

11227
26) 92

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
Instituto Mexicano del Seguro Social

"FACTOR NATRIURETICO AURICULAR EN
PACIENTES DIABETICOS TIPO II CON
NEUROPATIA AUTONOMICA"

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:

DRA. MARIBEL SALAS RAMIREZ

ASESORES: DR. RAUL ARIZA ANDRACA
DR. ALBERTO FRATI MUNARI



MEXICO, D. F.

1988

FALLA DE CEMENTO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

Antecedentes	1
Planteamiento del Problema	7
Objetivo	9
Hipótesis	11
Material y Métodos	13
Método Estadístico	18
Resultados	19
Discusión	30
Conclusiones	34
Bibliografía	36

ANTECEDENTES

El factor natriurético auricular (FNA) es un nombre genérico empleado para denominar a una serie de péptidos, los cuáles difieren en número, secuencia de aminoácidos (1) y han recibido múltiples denominaciones (2). Hasta el momento se han descubierto once péptidos (Cuadro 1) (3).

El FNA es producido en gránulos específicos (semejantes a los secretorios) de los cardiocitos auriculares (4) de ratas y de mamíferos (5), aunque se han reportado niveles elevados en vena cava superior y ventrículo derecho de humanos (6).

Esta serie de péptidos actúan através de receptores específicos localizados en glándulas suprarrenales, riñones, vasos (7) y placenta (8). De esta forma, ejercen un efecto diurético, natriurético, vasodilatador y regulador hormonal. El FNA incrementa la diuresis por medio de dos mecanismos: uno por aumento en el porcentaje del filtrado glomerular secundario a vasoconstricción de la arteriola aferente (9) y el otro por efecto relajante sobre la arteriola aferente que incrementa el flujo sanguíneo renal (10). Asimismo se ha postulado que estos péptidos inhiben al Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) por supresión de la producción basal de aldosterona disminuyendo la sensibilidad de las células glomerulares a la hormona adrenocorticotropica (ACTH) y a la angiotensina II (A-II) (11-12). Se ha demostrado un efecto diurético en ratas intactas (13), riñones de ratas aislados (14), perros (11) y hu-

CUADRO No 1

CARDIONATRINA 1

PNA HUMANO

ATRIOPEPTINA I

ATRIOPEPTINA II

ATRIOPEPTINA III

AURICULINA A

AURICULINA B

FNA 1-33

FNA 2-33

FNA 3-33

FNA 8-33

manos el cual es independiente de la síntesis de prostaglandinas renales (15), sugiriendo que estos péptidos inhiben el transporte de cloro en la rama gruesa del asa de Henle, alteran la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal así como la permeabilidad del cloruro de sodio en la nefrona distal (16, 17). Estudios in vitro en anillos aórticos torácicos de conejo infundidos con FNA han comprobado un efecto relajante sobre los vasos sanguíneos (9). Por otra parte, existen reportes de una acción directa del FNA en cultivo de células de las zonas glomerular y fascicular de bovinos, lo que indica que el FNA inhibe la producción esteroidea de ambos tipos de células estimuladas por una gran variedad de hormonas y factores (4).

Estos péptidos son liberados a la circulación general por expansión de volumen (18) y por acción de la 1-deamino-arg²-vasopresina (19). La expansión de volumen sanguíneo incrementa el volumen auricular y la distensión mecánica aumenta la secreción de FNA originando diuresis, natriuresis (20), disminución de la actividad de renina plasmática (ARP), aldosterona (21) y cortisol plasmático (22). El mecanismo por el cual la estimulación de receptores de volumen median una supresión de cortisol y aldosterona se desconoce, pero se ha postulado un efecto directo sobre la ACTH o la corteza adrenal (20). Sin embargo, se cree que el SRAA y el eje ACTH son reguladores mayores en comparación con el volumen sobre los niveles de cortisol y aldosterona (23).

En el humano el FNA interviene en la regulación de sodio y agua (24), por lo que se ha cuantificado en hipertensos esenciales (25), hipertensos pulmonares (26), pacientes con arritmias cardíacas (27), insuficiencia cardíaca (28) y secreción inapropiada de hormona antidiurética (29).

Por otro lado, la neuropatía autonómica es un hallazgo común en diabéticos de larga evolución (30), reportándose una frecuencia de 20-40% (31). Ewing y cols. encuentran que diabéticos con pruebas autonómicas cardiovasculares tenían pobre pronóstico (32). El infarto del miocardio silencioso, la muerte súbita y la insuficiencia renal son más comunes en diabéticos con neuropatía autonómica (33). En general, se considera que no debe establecerse una división estricta entre neuropatía simpática y parasimpática, ya que ambos sistemas están comprometidos en la mayoría de pacientes (34).

Las manifestaciones de neuropatía autonómica diabética comprenden:

