

11227
201.72



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

"RELACION ENTRE EL FILTRADO GLOMERULAR Y
EL FACTOR AURICULAR NATRIURETICO (FAN) EN
SUJETOS CON DIABETES MELLITUS TIPO II."

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. HUMBERTO MUÑOZ PEREZ

Asesor de Tesis: Dr. Alberto Frati M.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HIPOTESIS	8
OBJETIVO	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	14
TABLAS	17
GRAFICAS	24
DISCUSION	27
BIBLIOGRAFIA	30

A N T E C E D E N T E S

La existencia de un factor natriurético ya había sido -- sospechado desde hace tiempo.

En 1924, Bazet y colaboradores notaron que cuando un --- cuerpo se sumergía en agua, resultaba un incremento en el --- flujo urinario (1).

En 1956, Linden reportó que un incremento mecánico en -- la presión auricular derecha se asociaba con incremento en -- el flujo urinario (2).

Henry y Gauer sugirieron que el incremento de la presión auricular resultaba en una disminución de la secreción de vasopresina y que esto causaba la diuresis (1).

Kish en 1956, reportó la presencia de gránulos en los - cardiocitos auriculares, en modelos animales (2')

En 1976, Marie reportó que el número de gránulos podría- ser alterado, dependiendo de la ingesta de sal y agua (3).

Un experimento crucial efectuaron en 1980-1981 De Bold- y colaboradores, cuando realizaron infusiones intravenosas - de extractos crudos de aurículas en ratas, apreciándose en - entonces un incremento en la excreción de sodio y en la diurésis (4).

Estos reportes provocaron un interés explosivo por con

cer más acerca de la bioquímica, biología molecular y fisiología del Factor Auricular Natriurético (F.A.N.).

Desde 1984, Tanaka reportó que el FAN era medible en plasma por radioinmunoanálisis (5).

Existen niveles basales del FAN en la circulación, sugiriendo esto que es liberado continuamente, bajo determinados estímulos como la expansión de volumen, inmersión en agua, - taquicardia auricular, etc. (6,7).

Una vez en la circulación, el FAN provoca numerosos efectos (1):

- INCREMENTO EN LA FILTRACION GLOMERULAR
- INCREMENTO EN LA NATRIURESIS
- INCREMENTO EN LA DIURESIS
- INHIBICION DE LA SECRECION DE ALDOSTERONA, RENINA Y DE LA ANGIOTENSINA.
- SUPRESION DE LA LIBERACION DE VASOPRESINA
- Y
- DISMINUCION DE LA PRESION ARTERIAL POR EFECTO VASODILATADOR DIRECTO Y POR EL BLOQUEO DE LA SECRECION DE RENINA.

Estudios desarrollados por Sagnella, en 1985, demostraron que los niveles plasmáticos del FAN aumentaban después de una solución fisiológica y de una dieta alta en sodio, en

sujetos sanos. Esto indicaría que dicha hormona es importante en el balance de sodio, en hombres normales (6, 8, 9.)

En niños y adultos con insuficiencia renal crónica e hipovolemia, se encontró que los niveles plasmáticos de aldosterona fueron significativamente más altos que en niños sanos y que en niños con falla renal avanzada, sin evidencia de expansión de volumen. Lo anterior sugiere que la expansión de volumen extracelular es el principal estímulo para la elevación del FAN, en pacientes con insuficiencia renal crónica - (10, 11).

Por otra parte se demostró que la angiotensina puede incrementar la tasa de filtración glomerular, aún en animales con severa insuficiencia renal, lo que permite suponer que tiene el potencial para reducir la frecuencia de diálisis -- (11, 12).

Los mecanismos subyacentes a la progresión de la insuficiencia renal han resultado oscuros y todos ellos convergen a un fin común: la esclerosis; esto se acompaña con alteraciones de la función del riñón, tales como: filtración, secreción y reabsorción (13).

Cuando la función del glomérulo afectado por la esclerosis se pierde, los glomérulos menos afectados desarrollan --

una hiperperfusión compensadora, con la resultante hipertensión intraglomerular. Esto lleva a una esclerosis progresiva y a una pérdida total de los glomérulos (13, 14, 15).

Se desconocen los mecanismos por los que la hipertensión intraglomerular se desarrolla y modifica la función glomerular (16).

