

11213  
5  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**I. S. S. S. T. E.**

**"EFECTO DEL CAPTOPRIL SOBRE LOS  
REQUERIMIENTOS DE SULFONILUREAS  
EN DIABETICOS NO DEPENDIENTES DE  
INSULINA"**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A E N :**

**ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**

**P R E S E N T A :**

**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

**ASESOR: DR. MIGUEL A. GUILLEN GONZALEZ**



**ISSSTE**

México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1991



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 está 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

	PAGINA
RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	2
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	33

R E S U M E N

Se valoró el efecto del captopril sobre los requerimientos de glibenclamida en diabéticos no dependientes de insulina (DMNID), en un estudio abierto, dividido en tres fases de PLACEBO-CAPTOPRIL-PLACEBO, cada fase con un período de duración de cuatro semanas respectivamente.

Un total de 20 pacientes con DMNID en tratamiento con glibenclamida, 16 del sexo femenino y 4 masculinos, edad promedio de 59.3 ( $\pm 7.6$ ), índice de masa corporal (IMC) de 26.1 ( $\pm 0.8$ ), y glucemias de 200 mg. Se excluyeron del estudio pacientes con complicaciones crónicas.

Cada 14 días se tomó glucemias por dextrostix, tensión arterial (TA), y control de peso. Exámenes de laboratorio hemoglobina glucosilada (HbA1c) al inicio y al finalizar el estudio, glucemia, urea, creatinina, y lípidos al finalizar cada estudio.

Se observó una disminución estadísticamente significativa de la TA, glucemia y dosis de glibenclamida ( $P < 0.01$ ) en la fase de captopril en comparación con la fase de placebo, y una elevación estadísticamente significativa de la TA, glucemia y dosis de glibenclamida ( $P < 0.01$ ) en la tercera fase de placebo. No se observó ningún efecto sobre los lípidos.

El captopril disminuye los niveles de glibenclamida y reduce los requerimientos de glibenclamida.

## I N T R O D U C C I O N

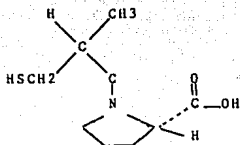
Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), constituyen un nuevo grupo de sustancias antihipertensivas, con efectos benéficos en los pacientes diabéticos por la reducción del volumen (postcarga), así como por los efectos favorables sobre la homeostasis de los carbohidratos, del flujo plasmático renal y la proteinuria inicial.

Historicamente, el desarrollo de los inhibidores de la ECA empezó cuando se descubrió el "factor potenciador de la bradicinina" en el veneno de la serpiente sudamericana Bothrops jararaca, más tarde se comprobó que estos péptidos también tenían acción inhibidora de la ECA (2).

Entre estos péptidos el inhibidor más potente fué el nonapéptido teprótide (QS 20881) (3). Años después (1977) fué sintetizado el primer inhibidor de la ECA activo por la vía oral. (4).

La actividad inhibidora del captopril depende principalmente de la interacción de su grupo sulfhidrilo con un ión zinc, con la formación de dímeros disulfhídricos y complejos con cisteína ó glutatión .

ESTRUCTURA QUIMICA DEL CAPTOPRIL:



Los principales efectos hemodinámicos de los inhibidores de la ECA, están en relación a dos mecanismos de acción que son el resultado de la inhibición de la cininasa plasmática II ó enzima convertidora de la angiotensina (ECA).

I.- Inhiben la síntesis de la angiotensina II.

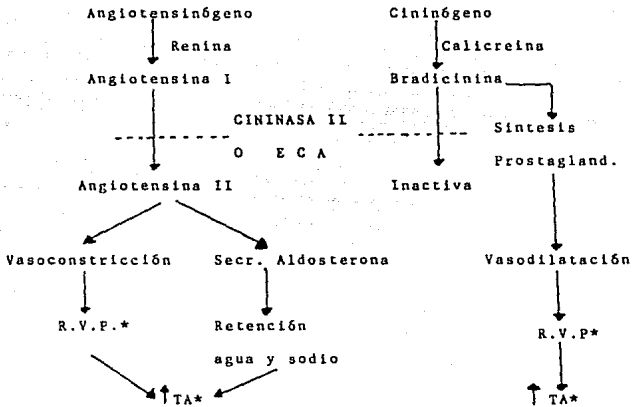
II.-Inhiben la degradación de la bradicinina y con esto estimula el sistema caliceína-cinina (elevando las cininas circulantes). (cuadro 1).

La cininasa plasmática II ó ECA, se ha identificado en la mayor parte de los tejidos principalmente a nivel de pulmón, plasma y endotelio vascular (5).

La angiotensina II, es un poderoso vasoconstrictor, contribuye al aumento de la resistencia periférica y de la tensión arterial (6). Estimula en forma importante la secreción de la aldosterona, aumentando la reabsorción de sodio y la retención de agua.

CUADRO No 1

MECANISMOS DE ACCION DE LOS INHIBIDORES DE LA ECA:



\*RVP: Resistencia vascular periférica

TA: Tension arterial sistémica.

Los inhibidores de la ECA, producen una disminución de la resistencia vascular periférica de las arterias tanto pequeñas como mayores (7). La magnitud de estos cambios dependen del volumen plasmático y de los niveles del sodio sérico (8). Disminuyen la secreción de la aldosterona, originando un aumento de la eliminación de sodio, sin embargo este efecto suele ser pasajero o de pequeña magnitud, a pesar de una supresión sostenida de la ECA y angiotensina (9).