- a) Sistema Gastrointestinal: Incoordinación motora esofágica, disritmia gástrica, hipomotilidad (gastroparesis diabeticorum), piloroespasmo, incoordinación de la motilidad intestinal (diarrea diabética, espasmo), hipomotilidad intestinal (constipación), disminución de la contracción vesicular (colecistopatía diabética) y disfunción anorrectal (incontinencia fecal) (35 ,36).
- b) Sistema Genitourinario: Cistopatía diabética (vejiga atónica, goteo postmiccional), impotencia sexual, alteraciones de la eyaculación, disminución de la lubricación vaginal y dispareunia (37 , 38,39 ,40).
- c) Aparato Respiratorio: Apnea del sueño y alteración en el control de la respiración (35).
- d) Termoregulación: Vasomotor (vasoconstricción, vasodilatación y edema neuropático) y trastornos en las glándulas sudoríparas (35).
- e) Anormalidades pupilares: Miosis, alteraciones de la dilatación, pupilas semejantes a las de Argyll-Robertson (41).
- f) Alteraciones neuroendocrinas: Reducción en la liberación de polipéptido pancreático, disminución en la liberación de somatostatina, probable disminución en la motilina y péptido inhibitorio gástrico, aumento de la liberación de gastrina, reducción en la liberación de norepinefrina (ortostática, con ejercicio e inducida por hipoglucemia), disminución en la secreción de hormona paratiroidea (-hipocalcemia inducida), probable incremento de la hormona natriurética auricular inmunoreactiva, alteración en la regulación de la glucosa (hipoglucemia) (42,43 ,44 ,45)
- g) Sistema cardiovascular: Hipotensión postural, respuesta anormal con la maniobra de Valsalva, variación de la tensión arterial con el ejercicio, taquicardia en reposo, variación latido a latido (intervalo R-R) de la frecuencia cardiaca en reposo y al adquirir la posición de pie, e infarto del miocardio silencioso así como alteración de la frecuencia cardiaca con la opresión de globos oculares y masaje carotídeo (46,47 ,48).

En pacientes con diabetes mellitus y neuropatía autonómica se han encontrado trastornos en la liberación de renina y aldosterona (49) sin embargo estos pacientes eran nefróticos. Otros estudios con diabéticos no complicados reportan niveles de ARP normales o elevados (50), mientras que otros mencionan que diabéticos con neuropatía autonómica y periférica tienen variaciones de la ARP desde niveles muy bajos hasta elevados (51). Christlieb y cols. sugieren que el SRAA responde generalmente en forma normal en los diabéticos sin nefropatía (52), pero ellos mismos reportan que, diabéticos normotensos tenían elevación de ARP y aldosterona comparado con los controles y en presencia de nefropatía los niveles fueron menores (50). Por otro lado existen estudios de que no existe ninguna relación entre la ARP y la neuropatía autonómica (52).

Con relación al FNA hay un trabajo con diabéticos insulino dependientes y neuropatía autonómica en donde se menciona que en 4 de 12 diabéticos existió elevación del FNA mientras que únicamente en uno de once sin neuropatía (44). Sin embargo en este estudio no se consideró la presencia de nefropatía ni la de hipoadosteronismo hiporreninémico, asociado hasta en 25% de diabéticos (50), que pudiera explicar la elevación de los niveles de FNA.

Por otra parte, estudios in vitro, demuestran que el FNA inhibe la secreción de cortisol, sin embargo se desconoce en el ser humano y particularmente en diabéticos (4).

PLANTEAMIENTO
DEL
PROBLEMA

Si se detecta que los pacientes con diabetes mellitus tipo II y neuropatía autonómica tienen alteración en la liberación del factor natriurético auricular, se conocerá mejor la fisiopatología de la neuropatía autonómica y podría tener implicaciones terapéuticas.

OBJETIVO

Determinar los niveles del factor natriurético auricular en pacientes diabéticos tipo II con neuropatía autonómica.

H I P O T E S I S

Si el factor natriurético auricular regula la actividad de renina plasmática, aldosterona y cortisol entonces los pacientes diabéticos tipo II con neuropatía autonómica tendrán niveles de renina, aldosterona y cortisol inversamente proporcionales al factor natriurético auricular.

M A T E R I A L

y

M E T O D O S

Pacientes:

14)

Previo consentimiento por escrito, se estudiaron 21 personas de 20 a 65 años de edad, de sexo masculino o femenino, no embarazadas y con sobrepeso menor al 10%, las cuáles fueron divididas en tres grupos:

Grupo I: Control: Formado por 7 personas (2 mujeres y 5 hombres) con edad promedio de 31.71 ± 12.2 años, clínicamente y por laboratorio normales (Tabla A) y con pruebas de neuropatía autonómicas negativas (Tabla B).

Los pacientes en estudio fueron divididos de acuerdo con la presencia o no de neuropatía autonómica, la cual se consideró positiva con 4 o más pruebas presentes (Tabla B).

Grupo II: Diabéticos sin neuropatía autonómica (DSNA). Constituido por 7 pacientes diabéticos tipo II, normotensos con glucemia menor de 200 mg/dl y sin nefropatía (tabla A).

Grupo III: Integrado por 7 pacientes diabéticos tipo II con neuropatía autonómica, normotensos, con glucemia menor de -- 200 mg/dl y sin nefropatía (Tabla A y B).

Se excluyeron aquellos individuos con cardiopatía, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal, hipo o hiperaldosteronismo, síndrome hepatorenal, acidosis metabólica, insuficiencia hepática, síndrome de Cushing, lupus eritematoso sistémico o con ingestión:betabloqueadores, calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora, agentes antiinflamatorios no esteroideos,mineralocorticoides o glucocorticoides, sales de potasio y diuréticos.

Todos los pacientes fueron internados en en Servicio de Medicina Interna 5 días antes de iniciar el estudio y se sometieron a una dieta fija de 60 mmol/día de sodio y 40 mmol/día de potasio. Se les prohibió fumar y se acostaron a más tardar a las 22:30 hs.

El día en que se llevó a cabo el estudio se dividió en 3 fases:

Fase I: A las 8:00 a.m. se le colocó a cada paciente un catéter heparinizado en un antebrazo y en el otro una solución glucosada de 1000 ml al 5%.

Fase II: Entre las 10:00 y las 11:00 a.m. se inició el estudio, con el paciente en decúbito dorsal, previa toma de tensión

MATERIAL Y METODOS

Sol. fisiológica
al 0.9% 1000 ml
en una hora

B A S A L *-----↓----- 30 min *----- 60 min *----- 75 min *

* ARP, ALDOSTERONA, FNA, TA, FC

arterial y frecuencia cardíaca, se extrajeron 20 ml de sangre para determinación de ARP, aldosterona, cortisol y FNA.

