



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

---

---

**LA INSULINA COMO FACTOR  
PREDISPONENTE PARA PROVOCAR  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

**T E S I N A**

**Que para obtener el Título de:**

**CIRUJANA DENTISTA**

*Presenta:*

**BLANCA SOFÍA ALONSO PÉREZ**

**DIRECTOR: C. D. RAMON RODRÍGUEZ JUÁREZ**

**ASESORA: MTRA. PATRICIA DÍAZ COPPE**

**MÉXICO, D. F.**

**2004**

Una firma manuscrita en tinta, que parece ser la del director o asesor, ubicada en la parte inferior derecha del documento.



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.

# ÍNDICE

Introducción.....	VII
Capítulo I. Insulina.....	12
1.1 Antecedentes del descubrimiento de la insulina.....	12
1.2 Estructura del páncreas.....	15
1.3 Estructura de las células de los islotes.....	15
1.4 Estructura de la insulina.....	17
1.5 Biosíntesis.....	18
1.6 Metabolismo.....	19
1.7 Mecanismos fisiológicos de la insulina.....	19
1.7.1 Receptores de insulina.....	19
1.7.2 Transportadores de glucosa.....	21
1.7.3 Regulación de la concentración de iones intracelulares.....	24
1.7.3.1 Sodio y potasio intracelular.....	24
1.7.3.2 pH intracelular.....	25
1.7.3.3 Calcio intracelular.....	25
1.7.3.4 Magnesio.....	26
1.7.3.5 Regulación en la transcripción de genes.....	26
1.8 Regulación de la secreción de insulina.....	27
1.8.1 Concentración plasmática de glucosa.....	27
1.8.2 Hormonas gastrointestinales y pancreáticas.....	29
1.8.3 Nervios autónomos.....	30
1.8.4 Proteínas y derivados de las grasas.....	31
1.8.5 AMP cíclico y secreción de insulina.....	31
1.9 Desintegración de la insulina.....	32
1.10 Efectos de la insulina.....	33
1.10.1 Efectos de la insulina sobre los hidratos de carbono.....	35

1.10.2 Efecto de la insulina para promover el metabolismo de la glucosa en el músculo.....	35
1.10.3 Efecto de la insulina en la captación, el almacenamiento y la utilización de la glucosa por el hígado.....	36
1.10.4 Falta de efecto de la insulina sobre la captación y utilización de glucosa por el encéfalo.....	38
1.10.5 Efecto de la insulina sobre el metabolismo graso.....	39
1.10.6 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas.....	40
1.10.7 Efecto de la insulina con la hormona de crecimiento.....	41
1.10.8 Efectos sobre las concentraciones plasmáticas de cationes y aniones.....	42
1.10.9 Efectos sobre el metabolismo y almacenamiento energético corporal total.....	42
Capítulo II. Hipertensión.....	44
2.1 Definición.....	45
2.2 Clasificación de hipertensión.....	46
2.3 Causas.....	47
2.3.1 Hipertensión esencial.....	47
2.3.2 Hipertensión secundaria.....	49
2.4 Fisiopatología.....	51
2.5 Signos y síntomas.....	52
2.6 Diagnóstico.....	52
2.7 Manifestaciones bucales de la hipertensión arterial.....	53
Capítulo III. Hipertensión y relación con la insulina.....	59
3.1 Insulina y concentraciones de ión calcio.....	60
3.1.1 Causas de la alteración en la homeostasis del calcio.....	61
3.1.2 Papel del calcio en la contracción del músculo liso.....	61
3.1.3 Papel del calcio en la secreción de productos vasoactivos de las células endoteliales.....	64

3.1.4 Papel del calcio en la secreción de insulina y en la resistencia en la insulina.....	65
3.2 Insulina y endotelina-1.....	66
3.3 Insulina y aterosclerosis.....	67
3.3.1 Ateroma.....	67
3.4 Resistencia a la insulina.....	69
3.4.1 Efectos de la resistencia a la insulina sobre la aterosclerosis.....	71
3.4.2 Insulina sanguínea en la obesidad.....	71
3.4.3 Insulina resistencia moderada en la obesidad.....	72
3.4.4 Susceptibilidad a la insulina.....	72
3.5 Síndrome X.....	73
3.5.1 Hiperglicemia.....	75
3.5.2 Hiperinsulinemia.....	77
3.5.2.1 Efectos de altos niveles de insulina a nivel de los vasos.....	78
3.5.2.2 Efectos de altos niveles de insulina a nivel del organismo.....	79
3.5.3 Displidemia.....	79
3.6 Insulina y efectos vasculares.....	79
Conclusiones.....	82
Fuentes de información.....	84

A

Ese ser tan extraordinario que me ama, protege, guía y ayuda; por ser mi mejor amigo, gracias JHV.

Mi madre, la mejor de mi universo, que es mi ejemplo a seguir y que me dio el regalo más grande de todos, la vida.

Álvaro "*mom homme du premier monde*", quien me enseñó el sentido de ser una verdadera universitaria y que nunca dejara de asombrarme por todos los conocimientos que tiene, mi hermano.

Yanil, porque siempre esta en el lugar indicado y en el momento justo, que a pesar de sus métodos, me ha enseñado mucho de la vida al hacer que me cuestione el por qué de las cosas, mi hermana.

Carlos, que siempre me ha enseñado lo que no debo de hacer, "mi mejor amigo de la infancia", mi hermano.

A todos mis verdaderos amigos que son parte esencial en mi vida.

A todos mis maestros, los de verdad.

Al doctor Ramón Rodríguez Juárez por ser el promotor de la idea con la cual se realizó este trabajo y por ser un excelente profesor.

A la doctora Patricia Díaz Coppe, por brindarme no solo su amistad sino también parte de su tiempo y ser una excelente profesora, quien me hizo ver lo agradable que puede llegar a ser la odontopediatría.

Al profesor Carlos Zúñiga, por ser la primera persona en tener confianza en mí y augurarme un futuro prometedor.

*Nosotros escribimos las páginas del libro de nuestra vida.  
Todo el tiempo elegimos el modo de llenar las páginas.  
Algunas son más alegres que otras.  
A veces, dejamos demasiados espacios en blanco.  
Otras, dejamos capítulos inconclusos.  
Nosotros tenemos el poder de seleccionar los sueños que nos  
gustaría vivir.  
Pongamos amor, fuerza, actitudes positivas, para que el libro  
de cada uno tenga un final feliz en esta vida.*

*Yohana García.*

# **INTRODUCCIÓN**





Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbilidad en el adulto en todo el mundo, México no es la excepción.

En la Encuesta Nacional de Salud en el año 2000, se estimó que existen en el mundo 600 millones de personas que padecen hipertensión arterial, de estos 420 millones (70%), corresponden a países en vías de desarrollo.

Se calcula que 1.5% de todos los hipertensos mueren cada año por causas directamente relacionadas a la hipertensión arterial.

La prevalencia de hipertensión arterial para la distribución poblacional y género en México fue de 30.5%, directamente relacionada con la edad; Uno de cada dos mexicanos después de los 50 años de edad es portador de hipertensión arterial. el sexo femenino a partir de los 50 años fue mayor. El incremento se encuentra relacionado al aumento de la población en riesgo, de la esperanza de vida, obesidad, tabaquismo, diabetes y genéticos.<sup>1</sup>

De 12,035 pacientes que cumplieron los criterios para ser diagnosticados hipertensos, el 49% tenía diagnóstico médico previo, de éstos sólo el 46.9% se encontraba bajo tratamiento, el 53.1% a pesar de saber que era hipertenso, no tomaba tratamiento. De los pacientes con diagnóstico de hipertensión solo el 8.5% (n= 1,023), estaba controlado. Por lo cual se obtiene un total neto de 14.6% de población hipertensa controlada; el 61% restante lo ignoraba.



La distribución de hipertensión arterial por estados en la república mexicana, identificó a los del norte como los de mayor incidencia; con excepción de Tabasco y Yucatán los del sur mostraron un porcentaje menor.

En el año 2002 la dirección general de epidemiología de la secretaria de salud informó que por cada 100, 000 habitantes en todo el país, 2,163 son diagnosticados hipertensos. <sup>2</sup>

Un mayor número de personas que se percatan de ella, saben que hacer al respecto y un número mayor de pacientes se apega al tratamiento apropiado. Muchos de ellos están beneficiándose con el régimen terapéutico de atención por pasos y de los nuevos medicamentos. El tratamiento eficaz continuo ha contribuido a una declinación rápida en la tasa de mortalidad. Además, está disminuyendo el porcentaje de pacientes con hipertensión no controlada. <sup>1</sup>

Se ha encontrado que existen diversos factores que intervienen en esta enfermedad; a insulina se reconoce como un factor de riesgo para provocar hipertensión, esto lo logra causando alteraciones en las concentraciones de el calcio plasmático e influye en el endotelio vascular, que son mecanismos que regulan la presión sanguínea. Así mismo, es responsable de otras enfermedades como lo son, la aterosclerosis y la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina no ocurre en todos los tejidos sino principalmente en el músculo y no influye en todos los efectos de insulina sólo sobre la utilización de la glucosa. Este fenómeno influye en la homeostasis de la presión sanguínea.



---

La retención de sodio por estimulación de la absorción tubular o la hiperactividad del sistema nervioso central, también son mecanismos en donde interviene la insulina. Por lo que se ha sugerido que la asociación entre insulina e hipertensión no sea casual sino que ambos fenómenos pueden ser resultados de una alteración común.<sup>3</sup>

El síndrome X es una agrupación de varios padecimientos, es un estado de insulinoresistencia adicionado con hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión.

El conocimiento de la hipertensión arterial, prevención y manejo para del odontólogo es muy importante, en vista de que algunas estadísticas demuestran que el 7.5% de la población demandante de atención dental, independientemente de la edad, padece hipertensión.

# **CAPÍTULO I**

# **INSULINA**



## **1.1 Antecedentes del descubrimiento de la insulina**

El descubrimiento de la insulina en 1921 permitió tratar el trastorno previamente letal, diabetes dependiente de la insulina y constituyó un punto de referencia en la historia de la medicina. Aun cuando el descubrimiento se atribuye de manera apropiada a Banting y Best, otros investigadores y colaboradores proporcionaron observaciones y técnicas importantes que lo hicieron posible.

En 1869, un estudiante de medicina alemán, Paul Langerhans, notó que el páncreas tiene dos tipos de células: las hacineras que secretan enzimas digestivas, y las que están agrupadas en islas, o islotes, que sugirió tenían una segunda función.

Las pruebas directas de esta función se obtuvieron en 1889, cuando Oskar Minkowski y Joseph von Mering mostraron que los perros con pancreatometomía muestran un síndrome similar al de la diabetes en seres humanos.

Se hicieron muchos intentos por extraer la sustancia pancreática que se encarga de la regulación de la glucemia. A principios del decenio de 1900, Gurg Ludwig Zuelzer, un internista en Berlín, intentó tratar a un diabético con extractos de páncreas.

Un estudiante en la universidad de Chicago, E. L. Scott, hizo otro intento temprano por aislar un principio activo en 1911. Con el uso de extractos alcohólicos del páncreas (no muy diferentes de los usados posteriormente por Banting y Best).



Entre 1916 y 1920, un fisiólogo romano, Nicolas Paulesco, efectuó una serie de experimentos en los cuales se encontró que las inyecciones de extractos pancreáticos redujeron el azúcar y las cetonas urinarias en perros diabéticos.

En 1921, Frederick Grant Banting, un joven cirujano canadiense, que desconocía gran parte de este trabajo previo, convenció a un profesor británico de fisiología en Toronto, John James Rickard Macleod, para que le permitiera tener acceso a un laboratorio con el fin de investigar el principio antidiabético del páncreas.

Banting supuso que los tejidos de los islotes secretaban insulina, pero que la hormona quedaba destruida por digestión proteolítica antes de la extracción o durante la misma. Junto con un estudiante de medicina de 40 años, Charles Herbert Best, intentó solucionar el problema al atar los conductos pancreáticos. El tejido hacinado mostró degeneración, y los islotes quedaron sin alteración; a continuación, se extrajo el tejido restante con etanol y ácido.

De este modo, Banting y Best obtuvieron un extracto pancreático que fue eficaz para disminuir la glucemia en perros diabéticos.

El primer paciente que recibió los extractos activos preparados por Banting y Best fue Leonard Thompson, de 14 años de edad, que acudió al Hospital General de Toronto. El tratamiento de restitución con la hormona recién descubierta, insulina, había interrumpido lo que era claramente un trastorno metabólico por lo demás letal.



Banting y Best encararon muchos estudios y tribulaciones durante el año siguiente. Fue difícil obtener extractos activos de manera reproducible.

Esto condujo a una mayor participación de Macleod; Banting también buscó la ayuda del bioquímico canadiense James Bertram Collip, un químico con experiencia en la extracción de adrenalina y la purificación de la misma.<sup>3</sup>

En 1923 se entregó el Premio Nobel en Medicina y Fisiología a Banting y Macleod.<sup>3</sup>



Frederick Banting<sup>3</sup>

Algunos años después, Abel purificó la insulina y la cristalizó. El bioquímico británico Frederick Sanger determinó la estructura molecular de la insulina en 1960, fue la primera proteína descifrada.

La insulina humana fue también la primera proteína humana sintetizada en 1963.



En 1981 se obtuvo insulina producida en bacterias con la ayuda de la ingeniería genética; fue la primera hormona que se obtuvo de esta forma para ser utilizada en el tratamiento de una enfermedad humana.

La primera compañía en el mundo en utilizar insulina humana biosintética fue Elli Lilly. En el que se utiliza proinsulina como precursor y *escherichia coli* como huésped.<sup>5</sup>

En la actualidad, como resultado de la tecnología de DNA recombinante, utiliza insulina humana para la terapéutica.<sup>3</sup>

## **1.2 Estructura del páncreas**

El páncreas es una glándula mixta, tiene una secreción externa, el "jugo pancreático", es vertida en el duodeno; y una secreción interna, la insulina, que se vierte en la sangre.<sup>6</sup>

## **1.3 Estructura de las células de los islotes**

Son células ovoides diseminadas por todo el páncreas, 2% del peso del páncreas constituyente. Existen 1.2 millones de islotes cada uno recibe riego sanguíneo importante y la sangre de estos islotes drena hacia la vena porta hepática.

