

11227  
4  
20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO  
LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
MEDICINA INTERNA

EFFECTOS DEL CALCIO SOBRE LA TENSION ARTERIAL,  
CURVAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA E INSULINA  
EN PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES  
SODIOSENSIBLES.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS RECEPCIONAL

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

NORMA AMADOR LICONA



IMSS

MEXICO, D. F.

1992



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

|                           |    |
|---------------------------|----|
| ANTECEDENTES.....         | 1  |
| OBJETIVO.....             | 4  |
| MATERIAL Y METODOS.....   | 5  |
| ANALISIS ESTADISTICO..... | 6  |
| RESULTADOS.....           | 8  |
| DISCUSION.....            | 18 |
| CONCLUSIONES.....         | 20 |
| BIBLIOGRAFIA.....         | 21 |

## ANTECEDENTES

Se ha demostrado en múltiples estudios la asociación entre hipertensión, obesidad e intolerancia a la glucosa con hiperinsulinemia secundaria a defecto en la capacidad de la insulina para estimular el consumo de glucosa en estos individuos. Esta resistencia a la insulina parece no modificarse con el tratamiento antihipertensivo; pudiendo incluso acentuarse. (1,3)

No se conoce cual de las acciones de la insulina, (por ejemplo: inhibición de la liberación de la glucosa hepática y lipólisis, estimulación del transporte, oxidación y disposición no oxidativa de la glucosa y promoción de la entrada celular del potasio) pueden estar involucrados en el estado hipertensivo. Sin embargo se ha demostrado daño en la glucólisis y probablemente el músculo es el sitio de resistencia a la insulina. Por otra parte, causas de hipertensión como el Cushing, feocromocitoma, acromegalia, enfermedad renovascular e insuficiencia renal crónica pueden por si mismas interferir en la sensibilidad a la insulina. (2)

Se sugiere a la hipertensión arterial, como un estado de resistencia a la insulina, independientemente de la obesidad o la intolerancia a la glucosa. La insulina promueve la retención de sodio por el riñón y estimula la actividad del sistema nervioso simpático además de efectos directos e indirectos sobre una variedad del sistema de transporte de cationes en la membrana. (3)

Entre estos cationes asociados a resistencia a la insulina e hipertensión, se ha referido al calcio en sus múltiples acciones, como es el mantener el tono del músculo liso vascular, que se incrementa por niveles elevados de calcio citoplasmático o cambio en la sensibilidad del aparato contráctil sin cambio en el calcio citoplasmático, o ambos. (4,5)

Se ha observado, que plaquetas incubadas con suero de pacientes hipertensos incrementan los niveles de calcio citoplasmático, pero las plaquetas de hipertensos incubadas en suero de sujetos normales no produce este efecto; sugiriéndose un factor circulante que aumenta el calcio citoplasmático. (5)

El grupo de pacientes hipertensos que tiende a tener niveles elevados de hormonas reguladoras de calcio (PTH, 1,25 dihidroxicolecalciferol), es el grupo de individuos sensibles a sal y bajos niveles de renina, que tienden a presentar bajos niveles de calcio ionizado y elevada calciuresis. (7)

Hay una relación inversa, entre la ingesta diaria de calcio y la presión arterial sistólica, que es independiente de las variables tales como edad, sexo, índice de masa corporal, raza y etnicidad. En un estudio prospectivo a 4 años se observó una reducción del 23% del riesgo de hipertensión en 60.000 mujeres asociada con ingesta normal de calcio. (8)

Se ha observado disminución de la unión de calcio a las membranas celulares como en aorta, eritrocitos, hígado, sistema nervioso central y pequeñas arterias, lo que facilita el incremento de calcio citoplasmático, ya que esta unión inhibe el flujo por inactivación de los canales que permiten su entrada. Además, tanto en animales como en humanos, la actividad de la ATPasa de  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$  de la membrana se ha encontrado disminuida, lo que puede en parte incrementar el calcio intracelular en pacientes con hipertensión esencial. (8,9)

Por otra parte, la insulina inhibe la actividad de la ATPasa de  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  de la membrana; y la calmodulina, una proteína intracelular fijadora de calcio que juega un rol primordial en la regulación de un gran número de enzimas intracelulares incluyendo la ATPas de calcio-magnesio, parece presentar fosforilación estimulada por la insulina, lo que interfiere en su

función.(9,10)