Fase III: Se infundieron 1000 ml de sol. fisiológica al 0.9% en una hora, en lugar de la sol. glucosada que se había colocado al inicio del estudio. Durante la infusión y al término de la misma se registraron la tensión arterial y la frecuencia cardíaca por métodos no invasivos. También se extrajeron 20 ml de sangre a los 30, 60 y 75 min de iniciada la infusión para nuevas determinaciones de ARP, aldosterona, cortisol y FNA.

Recolección de muestras:

Los 20 ml de sangre extraídos fueron colocados en tubos de plástico para determinación de:

- ARP: 5 ml de sangre + 1 mg de etilenediaminetetracetato (EDTA) / ml de sangre.
- FNA: 5 ml de sangre + 1mg de EDTA/ml de sangre + 500 KUI/ml de un inhibidor de proteasa de protinina (Trasylol).
- Cortisol y aldosterona: 10 ml de sangre.

Los tubos fueron centrifugados a 2000 rev, a 4°C por 30 min, el plasma fué separado y se almacenó una alícuota por cada determinación a -20°C.

Determinación de:

- ARP: Se empleó el método de radioinmunoensayo (RIA) usando anticuerpos contra angiotensina I, obtenidos de conejo con antígeno preparado. Las muestras de plasma fueron incubadas a pH 7.5, en presencia de 5-hidroxiquinolefina y dimer-caprol durante una hora a 37°C. Las muestras se procesaron en cuadruplicado incubado a 4°C con amortiguador TRI acetato conteniendo 1 mg/ml de albúmina sérica de bovino por 36 hs con angiotensina I marcadas con I^{125} . La angiotensina I fué separada por medio de Dextrán cubierto con carbón. La ARP fué determinada por lectura de la generación de angiotensina I de una curva estándar preparada para cada muestra y los resultados se expresaron como ng/ml/hr de

incubación (49).

- FNA: Se determinó con un sistema que utiliza un PNA (3-[I¹²⁵]yodotirosil²⁸) con actividad altamente específica. Para ello, a 1 ml de plasma se le agregó 0.25 ml de 2M HCl lavados con 15 ml al 0.1% de ácido trifluoroacético, se incubó a temperatura ambiente durante 90 min, se extrajo la muestra inmediatamente y se purificó mediante cromatografía directa "Sep-pak". Fueron adicionados cuidadosamente 22 ml de amortiguador y 30KBq 0.8 uCi (3-[I¹²⁵]yodotirosil²⁸) PNA humano en 0.05 M de fosfato a un pH de 7.4. Se midió el PNA en el rango de 1-128 fmol por tubo (1 , 53), proporcionado por Amersham.
- Aldosterona y cortisol: Se midieron por RIA empleando un kit de Becton Dickinson (54).

M E T O D O E S T A D I S T I C O

La Prueba estadística empleada fué el análisis de varianza (ANOVA) para mediciones repetidas y se consideraron diferencias estadísticamente significativas con un nivel de 5%

La relación entre las variables se estudiaron por medio del coeficiente de correlación.

Se empleó la prueba "t" de Student para muestras pequeñas e independientes para comparar las medias entre dos grupos.

Todos los valores se presentan como promedios aritméticos \pm desviación estándar.

R E S U L T A D O S

La Tabla A muestra las características clínicas de los pacientes estudiados. El promedio de edad, sexo y duración de la diabetes no fue estadísticamente significativa entre los grupos. Ningún paciente tuvo proteinuria ni retinopatía.

El promedio de tensión arterial y frecuencia cardíaca se presenta en la Tabla B, sin diferencias estadísticamente significativas.

Los grupos fueron similares en cuanto a niveles de glucosa, creatinina, nitrógeno ureico (BUN), hematocrito, sodio, potasio, colesterol y albúmina sérica (Tabla C).

Las Pruebas de Neuropatía autonómica por grupo se detallan en la Tabla D. El grupo II tuvo 3 pacientes con la prueba de variación de latido a latido (intervalo R-R) en reposo con inspiración profunda positiva mientras que el grupo de diabéticos con neuropatía autonómica tuvieron 6 pacientes con esta prueba positiva.

Las pruebas de neuropatía autonómica de mayor positividad fueron: variación de intervalo R-R con opresión de globos oculares y masaje carotídeo así como variación de la tensión arterial con la posición de pie.

El total de pruebas positivas para el grupo II fueron 7 mientras que para el grupo III fueron 38.

En la gráfica No. 1 se aprecian los niveles del FNA por grupos antes ($t=0$) y después de la infusión de la solución fisiológica ($t= 30,60$ y 75 min). Se observa que el FNA se elevó en forma estadísticamente significativa a los 30 min en el grupo control con relación a los diabéticos, sin embargo no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de diabéticos.

En la gráfica No. 2 se observan los niveles de ARP, aldosterona, cortisol y FNA distribuidos por grupos con relación a los tiempos de 0,30,60 y 75 min. Encontramos que los niveles de ARP, aldosterona y cortisol en los diabéticos fueron mayores que en el grupo control, mientras que el FNA fue menor en los diabéticos comparados con el control. Además no hubo diferencias estadísticas entre los niveles de ARP, aldos-

terona, cortisol y FNA entre los diabéticos, en ningún momento del estudio, pero estas diferencias si se dieron con relación al grupo control a los 30 min.

Al relacionar los niveles de FNA con las pruebas autonómicas no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa.