Los Islotes de Langerhans segregan cuatro péptidos con actividad hormonal:

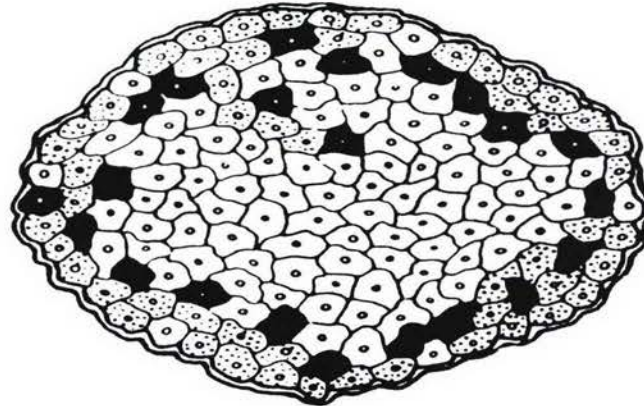




- Insulina: regula el metabolismo intermedio de carbohidratos, proteínas, lípidos. La insulina tiene una acción anabólica porque aumenta el almacenamiento de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos.<sup>7</sup>
- El glucagón: regula el metabolismo intermedio de carbohidratos, proteínas, lípidos. Es catabólico porque moviliza la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos de sus sitios de almacenamiento hacia la corriente sanguínea.
- Somatostatina: Su función es regulación de células de los islotes.
- Polipéptidos pancreáticos: Tienen acción sobre el funcionamiento gastrointestinal.

Las células se dividen en varios tipos según sus propiedades de tinción y morfología. Existen cuatro tipos A, B, D y F (conocidas como alfa, beta y delta).

Las células A producen glucagón, las células B producen insulina, las D producen somatostatina y las F polipéptido pancreático. Las células B constituyen el 60 a 75% de las células de los islotes, que se localizan en el centro de cada islote estas células están rodeadas por células A que corresponden al 20% del total de las células. Mientras que las células D y F son menos frecuentes.



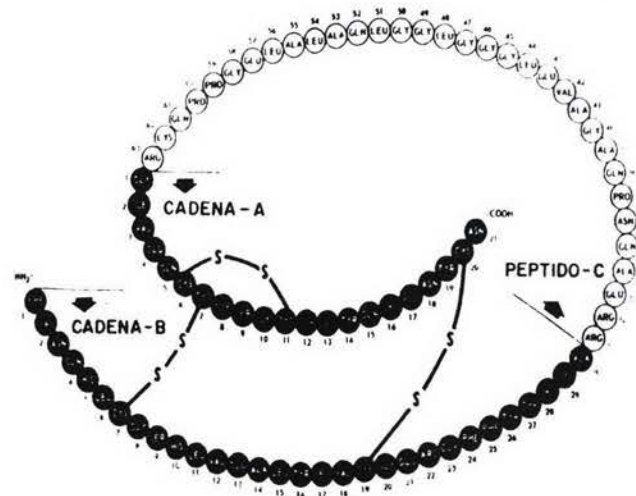
Células A		Glucagón
Células D		Somatostatina
Células B		Insulina

Estructura de las células de los islotes. <sup>8</sup>

Los gránulos de las células B corresponden a paquetes de insulina en el citoplasma celular cada paquete esta delimitado por una vesícula recubierta por membrana con un espacio claro entre la pared de la vesícula con contenido proteínico.

## 1.4 Estructura de insulina

La insulina es un polipéptido con dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes disulfuro. La cadena A tiene 21 aminoácidos y la cadena B tiene 30. <sup>7, 10</sup>



Estructura de la insulina<sup>12</sup>

El segmento polipéptido que une a las cadena A y B es llamado péptido conector que tiene 31 aminoácidos (péptido C).

## 1.5 Biosíntesis

Se sintetiza en el retículo endoplasmático de las células B después llega al aparato de Golgi donde se empaqueta en gránulos rodeados por membrana. Estos gránulos se mueven hacia la pared celular mediante un proceso que implica a los microtúbulos. Las membranas se fusionan con la membrana celular, tras lo cual se expele la insulina fuera de la célula por exocitosis.

La insulina cruza entonces las laminas basales de las células B y de los capilares circundantes, así como el epitelio fenestrado de los capilares hasta alcanzar el flujo sanguíneo.



Se sintetiza como parte de una prohormona más grande.

La preproinsulina tiene un péptido señal de 23 aminoácidos, que se elimina conforme entra en el retículo endoplásmico. El resto de la molécula se pliega y forma puentes de disulfuro que forma proinsulina.

El segmento polipeptídico facilita el plegamiento y es desprendido después en los gránulos antes de la secreción.

En condiciones normales 90 a 97 % del producto liberado por las células B es insulina, el resto es proinsulina en su mayor parte.<sup>7</sup>

## **1.6 Metabolismo**

La vida media de la insulina en circulación es de 5 minutos. Se une a receptores de insulina y de ahí se interna a las células.

Casi todos los tejidos del cuerpo pueden metabolizar cierta cantidad de insulina secretada se degrada en condiciones normales en hígado y riñones aproximadamente del 80%.

## **1.7 Mecanismos fisiológicos de la insulina**

### **1.7.1 Receptores de insulina**

Los receptores de insulina se encuentran en muchas células diferentes del organismo, incluyendo las células en que la insulina no incrementa la captación de glucosa.



El gen para el receptor de insulina se localiza en el cromosoma 22.

El receptor de insulina es una combinación de cuatro subunidades que se mantienen unidas por enlaces disulfuro, dos subunidades alfa situadas en la parte externa de la membrana y dos subunidades beta que atraviesan la membrana haciendo un relieve hacia el citoplasma celular. La insulina se liga a las subunidades alfa de la parte externa de la célula, pero debido a los enlaces con las subunidades beta, las porciones de las subunidades beta que hacen relieve al interior de las células se autofosforilan. Esto las convierte en una enzima activa, una proteínkinasa local, que a su vez causa la fosforilación de otras muchas enzimas intracelulares.<sup>13</sup>

El propio receptor fosforilado se produce en una tirosinquinasa, que fosforila entonces las tirocinas de varias proteínas de gran tamaño llamadas sustratos de receptor de la insulina (SRI).<sup>14</sup>

El efecto neto es que se activan algunas de estas enzimas a la vez que se inactivan otras. De esta forma la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular para producir los efectos deseados.<sup>13</sup>

Cuando la célula se une a sus receptores, éstos se agregan por zonas y la hormona entra a la célula mediante endocitosis mediada por el receptor. Al final, los complejos insulina-receptor entran en los lisosomas, en donde se cree que los receptores se destruyen o se reciclan.

La vida media para los receptores de insulina es de alrededor de siete horas.



El número o la afinidad de receptores, se alteran por la insulina y otras hormonas, el ejercicio, los alimentos y otros factores. La exposición a mayores cantidades de insulina disminuye la concentración de receptores y la exposición a bajas concentraciones de insulina aumenta la afinidad de los receptores. El número de receptores por células se incrementa en la inanición y disminuye en la obesidad y en la acromegalia. La afinidad de los receptores crece en la insuficiencia suprarrenal y disminuye ante el exceso de glucocorticoides.<sup>7</sup>

### **1.7.2 Transportadores de glucosa**

La glucosa penetra a las células mediante difusión facilitada o por transporte activo secundario con el sodio en el intestino y en los riñones. En el músculo, en el tejido adiposo y en algunos otros tejidos la insulina facilita la entrada de glucosa a las células por un incremento en la cantidad de transportadores de glucosa en la membrana celular.

Los transportadores de glucosa causantes de la difusión facilitada de esta sustancia a través de la membrana celular son una familia de proteínas muy relacionadas que cruzan 12 veces la membrana celular.

Se han identificado siete transportadores de glucosa conocidos por su orden de aparición desde GLUT 1 hasta GLUT 7. Contienen 492 a 524 aminoácidos y varía su afinidad por la glucosa. Cada transportador parece haber evolucionado para funciones especiales.



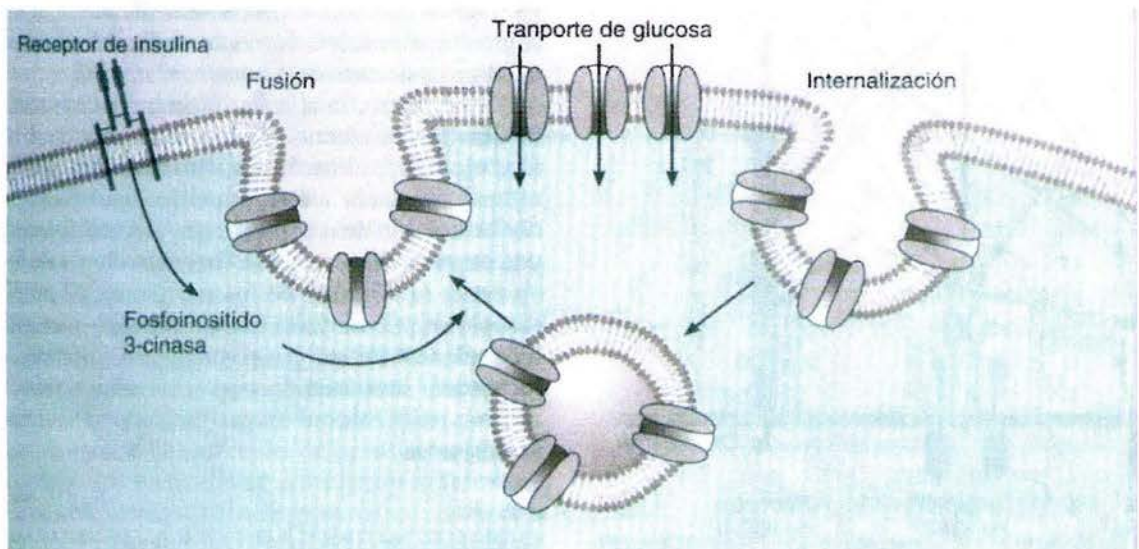
El GLUT 4 es el transportador en músculo y tejido adiposo que la insulina estimula. En el citoplasma de las células sensibles a la insulina se mantiene un fondo de moléculas GLUT 4, y cuando éstas se exponen a la hormona, los transportadores se mueven con rapidez hacia la membrana celular, al aparecer por exocitosis. Cuando cesa la estimulación con insulina, regresan al citoplasma, tal vez por endocitosis y están listos para la siguiente exposición a la insulina. Parece que los demás transportadores GLUT permanecen en la membrana celular.

En los tejidos en los que la insulina incrementa la cantidad de transportadores de glucosa de las membranas celulares, la tasa de fosforilación de la glucosa, una vez que ésta ha entrado a las células, es regulada por otras hormonas; en ciertos tejidos, tanto las hormonas de crecimiento como el cortisol inhiben la fosforilación. El proceso es tan rápido que constituye un paso limitante en el metabolismo de la glucosa salvo cuando es alta la tasa de entrada a la glucosa.

La insulina también aumenta la entrada de glucosa a las células hepáticas, pero no ejerce un aumento en la cantidad de transportadores GLUT 4 en las membranas celulares. En vez de ello induce a la hexocinasa y ésta aumenta la fosforilación de la glucosa, de tal modo que la concentración intracelular de glucosa libre siempre es permanente baja, facilitando la entrada de glucosa a la célula.



Se logra el máximo grado de crecimiento inducido por insulina sólo cuando se aumenta la acción ahorradora de proteínas de la glucosa gracias a la ingestión de una dieta rica en carbohidratos.<sup>7</sup>



Ciclo de los transportadores GLUT 4 a través de los endosomas en los tejidos sensibles a la insulina. La activación del receptor de insulina causa activación de la fosfoinositido 3-cinasa, la que acelera la translocación de GLUT 4 contenido en los endosomas hacia el interior de la membrana celular. Posteriormente los transportadores GLUT 4 median el transporte de glucosa al interior de la célula.<sup>7</sup>





### **1.7.3 Regulación de la concentración de iones intracelulares**

La insulina contribuye significativamente para el mantenimiento de concentraciones intracelulares normales de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ , fosfato y otros iones. Aunque las concentraciones celulares de estos iones pueden ser mantenidos o alterados por otros muchos mecanismos.

#### **1.7.3.1 Sodio y potasio intracelular**

La insulina estimula el cambio de sodio-potasio en varios tejidos como, músculo, adipositos, fibroblastos y hepatocitos. Estimula la actividad de la ATPasa, la cual promueve el intercambio entre  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .<sup>10</sup>

El efecto sobre esta bomba puede envolver un incremento en el número de iones o una activación de los ya existentes.

La insulina es la hormona más importante que introduce potasio en las células tras su ingestión en una comida.<sup>15</sup>

La depleción del potasio esta asociado con el incremento del tono muscular.

La insulina induce la retención renal del sodio.



### **1.7.3.2 pH intracelular**

El mecanismo de la insulina para incrementar el pH aparece por la estimulación del cambio entre  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . La estimulación de la insulina permite una disminución en la concentración de Hidrógeno con un incremento en la concentración de sodio.

### **1.7.3.3 Calcio intracelular**

Como es bien sabido el calcio es requerido para llevar a cabo la contracción muscular cardiaca.

En estudios recientes el mecanismo de acción de la insulina, ha demostrado que la quelación del calcio intracelular interfiere significativamente con la habilidad de la insulina para estimular la conducción de glucosa.<sup>11</sup>

El metabolismo de la glucosa, iniciado por la glucocinasa, da por resultado modificación de la proporción entre ATP y ADP. Esto suscita inhibición de un canal de  $\text{K}^+$  sensible a ATP, y despolarización de la célula beta. Una activación compensadora de un canal de  $\text{Ca}^{2+}$  da como resultado flujo de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a la célula beta.<sup>7</sup>

El sodio también es expulsado fuera de la célula por cambio del calcio, por la vía del mecanismo de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ , que juega un papel muy importante en la concentración del calcio intracelular.



Casi todos los nutrientes y las hormonas que estimulan la secreción de insulina también aumentan la biosíntesis de la hormona. Aun cuando hay correlación estrecha entre los dos procesos, algunos factores influyen sobre una vía, pero no sobre la otra. Por ejemplo, la disminución de las concentraciones extracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  bloquea la secreción de insulina sin influir sobre la biosíntesis.<sup>3</sup>

#### **1.7.3.4 Magnesio**

La depleción del magnesio se encuentra asociada con el incremento del tono vascular y presión sanguínea y actúa de manera similar con los efectos del exceso del calcio celular.

La deficiencia de magnesio podría promover una exagerada estimulación de la inducción celular del calcio provocando una estimulación en general y una vasoconstricción en particular.<sup>11</sup>

#### **1.7.4 Regulación en la transcripción de genes**

En la actualidad está claro que un efecto importante de la insulina es la regulación de genes específicos. El primer ejemplo de esta actividad que se identificó fue la inhibición de la fosfoenolpiruvato carboxinasa por la insulina.

