de Energia Atômica, S.P.
- ** Auxiliar de Pesq. do Instituto de Energia Atômica, São Paulo.
- *** Prof. e Diretor do Instituto de Energia Atômica, São Paulo.
- **** Prof. de Medicina da Universidade de São Paulo.

supra-renal, por Billbring e col.⁽³⁾, experiências foram realizadas em gatos em hipoglicemia, tendentes a demonstrar o incremento desta amina simpática. Ficou evidenciado que o aumento da NE era de pequena magnitude, ao passo que a E era responsável pela maior parte da secreção glandular⁽⁷⁾.

Trabalhos posteriores de Goldfien e cols.⁽⁹⁾, utilizando-se de técnicas fluorimétricas para catecolaminas (CA) totais, E e NE, vieram confirmar êstes achados. A secreção que se segue à hipoglicemia é rápida e acentuada e os níveis secretórios retornam à normalidade com a administração de glicose.

O incremento de NE ocorre mais tardiamente, cêrca de ... 2 1/2 a 4 horas após a insulina.

No presente trabalho procura-se estudar a reatividade do sistema nervoso simpático através da excreção urinária do VMA em indivíduos normais e hipertensos, submetidos a uma hipoglicemia provocada pela insulina.

MATERIAL E MÉTODOS

a) Indivíduos normais

Foram selecionados 8 indivíduos (tabela I) clinicamente normais, do ambulatório de Moléstias da Nutrição e Dietética da 1a. Clínica Médica do Hospital das Clínicas. Os indivíduos eram do sexo feminino, sendo 7 de côr branca e 1 de côr preta.

Afastou-se diabetes mellitus em todos os casos estudados. O paciente DBS, que apresenta glicemia de jejum discrepante do grupo, foi considerado normal pela prova de tolerância à glicose.

A dosagem do VMA na urina de 24 horas foi efetuada pela técnica da cromatografia monodimensional de Nicolau e colaboradores^(17a, 17b).

TABELA I

Indivíduos normais. Identificação e dados relativos a glicemias, reações hipoglicêmicas e VMA basais e durante a hipoglicemia

Iniciais	Idade anos	Peso kg	Côr	Pressão arterial mm Hg	Glicemias mg/100: min. após insulina				Reação hipoglicêmica	V M A antes µg/mg	V M A após µg/mg
					0	15	30	45			
A.V.P.	32	68	B	120/70	75	26	26	32	++	1,1	0,9
E.A.	32	72	P	100/70	80	28	36	46	—	3,2	3,8
M.B.G.	18	52	B	110/75	73	24	28	49	++	1,8	1,4
M.C.F.	33	54	B	130/75	81	34	44	67	++	2,6	3,4
C.B.	24	50	B	120/80	75	49	33	44	+	1,2	1,0
A.F.	30	52	B	120/90	98	33	35	46	+++	3,6	4,5
O.S.B.	36	65	B	110/70	82	19	22	33	++	4,0	5,2
D.B.S.	53	55	B	140/90	118	76	56	41	+	4,4	7,5
Média	32,3	59,5			85,2	36,1	35	44,7		2,73	3,46
Queda absoluta mg/100 ml						49,1	50,2	40,5			
Queda						57,2	58,9	47,5			

b) Pacientes portadores de doença hipertensiva arterial essencial (DHAE)

Foram escolhidos 8 pacientes (tabela II) em bom estado geral e com níveis de hipertensão arterial essencial moderados. Foi afastado comprometimento renal clínico ou laboratorial. Não havia história de diabetes mellitus e suas curvas glicêmicas foram normais. Todos eram de cor branca e do sexo feminino.

Em todos os indivíduos foi realizada uma prova de tolerância à insulina. Concomitantemente, foram colhidas urinas antes e

após a administração do hipoglicemiante para determinação do VMA.

Os indivíduos encontravam-se em jejum; pelo menos há uma semana não recebiam medicações e tinham sido submetidos a dieta "hipofenólica" durante 72 horas.