En contraste con otros vasodilatadores los inhibidores de la ECA no producen taquicardia refleja, y pueden aumentar la actividad parasimpática. (10).

Los inhibidores de la ECA al disminuir la resistencia vascular periférica sistémica y la presión arterial media (postcarga), mejora sustancialmente el gasto cardíaco y el volumen sistólico. Así mismo disminuye la presión capilar pulmonar en cuña, la presión de la arteria pulmonar y de la aurícula derecha. De ahí su gran utilidad en la insuficiencia cardíaca congestiva. (11)

A nivel renal, incrementan el flujo plasmático, sin modificaciones importantes sobre el filtrado glomerular, con efecto vasodilatador menor en la arteriola eferente que en la arteriola aferente (9). La nefropatía incipiente se ha correlacionado con un aumento del filtrado glomerular y un incre-



mento de la presión intraglomerular con microalbuminuria. (9,32). La reducción de la presión arterial sistémica retarda el desarrollo de la nefropatía y reduce la proteinuria (25). Los Inhibidores de la ECA reducen la presión intraglomerular y la proteinuria. En pacientes con daño renal confirmado han desarrollado ocasionalmente insuficiencia renal aguda. (23-24).

Estudios recientes han demostrado que los inhibidores de la ECA producen un incremento de la sensibilidad a la insulina, (12,20,26).

Mediante la técnica de clampeo de DeFronzo (20), se ha demostrado un incremento de la sensibilidad periférica de la insulina. En estudios recientes comparados con otros antihipertensivos, se corroboró la disminución de la glucemia y la concentración de insulina en forma estadísticamente significativa durante la administración de captopril (20).

Existen varios estudios reportados, donde han demostrado la disminución de la glucemia en pacientes diabéticos en tratamiento con inhibidores de la ECA, incluso con hipoglucemias recurrentes. (13,14,15).

La homeostasis de la glucosa sanguínea, resulta de una relación equilibrada entre la producción hepática de glucosa y la captación de esta última a nivel muscular. En los pacientes con diabetes no insulino dependientes, esto está

alterado por una resistencia periférica a la insulina cursando incluso con hiperinsulinemia (16,17,18,19). Los inhibidores de la ECA, aumentan el gasto cardíaco con aumento del aporte de glucosa a nivel periférico, así mismo se ha reportado que por efecto mediado por las cininas hay una disminución de la producción hepática de la glucosa (13).

Los estudios en animales dan apoyo a la noción de que las complicaciones tardías de la diabetes son consecuencia directa de los trastornos metabólicos en general y de la hiperglucemia en particular. El conservar la euglucemia, puede prevenir ó retardar el desarrollo de la retinopatía y de la nefropatía. (16,17). El control de la glucemia está en relación directa al régimen dietético y la reserva pancreática de insulina, para su control con hipoglucemiantes orales ó insulina. (21).

Los pacientes diabéticos presentan un elevado riesgo cardiovascular, esto está en relación a la interacción de varios factores, la obesidad (frecuentemente asociada), hiperinsulinemia, trastornos en la concentración de los lípidos e hipertensión arterial (19,20,21).

Estudios recientes han demostrado una relación fisiopatológica importante entre la resistencia periférica a la insulina, hiperinsulinismo e hipertensión arterial. No sola-

mente en pacientes diabéticos, también en hipertensos no diabéticos. (19,20,26,27,28).

Con objeto de valorar el efecto de la administración de captopril (un inhibidor de la ECA), sobre los requerimientos de hipoglucemiantes orales: glibenclamida, en pacientes diabéticos no insulino-dependientes, como una medida indirecta del aumento de la sensibilidad de la insulina endógena, hemos efectuado el presente estudio prospectivo.

## MATERIAL Y METODOS

### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes diabeticos no insulino dependientes en tratamiento con glibenclámda.
- Peso estable. Con un indice de masa corpóral (IMC) mayor de 25 y menor ó igual de 27.
- Glucemias en ayuno menores de 200 mg
- Consentimiento del paciente.

### CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Retinopatía proliferativa.
- Nefropatía diabética con presencia de proteinuria.
- Insuficiencia hepática ó insuficiencia cardiaca.
- Antecedente de intolerancia al captopril.

D I S E Ñ O   E X P E R I M E N T A L

CUADRO No 2

ACTIVIDADES	FASES DEL ESTUDIO										
	PLA	C E	B O	C A	P T	O P	R I	L	PLA	C E	B O
TIEMPO (SEMANAS)	1			4 - 5				8 - 9			12
No DE VISITAS	1	2	3	4	5	6	7				
EF, TA Y PESO	1	2	3	4	5	6	7				
DEXTROSTIX	X	X	X	X	X	X	X				
Hb A1C	X	X	X	X	X	X	X				
LABORATORIO*	X			X			X				X

EF (Examen físico) , TA (tensión arterial) ,Hb A1C (Hemoglobina glucosilada).

\* Glucemia, Colesterol total (COL-Tot), colesterol de baja densidad (COL-LDL), colesterol de alta densidad (COL-HDL), examen general de orina.

Un total de 20 pacientes reunieron los criterios para el estudio, con edades comprendidas de 49 a 68 años ( $59 \pm 7.6$ ). El peso, expresado en índice de masa corporal, entre 25.7 y 27, ( $26,1 \pm 0.8$ ). La diabetes con un periodo de evolución promedio de 12 años ( $\pm 8$  años).