El riesgo de nefropatía clínica, a 10 años de seguimiento, es más alta en diabéticos insulínoddependientes jóvenes - (80%) que en pacientes viejos, con microalbuminuria (22%). - Una vez manifestada esta complicación no puede ser evitada; - por tanto, recientes estudios han enfocado sus esfuerzos de investigación para marcadores tempranos de daño renal, que - sean capaces de identificar el subgrupo de pacientes con -- riesgo de desarrollar nefropatía clínica (17, 18).

La tasa elevada de filtración glomerular, que ocurre en 25-40% de los diabéticos tipo I, ha sido propuesta como unapista en el inicio y evolución de la nefropatía diabética -- (18, 19).

Se ha propuesto el siguiente esquema para los estadios de la nefropatía diabética:

ESTADIO I. Presente al momento del diagnóstico de la diabe--
tes insulínoddependiente y caracterizado por hiper

función e hipertrofia glomerular.

ESTADIO II. Es el resultado silencioso, caracterizado por lesiones glomerulares y excreción normal de albúmina.

ESTADIO III. Se refiere a nefropatía diabética incipiente, --- caracterizada por proteinuria, hipertensión y dismi- nución de la filtración glomerular; y finalmente

ESTADIO IV. Corresponde a una falla renal terminal.

En autopsias de diabéticos tipo I de 20 - 40 años de edad, se ha encontrado que 5% exhiben lesiones de Kimmelstiel-Wilson- o glomeruloesclerosis membranosa difusa; si la evolución de la diabetes es de 15-20 años, dichos cambios ocurren en un 100% -- (18).

La natriuresis, diuresis y vasodilatación que se produce - por administración exógena del FAN, demuestra sus efectos farma cológicos. La deprivación del FAN circulante por administración exógena de antisuero anti FAN, demuestra la importancia del FAN como un agente natriurético endógeno, que responde a la expan- sión aguda de volumen.

En un futuro se espera que, por el uso de la autoinmuni--- dad, se pueda delinear la regla del FAN secretado endógenamente en la fisiología y patología renal y cardiovascular (3).

Existe la hipótesis de que algunos tipos de hipertensión arterial podrían ser resultado de alteraciones del FAN. Se cree también que la hiperfiltración de los diabéticos tipo I se deba en parte a esto mismo (3).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Qué pasa con el factor auricular natriurético (FAN) en los diabéticos de larga evolución, en condiciones basales y - bajo estímulo con solución fisiológica? ¿ Tendría esto relación con las alteraciones de la función renal?

H I P O T E S I S

Las alteraciones en los niveles séricos del factor auricular natriurético. se relaciona con la función renal alterada de los diabéticos.

OBJETIVO

Observar si los niveles séricos del Factor Auricular Natriurético tienen alguna relación con las alteraciones de la filtración glomerular, en pacientes con diabetes mellitus tipo II.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudiaron 12 pacientes con diabetes mellitus tipo II - y 7 sujetos sanos. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Sin antecedentes de insuficiencia cardíaca ni de hipertensión.
- Una depuración de creatinina por arriba de 60 ml/min sin proteinuria.
- Que no estén recibiendo diuréticos
- Sin edema clínico ; y
- Que estén bajo en dieta normosódica, al menos 5 días antes del estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Que la evolución de la diabetes fuera de menos de 5-años.
- Que cursen con insuficiencia renal, hipertensión arterial, cirrosis hepática o ascitis
- Una depuración de creatinina por abajo de 60 ml/min. o la presencia de proteinuria.

Se realizaron determinaciones basales de EH completa, glucemia, urea, creatinina, electrolitos séricos y urinarios, FENa, depuración de creatinina y cuantificación de albúmina en --

orina de 24 horas, volumen circulante (volumen sanguíneo total, volumen plasmático y volumen globular), filtrado glomerular, FAN, renina, aldosterona y cortisol.

La glucemia, urea, creatinina se determinaron por medio de un autoanalizador (24). La depuración de creatinina se calculó mediante la fórmula: volumen urinario X minuto X creatinina urinaria ÷ creatinina sérica. Los electrolitos séricos y urinarios se determinaron por medio de un autoanalizador, en base a flameometría (24).