A prova foi realizada da seguinte maneira: tendo o indivíduo esvaziado a bexiga, recebeu por via oral 500 ml de água, a fim de forçar uma diurese aquosa. Permanecia em repouso e, após 45 minutos, recolhia-se a urina deste período para a análise dos valores basais de VMA.

TABELA II

Indivíduos portadores de DHAE. Identificação e dados relativos a glicemias, reações hipoglicêmicas e VMA basais e durante a hipoglicemia

Iniciais	Idade anos	Peso kg	Côr	Pressão arterial mm Hg	Glicemias mg/100: min. após insulina				Reação hipoglicêmica	VMA antes g/mg	VMA após g/mg
					0	15	30	45			
C.S.	60	76	B	170/75	99	66	39	49	+++	1,9	8,4
S.M.	35	83	B	190/100	95	60	67	66	+++	4,4	4,5
M.J.M.	31	63	B	150/80	101	76	60	86	+	1,2	2,9
Z.C.	28	47	B	170/100	83	45	28	41	++	3,4	6,3
A.F.	30	83	B	160/90	96	47	63	55	+	1,2	2,2
L.M.	22	41	B	170/100	81	39	24	39	++	3,9	6,1
I.A.S.	63	73	B	150/100	90	37	34	36	++	3,9	8,4
E.V.L.	49	74	B	170/100	107	77	42	75	+++	0,9	2,7
Média	39,7	67,5			94	55,9	44,6	55,9		2,6	5,19
Queda absoluta mg/100 ml						38,1	49,6	38,1			
Queda %						40,5	52,8	40,5			

Colhia-se sangue para glicemia de jejum e administrava-se endoflêbicamente insulina isenta de glucagon*, numa dosagem de .. 0,1 unidade por quilograma de pêsô real. Amostras de sangue de 15, 30 e 45 minutos eram retiradas, para análises das glicemias respectivas.

Contrôles da pulsação, pressão arterial, sinais e sintomas de hipoglicemia eram realizados constantemente. Findo êste nô vo período de 45 minutos, nova micção era efetuada e recolhida a urina, para análise de VMA excretado.

Os valôres de VMA foram expressos em micrograma (μ g) de VMA por miligrama (mg) de creatinina urinária⁽²⁸⁾.

A creatinina foi dosada pelo método de Peters⁽²⁰⁾ e as glicemias, pelo método de Somogyi-Nelson⁽¹⁶⁾.

Tratamento estatístico: utilizou-se para a análise comparativa das glicemias e dos valôres de VMA o teste t de Student⁽¹⁾ para n-2 graus de liberdade.

RESULTADOS

Os resultados estão sumariados nas tabelas I e II e nos gráficos 1 e 2.

Em nenhum dos pacientes foi necessária a interrupção da prova. As reações hipoglicêmicas, quando presentes, foram classificadas empíricamente em uma, duas e três cruces.

Classificaram-se, no grupo rotulado com uma cruz, aquêles indivíduos que apenas apresentaram ligeira cefaléia e sensação de fome, sem sinais objetivos. Em duas e três cruces colocaram-se aquêles pacientes que apresentaram sinais objetivos, como sudorese e taquisfigmia. Optamos entre duas e três cruces, conforme a intensidade dos sinais.

* Iletim (Laboratory Eli Lilly do Brasil).