El estudio se efectuó en el Servicio de Endocrinología del Hospital Regional 20 de Noviembre.

La duración del estudio en cada paciente fué de tres meses, dividido en tres fases de 4 semanas cada una. Fase 1, Placebo, Fase 2: Captopril, Fase 3: Placebo. (Cuadro No 2).

Todos los pacientes recibieron dieta para diabético calculada de acuerdo a los requerimientos calóricos de cada paciente: 55% en forma de carbohidratos, 30% como grasas (menos del 10% grasas saturadas y menos de 300 mg de colesterol al día) y 15% de proteínas; a cargo del Servicio de Dietología y Nutrición.

A cada paciente se efectuó inicialmente una historia clínica completa con toma de exámenes de laboratorio basales Hb A1C (hemoglobina glucosilada), glucemia, urea, creatinina, sodio, potasio, examen general de orina, y perfil de lípidos completo, (Colesterol total, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad y triglicéridos), procesados con méto-

dos convencionales a cargo del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital.

La FASE DE PLACEBO , se inició con la administración de mismo a dosis mínima de 25 mg al día, en pacientes sin hipertensión arterial, y a dosis de 25 mg cada 8 Hrs en los pacientes hipertensos. En esta fase no se suspendió el medicamento antihipertensivo de los pacientes hipertensos. El placebo fué administrado con características físicas semejantes al medicamento , el paciente desconoció las fases del estudio.

La FASE DE CAPTOPRIL, se inició despues de la primera fase y 24 Hrs despues de suspender el placebo. La dosis fué la misma que la de placebo. En esta fase se suspendió el manejo antihipertensivo de los pacientes hipertensos, las dosis del captopril fueron ajustadas de acuerdo a la tensión arterial .

La TERCERA FASE DE PLACEBO, se inició 24 Hrs después de suspender el captopril. La dosis fué la misma establecida para la primera fase .

El control de la glucemia, tensión arterial y peso, se efectuaron cada 15 días (con la toma de glucemia capilar con Glucometer II). Las dosis de glibenclamida fueron ajustadas de acuerdo a las glucemias.



Al finalizar cada fase del estudio se tomaron exámenes de laboratorio de control: glucemia, creatinina, nitrógeno ureico, sodio, potasio, examen general de orina y perfil de lípidos completo, procesados por métodos convencionales en el Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital. Al finalizar el estudio también se tomó hemoglobina glucilada de control.

Los pacientes que presentaron descompensación metabólica por infección, estrés u otras causas, fueron suspendidos temporalmente hasta su control adecuado.

Durante el transcurso del estudio, no se observaron efectos colaterales del medicamento.

Dos pacientes, una por colecistitis aguda y otro por infección de vías urinarias, fueron suspendidos temporalmente del estudio.

El análisis estadístico empleado fué la prueba no paramétrica "Chi cuadrada" para variables independientes. Con  $P < 0.05$  como estadísticamente significativa.

R E S U L T A D O S

El captopril reduce la tensión arterial sistémica tanto sistólica como diastólica ( $P < 0.05$ ), en comparación con la fase de placebo. Así mismo durante la tercera fase de placebo, se observó una elevación de la tensión arterial sistólica y diastólica. ( $P < 0.05$ ) Cuadro 3, 4 y 5.

Las concentraciones de glucosa, disminuyeron en forma estadísticamente significativa durante la fase de captopril ( $P < 0.001$ ), esto se corroboró en todos los controles de las glucemias capilares y séricas. Al inicio del estudio, con los controles estrictos de la dieta se observó disminución discreta de la glucemia. En la tercera fase, de placebo, se observó elevación de las glucemias en forma estadísticamente significativa. ( $p < 0.001$ ) . Cuadro No 7, 10, y 11.

Las dosis de glibenclamida fueron ajustadas de acuerdo a las concentraciones de glucemia. Durante la fase de captopril hubo reducción estadísticamente significativa en comparación con la fase de placebo ( $P < 0.001$ ) . Durante la tercera fase de placebo, las dosis fueron incrementadas en comparación con la fase previa. ( $P < 0.001$ ).Cuadro No 8 y 9.

El análisis estadístico del medicamento sobre las concentraciones de lípidos (Colesterol total, de alta densidad,

y triglicérido), no mostraron diferencias significativas en ninguna fase del estudio. Cuadro No 12 y 13.

El peso ( como índice de masa corporal : IMC), y la hemoglobina glucosilada, no mostraron diferencias estadísticamente significativas durante las tres fases del estudio. Cuadro No 13.

## D I S C U S I O N

La disminución de las concentraciones de glucosa en los pacientes que ingresan a protocolos de estudio, se ha observado que pueden deberse a controles estrictos (dieta , peso , etc). durante los estudios. ( 17-26). Esto explica nuestros resultados durante la fase de placebo, sin embargo no fué tan significativa en comparación con las otras fases.