La FENa se determinó mediante la siguiente fórmula:

$$FENa = \frac{\text{Depuración de sodio}}{\text{Depuración de creatinina}}$$

$$\text{DEPURACION DE SODIO} = \frac{Na \text{ urinario} \times \text{volumen} \times \text{minuto} \times 1.73}{Na \text{ sérico} \times \text{superficie corporal.}}$$

El volumen sanguíneo circulante se determinó mediante albúmina marcada con I^{125} , preparada en jeringas estériles. El contenido de cada jeringa se administraba intravenosamente para una sola determinación. Posteriormente, se hacen los cálculos con las siguientes fórmulas, expresándose los resultados en ml/m^2 de superficie (20).

$$\text{VOLUMEN PLASMATICO (V.P.)} = \frac{\text{Conteo neto estandarizado} \times 4000}{\text{Conteo neto plasmático}}$$

VOLUMEN SANGUINEO TOTAL = $\frac{\text{Conteo neto standard X 4000}}{\text{Conteo sanguíneo total}}$

VOLUMEN GLOBULAR = VOLUMEN SANGUINEO TOTAL - VOLUMEN PLASMATICO

El filtrado glomerular se midió utilizando Tc 99 DTPA, - tomándose dos muestras: una al término y la siguiente a las 3 horas de inyectado el radioisótopo. La tasa de filtrado glomerular se pudo calcular mediante la simple división de la dosis administrada, por la integral de la concentración plasmática (21).

El Factor Auricular Natriurético se pudo cuantificar mediante un sistema de ensayo radioreceptor AMERSHAM S ANP -- (125).

Este método permitió una determinación cuantitativa, fácil, simple y real, del ANP humano. Los resultados se expresaron en fmol/ml, lo que equivale a 3.1 pg (23).

La renina, aldosterona y cortisol, se determinaron por el método de radioinmunoanálisis (25, 26).

Posteriormente, estando el paciente en decúbito dorsal, se le infundió una solución fisiológica de 1000ml. al 0.9% a través de una vena periférica y durante una hora.

Después se extrajeron 5 ml. de sangre venosa, para cada una de las determinaciones de PAM, renina, aldosterona y corti

sol a los 30 y 60 minutos de la infusión.

Las muestras venosas se tomaron a través de un catéter mi-
niset, colocado en uno de los brazos del paciente. Dichas mue-
stras se colocaban en tubos de plástico con Trasylol, siendo --
posteriormente trasladadas en hielo y centrifugadas de inmedia-
to.

Se separó el plasma con pipetas, teniendo cuidado de que-
la muestra no estuviera hemolizada. Finalmente, se almacenó en
un refrigerador a - 80°C, hasta que se realizaran las determi-
naciones en Medicina Nuclear.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de-
Tido student (pareada y no pareada) y mediante correlaciones
usando el método de Pearson y el análisis de regresión lineal.

RESULTADOS

En total se estudiaron 12 pacientes diabéticos (2 del sexo masculino y 10 del sexo femenino), cuya edad promedio fue de 51 ± 10 años (rango de 25-65 años). El grupo control fue de 7 pacientes (5 del sexo masculino y 2 del sexo femenino), con una edad promedio de 31 ± 12 años (rango de 24 -50 años).

La duración promedio de la evolución de la diabetes era de 8 años (rango de 6-15 años), siendo todos ellos metabólicamente estables (glucemia de 97 ± 12 mg%).

La depuración de creatinina del grupo de diabéticos fue de 86 ± 15 Vs. el grupo control que registró 90 ± 12 ml/min. --- (P = NS).

El sodio y el potasio urinario del grupo de diabéticos - fue de 107 ± 64 mEq/l y 53 ± 29.5 mEq/l, respectivamente; lo que no fue significativamente diferente del grupo control (123 ± 53 mEq/l y 54 ± 19 mEq/l, respectivamente).

La FENA de ambos grupos no fue tampoco muy diferente: diabéticos = $1.71 \pm 2.3\%$ Vs. sanos = $1.1 \pm 1\%$.

El promedio de la filtración glomerular en sanos fue de 116 ± 5 ml/min. (rango de 88.2 a 129 ml/min. Vs. el grupo de -- diabéticos de 76.5 ± 39 ml/min. (rango de 32-125 ml/min.). con una $P < 0.02$.

El volumen sanguíneo total fue menor en los diabéticos -- (3729 \pm 603 ml/m² sc), que en el grupo control (5401 \pm 1026 ml/min. s.c.o con una $p < 0.01$.

Los niveles plasmáticos basales del PAN, en el grupo de -- diabéticos, fueron un poco más bajos (30 \pm 13 fmol/ml) que en el grupo control (34 \pm 13 fmol/ml), pero sin significancia estadística.

A los 30 minutos de la infusión salina, los niveles plasmáticos del PAN aumentaron a 60.2 \pm 3.4 fmol/ml, en el grupo control: en cambio, en los diabéticos se incrementaron muy poco: 34.4 \pm 12.1 fmol/ml, con una $P < 0.05$.