T A B L A A

Grupos	I	II	III
No. pacientes	7	7	7
Sexo: Femenino	2	5	6
Masculino	5	2	1
Edad (años)	47.6 \pm 12.2	56.5 \pm 10.3	47.2 \pm 14.2
Duración de Diabetes (meses)	-	25.4 \pm 19	81.8 \pm 22.1

T A B L A B

Grupos	I	II	III
T.A. Sistólica (mm Hg)	115.7 \pm 9.7	115.7 \pm 9.7	114.2 \pm 12.7
T.A. Diastólica (mm Hg)	77.85 \pm 6.9	80 \pm 6.4	75.5 \pm 5.3
T.A. Media (mm Hg)	90.4 \pm 7.3	91.8 \pm 5.7	88.5 \pm 7.4
F.C. (Lat/min)	67.2 \pm 12.8	79.8 \pm 6.7	84.8 \pm 7.12

T.A.: Tensión arterial

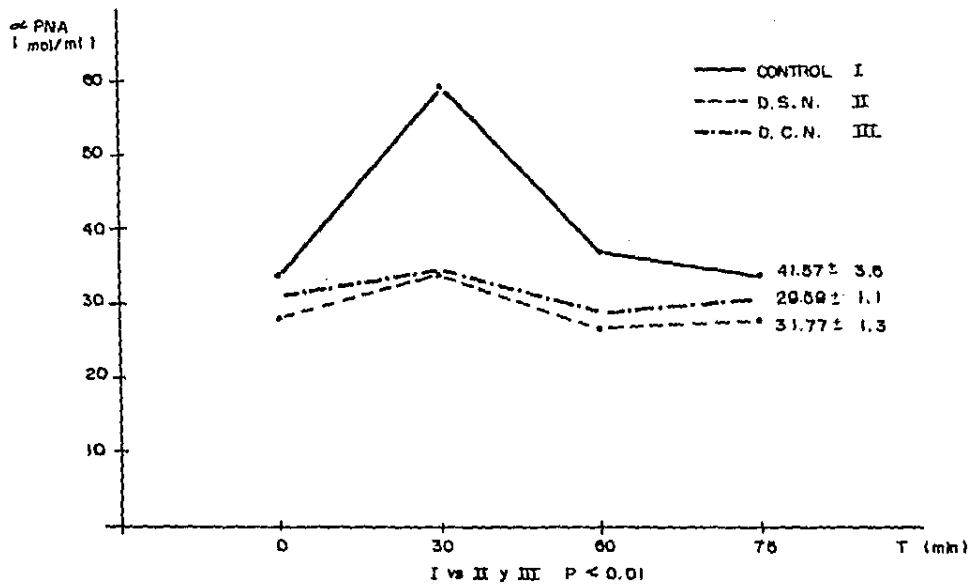
F.C.: Frecuencia cardiaca

T A B L A C

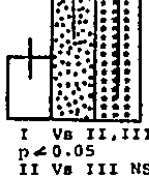
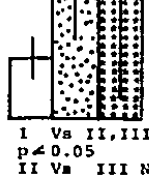
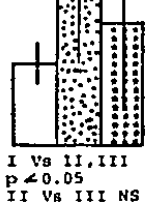
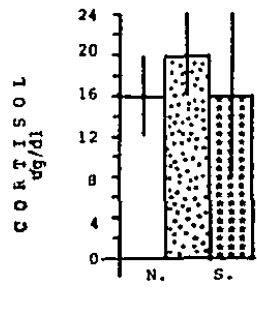
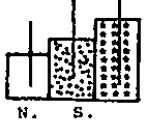
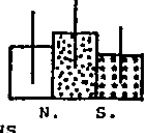
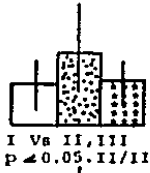
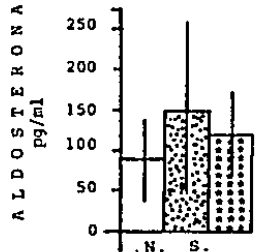
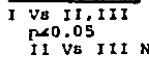
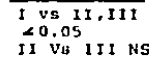
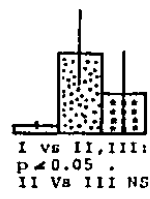
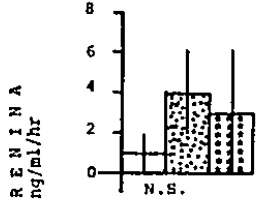
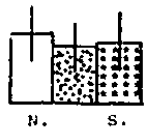
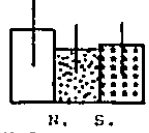
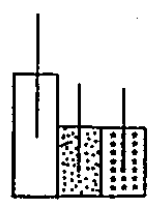
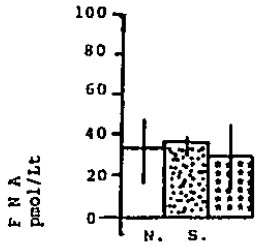
Grupos	I	II	III
Hematocrito (%)	47.0 ± 1.5	43.0 ± 5.5	38.3 ± 5.1
Glucosa _s (mg/dl)	97.7 ± 12.0	139.5 ± 27.0	132.7 ± 45.0
BUN (mg/dl)	29.1 ± 8.4	24.0 ± 8.6	33.8 ± 12.9
Creatinina _s (mg/dl)	0.9 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Sodio _s (mEq/Lt)	141.5 ± 4.6	136.2 ± 4.8	140.5 ± 3.3
Potasio _s (mEq/Lt)	4.3 ± 0.2	3.3 ± 0.4	4.3 ± 0.7
Colesterol (mg/dl)	165.4 ± 48.5	175.4 ± 23.9	197.0 ± 69.8
Albumina _s (g/dl)	4.1 ± 0.1	3.8 ± 0.4	3.7 ± 0.4
Depuración de Creatinina (ml/min)	91.4 ± 13.6	83.4 ± 11.3	88.2 ± 26.1
Proteína _u (mg/24 hs)	Negativa	Negativa	Negativa