Este dato ayudo a explicar el modo en que la insulina bloquea la gluconeogénesis, y puede explicar por qué el hígado produce en exceso glucosa en el estado de resistencia a la insulina característico de la DMID.



---

En la actualidad hay casi 100 ejemplos de genes regulados por la insulina. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se logran estas acciones.<sup>3</sup>

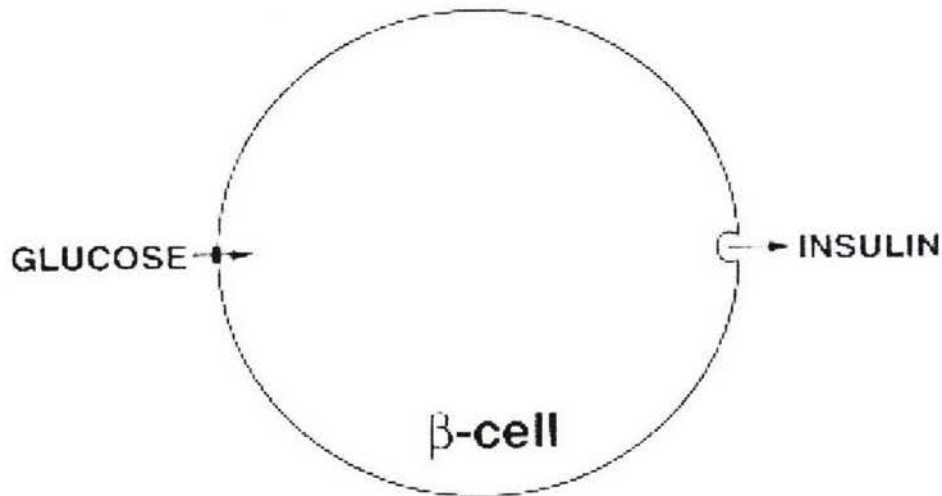
## **1.8 Regulación de la secreción de insulina**

La secreción de insulina es un proceso regulado de manera estrecha, diseñado para proporcionar concentraciones estables de glucosa en la sangre tanto en ayuno como en la alimentación. Esta regulación se logra por medio de la interrelación coordinada de diversos factores:

### **1.8.1 Concentración plasmática de glucosa**

La glucosa es el principal estímulo para la secreción de insulina en seres humanos. Esto es porque la ingestión de glucosa (o alimentos) induce la liberación de hormonas gastrointestinales, y estimula la actividad vagal.

El control de la secreción de insulina depende de un efecto directo de retroalimentación de la glucosa plasmática sobre las células B del páncreas.



La glucosa estimula la secreción de insulina desde las células beta del páncreas<sup>10</sup>

La glucosa entra en las células B mediante el transportador GLUT 2, el cual se presenta en grandes cantidades y no depende de la insulina para su activación. La glucosa se metaboliza mediante la enzima glucocinasa. Se genera ATP que cierra los conductos de potasio sensibles a ATP y la disminución resultante de la salida de potasio despolariza la membrana celular. Esto abre los conductos de  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles al voltaje y el  $\text{Ca}^{2+}$  entra en las células. El aumento de la concentración intracitoplasmática de  $\text{Ca}^{2+}$  activa las cinasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  las cuales a su vez desencadenan la liberación de insulina mediante exocitosis.

La respuesta finaliza cuando un grupo separado de conductos de potasio dependientes del voltaje, activados por la despolarización de la membrana a su nivel anterior. Si la concentración de glucosa extracelular permanece alta, el ciclo se repite por sí mismo y se libera más insulina.



El control mediante retroalimentación de la glucosa plasmática sobre la secreción de la insulina opera con gran precisión en condiciones normales, por lo que las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina se modifican de manera paralela con una consistencia sobresaliente.

La secreción de insulina es bifásica cuando es desencadenada por glucosa: la primera fase alcanza un máximo después de uno a dos minutos y es de corta duración, en tanto la segunda fase tiene inicio tardío pero duración más prolongada.

### **1.8.2 Hormonas gastrointestinales y pancreáticas**

La glucosa administrada por vía oral ejerce un efecto estimulante sobre la insulina mucho mayor que la administración intravenosa de esta sustancia. Varias hormonas gastrointestinales favorecen la secreción de insulina. Las más potentes de estas son el péptido inhibidor gastrointestinal y el péptido parecido a glucagón-1. La liberación de insulina también es estimulada por: gastrina, secretina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo, péptido liberador de gastrina y enteroglucagón.

Hay una relación recíproca entre las velocidades de secreción de insulina y de glucagón a partir del islote pancreático. Además, la somatostatina, puede regular la secreción de ambas hormonas. El glucagón estimula la liberación de somatostatina, y esta última puede suprimir la secreción de insulina, pero no constituye una influencia fisiológica importante.<sup>3</sup>



Existen otras hormonas como la del crecimiento, el cortisol y en menor medida, la progesterona y el estrógeno. La secreción prolongada de estas hormonas en grandes cantidades puede ocasionar el agotamiento de las células beta de los islotes de Langerhans.<sup>13</sup>

### **1.8.3 Nervioso autónomos**

Ramas del nervio vago derecho inervan los islotes pancreáticos y la estimulación de este nervio aumenta la secreción de insulina. La atropina bloquea la respuesta y la acetilcolina estimula la secreción de insulina. El efecto de la acetilcolina se debe a un incremento del  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmático. La inhibición de los nervios simpáticos que van al páncreas inhibe la secreción de insulina, se produce porque la adrenalina liberada actúa en los receptores adrenérgicos  $\alpha^2$ . La inervación autónoma del páncreas participa en la regulación de la secreción de insulina.<sup>7</sup>

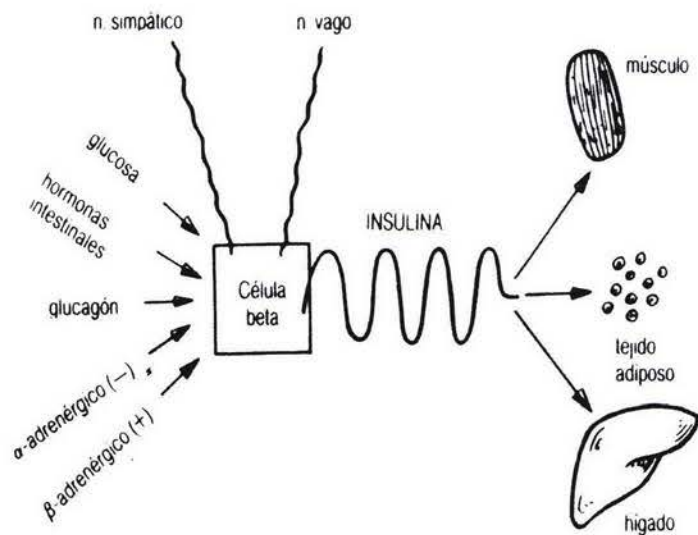
En general, cualquier circunstancia que activa al sistema nervioso autónomo, como hipoxia, hipotermia, intervención quirúrgica o quemaduras graves, suprime la secreción de insulina mediante estimulación de los receptores  $\alpha^2$ - adrenérgicos.

Es predecible que los agonistas de estos últimos receptores aumenten las cifras plasmáticas basales de insulina, y que los antagonistas de los receptores  $\beta^2$ -adrenérgicos las disminuyan.



### 1.8.4 Proteínas y derivados de las grasas

La insulina estimula la incorporación de aminoácidos a proteínas y combate el catabolismo de grasas que produce los cetoácidos beta. La arginina, leucinas y otros aminoácidos estimulan la secreción de insulina.



Influencia y secreción de la célula beta.<sup>7</sup>

### 1.8.5 AMP cíclico y secreción de insulina

Los estímulos que aumentan las concentraciones de AMP cíclico en las células B incrementan la secreción de insulina, tal vez porque aumenta el  $Ca^{2+}$  intracelular.

Las catecolaminas tienen un doble efecto en la secreción de insulina; inhiben la secreción de insulina mediante los receptores adrenérgicos  $\alpha^2-$  y estimulan la secreción de insulina a través de los receptores adrenérgicos  $\beta$ .





El efecto neto de la adrenalina y la noradrenalina suele ser la inhibición. Si se administran catecolaminas después de la administración de fármacos bloqueadores adrenérgicos alfa, la inhibición se convierte en estimulación. La insulina circula a la sangre como un monómero libre.<sup>7</sup>

La cantidad de insulina que se secreta en condiciones basales es de alrededor de 1U/h, con un incremento de 5 a 10 veces tras la ingestión de alimentos. La cantidad promedio secretada por día en una persona normal es de alrededor de 40 U. Después de ingerir una comida hay aumento rápido de la concentración de insulina en la sangre porta, seguida por un incremento paralelo pero más pequeño en la circulación periférica.<sup>5,9</sup>

## **1.9 Desintegración de la insulina**

Se desintegra principalmente en el hígado, riñones y músculo. Alrededor de 50% de la insulina que llega al hígado por medio de la vena porta se destruye y nunca llega a la circulación general. se filtra en los glomérulos renales, y se resorbe en los túbulos, lo que también la desintegra. Los tejidos periféricos como la grasa también inactivan a la insulina, pero esto posee menor importancia desde el punto de vista cuantitativo.

El grado al cual la célula desintegra la insulina internalizada varia mucho con el tipo de célula. En los hepatocitos, más del 50% de la insulina internalizada se desintegra, en tanto que la mayor parte de esta última se libera intacta a partir de las células endoteliales.<sup>5</sup>



## 1.10 Efectos de la insulina

Los efectos fisiológicos de la insulina son de mucho alcance y complejos. Sus efectos se dividen en rápidas, intermedias, y tardías. Tiene efectos sobre los aminoácidos y el transporte de electrolitos, varias enzimas y el crecimiento. Su efecto neto de esta hormona es el almacenamiento de carbohidratos, proteínas y grasas. Por lo tanto se le denomina con justicia la “hormona de la abundancia”.<sup>7</sup>

### Principales acciones de la insulina

#### **Rápidas (segundos):**

Transporte aumentado de glucosa, aminoácidos y potasio en células sensibles a la insulina.

#### **Intermedias (minutos):**

Estimulación de la síntesis proteínica.

Inhibición de la degradación proteínica.

Activación de la glucógeno sintasa y de enzimas glucolíticas.

Inhibición de la fosforilasa y de enzimas gluconeogénicas.

#### **Retardadas (horas):**

Incremento en el mRNA para enzimas lipogénicas y otras.



## **Efectos de la insulina en varios tejidos**

### **Tejido adiposo:**

1. Incremento en la entrada de glucosa.
2. Aumento de la síntesis de ácidos grasos.
3. Elevación de la síntesis de glicerofosfato.
4. Incremento en la disposición de triglicéridos.
5. Activación de la lipoproteinlipasa.
6. Inhibición de la lipasa sensible a hormonas.
7. Aumento de la captación de potasio.

### **Músculo:**

1. Incremento en la entrada de glucosa.
2. Aumento en la síntesis de glucógeno.
3. Incremento en la captación de aminoácidos.
4. Aumento de la síntesis proteínica en ribosomas.
5. Decremento del catabolismo proteínico.
6. Disminución de la liberación de aminoácidos gluconeogénicos.
7. Incremento en la captación de cetonas.
8. Aumento de la captación de potasio.

### **Hígado:**

1. Decremento de la cetogénesis.
2. Incremento de la síntesis proteínica.
3. Aumento de la síntesis lipídica.
4. Disminución de la salida de glucosa debida al decremento de la gluconeogénesis y al incremento de la síntesis de glucógeno.

### **General**

1. Incremento de las células del crecimiento.



### **1.10.1 Efectos de la insulina sobre los hidratos de carbono**

Inmediatamente después de una comida rica en carbohidratos, la glucosa absorbida a la sangre provoca una rápida secreción de insulina. La insulina a su vez causa una rápida captación, almacenamiento y utilización de la glucosa, por casi todos los tejidos del cuerpo, pero especialmente por los músculos, el tejido adiposo y el hígado.

### **1.10.2 Efecto de la insulina para promover el metabolismo de la glucosa en el músculo**

La membrana del músculo en reposo sólo es ligeramente permeable a la glucosa, excepto cuando la fibra muscular es estimulada por la insulina.

Existen dos situaciones en donde los músculos sí utilizan grandes cantidades de glucosa. Una de ellas es el ejercicio moderado o intenso. Esta utilización no requiere grandes cantidades de glucosa debido a que el músculo que se ejercita se vuelve permeable a la glucosa incluso aún en ausencia de insulina, debido al propio proceso de contracción.

La segunda situación de utilización de grandes cantidades de glucosa por el músculo es unas pocas horas después de la comida. En este momento la concentración de glucosa en sangre es elevada; el páncreas está secretando grandes cantidades de insulina. La insulina complementaria provoca un transporte rápido de la glucosa al interior de las células musculares. Esto hace que las células musculares utilicen durante este período la glucosa con preferencia sobre los ácidos grasos.



---

Si los músculos no se están ejercitando, la mayor parte de glucosa se almacena como glucógeno muscular.

### **1.10.3 Efecto de la insulina en la captación, el almacenamiento y la utilización de la glucosa por el hígado**

Uno de los principales efectos de la insulina es hacer que la mayor parte de la glucosa absorbida después de una comida sea almacenada casi de forma inmediata por el hígado en forma de glucógeno a partir de glucosa-6-fosfato.

Entre las comidas cuando no se dispone de alimento y la concentración sanguínea de glucosa disminuye rápidamente y el glucógeno hepático se desdobla de nuevo en glucosa, que es liberada a la sangre para evitar que la glucemia descienda demasiado.

El mecanismo por el cual la insulina induce la captación y almacenamiento de la glucosa por el hígado tiene varias etapas simultáneas.

1. La insulina inactiva la fosforilación hepática, la principal enzima hepática que hace que el glucógeno se degrade a glucosa. Esto evita la degradación del glucógeno que ha sido almacenado en los hepatocitos.



2. La insulina facilita la entrada de la glucosa desde la sangre a los hepatocitos. Lo hace aumentando la actividad de la enzima glucocinasa, que es una de las enzimas que provoca la fosforilación inicial de la glucosa tras su difusión al interior de las células hepáticas. Una vez fosforilada, la glucosa resulta temporalmente atrapada en los hepatocitos debido a que la glucosa fosforilada no puede volver a difundirse a través de la membrana celular.
3. La insulina también aumenta las actividades de las enzimas que promueven la síntesis de glucógeno, como la glucógeno sintetasa, responsable de la polimerización de monosacárido para formar las moléculas de glucógeno.