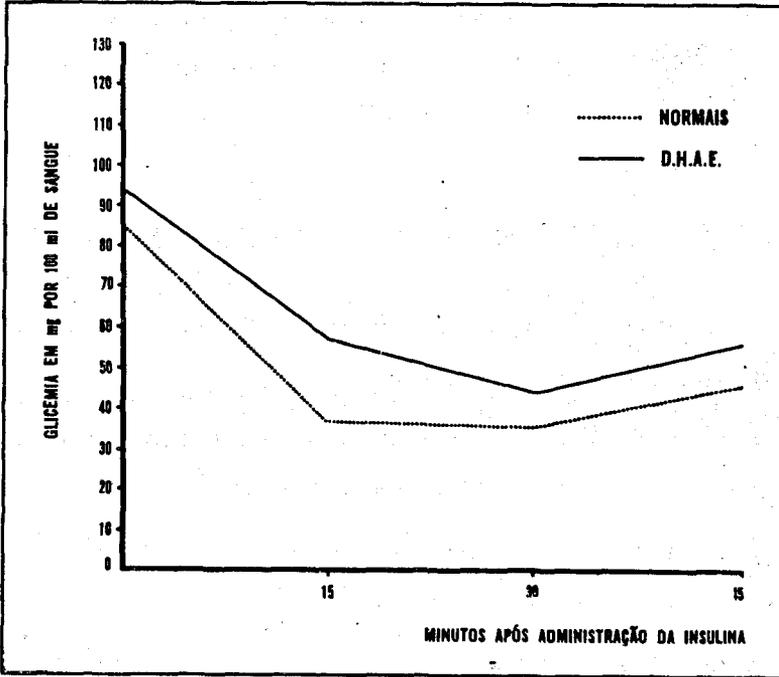


Gráfico 1 — Curvas traçadas tomando-se as medidas dos valores das glicemias dos indivíduos normais e portadores de DHAE sob a ação da insulina.

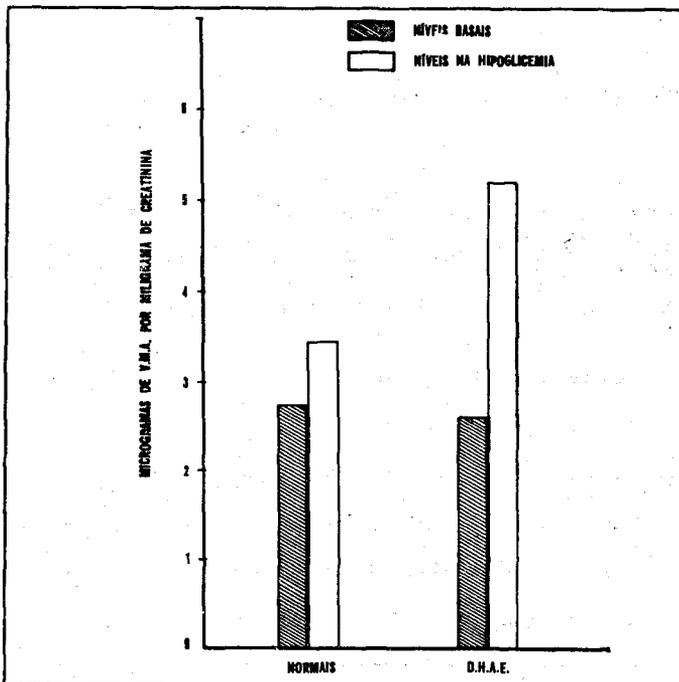


Gráfico 2 — Comparação das médias dos valores basais de VMA urinário com os de hipoglicemia em indivíduos normais e em portadores de DHAE.

Como se pode notar pelas tabelas, os grupos se comportaram de maneira a não permitir verificar nenhuma diferenciação clínica quanto às reações hipoglicêmicas. Nenhum dos indivíduos apresentou variação de pressão durante a prova.

O grupo de indivíduos normais apresentou uma média de excreção basal de VMA de $2,73 \pm 1,27$ $\mu\text{g}/\text{mg creat.}$, tendo havido incremento para $3,46 \pm 2,31$ $\mu\text{g}/\text{mg creat.}$. Nota-se que em 5 deles os níveis de VMA aumentaram, enquanto em 3 outros houve ligeira queda. O incremento deste grupo, contudo, não se revelou significativo quando submetido à análise estatística.

