



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

MEDICINA

ESTUDIO DE LA INSULIN-RESISTENCIA EN
PACIENTES HIPERTENSOS MEDIANTE EL TEST DE
SUPRESION INSULINICA CON SOMATOSTATINA.
EFECTO DEL TRATAMIENTO CON CAPTOPRIL

AUTOR: José Contreras Gilbert

DIRECTORES: Ramón Pérez Cano

Josefina Oliván Martínez

José Luis Griera Borrás

29 de Noviembre de 1996

T.D.
C/102



**ESTUDIO DE LA INSULIN-RESISTENCIA EN PACIENTES
HIPERTENSOS MEDIANTE EL TEST DE SUPRESION INSULINICA
CON SOMATOSTATINA. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON
CAPTOPRIL.**

50

247

T.D. R. J. A.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DIRECCION

D. Ramón Pérez Cano, Catedrático de Universidad del Departamento de Medicina, D^a Josefina Olivan Martinez Profesora Asociada del Departamento de Medicina y D. Jose Luis Griera Borrás Profesor Asociado del Departamento de Medicina.

CERTIFICAN: Que el trabajo "ESTUDIO DE LA INSULIN-RESISTENCIA EN PACIENTES HIPERTENSOS MEDIANTE EL TEST DE SUPRESION INSULINICA CON SOMATOSTATINA. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON CAPTOPRIL" ha sido realizado bajo nuestra dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugia D. JOSE CONTRERAS GILBERT, reuniendo las condiciones para ser leida y defendida como Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugia.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expedimos la presente en Sevilla a 13 de Septiembre de 1996.

Fdo: D. Ramón Pérez Cano

Fdo: D^a Josefina Olivan Martinez

Fdo: D. Jose L. Griera Borrás

Fdo: José Contreras Gilbert
EL DOCTORANDO

R. 25035



AVDA. DR. FEDRIANI S/N
41009 - SEVILLA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
—
DIRECCION

D. Ramón Pérez Cano, Catedrático de Universidad del Departamento de Medicina, D^a Josefina Olivan Martinez Profesora Asociada del Departamento de Medicina y D. Jose Luis Griera Borrás Profesor Asociado del Departamento de Medicina.

CERTIFICAN: Que el trabajo "ESTUDIO DE LA INSULIN-RESISTENCIA EN PACIENTES HIPERTENSOS MEDIANTE EL TEST DE SUPRESION INSULINICA CON SOMATOSTATINA. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON CAPTOPRIL" ha sido realizado bajo nuestra dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugia D. JOSE CONTRERAS GILBERT, reuniendo las condiciones para ser leida y defendida como Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugia.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expedimos la presente en Sevilla a 13 de Septiembre de 1996.

Fdo: D. Ramón Pérez Cano

Fdo: D^a Josefina Olivan Martinez

Fdo: D. Jose L. Griera Borrás

Fdo: José Contreras Gilbert
EL DOCTORANDO

DEDICATORIA.

A M.Luz.
y a mis Hijos, Luz y Pepe.

AGRADECIMIENTOS:

Al Prof. Ramón Perez Cano, por el apoyo prestado, tanto a nivel de conocimientos, como técnico y material para mantener el eje de este estudio y llevarlo a término dentro de la línea de trabajo iniciada.

A la Dra. Josefina Oliván Martínez, por su constante estímulo y buenos consejos sin los que no habría sido posible culminar esta Tesis Doctoral.

Al Dr. J. Luís Giera Borrás, por su infinita paciencia, por las innumerables horas dedicadas a la puesta a punto de la técnica desarrollo informático, estadístico y científico de la Tesis y por el enorme interés que consiguió contagiarme en los momentos en que el estudio no aportaba los resultados esperados, y continuar trabajando.

A mis amigos y compañeros de la Unidad de Hipertensión por su ayuda desinteresada, y en especial al Dr. Juan Luís Pizarro Nuñez por su inestimable colaboración a la hora de realizar los test de supresión.

Al Prof. F. Jimenez Halcón por su ayuda en el tratamiento informático de los resultados.

Al Dr. Federico Bonilla, por su colaboración para realizar las determinaciones de Péptido C e Insulinemia en el Lab. de Med. Nuclear.

Al Dr. J. Mateo, por su apoyo técnico, para determinar valores de laboratorio que no eran habituales en la clínica diaria.

Al personal de enfermería del servicio, y en especial a M^a. Carmen que no dudó en aumentar su ya, sobrecargada tarea asistencial para ayudar el lo que hizo falta en cada momento.

A todos aquellos que me apoyaron, me animaron, confiaron en mí y supieron transmitirme esa confianza necesaria cuando el trabajo de investigación se alarga demasiado.