La magnitud del cambio en el calcio citoplasmático no es paralelo al nivel de liberación de insulina, sugiriendo que el rol del calcio intracelular en el proceso de liberación de insulina debe ser considerado en conjunto con otros mecanismos celulares. Las concentraciones óptimas de calcio citoplasmático parecen oscilar entre 140 a 350nmol. Cuando las concentraciones de calcio se encuentran bajas o muy elevadas, la habilidad de los islotes pancreáticos para responder a estímulos fisiológicos disminuye significativamente. La alteración en la homeostasis del calcio celular puede representar una acción crucial en la patogenia de la secreción alterada de insulina, así como en su acción y secundariamente a su efecto hipertensivo.(11,12)

En la literatura se reportan varios estudios de pacientes hipertensos esenciales que han respondido a dietas elevadas en calcio de hasta 2 gramos diarios como suplemento tanto en forma de bicarbonato, citrato, fosfato, gluconato y lactato de calcio.(13)

**OBJETIVO**

ESTUDIAR LOS EFECTOS DE LA DIETA ALTA EN CALCIO SOBRE LAS CIFRAS DE TENSION ARTERIAL Y LAS CURVAS DE INSULINA Y TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES SODIOSENSIBLES.

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 7 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial leve-moderada (diastólicas entre 95-115mmHg); 4 hombres y tres mujeres en edad de 25-54 años; elegidos de la consulta externa de Unidad Metabólica del Hospital de especialidades Centro Médico La Raza que estuvieron dispuestos a ingresar al protocolo de estudio y cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

-Suspender todo tratamiento antihipertensivo 2 semanas antes del estudio además de haberse descartado afección renal, respiratoria, hepática, gastrointestinal, neurológica o cardiovascular de importancia clínica (angina de pecho inestable o infarto al miocardio en los últimos 6 meses, trastornos del ritmo o insuficiencia cardíaca); embarazo o lactancia, trastornos autoinmunes, obesidad y abuso de drogas o alcohol.

-Todos los pacientes se hospitalizaron en la Unidad Metabólica y se sometieron inicialmente a una fase de equilibrio de 3 días de duración con dieta normocalórica para su peso de ingreso, con 249mEq de sodio, 70mEq de potasio, 400mg de calcio y 800mg de fósforo utilizada para estandarizar la excreción de calcio. Durante la segunda fase de 7 días de duración (fase de control) los pacientes continuaron con la misma dieta y el octavo día se realizaron determinaciones de renina, aldosterona, parathormona, curva de tolerancia a la glucosa y curva de insulina. En este período se excluyeron a dos pacientes dado que otro de los requisitos para continuar con la fase de prueba fué la sensibilidad al sodio; es decir, que permanecieran hipertensos con dieta alta en sodio y estos pacientes tendieron a



normalizar sus cifras tensionales con la misma.

-En los siguientes 7 días se realizó la fase de prueba con los 5 pacientes restantes (3 hombres y 2 mujeres) en los que se mantuvo una dieta de 1900mg de calcio administrado como suplemento en tabletas de gluconato de calcio de 500mg(calcium Sandoz) y al término de esta fase se repitieron las determinaciones de renina,aldosterona,parathormona,curva de tolerancia a la glucosa y curva de insulina;además de que durante las tres fases del estudio se tomaron muestras de sangre y orina 3 veces por semana para determinar sodio,potasio,cloro,relación Na/K,Ca/Cr,depuración de creatinina,fracción excretada de sodio y fracción excretada de calcio así como se registraron presión arterial,frecuencia cardíaca y temperatura cada 4 horas;las dos primeras en posición supina y ortostática.Fig.1

Los mismos pacientes fueron su grupo control en las primeras dos fases del estudio.

#### ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se efectuó mediante la prueba t de Student con valor de alfa significativo si era menor de 0.05.

CALCIO E HIPERTENSION  
DISEÑO DEL ESTUDIO

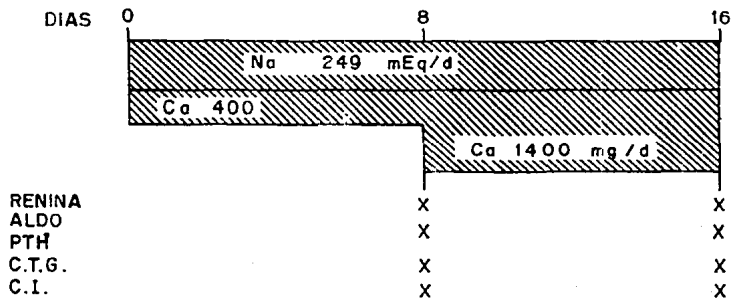


FIGURA N° 1

## RESULTADOS

-La figura No. 2 muestra el peso e índice de masa corporal entre las diferentes fases del estudio sin diferencia estadística significativa.

