

11427
24/36



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
"LA RAZA"

INVESTIGACION DE LA INFLUENCIA DE LA HIPERINSULINEMIA AGUDA EN LA PRESION ARTERIAL

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a:
DR. JORGE MARTINEZ CEDILLO

Asesor de Tesis:
DR. ALBERTO FRATI MUNARI



1988

México, D. F.

1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pag.
INTRODUCCION.....	1
OBJETICO	3
MATERIAL Y METODO	4
RESULTADOS	6
CONCLUSIONES	8
TABLAS Y GRAFICAS	10
BIBLIOGRAFIA	16

INTRODUCCION

Las anomalías en el metabolismo de la glucosa e in sulina son comunes en pacientes con hipertension arterial y algunas drogas antihipertensivas estan asociadas con el deterioro de la tolerancia a la glucosa (14). Los pacientes con presion arterial elevada parecen tener menor tolerancia a la glucosa que los individuos normotensos y los pacientes con hipertension arterial no tratada tienen niveles de insulina mayores que los individuos con presion arterial normal (8,10,14). Por otro lado, esta bien establecido que la hipertension arterial tiene mayor prevalencia entre la poblacion obesa y que este tipo de individuos cursan con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (8,9,12,13).

Es así como se ha postulado que los trastornos en el metabolismo de la glucosa e insulina juegan un papel importante en la etiología, el curso clínico y la historia natural de la hipertension arterial esencial, encontrandose este tipo de alteraciones con mayor frecuencia en individuos hipertensos manifestandose por resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia (3,10,11,12).

Estudios epidemiológicos sugieren que la presion arterial elevada esta asociada con intolerancia a la glucosa in

dependientemente de la obesidad y que la manifestacion común de estas condiciones es la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina o ambas (5,7). También hay datos que sugieren que la hipertension arterial en sujetos no obesos puede ser un estado de resistencia a la insulina y que éste y/o la hiperinsulinemia puede ser un mecanismo fisiopatológico común ligado a la intolerancia a la glucosa, obesidad e hipertension (11).

Así pues, hay evidencia indirecta de que la hiperinsulinemia juega un papel importante en la génesis de la hipertension arterial (5). Se cree que el mecanismo mediante el cual este estado contribuye al desarrollo de la misma es mediante estimulación del sistema nervioso simpático, reabsorcion de agua y sodio en el túbulo contorneado proximal y por alteraciones en el transporte de cationes a través de la membrana celular con modificaciones de sus concentraciones en el espacio intra y extracelular (1,4,11,12,16).

OBJETIVO

DETERMINAR SI EXISTEN MODIFICACIONES DE LAS CIFRAS DE PRESION ARTERIAL RELACIONADAS CON LOS NIVELES CIRCULANTES DE INSULINA MEDIANTE LA INDUCCION DE HIPERINSULINEMIA EN SUJETOS SANOS.

MATERIAL Y METODO

En el estudio participaron nueve voluntarios sanos, 7 del sexo masculino y 2 del sexo femenino con edad media de 30.2 años (27-35). No se incluyeron a sujetos obesos o con sobrepeso igual o mayor al 20% ni individuos con historia - historia personal ni familiar de diabetes mellitus o hipertension arterial sistémica.

El estudio se dividió en tres fases de tres horas de duración cada una y realizadas en días diferentes. Todos - los pacientes fueron sometidos a cada una de ellas seleccionadas al azar, con ayuno previo de 12 horas y un mínimo de una hora de reposo antes de iniciar el estudio para evitar posibles modificaciones de las cifras de presión arterial por estrés físico o emocional que pudieran alterar el resultado del estudio.

Los pacientes fueron canalizados con una mariposa del No. 19 en una vena antecubital del miembro superior derecho para la administración de las soluciones utilizadas para inducir hiperinsulinemia.