Está bién establecido, el efecto antihipertensivo del captopril; sabemos que la inhibición de la cininasa II ó ECA origina una reducción de la síntesis de la angiotensina II y así mismo inhibe la degradación de la bradiginina, con el aumento de las cininas circulantes. (5-7) Al interferir la interferir la degradación de la bradiginina, estimula la producción de prostaglandinas vasodilatadoras. Aunque estudios recientes sugieren que el efecto de los inhibidores de la ECA sobre el sistema calcireina-cinina, es independiente de la actividad sobre la presión arterial. (5-6). Los dímeros disulfhidrúlicos del captopril y los complejos con cisteína y glutatión que se forman después de la administración del fármaco contribuyen más decididamente a su efecto antihipertensivo mediante la liberación lenta del fármaco activo dentro de la circulación ó en lechos vasculares específicos.

La estimulación del sistema calicreína-cinina por los inhibidores de la ECA, són relacionados con los efectos benéficos de estos fármacos sobre el metabolismo de la glucosa (20,26). Estudios recientes han demostrado que los inhibidores de la ECA producen un aumento de la sensibilidad a la insulina, mediada por las cininas. (20,26,27). Este aumento de la sensibilidad a la insulina es predominantemente a nivel del músculo esquelético (13,14,15)..

En nuestro estudio la disminución de las concentraciones de glucosa sanguíneas, así como la reducción de las dosis de glibenclamida se ha observado en la fase de la administración de captopril (  $P < 0.001$  ).

Se han demostrado recientemente que la administración de los inhibidores de la ECA, además de disminuir las concentraciones de la glucosa, han disminuido las concentraciones de insulina plasmática (hasta un 20%). (20,26)

Recientemente se ha sugerido que la hiperinsulinemia y la resistencia periférica a la insulina en los pacientes con DMNID, contribuyen a la presencia de hipertensión arterial. La hiperinsulinemia se ha relacionado con una mayor retención de sodio y de volumen así mismo hiperactividad del sistema nervioso simpático. (20,26,28 ).

ANALISIS ESTADISTICO DEL CAPTOPRIL SOBRE LA TENSION ARTERIAL  
SISTOLICA ( TAS )

TAS 1o 126,5<sup>±</sup>15.9 2o 126.5<sup>±</sup>11.2 3o 128.0<sup>±</sup> 11.9 4o 121.0<sup>±</sup>16 5o 122.5<sup>±</sup>10.5 6o 128.5<sup>±</sup>7.4 7o 128.5<sup>±</sup> 8.1

1o 126.5

1o 126.5 - 2o 126.5 PNS 2o 126.5

1o 126.5 - 3o 128.0 PNS 2o 126.5 - 3o 128.0 PNS 3o 128.0

1o 126.5 - 4o 121.0 PNS 2o 126.5 - 4o 121.0 PNS 3o 128.0 - 4o 121.0 T=2.6  
P=1.5\*\*

1o 126.5 - 5o 122.5 PNS 2o 126.5 - 5o 122.5 PNS 3o 128.0 - 5o 122.5 PNS

1o 126.5 - 6o 128.5 PNS 2o 126.5 - 6o 128.5 PNS 3o 128.0 - 6o 128.5 PNS

1o 126.5 - 7o 128.5 PNS 2o 126.5 - 7o 128.5 PNS 3o 128.5 - 7o 128.5 PNS

4o 121.0

4o 121.0 - 5o 122.5 PNS 5o 122.5

4o 121.5 - 6o 128.5 T=2.6 5o 122.5 - 6o 128.5 T=3.2 6o 128.5  
P=1.8\*\* P=4.0\*

4o 121.5 - 7o 128.5 PNS 5o 122.5 - 7o 128.5 T=3.2 6o 128.5 - 7o 128.5 PNS  
P=4.0\*

\* P < 0.05

\*\* P < 0.1 Hay diferencia importante pero sin significado estadístico.

ANALISIS ESTADISTICO DEL CAPTOPRIL SOBRE LA TENSION ARTERIAL  
DIASTOLICA ( TAD)

	1o	2o	3o	4o	5o	6o	7o
TAD	81.5 <sup>±</sup>	82.5 <sup>±</sup> 6.9	81.5 <sup>±</sup> 6.5	73.5 <sup>±</sup> 9	76.5 <sup>±</sup> 9.0	82.0 <sup>±</sup> 7.9	82.5 <sup>±</sup> 5,4