-La figura No.3 manifiesta la relación de niveles plasmáticos de sodio, calcio y potasio de los pacientes en la fase de control (c) y de prueba (Ca).

|    | Fase de Control | Fase de Prueba   |        |
|----|-----------------|------------------|--------|
| Na | 135+-1          | 141+-2mEq/l      | p=0.05 |
| Ca | 9.3+-0.2        | 9.9+-0.3mg/100ml | p=0.05 |
| K  | 4.3+-0.2        | 4.1+-0.1mEq/l    | p NS   |

-En la figura No.4 están representadas las cifras de tensión arterial media, sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca en posición supina y ortostática en la segunda y tercera fases del estudio: sin diferencia estadística significativa.

-Figura No.5. Niveles séricos de parathormona (PTH) en las fases de control y de prueba del estudio:

35+-7ng/ml vs 23+-9ng/ml respectivamente con valor de p=0.01.

-Figura No.6 Niveles séricos de renina y aldosterona (ALDO) en la segunda y tercera fases del estudio determinadas en posición supina y ortostática.

|                    | SUPINA   | ORTOSTATICA       |        |
|--------------------|----------|-------------------|--------|
| <b>Renina</b>      |          |                   |        |
| (c)                | 0.9+-0.5 | 2+-0.5 mg/ml/hr   | p=0.05 |
| (Ca)               | 0.6+-0.3 | 2.1+-0.5 mg/ml/hr | p=0.05 |
| <b>Aldosterona</b> |          |                   |        |
| (c)                | 90+-9    | 230+-80 pg/ml     | p=0.01 |
| (ca)               | 80+-12   | 172+-20 pg/ml     | p=0.01 |

-Figura No.7. Curvas de tolerancia a la glucosa e insulina en las fases de control (c) y de prueba (Ca).

**Curva de Tolerancia a la Glucosa**

A los 60 MINUTOS: 168+-15 vs 148+-12 mg/100ml en las fases de control y de prueba respectivamente con valor para p=0.01.

**Curva de Insulina**

|     | Fase de Control | Fase de Prueba |                 |
|-----|-----------------|----------------|-----------------|
| 30' | 112+-11         | 260+-18mcg/ml  | p menor de 0.01 |
| 60' | 126+-8          | 223+-13mcg/ml  | p menor de 0.01 |
| 90' | 103+-9          | 190+-15mcg/ml  | p menor de 0.01 |

-Figura No.8. Determinaciones de depuración de creatinina (DCr) ,fracción excretada de sodio (FENa),fracción excretada de calcio (FECa) y fracción excretada de potasio (FEK) en la fase de control (c) y de prueba (Ca).

|      | Fase de Control | Fase de Prueba |                 |
|------|-----------------|----------------|-----------------|
| Dcr  | 92+-13          | 87+-7 ml/min   | p NS            |
| FENa | 0.8+-0.1        | 1+-0.1 %       | p NS            |
| FECa | 0.35+-0.2       | 1.0+-0.3 %     | p menor de 0.05 |
| FEK  | 10.2+-0.2       | 9+-0.3 %       | p NS            |