Quanto aos indivíduos com DHAE, nota-se que todos eles elevaram os níveis urinários de VMA quando submetidos à prova. A média dos valores basais, que era de $2,6 \pm 1,44$ $\mu\text{g}/\text{mg creat.}$, passou a $5,19 \pm 2,5$ $\mu\text{g}/\text{mg creat.}$ (tabela II, gráfico 2).

A análise estatística mostra que os valores de VMA do grupo dos portadores de DHAE obtidos durante a hipoglicemia é significamente maior do que os seus níveis basais ($p < 0,05$).

As médias das glicemias dos dois grupos, nos vários períodos, estão representadas no gráfico 1.

Verifica-se que nos indivíduos com DHAE as médias foram maiores tanto no jejum como aos 15, 30 e 45 minutos (tabelas I e II).

Estatisticamente, no entanto, só se consegue significância ($p < 0,02$) quando se comparam as glicemias de 15 minutos após a insulina. Neste tempo, o grupo de indivíduos com DHAE apresenta glicemias maiores. Esta diferença continua significante neste tempo ($p \leq 0,01$), quando se considera a queda absoluta da glicemia expressa em mg de glicose por 100 ml de sangue.

Quando se compara a queda máxima das glicemias de ambos os grupos, não se levando em conta o tempo decorrido, estas diferenças desaparecem, do ponto de vista estatístico.

DISCUSSÃO

Está demonstrado o incremento da secreção da medular da supra-renal em resposta a uma hipoglicemia e que, apesar de haver um aumento de NE, é a E que mais substancialmente participa deste fenômeno.

Nossos resultados, obtidos em indivíduos normais, mostraram que, apesar de ter havido um incremento durante a prova, este não foi estatisticamente significativo, o que não aconteceu com os portadores de DHAE, nos quais a significância do incremento foi verificada.

Vários mecanismos, mal conhecidos, poderiam ser responsáveis por esta excreção aumentada de VMA, sem que isto representasse, de fato, uma hipersecreção da medular da supra-renal. Estes mecanismos já foram pormenorizadamente referidos em outro trabalho⁽¹⁸⁾. Entretanto, os trabalhos realizados com canulação da veia supra-renal^(3,22) mostraram que há um aumento de aminas simpáticas durante a hipoglicemia e será mais lógico que se relacionem os incrementos de VMA urinários à hipersecreção medular e não a mecanismos hipotéticos ou mal conhecidos.

A literatura é escassa em trabalhos que estudam o comportamento do sistema simpático em indivíduos com DHAE e qualquer discussão a respeito se, por um lado, adquire uma certa originalidade, por outro encontra poucas referências por onde se pautar.

Quando se compararam os níveis mínimos atingidos pelas glicemias em resposta a administração da insulina, não se levando em consideração o tempo, notou-se que, apesar de as médias glicêmicas serem maiores nos indivíduos com DHAE, as diferenças não foram significantes. Sob este aspecto a resposta à insulina foi normal, tendo ocorrido entre 15 a 30 minutos. Não obstante a prova glicêmica tenha sido normal em ambos os grupos, existem razões que justificam diferenciar o comportamento dessa prova nos grupos

normal e hipertenso, desde que se admita como válido o fator "velocidade de queda da glicemia"; neste sentido, pode-se postular uma queda glicêmica mais lenta na DHAE:

- a) As glicemias de jejum não se mostraram diferentes estatisticamente em ambos os grupos e se tornaram significativamente diversas aos 15 minutos, tendo sido maior no grupo de indivíduos com DHAE.
- b) Seis dos oito indivíduos do grupo DHAE apresentaram níveis glicêmicos mais elevados aos 15 minutos que aos 30.
- c) Do grupo normal, 5 indivíduos apresentaram glicemias menores aos 15 minutos e um apresentou-se igual à de 30 minutos.

Êstes fatos sugerem maior reatividade do sistema nervoso simpático nos portadores de DHAE, quando submetidos a uma hipoglicemia.