A los 60 minutos de la infusión, los niveles del PAN en el grupo control disminuyeron prácticamente a niveles iguales a los basales (37 \pm 16 fmol/ml), en cambio, en los diabéticos se encontraban aún más disminuidos (28.7 \pm 12 fmol/ml), aunque sin significancia estadística.

Los niveles de renina, aldosterona y cortisol no fueron diferentes en ambos grupos.

Grupo control: Tablas 1, 2 y 3. Grupo diabéticos: Tablas 4, 5, 6 y 7.

Los resultados más significativos se expresan en la siguiente tabla:

	<u>SANOS</u>	<u>DIABETES MELLITUS</u>	<u>P</u>
F. GLOMERULAR	116 ± 19 ml/min.	76.5 ± 39 ml/min.	<.02
V. S. T.	5401 ± 1026 ml/m ² sc	3729 ± 693ml/m ² sc	<.01
FAN BASAL	34.2 ± 14 fmol/ml	30.2 ± 13fmol/ml	NS
FAN (infusión 30')	60.2 ± 3.4 fmol/ml	34.4 ± 12fmol/ml	<.05
FAN (infusión 60')	37.1 ± 16 fmol/ml	28.7 ± 12fmol/ml	NS

En los diabéticos, la filtración glomerular varió de 37.7 ml/min. a 119 ml/min., por lo que se relacionó con el FAN, encontrándose una correlación directa significativa entre el filtrado glomerular basal y las cifras del FAN basal, $r = .7$ y $p < .01$, durante la infusión salina, a los 30 minutos ($r = .72$ y $P < .05$) y a los 60 minutos ($r = .80$ y $P < .002$).

No hubo correlación significativa entre el volumen sanguíneo total y el filtrado glomerular ($r = .2$).

TABLA 1

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS DE LOS PACIENTES
(GRUPO CONTROL)**

PACIENTES	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	TALLA (m)	Hb (g/dl)	HTO %	Glucemia (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	No (SERICOS)	Cl (mEq/l)	K
1	26	M	58	1.64	16.1	47.5	95	39	0.9	144	105	4.4
2	28	F	55	1.52	15.1	46	85	25	0.5	138	102	4.1
3	31	M	67.5	1.83	14.9	44.6	98	38	0.3	139	104	4.0
4	50	M	64	1.61	15.7	49.0	96	28	1.0	146	104	4.6
5	27	M	80	1.78	15.4	46	114	29	0.9	144	103	4.1
6	27	F	60	1.55	15.9	47.3	83	14	0.6	134	100	4.6
7	24	M	77	1.75	16.5	48.6	113	31	1.1	146	102	4.6
n=7	31±12		65±9.6	1.66	15.6	47	97±12	29±8.4	0.9±2	141±4.6		

	Depuración de Creatinina (ml/min)	No Urinario	K Urinario	FENo %	Filtrado glomerular (ml/min)	Volúmen Sanguíneo total (ml/m ² s.c.)
1	76.4	26	56	.3	105	6240
2	95	139	20	1.7	95.3	5380
3	86	161	51	.67	116	5213
4	83.2	179	77	2.97	88.15	6899
5	116.6	126	53	.62	92.6	4856
6	90.2	140	68	.75	85.4	4840
7	88.3	—	—	—	120.4	4638
	90.8±12	128±53	54±16	1.1±1	106±19	6401±1026

TABLA 2

**RESULTADOS
(GRUPO CONTROL)**

PACIENTES (Hormonas)	BASAL	30'	60'	FINAL
FAN (Fmol/ml)	46.2	79.7	52	47.4
RENINA (ng/ml)	0.60	0.31	0.165	0.20
ALDOSTERONA (ng/ml)	101.7	141	84.4	103.3
CORTISOL (ug/dl)	6.2	4.8	4.6	4.05
FAN	15	17	16	15.2
RENINA	0.18	0.114	0.102	0.102
ALDOSTERONA	47.3	33.8	24.6	26.7
CORTISOL	8.60	6.74	4.28	4.21
FAN	13.7	20	17	14
RENINA	0.60	0.74	0.627	0.465
ALDOSTERONA	75.07	46.1	45.7	37.05
CORTISOL	8.17	5.13	3.65	3.21
FAN	31.4	36	29.9	27.2
RENINA	1.02	0.55	0.41	0.389
ALDOSTERONA	83.4	43.4	39.3	14.7
CORTISOL	4.65	3.94	2.56	2.04
FAN	36.5	78.6	47.6	39
RENINA	1.05	0.55	0.41	0.309
ALDOSTERONA	87.1	70.1	52.8	53.8
CORTISOL	5.82	3.72	3.60	3.57