INDICE:	Página
I.- INTRODUCCION:	4
Ia.- HIPERTENSION	4
1.- CONCEPTO	4
2.- DIAGNOSTICO	8
3.- FISIOPATOLOGIA	10
Mecanismos reguladores.....	10
Gasto Cardiaco.....	10
Resistencias Perifericas	12
Sistema Renina-Angiotensina.....	16
Renina.....	17
Angiotensina.....	18
Sistema Calicreina-Quinina.....	20
Factor Natriurético Atrial	21
Vasopresina	21
Papel del Sodio y del Potasio	22
Papel del Calcio	23
Papel del Oxido Nítrico	23
Papel de la Endotelina.....	24
4.- BASES TERAPEUTICAS DE LA H.T.A.....	26
Tto. no medicamentoso.....	26
Tto. Medicamentoso	34
Grupos terapeuticos	35
Diuréticos	35
Beta-Bloqueantes	37
Alfa-Bloqueantes	39
Alfa-Beta Bloqueantes	41
Antagonistas del Calcio	41
Antagonistas de los receptores de Angiotensina II.....	44
Inhibidores de la ECA	45
Ib.- REC. ANATOMO-FISIOLOGICO DEL PANCREAS	53
Ic.- INSULINA Y PEPTIDO C	55

Id.- RESISTENCIA INSULINICA	57
1.- Concepto	57
2.- Cuadros que cursan con IR	59
3.- Asociación HTA-insulinresistencia	60
4.- Determinación de IR	71
Ie.- SOMATOSTATINA	74
II.- OBJETIVOS.	79
III.- JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.	81
IV.- MATERIALES Y METODOS.	84
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	84
CRITERIOS DE INCLUSION.....	84
EXTENSION DE LA MUESTRA.	85
PARAMETROS CLINICOS Y ANALITICOS..	87
DESCRIPCION DE LA TECNICA.	86
DESARROLLO	89
ESTUDIO ESTADISTICO	89
V. RESULTADOS.	91
VI.- DISCUSION:	117
VII.- CONCLUSIONES:	122
VIII.- TABLAS Y FIGURAS.	
IX.- BIBLIOGRAFIA:	125

INTRODUCCION

INTRODUCCION

1.- CONCEPTO DE HIPERTENSION.

De forma genérica se puede definir la hipertensión como la presencia mantenida en un individuo de cifras de presión arterial (P.A.) por encima de "valores normales".(Puede dividirse en esencial o primaria y en secundaria. Nosotros nos ocuparemos exclusivamente de la esencial). Ahora bien, se trata ahora, de establecer cuales son considerados como "valores normales".

Según los criterios actualmente vigentes del "Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (Comité Conjunto Nacional para la Detección, Evaluación Tratamiento de la Hipertensión Arterial)(V JNC) se consideran cifras de presión arterial (P.A.) normales, las comprendidas entre los 90 m.m.Hg. de presión diastólica y los 140 m.m.Hg. de presión sistólica. Estimándose unos límites inferiores para definir la hipertensión de 140 m.m.Hg. y/o 90 m.m.Hg. Valores superiores a estos, en dos o más determinaciones obtenidas en días distintos, en condiciones lo más representativas

posible y con una actividad habitual del paciente nos darían el diagnóstico de H.T.A..

Entre los valores normales y patológicos antes reseñados, quedan los que corresponden a lo que se conoce como "Hipertensión límite" o tensión arterial "Normal-Alta". Valores comprendidos entre 130/139 m.m.Hg. de presión sistólica y 85/89 m.m.Hg. de presión diastólica. Los pacientes que se encuentran en esta situación no pueden ser considerados hipertensos, pero es evidente que se trata de unos "buenos candidatos" a desarrollar la enfermedad.

El quinto informe del (V JNC) fue publicado en el vigésimo aniversario del Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión Arterial (PNEHTA)(6). El V JNC proporciona los primeros nuevos datos después de más de una década en relación con la prevalencia, conocimiento, tratamiento e índice de control de la HTA.

El "Consenso para el Control de la H.T.A. en España" considera hipertensos a todos los pacientes que tengan una presión superior a 140/90 (71). A estos pacientes debemos someterlos a controles periódicos de forma que podamos detectar el momento en que las cifras tensionales "abandonen" el rango de normalidad.

Para clasificar la H.T.A. se utiliza el esquema enunciado por el Joint National Committee norteamericano por ser la que proporciona una idea mas clara del aumento progresivo del riesgo conforme aumentan los

niveles de presión arterial (82). Esta clasificación se resume en la (tabla 1). Según el consenso para el control de la H.T.A. en España (71) cuando la presión arterial sistólica (PAS) la presión arterial diastólica (PAD) caen en distintas categorías , se debe tomar la mayor, para clasificar el grado de presión arterial de un individuo.

TABLA 1		
Clasificación de la presión arterial para adultos mayores de 18 años*		
Categoría	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Normal+	<130	<85
Normal Alta	130-139	85-89
Hipertensión**		
ESTADIO 1 (Leve)	140-159	90-99
ESTADIO 2 (Moderado)	160-179	100-109
ESTADIO 3 (Severa)	180-209	110-119
ESTADIO 4 (Muy severa)	≥210	≥120

* Sin tomar fármacos antihipertensivos ni estar enfermo en fase aguda. Cuando las presiones arteriales sistólica y diastólica pertenecen a categorías diferentes, debería utilizarse la categoría más alta para clasificar el estado de presión arterial del individuo. por ejemplo, 160/92 mmHg debería clasificarse como ESTADIO 2 y 180/120 mmHg como ESTADIO 4. La hipertensión arterial sistólica (HTAS) se define como PA ≥140 mmHg y PA <90 mmHg y se sitúa en el ESTADIO correspondiente (por ej. 170/85 mmHg se define como HTAS ESTADIO 2).

