

31
Zej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



LIBRERIA CENTRAL
FACULTAD DE QUIMICA

**EFFECTOS CRONICO Y AGUDO DE PRAZOSIN
SOBRE LAS CINETICAS DE GLUCOSA E INSULINA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
NORMA FAJARDO SOLACHE

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

Jurado Asignado

Presidente	Prof. Guadalupe Velez Pratt
Vocal	Prof. Magdalena Oliva González
Secretario	Prof. Homero Hernández Montes
1er Suplente	Prof. María del Carmen Parra González
2do Suplente	Prof. Erika Patricia Rendón Huerta

Sitio donde se desarrolló el tema

**Universidad Laval
Facultad de Medicina
Quebec, Canadá**

Asesor



Prof. Homero Hernández Montes

Sustentante



Norma Fajardo Sofache

Quiero agradecer a mi familia por su apoyo y estímulo para la realización de este trabajo. En especial a mis padres Hermilo y Esperanza, a quienes dedico esta tesis.

Agradezco también a los miembros del jurado por la revisión de este trabajo y a mi tutor, el Dr. Homero Hernández, por su dirección para llevar a cabo este proyecto.

INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Generalidades.....	2
Mecanismo de acción de los Adrenoreceptores α -1	9
La Hipertensión y los bloqueadores α -1	13
El prazosín, bloqueador α -1	14
Los bloqueadores α -1 y las lipoproteínas.....	16
Regulación del metabolismo de los triacilglicerolos	19
Efectos sobre la lipoproteína lipasa	20
Efectos sobre la colesterol acil transferasa	20
Los bloqueadores α -1 y la glucosa	20
Objetivos	24
Diseño Experimental	25
Los animales y su dieta	25
Protocolo de alimentación	27
Canulación.....	27
Prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa.....	28
Prueba posprandial	28
Determinaciones bioquímicas	29
Análisis estadístico	29
Resultados.....	30
Discusión	42
Conclusiones y Perspectivas.....	46
Referencias	48

Efectos crónico y agudo de Prazosín sobre las cinéticas de glucosa e insulina

Resumen

Los receptores adrenérgicos están muy bien clasificados de acuerdo a su afinidad relativa hacia antagonistas altamente selectivos y hacia algunos agonistas. Los adrenoreceptores se encuentran en diversos sistemas en el organismo, tales como el sistema nervioso y el sistema cardiovascular. Se ha reportado en la literatura que los antagonistas adrenérgicos $\alpha-1$ son agentes que constituyen una terapia efectiva en el control de la hipertensión. Más aun, el tratamiento con los antagonistas o bloqueadores adrenérgicos $\alpha-1$ está asociado a un gran número de efectos positivos. Dentro de estos tenemos, los efectos que se producen en el metabolismo de lípidos, principalmente disminuyendo la concentración de triacilgliceroles y de lipoproteínas de baja densidad (LBD), así como en algunos casos disminuyendo los niveles de glucosa en ayuno, en el caso de pacientes diabéticos. El presente estudio demuestra que la administración aguda y crónica del bloqueador adrenérgico $\alpha-1$, prazosín, está asociado a una serie de mejoras en el metabolismo de carbohidratos así como en mantener y mejorar la sensibilidad a la insulina.

Introducción

Generalidades

Los receptores son proteínas de alto peso molecular que cumplen dos procesos fundamentales: 1) reconocer y unir al mensajero químico y 2) transmitir el mensaje al interior de la célula. La unión de la hormona al sitio del receptor es altamente específica debido a su complementariedad estereoquímica, es decir, se lleva a cabo con alta afinidad y selectividad. La velocidad de asociación y disociación del complejo hormona-receptor dependen de la influencia que ejercen algunas variables como son la temperatura y el pH.

Diversos estudios han reportado que existe un número limitado de receptores para un mensajero dado en una célula. Debido a esto se considera que la unión es saturable, sin embargo, un mensajero químico puede ser reconocido no por un solo tipo, sino por diversos receptores, ya que se ha demostrado que existe una variedad de receptores para una misma hormona en un mismo tejido (Ruffolo, 1987).

Los receptores además de unir a su mensajero natural, también pueden unir agentes farmacológicos capaces de bloquear al receptor, a los que se ha denominado como antagonistas, o bien que activan al receptor, y entonces reciben el nombre de agonistas. Existen tres grandes clases de receptores membranales, dentro de los cuales cada uno transduce sus señales extracelulares por diferentes vías: los receptores con actividad de cinasas, los receptores asociados a canales iónicos y los receptores asociados a las proteínas G (Deckmyn et al. 1993). Estos últimos activan o inactivan de forma

Indirecta a enzimas que se encuentran unidas a la membrana plasmática o a canales iónicos, mediante la unión de GTP por proteínas reguladoras, a las que se ha denominado proteínas G. A este tipo de receptores pertenecen los receptores adrenérgicos, de los cuales el presente trabajo se referirá de forma exclusiva.

Los receptores adrenérgicos son considerados como los sitios en los cuales actúan las dos más importantes catecolaminas, la adrenalina y la noradrenalina. Tanto la adrenalina (conocida también como epinefrina) como la noradrenalina son derivados del mismo aminoácido, la tirosina (figura 1). La adrenalina o epinefrina es una hormona secretada por la médula suprarrenal que ejerce sus efectos sobre el sistema nervioso simpático. Es secretada cuando el organismo se encuentra ante una situación de estrés o emergencia y desencadena una serie de respuestas que preparan al organismo para actuar (McGrath et al. 1989).

Dentro de los efectos más importantes que produce la adrenalina se encuentran: el incremento de la frecuencia cardíaca, la estimulación de la frecuencia respiratoria y la actividad psicomotora, incrementa la velocidad de la glucogenólisis y la lipólisis en el tejido adiposo, estimula la activación de algunos tipos de músculo liso como el de los vasos sanguíneos que irrigan la piel, las mucosas y algunas glándulas. Estimula también la liberación de algunos neurotransmisores como la acetilcolina y la misma epinefrina, entre otros. La gran diversidad de efectos producidos por una sola hormona llevó a sugerir la existencia de diversos tipos de receptores adrenérgicos.

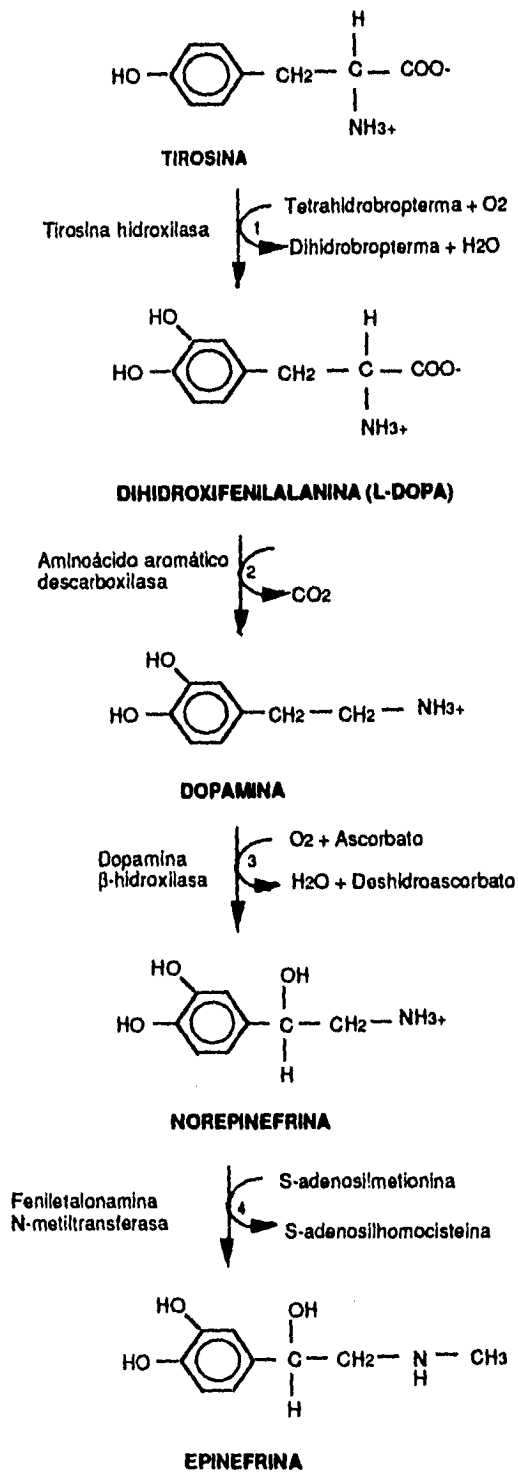


Figura 1. Biosíntesis de Catecolaminas

Los receptores adrenérgicos fueron clasificados originalmente en dos categorías, alfa (α) y beta (β). Esta división se basó en la reactividad que mostraban éstas proteínas a una serie de agonistas relacionados con su catecolamina natural en diferentes tejidos. Más tarde esta división fué confirmada con ciertos antagonistas. Actualmente se acepta que existen tres grupos, que son los receptores α -1, α -2 y β (Bylund, 1992; Bierman, 1992). La subdivisión de los receptores α proviene de una diferencia en su actividad hacia algunos agonistas, la cual fué confirmada posteriormente con ciertos antagonistas. Más aún, estas dos clases de receptores han sido identificadas en el mismo órgano, en donde se encargan de mediar las respuestas en diferentes tipos de células, como son las células musculares o las células nerviosas (McGrath et al. 1989). La figura 2 muestra los diferentes tipos de receptores adrenérgicos establecidos con ayuda del criterio bioquímico, los cuales más tarde fueron confirmados mediante técnicas de biología molecular (Ruffolo, 1987).