TABLA 3

RESULTADOS
(GRUPO CONTROL)

PACIENTES	BASAL	30'	60'	FINAL
FAN	50	90.1	49.8	49
RENINA	3.37	0.27	0.259	0.150
ALDOSTERONA	57.08	43.8	47.67	51.45
CORTISOL	4.65	3.08	2.19	2.18
FAN	43.59	94.22	53.13	46.7
RENINA	0.806	0.192	0.162	0.107
ALDOSTERONA	200.7	122	166.2	112.2
CORTISOL	5.84	5.44	4.35	4.12
\bar{X} FAN	34.05	60.2	37.9	34
\bar{X} RENINA	1.1	0.39	0.32	0.282
\bar{X} ALDOSTERONA	93.1	71.4	65.8	57.3
\bar{X} CORTISOL	6.2	4.55	3.62	3.34

TABLA 4

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y RESULTADOS DE LOS PACIENTES
(DIABETICOS)**

PACIENTES	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	TALLA (m)	Hb (g/dl)	HTO %	Glucemia (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Na (SERI mEq/l)	Cl mEq/l)	K mEq/l)
1	55	F	61.5	1.57	12.6	37.9	189	16	0.8	140	108	3.0
2	55	F	64.1	1.50	11.3	37.9	160	12	0.8	145	105	3.0
3	59	F	70	1.65	15.2	47.0	129	38	0.8	134	89	4.8
4	50	F	68	1.60	14.8	50	112	24	.6	135	102	6
5	65	F	58	1.60	15	49	109	30	.3	130	105	2.9
6	40	F	43	1.63	14.1	44.2	113	43	.7	139	100	5
7	24	F	50	1.45	12.0	39.1	104	31	.7	141	105	5.2
8	59	F	44	1.40	13	40	118	26	.6	143	98	4.3
9	35	F	57.5	1.53	12.3	38	200	19	.63	134	110	4.8
10	60	M	60.4	1.65	15.5	33.7	95	56	.8	142	102	3.4
11	55	F	70	1.65	15.5	44.5	106	23	.6	141	105	4.5
12	58	F	65	1.57	10.2	30.9	103	39	.9	144	101	3.1
n=12	51 ± 12		59.2 ± 9	1.58	13.7	44.4	135 ± 39	29 ± 12	.6 ± .15	139 ± 4.6	102 ± 6	3.9 ± .6

TABLE
RESULTADOS
(DIABETICOS)

PACIENTES	Depuración de Creatinina (ml/min)	Na Urinario (mEq/l)	K Urinario (mEq/l)	FE Na %	Filtrado glomerular (ml/min)	Volumen Sanguíneo total (ml/m ² sc)
1	104	75	105	.72	47	5641
2	68.5	267	59	8.14	76.8	4088
3	70.5	115	16	1.28	66.3	3629
4	89	—	—	—	119	4484
5	79	100	40	1.18	65.3	2535
6	62.9	51	98	1.2	99.45	3635
7	78.9	115	41	.88	125.2	3500
8	67.3	130	42	2.21	—	3142
9	70.4	26	50	.43	115	3508
10	130.3	114	47	.79	66.7	—
11	81.1	80	27	.28	32.75	3600
12	119.6	—	—	—	117	4877
n=12	86.2 ± 21	107 ± 64	53.5 ± 29	1.7 ± 2.3	76.5 ± 39	3875 ± 3614

TABLA 6

**RESULTADOS
(DIABETICOS)**

PACIENTES (Hormonas)	BASAL	30'	60'	FINAL
FAN (Fmol/ml)	42	48	39	41
RENINA (ng/ml)	8.31	4.03	4.7	4.3
ALDOSTERONA (ng/ml)	34.6	178.0	155.2	150.5
CORTISOL (ug/d)	11.6	13.7	15	15.7
FAN	20.3	34	30	32
RENINA	0.23	0.183	0.106	0.075
ALDOSTERONA	82.8	53.5	56	44.6
CORTISOL	10.3	7.3	7.7	6.29
FAN	11.2	16.8	9.8	9.0
RENINA	0.263	0.168	0.145	0.945
ALDOSTERONA	113.5	80.1	88	64.6
CORTISOL	11.0	8.15	6.78	6.75
FAN	32.0	38.5	30.6	30.3
RENINA	2.26	1.43	1.04	0.939
ALDOSTERONA	102.4	53.8	40.65	36.9
CORTISOL	6.5	5.68	5.88	5.28
FAN	---	---	---	---
RENINA	---	---	---	---
ALDOSTERONA	---	---	---	---
CORTISOL	---	---	---	---
FAN	---	---	---	---
RENINA	---	---	---	---
ALDOSTERONA	---	---	---	---
CORTISOL	---	---	---	---