1o 81.5

1o 81.5 - 2o 82.5 PNS 2o 82.5

1o 81.5 - 3o 81.5 PNS 2o 82.5 - 3o 81.5 PNS 3o 81.5

1o 81.5 - 4o 73.5 T=4 2o 82.5 - 4o 73.5 T=3.9 3o 81.5 - 4o 73.5 T=3.5

P=7.6\* P=8.7\* P=2.0

1o 81.5 - 5o 76.5 T=2.2 2o 82.5 - 5o 76.5 T=3 3o 81.5 - 5o 76.5 T=3.9

P=3.7\* P=6.7\* P=3.0\*\* P=3.0\*\*

1o 81.5 - 6o 82.5 PNS 2o 82.5 - 6o 82.0 PNS 3o 81.5 - 6o 82.0 PNS

1o 81.5 - 7o 82.5 PNS 2o 82.5 - 7o 82.5 PNS 3o 81.5 - 7o 82.0 PNS

4o 73.5

4o 73.5 - 5o 76.5 PNS 5o 76.5

4o 73.5 - 6o 82.0 T=3 5o 76.5 - 6o 82.0 T=2.5

P=7\* P=2.2\*\*6o 82.0

4o 73.5 - 7o 82.5 T=3 5o 76.5 - 7o 82.5 T=2.8

P=6.9\*\* P=1.0\*\*6o 82.0 - 7o 82.5 PNS

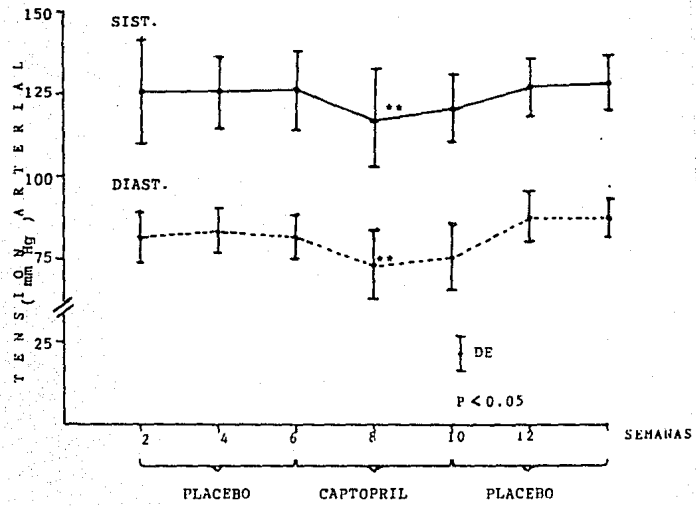
\* P < 0.05

\*\* P < 0.1 Hay diferencia importante pero sin significado estadístico.

CUADRO No 4



CUADRO No 5



ANALISIS ESTADISTICO DEL CAPTOPRIL SOBRE LA GLUCEMIA CAPILAR (DEXTROTIX)

1o	2o	3o	4o	5o	6o	7o
180.9 <sup>±</sup> 19.4	158.7 <sup>±</sup> 32.4	148.1 <sup>±</sup> 22.3	94.1 <sup>±</sup> 20.3	100.5 <sup>±</sup> 23.1	151.6 <sup>±</sup> 32.4	152.3 <sup>±</sup> 21.9

1o 180.9

1o 180.9 - 2o 158.7 T=3.9 2o 158.7

P=5.6\*

1o 180.9 - 3o 148.1 T= 9 2o 158.7 - 3o 148.1

PNS 3o 148.1

P=9\*\*

1o 180.0 - 4o 94.1 T=18 2o 158.7 - 4o 94.1

T=9.9 3o 148.1 - 4o 94.1 T=8.5

P=9.3\*\*

P=6.4\*\*

P=6.3\*\*

1o 180.0 - 5o 100.5 T=15 2o 158.7 - 5o 100.5

T=7.7 3o 148.1 - 5o 100.5 T=8.8

P=8.2\*\*

P=6.5\*\*

1o 180.0 - 6o 151.6 T=4.0 2o 158.7 - 6o 151.6

PNS 3o 148.1 - 6o 151.6 PNS

P=6.8\*\*

1o 180.0 - 7o 152.3 PNS 2o 158.7 - 7o 152.3

PNS 3o 148.1 - 7o 152.3 PNS

4o 94.1

4o 94.1 - 5o 100.5 PNS 5o 100.5

4o 94.1 - 6o 151.6 T=7.1 5o 100.5 - 6o 151.6

T=9.3 6o 151.6

P=8.0\*\*

P=6.2\*\*

4o 94.1 - 7o 152.3 T=10 5o 100.5 - 7o 152.3

T=8.8 6o 151.6 - 7o 152.3 PNS

P=8.1\*\*

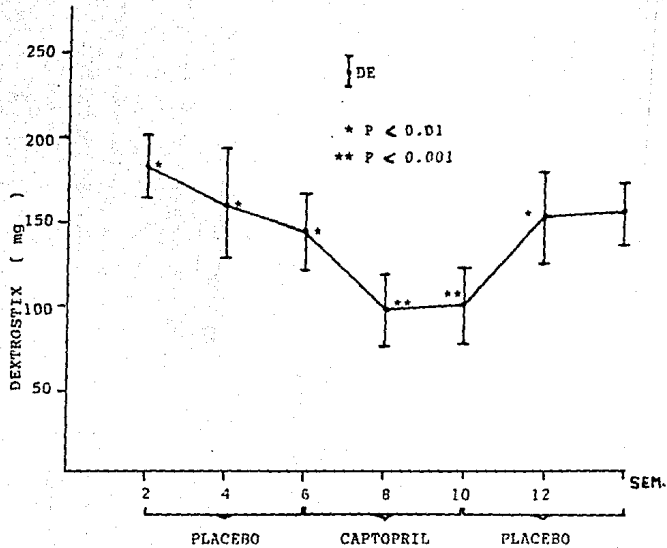
P=6.1\*\*

\* P < 0.01

\*\* P < 0.001

CUADRO No 6

CUADRO No 7



ANALISIS ESTADISTICO DEL CAPTOPRIL SOBRE LAS DOSIS DE GLIBENCLAMIDA  
(En número de tabletas. Cada tableta de 5 mg )

1o	2o	3o	4o	5o	6o	7o
4.9 <sup>±</sup> 1.4	4.6 <sup>±</sup> 1.3	4.4 <sup>±</sup> 1.2	2.3 <sup>±</sup> 0.5	2.4 <sup>±</sup> 0.5	2.9 <sup>±</sup> 0.6	3.2 <sup>±</sup> 0.9