El primer trabajo experimental que mostraba la heterogeneidad de los receptores α , fué publicado por Brown y Gillespie en la década de los años cincuenta. Más tarde estudios de Langer en 1977, llevaron a la subclasificación de los receptores adrenérgicos α basados en su localización tisular. Así, los receptores se dividieron en postsinápticos y presinápticos. Los receptores postsinápticos llamados α -1, tienen a su cargo la función de excitar, y los receptores presinápticos llamados α -2, la función de inhibir. Más tarde se demostró que esta segunda clasificación no podía ser aplicada en todos los casos (Ruffolo et al. 1991). Con el descubrimiento de prazosín, un antagonista altamente selectivo para adrenoreceptores α -1, Drew y Whiting en 1979 demostraron que la respuesta de vasoconstricción a la norepinefrina en la rata

RECEPTORES ADRENERGICOS

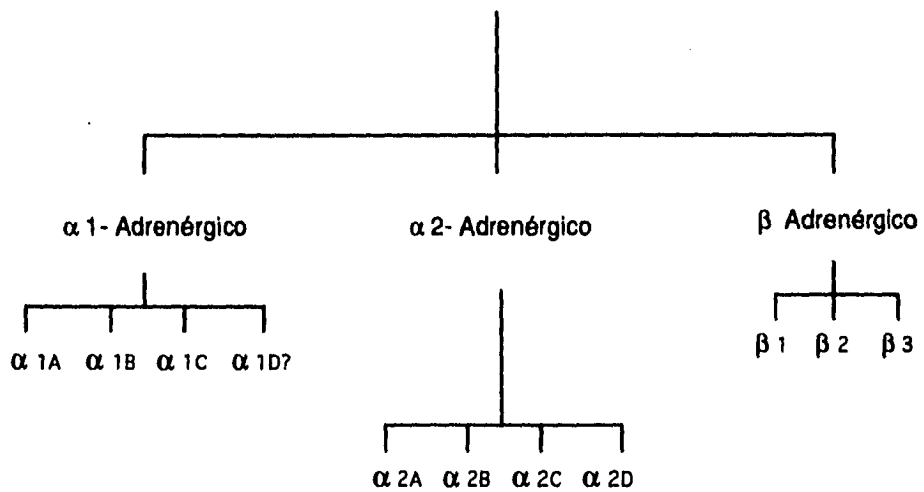


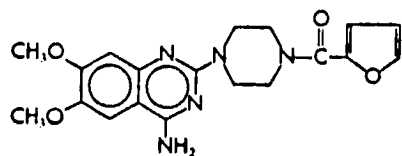
Figura 2. Clasificación de los receptores adrenérgicos

y el gato, era inhibida no sólo por el prazosín, sino también por el antagonista selectivo para α -2, la yombina, demostrando que esta respuesta postsináptica podía ser mediada tanto por los adrenoreceptores α -2 como por los α -1. Se corroboró que ni la localización, ni la función podían ser usadas para clasificar a los receptores α (Ruffolo, 1987). Para eso se desarrolló un método que permitiera clasificar a esos receptores y es el método farmacológico de subclasificación basado en las afinidades relativas que muestran los receptores tanto a antagonistas altamente selectivos como a algunos agonistas. Las figuras 3 muestra algunos de los antagonistas α -1 que actualmente son más utilizados en los estudios de receptores adrenérgicos.

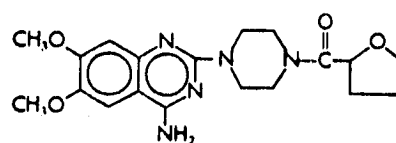
Con el advenimiento de los estudios con radioligandos, se desarrolló en la década de los años setenta, una herramienta de gran valor para el estudio de neurotransmisores y receptores de hormonas. Los primeros estudios sobre radioligandos para los receptores α -1 utilizaron ^3H -dihidroengocriptina y ^3H -WB 4101 (2-[2',6' -dimetoxi] fenoxietil-amino] metilbenzodioxan). Estos ligandos fueron utilizados antes de conocer la diferencia entre los receptores α -1 y α -2, careciendo ambos de especificidad pues esos ligandos se unían a otros receptores además de los α -1, principalmente a los α -2 (Lefkowitz et al. 1994).

Más tarde en la década de los años ochenta, dos nuevos radioligandos antagonistas específicos, el ^3H -prazosín y el ^{125}I -HEAT, se utilizaron para marcar a los receptores α . El ^3H -prazosín tiene todas las características de un excelente ligando, por ejemplo, una alta afinidad por su receptor y una baja inespecificidad para unirse a otros receptores (Greengrass et al. 1979; Ruffolo, 1987).

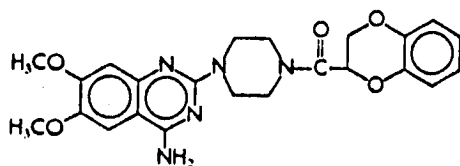
Piperaziny quinazolines



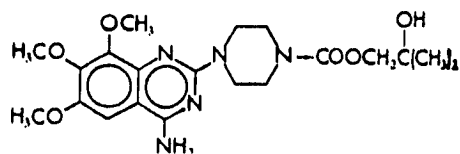
Prazosin



Terazosin

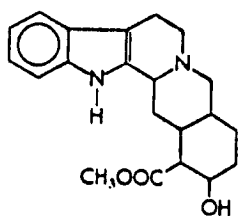


Doxazosin

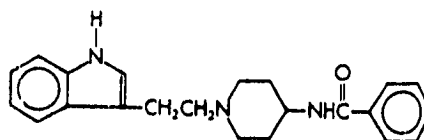


Trimazosin

Indoles



Yohimbine



Indoramin

Figura 3. Antagonistas α -1 adrenérgicos

Después del éxito del uso del prazosín, se ha estudiado la presencia de los receptores α en diferentes tejidos y en diferentes especies y se ha demostrado su presencia en el cerebro de la rata, en la corteza cerebral del puerco, en el corazón, el riñón y en el hígado de la rata, la aorta del perro, etc. En la mayoría de estos tejidos, la afinidad encontrada se ubica en un intervalo de 100 a 300 pM y el máximo número de sitios de enlace se encontró entre 50 y 200 fmol/mg de proteína. Bobick en 1982 encontró que la aorta tenía la concentración máxima de receptores, mientras que el riñón al parecer tenía el mínimo de receptores (Ruffolo, 1987).

La Tabla 1 resume los resultados obtenidos en algunos estudios realizados en los últimos años, los cuales utilizaron ^3H -prazosín para unir a los receptores $\alpha-1$. Una de las funciones más importantes de los receptores $\alpha-1$ es la regulación del sistema cardiovascular. Para estudiar la relación que existe entre los adrenoreceptores $\alpha-1$ y el sistema cardiovascular, es necesario entender el mecanismo de acción de estos receptores.

Mecanismo de acción de los Adrenoreceptores $\alpha-1$

Los receptores adrenérgicos pertenecen a una gran familia de receptores de membrana que transmiten información del exterior de la célula al interior. Estos receptores transmembranales se activan al unirse a las proteínas G (Ruffolo et al. 1991). Dicha activación requiere la presencia de GTP, según demostró Fain y colaboradores en 1985. Esta activación se lleva a cabo a través de una proteína fijadora de nucleótidos de guanina, denominada proteína Gp, figura 4 (Deckmyn et al. 1993).

TABLA 1 Resultados de algunos estudios que utilizaron ^3H -prazosín para unir a los receptores α -1.

Saturation Studies of ^3H -Prazosin Binding to alpha-1 Adrenergic Receptors*

Tissue	B_{max}		K_d , pM	Reference
	fmol/mg prot	pmol/g tissue		
Rat brain	82 ± 17		260 ± 80	Miach et al., 1980
Rat brain	95 ± 10		210 ± 50	Timmermans et al., 1981
Rat brain	77 ± 3		280 ± 40	Greengrass and Bremner, 1979
Rat hippocampus		4.3 ± 0.2	170 ± 20	Morrow et al., 1983
Rat cerebral cortex	164 ± 21		217 ± 82	Reader and Briere, 1983
Porcine cerebral cortex	220 ± 10		130 ± 20	Harris et al., 1983
Porcine pituitary		3.6 ± 0.1	150 ± 50	Battaglia et al., 1983
Porcine aorta	502 ± 33		72 ± 5	Nishimura et al., 1986
Rat heart	76 ± 11		192 ± 50	Guicheney and Meyer, 1981
Rat heart	79 ± 1	5.4 ± 0.3	108 ± 10	Latifpour and McNeill, 1984a
Rat heart	111 ± 6		160 ± 40	Colucci et al., 1984b
Rat heart	52 ± 3		160 ± 20	Williams et al., 1983
Guinea pig heart	65 ± 26		530 ± 170	Karliner et al., 1979
Guinea pig heart	26 ± 4	1.4 ± 0.2	260 ± 70	Latifpour and McNeill, 1984b
Rat lung	126 ± 2		114 ± 6	Latifpour and Bylund, 1983
Rat lung	49 ± 3	1.0 ± 0.1	96 ± 10	Latifpour and McNeill, 1984b
Guinea pig lung	47 ± 7		200 ± 50	Barnes et al., 1979
Rat kidney	121 ± 17		570 ± 50	Smyth et al., 1984
Rat kidney	93 ± 12		360 ± 80	Snavey and Insel, 1982
Rabbit kidney	57 ± 6		850 ± 50	Schmitz et al., 1981
Rat SMG	140	8.7 ± 0.6	430 ± 60	Bylund et al., 1982b
Rat SMG	78		430	Elverdin et al., 1984
Rat SMG (neonatal)	23 ± 6	0.7 ± 0.2	240 ± 60	Bylund et al., 1982a
Rat parotid	13 ± 1	0.4 ± 0.4	780 ± 320	Ito et al., 1982
Rat sublingual gland	57 ± 11	3.2 ± 0.6	430 ± 160	Martinez et al., 1982
Rat liver	1200 ± 100		190 ± 10	Rovinski et al., 1984
Rat liver	436 ± 75		50	Hoffman et al., 1981a
Rabbit uterus	29		500 ± 150	Lavin et al., 1981
Hamster adipocyte	72 ± 10		490 ± 110	Mohell et al., 1983
Dog aorta	89 ± 8		27 ± 5	Jones et al., 1987
Rat aorta	60 ± 2		22 ± 4	Jones et al., 1987
Dog artery	180		190 ± 30	Bobik, 1982
Rat mesenteric artery	177 ± 14		650 ± 50	Agrawal and Daniel, 1985
Cultured VSM	100		150	Colucci et al., 1984a
Cultured VSM	105		96	Colucci et al., 1985
BC ₃ H ₁ Cells	97 ± 5		130 ± 10	Mauger et al., 1982

*Abbreviations: SMG, submandibular gland; VSM, vascular smooth muscle.

Robert R. Ruffolo, 1987

Cuando los agonistas se unen a los receptores $\alpha-1$ causan la activación de la fosfolipasa C. Esta fosfolipasa cataliza la hidrólisis del fosfatidil-inositol -4,5 difosfato (PIP₂) y genera inositol 1,4,5- trifosfato (IP₃) y 1,2- diacilglicerol (1,2- DG), ver figura 4. El IP₃ es el responsable de la movilización intracelular de calcio. El IP₃ debido a su naturaleza hidrosoluble tiene la propiedad de difundirse al citoplasma celular y así interactuar con los receptores que se localizan en la superficie del retículo endoplásmico, produciendo la apertura de un canal que promueve la liberación de calcio. Los iones de calcio liberados pueden activar un gran número de enzimas, como las cinasas o bien formar un complejo calcio-calmodulina, que es una proteína intracelular. El complejo calcio-calmodulina activa la cadena de la miosina cinasa, dando como resultado la contracción del tejido. En general se dice que la activación de los receptores α producen un incremento en la concentración del calcio intracelular, lo cual lleva a la regulación de varios procesos celulares tales como la liberación de neurotransmisores y la contracción vascular del músculo liso mediante la despolarización de la membrana celular, entre otros.

Mientras tanto, el 1,2- DG controla ciertas funciones celulares mediante la activación de la proteína cinasa C, que es una enzima que regula la fosforilación. Estas producen a su vez diferentes respuestas celulares dentro de las cuales se encuentran: la formación de tumores, la diferenciación celular y la contracción vascular de algunos tejidos.