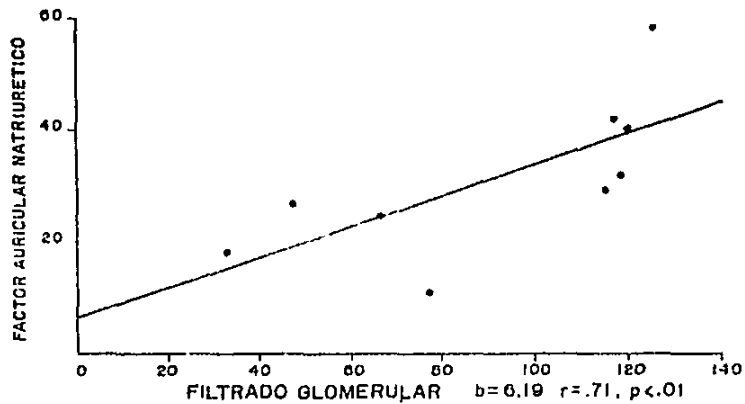
TABLE 7

RESULTADOS
(DIABETICOS)

PACIENTES (Hormonas)	BASAL	30'	60'	FINAL
FAN	20	---	---	---
RENINA	8.14	4.518	3.58	3.70
ALDOSTERONA	13.5	84.17	117.55	202
CORTISOL	0.01	7.05	7.78	8.38
FAN	58.0	54.0	52	50
RENINA	3.25	3.50	4.17	3.82
ALDOSTERONA	21.15	32.0	27.3	33.25
CORTISOL	5.31	4.28	3.85	3.75
FAN	18.35	24.7	18.27	19.25
RENINA	0.10	0.171	0.09	0.119
ALDOSTERONA	59.4	52.15	40.0	52.8
CORTISOL	14.85	13.4	14.3	14.10
FAN	40.2	41	30	31
RENINA	2.3	2.04	1.02	2.14
ALDOSTERONA	25.7	23.01	23.0	23.25
CORTISOL	0.74	4.59	3.38	3.81
FAN	---	---	---	---
RENINA	---	---	---	---
ALDOSTERONA	---	---	---	---
CORTISOL	---	---	---	---
FAN	24.8	22.9	22.8	23.4
RENINA	0.48	0.36	0.27	0.215
ALDOSTERONA	118	79.02	64.2	60.725
CORTISOL	0.61	4.5	4.35	4

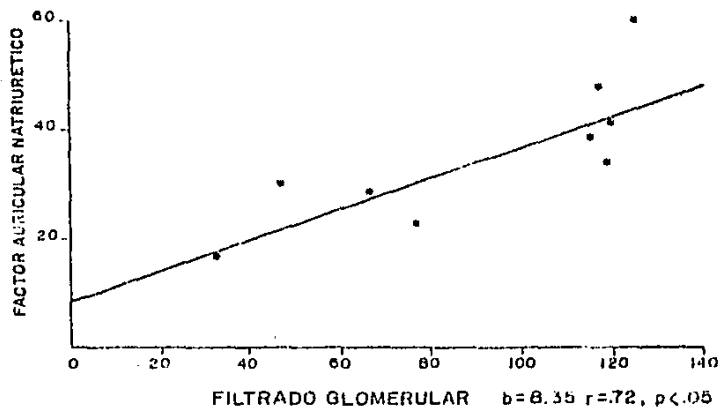
GRAFICA 1
DIABETES MELLITUS

CORRELACION FAN / FG (BASAL)