UM. HE. CMR

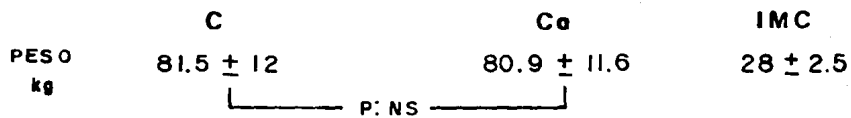


FIGURA Nº 2

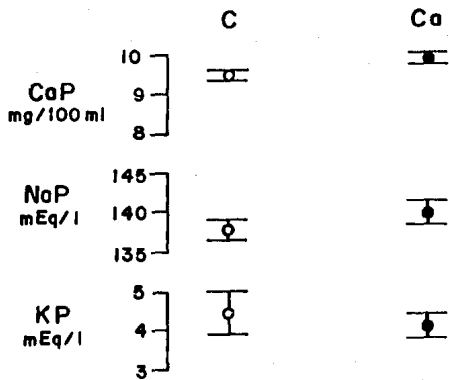


FIGURA Nº 3

UM HE CMR

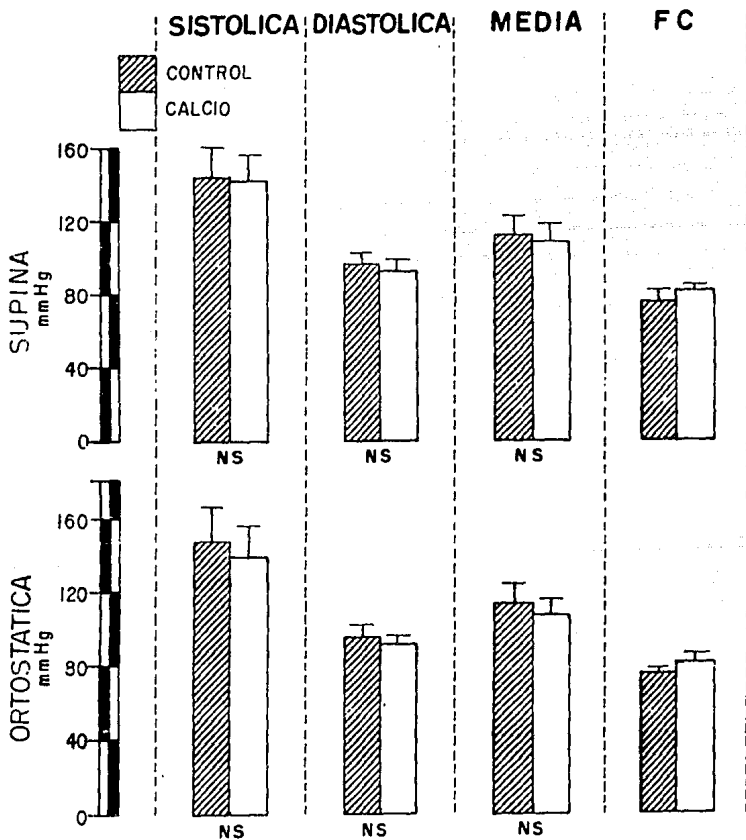


FIGURA Nº 4



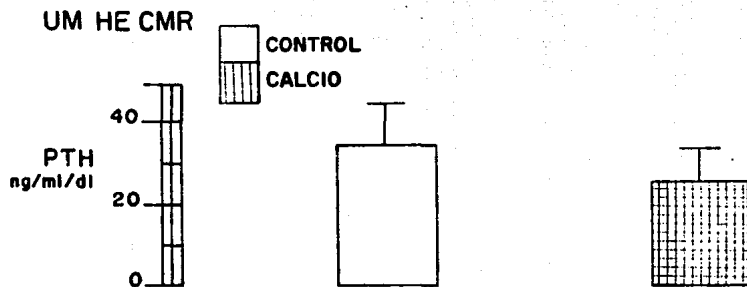


FIGURA N° 5

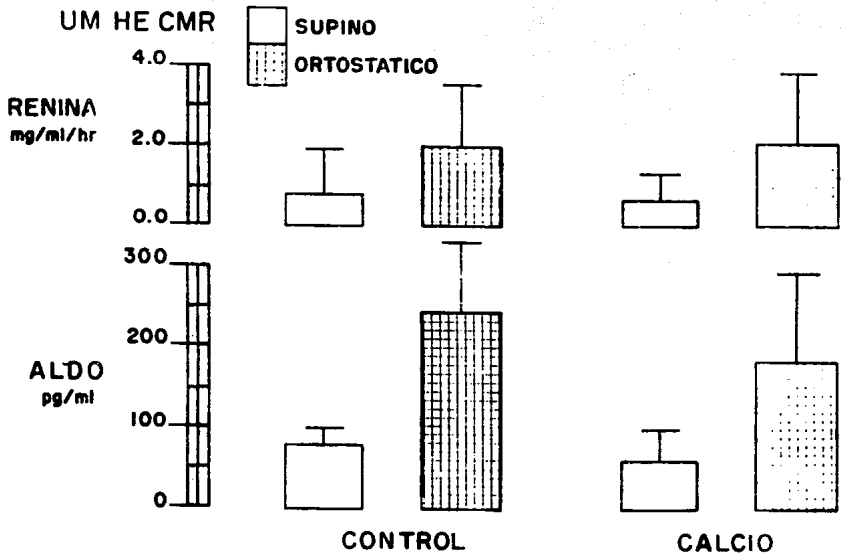


FIGURA N° 6

UM HE

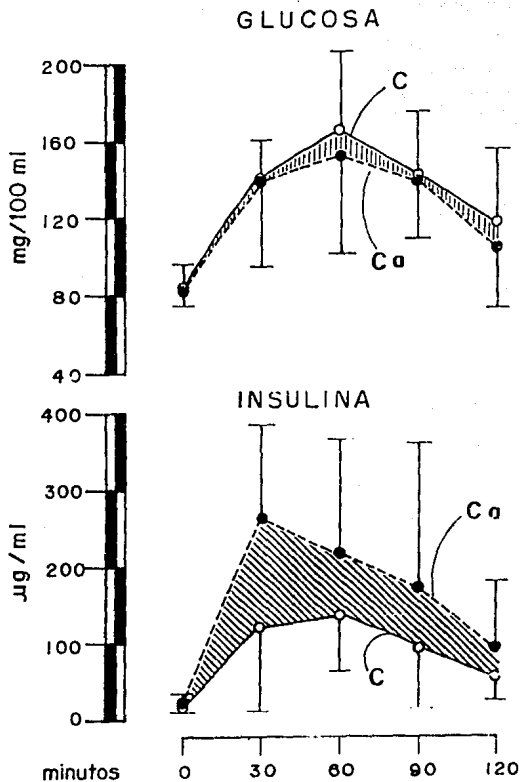
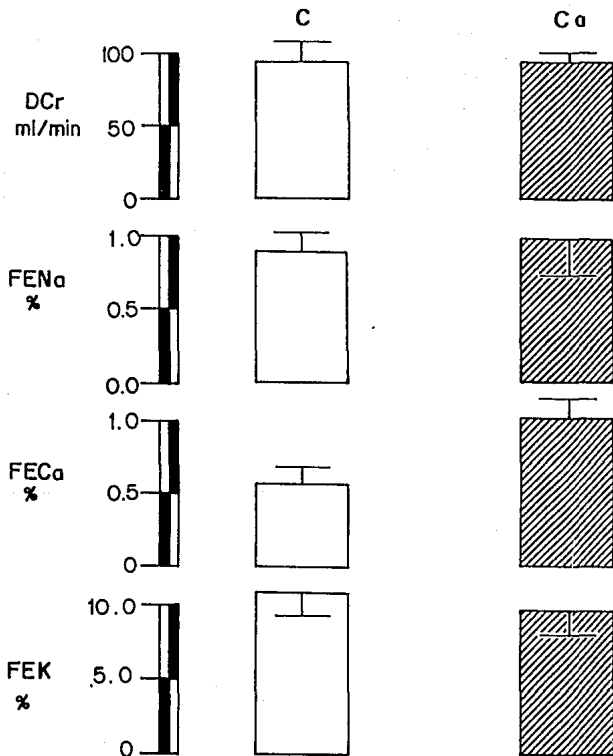


FIGURA Nº 7

# UM HE CMR



GRAFICA N° 8

## DISCUSION

Como era de esperarse en los pacientes sometidos a dieta elevada en sodio y calcio se incrementaron los niveles plasmáticos de ambos elementos así como la fracción excretada de calcio: esta última de forma significativa.

No se encontraron cambios significativos en las cifras de tensión arterial media, sistólica ni diastólica en las diferentes posiciones en los pacientes con dieta alta en sodio y calcio (fase de prueba); y en cuanto a los niveles hormonales fueron representativos los bajos niveles séricos de PTH en la fase de prueba: dato de interés ya que en otros estudios a esta hormona se le ha hipotetizado inclusive un rol patogénico primario en la hipertensión arterial y se le relaciona con la actividad alterada del sistema renina y actividad nerviosa simpática e inclusive se ha descrito un nuevo factor de origen paratiroideo denominado factor paratiroideo hipertensivo (FPH) de 3100 M que causa una respuesta presora en ratas de forma paralela a entrada de calcio en el músculo liso vascular de las arterias. Y también ha sido reportado este factor en humanos hipertensos esenciales predominantemente en aquellos sensibles a sal y de renina baja. (14,15)

La relación del metabolismo del sodio y calcio al FPH es sugerido por la habilidad de que la carga de sal eleva a este factor y los suplementos de calcio lo disminuyen. (16) Motivo por el que mantuvimos una dieta alta en sodio aún en la fase de prueba para valorar el efecto del calcio en este tipo de pacientes sensibles a sal a pesar de efectos antagónicos entre

ambos elementos.