La primera fase consistió de la administración intravenosa de 200 cc de solución de NaCl al 0.9% más 50 cc de agua destilada en un lapso de tres horas junto con una car

ga oral de 150 cc de agua. En la segunda fase de administración una mezcla de 200 cc de solución de NaCl al 0.9% más 50 cc de dextrosa al 50% IV en tres horas y una carga oral de 175 grs. de glucosa en 150 cc de agua. En la tercera fase, se administró también en un periodo de tres horas 200 cc de solución de NaCl al 0.9% más 50 cc de dextrosa al 50% más 15 unidades internacionales de insulina bovina de acción rápida junto con una carga oral de 75 grs. de glucosa en 150 cc de agua; esta última siempre administrada al inicio del estudio.

Se obtuvieron muestras sanguíneas a las 0, 1, 2 y 3 horas de cada estudio para determinar las concentraciones séricas de glucosa e insulina. Se tomaron como límites normales para la insulina de 5-25 micro-UI/ml y para la glucosa de 65-120 mgs% por el método colorimétrico.

Las mediciones de presión arterial se efectuaron con baumanómetro electrónico colocando el brazalete en el brazo izquierdo tanto en decúbito dorsal como en posición de pie en cada uno de los pacientes a intervalos de 15 minutos en cada una de las fases del estudio.

Se utilizó el análisis de varianza como método estadístico.

RESULTADOS

En la tabla 1 y 2 se pueden apreciar las cifras (media) de presión arterial sistólica y diastólica respectivamente que se obtuvieron en cada una de las determinaciones en las tres fases del estudio.

La presión arterial en decúbito en la primera fase -- fué de $111.3 \pm 14.6 / 67.3 \pm 7.8$ VS $110.8 \pm 15.3 / 68.1 \pm 5.7$ a las 0 y 180 minutos respectivamente; en la segunda fase fué de $118.2 \pm 14.6 / 68.1 \pm 7.8$ VS $113.6 \pm 19.7 / 64.3 \pm 9.2$ y en la tercera fase de $114.3 \pm 12.8 / 65.1 \pm 4.8$ VS $108.8 \pm 18.6 / 59.6 \pm 9.7$ ($p > 0.05$). Al hacer la correlación entre los diferentes tiempos en cada una de las fases no se encontró diferencia estadísticamente significativa tanto en decúbito como de pie (tabla 3 y 4).

Los niveles de insulina sérica se elevaron significativamente en la segunda fase de 18.3 ± 17.8 micro-UI/ml. a los 0 minutos a 36.2 ± 17.8 a los 180 minutos y de 18.2 ± 13.4 a 274 ± 216 en la tercera fase. ($p < 0.0001$). En la primera fase la diferencia no fué significativa entre las pruebas.

Las cifras de glucosa sanguínea fueron de $74. \pm 8.9$ VS 85.7 ± 5 a los 0 y 180 minutos en la primera fase; de 77.5 ± 12.2 VS 114.6 ± 36.7 en la segunda y de 74.3 ± 11.1 VS 92 ± 46.3

en la tercera.

En la tabla 7 se describen las cifras de presión arterial en forma individual en la tercera fase del estudio a los 0 y 180 minutos junto con los niveles de glucosa e insulina séricos observándose que en todos los pacientes los niveles de insulina aumentan en forma importante a los 180 minutos en relación a la cifra inicial presentándose los valores más elevados en los pacientes 2, 3 y 6 sin observarse modificaciones importantes en las cifras de presión arterial en el análisis global.

En la gráfica 1 se puede apreciar que las cifras de presión arterial sistólica y diastólica en decúbito permanecen sin cambios importantes mientras que los niveles de insulina sérica aumentan en forma considerable.

No se presentaron efectos colaterales en ninguno de los pacientes.

CONCLUSIONES

En la gran mayoría de pacientes con hipertensión arterial la causa no es conocida. En diversos estudios cruzados y longitudinales se ha reportado la asociación entre la obesidad, las cifras de presión arterial y la prevalencia de hipertensión arterial (2,7). En estudios de población se ha encontrado que más del 50% de sujetos con hipertensión arterial sobrepasa el índice de masa corporal recomendado y que la reducción o la prevención del aumento de peso puede ser de considerable valor en el control de la hipertensión especialmente en sujetos jóvenes (5,6,9,15.). Comúnmente la obesidad se caracteriza por intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia lo cual refleja una resistencia periférica a la insulina; ésto ha llevado a pensar que los niveles elevados de insulina sea el factor etiopatogénico en individuos obesos (3,12); asimismo, se ha sugerido que la hipertensión en sujetos no obesos también es un estado de resistencia a la insulina (5,11).