T A B L A D

Grupos	I	II	III
n =	7	7	7
Pruebas (%) :			
Variación latido a latido en inspiración profunda	Neg	3(42.8)	6(85.7)
Variación latido a latido con opresión de globos oculares	Neg	1(14.2)	7(100)
Cambio de tensión arterial con la posición de pie	Neg	0	7(100)
Respuesta de glándulas sudorípa ras con admón. de nicotina	Neg	0	4(57.1)
Taquicardia en reposo	Neg	1(14.2)	4(57.1)
Cambio de frecuencia cardíaca con masaje carotídeo	Neg	2(28.5)	7(100)
Alteración visceral	Neg	0	3(42.8)



Gpo. Control (white bar)
Gpo. II (D. sin N) (dotted bar)
Gpo. III (D. con N) (stippled bar)



Resultados obtenidos de cada paciente estudiado.

Pacientes	Edad años	Sexo	Duración D. (meses)	Peso Kg	Talla mts	Hb mg/dl	Hto %	Glucosa mg/dl	urea mg/dl	Creatinina mg/dl	sodio mEq/Lt	
Control:1	37	M	-	58	1.64	16.1	47	95	39	0.9	144	
2	29	F	-	55	1.52	15.1	46	85	25	0.5	138	
3	31	M	-	67	1.83	14.9	44	98	30	1.3	139	
4	59	M	-	64	1.61	15.7	49	96	28	1.0	146	
5	56	M	-	80	1.78	15.4	46	114	29	0.9	144	
6	57	F	-	60	1.55	15.9	47	83	14	1.6	134	
7	64	M	-	77	1.75	16.5	48	113	31	1.1	146	
D.S.N.	1	55	F	9	61	1.57	12.6	38	109	16	0.8	140
2	55	F	24	64	1.50	11.3	38	160	12	0.8	145	
3	59	F	12	70	1.65	15.2	48	129	38	0.8	134	
4	50	F	4	68	1.64	14.8	50	112	24	0.6	135	
5	65	F	60	58	1.60	15.0	49	109	30	0.3	130	
6	72	M	40	69	1.64	12.8	39	141	26	0.49	134	
7	40	M	29	57	1.66	14.9	40	137	22	0.77	136	
D.C.N.	1	40	F	120	43	1.63	14.1	44	113	43	0.7	139
2	24	F	84	50	1.45	12.6	39	104	31	0.7	141	
3	59	F	60	44	1.40	13.0	40	118	26	0.6	143	
4	35	F	59	57	1.53	12.3	36	200	19	0.63	134	
5	60	M	80	60	1.65	10.4	33	95	56	0.8	142	
6	55	F	100	70	1.65	15.5	44	196	23	0.6	141	
7	58	F	70	65	1.57	10.2	30	103	39	0.9	144	

D.S.N.: Diabéticos sin neuropatía autonómica.

D.C.N.: Diabéticos con neuropatía autonómica.

Duración D.: Duración de la diabetes.

Hb: Hemoglobina

Hto.: Hematocrito.

Resultados obtenidos de cada paciente estudiado.

n	Potasio mEq/Lt	Colesterol mg/dl	Alb. Dep. g	Cr. ml/min	FC lat/m	T.A. mm Hg	PRUEBAS AUTONOMICAS							
							I	II	III	IV	V	VI	VII	
C:	1	4.4	211	4.4	76.4	70	100-70	-	-	-	-	-	-	-
	2	4.1	110	4.0	95.0	92	120-90	-	-	-	-	-	-	-
	3	4.0	109	4.0	86.0	60	120-80	-	-	-	-	-	-	-
	4	4.6	145	4.0	83.2	50	110-70	-	-	-	-	-	-	-
	5	4.1	232	4.3	116.6	64	130-80	-	-	-	-	-	-	-
	6	4.6	156	4.0	83.0	70	120-80	-	-	-	-	-	-	-
	7	4.6	195	4.0	100.0	65	110-75	-	-	-	-	-	-	-
DSN:	1	3.6	176	3.5	104.0	70	120-70	-	-	-	-	-	-	-
	2	3.9	170	3.7	68.5	90	100-80	+	-	-	-	-	+	-
	3	2.8	213	3.5	76.5	80	130-90	+	-	-	-	+	+	-
	4	3.5	145	4.1	89.0	84	120-80	-	+	-	-	-	-	-
	5	2.9	152	4.5	79.0	75	110-80	+	-	-	-	-	-	-
	6	3.1	174	3.5	80.0	84	120-75	-	-	-	-	-	-	-
	7	3.7	198	4.1	87.0	76	110-85	-	-	-	-	-	-	-
DCN:	1	5.0	177	3.6	62.9	80	90-70	+	+	+	-	-	+	+
	2	5.2	347	3.0	79.9	85	130-80	+	+	+	+	-	+	+
	3	4.3	171	4.0	67.3	90	120-80	+	+	+	-	+	+	-
	4	4.8	170	3.43	76.4	88	110-70	+	+	+	+	-	+	+
	5	3.4	157	4.3	130.3	75	120-80	+	+	+	+	+	+	-
	6	4.5	215	4.2	81.1	80	120-80	+	+	+	-	+	+	-
	7	3.1	142	3.7	119.6	96	110-70	-	+	+	+	+	+	-

Alb.- Albúmina
 Dep. Cr.- Depuración de Creatinina
 FC: Frecuencia cardiaca
 T.A.: Tensión arterial
 DSN: Diabéticos sin neuropatía
 DCN: Diabéticos con neuropatía