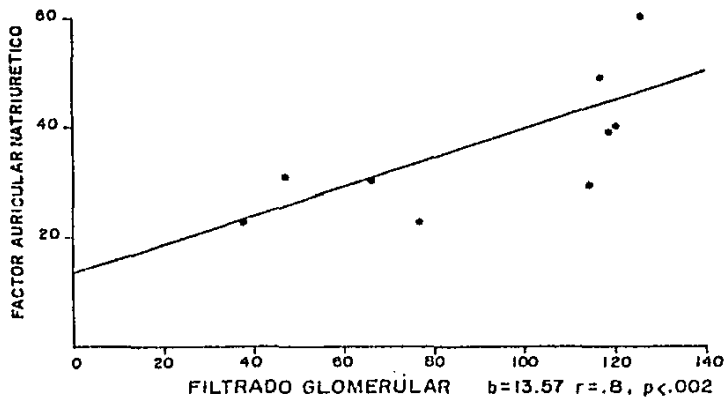
GRAFICA 2
DIABETES MELLITUS

CORRELACION FAN / FG (30 min)



GRAFICA 3
DIABETES MELLITUS

CORRELACION FAN/FG (60 min)



DISCUSION

En estudios previos en diabéticos con neuropatía autonómica, demostraron que los niveles plasmáticos del FAN no tenían correlación significativa con pruebas autonómicas anormales. Estos estudios se llevaron a acabo por haberse considerado que en la liberación del FAN no siempre participan estímulos como la distensión auricular, sino que también pudieran estar involucrados estímulos nerviosos.

En enfermos con insuficiencia renal crónica, de etiología no diabética y con sobrecarga de volumen, se ha demostrado que los niveles sanguíneos del FAN se encuentran elevados y que estos disminuyen una vez que son sometidos a diálisis. - Esto estaría indicando que el aumento de volumen circulante - es uno de los principales factores que participan en la liberación del FAN (10).

A pesar de que nuestros pacientes diabéticos se encontraban clínicamente bien hidratados y con hemoglobina normal, resultaron con disminución del volumen sanguíneo total. Esta hipovolemia fue un hallazgo poco común y pudiera explicar, en un momento dado, los niveles basales bajos del FAN que encontramos en el grupo de diabéticos.

Nosotros mejoramos el volumen circulante con la infusión

de 1000 ml. de solución fisiológica, pero esto modificó poco -- los niveles plasmáticos del FAN, a diferencia del grupo control en que se incrementaron casi el doble.

Hubiera sido deseable haber medido el volumen sanguíneo-- posterior a la infusión, pero esto técnicamente no fue posible.

En otros aspectos no encontramos correlación significativa entre el volumen circulante y el filtrado glomerular.

llamó la atención el hecho de que, a pesar de que --- nuestros enfermos tenían una depuración de creatinina por arriba de 60 ml/min., un pequeño grupo de ellos mostró un filtrado glomerular normal, en tanto que otro un filtrado glomerular bajo. Al comparar esto con los niveles sanguíneos del FAN, encontramos que a un menor filtrado glomerular se dan niveles bajos del FAN y a un mayor filtrado glomerular mayores niveles del FAN.

Dentro del estadio I, de la nefropatía diabética, se habla de que existe una hiperfiltración glomerular, desconociéndose completamente los mecanismos que intervienen en ella. --- Ciertos datos acompañan a este estadio, como por ejemplo: una diabetes de mayor duración y un control metabólico imperfecto- (19).

Nosotros pensamos que los niveles altos del FAN pudieran-

explicar en parte la patogenia de la fase hiperfiltrante de -- los diabéticos.

Así como se ha demostrado que la microalbuminuria es un - factor predictivo de nefropatía diabética clínica, hemos pensa do que la detección de alteraciones de la liberación del FAN, - en los diabéticos, pudieran tener la misma utilidad; ya que un pequeño número de pacientes que tenían un filtrado glomerular bajo exhibía al mismo tiempo niveles sanguíneos bajos de FAN.- Para poder concluir lo anterior, sin embargo tendríamos que ha cer estudios a más largo plazo al menos hasta que desarrolla-- ran nefropatía clínica.

Es bien sabido que un pequeño número de pacientes diabéti cos cursan con hipoadosteronismo hiporeninémico (22); y aur-- que si encontramos en este estudio niveles un poco bajos de re nina y aldosterona, estos no fueron significativamente diferen tes del grupo control.

A diferencia de otros estudios, en donde se ha demostrado la participación del FAN en el sistema renina y aldosterona, - en nuestro trabajo no encontramos relación alguna.