Hasta aquí, hemos visto que una de las funciones principales de los adrenoreceptores $\alpha-1$ es la vasoconstricción, por lo tanto el papel que van a jugar los bloqueadores de estos receptores, será principalmente el de prevenir el proceso de vasoconstricción.

VIA DE ACCION DE LOS ADRORECEPTORES α_1

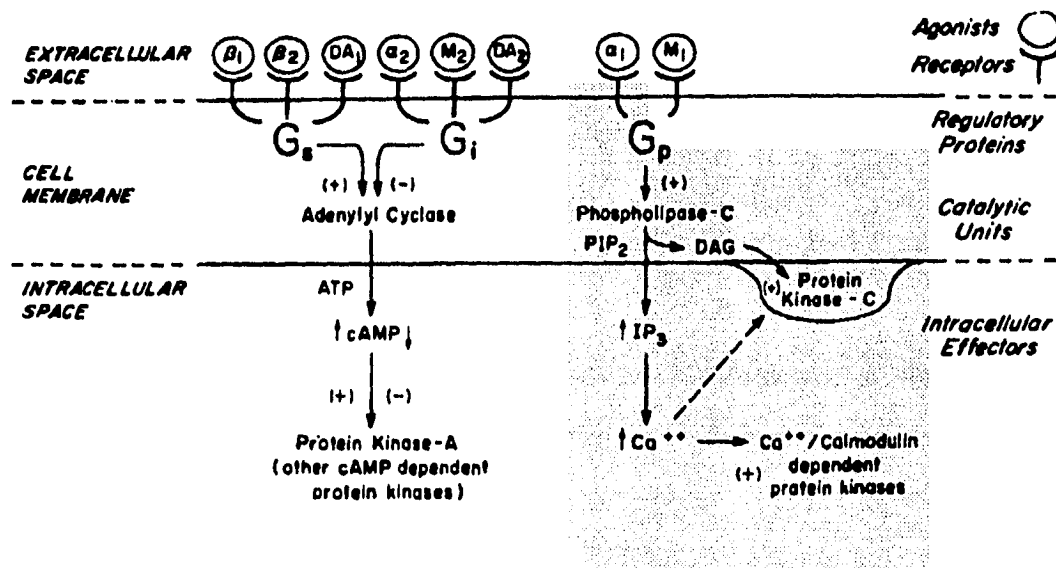


FIGURA 4.

Robert R. Ruffolo, 1987

Diversos estudios han puesto en evidencia la efectividad de los bloqueadores adrenérgicos α -1 como terapia para el control de la hipertensión (Hoffman et al. 1990; Ruffolo, 1987).

La Hipertensión y los bloqueadores α -1

Cuando se bloquean los receptores α -1 se inhibe la vasoconstricción que inducen las catecolaminas endógenas; la vasodilatación puede ocurrir tanto en venas como en arterias. El resultado es una caída en la presión sanguínea, debido a que la resistencia vascular disminuye. La administración del bloqueador adrenérgico α -1, prazosín, habitualmente no aumenta la frecuencia cardíaca, una respuesta que ocurre con frecuencia con otras drogas vasodilatadoras. Dado que el prazosín posee poco o ningún efecto bloqueante α -2 en las concentraciones logradas clínicamente, es probable que no promueva la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas en el corazón. La magnitud de estos efectos depende de la actividad del sistema nervioso simpático al momento en que el antagonista es administrado (Unnerstall, 1987; Hoffman et al. 1990).

Los fármacos antihipertensivos además de controlar la presión sanguínea, pueden constituir un factor de riesgo importante para las enfermedades del corazón. Algunos de los antihipertensivos más utilizados como son los diuréticos y los bloqueadores beta, causan efectos adversos en el perfil lipídico del paciente. Dentro de estos podemos mencionar, el aumento de triglicéridos en el plasma, el aumento de colesterol total, así como del

colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LBD), además de una disminución en los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (LAD), las cuales son los lípidos más antiaterogénicos. que contribuyen a la disminución del riesgo de enfermedades coronarias. Sin embargo diversos estudios han demostrado que los bloqueadores α están asociados a cambios favorables tanto en el perfil lipídico como en el metabolismo de ciertos carbohidratos.

El prazosín, bloqueador α -1

El primer antihipertensivo adrenérgico tipo α -1, el prazosín, contiene un núcleo quinalonina piperazínico y es un antagonista muy potente y altamente selectivo.

Este fármaco fué introducido al mercado por primera vez en 1976, visto que su afinidad por los receptores α -1 es 1000 veces más grande que por los receptores α -2. El prazosín se absorbe muy bien después de una administración oral, y tiene una biodisponibilidad en el organismo de aproximadamente 70%. Su concentración máxima en el plasma se alcanza entre 1 y 3 horas después de una dosis oral. Este fármaco se une estrechamente a las proteínas plasmáticas (principalmente a la glucoproteína ácida α -1) y solo el 5% de la droga se encuentra libre en la circulación. El prazosín es metabolizado en el hígado y solo una pequeña parte es excretada por los riñones. La vida media de este fármaco es de 3 horas y su período de actividad oscila entre 4 a 6 horas (Lefkowitz et al. 1994).

Dentro de los efectos secundarios que causan los antagonistas α -1, tenemos el llamado síncope de la primera dosis (Khoury et al. 1991; Hoffman et al. 1990). Este fenómeno se caracteriza por una disminución exagerada de la presión sanguínea y se presenta en algunas ocasiones durante los primeros 30 a 90 minutos, después de la exposición a la primera dosis o dosis inicial. El mecanismo de acción aun no está muy claro. Sin embargo, este riesgo ha sido minimizado limitando la dosis inicial a 1mg durante la noche.

Otros posibles efectos que pueden ocurrir bajo el tratamiento de los bloqueadores α -1 son: mareos, náuseas y ligeros dolores de cabeza (Bonadonna et al. 1991). Estos síntomas generalmente ocurren cuando el paciente ha ingerido alcohol, ha estado de pie por un largo período o ha hecho ejercicio.

En vista del éxito de prazosín, muchos otros fármacos tipo α han sido desarrollados como antihipertensivos, entre ellos podemos mencionar el terazosín, el doxazosín y la yombina. El terazosín y el doxazosín son analogos estructurales del prazosín. Son menos potentes que el prazosín pero conservan gran especificidad para los receptores alfa. Las distinciones principales comprenden sus propiedades farmacológicas. El terazosín es más soluble en agua que el prazosín, su vida media es de aproximadamente 12 horas y su duración de acción se extiende hasta 18 horas. El doxazosín tiene una vida media hasta de 20 horas y su acción puede extenderse hasta 36 horas (Lefkowitz et al. 1994).

El tratamiento de una hipertensión moderada con los bloqueadores α -1, como el prazosín y el doxazosín, disminuyen la presión sanguínea con la

misma efectividad que los bloqueadores beta, los diuréticos, los inhibidores de la angiotensina o los antagonistas de calcio (Pool et al. 1989; Lund-Johansen et al. 1993). Sin embargo, el tratamiento con antagonistas α -1 está asociado con un gran número de consecuencias positivas. Por ejemplo, en contraste con los antagonistas beta, los inhibidores α -1 muestran efectos favorables en el perfil lipídico, principalmente disminuyendo los triacilgliceroles e incrementando la proporción de colesterol-LAD/colesterol total (Waite, 1991; Takabatake et al. 1984) mientras que los bloqueadores beta inducen cambios adversos como son la disminución de colesterol-LAD, el aumento en el nivel de triacilgliceroles así como aumento de colesterol-LBD (Lehtonen, 1990; Lowenstein et al. 1984; Rabkin, 1993).

Los bloqueadores α -1 y las lipoproteínas

Existen un gran número de estudios realizados en humanos y en animales de laboratorio que demuestran los efectos de los antagonistas α -1 sobre el nivel de lipoproteínas en el plasma. En algunos animales, los efectos de estos fármacos sobre el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LBD/LMBD), así como el nivel de triacilgliceroles en el plasma son muy variables, ya que puede no darse ningún cambio significativo o puede ocurrir una fuerte disminución (Unnerstall, 1987; Pool et al. 1989). Sin embargo, en ningún estudio se dio el caso de un incremento en los componentes observados.

Leren (Leren et al. 1980) describió cambios estadísticamente significativos en el colesterol asociado a LAD y en los triacilgliceroles, en

pacientes hipertensos, los cuales habían sido tratados por un período de 8 semanas con prazosín, y con un bloqueador β - muy utilizado, el propranolol.

Más tarde, Lowenstein (Lowenstein et al. 1984) también describió cambios favorables en pacientes con hipertensión, los cuales recibieron prazosín durante 10 semanas. La administración de prazosín se asoció a una reducción significativa en el nivel de triacilgliceroles, colesterol total, colesterol asociado a LBD así como a un incremento en la proporción de colesterol (LAD-colesterol/ colesterol total).

Cinco años más tarde, Pool (Pool et al. 1989) resumió diversos estudios en los cuales el antagonista α -1 adrenérgico doxazosín fué utilizado para el tratamiento de la hipertensión (figura 5). El doxazosín se asoció a una disminución significativa en la mayoría de los componentes lipídicos aterogénicos, como son el colesterol total, el colesterol asociado a LBD y los triacilgliceroles. Conjuntamente, el nivel de apoproteína B, la cual constituye una gran parte de las LBD, también disminuyó.

**RESUMEN DE DIVERSOS ESTUDIOS QUE UTILIZARON AL
ANTAGONISTA α -1 ADRENERGICO PARA EL TRATAMIENTO DE
LA HIPERTENSION**

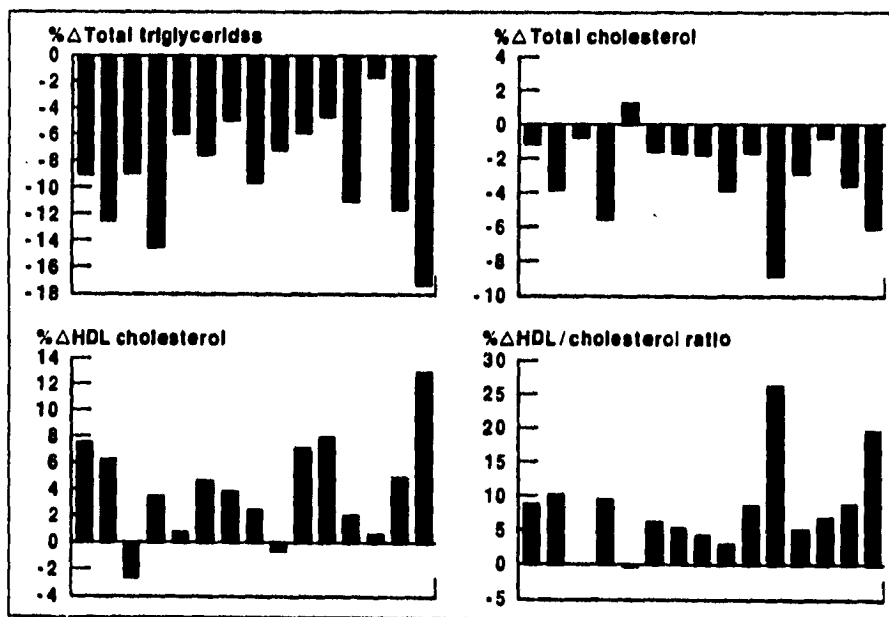


FIGURA 5

Pool et al. 1989

Regulación del metabolismo de los triacilgliceroles

Los mecanismos responsables de estos cambios en las fracciones de lípidos en el plasma, aun no están bien definidos. A través de los años, muchos investigadores han tratado de dilucidar los mecanismos por los cuales estos lípidos son afectados por los antipertensivos.