Por outro lado, dados de literatura têm mostrado que, em animais, a infusão de E diminui a captação periférica de glicose. Assim, Fritz e cols.⁽⁸⁾ descreveram que a infusão de E inibe o desaparecimento da glicose em cães eviscerados e sujeitos à ação da insulina. Êste efeito foi verificado tanto nos estados de hipocomo de hiperglicemia. A administração simultânea da insulina era necessária para a verificação dos efeitos.

Walaas e col.^(26,27), trabalhando em meios de incubação, verificaram que o fenômeno se processava mesmo na ausência de insulina, sendo, contudo, de menor magnitude.

Sutherland⁽²⁵⁾ sugere que a E atua induzindo a glicogênólise nos tecidos periféricos, com subsequente aumento da glicose 6-fosfato, inibindo assim a ação da hexoquinase.

Por outro lado, é conhecida a ação da E sobre a glicogênólise hepática. Sokal e col.⁽²⁴⁾ verificaram que o efeito sobre

o glicogênio muscular se fazia sentir com doses muito menores de E do que as necessárias para produzir a glicogenólise hepática. Mesmo quando a administração de E era feita por via intraperitoneal, o que leva a uma concentração hepática muito maior, o efeito observado era mais intenso na glicogenólise muscular.

Alguns trabalhos (6,10,14,23) vêm mostrando alterações no metabolismo de hidratos de carbono em indivíduos com DHAE. Nos estudos populacionais realizados por Ostrander e cols. (19), a frequência de "hiperglicemias" na população hipertensa era significativamente maior do que na população geral.

Embora nos estados hipoglicêmicos se possa postular uma ação da E, tal mecanismo seria difícil de se explicar nos indivíduos nos quais a alteração do metabolismo de hidratos de carbono foi verificada por curvas de tolerância à glicose. Contudo, Bolinger e cols. (2) mostraram que indivíduos submetidos a provas de tolerância à glicose apresentavam, na fase de recuperação dos níveis glicêmicos basais, uma maior excreção de VMA coincidente com um incremento de ácidos graxos livres. Os dados sugerem que os indivíduos nos quais a queda glicêmica era mais lenta exibiam maiores incrementos de VMA e estariam, assim, melhor protegidos de uma hipoglicemia.

Duas hipóteses têm sido levantadas para explicar a alta incidência de alteração de metabolismo de hidratos de carbono em pacientes com DHAE: o criptohiperaldosteronismo primário (5) e inibição da secreção insulínica pela E atuante sobre os receptores adrenérgicos pancreáticos (15,21).

Nossos pacientes com DHAE não apresentaram níveis basais de VMA maiores do que os normais e uma hipótese de bloqueio de captação periférica de glicose por hipersecreção epinefrínica (que concomitantemente inibiria a secreção pancreática), só poderia encontrar fundamento numa desregulação secretória neuro-hormonal simpática, na vigência de variações amplas dos níveis glicêmicos.

CONCLUSÕES

- 1 - O incremento observado nos indivíduos normais submetidos a uma hipoglicemia provocada pela insulina (0,1 unidade por quilo de peso real) não se revelou significativa estatisticamente.
- 2 - Os pacientes portadores de DHAE aumentaram de maneira significativa os seus níveis excretórios de VMA, quando submetidos às mesmas condições expostas no item 1.
- 3 - A "velocidade de queda glicêmica" observada nos pacientes portadores de DHAE, quando submetidos à ação insulínica, revelou ser, pelos parâmetros usados, mais lenta que a dos indivíduos normais.
- 4 - Sugere-se uma desregulação secretória neuro-hormonal, nos indivíduos portadores de DHAE, com secreções exageradas de E, quando sujeitos a fatores tendentes a produzir quedas glicêmicas. A amina simpática poderia produzir seus efeitos por bloqueio da captação periférica de glicose, por aumento da glicogenólise hepática e - atuando sobre os receptores adrenérgicos pancreáticos - diminuir a secreção endógena de insulina.