+ La presión arterial óptima con respecto al riesgo cardiovascular es PA <120 mmHg y PAD <80 mmHg. Sin embargo, deberían evaluarse clínicamente las cifras de presión muy bajas.

**Basado en la media de dos o más mediciones realizadas en dos o más visitas en un estudio inicial.

Nota: Además de los estadios de HTA basados en los niveles de presión arterial, el clínico debería especificar la o presencia ausencia de enfermedad de los órganos diana y factores de riesgo adicional. Por ejemplo, un paciente con diabetes y una presión arterial de 142/94 mmHg más hipertrofia ventricular izquierda debería ser clasificado como HTA estadio 1 con enfermedad de órgano diana (hipertrofia ventricular izquierda) y con otro factor de riesgo importante (diabetes). Esta especificidad es importante para la clasificación del riesgo y su tratamiento.

Se debe clasificar la H.T.A. no solo por sus niveles manométricos sino también clínicamente según el grado de afectación orgánica según se resume en la (Tabla 2) y según coexistan o no otros factores de riesgo, que incrementan el riesgo cardiovascular en cualquier nivel de hipertensión.

TABLA 2	
Clasificación de la H.T.A. según el grado de afectación organica	
Grado I	Sin signos objetivos de afectación orgánica
Grado II	Aparece, por lo menos, uno de los siguientes signos: 1: Hipertrofia de ventrículo izdo. 2: Estrechez focal y generalizada de las arterias retinianas. 3: Proteinuria y/o ↑ de la creatinina plasmática.
Grado III	Aparecen síntomas y signos de lesión en distintos órganos 1: Insuficiencia ventricular izda. 2: Encefalopatía hipertensiva. 3: Hemorragias y exudados y/o edema de papila en F. ojos

A esto hay que añadir la existencia de cuadros especiales como son la H.T.A. del embarazo que es la inducida por el embarazo y que se define como el aumento de la presión arterial sistólica mayor o igual a 30mmHg. y/o de la diastólica mayor o igual a 15mmHg, respecto de la inicial al comienzo del embarazo. O también como la presión arterial superior a 140/85 mmHg durante el embarazo o en las veinticuatro horas siguientes al parto. (Con o sin proteinuria, pero si esta aparece se confirma el diagnóstico).



Según la British Hypertension Society: La presión arterial debe ser medida únicamente por una persona que conozca todos los factores que determinan una falsa lectura. Sin ser tan estrictos como los británicos, creemos que se debe realizar por personal perfectamente entrenado y siguiendo la técnica habitual lo más fielmente posible.(4)

Según el "consenso para el control de la Hipertensión en España" y el "Joint National Committee" es aconsejable que el aparato de medida sea un esfigmomanómetro de mercurio.(Que sea revisado y calibrado periódicamente). Desaconsejándose los aparatos automáticos disponibles en los establecimientos públicos. La cámara inflable del manguito debe tener una anchura equivalente al 40-50% de la circunferencia del brazo (71). La toma debe realizarse, en reposo, sin haber tomado sustancias excitantes, sin haber realizado ejercicios físicos previos. En decúbito o sedestación en ambos brazos, al menos en la primera ocasión.

2.- DIAGNOSTICO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.

Al intentar decidir si un paciente es o no un hipertenso hay que tener en cuenta la trascendencia que para el individuo en cuestión va a tener nuestro juicio clínico. A partir de nuestra decisión diagnóstica el paciente deberá cambiar apreciablemente sus hábitos y costumbres y además de forma permanente. Deberá someterse a un control metódico

de por vida y estará obligado, al menos, a subordinarse a tratamiento dietético y en muchos casos a tto. medicamentoso de forma continuada y sin descanso. Habría que tener en cuenta, también, que tan peligroso es un enfermo hipertenso sin control ni tratamiento como podría serlo un normotenso (diagnosticado erróneamente por una determinaciones de PA. no representativas o en condiciones "no estándar") que estuviera recibiendo medicación hipotensora. Por otra parte hay que tener en cuenta el costo socioeconómico del consumo de hipotensores y el aumento de bajas laborales que conlleva esta decisión.

El diagnóstico de H.T.A. debe hacerse después de varias tomas aplicando el procedimiento descrito en el apartado anterior. Debe comprender también:

- a) La evaluación del daño visceral dependiente de la H.T.A..
- b) Evaluación del perfil de riesgo del sujeto.
- c) Realización de un diagnóstico etiológico.
- d) Conocimiento de las enfermedades concomitantes(6,71).