---

1o 4.9

1o 4.9 - 2o 4.6 PNS 2o 4.6

1o 4.9 - 3o 4.4 T=2.9 2o 4.6 - 3o 4.4 PNS 3o 4.4  
P=7.7\*

1o 4.9 - 4o 2.3 T=11<sub>-6</sub> 2o 4.6 - 4o 2.3 T=9.9<sub>-6</sub> 3o 4.4 - 4o 2.3 T=9.2<sub>-6</sub>  
P=10<sup>\*\*\*</sup> P=10<sup>\*\*\*</sup> P=10<sup>\*\*\*</sup>

1o 4.9 - 5o 2.4 T=12<sub>-6</sub> 2o 4.6 - 5o 2.4 T=11<sub>-6</sub> 3o 4.4 - 5o 2.4 T=11.2<sub>-6</sub>  
P=10<sup>\*\*\*</sup> P=10<sup>\*\*\*</sup> P=10<sup>\*\*\*</sup>

1o 4.9 - 6o 2.9 T=11.2<sub>-6</sub> 2o 4.6 - 6o 2.9 T=9.4<sub>-6</sub> 3o 4.4 - 6o 2.9 T=7.8<sub>-6</sub>  
P=10<sup>\*\*\*</sup> P=10<sup>\*\*\*</sup> P=10<sup>\*\*\*</sup>

1o 4.9 - 7o 3.2 T=8<sub>-6</sub> 2o 4.6 - 7o 3.2 T=6.4 3o 4.4 - 7o 3.2 T=5  
P=10<sup>\*\*\*</sup> P=3.0<sup>\*\*</sup> P=6.6\*

---

4o 2.3

4o 2.3 - 5o 2.4 PNS 5o 2.4

5o 2.3 - 6o 2.9 T=3.9 5o 2.4 - 6o 2.9 T=4 6o 2.9  
P=8.7\*\* P=6.5\*

5o 2.3 - 7o 3.2 T=8<sub>-6</sub> 5o 2.4 - 7o 3.2 T=3.3 6o 2.9 - 7o 3.2 PNS  
P=10<sup>\*\*\*</sup> P=3.0<sup>\*\*</sup>

---

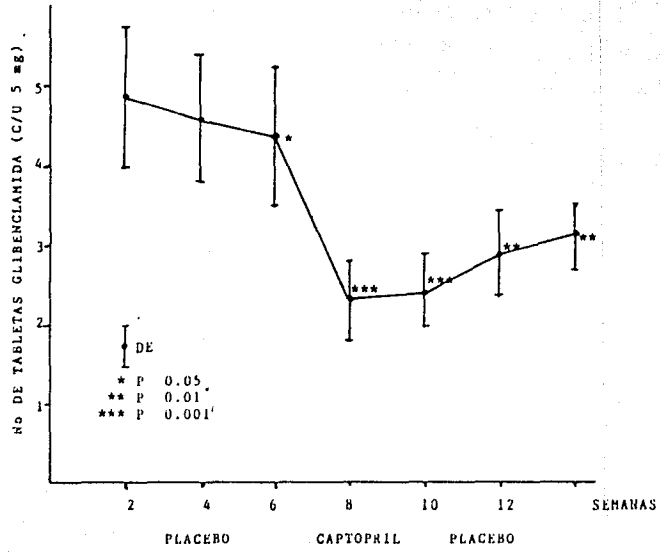
\* Hay diferencia importante pero no estadísticamente significativa

\* P < 0.05

\*\* P < 0.01

\*\*\* P < 0.001

CUADRO No 9



ANALISIS ESTADISTICO DEL CAPTOPRIL SOBRE LA GLUCEMIA PLASMATICA (MG%)

BASAL	1o FASE	2o FASE	3o FASE
187.8 <sup>±</sup> 16	160 <sup>±</sup> 31.2	128.9 <sup>±</sup> 31.0	162.6 <sup>±</sup> 21.7

---

1o 160

1o 160 - 2o 128.9 T=4.5 2o 128.9

P=7.2\*\*

1o 160 - 3o 162.6 PNS 2o 128.9 - 3o 162.6 T=4.7

P=7.1\*\*

---

\*\* P < 0.001

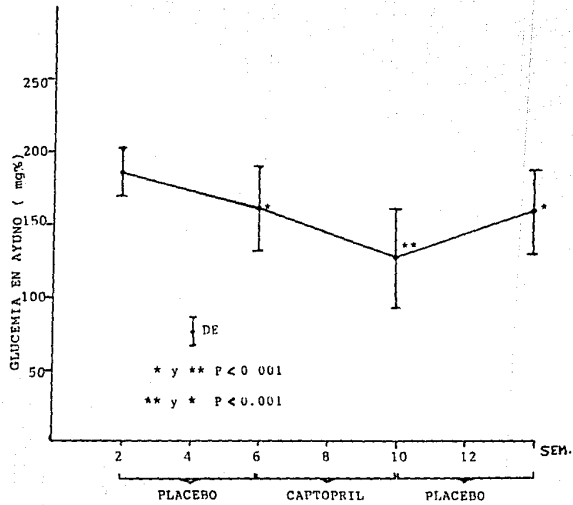
ANALISIS ESTADISTICO DEL CAPTOPRIL SOBRE LOS LIPIDOS:

	BASAL	1o FASE	2o FASE	3o FASE
COL TOT.	209.2 <sup>±</sup> 48.9	203.9 <sup>±</sup> 40.5	200 <sup>±</sup> 37.9	203.5 <sup>±</sup> 34,5
COL-HDL	34.4 <sup>±</sup> 7.7	33.7 <sup>±</sup> 6.9	33,5 <sup>±</sup> 10.6	36.5 <sup>±</sup> 8.4
COL-LDL	127.2 <sup>±</sup> 46.1	127.1 <sup>±</sup> 34,1	121,9 <sup>±</sup> 9	123.6 <sup>±</sup> 29.3
TRIGLIC.	245,3 <sup>±</sup> 99.6	222.3 <sup>±</sup> 94.2	211.8 <sup>±</sup> 88.2	220.8 <sup>±</sup> 80.01

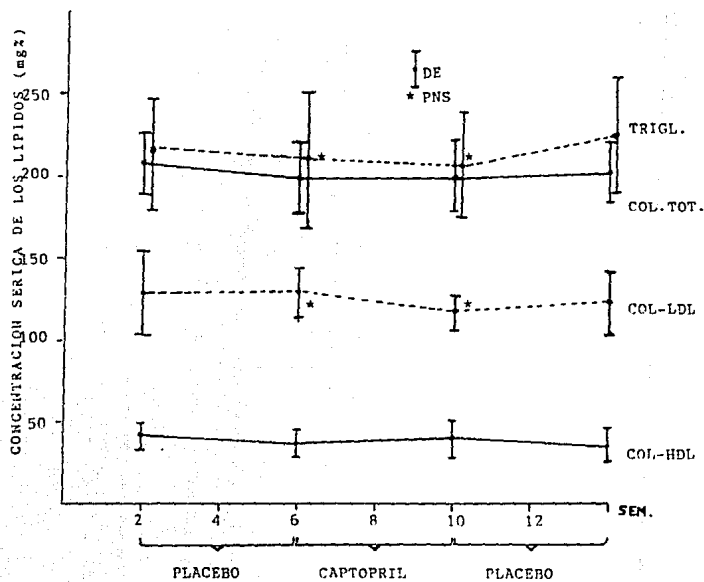
---

(El análisis estadístico no mostró ninguna diferencia significativa en los lípidos)

CUADRO No 11



CUADRO No 12





## ANÁLISIS ESTADÍSTICO ( RESUMEN) EN LAS TRES FASES DEL ESTUDIO

ESTUDIO	PLACEBO	CAPTOPRIL	P	PLACEBO	P
TAD *	81.5 <sup>±</sup> 6.5	73.5 <sup>±</sup> 10.6	P < 0.05	82.5 <sup>±</sup> 5.3	P < 0.05
TAS *	126.5 <sup>±</sup> 11.5	121 <sup>±</sup> 8.2	P < 0.05	128.5 <sup>±</sup> 7.4	P < 0.05
GLUCEMIA	160.2 <sup>±</sup> 30.5	128.9 <sup>±</sup> 30.2	P < 0.001	162.6 <sup>±</sup> 21.2	P < 0.001
DEXTROSTIX	158.7 <sup>±</sup> 32.4	94.1 <sup>±</sup> 20.3	P < 0.001	151.6 <sup>±</sup> 32.4	P < 0.01
GLIBENCLAMIDA	4.4 <sup>±</sup> 2.4	2.4 <sup>±</sup> 0.8	P < 0.001	3.5 <sup>±</sup> 0.8	P < 0.01
COL-TOTAL *	203.9 <sup>±</sup> 40.5	200.9 <sup>±</sup> 37.9	PNS	203.5 <sup>±</sup> 34.5	PNS
COL-HDL *	33.7 <sup>±</sup> 6.8	34.5 <sup>±</sup> 10.6	PNS	36.5 <sup>±</sup> 8.4	PNS
COL-LDL *	127.1 <sup>±</sup> 34.1	121.9 <sup>±</sup> 29.3	PNS	123.6 <sup>±</sup> 27.2	PNS
TRIGLICERIDOS	222.3 <sup>±</sup> 94.2	211.8 <sup>±</sup> 88.2	PNS	220.8 <sup>±</sup> 80.0	PNS
IMC *	26.1 <sup>±</sup> 0.8	25,9 <sup>±</sup> 1.1	PNS	26.2 <sup>±</sup> 0.6	PNS
Hb A1C*	12.7 <sup>±</sup> 0.4	12.6 <sup>±</sup> 1.1	PNS	12.9 <sup>±</sup> 0.5	PNS

CUADRO No 13

- 30 -

\* TAD= Tensión arterial diastólica, TAS=Tensión arterial sistólica, Col-Tot=Colesterol total, Col-HDL=Colesterol de alta densidad, Col-LDL=Colesterol de baja densidad. IMC= Índice de masa corporal, Hb A1C=Hemoglobina glucosilada.

### CONCLUSIONES

1.- Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, disminuyen los requerimientos de sulfonilureas al reducir los niveles de glucemia en ayunas, esto como medida indirecta del aumento de la sensibilidad a la insulina a nivel del sistema muscular esquelético.

2.- El captopril reduce la tensión arterial tanto sistólica como diastólica en los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, sin efectos colaterales importante .

3.- El captopril no tienen efectos sobre la concentración de lípidos (colesterol total, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad y triglicéridos).

Los inhidores de la ECA, tiene ventaja sobre otros agentes antihipertensivos .en los pacientes diabéticos.