Resultados obtenidos de cada paciente estudiado.

n	F.N.A. pmol/L				Renina ng/ml/h				Aldosterona ng/ml				Cortisol ug/dl			
	Basal	30'	60'	75'	Basal	30'	60'	75'	Basal	30'	60'	75'	Basal	30'	60'	75'
C1	46.2	79.7	52	47.4	0.66	0.31	0.16	0.20	51.7	141	84.4	103	6.2	4.8	4.6	4.09
2	15	17	16	15.2	0.18	0.11	0.10	0.10	37.3	33.8	24.6	28.7	8.5	5.7	4.2	4.21
3	13.7	20	17	14	0.66	0.74	0.62	0.46	25.0	46.1	45.7	37.0	8.1	5.1	3.6	3.21
4	31.4	36	29.9	27.2	1.02	0.55	0.41	0.38	63.4	43.4	39.3	14.7	4.6	3.9	2.5	2.04
5	38.5	78.6	47.6	39.0	1.05	0.55	0.51	0.55	87.1	70.1	52.9	53.8	5.8	3.7	3.6	3.57
6	50	96.1	49.8	49	3.97	0.27	0.25	0.15	47	43.8	47.6	51.4	4.6	3.0	2.1	2.18
7	43.5	94.2	53.1	46.7	0.80	0.19	0.16	0.10	40	122	166	112	5.8	5.4	4.3	4.12
DSN 1	42	48	39	41	8.31	9.03	4.7	4.3	314	176	155	150	11.6	13.7	15	15.7
2	29.3	34	30	32	0.23	0.18	0.10	0.07	82.8	53.5	56	44.6	10.3	7.3	7.7	6.2
3	11.2	16.8	9.8	9	0.26	0.16	0.14	0.94	113.5	86.1	88	64.6	11.9	8.1	6.7	6.7
4	32	38.5	30.6	30.3	2.26	1.43	1.04	0.93	102	53	40.6	36.9	6.5	5.6	5.8	5.2
5	16.4	36.1	29.2	25.9	1.9	2.5	1.4	1.5	148	90.1	79.2	70.2	9.0	8.6	8.7	8.3
6	29.1	34.2	30.4	26.2	2.0	2.8	0.9	1.2	159.2	89.4	85.4	73.9	10.1	7.9	8.4	9.0
7	40.1	32.6	22.4	32.1	4.3	2.8	2.1	1.9	152.7	97.5	90.3	78.4	11.0	9.6	9.3	8.2
DCN 1	58	54	52	56	8.14	4.5	3.5	3.7	135	84.1	117	262	9.9	7.6	7.7	8.3
2	26.8	30.2	26.7	26.5	3.25	3.5	4.1	3.8	21.1	32.6	27.3	33.2	5.3	4.2	3.3	3.7
3	18.3	24.7	18.2	19.2	0.19	0.17	0.0	0.1	59.4	52.1	46	52.8	14.8	13.4	14.3	14.1
4	40.2	41	30	31	2.30	2.04	1.92	2.14	25.7	23.0	23.6	23.2	6.7	4.5	3.3	3.6
5	24.8	22.9	22.8	23.4	0.48	0.36	0.27	0.21	118	79	64.2	60.7	6.6	4.5	4.3	4.0
6	30.4	32.3	30.9	29.2	2.5	2.1	1.9	2.1	72	56	59	85	8.4	6.9	6.7	6.5
7	32.3	36.8	29	33.2	3.9	2.1	2.1	1.9	71.7	52.4	52.4	111	8.9	6.8	6.7	7.0

F.N.A.: Factor natriurético auricular
 DSN: Diabéticos sin neuropatía
 DCN: Diabéticos con neuropatía

D I S C U S I O N

El FNA es un inhibidor de la secreción de renina plasmática, aldosterona (9) y cortisol (4).

Este factor es liberado a la circulación general por incremento en la tensión arterial (21), expansión de volumen (18), inmersión en agua (20), taquicardia auricular, dieta alta en sodio (16) y es inhibido por angiotensina II, hormona adrenocorticotrópica y sales de potasio (9).

En este trabajo, los niveles basales del FNA, renina, aldosterona y cortisol fueron normales para todos los pacientes, sin embargo, después de la administración de la solución fisiológica en los sujetos sanos, el FNA se incrementó a los 30 min en forma significativa. Suponemos que la solución fisiológica originó distensión a nivel auricular y con ello liberación del FNA. Esto último ya ha sido demostrado por Scriven y cols. (55). Mientras tanto los niveles de renina, aldosterona y cortisol disminuyeron significativamente, lo que atribuímos al efecto inhibitorio del péptido auricular sobre estas hormonas. Estudios en perros demuestran que la infusión del FNA origina una rápida, marcada y sostenida supresión de renina plasmática y estas acciones se asocian a decremento de la tensión arterial, aumento del porcentaje del filtrado glomerular y de la excreción de sodio a nivel de la mácula densa (11).

Existen reportes de que el FNA disminuye la secreción basal de aldosterona directa y selectivamente (12) y bloquea la estimulación de aldosterona inducida por angiotensina en la corteza adrenal (7). In vivo, la supresión de aldosterona se incrementa por la supresión de renina (17).

De esta forma, el FNA disminuye la secreción de renina, bloquea la secreción de aldosterona, se opone a los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II y a la acción retenedora de sodio de la aldosterona, todo lo cual le confiere el papel como regulador hormonal en el equilibrio hidroelectrolítico (18)

Con relación al cortisol, se ha sugerido que tanto el FNA como la expansión de volumen tienen un efecto directo sobre la ACTH y la corteza adrenal (20), disminuyendo sus niveles plasmáticos (18).