El efecto neto de todas estas acciones es aumentar la cantidad de glucógeno en el hígado. El glucógeno puede aumentar hasta constituir hasta un equivalente de 100 gramos almacenados en todo el hígado.

Liberación de la glucosa por el hígado entre comidas: Una vez que ha concluido una comida y el nivel de glucosa comienza a descender a un nivel bajo, se producen varios sucesos que hacen que el hígado libere glucosa de nuevo a la circulación.

1. La disminución de la glucosa sanguínea hace que el páncreas disminuya la secreción de insulina.
2. La falta de insulina invierte todos los efectos en cuanto al almacenamiento de glucógeno deteniendo la síntesis de más glucógeno por el hígado y evitando que se siga captando glucosa.



3. La falta de insulina activa la enzima fosforilasa.
4. La enzima glucosa-fosfatasa, que había sido inhibida por la insulina, se activa de nuevo por falta de insulina y hace que el radical fosfato se separe de la glucosa lo que hace que la misma se difunda de nuevo a la sangre.

El hígado elimina la glucosa de la sangre cuando está presente en cantidades excesivas tras la ingestión, y la devuelve a la sangre cuando la concentración desciende entre las comidas.

#### **1.10.4 Falta de efecto de la insulina sobre la captación y utilización de glucosa por el encéfalo**

El encéfalo es bastante diferente de la mayor parte de los tejidos del cuerpo, por lo que la insulina ejerce poco o ningún efecto sobre la captación o utilización de la glucosa. Por el contrario las células del encéfalo son normalmente permeables a la glucosa y pueden emplear glucosa sin la acción intermedia de la insulina.

Normalmente las células del encéfalo sólo utilizan glucosa para obtener energía, y con dificultad pueden utilizar otros sustratos energéticos, como las grasas.



### **1.10.5 Efecto de la insulina sobre el metabolismo graso**

Otro efecto conocido de la glucosa sobre el metabolismo hepático de los hidratos de carbono, se presenta cuando la cantidad de glucosa que penetra en los hepatocitos es mayor que la que puede almacenar en forma de glucógeno y la que utiliza en el metabolismo local de los hepatocitos, la insulina promueve la conversión de todo el exceso de glucosa en ácidos grasos. Estos ácidos grasos son posteriormente empaquetados en forma de triglicéridos en las proteínas de muy baja densidad, y son transportados de esta forma por el torrente sanguíneo al tejido adiposo, donde se depositan como grasa.

Aumenta el empleo de glucosa por la mayor parte de los tejidos del organismo, lo que disminuye automáticamente la utilización de grasa, funcionando como un “ahorrador de grasa”.

Ejerce otros dos efectos esenciales necesarios para el almacenamiento de grasa en los adipositos.

1. La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a hormonas. Esta es la enzima que causa la hidrólisis de los triglicéridos ya almacenados en los adipositos. Por lo que esta inhibida la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposos a la sangre circulante.





2. La insulina promueve el transporte de glucosa a través de la membrana celular a los adipositos, con un efecto similar al que ocurre en las células musculares. Parte de esta glucosa se utiliza para sintetizar pequeñas cantidades de ácidos grasos y forma grandes cantidades de alfa-glicerolfosfato. Esta sustancia suministra el glicerol que se combina con los ácidos grasos para formar los triglicéridos que constituyen la forma de almacenamiento de grasa de los adipositos. Por lo que, cuando la insulina no está disponible, incluso el almacenamiento de grandes cantidades de ácidos grasos transportados desde el hígado en las lipoproteínas, está casi bloqueado.

#### **1.10.6 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas**

1. La insulina induce el transporte al interior de las células de muchos de los aminoácidos. Entre los aminoácidos más transportados figuran la valina, leucina, isoleucina, tirosina y fenilalanina. La insulina comparte con la hormona del crecimiento la capacidad de aumentar la captación de aminoácidos al interior de las células.
2. La insulina ejerce un efecto directo sobre los ribosomas aumentando la traducción del ARN mensajero, formando así nuevas proteínas. En ausencia de insulina los ribosomas dejan de trabajar.



3. En un periodo de tiempo más prolongado, la insulina también aumenta la tasa de transcripción de secuencias genéticas determinadas de ADN en los núcleos celulares, formando así cantidades mayores de ARN y aumentando todavía la síntesis proteica; promueven una amplia serie de enzimas de almacenamiento de carbohidratos, grasas y proteínas.
4. La insulina inhibe el catabolismo proteico, disminuyendo la tasa de liberación de los aminoácidos por las células musculares.
5. En el hígado la insulina disminuye la tasa de neoglucogénesis. Lo hace disminuyendo la actividad de las enzimas que la promueven. Debido a que los sustratos más empleados para la síntesis de glucosa utilizados por la neoglucogénesis son los aminoácidos del plasma, esta supresión de este proceso conserva los aminoácidos en el depósito de proteínas de organismo.

La insulina promueve la formación de proteínas y evita su degradación. Y este proceso se detiene en la ausencia de insulina, el plasma es inundado por grandes cantidades de aminoácidos. Por lo tanto, la insulina contribuye en gran medida al crecimiento, a la regeneración tisular y al crecimiento.<sup>14</sup>

#### **1.10.7 Efecto de la insulina con la hormona de crecimiento.**

La combinación de ambas da como resultado un crecimiento espectacular. Dado que cada una de ellas estimula la captación de diferentes aminoácidos por la célula, a su vez que estos son necesarios para el crecimiento.<sup>13</sup>



### **1.10.8 Efectos sobre las concentraciones plasmáticas de cationes y aniones.**

Tanto en la síntesis de glucógeno como de proteínas requieren la captación celular simultánea del potasio, fosfato y magnesio. La translocación de estos tres electrolitos desde el espacio extracelular al intracelular estimulado por la insulina. La insulina también activa su reabsorción en los túbulos renales. Al evitar las pérdidas urinarias de potasio y fosfato, también contribuye al anabolismo, mientras que la conservación de sodio puede relacionarse con la necesidad de formar más líquido extracelular para acompañar la expansión de masa corporal magra.<sup>14</sup>

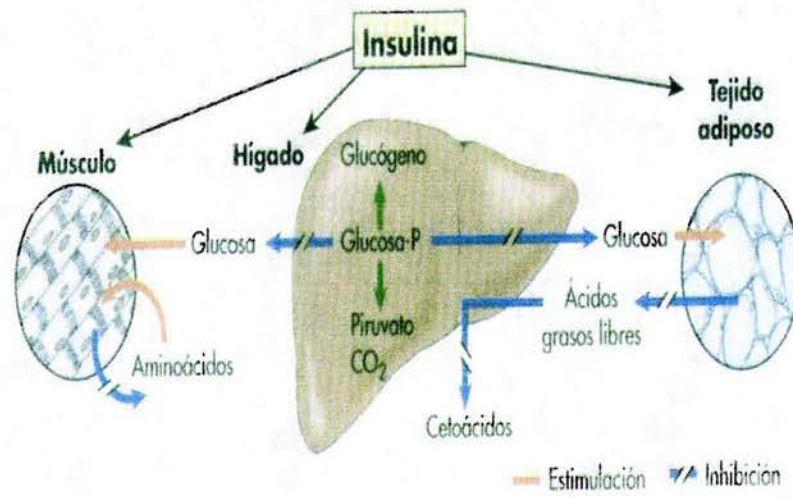
### **1.10.9 Efectos sobre el metabolismo y almacenamiento energético corporal total**

La insulina estimula la termogénesis producida por la dieta, especialmente tras el consumo de hidratos de carbono, probablemente a través de la estimulación de la formación de glucógeno. También estimula el gasto energético al activar la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ .

La insulina disminuye la síntesis del neuropéptido Y, por esta acción y por el incremento de la leptina la insulina suprime el apetito. Como la leptina inhibe la secreción de insulina, ambas sustancias forman un circuito de retroalimentación negativa para la regulación de almacenes de energía en el tejido adiposo.



Si la insulina reduce los niveles plasmáticos de glucosa por debajo de los necesarios para el metabolismo cerebral normal (inferiores a 55mg/dl), el hambre se estimula por otros mecanismos.<sup>14</sup>



Efecto de la insulina sobre el flujo de combustibles. La captación tisular de la glucosa y aminoácidos es estimulada por la insulina, la liberación tisular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres resulta inhibida, como en la cetogénesis. El resultado es un descenso en la concentración plasmática de estos sustratos.

# **CAPÍTULO II HIPERTENSIÓN**



## 2.1 Definición

Elevación de la presión arterial sistólica y/o diastólica, primaria o secundaria.<sup>15</sup>

Muchos son los factores que controlan y regulan el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, las dos variables más importantes que regulan la tensión arterial. El gasto cardíaco está condicionado por el volumen sanguíneo expulsado, como por la frecuencia y la fuerza de contracción del ventrículo izquierdo. La resistencia vascular periférica, que es la fuerza que oponen los vasos sanguíneos a la circulación, está representada especialmente por las arteriolas, las cuales influyen directamente con la presión con que la sangre es impulsada del ventrículo izquierdo, al contraerse o dilatarse. A su vez, sobre la contractilidad y dilatación de estos, influyen elementos constrictores como la angiotensina II, las catecolaminas, tromboxanos, leucotrienos y endotelina; como elementos dilatadores predominan las prostaglandinas, las cininas y el óxido nítrico, así como cambios en el pH sanguíneo e hipoxia.

La vasculatura cuenta además con un mecanismo de autorregulación, protector de los tejidos ante el aumento brusco en el flujo sanguíneo, provoca vasoconstricción refleja que produce una sobrecarga cardíaca, una disminución del gasto cardíaco y una baja correctiva de la perfusión.



## 2.2 Clasificación de hipertensión

La hipertensión puede clasificarse como primaria o secundaria. La hipertensión primaria (también denominada idiopática o esencial) se presenta en aproximadamente 90-96% de los pacientes en los que no se distingue alguna causa. La hipertensión secundaria afecta al 5-10% restante de los que tienen la enfermedad. La hipertensión, sea primaria o secundaria, se clasifica en cuanto a gravedad basándose en el promedio de tres o más cifras de presión diastólica obtenidas en el reposo a intervalos de varios días:

Clase I (leve) 90-104 mm Hg

Clase II (moderada) 105-114 mm Hg

Clase III (grave) 115 mm Hg

Es común que a la hipertensión de la primera categoría se le llame leve. Aunque con estas cifras más bajas, el riesgo de secuelas cardiovasculares es por lo menos el doble que en las personas normotensas.

También se describe la hipertensión como lábil y resistente. Se le llama lábil cuando en forma intermitente hay elevaciones en la presión arterial; se le llama resistente cuando no responde al tratamiento habitual.<sup>16</sup>

La crisis hipertensiva, se presenta cuando la hipertensión es una amenaza inmediata para la vida del paciente al comprometer la función cerebral, cardiovascular o renal.



## 2.3 Causas

### 2.3.1 Hipertensión esencial

Se cree que tanto los factores ambientales como los genéticos contribuyen a la hipertensión esencial. La tensión arterial tiende a elevarse con la edad. Es también más frecuente que aparezca si la persona es obesa, tiene una dieta rica en sal y pobre en potasio, bebe elevadas cantidades de alcohol, no tiene actividad física y sufre estrés psicológico. Aunque está claro que la tendencia a la hipertensión puede ser heredada, se desconocen en gran medida los factores genéticos responsables de la misma.<sup>4</sup>

En si, refleja una interacción de múltiples factores homeostáticos.<sup>16</sup>

Los mecanismos patogénicos tienen que conducir a una resistencia vascular periférica total aumentada provocando vasoconstricción, a un aumento de gasto cardíaco o ambos porque la presión arterial es igual al gasto cardíaco (flujo) veces la resistencia. Se afirma que la expansión del volumen del líquido intra y extravascular es importante, esta expansión sólo puede aumentar la presión arterial aumentando el gasto cardíaco (por aumento del retorno venoso al corazón), aumentando la resistencia vascular periférica (al provocar vasoconstricción) o por ambos mecanismos. Figura 2.1





En algunos casos de hipertensión se ha descrito un transporte anormal de  $\text{Na}^+$  a través de la pared celular debido a un defecto o inhibición de la bomba de  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , o un aumento de la permeabilidad para el  $\text{Na}^+$ . El resultado es el aumento de  $\text{Na}^+$  intracelular que hace a la célula más sensible a la estimulación simpática. Como el calcio sigue al sodio, la acumulación de  $\text{Ca}^+$  intracelular, es responsable del aumento de sensibilidad.

La estimulación del sistema nervioso simpático eleva la presión arterial. A ciencia cierta no se sabe si esta falta de hiperrrespuesta reside en el propio sistema nervioso simpático o en el miocardio y músculo vascular liso que inerva. Un pulso elevado en reposo, que puede ser una manifestación de aumento de la actividad nerviosa simpática, es un factor conocido de la posterior hipertensión.

La teoría del mosaico dice que son muchos los factores que mantienen la presión arterial elevada. Como lo son la interacción entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. La inervación simpática del aparato yuxtaglomerular en el riñón libera renina; la angiotensina estimula los centros autonómicos del cerebro para aumentar la descarga simpática.

La hipertrofia o la hiperplasia de las células musculares lisas de las arteriolas, causantes de una hipertensión prolongada, reducen el tamaño de la luz aumentando así la resistencia vascular periférica. El ligero acortamiento del músculo liso hipertrofiado de la pared engrosada de una arteriola, reducirá el radio de una luz ya estrechada en mayor proporción que si el músculo y la luz fueran normales.<sup>15</sup>



### **2.3.2 Hipertensión secundaria**

La hipertensión arterial se debe a otras anomalías, notablemente de la función renal, o de las funciones cardiovascular, endocrina o neurológica. La hipertensión renovascular se debe a una disminución de la perfusión renal, que a su vez, obedece a alguna anomalía congénita, aterosclerosis o fibroplasia de la arteria renal. La isquemia renal resultante estimula el mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona.

Sin embargo, algunos pacientes con hipertensión renal no tienen concentraciones elevadas de renina, por lo que también deben intervenir otros mecanismos en la producción de la hipertensión secundaria.<sup>16</sup>

El sistema vascular renal va a influir de manera decisiva sobre la regulación de la presión arterial a través de diversos mecanismos como la activación del sistema renina-angiotensina, la secreción de aldosterona y la homeostasis del sodio. La renina, sustancia elaborada y secretada por los riñones ante las situaciones de inadecuada perfusión renal, tiene la propiedad de convertir el angiotensinógeno, en angiotensina I, y éste, por acción de la enzima convertidora de angiotensina, es transformado en angiotensina II, potente vasoconstrictor que además se transforma en angiotensina III y estimula la corteza suprarrenal para la secreción de aldosterona, que retiene sodio y aumenta el volumen sanguíneo.