Deshales y colaboradores (Belahsen et al. 1993a; Belahsen et al. 1993b) demostraron que el bloqueador adrenérgico α -1, prazosín alteraba la velocidad de metabolización de los triacilgliceroles circulantes, así como la velocidad de aparición de los mismos. Deshaies reportó que la acumulación de los triacilgliceroles en el plasma después de la administración de Tritón (un detergente que previene el catabolismo intravascular de los triglicéridos) era menor en los animales tratados con prazosín, que en el grupo control. La velocidad de secreción disminuyó aproximadamente un 50% con el tratamiento con prazosín (figura 6, recuadro superior).

En el mismo estudio, se demostró que la velocidad de eliminación de los triacilgliceroles, después de una administración intravenosa de una emulsión lipídica, se incrementaba en los animales tratados con prazosín si se comparaba con el grupo control (figura 6, recuadro inferior). El bloqueador α -1, prazosín aceleró en dos veces la velocidad de eliminación de los triacilgliceroles de la circulación. Se demostró así que la administración aguda del prazosín mejora en parte el perfil lipídico y sugiere dos posibles mecanismos involucrados en este proceso, una disminución en la secreción y un aumento en el aclaramiento de los triacilgliceroles.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS TRIACILGLICEROLES POR EL PRAZOSIN

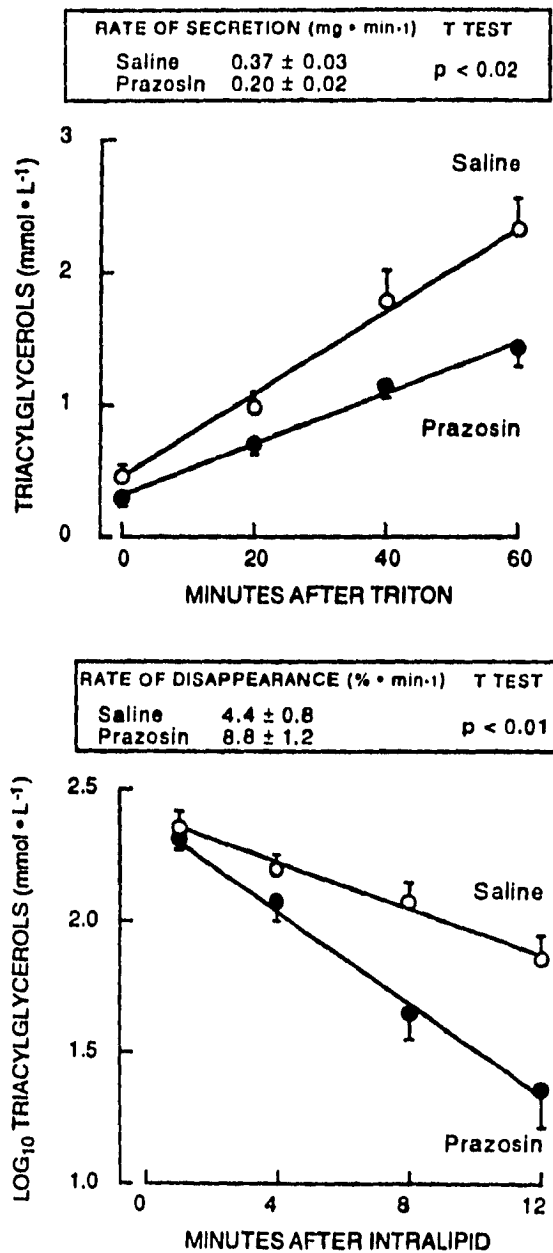


FIGURA 6.

Deshales et al. 1993

Efectos sobre la lipoproteína lipasa

Dentro de las posibles vías, mediante las cuales el prazosín puede acelerar el proceso de hidrólisis intravascular, se encuentra un aumento en la actividad de la enzima lipoproteína lipasa (LPL) en diversos tejidos. La acción vasodilatadora del prazosín, puede aumentar la interacción entre la enzima y las lipoproteínas ricas en triacilgliceroles, así como una mejor eficiencia por parte del hígado para metabolizar los residuos lipoproteínicos (Sacks et al. 1986; Belahsen et al. 1993b).

Efectos sobre la colesterol acil transferasa

Gotto (Goto, 1984) describió un incremento en la actividad de la enzima colesterol acil-transferasa (LCAT), después de la administración de prazosín. En ese estudio, se demostró que un incremento en la actividad de la LCAT estaba asociado al ciclo de las LAD, resultando en el aumento del nivel de colesterol-LAD y una disminución en las LBD y LMBD. La importancia de estos cambios en el perfil lipídico después de la administración de un bloqueador de clase $\alpha-1$, es la disminución de los riesgos para adquirir una enfermedad cardiovascular (Rabkin, 1993).

Los bloqueadores $\alpha-1$ y la glucosa

Se ha reportado en la literatura que los bloqueadores adrenérgicos $\alpha-1$ no perjudican el metabolismo de la glucosa, ni aumentan las concentraciones

de ácido úrico. De hecho, algunos investigadores (Pollare et al. 1988; Waite, 1991) han demostrado que los inhibidores α -1 mejoran diversas vías metabólicas como por ejemplo; el metabolismo de carbohidratos, la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de ácido úrico. La regulación de la glucosa en el plasma es de vital importancia para la salud y para la diabetes.

La glucosa es producida por el hígado y es utilizada por varios tejidos como el cerebro, el músculo, el tejido adiposo, etc. Los pacientes hipertensos padecen con frecuencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y presentan una disminución en la tolerancia a ésta, así como una disminución en la acción de la insulina sobre los tejidos periféricos. El tratamiento con prazosín o doxazosín ha aportado mejoras a estos padecimientos. Dentro de esos beneficios tenemos un incremento en la sensibilidad a la insulina y una disminución en los triacilglicérolos circulantes (Lund-Johansen et al. 1993).

Pollare (Pollare et al. 1988) demostró que el bloqueador α -1, prazosín modificaba la sensibilidad a la insulina. Su estudio, se llevo a cabo en pacientes hipertensos moderadamente obesos, los cuales fueron tratados con prazosín durante 12 semanas. Estos pacientes mostraron un incremento en la insulina mediado por la reserva de glucosa y una disminución en la respuesta de insulina a una administración intravenosa de glucosa. En otro estudio, el grupo de Lehtonen (Popovic et al. 1960) mostró que la administración crónica del doxazosín reduce los niveles de glucosa en sangre y de insulina, en pacientes hipertensos no diabéticos.

Más tarde, Huupponen (Huupponen et al. 1992) describió los efectos del doxazosín sobre la sensibilidad a la insulina, en pacientes hipertensos diabéticos tipo II, no dependientes de insulina (DMNDI). El bloqueador α -1 administrado de forma crónica (12 semanas) incrementó significativamente la tasa de aclaramiento metabólico de la glucosa. Este estudio sugiere una mejora en la sensibilidad a la insulina.

Aún no se conoce cuales son los mecanismos mediante los cuales los bloqueadores α -1 interactúan con el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. El presente estudio evalúa los efectos crónico y agudo del prazosín sobre la cinética de la glucosa y la insulina mediante dos tipos de ensayo.

Objetivos

Evaluar los efectos que produce el bloqueador adrenérgico α -1, prazosín, tanto en su administración aguda como en su administración crónica.

Quantificar los efectos que produce el prazosín sobre los niveles de glucosa e insulina en respuesta a la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa y en respuesta a la ingesta de un alimento de alto contenido en carbohidratos (prueba posprandial).

Evaluar si el tratamiento agudo con prazosín modifica la cinética de la glucosa y de la insulina después de que el bloqueador α -1 ha sido administrado crónicamente.

Diseño Experimental

Los animales y su dieta

Se utilizaron ochenta ratas Sprague-Dowley machos con un peso inicial de 150 a 175 gramos, las cuales fueron individualmente instaladas en jaulas de acero en un bioterio a temperatura constante de $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ y con un ciclo luminoso de 12 horas (luces encendidas a las 8:00 p.m.). Los animales fueron divididos en 4 grupos de 20 ratas por grupo dependiendo de su dieta y del tratamiento con prazosín. Los animales consumieron a libre demanda una dieta purificada rica en sacarosa a la que se agregaba o no el prazosín a dosis de 3 mg/kg de peso.

Los grupos se dividieron de acuerdo a su tratamiento de la siguiente manera:

- 1.- **Grupo Control** - son aquellos animales que no consumieron prazosín en la dieta y recibieron una inyección de solución salina.
- 2.- **Grupo de prazosín agudo** - son aquellos animales que no consumieron prazosín en la dieta pero recibieron una inyección de prazosín (1mg/kg).
- 3.- **Grupo de prazosín crónico** - son aquellos animales que consumieron prazosín en la dieta pero recibieron una inyección de solución salina.
- 4.- **Grupo de prazosín agudo-crónico** - son aquellos animales que consumieron prazosín en la dieta y recibieron una inyección de prazosín.

La distribución energética de la dieta purificada consistió en 64.8% de sacarosa, 14.7% de lípidos y 20.5% de proteínas. La densidad energética de esta dieta fué de 16.81 kJ/g. La composición de la dieta se muestra en la tabla 2. Los animales tuvieron libre acceso a esta dieta por un periodo de 3 semanas. Los animales tratados crónicamente durante cuatro semanas, no recibieron prazosín en el último alimento el día del experimento. El cuidado de estos animales fué aprobado por el comité de la universidad.

TABLA 2.

COMPOSICION DE LA DIETA

Nutrientes	% Peso	% Energía
Sacarosa	62.5	63.2
Acelite de maíz	6.5	14.7
Caseína	20.0	20.2
dl-Metionina	0.3	0.3
Vitaminas	1.0	1.0
Minerales	4.9	0.6
Alfacel	5.0	0.0

Protocolo de alimentación

Los animales se adaptaron a su nuevo ambiente y dieta por un periodo de tres semanas antes de comenzar el experimento. Durante este tiempo se registro el peso y consumo diario de estos animales. Al inicio de la cuarta semana, el acceso a la dieta fué restringido al periodo de oscuridad. Los animales fueron entrenados por un periodo de 5 dias a ingerir alimento en un corto lapso de 30 min, después de haber estado sin alimento por 12 hora, 90 minutos después se restablecio el acceso al alimento, de acuerdo con el protocolo utilizado previamente por Deshaies (Belahsen et al. 1993a).