Incrementa la sensibilidad periférica a la insulina proporcionando efectos benéficos sobre la homeostasis de la glucosa (20).

En su efecto antihipertensivo, no produce taquicardia refleja ni altera la sensibilidad barorefleja (5,26 ).

A nivel renal, aumentan el flujo plasmático y reducen la presión intraglomerular y microalbuminuria . (1,25,9)

Los inhibidores de la ECA, no tienen efectos sobre la concentración de los lípidos (19,20).

Estas características hacen que los inhibidores de la ECA sean considerados los antihipertensivos de primera elección en los pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente.

.....Co0.....

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

- 1.-Marre H., Leblanc H, Suarez, et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetics with persistent microalbuminuria. Br Med J 1987;294:1448
- 2.-Ferreira SH, Bartlett DC, Green LJ : Isolation of bradykinin potentiating peptides from Brothrops Jararaca venom Biochem 1970; 9: 2583-2593.
- 3.-Gavras H. Brunner J, Waeber B et al. An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstriction and volume factors in hypertensive patients. N Eng J Med 1984;291:814-821
- 4.-Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW: Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. Science 1977; 196 441-443.
- 5.-Hollenberg N K, Meggs LG, Williams G H et al. Inhibitors of angiotensin converting enzyme : pharmacokinetic. Drug 1988;36 (5) : 540-600
- 6.-Kraakoff L R, Ribeiro A B, Gorkin J V, et al. Saralasin infusion in screening patients for renovascular hypertension. Am J. Cardiol 1980;45:609-613.
- 7.-Safar M E, Bouthier J D, Laurent SM et al. Captopril and common carotid blood flow in patients with essential hypertension: A review. Postgrad Med J 1986;12 (Suppl I) 31-33.

- 8.-Ferguson RK, Vlasses PH, Koplin , et al. Captopril in se-  
vera treatment resistant hypertension Am Heart J, 1980 ;  
99:579-584
- 9.-Navis GJ, de Zeeuw D, deLong PE: Enalapril and the kidney  
Renal vasodilation and natriuresis due to the inhibition  
of angiotensin II formation. J Cardiovasc Pharmacol ,  
1986;8 (suppl): S30-S34.
- 10.-Alayi AA, Lees KR, Reid JL. Effects of angiotensin con-  
verting enzyme inhibitor, perindolol, on autonomic reflex-  
es Eur J Clin Pharmacol 1986, 30: 177-182.
- 11.-Packer M, Medina N, Yushak M, et al . Usefulness of plas-  
ma renin activity in predicting hemodynamic and clinical  
responses and survival during long term converting enzyme  
inhibition in severe chronic heart failure. Br Heart J ,  
1985;54: 298-304
- 12.-Mirran A, Targhetta R, Laroche B; The antihypertensive  
effect of captopril : Evidence for an influence of kinins.  
Lancet 1980;2:732-737
- 13.-Mc Murray J, Fraser MD, Captopril, enalapril and blood  
glucose. Lancet 1986; 3: 1935
- 14.-Kristian RM, Wiklamayr M, Dietze GJ , Hypoglycemia in hy-  
pertensive diabetic patients treated with sulfonyleureas  
biguanides and captopril, N Engl J Med 1989, 319 (24),  
1609.
- 15.-Ferriere M, Lachkar H, Richart JL et al. Captopril and  
insulin sensitivity . Ann Inter Med,1985; 102: 134-135

- 16.-Ginsberg J, Olefsky JM, Reaven GM, : Further evidence that insulin resistance exists in patients with chemical diabetes .1987;317: 350-357.
- 17.-Reaven GM, Insulin resistance in non insulin dependent diabetes mellitus .1983; 74: 3-6.
- 18.-Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. 1988; 37: 1595-1599.
- 19.-Gerald M, Reaven GM, Role of abnormalities of Carbohydrate and lipoprotein Metabolism in the Pathogenesis and Clinical Course of Hypertension .J Cardiovasc Pharmacol, 1990 15 (suppl) : S4-S7.
- 20.-Hans OL, Pollare T, Berne C: Insulin Sensitivity in Newly Detected Hypertensive Patients : Influence of captopril and Other Antihypertensive agents in Insulin Sensitivity and Related Biological Parameters. J Cardiovasc Pharmacol, 1990; 15 (Suppl): S46-S52.
- 21.-Ferrer RE : Oral hypoglycemic agents. Med Clin North Am. 1988; 72:1323-1343.
- 22.-Marre M, Leblanc H, Smith T. Captopril Kinetics. Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 452-458.
- 23.-Mogensen CE, Therapeutic interventions in nephropathy of non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1988;11 (Suppl 1 ): 10-19
- 24.- Michael E, Tuck MD. Treatment of Hypertensive, diabetic Patients. Diabetes Care 1988;11 (10): 828-831

- 25.-Mogensen CE : Long- term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. Br Med J. 1982; 285: 685-688.
- 26.-Rett K, Wicklmayr M. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in early antihypertensive treatment in non-insulin dependent diabetes mellitus. Postg Med J , 1988; 64 (Suppl 3 ), 69-73.
- 27.-Gerald M, Reaven. Role of Insulin Resistance in Human Disease Diabetes . 1988; 37 : 1595-1601.
- 28.- Donald C. Simonson MD. Etiology and Prevalence of Hypertension in Diabetic Patients. Diabetes Care 1988; 11 (10) 821-830.