Por otra parte, se ha descrito en los diabéticos trastornos en la liberación de renina y aldosterona, debido a neuropatía autonómica (49).

En este estudio, las determinaciones basales del FNA entre los diabéticos y los controles no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, el cortisol fué mayor en los diabéticos aunque dentro del rango de normalidad. Los niveles basales de renina y aldosterona entre los grupos no fueron diferentes en forma significativa. Pero después de la administración de la solución fisiológica, el FNA no cambió en los diabéticos. La causa exacta de esto la desconocemos, pero podríamos suponer que:

- 1.- Los diabéticos tienen una alteración a nivel de los receptores auriculares . Estos receptores están involucrados en la regulación del flujo simpático (57) y los diabéticos tienen dañado el control simpático y parasimpático del corazón, aunque no perdido por completo (47), debido a neuropatía autonómica (48).
- 2.- Los pacientes diabéticos están hipervolemicos en forma crónica, lo que inhibiría la liberación del FNA. Sin embargo, en cirróticos con volumen intravascular aumentado se han encontrado niveles elevados de FNA (58), aunque no se ha considerado la presencia de neuropatía autonómica. Además ¿Cuál sería la causa de la hipervolemia, si químicamente están controlados?

Por otra parte los niveles de renina, aldosterona y cortisol en nuestros diabéticos estuvieron elevados desde las muestras basales, lo que sugiere que además de la influencia del FNA existe alteración renal y del eje ACTH-cortisol. En las etapas tempranas de la nefropatía diabética se han descrito riñones hiperfiltrantes, lo que podría explicar la elevación de la renina y aldosterona plasmática (57). Si esto fuera cierto de inmediato surgiría la pregunta ¿El FNA, renina y aldosterona podrían ser marcadores tempranos de daño renal en los diabéticos?.

Por otro lado, a pesar de la expansión de volumen circulante, el FNA en los diabéticos no se incrementó y los niveles basales de renina y aldosterona permanecieron elevados. Esto nos sugiere que la relación del FNA con la ARP y aldosterona está conservada en estos sujetos, dado que el FNA no aumentó y por lo tanto no inhibió la liberación de ARP y aldosterona. Insistiremos en manifestaciones tempranas de nefropatía diabética o bien de neuropatía autonómica con afección sobre los nervios simpáticos renales. Consideramos que sería un cambio temprano, ya que en la neuropatía autonómica diabética bien establecida existe hipoaldosteronismo hiporreninémico (59, 60).

Todo esto nos motiva a continuar las investigaciones sobre diabetes mellitus y especialmente neuropatía autonómica diabética.

C O N C L U S I O N E S

- El FNA tiene una relación inversamente proporcional con la ARP, aldosterona y cortisol en las personas sanas y en diabéticos tipo II.
- Los niveles de FNA no tienen relación con la neuropatía autonómica.
- La infusión de sol. salina incrementa los niveles de FNA en sujetos sanos pero no en diabéticos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kangawa K, Matsu H. Purification and complete amino acid sequence of human atrial natriuretic polypeptide (-h ANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:131-139.
- 2) Currie MG, Geller DM, Cole BR, et al. Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (Atriopeptins) *Science* 1984; 223: 67-69.
- 3) Maack T, Camargo MJF, Kleinert HD, et al. Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int* 1985 27:607-15.
- 4) De Léan A, Racz K, Gutkowska J, et al. Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone-stimulated steroidogenesis in cultures bovine adrenal cells. *Endocrinology* 1984; 115:1636-1638.
- 5) Atlas SA, Kleinert HD, Camargo MJ, et al. Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature* 1984; 309: 717-719.
- 6) Singer JD, Dean WJ, Buckley GM, et al. Secretion of atrial natriuretic peptide from the heart in man. *Br Heart J* 1987; 58: 24-28.
- 7) De Lean A, Gutkowska J, Mc Nicoll N, et al. Characterization of specific receptors for atrial natriuretic factor in bovine adrenal zone glomerulosa. *Life Sci* 1984; 35:2311-2318.
- 8) Sen I. Identification and solubilization of atrial natriuretic factor receptors in human placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 135:480-486.
- 9) Laragh HJ. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985; 313:1330-1340.
- 10) Huang CL, Lewick J, Johnson KL, Cogan MG. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 1985; 75: 769-773.
- 11) Freeman HR, Davis OJ, Vari CR. Renal response to atrial natriuretic factor in conscious dogs with caval constriction. *Am J Physiol* 1985; 248: R495- R500.
- 12) Atarashi K, Mulrow JP, Franco-Saenz R, et al. Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* 1984; 224:992-994.

- 13) Borenstein HB, Cupples WA, Sonnenberg H, Veress AT. The effect of a natriuretic extract on renal hemodynamics and urinary excretion in anaesthetized rats. *J Physiol* 1983; 334:133-140.
- 14) Camargo MJF, Kleinert HD, Atlas SA, et al. Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am J Physiol* 1984; 246:F447-F456.
- 15) Keeler R. Atrial natriuretic factor has a direct prostaglandin independent action on kidneys. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60:1078-1082.
- 16) Dietz RJ. Release of natriuretic factor from rat heart lung preparation by atrial distension. *Am J Physiol* 1984 247: R1093-R1096.
- 17) Maack T, Marion ND, Camargo FJM. Effects of auriculin (ANF) on blood pressure, renal function and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77:1069-1075.
- 18) Needleman P, Greenwald JE. Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid-electrolyte and blood -- pressure homeostasis. *N Engl J Med* 1986; 314:828-834.
- 19) Manning PT, Schwartz D, Katsube NC, et al. Vasopressin-stimulated release of atriopeptin: endocrine antagonist in fluid homeostasis. *Science* 1985; 229:395-397.
- 20) Epstein M. Renal effects of head-out water immersion in man. Implications for an understanding of volume homeostasis. *Physiol Rev* 1978; 58:520-581.
- 21) Espiner EA, Christlieb AR, Amsterdam FA, et al. The pattern of plasma renin activity and aldosterone secretion in normal and hypertensive subjects before and after saline infusions. *Am J Cardiol* 1971; 27:585-594.
- 22) Cryer GL, Gann DS. Right atrial receptors mediate the adrenocortical response to small hemorrhage. *Am J Physiol* 1974; 227:325-328.
- 23) Coruzzi P. Atrial natriuretic factor and adrenal steroid production in uremia. *Nephron* 1986; 42:179-180.
- 24) Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, et al. Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1985; i: 545-549.