El " V Joint National Committee" proporciona una guía para el comienzo de la terapia farmacológica antihipertensiva. La decisión de comenzar un tratamiento de este tipo en pacientes individuales requiere la consideración de varios factores: El grado de elevación de la presión arterial, la presencia de enfermedad de los órganos diana y de las condiciones y factores de riesgo.(6)

3.- FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION.

El estudio de la FISIOPATOLOGIA de la hipertensión pasa en la actualidad por considerar las dos principales circunstancias que regulan las cifras de tensión en condiciones normales.

La presión arterial se regula en base a:

1. GASTO CARDIACO

2. RESISTENCIAS PERIFÉRICAS

1. GASTO CARDIACO.

El gasto cardiaco (GC) se define como; el volumen de sangre que bombea el corazón en un periodo de tiempo determinado. (En general se refiere como un minuto, por lo que se conoce también como volumen minuto circulatorio). Este viene determinado por el volumen de eyección

ventricular y la frecuencia cardiaca. Esto quiere decir que tanto si aumenta la frecuencia cardiaca como si lo hace el volumen ventricular, el gasto cardiaco se verá incrementado.

La Ley de Poiseuille, que describe el flujo de un líquido newtoniano por un tubo rígido, aunque no puede aplicarse en sentido estricto a la sangre, que no es un líquido de este tipo ni a los vasos sanguíneos que son elásticos y no rígidos, enumera los factores que intervienen en el flujo y les asigna su valor:

$$\text{Flujo} = \frac{P \pi r^4}{8 \eta l}$$

donde: P es el gradiente de presión, r es el radio del tubo que está elevado a la cuarta potencia (de aquí la importancia del diametro del vaso y sus variaciones en el flujo), η es la viscosidad del fluido, l es la longitud del tubo y π es constante.

Si se adapta la ley de Poiseuille a la presión arterial tenemos que

:

$$\text{Presión Arterial (PA)} = \text{Gasto Cardiaco (GC)} \times \text{Res. Periféricas (RP)}$$

El volumen de eyección ventricular depende a su vez de la contractilidad cardiaca , de la capacidad de carga diastólica (precarga) , del volumen circulatorio total o volemia y de la capacidad, a su vez, de llenado ventricular. (Este último factor se encuentra muy disminuido en el

caso de hipertrofia ventricular izquierda, trastorno muy común en la hipertensión arterial y del que luego hablaremos).

La frecuencia y contractilidad cardíaca están controladas por el sistema nervioso vegetativo y por las catecolaminas.

La volemia, capacidad de los depósitos venosos y volumen sanguíneo pulmonar, están influidos por la función renal, los mineralocorticoides y el sodio.

Un aumento del gasto cardíaco originaría una hipertensión de carga y sería la primera alteración en la hipertensión arterial crónica. A este nivel actúan los diuréticos, los β -bloqueantes, los calcioantagonistas y los inhibidores de la enzima de conversión.

2. RESISTENCIAS PERIFÉRICAS.

Las resistencias periféricas (RP), constituyen la dificultad que tiene que vencer la sangre, en condiciones tanto normales como patológicas, para atravesar el territorio arteriolar. Estas vienen determinadas por (Fig.1); el calibre arteriolar en cada momento y lugar, (en la aterosclerosis se encuentra disminuido) y el grado de contracción/distensión arteriolar (disminuido en la arteriosclerosis). Hay que hacer notar que estos dos términos se usan a veces indistintamente para describir cualquiera de los dos cuadros y tanto desde el punto de vista conceptual como del anatomopatológico son distintos.