Canulación

Los animales fueron implantados con una canula de polietileno (Intramedic PE-50) de aproximadamente 10 cm. Esta canula está recubierta con aceite y expuesta a vapor de agua. Poco antes de la cirugía, las canulas se llenan con solución salina heparinizada y se cierran con una pinza caliente. Los animales son anesteciados con solución de isoflurano. La canula se inserta en la vena yugular y se exterioriza a nivel de la nuca, por detrás de las orejas del animal, impidiendo así que éste la alcance (Popovic et al. 1960). Dos días después de la cirugía, los animales recuperaron su peso e ingesta diaria. Se acostumbró a los animales a recibir una inyección de solución salina durante tres días consecutivos, para minimizar el estrés que causa este procedimiento. Así mismo, para evitar el efecto que causa la primera dosis de

prazosín, es decir la baja abrupta de presión, la mitad de los animales recibieron la primera dosis de prazosín (1mg/kg de peso) un día antes del experimento.

Prueba Intravenosa de tolerancia a la glucosa

Esta prueba se realizó con 40 ratas, las cuales se mantuvieron en ayuno por 12 horas. Se tomó la primera muestra de sangre como muestra control e inmediatamente después se inyectó a los animales con prazosín o con solución salina dependiendo del grupo en cuestión. Una hora después los animales recibieron una inyección intravenosa de glucosa al 35% (1.5 ml/kg de peso). Se colectaron diversas muestras de sangre (0.25 ml) por medio de la canula en la yugular a diferentes tiempos 5, 10, 15, 30 y 45 minutos después de la administración de glucosa. Las muestras fueron centrifugadas a 1,500 Gs a 4°C por 15 minutos y el plasma se separó y congeló a -70°C para determinaciones posteriores.

Prueba posprandial

Para esta segunda prueba se utilizaron las otras 40 ratas mantenidas en ayuno por 12 horas. Se les tomó una muestra control de sangre como se describió en la prueba anterior. Se administró a los animales la inyección de prazosín o de solución salina según el grupo correspondiente y una hora después, recibieron su alimento por 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se tomó una serie de muestras por la canula (0.15 ml) a los 30, 60, 120, 240 y 360

minutos a partir del comienzo del alimento. El plasma se separó y se congeló a -70°C para determinaciones bioquímicas posteriores.

Determinaciones bioquímicas

La glucosa plasmática se determinó utilizando el analizador Beckman (Beckman Instruments, Palo Alto, CA). La concentración de insulina fue detectada por el método de radioinmuno-análisis, utilizando los estuches de reactivos de Incstar (StillWater, MN) en los cuales se utilizó insulina de rata como estándar. Las áreas bajo las curvas de glucosa e insulina respectivamente se obtuvieron por el método del paralelogramo con valores a tiempo 0 como base.

Análisis estadístico

Los resultados están reportados como los valores promedio \pm el error estándar. Se llevó a cabo un análisis factorial de varianzas con parámetros repetidos para comparar los diferentes grupos. El análisis tiene dos diferentes niveles para cada tratamiento, el tratamiento crónico (sin o con prazosín) y el tratamiento agudo (inyección de solución salina o de prazosín). Este análisis se utilizó tanto para la prueba de tolerancia a la glucosa como para la prueba posprandial. Cuando se encontró alguna relación significativa por medio de ANOVA, se realizó un análisis individual entre los grupos utilizando el programa Post-Hoc Fisher's de mínimos cuadrados. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de P era menor o igual a 0.05 ($P < 0.05$).

Resultados

No se encontraron diferencias ni en el peso final de los animales ni en la ingesta total para ningun tipo de tratamiento (crónico o agudo) como lo muestra la tabla 3.

TABLA 3

INGESTA Y CRECIMIENTO

	AGUDO		CRONICO	
	Placebo	Prazosín	Placebo	Prazosín
Ingesta Total (g)	559 ± 5	572 ± 4	559 ± 8	598 ± 5
Peso Corporal (g)	358 ± 6	359 ± 7	347 ± 4	360 ± 6
Ultima ingesta (g)	1.75 ± 0.3	2.02 ± 0.2	1.96 ± 0.3	2.34 ± 0.2

Estos valores expresan los promedios de cada grupo ± el error estandar de 10 animales.

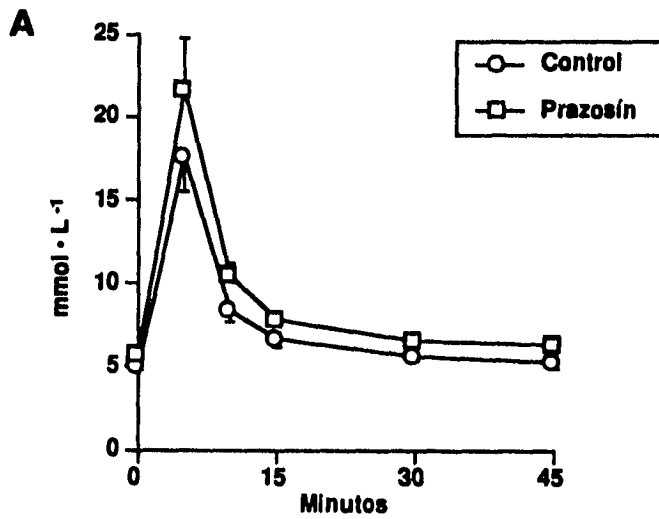
La figura 7 muestra la respuesta de la glucosa plasmática durante la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa en las ratas que recibieron el prazosín de forma aguda (recuadro A) y de forma crónica (recuadro B), comparados con sus controles respectivos. En el estado de ayuno, indicado por el tiempo 0, los cuatro grupos experimentales fueron similares. El tratamiento agudo con prazosín incremento la respuesta de la glucosa comparando esta con su control (recuadro A). El área bajo la curva de la concentración de glucosa contra tiempo fué ligeramente más grande en el grupo que recibió prazosín (40 unidades) que en el grupo control (31 unidades). El recuadro B muestra que el efecto agudo del bloqueador desapareció en las ratas tratadas crónicamente con prazosín, en donde las áreas no son diferentes.

La figura 8, recuadro A muestra el efecto crónico del prazosín sobre los niveles de glucosa en ausencia de la inyección del bloqueador. Comparando con el grupo control, el grupo de prazosín crónico no afectó las concentraciones de glucosa en sangre. La figura del recuadro B nos permite comparar el tratamiento agudo con el tratamiento crónico. Podemos observar que es la inyección de prazosín y no el prazosín crónico, el responsable de aumentar los niveles de la glucosa en sangre.

La figura 9 muestra los niveles de insulina durante la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa. El recuadro A muestra como el tratamiento agudo con prazosín aumenta la respuesta de la insulina plasmática que es significativamente mayor ($p < 0.03$) en las ratas tratadas con prazosín que en el grupo control.

IVGTT GLUCOSA

Tratamiento Agudo



Tratamiento Crónico

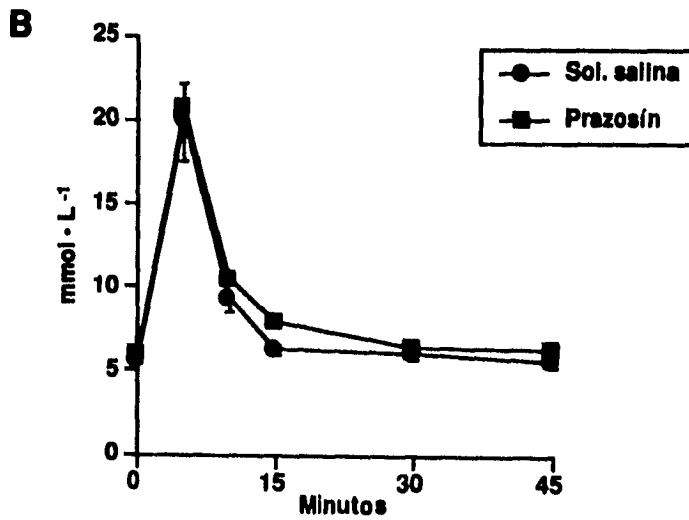
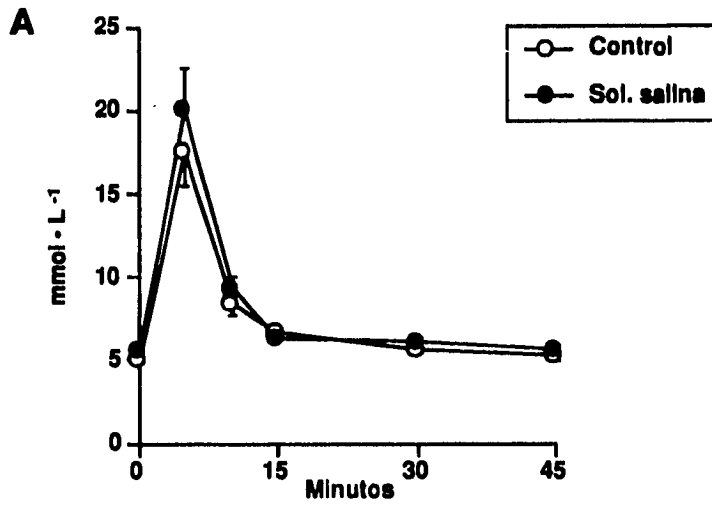


Figura 7.

IVGTT GLUCOSA

Tratamiento Crónico



Agudo vs. Crónico

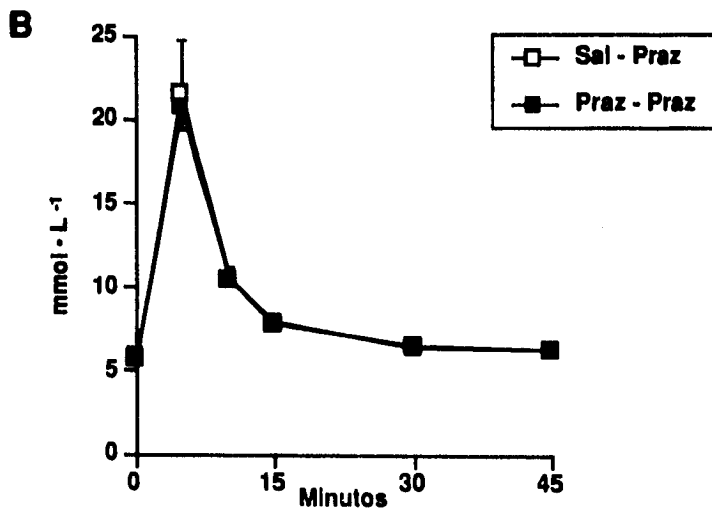


Figura 8.