Hay otros datos que hablan a favor de lo ya expuesto como es el hecho de que la disminución de peso se acompaña de mejoría de la sensibilidad periférica de la insulina con disminución de los niveles circulantes de la misma y reducción de las cifras de presión arterial (5,6,15).

A pesar de lo anterior, nosotros no encontramos ninguna asociación o relación evidente entre los niveles de insulina sérica y las cifras de presión arterial en nuestros pacientes.

Es evidente, como se observa en los resultados que se logro producir hiperinsulinemia en forma importante sin que hubiera ningún tipo de respuesta en las cifras de presión arterial en forma significativa. Sólo en un paciente (2) en el cual se encontraron las elevaciones máximas de insulina sérica hubo ligera elevación de la presión arterial sistólica y diastólica de 22 y 11mm. de Hg. respectivamente sin -- que con ello se pudiera afirmar de manera categórica que existe una relación causa-efecto entre las concentraciones de insulina y las cifras de presión arterial como se demostró al hacer el análisis global de los resultados.

Podemos concluir que, al menos en una forma aguda, no hay relación entre los parámetros estudiados. Sin embargo, se deberá estudiar la influencia de los niveles elevados de insulina en forma crónica para determinar si realmente existe una relación causa-efecto entre hiperinsulinemia e hipertensión arterial.

F A S E						
Tiempo minutos	1a.		2a.		3a.	
	Decubito	Pie	Decubito	Pie	Decubito	Pie
0	113.33	116.77	118.22	117.44	114.33	117.66
15	107.22	114.55	120.88	117.44	111.44	114.88
30	104.88	114.88	116.22	116.44	113.33	107.88
45	109.44	110.11	109	119.88	111.44	120.11
60	110.44	108.77	110.88	112.88	109.55	117
75	109.44	109.11	120.66	115.44	105.88	111.77
90	112.11	113.55	114.55	118.44	107.77	112.88
105	116.11	109.55	110.55	112.55	106.77	113.44
120	109.77	115.55	112.77	112	107.74	111.17
135	110.44	113.66	108.55	110.77	102.88	114.55
150	110.77	122.11	107.88	107.77	111.88	108.33
165	112.33	115	109	113.77	108.55	114.77
180	110.88	114.88	113.66	109.11	108.88	107.66

Tabla 1. PRESION ARTERIAL SISTOLICA EN CADA UNA DE LAS FASES DE LOS 0 A LOS 180 MINUTOS.

Tiempo minutos	1a.		2a.		3a.	
	Decubito	Pie	Decubito	Pie	Decubito	Pie
0	67.66	68.22	68.11	65.33	65.11	73.66
15	67	71.22	67.33	73.44	64.33	71.77
30	66.22	70	67.66	71.33	65.22	65.55
45	64.88	70.33	65.88	68.88	65.66	74.33
60	65.55	71.22	63.55	69.22	64.66	72.11
75	67.77	69	65.22	68.77	67.11	66.66
90	69.22	68	63.11	71	64.44	70.44
105	64.66	71.11	65	70.88	64.55	72.55
120	67.11	69.77	65.22	69.88	62.66	71.66
135	66.44	73.66	65.33	69	64.77	70.44
150	70	68.33	62.77	68.55	63	71.88
165	68.11	69.55	64.11	72.44	58.11	65.88
180	68.11	70.88	64.33	68.11	59.66	64.77

Tabla 2. PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

Tiempo minutos	PRESION ARTERIAL mmHg		
	1a. Sistólica / Diastólica	2a. Sistólica / Diastólica	3a. Sistólica / Diastólica
0	111.3 ± 14 / 67.6 ± 7	118.2 ± 14.6 / 68.1 ± 7.8	114.3 ± 12.8 / 65.1 ± 4.8
60	110.4 ± 14.8 / 65.5 ± 7.8	110.8 ± 12.6 / 63.5 ± 7.9	109.5 ± 15.1 / 64.6 ± 8.7
120	109.7 ± 12.1 / 67.11 ± 6.7	112.7 ± 11.4 / 65.2 ± 6.9	107.7 ± 18.1 / 62.6 ± 8.2
180	110.8 ± 15.3 / 68.1 ± 5.7	113.6 ± 19.7 / 64.3 ± 9.2	108.8 ± 18.6 / 59.6 ± 9.7

Tabla 3. PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA EN DECUBITO.