La secreción de renina está controlada por lo menos por cuatro mecanismos:

1. Un receptor vascular renal responde a los cambios de la pared arteriolar aferente.
2. Un receptor de la mácula densa detecta los cambios en la velocidad de liberación en la concentración de NaCl en el túbulo distal.
3. La angiotensina circulante tiene un efecto de retroestimulación negativa sobre la secreción de renina.
4. El sistema nervioso simpático estimula la secreción de ésta a través del nervio renal, mediada por los beta-receptores.<sup>15</sup> Figura 2.2

Para establecer un contra balance homeostático, también en el parénquima renal, se producen sustancias con efectos contrarios, como las prostaglandinas, cininas, óxido nítrico y factor activador de la plaquetas, con función vasodilatadora.<sup>17</sup>

La falta de una sustancia vasodilatadora más que el exceso de un vasoconstrictor (angiotensina, noradrenalina) puede producir hipertensión. Los extractos de médula renal contienen vasodilatadores, como un lípido neutral y una prostaglandina; la falta de estos vasodilatadores por enfermedad parenquimatosa renal o por nefrectomía bilateral permitiría la elevación de la presión arterial.



Las células endoteliales producen potentes vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina) y el vasoconstrictor más potente, endotelina. Por lo cual, la disfunción del endotelio podría tener un profundo efecto sobre la presión arterial.<sup>15</sup>

## **2.4 Fisiopatología**

En sus primeras etapas, que por lo general se caracterizan por elevaciones intermitentes de la presión arterial, la hipertensión no produce cambios en órganos vitales ni síntomas. Después de una hipertensión prolongada, comienzan cambios patológicos en todo el sistema vascular y en los órganos vitales que irriga, sobre todo corazón, riñones y cerebro.

A medida que la hipertensión se vuelve crónica, los grandes vasos, aorta, arterias coronarias, arteria basilar cerebral y vasos periféricos, se esclerosan y se vuelven tortuosos; sus luces constriñidas suministran menores cantidades de sangre a corazón, cerebro y extremidades inferiores. El daño vascular continuo tarde o temprano conducirá a una oclusión completa o ruptura de grandes vasos.

Los efectos de la hipertensión persistente no son menos devastadores en los vasos pequeños y producen otras anormalidades estructurales en los órganos vitales. La hipertensión diastólica grave específicamente lesiona la capa íntima de los vasos pequeños, produciendo acumulación de fibrina, edema local y posiblemente coagulación intravascular. Tarde o temprano estos cambios disminuyen la perfusión cardíaca, cerebral o renal, ocasionando una disfunción progresiva de estos órganos vitales tan vulnerables. Figura 2.3



## 2.5 Signos y síntomas

La hipertensión esencial es asintomática, a menos que aparezcan complicaciones en los órganos blanco (insuficiencia ventricular izquierda, cardiopatía aterosclerótica, insuficiencia cerebrovascular, insuficiencia renal).<sup>16</sup>

El mareo, el enrojecimiento de la cara, cefalea, epistaxis, fatiga y nerviosismo no están causados por una hipertensión no complicada.

Pueden existir cambios a nivel ocular como son los cambios en la retina, que pueden consistir en hemorragias retinianas, exudados, edema papilar y accidentes vasculares.

## 2.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la hipertensión casi nunca es directo. El diagnóstico se realiza en base a las cifras de tensión arterial tomadas con un esfigmomanómetro, preferiblemente de mercurio. Se mide tanto la presión arterial sistólica o máxima, como la presión arterial diastólica o mínima. Es importante seguir una serie de consejos previos a la toma de la tensión arterial, ya que de lo contrario se puede estar realizando una sobrevaloración de la medición. Hay que evitar realizar ejercicio antes de la medición; es mejor que la toma de la tensión sea matutina y en ayunas; hay que descansar antes un mínimo de 10 minutos; no se debe tomar café ni fumar al menos media hora antes de la toma de la tensión arterial; y en el momento de la medición se debe estar relajado, con el brazo situado a la misma altura que el corazón y sin cruzar las piernas.<sup>15</sup>



Dentro de la población general hay individuos con tensión arterial baja, algunos con tensión arterial normal y otros que son diagnosticados como hipertensos, pero el punto que determina que una persona sea hipertensa no es fácil de definir. En general se puede decir que la hipertensión arterial consiste en un aumento desproporcionado de las cifras de la tensión arterial en relación con la edad del individuo.<sup>4</sup>

La evaluación básica o mínima recomendada en los enfermos con hipertensión consta de historia y exploración física, recuento completo de sangre, análisis de orina, análisis sérico (creatinina, K, Na<sup>+</sup>, glucosa, colesterol total y de las lipoproteínas de alta y baja densidad) y ECG. Cuanto más grave sea la hipertensión y más joven sea el paciente más amplia debe ser la exploración. La monitorización ambulatoria de la presión arterial, gammagrafía renal, radiografía de tórax.<sup>15</sup>

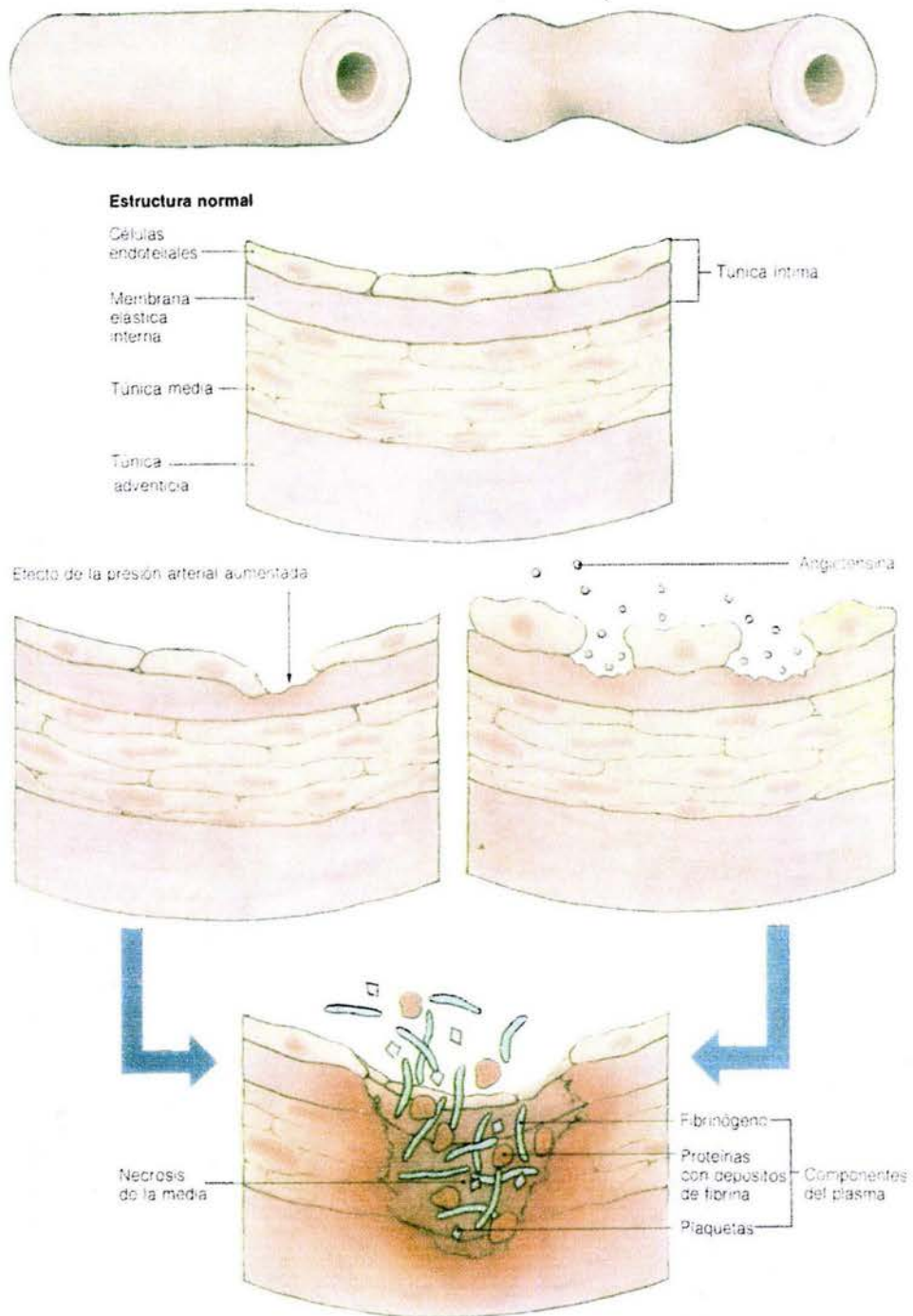
## **2.7 Manifestaciones bucales de la hipertensión arterial**

La hipertensión arterial, por si misma, por excepción de hemorragias petequiales debidas al aumento súbito y severo de la presión arterial, que no son patognomónicas de la enfermedad; sin embargo pueden identificarse lesiones y condiciones secundarias al empleo de medicamentos antihipertensivos.



Entre las manifestaciones secundarias al uso de fármacos destaca la hiposalivación que se acentúa en las personas que toman más de un fármaco antihipertensivo. Esta falta de saliva puede ser leve y repercutir en la sensación de sequedad de la boca, pero en algunos pacientes puede causar tendencia importante al desarrollo de caries y enfermedad periodontal, debido a la disminución inmunoglobulina A secretora disponible.

Se pueden presentar agrandamientos gingivales por el uso de bloqueadores de los canales de calcio, particularmente en hombres. Otras lesiones que pueden presentarse son las reacciones linfocitoides.<sup>17</sup>