RÉSUMÉ

Étude de l'excrétion urinaire de VMA chez des individus normaux et chez des patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle, soumis à l'action d'un stimulant hypoglycémiant.

Dans ce travail, on a cherché à étudier la réactivité du système neuro-sympathique à partir de la sécrétion urinaire de VMA chez des individus normaux et chez des personnes souffrant d'hypertension, lesquels ont été soumis à une hypoglycémie provoquée par l'insuline.

Statistiquement, les valeurs de VMA du groupe "hypertendu" ont été sensiblement plus élevées ($p < 0,05$) que celles du groupe "normal". Ce n'est que lorsque les évaluations ont été effectuées 15 minutes après l'injection d'insuline, que les taux de glycémie ont été significatifs dans les deux groupes ($p < 0,02$). Lorsqu'on ne considère pas le facteur temps mais uniquement la baisse maximale de glycémie les différences entre les deux groupes ne sont pas significatives. Si l'on considère la rapidité de la chute glycémique on constate que celle-ci est plus lente chez les "hypertendus", ce qui porte à croire que la réactivité du système neuro-sympathique est plus grande chez les personnes atteintes d'hypertension lorsqu'elles sont soumises à une hypoglycémie.

SUMMARY

Study of the renal excretion of VMA in normal individuals and in patients with essential arterial hypertension submitted to a hypoglycemic stimulus.

The reactivity of the sympathetic system in normal and in hypertensive subjects during hypoglycemic response induced by intravenous insulin was studied, based on renal excretion of VMA. The VMA values from the hypertensive group were significantly greater ($p < 0,05$) than their basal levels. The glucose values show significant difference between the two groups only at 15 minutes after the insulin injection ($p < 0,02$). However, disregarding the rate of time and considering only the maximal slope of glycemia, the differences between the groups were not significant. Considering the rate of glucose fall in the blood, it is evident that the drop was slower in the hypertensive patients than in normals; so the suggestion is put forward that the sympathetic system is more reactive in hypertensive than in normal subjects when submitted to insulin hypoglycemia.

REFERÊNCIAS

1. Berstein, L. & Weatherall: Statistics for medical and other biological students, E. and S. Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1952.
2. Bolinger, R.E., Shane, S.R. & Kirkpatrick, C.H.: Secondary rise in plasma free fatty acids following glucose load, J. Clin. Endocr. and Metab. 22: 873, 1962.
3. Bülbiring, E. & Burn, J.H.: Liberation of noradrenaline from the supra-renal gland, Brit. J. Pharmacol. 4: 202, 1949.
4. Cannon, W.B., McLever, M.A. & Bliss, S.W.: Studies on the conditions of activity in endocrine glands, Am. J. Physiol. 69: 46, 1924.
5. Conn, J.W.: Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance, New Eng. J. Med. 273: 1.135, 1965.
6. Drazin, M.L.: Glucose tolerance in hypertension and obesity, Diabetes 2: 433, 1953.
7. Duner, H.: The effect of insulin hypoglycemia on the secretion of adrenaline and noradrenaline from the suprarenal of cat, Acta Physiol. Scandinav. 32: 62, 1954.