Otro aspecto de interés fué el incremento claramente significativo de la curva de insulina a los 30, 60 y 90 minutos durante la fase de prueba; resultados para los que no tenemos una explicación precisa pero una posibilidad se observa ante la identificación de receptores pancreáticos para 1,25 dihidroxicolecalciferol y que durante su disminución sérica como consecuencia de la administración de dietas altas en calcio, incrementa niveles de metabolitos alternos como 24,25 dihidroxicolecalciferol que pudieran incrementar la liberación de insulina por el páncreas.

En la curva de tolerancia a la glucosa se observó disminución de las cifras a los 60 y 120 minutos de forma no significativa.

No encontramos cambios significativos en cuanto a los niveles de renina y aldosterona en las diferentes fases, salvo en las posiciones supina y ortostática ampliamente conocidos.

No se reportaron efectos adversos con la dieta alta en sodio y calcio y no hubo cambios significativos en el índice de masa corporal durante el estudio. Este último de sumo interés dada la asociación ampliamente conocida de obesidad con resistencia a la insulina.

## CONCLUSIONES

En base a los resultados podemos concluir que la magnitud del cambio en la curva de insulina durante la dieta alta en sodio y calcio no fué paralela al descenso de las cifras de presión arterial: lo que sugiere que el rol del calcio en el proceso de hipertensión arterial debe ser considerado en conjunto con otros mecanismos hormonales y de electrolitos: además de ser necesario estudios en el mismo tipo de pacientes pero con dieta crónicamente alta en calcio. Por otra parte surge la inquietud del incremento significativo de la curva de insulina con este tipo de dieta alta en calcio y la relación probable comentada de los metabolitos alternos de la vitamina D por lo que debe tomarse en consideración para estudios posteriores sobre la patogenia de la hipertensión arterial esencial que conforme avanza el conocimiento médico son cada día menos el número de pacientes encasillados en esta denominación.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Swislocki A, Hoffman B, Reaven.: Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:419-423.
- 2.-Ferranini E, Buzzigoli, Bonadonna R.: Insuline resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357.
- 3.-Pollare T, Lithell H, Berne C.: Insuline resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39(2):167-174.
- 4.-Belizan J, Villar J, Pineda O.: Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults. *JAMA* 1983;249:1161-1165.
- 5.-Morgan K.: Role of calcium ion in maintenance of vascular smooth muscle tone. *Am J Cardiol* 1987;59:24A-25A.
- 6.-Lidner A, Kenny M, Meachman A.: Effects of a circulating factor in patients with essential hypertension on intracellular free calcium in normal platelets. *N Engl J Med* 1986;316:509-513.
- 7.-Resnick L.: Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension a conceptual framework. *Am J Med* 1987;82 (suppl 1B):16-25.
- 8.-Sowers J, Zemel M, Standley P.: Calcium and hypertension. *J Lab Clin Med* 1989;114:335-345.
- 9.-Sacks D, McDonald J.: The enigma of insulin resistance and hypertension. (letter) *Am J Med* 1988;84:1096.
- 10.-Colca J, Dewald B, Pearson J, Gilchrist B, Laurino J, McDonald J.: Insulin stimulates the phosphorylation of calmodulina in intact adipocytes. *J Biol Chem* 1987;262:11399-11402.



- 11.-Deaznin B.:Intracellular calcium,insulin secretion,and action.Am J Med 1988;85:44-58.
- 12.-Draznin B,Sussman E,Eckel R,Sherman N.:Possible rol of cytosolic calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia.J Clin Invest 1988;82:1348-52.
- 13.-Lyle R,Melby C,Hyner G,Edmondson J,Miller Z,Weinberger M.:Blood pressure and metabolic effects of calcium supplementation in normotensive white and blacknales.JAMA 1987;257:1772-76.
- 14.-Lewanczuk RZ,Wang J,Pang P.:Effects of spontaneously hypertensive rat plasma on blood pressure and tail artery calcium uptake in normotensive rats.Am J hypertens 1989;2:26-31.
- 15.-Pang P,Lewanczuk RZ.:Parathyroid origin of a new circulating factor in spontaneously hypertensive rats.Am J Hypertens 1989;2:245-252.
- 16.-Resnick L.:Calcium metabolism in hypertension and allied metabolic disorders.Diabetes Care 1991;14:505-520.