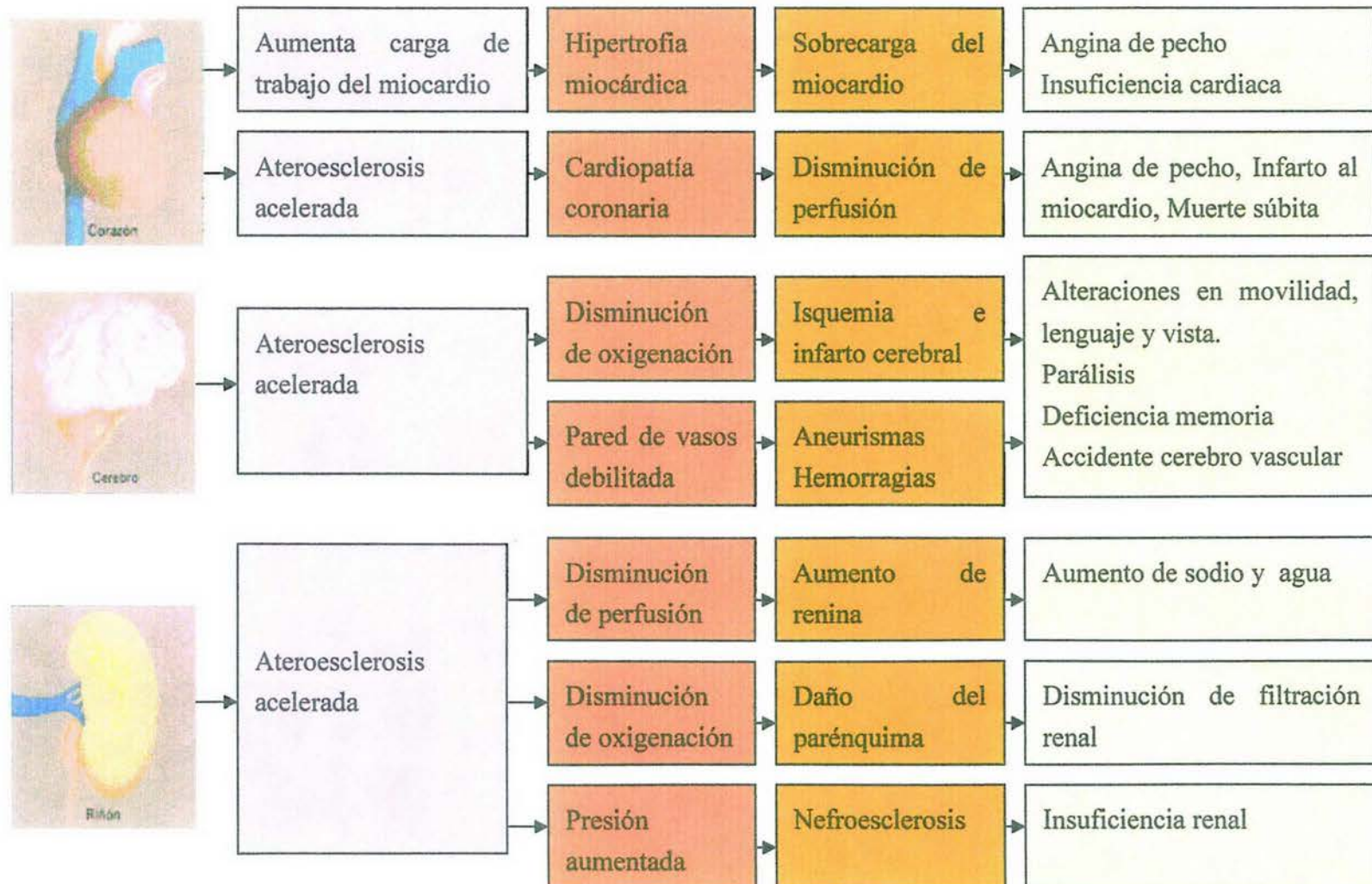


**Figura 2.1 Efectos de la presión arterial aumentada<sup>12</sup>**



## Figura 2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN CRÓNICA

### Cambios en los vasos arteriales:





Ateroescclerosis

Debilidad de pared arterial

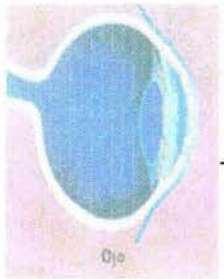
Aneurismas arterioescleróticos

Ruptura aneurismas y hemorragias

Disminución de la perfusión

Disminuye circulación

Dolor al caminar  
Gangrena periférica



Ateroescclerosis acelerada

Disminución de la perfusión

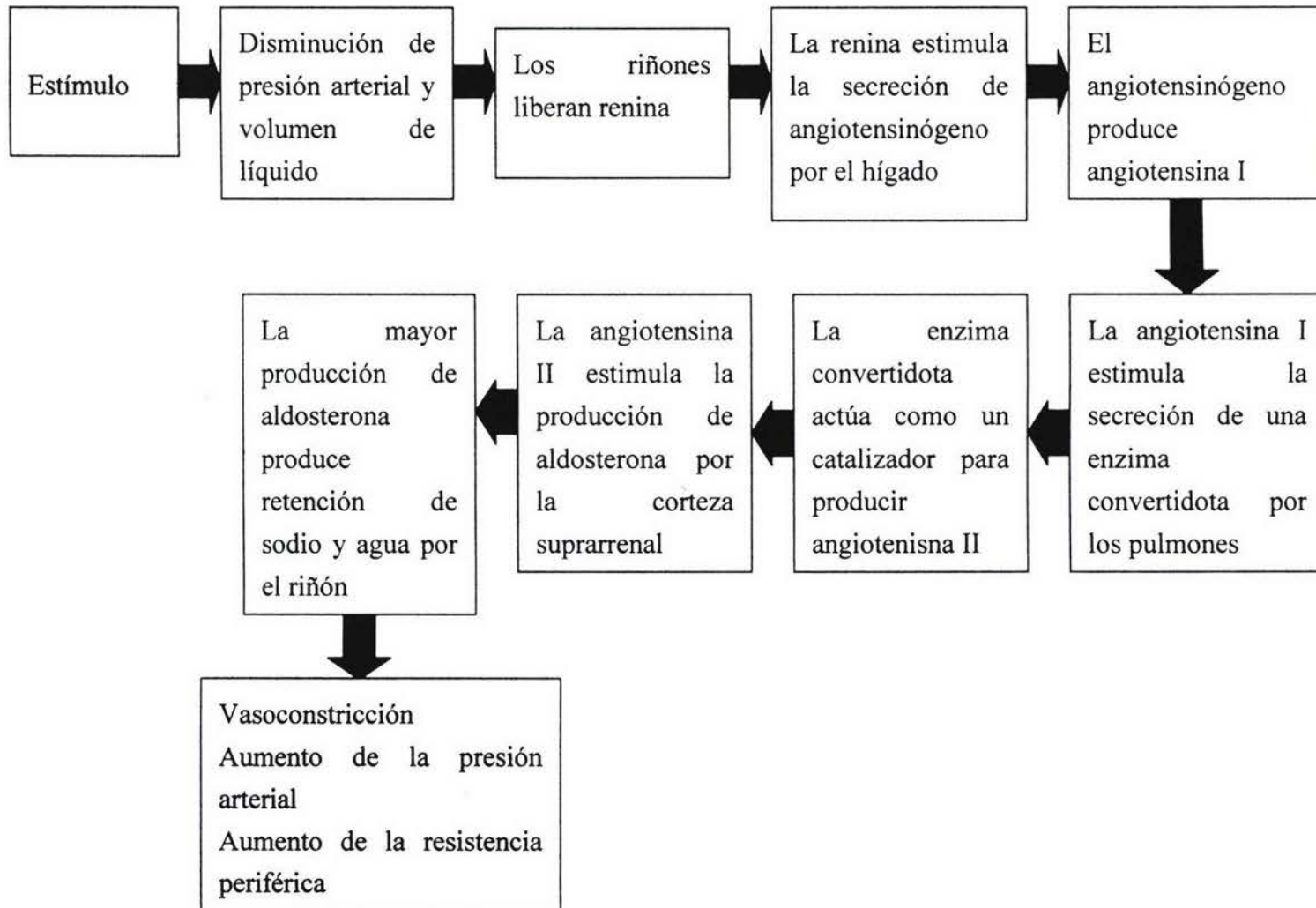
Esclerosis en vasos de la retina

Visión borrosa  
Manchas en los ojos  
Ceguera

Presión aumentada en arteriolas

Exudados  
Hemorragias

**Figura 2.2. Sistema Renina-Angiotensina:**



# **CAPÍTULO III HIPERTENSIÓN Y RELACIÓN CON LA INSULINA**



---

La insulina se reconoce como un factor de riesgo para provocar hipertensión, esto lo logra causando alteraciones en las concentraciones de el calcio plasmático e influye en el endotelio vascular.

Además es responsable de otras enfermedades que influyen directamente para el desarrollo de la misma, como lo son la aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X (que es un estado de insulinoresistencia adicionado con hiperglicemia, hiperinsulinemia y displidemia).

### **3.1 Insulina y concentraciones del ión calcio**

Un aumento en la concentración intracelular del calcio induce un aumento en la contractibilidad vascular, provoca respuestas presoras anormales y eleva la secreción de insulina, del factor hipertensivo paratiroideo y de otras sustancias vasoactivas secretadas por el endotelio.

Algunos mecanismos de acción de la hormona dependen este ión.

El exceso de esta hormona, también puede influir en la alteración de la homeostasis del calcio, ya que este ión forma parte de los mecanismos de segundos mensajeros de esta hormona.



## **Secreciones en la homeostasis del calcio.**

### **3.1.2 Causas de la alteración en la homeostasis del calcio**

Los principales reguladores del calcio plasmático son la hormona paratiroidea, la vitamina D y la calcitonina. Modificaciones en su secreción, en niveles plasmáticos o en la capacidad de respuesta de sus órganos blanco podrían llevar a alteraciones en el metabolismo de ese ión. Se ha descrito el efecto hipertensor paratiroideo (FHP), el cual se secreta en respuesta a los niveles de calcio plasmáticos y produce una elevación de calcio intracelular libre en sus órganos blancos en el músculo liso en el que se incrementa la corriente de este ión a través de canales L y que estimula la actividad fosfodiesterasa. Y existen reportes de que una de las posibles causas de la modificación en los niveles de calcio intracelular es un cambio en el contenido de fosfolípidos de la membrana.

### **3.1.2 Papel del calcio en la contracción del músculo liso**

Las células musculares lisas que constituyen los vasos contribuyen esencialmente a la regulación de la circulación. A pesar que contienen fibras de miosina y actina, carecen de estriación transversal, de sarcómeras y de un sistema tubular de retículo sarcoplásmico. En el músculo liso vascular sólo se produce excitación si hay actividad en los nervios vegetativos y existe comunicación entre una célula y otra. Cuando las células nerviosas estimulan a los vasos, se abren en ellos canales de calcio, los cuales desencadenan la contracción. La enorme variedad en distribuciones y propiedades de canales iónicos en las membranas plasmáticas de las células del músculo liso vascular hacen que los diferentes segmentos de los vasos tengan características de contracción y de modulación específicas.



El calcio que hace que el músculo liso se contraiga puede provenir del exterior celular, entrando a través de canales de calcio voltaje o ligando dependientes, ser liberado del retículo sarcoplásmico vía canales de calcio dependientes de calcio o por activación del receptor del inositol trifosfato (IP3). Este ión penetra a un espacio entre el sarcolema y el retículo sarcoplásmico para pasar posteriormente al citoplasma.

Como consecuencia de la elevación de los niveles intracelular de calcio, este ión se une a la calmodulina (CaM), la cual cambia conformacionalmente favoreciendo su interacción con otras proteínas en las que se incluyen a la enzima responsable de la fosforilación de la miosina, conocida como la cinasa de la cadena ligera de la miosina MLCK.

Esta enzima tiene cinco sitios activos; uno de ellos sirve para la unión del complejo calmodulina, en cual en el momento de ser ocupado activa al sitio catalítico. Este fosforila las dos cabezas de la miosina, las cuales se tornan tan móviles y exponen a la ATPasa de magnesio de la miosina que ahora puede ser activada por la actina. La MLCK posee además, un sitio que permite la interacción entre la actina y la miosina y dos sitios de regulación inhibitorio.<sup>14</sup>

La relajación del músculo es consecuencia de la restauración de los niveles de calcio intracelulares a su concentración original, lo cual es consecuencia de la activación de las bombas de calcio al sarcolema, la interacción del intercambiador sodio-calcio o el bombeo de calcio hacia el retículo sarcoplásmico.



La MLCK es inactivada por la disociación del complejo calcio-calmodulina existen además las fosfatasa de cadena ligera de la miosina (MLCPs), dependientes de los bajos niveles de calcio intracelular, las cuales revierten los efectos d fosforilación de la miosina.

De esta explicación se desprende el por qué una alteración en la homeostasis del calcio al nivel del organismo podría llevar a la hipertensión por su efecto celular.<sup>11</sup>

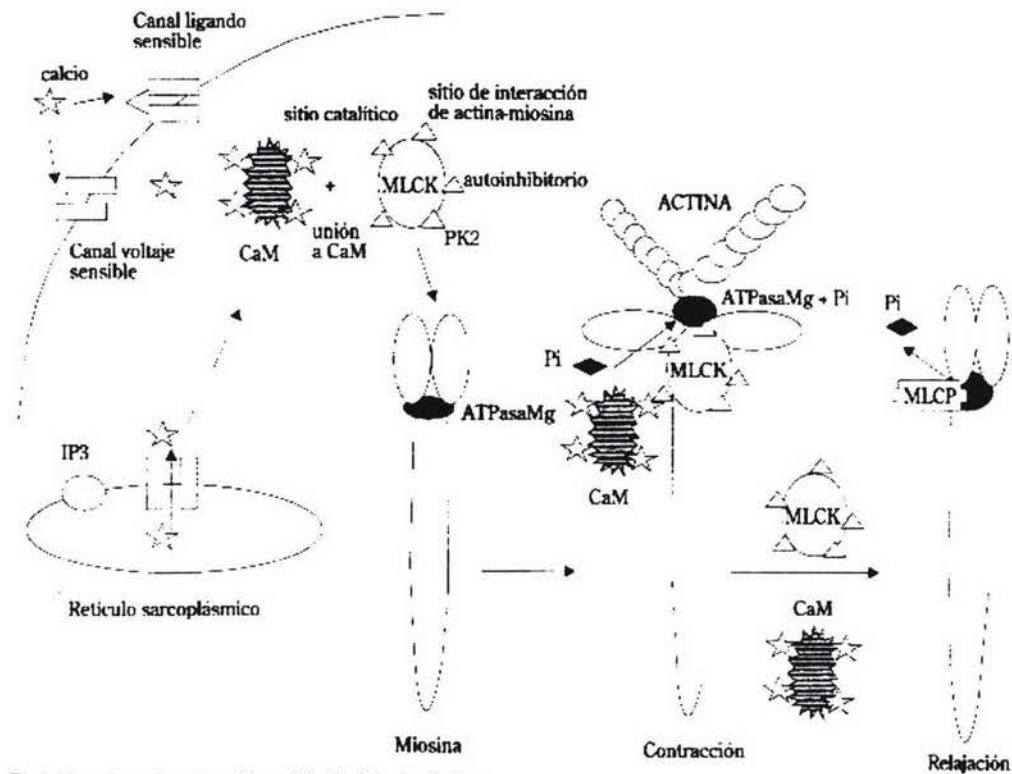


Fig. 1: Mecanismo de contracción y relajación del músculo liso.

### Mecanismo de contracción y relajación del músculo liso





Recientemente se han descrito mecanismos que permiten al músculo liso dar respuestas contráctiles aún en presencia de cambios muy pequeños en las concentraciones del calcio intracelular.

Entre ellos se han descrito mecanismos de desensibilización y sensibilización al calcio. Uno de los mecanismos de pérdida de sensibilidad al calcio es el mecanismo conocido como de “cerrojo”, en el cual la contracción se sostiene a pesar de que los niveles de calcio disminuyan.

La sensibilización del músculo liso al calcio, se presenta en distintas condiciones. Una de ellas es la disminución en la actividad de las MLCPs, responsables de la relajación del músculo liso y que normalmente tienden a contrarrestar la actividad de MLCK, lo cual aumenta la contractilidad o la fuerza de contracción basal de músculo liso, este efecto es mediado posiblemente por la proteína G. El ácido araquidónico también se ha propuesto como mediador de la contracción sensibilizada. La proteína cinasa C pudiera también disminuir la actividad de la MLCPs o bien desencadenar la síntesis de diacilglicerol, el cual estimularía la actividad contráctil actuando sobre algunas de las proteínas asociadas a los filamentos delgados.

### **3.1.3 Papel del calcio en la secreción de productos vasoactivos de las células endoteliales.**

El calcio podría intervenir en el proceso de exocitosis de vesículas intracelulares que contienen productos vasoactivos en las células endoteliales. Entre los productos encontraríamos a la endotelina y angiotensina II, las cuales inducen un incremento en la contracción del músculo liso vascular.



### **3.1.4 Papel del calcio en la secreción de insulina y en la resistencia en la insulina**

La secreción de insulina depende de los niveles plasmáticos de glucosa, la cual es introducida a las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans a través de los transportadores de glucosa del tipo GLUT2. Al entrar la glucosa, se elevan los niveles de ATP y los canales de potasio regulados por el ATP se cierran. El bloqueo de estos canales hace que el potasio se acumule en el interior de la célula y al continuar la entrada normal del sodio, el exceso de potasio lleva a que esta se despolarice alcanzando el voltaje de apertura de los canales de calcio. La entrada de calcio a su vez inicia el proceso de exocitosis de las vesículas intracelulares que almacenan la insulina. La mayor secreción de esta hormona provoca hiperinsulinemia. Lleva también la elevación del calcio libre en los órganos blancos llevaría a la resistencia a la insulina, por lo que se mencionó anteriormente de que este mecanismo participa en los mecanismos de segundo mensajero de la hormona y al encontrarse alterado cambiaría la sensibilidad a la hormona por parte de los tejidos blancos.

Aun en ausencia de la hipertensión, la obesidad está asociada con el incremento con los niveles libres del calcio.<sup>18</sup>

Se pueden realizar estudios para conocer el tono vascular periférico, función sistólica cardíaca y relajación sistólica, presión sanguínea, por medio de un estudio de las concentraciones del calcio extracelular.<sup>11</sup>



### 3.2 Insulina y endotelina-1

La importancia del endotelio vascular reside en la regulación de la presión sanguínea. Son células encargadas de modular la actividad contráctil del músculo liso. Estas células tienen numerosos receptores para diversos vasodilatadores y vasoconstrictores.