IVGTT INSULINA

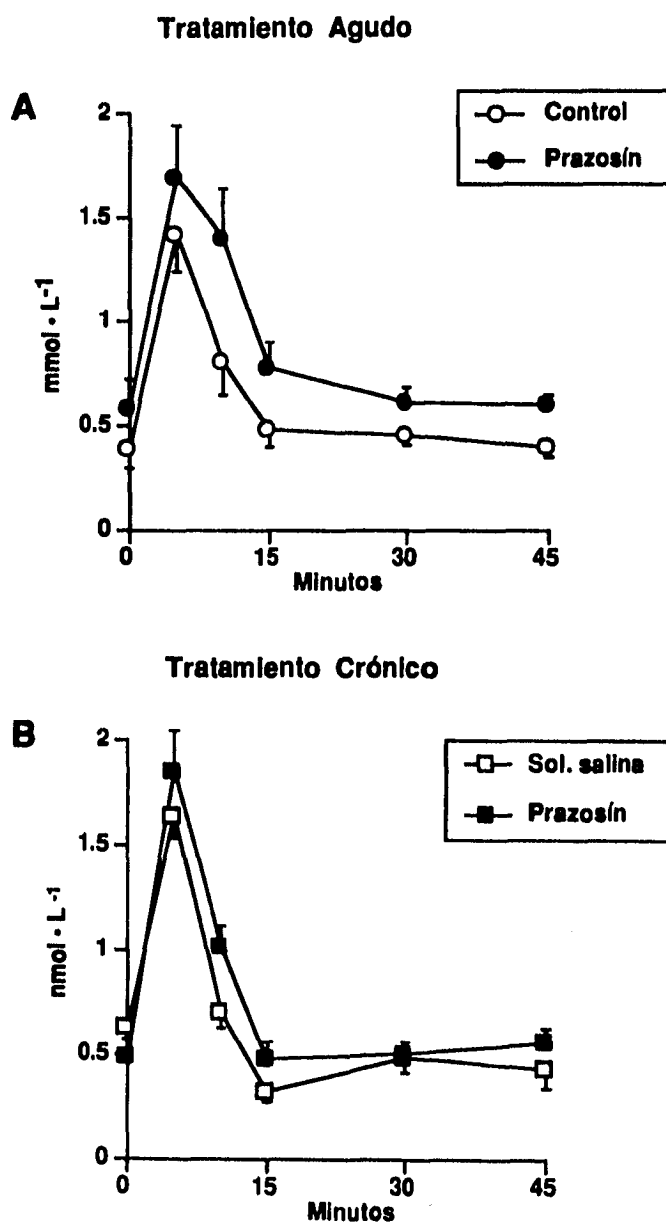


Figura 9.

Así mismo, el área bajo la curva fué mayor en el grupo que recibió la inyección de prazosín (42 unidades) que en el grupo que recibió solución salina (30 unidades). La reacción aguda que causó el prazosín fué anulada por el tratamiento crónico, como se muestra en la curva del recuadro B. Los animales que recibieron al antagonista en el alimento durante las 4 semanas no fueron afectados por la inyección de prazosín.

La figura 10, recuadro A muestra el efecto crónico del prazosín sobre los niveles de insulina en ausencia de la inyección del bloqueador. El prazosín crónico no afectó la concentración de insulina en plasma. La figura del recuadro B nos permite comparar el tratamiento agudo con el tratamiento crónico. El prazosín administrado crónicamente tiende a reducir la respuesta de la insulina después de la administración intravenosa de glucosa comparado con el grupo de prazosín agudo (34 contra 27 unidades, $p < 0.09$).

La figura 11 muestra los niveles de glucosa en respuesta a la ingestión de alimento durante 6 horas. La inyección de prazosín trajo como consecuencia un aumento significativo ($p < 0.03$) en la respuesta de la glucosa después de ingerido el alimento como se muestra en el recuadro A. El área bajo la curva de la concentración de glucosa fué aproximadamente el doble en el grupo que recibió la inyección de prazosín (24 unidades) comparada con el grupo control (13 unidades). La administración aguda de prazosín también potenció la respuesta en los niveles de glucosa después del tratamiento crónico con el antagonista (recuadro B).

IVGTT INSULINA

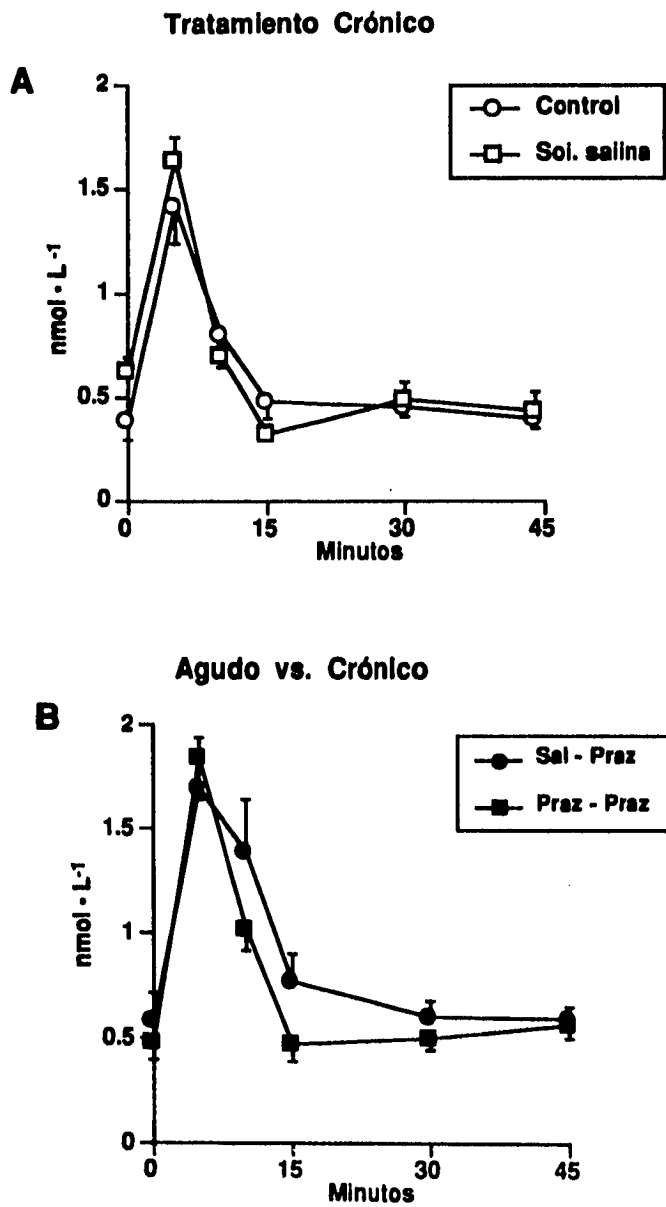


Figura 10.

GLUCOSA POSPRANDIAL

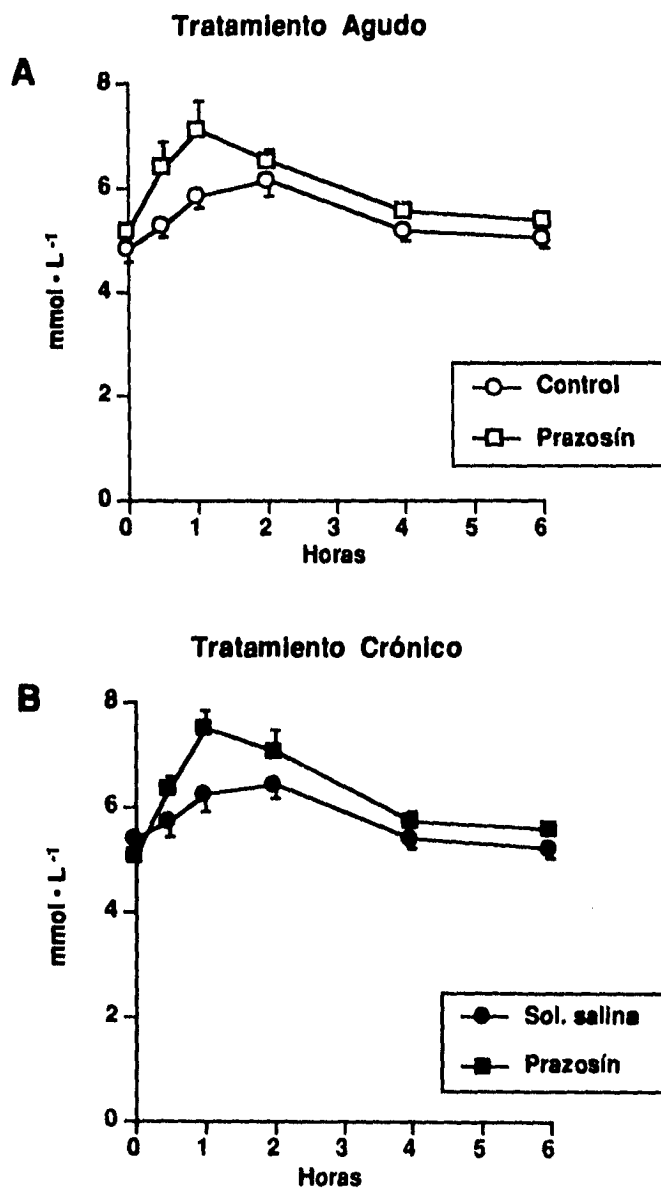


Figura 11.

La figura 12 muestra en el recuadro superior (A) que el tratamiento crónico con el prazosín no causó ningún efecto por sí solo en la concentración de la glucosa posprandial. La figura del recuadro B nos permite comparar el tratamiento agudo con el tratamiento crónico. Una vez más observamos como es la inyección de prazosín y no el prazosín crónico, el responsable de aumentar los niveles de la glucosa en sangre.

La figura 13 muestra los niveles de insulina en respuesta a la ingestión de alimento registrados en un periodo de 6 horas. El aumento de la respuesta de insulina después de ingerido el alimento fue potenciado ($p < 0.03$) por la inyección de prazosín como se muestra en el recuadro A. El tratamiento agudo con el antagonista trajo como resultado un aumento significativo en la estimulación de la concentración de insulina después de ingerido el alimento, sin embargo los niveles de insulina en ayuno no fueron alterados por el tratamiento como lo indica el tiempo 0 horas de la curva. En los animales tratados crónicamente con el bloqueador, la respuesta de la insulina fue significativamente aumentada por la inyección de prazosín ($p < 0.05$). Tanto en el grupo control como en el grupo tratado crónicamente, la respuesta de la insulina después de la ingestión del alimento fue potenciada por la inyección con prazosín (recuadro B).

La figura 14, recuadro A pone en evidencia al tratamiento crónico con prazosín. El tratamiento crónico no causó ningún efecto por sí solo en los niveles de la insulina posprandial. La figura del recuadro B nos permite comparar el tratamiento agudo con el tratamiento crónico. Podemos observar como la inyección de prazosín y no el prazosín crónico, es la responsable de aumentar los niveles de la insulina en sangre.