Finalmente, concluimos que los diabéticos tipo II con ne fropatía incipiente tienen un defecto en la liberación del FAN que correlaciona con el grado de la función renal y que pudie ra participar en un momento dado, la patogenia de la nefropa-- tia diabética.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

B I B L I O G R A F I A

1. Needleman P., Greenwald J., ATRIOPEPTIN: A CARDIAC HORMONE INTIMATELY INVOLVED IN FLUID, ELECTROLYTE, AND BLOOD - PRESSURE HOMEOSTASIS. New England Journal of Medicine. 1986: 314: 824-34.
2. Fried I., RAISED CIRCULATING LEVELS OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDES IN ESSENTIAL HYPERTENSION. Lancet. January 25; - 1986.
3. Greenwald J., Sakato M., IS ATRIOPEPTIN A PHYSIOLOGICAL - OR PATHOPHYSIOLOGICAL SUBSTANCE? J. Clin. Invest. 1988: - 81: 1036-41.
4. Genest J., Larochelle P., THE ATRIAL NATRIURETIC FACTOR - IN HYPERTENSION. The American Journal of Medical Sciences. 1988: 195: 144-49.
5. Seidman C., Kennesth D., REVIEW: MOLECULAR APPROACHES TO- THE STUDY OF ATRIAL NATRIURETIC FACTOR. The American Jour- nal of the Medical Sciences. 1987: 294: 144-49.
6. Laragh J., ATRIAL NATRIURETIC HORMONE, THE RENIN-ALDOSTE- RONE AXIS AND BLOOD PRESSURE - ELECTROLYTE HOMEOSTASIS. New England Journal of Medicine. November 21, 1985.
7. Mookz T., Marion D. EFFECTS OF AURICULIN (ATRIAL NATRIURE- TIC FACTOR) ON BLOOD PRESSURE, RENAL FUNCTION, AND THE RE- NIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN DOGS. American Journal of Medicine 1984: December: vol. 77.
8. Sagnella G., Schore A., EFFECTS OF CHANGES IN DIETARY SO- DIUM INTAKE AND SALINE INFUSION ON IMMUNOREACTIVE ATRIAL- NATRIURETIC PEPTIDE IN HUMAN PLASMA. Lancet. November 30, 1985.
9. Blaine E., ROLE OF ATRIOPEPTIN IN BLOOD PRESSURE REGULA- TION. The American Journal of Medical Sciences. April 1988, 296 4.

10. Waljer R., Swanson Ch., EXAGGERATED RESPONSIVENESS OF IMMUNOREACTIVE ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE TO SALINE INFUSION IN CHRONIC RENAL FAILURE.
Clinical Sciences 1987; 72: 19-24
11. Pascher W., Tulussay. ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE IN PLASMA OF VOLUME OVERLOAD CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE.
Lancet August 10: 1985.
12. Fried T., ATRIAL NATRIURETIC FACTOR: A HISTORIC PERSPECTIVE. The American Journal of The Medical Sciences. September 1987, Vol. 294: 3.
13. Brenner B., HEMODYNAMICALLY MEDIATED GLOMERULAR INJURY -- AND THE PROGRESSIVE NATURE OF KIDNEY DISEASE.
Kidney International 1983; 23: 647-55.
14. Franklin H., THE PROGRESSION OF RENAL DISEASE.
American Journal of Medicine. 1988; 318: 1657-66.
15. Mogensen. RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN HUMANS.
American J. of Medicine 1983; 75: 943- 50
16. Bosh A., Lauer A., RENAL HEMODINAMICS CHANGES IN HUMANS.
American J. of Medicine. Nov. 1986; Vol. 81.
17. Brenner B., THE CASE FOR INTRARENAL HYPERTENSION IN THE INITIATION AND PROGRESSION OF DIABETIC AND OTHER GLOMERULOPATHIES.
The American Journal of Medicine. March 1982; Vol. 72; --- 375-80.
18. Wardle N., DIABETIC NEPHROPATHY.
Nephron 45, 1987: 177-81.
19. Mogensen C., MICROALBUMINURIA AS A PREDICTOR OF CLINICAL-DIABETIC NEPHROPATHY.
Kidney International 1987; 31: 673-689.
20. Yves N. BLOOD VOLUME IN HEALTH AND DISEASE.
Clinicals in Haematology. 1987; Vol. 6: 3.
21. Charles D., Journal Nuclear Medicine 1985; 26: 1243-1247.

22. Harrison, PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. 1988, IIava edición.
23. ANP (125) RADIORECEPTOR ASSAY SYSTEM.
Biomedical Research. AMERSHAM.
24. TECHNICON AUTOANALIZER II. August 1974.
25. COAT-A COUNT ALDOSTERONE. Diagnostic products corporation
February 10, 1987.
26. ANGIOTENSIN I RADIOINMUNOSSAY KIT. Compagnie Oris Industrie
S.A. October 1984/ R3.