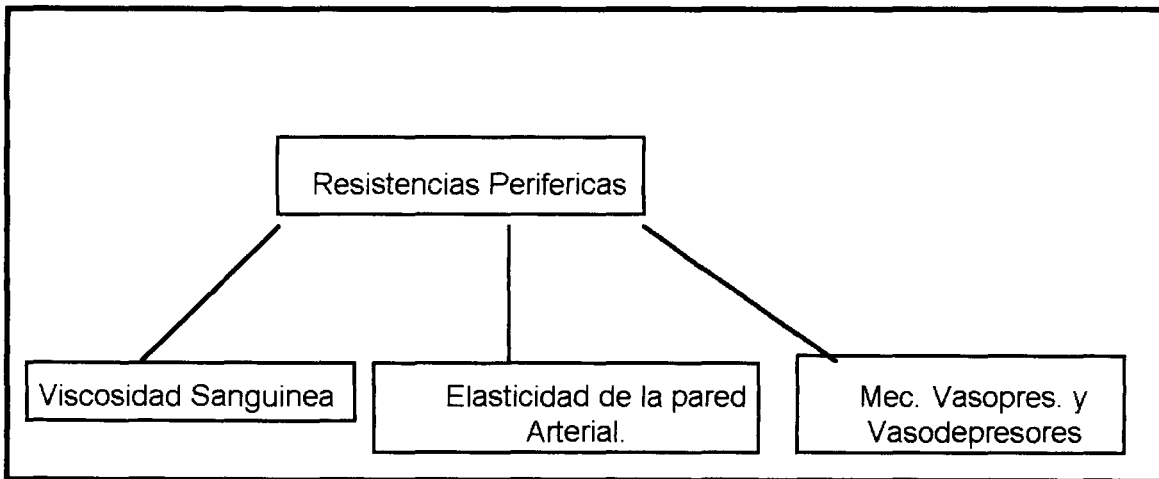


Fig.1: Factores determinantes de las resistencias periféricas

Estas resistencias periféricas están reguladas por mecanismos vasopresores y vasodepresores de etiología nerviosa, humoral o local de la propia pared arterial, con mecanismos de retroalimentación e interconexión entre ellos. El aumento de las resistencias periféricas daría lugar a una hipertensión arterial de resistencia, que al principio es funcional y reversible, secundaria a la contracción de la capa muscular y posteriormente, debido a cambios en la pared arterial, se hace estructural con lo que se convierte en causa y efecto perpetuando el proceso.

La viscosidad sanguínea es un factor en la ecuación de Poiseuille que ejerce su destacada participación sobre las cifras tensionales, sobre todo a través de su interrelación con las resistencias periféricas. La viscosidad es la resistencia intrínseca que determinados componentes oponen al paso de la sangre y que depende de las proteínas plasmáticas, de la masa celular sanguínea, de la capacidad de deformación de los glóbulos rojos y de su agregabilidad.

Aunque no está bien establecida la relación entre hiperviscosidad sanguínea e hipertensión, la resistencia al flujo en la microcirculación, por un mecanismo reflejo o por anoxia, explicaría cierta conexión entre ambos procesos. Esto justificaría la hipertensión de la policitemia, en la poliglobulia, en la anémia falciforme, etc.

El calibre arteriolar puede modificarse en respuesta a estímulos internos y externos de forma fisiológica. De esta forma se adapta a las necesidades del organismo para mantener unas presiones adecuadas. De la misma forma el gasto cardiaco puede aumentar o disminuir a expensas de aumentar o disminuir la frecuencia cardiaca, (de forma refleja e inmediata) o aumentar la capacidad miocárdica (adaptación lenta y a largo plazo que no siempre es eficaz).

La combinación de estos sistemas de regulación van a ser los responsables del mantenimiento de una perfusión sanguínea adecuada a todos los tejidos del organismo y de unos niveles tensionales normales.

El centro circulatorio del bulbo raquídeo controla el gasto cardiaco y las resistencias periféricas mediante el control del sistema nervioso vegetativo, regulando de este modo la presión arterial. Los factores que modulan esta actividad son:

a) Estímulos corticales a través del hipotálamo, siendo este el mecanismo de influencia de la vida psíquica sobre la presión arterial.

b) Estímulos humorales (pO_2 , pCO_2 y pH) que son captados por quimiorreceptores del glomus carotídeo.

c) Estímulos mecánicos de la presión arterial, captados por barorreceptores situados en el cayado aórtico y en el seno carotídeo. Según los cuales el aumento de presión arterial desencadena un reflejo que enlentece el ritmo cardiaco y dilata los vasos periféricos, mientras que la disminución de la presión arterial acelera el corazón y contrae los vasos periféricos, tendiendo de este modo a restaurar la presión arterial a su valor original.

El control de los niveles de tensión arterial necesarios se realiza por medio de reflejos vegetativos y secreción/liberación de hormonas reguladoras y contrarreguladoras. Los reflejos vegetativos funcionan como consecuencia de la estimulación de los receptores de presión, denominados barorreceptores. Estos se encuentran localizados en el seno carotídeo y a nivel del cayado aórtico. La excitación de los mismos produce en segundos, bradicardia e hipotensión por inhibición simpática y estimulación vagal.

Esta respuesta inmediata, mantenida en el tiempo sin que se modifiquen las circunstancias desencadenantes pierde eficacia por adaptación del dintel de excitación de los receptores. (Es habitual que en individuos que presentan cefaleas, mareos y otros síntomas en las primeras fases de la hipertensión, estas desaparezcan o disminuyan pasado un tiempo aún sin tratar la enfermedad, a consecuencia de esta adaptación de los receptores).

Existen en órganos vitales (cerebro y corazón) receptores de presión que permiten regular el flujo sanguíneo de forma que este sea el

adecuado para un correcto funcionamiento del órgano en cuestión aun a costa de secuestrar volumen sanguíneo de otros territorios de la economía del organismo.

Otra respuesta, mas tardía, pero que a largo plazo es más efectiva, por ser funcionalmente más duradera y potente, es la humoral. Esta viene mediada por la liberación de determinadas hormonas.

Esta regulación humoral se realiza a nivel renal. Los descensos tensionales se contrarrestan por medio de la activación del **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**. Los aumentos tensionales vienen amortiguados por el **Sistema-Bradicinina-prostaglandinas**. El desajuste de este equilibrio de fuerzas presoras y antipresoras tiene que ver con el desarrollo de la hipertensión esencial.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.