GLUCOSA POSPRANDIAL

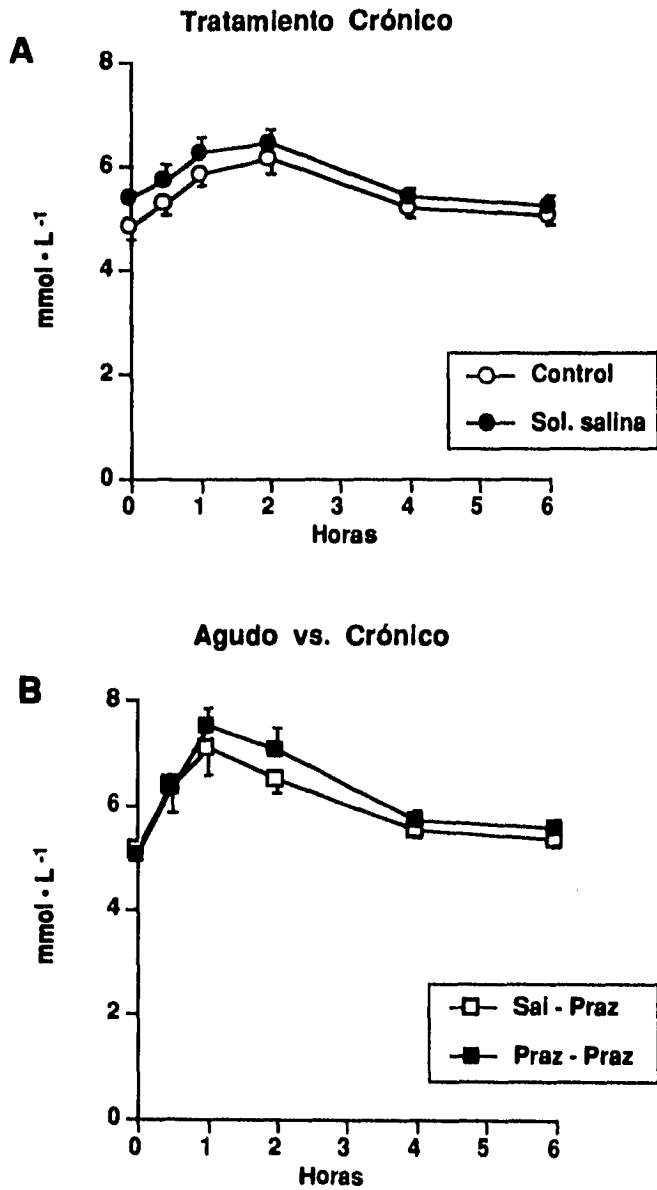
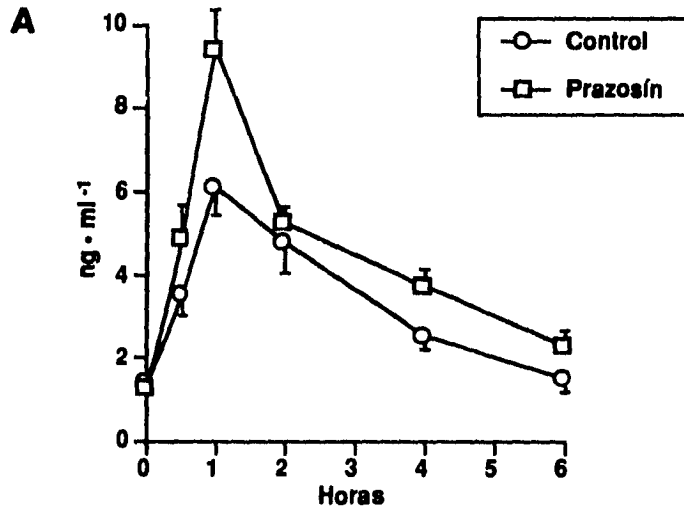


Figura 12.

INSULINA POSPRANDIAL

Tratamiento Agudo



Tratamiento Crónico

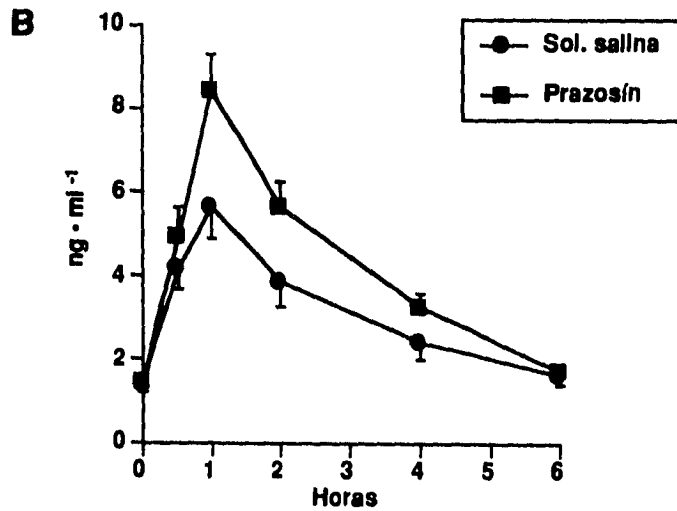


Figura 13.

INSULINA POSPRANDIAL

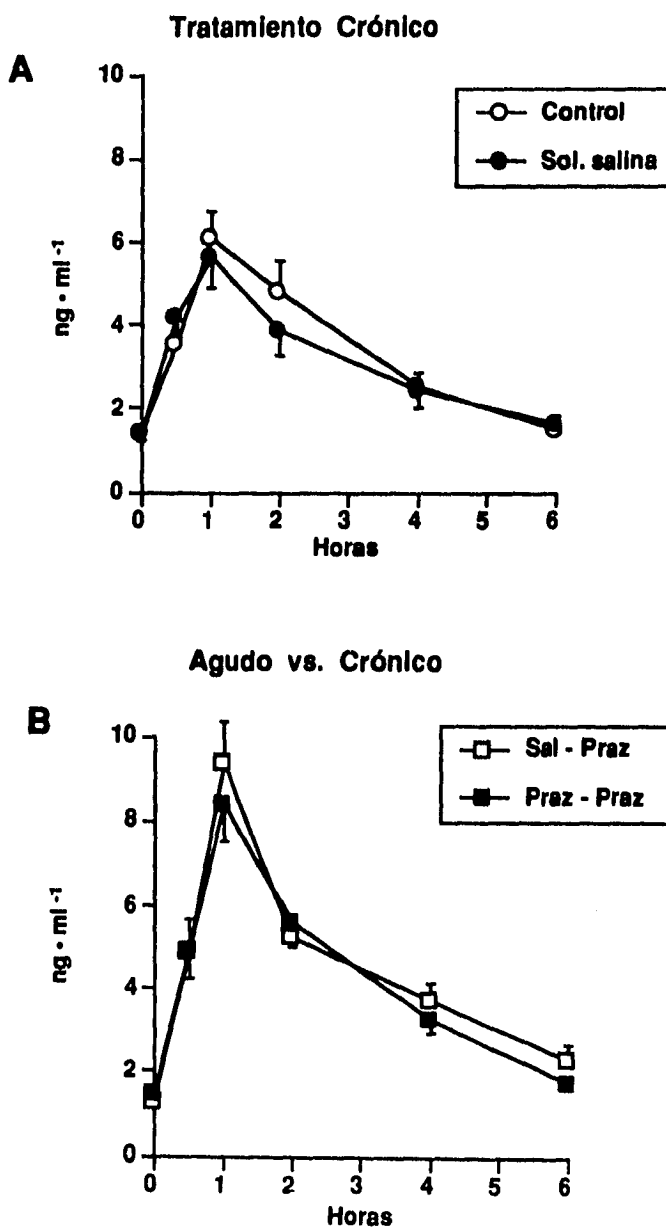


Figura 14.

Discusión

Este estudio evalúa la respuesta de la glucosa y de la insulina mediante la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa y después de estimular fisiológicamente al organismo mediante la ingesta de un alimento de alto contenido en sacarosa. Estas pruebas se efectuaron bajo la influencia de prazosín administrado en forma aguda y en forma crónica. Existen diversas vías por las cuales los bloqueadores adrenérgicos α -1 como el prazosín, pueden interactuar con el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. En esta discusión trataremos de explicar algunas de ellas.

Los resultados obtenidos muestran que los bloqueadores α -1 actúan principalmente en estado posprandial y no en estado de ayuno. Se ha descrito que los efectos principales del prazosín ocurren durante el estado posprandial en el que el sistema simpático-adrenal se encuentra estimulado (Taskimen, 1986). Deshaies describió que en estado de ayuno, el prazosín no modifica las concentraciones ni de triacilglicéridos, ni de glucosa, ni de la insulina (Belahsen et al. 1993b).

El prazosín administrado de forma aguda potenció las respuestas de la glucosa plasmática y de la insulina tanto en la prueba posprandial como durante la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa. El pico de la curva de insulina aumentó significativamente con la inyección de prazosín después de la administración de la solución de glucosa y transcurridos 30 minutos los niveles de insulina regresaron a su estado basal. Así mismo, después de

ingerido el alimento los niveles máximos de las concentraciones de glucosa y de insulina se potenciaron con la inyección del bloqueador.

Dentro de las posibles vías por las cuales el prazosín administrado de forma aguda altera la concentración de la insulina, está principalmente su acción sobre los niveles de glucosa. El prazosín favorece la vasodilatación al bloquear los receptores α -1 encargados de la contracción vascular en algunos tejidos, originando una disminución en la resistencia vascular y estimulando ligeramente el rendimiento cardíaco. El consecuente aumento en el flujo sanguíneo permite el transporte de mayor cantidad de sustrato (glucosa) en circulación, originando a su vez un aumento en la secreción de insulina por parte de las células pancreáticas de tipo beta (Mueckler, 1995).

El tratamiento crónico con prazosín bloqueó el efecto agudo del mismo al impedir la potenciación de las respuestas de la glucosa y la insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa. Más aun, después de cuatro semanas de tratamiento con prazosín, éste tiende a disminuir la respuesta de la insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa. Sin embargo durante la prueba posprandial el tratamiento crónico no interfiere con los efectos agudos del mismo. Los niveles de glucosa y de insulina aun son potenciados por la inyección del bloqueador comparados con sus controles. Estos resultados muestran que el tratamiento crónico con el bloqueador adrenérgico α -1 no deterioran la capacidad secretora de la insulina. Así mismo, los niveles en ayuno de las concentraciones de la glucosa y la insulina son índices de que no se manifestó resistencia a la insulina.

Esta descrito que la ingesta de carbohidratos conduce a un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático, el cual puede afectar por sí mismo los niveles de insulina (Vrana et al. 1986). Se ha descrito también que las dietas con alto contenido en sucrosa aumentan la actividad del sistema simpático medido en diferentes órganos (Schwartz et al. 1983). La señal nutricional lleva al sistema nervioso central a una respuesta más activa y por lo tanto los efectos de los bloqueadores adrenérgicos se manifiestan con más claridad.