La producción de endotelina puede ser estimulada por la angiotensina II. La hipertensión esta asociada con elevados niveles de endotelina circulante.<sup>11</sup>

Las concentraciones de insulina estimulan la síntesis y secreción de la endotelina-1. La glucosa incrementa de manera directa la secreción de endotelina-1 en la circulación.<sup>25, 10</sup>

Los pacientes hipertensos obesos cursan con niveles de endotelina-1 (E-1) significativamente más altos que los pacientes hipertensos no obesos. Como ya se menciona E-1 es un potente vasoconstrictor. Varios estudios han demostrado que E-1 tiene un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión humana y que la insulina estimula su liberación. La aparición del daño al endotelio vascular es el evento más temprano en la aterogénesis y precede al cambio de la pared arterial de las personas hipertensas. Esto se acompaña del incremento y consumo de óxido nítrico.<sup>19, 26</sup>



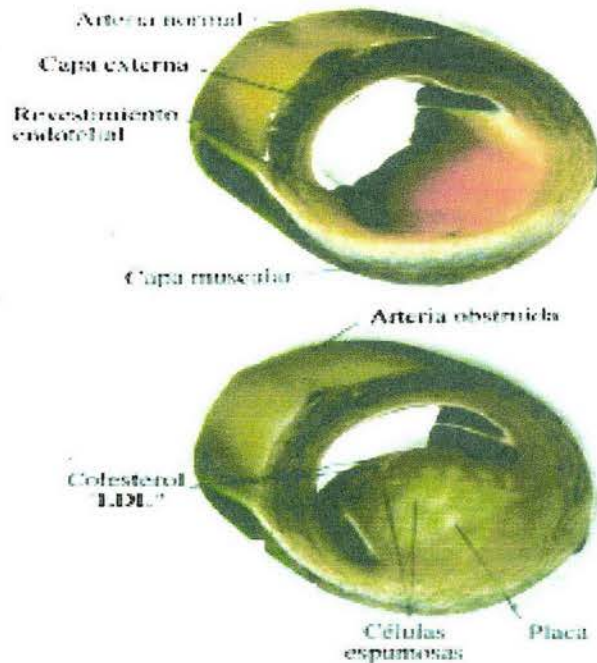
### 3.3 Insulina y aterosclerosis

La aterosclerosis, o estrechamiento de las arterias debido a la formación de una placa sobre la superficie interna de su pared, es un trastorno muy frecuente y letal en la mayoría de los países desarrollados.

#### 3.3.1 Ateroma

Ateroma, término que proviene del griego *athere*, 'papilla', y *oma*, 'tumor', y designa al depósito de lípidos (grasas) que se produce en la capa interna de las arterias, cuya consecuencia más inmediata es la obstrucción del flujo de la sangre. <sup>4</sup>

**Aterosclerosis:**  
En consecuencia del  
colesterol elevado



Formación de una placa ateromatosa.



En el desarrollo de la aterosclerosis, el colesterol y lípidos afines, también contiene plaquetas, células musculares muertas y otros tejidos, se depositan en la íntima y en la media de la pared arterial, va acompañado de pérdida del colágeno y elastina, decrece la distensibilidad de la pared arterial del flujo arterial pulsátil.

Al progresar la oclusión arterial producida por el ateroma, la pared arterial se torna más rígida y, en ocasiones, se calcifica. La aterosclerosis se asocia a la dilatación arterial y a formación de aneurismas. En estas ocasiones, el daño arterial es leve y el vaso aumenta su diámetro progresivamente. Conduce a cardiopatías, apoplejía y al deterioro de la función renal e intestinal. Los fragmentos de las placas se pueden romper y viajar a lo largo del torrente sanguíneo obstruyendo los vasos pequeños. Por desgracia las placas crecen y se hacen más numerosas con la edad, en especial en las personas con niveles elevados de colesterol en sangre y en la dieta. No se conocen totalmente las causas que lo inician, pero están directamente relacionado con ello, la hipertensión, el fumar y la diabetes.<sup>18</sup>

La insulina estimula la proliferación de las células espumosas en el tejido vascular.<sup>28</sup>

Existe evidencia reciente de que el óxido nítrico es un factor importante que evita la aterosclerosis, ya que es un potente vasodilatador, producido por el endotelio, que inhibe el crecimiento y proliferación vascular, también evita la adherencia de los leucocitos al endotelio.<sup>11</sup>



### 3.4 Resistencia a la insulina

Se define como un daño exógeno como endógeno de la insulina.

Es conocido como un síndrome ISR (de sus siglas en inglés *insulin resistance syndrome*).<sup>28</sup>

Se habla de resistencia a la insulina cuando los efectos biológicos de la hormona son cuantitativamente menores que lo que se esperaría por sus niveles plasmáticos. La reducción de la tolerancia a la glucosa se aumenta con frecuencia en la edad. Este fenómeno influye en la homeostasis de la presión sanguínea.<sup>19, 11</sup>

El mecanismo se puede presenta en diversos niveles:

1. Producción de insulina anormal.
2. Disminución del número o afinidad de receptores a la insulina
3. Influir el transporte de glucosa

En la actualidad se estipula que alrededor del 50% de los pacientes hipertensos tienen resistencia a la insulina. Se puede presentar en suma con diversos factores tales como el tabaquismo, reducción de la actividad física, obesidad, y la administración de fármacos como lo son los antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos.<sup>27</sup>



---

La disminución de receptores, ya sea a nivel hepático, músculo-esquelético o en el tejido adiposo, así como la alteración de la subunidad beta del receptor de la célula muscular (receptor tirosina-cinasa), son causa también de esta resistencia.

Esto explica por qué el daño en la subunidad beta ocasiona que el tejido muscular sea más resistente que el tejido adiposo a la acción de la insulina con respecto al transporte de glucosa. Se ha demostrado que el paciente hipertenso obeso la mayor proporción de grasa corporal con respecto a la masa muscular produce resistencia a la insulina. Esto significa que a mayor proporción de grasa, mayor grado de resistencia a la insulina.

Se ha establecido también, que un cierto acúmulo del tejido adiposo en determinada región del cuerpo como el perímetro abdominal se asocia con resistencia a la insulina, hipertensión arterial e hiperlipidemia.<sup>29</sup>

Se ha propuesto que la asociación diabetes-hipertensión-obesidad pueda tener nexos a través del vínculo de resistencia a la insulina. Los hipertensos secretan más insulina en respuesta a los alimentos. Estos datos permiten proponer, que la resistencia a la insulina puede jugar un papel patogénico en la producción de hipertensión arterial. La resistencia a la insulina se caracteriza por hiperinsulinemia, y algunos de los efectos farmacológicos de la insulina se relacionan con la posibilidad de que se cause elevación de la tensión arterial. La insulina incrementa la reabsorción del sodio en el túbulo renal, aumenta la reactividad vascular y también la activada del sistema nervioso simpático.



### **3.4.1 Efectos de la resistencia a la insulina sobre la aterosclerosis**

Es posible que la resistencia a la insulina sea un factor aterógeno, pues se acompaña de un incremento en los triglicéridos plasmáticos y una disminución en la concentración de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad. La intolerancia a la glucosa, que es uno de los componentes de la resistencia a la insulina, es un factor de riesgo de la aterosclerosis.<sup>19</sup>

### **3.4.2 Insulina sanguínea en la obesidad**

Las personas obesas sin presentar un gran aumento de la insulina, sobre todo después de las comidas. Esto se debe, en parte, al antagonismo frente a la acción de la insulina, consecuencia de la disminución en el número de receptores que hace necesaria más cantidad de hormona para mantener normal la glucemia.

En las personas normales, las células B de los islotes son capaces de responder a esta necesidad aumentando la secreción de insulina. En los pacientes obesos con diabetes leve, cuyos islotes tienen una función deficiente, pueden producir cierta cantidad de insulina extra, ésta no es suficiente para mantener normal la glucemia.<sup>12</sup>





### **3.4.3 Insulina resistencia moderada en la obesidad**

La resistencia a la insulina de la obesidad sería el más común de todos los defectos a nivel de las células efectoras, en los pacientes obesos, cualquiera que sea la tolerancia a la glucosa las concentraciones plasmáticas de insulina, basales y estimuladas, suele estar por encima de lo normal y hay una respuesta disminuida a la insulina la que es atribuible en gran medida en todo a una menor concentración de receptores de insulina. La gran correlación entre hiperinsulinemia, insulinoresistencia y reducción de los receptores de insulina hace que los pacientes tratados con restricción de las calorías dietéticas por algunas semanas, despliegan una mejoría de estos defectos. Como la mejoría puede producirse incluso cuando los pacientes todavía tienen un peso excesivo, la triada de defectos no se debe a la masa de tejido graso sino que se relacionaría con el exceso de alimentación que mantiene la obesidad.

### **3.4.4 Susceptibilidad a la insulina**

En los pacientes con anorexia nerviosa la concentración de receptores de insulina esta elevada y podría contribuir a la sensibilidad excesiva a la insulina; la realimentación normaliza la sensibilidad a la insulina, la insulina plasmática y la concentración de receptores. En pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento, en cambio la glucosa sanguínea, la insulina y la sensibilidad insulínica son similares a lo que ocurre en la anorexia nerviosa, pero no se afecta la fijación de la insulina a los receptores.



En pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento, en cambio, la glucosa sanguínea, la insulina y la sensibilidad insulínica son similares a lo que ocurre en la anorexia nerviosa, pero no se afecta la fijación de la insulina a los receptores.<sup>20</sup>

La resistencia de la insulina da como resultado alteraciones de microcirculación que frecuentemente ocurren en la hipertensión. En el curso de hipertensión existe pérdida de capilares y pequeñas arteriolas, lo que hace que la distancia entre las células musculares y el capilar aumente haciendo que los niveles plasmáticos de insulina aumenten para lograr el efecto requerido.

Los medicamentos hipertensivos se deben seleccionar de entre los fármacos que han demostrado efecto benéfico sobre la resistencia a la insulina como son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores alfa. Los fármacos calcioantagonistas permanecen en controversia porque han demostrado que con su uso se han observado efectos adversos sobre la tolerancia a la glucosa y el metabolismo de los lípidos.<sup>29</sup>

### **3.5 Síndrome X**

Este síndrome también es conocido como el “cuarteto letal”, o síndrome GHO (de sus siglas en inglés, *glucosa intolerante, hypertension and obesity*).<sup>10</sup>



La relación establecida de hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión, que lleva a enfermedad de arterias coronarias y apoplejía, puede deberse a un estado genético que produce resistencia a la insulina, en particular cuando la obesidad agrava la magnitud de dicha resistencia, dado que el ejercicio es un factor importante para la sensibilidad a la insulina. Los investigadores proponen que el deterioro de la acción de la insulina predispone a la hiperglucemia, lo que a su vez induce hiperinsulinemia. Ellos consideran que el valor excesivo de insulina aumenta la retención de sodio en los túmulos renales, por lo que contribuye o desencadena la hipertensión; el incremento en la producción de VLDL por el hígado y la hipertrigliceridemia (en consecuencia, los bajos valores de HDL-colesterol) también se atribuyen al hiperinsulinismo. Además, proponen que las altas concentraciones de insulina pueden estimular la proliferación de células endoteliales y del músculo liso vascular debido a la acción de la hormona sobre los receptores del factor del crecimiento para iniciar la aterosclerosis. Los trombos en los vasos ateromatosos pueden ser más peligrosos en los pacientes con el síndrome de resistencia a la insulina ya que tienen un incremento concomitante en el inhibidor-1 del activador del epiplón que inhibe la lisis del coágulo.

El valor principal de agrupar estos trastornos como síndrome, es recordar a los médicos que las metas terapéuticas no estriban solo en corregir la hiperglucemia, sino también, manejar la presión arterial elevada y la hiperlipidemia, que causan morbilidad cardiovascular importante así como muerte por problemas cardiovasculares. Los médicos al tener conocimiento de este síndrome tienen menos posibilidad de prescribir antihipertensores que eleven los lípidos (diuréticos, bloqueadores beta).



De la misma manera restringir la prescripción de medicamentos que corrijan la hiperlipidemia pero aumenten la resistencia a la insulina con agravamiento de la hiperglucemia.<sup>12, 21</sup>

### **3.5.1 Hiperglicemia**

El mayor transporte de sustancias osmóticamente activas como la glucosa a nivel del riñón aumenta el nivel corporal, contribuyendo a la elevación de la hipertensión arterial. Esto se debe a que la reabsorción de glucosa a nivel de los túmulos renales se lleva a cabo por medio de un transporte activo en el que se acarrearán simultáneamente moléculas de glucosa y los iones de sodio. Este tipo de desbalance iónico de origen renal puede ser la causa de la hipertensión en DM tipo II.

La hiperglicemia crónica también puede contribuir a la rigidez vascular promoviendo cambios estructurales mediados intracelularmente por diacilglicerol. Altas concentraciones de glucosa tienen un efecto tóxico sobre las células endoteliales; disminuye la secreción de factores relajantes y/o incrementa la contracción al promover la hiperplasia de las células del músculo liso vascular.

Los niveles elevados de glucosa inducen a la sobre expresión de fibronectina y de colágena de tipo IV en las células endoteliales. La fibronectina es una glicoproteína que juega un papel importante en las interacciones entre la matriz y las células que forman al tejido, por lo que causan un engrosamiento de las membranas basales y de las células que se encuentran entre la membrana basal y el endotelio.



La hiperglucemia también incrementa la formación no enzimática de productos glucosilados que se acumulan en las proteínas de la pared del vaso. Existen receptores específicos para estos productos en los macrófagos los cuales como respuesta a la unión del receptor con el producto glucosilado sintetizan y secretan factores de necrosis tumoral e interleucinas. La interleucina 1 induce la proliferación de celulares endoteliales, músculo liso, vascular y células mesangiales e incrementa la síntesis de colágena tipo IV. Los factores de necrosis tumoral incrementan la síntesis de mitógenos parecidos al factor de crecimiento derivado de plaquetas por las células endoteliales y plaquetas agregadas favorecen a la formación de trombos. Estas alteraciones incluyen la formación de un factor procoagulante, la supresión de la vía anticoagulante de la proteína C y la síntesis de un inhibidor del activador del plasminógeno.

La glucosa podría también disminuir la tensión en el músculo liso vascular. Este efecto se debe a la inhibición de los mecanismos que translocan a los transportadores de glucosa GLUT 4 que se encuentran almacenados en vesículas intracelulares hacia la superficie de la membrana de las células musculares. Debido a que el proceso de reclutamiento de transportadores es similar al de exocitosis de neurotransmisores y hormonas pudiendo involucrar aumentos en los niveles de calcio intracelulares. El exceso de glucosa inhibiría la translocación de transportadores bajando los niveles de calcio que normalmente se encuentran presentes para mantener este mecanismo, disminuyendo al mismo tiempo el calcio disponible para la contracción.<sup>18</sup>



### 3.5.2 Hiperinsulinemia

Es un factor que tiene efectos a nivel del organismo completo, modifica estructuralmente los vasos y provoca efectos en las células que los constituyen. Exceso de insulina puede causar elevaciones de la hipertensión arterial.