8. Fritz, I.B., Shatton, J., Morton, J.V. & Livine, R.: Effects of epinephrine and insulin on glucose disappearance in eviscerated dogs, Am. J. Physiol. 189: 57, 1957.
9. Goldfien, A., Zileli, S.M., Despointes, R.H. & Bthune, J.E.: Effect of hypoglycemics on the adrenal secretion of epinephrine and norepinephrine in the dog, Endocrinology 62: 749, 1958.
10. Hirata, Y., Horino, M., Ito, M., Yamauchi, M., Makino, N., Ishimoto, M., Sato, T. & Hososaco, A.: A diabetes detection study in Kyushu, Japan: relation of diabetes to hypertension, Diabetes 2: 44, 1962.
11. Holtz, P., Credner, K. & Kroneberg, G.: Arch, exper. Path.Pharmacol. 204: 228, 1947. Apud Goldfien et al. Referência 8.
12. Holzbauer, M. & Vogt, M.: The concentration of adrenaline in the peripheral blood during insulin hypoglycemia, Brit. J. Pharmacol. 9: 249: 1954.
13. Houssay, B.A., Molinelli, E.A. & Lewis, J.T.: Acción de la insulina sobre la secreción de adrenalina, Rev. Assoc. Med. Argent. 37: 486, 1924.
14. Kobayashi, Y.: The frequency of diabetes in Japan and therapy of diabetes in early stages, Medicine of Japan in 1959 I:641, 1959. Apud Conn, J.W., Referência 25.
15. Malaisse, W., Malaisse-Lagae, F., Wright, P.H. & Ashmore, J.: Effects of adrenergic and cholinergic agents upon insulin secretion in vitro, Endocrinology 80: 975, 1967.
16. Nelson, N.: A photometric adaptation of the Somogyi method for determination of glucose, J. biol. Chem. 153: 275, 1944.

- 17a. Nicolau, W., Muramoto, E., Assis, L.M., Ulhôa Cintra, A.B. & Pieroni, R.R.: Método de dosagem do ácido 3-metoxi-4-hidroxi mandélico na urina por técnica cromatográfica monodimensional, Rev. Assoc. med. brasil. 15: 215, 1969.
- 17b. Nicolau, W.: A dosagem do ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico na urina por técnica cromatográfica monodimensional. Sua aplicação no estudo de indivíduos normais e em portadores de doença hipertensiva arterial essencial em condições basais e de hipoglicemia, tese de doutoramento, dezembro 1967, Fac. de Medicina da Universidade de São Paulo.
18. Nicolau, W., Muramoto, E., Assis, L.M. & Pieroni, R.R.: Determinação dos valores de excreção urinária de VMA em indivíduos normais e em portadores de doença hipertensiva arterial essencial. Estudo comparativo com níveis obtidos em pacientes com neoplasias do tecido cromafínico. Rev. Assoc. med. brasil. 15: 257, 1969.
19. Ostrand, L.D., Jr., Francis, T., Jr., Hayner, N.S., Kjelsberg, M.O. & Epstein, F.H.: Relationship of cardiovascular disease to hyperglycemia, Ann. Int. Med. 62: 1.188, 1965.
20. Peters, J.H.: The determination of creatinine and creatine in blood and urine with the Photoelectric Colorimeter, J. biol. Chem. 146: 179, 1942.
21. Porter, D., Jr., Graber, A., Kuzuya, T. & Williams, R.H.: Epinephrine inhibition of insulin release, J. clin. Invest. 44: 1.087, 1965.
22. Satake, Y.: Secretion of adrenaline and sympathins, Nazando, Tokyo, 1955. Apud Goldfien et al., Referência 8.

23. Shiota, T. & Iguchi, M.: Statistical studies on hypertension and diabetes mellitus, Jap. Circ. J. 19: 314, 1955. Apud Hirata et al., Referência 20.
24. Sokal, J.E. & Sarcione, E.J.: Effect of epinephrine on glycogen stores, Am. J. Physiol. 196: 1.253, 1959.
25. Sutherland, E.: Phosphorus metabolism, edited by W.D. McElroy and B. Glass, Baltimore, Johns Hopkins Press II. 577, 1952. Apud Fritz et al., Referência 14.
26. Walaas, E.: The effect of adrenaline on the uptake of glucose, mannose and fructose in the rat diaphragm, Acta physiol.scandinav. 35: 109, 1955.
27. Walaas, O. & Walaas, E.: Effect of insulin on rat diaphragm under anaerobic conditions, J. biol. Chem. 195: 367, 1952.
28. Wise, V.K., Mac Donald, R.K. & LaBrosse, E.H.: Determination of urinary 3-metoxi-4-hydroxymandelic acid in man, Clin.Chim.Acta 6: 79, 1961.