El sistema renina-angiotensina es una cadena multienzimática que da lugar a la formación de diversos péptidos que participan en el control del líquido extracelular y de la presión arterial(167)

La hormona Angiotensina II es el vasoconstrictor más poderoso que se conoce. Siempre que la presión cae mucho, aparecen en la circulación grandes cantidades de Angiotensina II. Esto produce la

estimulación de los riñones por disminución de la perfusión sanguínea de estos y la liberación por ellos de la enzima Renina cuando la presión cae demasiado.

RENINA: La Renina es una enzima proteolítica renal, que se produce y libera en el aparato yuxtaglomerular. Concretamente en las células mioepiteliales de la arteriola aferente del glomérulo renal. Cuando es liberada a la circulación actúa sobre el angiotensinógeno, una α_2 globulina sintetizada en el hígado, fraccionándolo y originando la angiotensina I.

Esta enzima se libera en respuesta a:

- 1.- La concentración de sodio en la mácula densa (Quimiorreceptor a nivel peritubular) del túbulo distal.
- 2.- El estímulo de los barorreceptores de la arteria aferente al glomérulo.
- 3.- Los niveles de Angiotensina II y Angiotensina III circulantes.
- 4.- El sistema adrenérgico, que regula su secreción por medio de los receptores alfa y beta.

La liberación de Renina da lugar a una cascada de reacciones que llevan a la producción de Angiotensina a partir de Angiotensinógeno que es sobre el que actúa directamente, Angiotensina II, Angiotensina III y otros péptidos activos. (Fig.2).

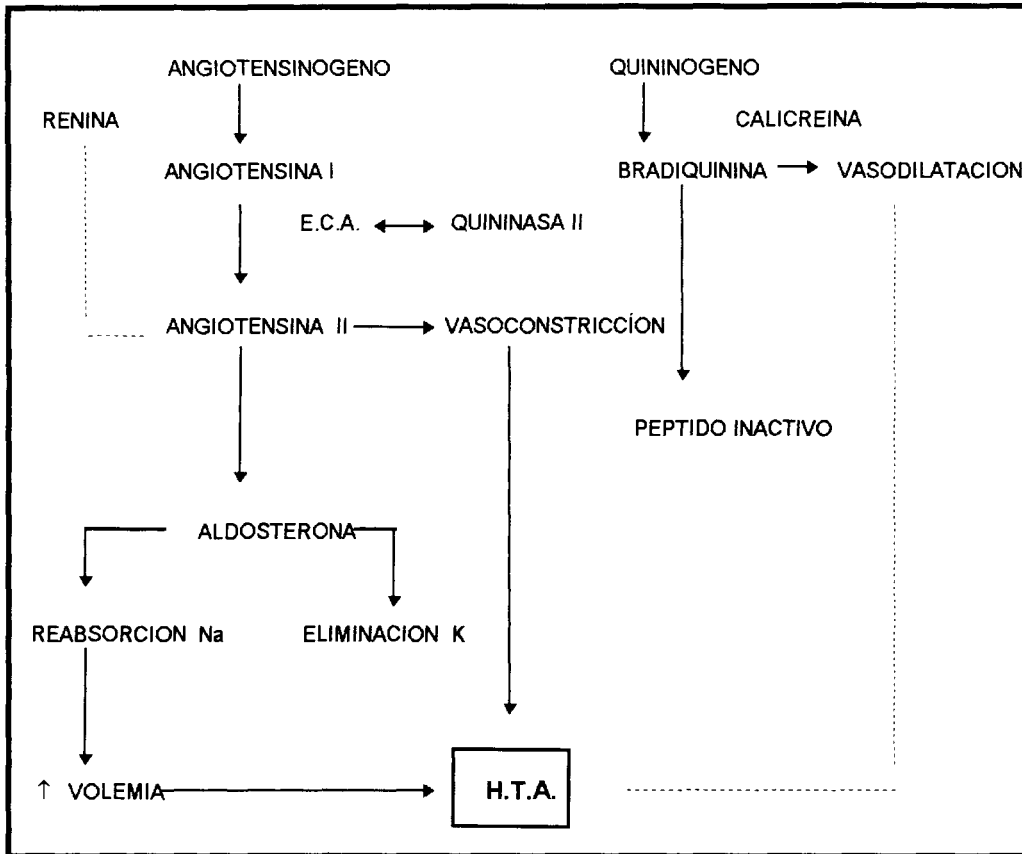


Fig.2: Sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona/Calicreína- Quinina

La Angiotensina II es un potente vasoconstrictor que actúa directamente sobre la pared de las arterias. Además estimula la liberación de Aldosterona. La Aldosterona es un factor hormonal que actúa aumentando la retención de sodio y agua. Pero no solo realiza esta

acción, sino que además aumenta la eliminación de potasio e hidrogeniones por el riñón, contribuyendo a la regularización de la volémia y del metabolismo del potasio, por lo que tiene un papel primordial en la elevación de la presión arterial.