Promueve el depósito de grasa dentro de la vasculatura vía el efecto lipogénico de la insulina.

La musculatura aumenta las lipoproteínas de baja densidad, ligadas a las células del músculo liso, fibroblastos y monocitos, los cuales son los precursores de las células espumosas y lesión ateromatosa.<sup>10</sup>

A nivel de las células, la insulina modula la conductancia del calcio en las células musculares cambiando su contractibilidad y en las células endoteliales, incrementando la secreción del potente vasoconstrictor endotelina-1, o disminuyendo la del vasodilatador óxido nítrico. A nivel de los tejidos la insulina incrementa la proliferación de células del músculo liso vascular a nivel del organismo, la hormona activa la reabsorción renal de sodio y estimula al sistema nervioso simpático elevando las catecolaminas plasmáticas.<sup>18</sup>

Además la insulina estimula la proliferación de las células vasculares, lo logra por medio del factor de crecimiento de insulina (IGF1). Que causa hipertrofia de la pared vascular por el aumento en el número y tamaño de los miocitos, aumento de la proteína contráctil, DNA y colágena, de modo que la luz se ocluye la luz de los vasos de resistencia periférica.



Se han identificado receptores para la insulina y factor de crecimiento insulinoide tipo I en el endotelio vascular.<sup>10, 3</sup>

### **3.5.2.1 Efectos de altos niveles de insulina a nivel de los vasos**

La insulina puede actuar sobre las células musculares lisas de los vasos y el endotelio. Sobre las primeras, la hormona modifica los niveles de calcio intracelular. Puede desencadenar tanto aumentos como descensos en sus niveles. Puede aumentarlos llevando mayor contractibilidad de la bomba de sodio-potasio e intercambiar el  $\text{Na}^+\text{H}^+$ .

Estas dos acciones llevan a un exceso de sodio intracelular, el cual es intercambiado por el calcio por medio de un aumento en la actividad de la ATPasa del calcio. Además podría estar actuando en los mecanismos de desensibilización y sensibilización al calcio que determinan la contracción del músculo liso.

A nivel del endotelio vascular la insulina aumenta la síntesis y la liberación de endotelina y angiotensina II, las cuales a su vez aumentan la contracción del músculo liso. La insulina también disminuye la síntesis de óxido nítrico, potente vasodilatador.

En quienes la hiperinsulinemia se correlaciona directamente con la elevación del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno endotelial que incrementa el riesgo para el infarto al miocardio.<sup>3</sup>



### **3.5.2.2. Efectos de altos niveles de insulina a nivel del organismo**

A largo plazo provoca cambio en el metabolismo de los lípidos, aumenta los niveles de triglicéridos en plasma, los niveles de proteínas de baja densidad (LDL), colesterol en plasma y su consumo por las células del músculo liso, la íntima y los macrófagos. La insulina también interfiere con la fibrinólisis, aumenta la proliferación de las células musculares y fibroblastos y la síntesis de tejido conjuntivo, favoreciendo la aterosclerosis. También se aumenta la trombosis y formación de células que forman la placa ateromatosa.

### **3.5.3 Displidemia**

Es caracterizada por un patrón anormal de lípidos con resistencia a la insulina y consiste en la elevación de los triglicéridos, de baja y alta densidad (LDC/ HDL). En el plasma se encuentran niveles de LDC significativamente más elevados de lo normal. El acumulo de estas partículas puede variar en tamaño y disminuir en densidad. <sup>28</sup>

## **3.6 Insulina y efectos vasculares**

La insulina induce un incremento en la actividad simpática noradrenérgica aumentando la resistencia vascular periférica. La acción neural central de la insulina podría contribuir a la activación del sistema nervioso simpático. <sup>24</sup>



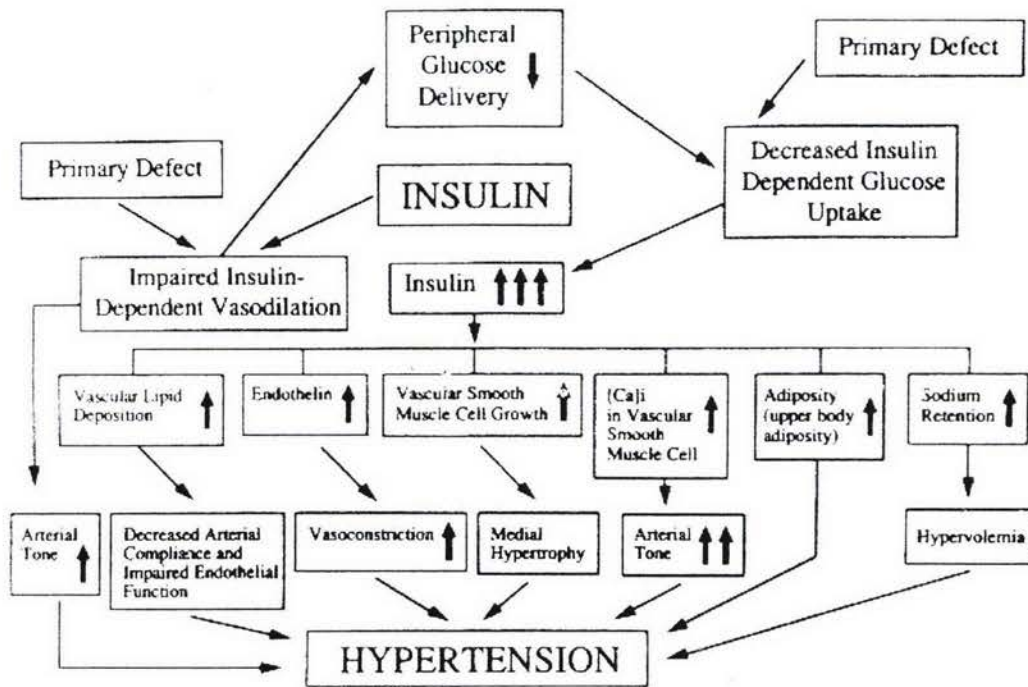


---

Existe una elevación de catecolaminas circulantes y aumento en la retención de sodio lo cual estimula la hipertrofia vascular. La disminución de la actividad  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$  dependiente de insulina, juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis electrolítica intracelular, su función consiste en repletar el sodio intracelular e introducir el potasio en proporción de 3:2. al disminuir su actividad se induce aumento del sodio intracelular y en consecuencia ocurre hipertensión arterial. <sup>11, 3</sup>

También aumentan la producción de glucosa por glucogenolisis, disminución de la liberación de insulina y a nivel de las células blanco antagonizan la acción de la insulina promoviendo la entrada de calcio a la célula. Lo que aumenta la contractilidad del músculo liso vascular facilitando el desarrollo de la enfermedad. <sup>3</sup>

Las catecolaminas también aumentan la producción de glucosa por glucogenolisis, disminución de la liberación de insulina y a nivel de las células blanco antagonizan la acción de la insulina promoviendo la entrada de calcio a la célula. Lo que aumenta la contractilidad del músculo liso vascular facilitando el desarrollo de la enfermedad. También aumentan la producción de glucosa por glucogenolisis, disminución de la liberación de insulina y a nivel de las células blanco antagonizan la acción de la insulina promoviendo la entrada de calcio a la célula. Lo que aumenta la contractilidad del músculo liso vascular facilitando el desarrollo de la enfermedad. <sup>3</sup>



**Mecanismo de la insulina sobre la presión sanguínea.**



---

## Conclusiones.

La insulina tiene efectos a nivel del organismo completo un aumento en sus concentraciones da como resultado el incremento de la presión arterial.

Esto lo logra por diverso mecanismos tales como la elevación de las concentraciones de calcio intracelular lo que da como respuesta una mayor contracción del músculo vascular provocando respuestas presoras anormales y eleva la secreción de insulina, aumenta el factor hipertensivo paratiroideo y otras sustancias vasoactivas secretadas por el endotelio.

La resistencia de la insulina da como resultado alteraciones de microcirculación que frecuentemente ocurren en la hipertensión. Existe pérdida de capilares y pequeñas arteriolas, lo que hace que la distancia entre las células musculares y el capilar aumente haciendo que los niveles plasmáticos de insulina aumenten para lograr el efecto requerido.

Estas observaciones han dado pie a una amplia investigación de los mecanismos que influyen en la hipertensión encontrándose recientemente un conjunto de padecimiento conocidos como síndrome X que consiste en una relación establecida de hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión.

Es importante conocer los mecanismos por los cuales se presenta la hipertensión arterial, porque muchas de las personas que requieren atención dental presentan este padecimiento.



---

Y aunque no nos corresponde dar el tratamiento a la enfermedad, como responsables de un área de salud es importante estar actualizados de los nuevos avances y relaciones que existen entre diversos padecimientos que nos van a orientar en cuanto un mejor entendimiento de estos y nos permitirá dar un tratamiento óptimo para cada tipo de paciente. Esto también nos ayudara a prevenir complicaciones durante la consulta o a la resolución de las mismas.



## FUENTES DE INFORMACIÓN

[1] Rosas Peralta Martín, "La hipertensión arterial en México y su relación con otros factores de riesgo", Archivos de cardiología de México, Vol. 73, Abril-Junio 2003, 137-140.

[2] Boletín de información estadística 21, 2002, vol. II, 94.

[3] Herrera Acosta Jaime, "Resistencia a la insulina e Hipertensión", Gaceta Médica de México, No. 130, Mayo- Junio, 1994, 126-127.

[4] Goodman Gilman Alfred et al, "Las bases farmacológicas de la terapéutica", 9ª edición, Ed. Mc-GrawHill Interamericana, México D. F., 1996, vol. II, capítulo 60.

[5] De Santiago, Manuel, "Diabetes Mellitus en la practica clínica", Tomo II, Madrid, España, capítulo 11.

[6] Latarjet M / A. Ruiz Liard, "Anatomía Humana", 3ª edición, Ed. Panamericana, México D. F., 1999, volumen II, p.p. 1535-1536.

[7] Ganong William F., "Fisiología medica", Ed. el Manual Moderno, 18ª edición, México D. F., 2002, capítulo 19.

[8] Figuerola Daniel, "Diabetes", 2ª edición, Ed. Salvat Editores, México D. F., 1990, capítulo 1.



---

[9] Drury, M. I., "Diabetes Mellitas", 2ª edición, Ed. Medica Panamericana, México D. F., 1991, capítulo 1.

[10] Leroith Derek / Taylor Simeon / Olefsky Jerrold, "Diabetes Mellitus, A fundamental and clinical text", Ed. Lippincott-raven, E. U.A., 1996, capítulo 24, 57, 87.

[11] Laragh Jonh H. / Barry M. BRENNER, "Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis, and Management", 2ª edición, Ed. Raven Press, volumen I y II, Nueva York , 1995, capítulo 32,44, 69, 70, 135, 136, 137,138, 140, 142, 160.

[12] Oakley W. G. / Pyke D.A / Taylor K.W., "Diabetes Mellitus Clínica y Tratamiento", 2ª edición, Ed. Ediciones Doyma, Barcelona, España, 1998, capítulo 1.

[13] Guyton Arthur C. / Hall John E., "Tratado de Fisiología Médica", Ed. Interamericana Mc-Graw-Hill, México D. F., 1997, p.p. 1064-1069.

[14] Berne M. Robert / Levy N. Matthew, "Fisiología", 3ª edición, Ed. Mosby, Madrid España, 2001, capítulo 32.

[15] Mark H. Beers / Berkow Robert, "El Manual de Merck de Diagnóstico y Tratamiento", 10ª edición, Ed. Harcourt, Madrid, España, 1999, capítulo 199.

[16] Klusek Hamilton Helen / Minnie Bowen Rose, "Enfermedades Cardiovasculares", Ed. Editorial científica PLM, México, D. F., capítulo 4.



- 
- [17] Castellanos José Luis/ Díaz Luz María/ Gay Oscar, "Medicina en Odontología, Manejo de Pacientes con Enfermedades Sistémicas", 2ª edición, Ed. Manual Moderno, México D. F., 2002, capítulo 1.
- [18] Nava Pilar / Carbó Roxana / Cumming Eduardo, "Revisión de Temas Cardiológicos", Archivos del instituto de cardiología de México, volumen 64, Septiembre-Octubre 1999, p.p. 469-477.
- [19] Islas Andrade Sergio / Lifshitz Guinzberg Alberto "Diabetes mellitus", Ed. Interamericana Mc-Graw-Hill, México D. F., 1995, capítulo 9.
- [20] William Jean/ Wililson D. / Foste Niel W., "Endocrinología", 7ª edición, Ed. Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1989, capítulo 4.
- [21] Greenspan, Francis S. / Gardner G. David, "Endocrinología Básica y Clínica", 5ª edición, Ed. Manual Moderno, México, D. F., 2003, capítulo 18.
- [22] Greenhalgh, Roger M., "Hormonas y Enfermedad Vascolar", Ed. Salvat editores S.A., Barcelona, España, 1985, capítulo 14.
- [23] Rubio, Guerra, Alberto Francisco et al, "Eficacia de la Nitrendipidina en Pacientes Obesos Hipertensos", Revista de la Facultad de Medicina, UNAM, Vol. 41, Número 5, México D. F., 1998, p.p. 191-193
- [24] Mogensen, Carl Erick, "The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus", 3ª edición, Ed. Kluwer Academyc Publishers, Londres 1997, capítulo 7, 29.



---

[25] Aubie, Angel et al, "Diabetes and Cardiovascular Disease: Etiology, Treatment and Outcomes", Kluwer Academic/Plenum Publishers, Vol. 41, 2001, p.p. 135.

[26] Zizek B. / Poredos P., "Insulin adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension", Journal of Internal Medicine, No. 249, 2001, p.p. 189-197.

[27] Klimes I. / Haffner S.M. / Seböková E., "Hypertension and the Insulin Resistance Syndrome of Rats", Lipids and Syndromes of Insulin Resistance, Ed. Annals of the New York academy of sciences, Vol. 827, New York, 1997, p.p. 13-27.

[28] Granberry Mark C. / Fonseca Vivian A., "Insulin Resistance Syndrome: Options for Treatment", Southern Medical Journal, Vol. 92, No. 6, January 1999, p.p. 1-14.

[29] Vázquez Chávez Cuauhtémoc/ Brito Zurita Olga/ Argüello Sánchez Rubén, "Resistencia a la insulina: factor etiológico de hipertensión arterial esencial y de la cardiopatía coronaria", Gaceta médica de México, Vol. 129, No. 5, Septiembre- Octubre 1993, 339-344.

[30] Cruz Velasco Arturo, "Resistencia insulínica", Revista médica del IMSS, No. 35, 1997, 241-246.