Tiempo minutos	PRESION ARTERIAL mmHg		
	1a. Sistólica / Diastólica	2a. Sistólica / Diastólica	3a. Sistólica / Diastólica
0	116.7 ± 11.9 / 68.2 ± 8	117.4 ± 11.6 / 65.3 ± 14.8	117.6 ± 15.5 / 73.6 ± 6.8
60	108.7 ± 12.7 / 71.2 ± 5.9	112.8 ± 13.4 / 69.2 ± 8.3	117 ± 19.6 / 72.1 ± 14.7
120	115.5 ± 12.6 / 69.7 ± 6.9	112 ± 11.3 / 69.8 ± 9.1	117.7 ± 17.7 / 71.6 ± 11.2
180	114.8 ± 11.1 / 70.8 ± 3.2	109.1 ± 14.4 / 68.1 ± 9.4	107.6 ± 15.1 / 64.7 ± 11.2

Tabla 4. PRESION ARTERIAL EN POSICION DE PIE.

Tiempo minutos	INSULINA μ UI/ml		
	1a.	2a.	3a.
0	12 \pm 2.5	18.3 \pm 17.8	18.2 \pm 13.4
60	11.6 \pm 3.5	86.2 \pm 49.2	219 \pm 111.6
120	10.4 \pm 2	49.5 \pm 31	220 \pm 92.7
180	10.5 \pm 2	36.2 \pm 17.8	274 \pm 216.2

Tabla 5. CIFRAS DE INSULINA SERICA (μ UI/ml)

Tiempo minutos	GLUCOSA mg %		
	1a.	2a.	3a.
0	74 \pm 8.9	77.5 \pm 12.2	74.3 \pm 11.1
60	80 \pm 7	141.8 \pm 35.1	122 \pm 41.9
120	87 \pm 13	104.8 \pm 21.2	96.2 \pm 33.3
180	85.7 \pm 5	114.6 \pm 36.7	92 \pm 46.3

Tabla 6. DETERMINACIONES DE GLUCOSA SERICA (mg.%) EN LAS 3 FASES DEL ESTUDIO.

No. Paciente	TA DECUBITO		TA PIE mmHg		Glucosa		Insulina	
	0 s/d	180 s/d	0 s/d	180	0' mg%	180'	0' μU/ml	180'
1 M	95/70	100/61	118/72	106/58	69 - 94		13.1 - 230	
2 M	113/60	135/71	120/65	135/70	74 - 54		12.8 - 777	
3 M	121/67	141/52	130/88	108/71	71 - 183		11.5 - 397	
4 M	124/71	110/71	121/73	121/71	53 - 101		52.6 - 152	
5 M	133/68	97/53	140/77	102/43	79 - 55		10.5 - 157	
6 M	119/68	114/70	131/79	113/81	92 - 151		17.5 - 339	
7 F	95/62	87/58	109/69	104/70	86 - 60		9.8 - 36	
8 M	120/36	105/43	102/72	100/55	76 - 68		21.5 - 190	
9 F	109/57	91/58	91/68	80/64	69 - 62		14.5 - 188	

Tabla 7. CIFRAS DE TA, GLUCOSA E INSULINA EN CADA UNO DE LOS PACIENTES A LOS 0 Y 180 MINUTOS EN LA 3a. FASE.