Cuando el riego sanguíneo a través de los riñones disminuye, las células yuxtaglomerulares (células localizadas en las paredes de las arteriolas aferentes inmediatamente proximales a los glomérulos) secretan Renina, que pasa a la sangre. La Renina cataliza la conversión de una proteína plasmática llamada "sustrato de Renina", en Angiotensina I. La Renina persiste en la sangre hasta por una hora, y sigue formando Angiotensina I durante todo este tiempo. Al cabo de unos segundos de formada la Angiotensina I, se convierte en otro péptido, Angiotensina II, por la acción de una enzima llamada Enzima de Conversión, que existe sobretodo en los pulmones. Este mecanismo se resume en la (fig. 2)

La tasa de secreción de Renina es el factor mas importante en la producción de Angiotensina y por tanto en la actividad biológica de todo el sistema.

La Angiotensina II, persiste en la sangre durante un minuto aproximadamente; es inactivada rápidamente por diversas enzimas sanguíneas y tisulares llamadas, en conjunto, angiotensinasa. Durante el tiempo que ha permanecido en sangre la Angiotensina II ha estado elevando la presión arterial por los mecanismos descritos.

Como hemos comentado, el paso de Angiotensina I a Angiotensina II está mediado por una enzima denominada: enzima convertidora de Angiotensina II (ECA), por tanto la inhibición terapéutica de esta enzima provocaría la ausencia o disminución, de la síntesis y liberación de Angiotensina II con el consecuente descenso de la presión arterial. Este constituye uno de los principales pilares del tratamiento de la H.T.A. esencial en la actualidad y sobre el mismo nos vamos a ocupar detenidamente en este estudio.

SISTEMA CALICREINA-QUININA.

La calicreína es una enzima proteolítica que actúa sobre el quinínogeno liberando bradiquinina, la cual posee un efecto vasodilatador directo e indirecto, mediante la activación de prostaglandinas vasodilatadoras.

La bradiquinina es degradada por la quininasa II, que es la misma enzima que cataliza el paso de angiotensina I a angiotensina II (enzima convertidora de angiotensina). Al ser la quininasa II y la enzima convertidora de angiotensina la misma enzima, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ejercen una buena parte de su efecto hipotensor mediante la inhibición de la degradación de la bradiquinina, lo que explicaría el efecto de estas sustancias en hipertensos con reninas normales o bajas.

FACTOR NATRIURETICO ATRIAL

El factor natriurético atrial es un péptido sintetizado en las aurículas y almacenado, dentro de unos gránulos específicos en las mismas aurículas. Se segrega como respuesta a la distensión de la pared auricular.

Realiza las siguientes funciones :

- 1) Produce una diuresis forzada, rápida y de poca duración.
- 2) Provoca natriuresis.
- 3) Tiene una acción antagónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- 4) Inhibe la sensación de sed.
- 5) Inhibe la secreción de vasopresina.
- 6) Inhibe el sistema nervioso simpático e interacción con los receptores de presión cardiopulmonares y arteriales.

No se conoce aún su relación con el desarrollo de H.T.A. pero por sus acciones y comportamiento podemos intuir un papel importante en la génesis de la H.T.A.

VASOPRESINA

La vasopresina, denominada también hormona antidiurética o "ADH" se sintetiza en hipotálamo y se almacena en la hipófisis. Desde esta última localización es de donde se libera a la sangre.

Las acciones de esta hormona son principalmente:

- 1) Vasoconstricción.
- 2) Aumento de la reabsorción de agua y disminución de la diuresis.
- 3) Inhibe la síntesis de renina y su secreción.

PAPEL DEL SODIO Y DEL POTASIO

Se sabe que el mundo occidental se consume mas sal de la que es necesaria para el normal funcionamiento del organismo . Se sabe también que la relación sal-hipertensión existe aunque no siempre se comporta de la misma manera. El 40% de los hipertensos esenciales padecen una hipertensión Sal-sensible. Es decir, que la presión arterial disminuye al restringir la ingesta de sal en la dieta. En cambio hay otro grupo de hipertensos que presentan cifras depresión arterial que no se modifican al eliminar la sal de la dieta (Hipertensos resistentes a la sal).

Se ignora el mecanismo por el cual el riñón retiene sodio inadecuadamente pero se sabe que esta excreción está determinada genéticamente.

Hay otros mecanismos que actuan en la relación sodio-H.T.A. Entre estos se encuentra la estimulación del sistema nervioso simpático, (durante una ingesta elevada de sal, los individuos sal-sensibles presentan niveles altos de noradrenalina en sangre). Tambien influyen los niveles de pH y bicarbonato en plasma que disminuyen al aumentar la ingesta de cloruro sódico.

El potasio tiene un efecto beneficioso sobre las cifras de tensión arterial ya que

posee efecto vasodilatador, disminuye la secreción de renina e influye sobre la síntesis de aldosterona.

PAPEL DEL CALCIO

La acción del calcio dietético sobre las cifras de tensión arterial está aún por dilucidar, pero es conocido que los suplementos de calcio son útiles en el tratamiento no farmacológico de la HTA. al menos en un subgrupo de hipertensos.

El calcio iónico intracelular tiene un papel determinado por la unión que realiza con la proteína calmodulina. Esta unión facilita la fosforilación de la miosina, la cual entra en contacto con la actina, desencadenando la contracción muscular de la pared arterial. También influye en el estado funcional de diferentes sistemas celulares que intervienen en la regulación de la presión arterial, tales como la aldosterona, las células yuxtaglomerulares y los terminales adrenérgicos.