Dentro de las posibles vías por las cuales se incrementa la insulina posprandial tenemos el aumento de la glucosa posprandial y la estimulación de sistema nervioso. Se ha descrito que la insulina estimula al sistema nervioso simpático y que existe una asociación entre las dietas con alto contenido en sucrosa, los niveles de insulina y la actividad simpato-adrenal (Belahsen et al. 1993). En este estudio se utilizaron animales tratados con prazosín de forma aguda, a los cuales se les administraron cantidades constantes de insulina. Las concentraciones de insulina no variaron durante la prueba posprandial. La evolución de la glicemia a través del tiempo fue como se esperaba más prolongada y no hubo diferencia entre los animales tratados con prazosín agudo y sus controles. Este estudio pone en evidencia la acción insulínogénica del prazosín en animales en estado posprandial.

Por otro lado, la potenciación de las respuestas de la glucosa y de la insulina como resultado de la inyección del bloqueador pueden ser consecuencia del incremento de flujo sanguíneo a través de algunos tejidos. Sin embargo, Laakso y colaboradores (1990, 1992) reportaron que la estimulación del flujo sanguíneo en músculo era una determinante importante en el incremento de la absorción de glucosa después de la ingesta de alimento

y durante la administración de insulina (Bonadonna et al. 1993). El incremento de flujo sanguíneo en el tejido muscular da lugar a una mejor absorción de la glucosa por parte de este. Por lo tanto el aumento en los niveles de glucosa puede ser consecuencia de una diversidad de mecanismos dentro de los cuales podemos mencionar, una mayor producción de glucosa por parte del hígado, una menor absorción de ésta por parte del hígado, lo que conduciría a un incremento de glucosa en circulación. Es posible también que otros tejidos periféricos como el tejido adiposo utilicen otro sustrato como fuente de energía (los triacilglicérols) en vez de la glucosa. Los posibles mecanismos por los cuales esto ocurre aún están abiertos a la investigación.

El papel que juega la insulina en la etiología de la hipertensión aún no está bien definido. Sin embargo, la secreción de la insulina está regulada por una serie de factores, dentro de los cuales se encuentra principalmente el sistema simpático-adrenal (Ahren et al. 1984). El efecto estimulante del prazosín sobre la secreción de insulina puede conducir a una mejor respuesta por parte de ésta. La administración de prazosín por un largo período, es decir la administración crónica del mismo, tiende a mejorar la sensibilidad a la insulina, como lo sugieren los dos tipos de ensayos aquí descritos:

Aún queda por investigar si la mejora en la sensibilidad a la insulina se debe a la influencia del prazosín como agente antihipertensivo o alguna otra acción del mismo.

Conclusiones y Perspectivas

El bloqueador adrenérgico α -1 administrado de forma aguda, incrementó las concentraciones de la glucosa y de la insulina en respuesta a las pruebas tanto de tolerancia a la glucosa como a la prueba posprandial.

El estudio comparativo entre el tratamiento agudo y el tratamiento crónico con prazosín, demuestra que la acción aguda del antagonista no se ve afectada por el tratamiento crónico (no se manifestó resistencia al antagonista).

Se demostró que el bloqueador adrenérgico α -1, prazosín, administrado de forma crónica no incrementa la respuesta de insulina durante la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa. Esto sugiere que el prazosín administrado de forma crónica no originó deterioramiento en sensibilidad a la insulina.

Por último se demostró que el bloqueador adrenérgico α -1, prazosín, administrado de forma crónica no modificó las concentraciones de glucosa ni de insulina después de la prueba posprandial, es decir después de la ingesta de una dieta con alto contenido en carbohidratos.

Actualmente existe suficiente evidencia para decir que el estado de hipertensión no se debe solamente a la regulación de la presión arterial, sino que es una enfermedad que involucra diversos procesos metabólicos. Dado

que uno de los propósitos de la terapia con antihipertensivos es limitar las complicaciones cardiovasculares, es necesario que los agentes antihipertensivos no causen efectos adversos en ningún proceso metabólico tal como el metabolismo de lípidios, el metabolismo de la glucosa o la resistencia a la insulina.

Los bloqueadores adrenérgicos α -1, en comparación con muchos otros agentes antihipertensivos usados actualmente, como son los bloqueadores beta o los diuréticos, han demostrado tener efectos positivos en muchos de estos procesos metabólicos, además de controlar con eficacia la presión arterial.

Dado que los bloqueadores adrenérgicos α -1 además de disminuir la presión arterial mantienen o en muchos casos mejoran el perfil lipídico, el metabolismo de carbohidratos y la sensibilidad a la insulina, sería apropiado considerarlos como fármacos antihipertensivos de primera línea.

Aún quedan muchas cuestiones por elucidar. Este estudio demostró que el prazosín administrado de forma crónica mantiene y mejora la sensibilidad a la insulina, pero los mecanismos mediante los cuales esto sucede aún no están bien definidos. El papel que pueden jugar los bloqueadores α -1 en el mejoramiento de otros padecimientos que involucran la hipertensión como son el síndrome X y la diabetes aún están por investigarse.

Referencias

Ahren B, Lundquist I & Jarhult J. Effects of alpha-1, alpha-2 and beta adrenoreceptor blockers on insulin secretion in the rat. *Acta Endocrinol.* 105: 78-82, 1984.

Belahsen R & Deshaies Y. Involvement of insulinemia in the postprandial hypotriacylglycerolemia induced by prazosin in the rat. *Metabolism* 42: 1301-1309, 1993a.

Belahsen R & Deshaies Y. Alpha-1 adrenergic blockade interacts with dietary carbohydrates on triacylglycerol metabolism in rats. *J.Nutr.* 123: 520-528, 1993b.(In Press)

Belahsen R & Deshaies Y. Postprandial plasma triacylglycerols in rats under a-1 adrenergic blockade. *Am.J.Physiol.* 1993c.(In Press)

Bierman EL. Atherogenesis in Diabetes. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 12: 647-656, 1992.

Bonadonna RC, Saccomani MP & Cobelli C. In vivo glucose transport in human skeletal muscle: tools, problems and perspectives. *Baillere.Clin.Endocrinol.Metab.* 7: 929-960, 1993.

Bonadonna RC & DeFronzo RA. Glucose metabolism in obesity and type 2 diabetes. *Diabete and Metabolisme* 17: 112-135, 1991.

Bylund DB. Subtypes of alpha1- and alpha 2- adrenergic receptors. *FASEB J.* 6: 832-839, 1992.

Deckmyn H, Van Geet C & Vermeylen J. Dual regulation of phospholipase C activity by G proteins. *NIPS* 8: 61-63, 1993.

Goto Y. Effects of alpha- and beta-blocker antihypertensive therapy on blood lipids: a multicenter trial. Am.J.Med. 76: 72-78, 1984.

Greengrass P & Bremner R. Binding characteristics of [3H] prazosin to rat brain alpha-adrenergic receptors. Eur.J.Pharmacol. 55: 323-326, 1979.

Hoffman BB & Lefkowitz RJ. Adrenergic receptor antagonists. From: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by Goodman-Gilman A, Goodman LS, Rall TW & Murad F. Maxwell Macmillan Co., New York. 1990. pp. 221-235.

Huupponen R, Lehtonen A & Vahatalo M. Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. Eur.J.Clin.Pharmacol. 43: 365-368, 1992.

Khoury AF & Kaplan NM. a-Blocker therapy of hypertension - An unfulfilled promise. J.Am.Med.Assoc. 266: 394-398, 1991.

Lefkowitz RJ, Hoffman BB & Taylor P. Drugs acting at synaptic and neuroeffector junctional sites. From: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by Goodman-Gilman A, Goodman LS, Rall TW & Murad F. Maxwell Macmillan Co., New York. 1994. pp. 84-121.

Lehtonen A. Lowered Levels of Serum Insulin, Glucose, and Cholesterol in Hypertensive Patients During Treatment with Doxazosin. Curr.Ther.Res. 47: 278-284, 1990.

Leren P, Helgeland A, Holme I, Foss PO, Hjermann I & Lund-larsen PG. Effect of Propranolol and Prazosin on Blood Lipids. The Lancet 4-6, 1980.

Lowenstein J & Nuesy AJ. Effects of Prazosin and Propranolol on Serum Lipids in Patients with Essential Hypertension. Am.J.Med. 79-84, 1984.

Lund-Johansen P, Hjermann I, Iversen BM & Thaulow E. Selective alpha-1 inhibitors: first or second line antihypertensive agents? Cardiology 83: 150-159, 1993.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

McGrath JC, Brown CM & Wilson VG. Alpha-adrenoceptors: a critical review. *Med.Res. Rev.* 9: 407-533, 1989.

Mueckler MM. Glucose transport and glucose homeostasis: new insights from transgenic mice. *NIPS* 10: 22-29, 1995.

Pollare T, Litheli H, Selinus I & Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 31: 415-420, 1988.

Pool JL, Taylor AA & Nelson EB. Review of the effects of doxazosin, a new selective alpha -1 adrenergic inhibitor, on lipoproteins in patients with essential hypertension. *Am.J.Med.* 87: 57-61, 1989.

Popovic V & Popovic P. Permanent cannulation of the aorta and Vena Cava in rats and ground squirrels. *J.Appl.Physiol.* 15: 727-728, 1960.

Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipid during antihypertensive drug treatment. *J.Clin.Pharmacol.* 33: 286-291, 1993.

Ruffolo, R.R. The alpha-1 adrenergic receptors. Clifton,NJ:The human press, inc., 1987. pp. 1-509.

Ruffolo RR, Nichols AJ, Stadel JM & Hieble JP. Structure and Function of alpha-adrenoreceptors. *Pharmacol.Rev.* 43: 475-505, 1991.

Sacks FM & Dzau VJ. Adrenergic effects on plasma lipoprotein metabolism: speculation on mechanisms of action. *Am.J.Med.* 80 (Suppl. 2A): 71-81, 1986.

Schwartz JH, Young JB & Landsberg L. Effect of dietary fat on sympathetic nervous system activity in the rat. *J.Clin.Invest.* 72: 361-370, 1983.

Takabatake T, Ohta H, Maekawa M, Ishida Y, Hara H & Hattori N. Effects of long-term prazosin therapy on lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Am.J.Med.* 113-116, 1984.

Taskimen M-R. Effects of dietary carbohydrates in metabolic disturbances in man. From: Metabolic effects of dietary carbohydrates. Edited by Macdonald I & Vrana A. Prog. Biochem. Pharmacol., New York. 1986. pp. 160-179.

Unnerstall JR. Localizing the alpha-1 adrenergic receptor in the central nervous system. From: The alpha-1 adrenergic receptors. Edited by Ruffolo RR. The human press, inc., Clifton, NJ. 1987. pp. 71-104.

Vrana A & Kazdova L. Effects of dietary sucrose or fructose on carbohydrate and lipid metabolism. Animal studies. From: Metabolic effects of dietary carbohydrates. Edited by Macdonald I & Vrana A. Prog. Bioch. Pharmacol., New York. 1986. pp. 59-73.

Waite MA. Alpha-1 blockers: antihypertensives whose positives metabolic profile with regard to hyperinsulinaemia and lipid metabolism cannot be ignored. J.of Internal Med. 229: 113-117, 1991.