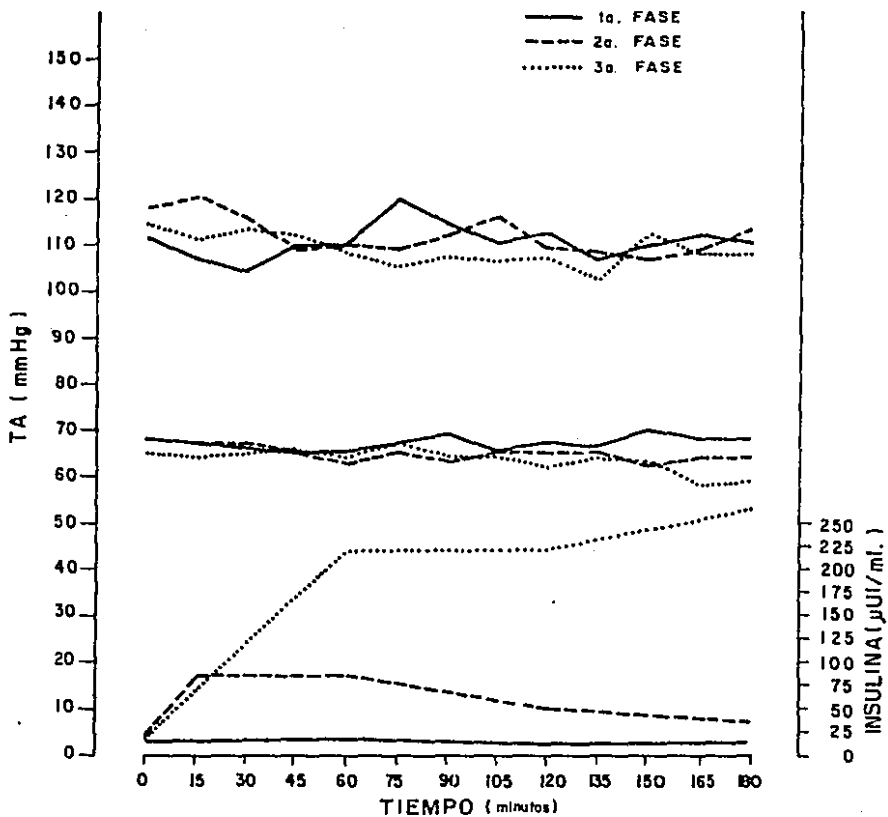


Gráfico 1. SE OBSERVAN LAS CIFRAS DE PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA EN DECUBITO ASI COMO LOS NIVELES DE INSULINA SERICA DE CADA UNA DE LAS FASES DEL ESTUDIO.

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

- 1.- Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* -- 1987; 79:1104-09.
- 2.- Chiang BW, Perlman LV, Epstein FH. Overweight and - hypertension; a review. *Circulation* 1969; 39:403-21.
- 3.- Christiich AR, Krolewski AS, Warram JH, Soeldner JS Insulin the link between hypertension and obesity?. *Hypertension* 1985; 7 (suppl II):II-54-II-57.
- 4.- DeFronzo RA, Goldberg M. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest*. 1976; 58:83-90.
- 5.- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-7.
- 6.- Golay A, Felberg JP, Dusmat M, Gomez F, Curchod B, Jéquier E. Effect of weight loss on glucose disposal in obese and obese diabetic patients. *Int J Obes* 1985; 9:181-90.
- 7.- Havlik RJ, Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M. Weight and hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98:855-9.
- 8.- Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* - 1985; 7:702-06.
- 9.- MacMahon SW, Macdonald G, Andrews G, Blacket R. Comparison of weight reduction metoprolol in treatment hypertension in young overweight patients. *Lancet* 1985; 1:1233-36.

- 10.- Manicardi J, Camellini L, Belloidi G, Coscelli C, - Ferrannini E. Evidence for association of high blood pressure on hyperinsulinemia in obese man. J Clin - Endocrinol Metab 1986; 62:1302-04.
- 11.- Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 1985; 75:809-17.
- 12.- O'Hare J. The enigma of insulin resistance and hypertension. Am J Med 1988; 84:505-09.
- 13.- Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett JA. Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. Am J Physiol 1982; 243:E 15-E 30.
- 14.- Reaven GM, Hoffman BB. A rol for insulin in the aetiology and course of hypertension? Lancet 1987; 455-56.
- 15.- Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. N Eng J Med 1978; 298:1-6.
- 16.- Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallota J Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal men. Diabetes 1981; 30:219.