- 25) Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. Effects of -human atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7:812-817.
- 26) McKenzie JC, Tanaka I, Inagami T, et al. Alterations in atrial and plasma atrial natriuretic factor content during development of hypoxia induced pulmonary hypertension in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 181:459-463.
- 27) Yamaji T, Ishibashi M, Nakaoka H, et al. Possible role for atrial natriuretic peptide in polyuria associated with paroxysmal atrial arrhythmias. *Lancet* 1985;i:1211.
- 28) Nakaoka H, Imataka K, Amano M, et al. Plasma levels of atrial natriuretic factor in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1985; 313: 892-893.
- 29) Cogan E, Debiève MF, Philipart I, et al. High plasma levels of atrial natriuretic factor in SIADH. *N Engl J Med* 1986; 314:1258-1259.
- 30) Christensen JN. Plasma catecholamines in long-term diabetes with and without neuropathy and in hypophysectomized subjects. *J Clin Invest* 1972; 51: 779-788.
- 31) Niakan E, Harati Y, Comstock JP. Diabetic autonomic neuropathy. *Metabolism* 1986; 35:224-234.
- 32) Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1976; 1:601-603.
- 33) Hosking DJ, Bennett T, Hampton JR. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1978; 22:1043-1055.
- 34) Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1984; 15:2-12.
- 35) Harati Y. Diabetic Peripheral neuropathies. *Ann Intern Med* 1987; 107:546-559.
- 36) Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1986; 82:29-35.
- 37) Frimodt-Møller C, Mortensen S. Treatment of diabetic cystopathy. *Ann Intern Med* 1980;92 (2 pt 2):327-328.
- 38) Jensen SB. Sexual dysfunction in insulin-treated diabetics: a six year follow-up study of 101 patients. *Arch Sex Behav* 1986; 15:271-283,
- 39) Tyrer G, Steel JM, Ewing DJ, et al. Sexual responsiveness in diabetic women. *Diabetologia* 1983; 24:166-171.

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

- 40) Newman AS, Bertelson AD. Sexual dysfunction in diabetic women. *J Behav Med* 1986; 9:261-270.
- 41) Hreidarsson AB, Gunderson HJ. The pupillary response to light in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1985; 28: 815-821.
- 42) Ewing DJ, Bellavere F, Espi F, et al. Correlation of cardiovascular and neuroendocrine tests of autonomic function in diabetes. *Metabolism* 1986; 35:349-353.
- 43) Heidbreder E, Gotz R, Schafferhans K, Heidland A. Diminished parathyroid gland responsiveness to hypocalcemia in diabetic patients with uremia. *Nephron* 1986; 42:285-9.
- 44) Kahn JK, Grekin RJ, Shenker Y, Vinik AI. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone in patients with diabetes mellitus. *Regul Pept* 1986; 15: 323-332.
- 45) Cryer PE. The metabolic impact of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1986; 146:2127-2128.
- 46) Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1986; 9:648-665.
- 47) Lloyd RH, Watkins PJ. Total cardiac denervation in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1976;25:748-751.
- 48) Ewing J, Campbell WI, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980; 92(Part 2): 308-311.
- 49) Christlieb RA, Munichoodappa Ch, Braaten JT. Decreased response of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypotension. *Diabetes* 1974; 23:835-840.
- 50) Christlieb RA, Kaldany A, D'Elia AJ, Williams HG. Aldosterone responsiveness in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1978; 27:732-737.
- 51) Bryer-Ash M, Ammon RA, Leutscher JA. Increased inactive renin in diabetes mellitus without evidence of nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:557.
- 52) Christlieb RA, Kaldany A, D'Elia AJ. Plasma renin activity and hypertension in diabetes mellitus. *Diabetes* 1976; 25: 969-974.

- 53) de Wardener HE. Natriuretic hormone. *Cli Sci Mol Med* 1977; 53: 1-8.
- 54) Underwood RA, Williams GH. Simultaneous measurement of aldosterone, cortisol and corticosterone in human peripheral plasma by displacement analysis. *J Lab Clin Med* 1972; 79:848.
- 55) Scriven AT, Burnett CJ. Effects of synthetic atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in acute experimental heart failure. *Circulation* 1985; 72:892-897.
- 56) Lang RE, Luft F, Gauter D, et al. Radioimmunoassay determination and characterization of atrial natriuretic peptide in plasma. *Proc Am Soc Nephrol* 1984;162A.
- 57) Insel PA. Identification and regulation of adrenergic receptors in target cells. *Am J Physiol* 1984;247:E53.
- 58) Fernández-Cruz A, Marco J, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in cirrhotic patients. *Lancet* 1985; i:1439-1440.
- 59) Tuck M, Sambhi MP, Levin L. Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus. Studies of the autonomic nervous system's control of renin release. *Diabetes* 1979; 28:237.
- 60) Pérez OG, Lespier L, Jacobi J. Hyporeninemic and hypoaldosteronism in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1977; 137:852.