PAPEL DEL OXIDO NITRICO

El endotelio vascular no es, como se pensaba, inerte, sino que juega un papel activo en la síntesis y secreción de determinadas sustancias con propiedades vasodilatadoras y vasoconstrictoras, entre otras.

El óxido nítrico, sustancia descubierta en 1987, ha sido utilizado desde antiguo al administrar nitratos orgánicos sin conocer su efecto vasodilatador y desde que se ha objetivado su efecto beneficioso sobre la pared arterial ha despertado un gran interés entre los clínicos e investigadores. Se produce como respuesta al roce de la sangre por el

endotelio de las paredes de las arterias o como respuesta a estímulos humorales como, las catecolaminas, serotonina, histamina, vasopresina, bradiquinina, trombina, etc.

Acciones del óxido nítrico:

1) Regulación del flujo plasmático renal y el filtrado glomerular, así como disminución de la liberación de renina y contracción vascular renal producida por angiotensina II.

2) Inhibe la agregación y adhesión plaquetaria, con implicación sobre la hemostasia.

3) Modifica la actividad simpática.

4) Regula el tono vascular basal, directamente a través de su efecto vasodilatador y modulando la acción de angiotensina II y norepinefrina.

PAPEL DE LA ENDOTELINA

La endotelina es un péptido sintetizado en el endotelio vascular. Principalmente a nivel de aorta, vasos de la microcirculación y en retina y glomérulo. Su síntesis y liberación responde a estímulos como el rozamiento vascular, la viscosidad sanguínea, la trombina, la bradiquinina, la hipoxia y el óxido nítrico.

La endotelina produce un aumento de la tensión arterial mediante la producción de una vasoconstricción secundaria a aumento del calcio intracelular (Fig.3), ya que sus efectos se invierten por acción de los antagonistas del calcio y por la producción de catecolaminas y

aldosterona en las suprarrenales. A nivel renal desempeña un papel primordial en la regulación de la excreción de agua y sodio.

Por último tiene la propiedad de estimular la proliferación tanto de las células mesangiales como de las células musculares lisas vasculares, ambas mediante la expresión de protooncogenes mitógenos.

El óxido nítrico puede inhibir la síntesis de endotelina y esta a su vez, puede estimular la liberación de óxido nítrico y de prostaciclina. Con lo que hay un equilibrio completo de funciones estimuladoras e inhibitorias.

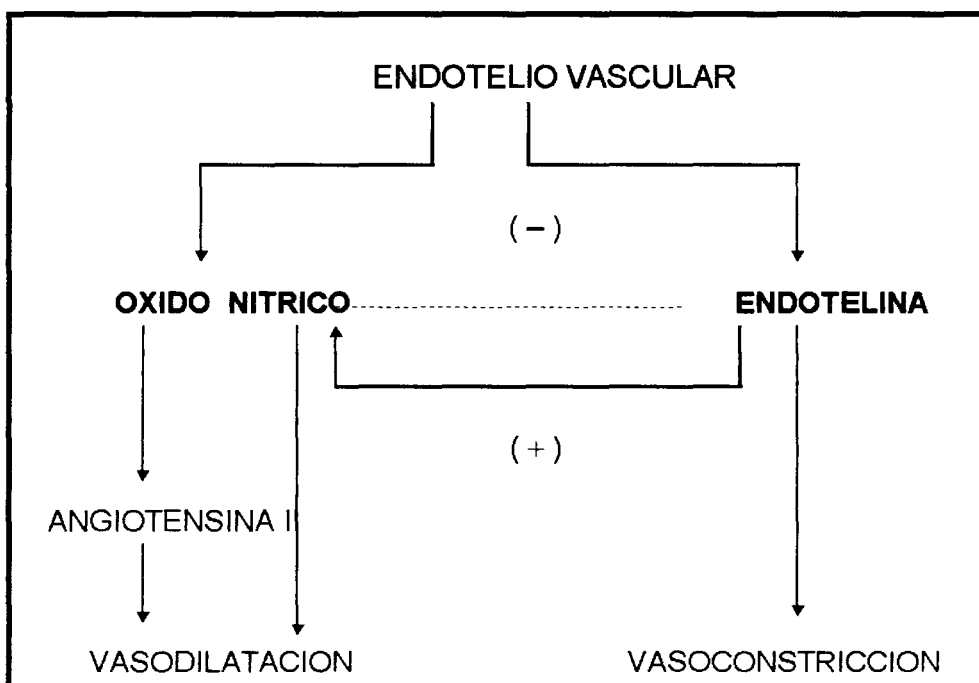


Fig.3 : Balance de vasodilatación y vasoconstricción producidas por óxido nítrico y endotelina.

BASES TERAPÉUTICAS DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

En 1993 se publicaron los resultados evolutivos de los esquemas de tratamiento de la HTA durante los últimos 20 años en el marco de los tres "Nacional Heart and Nutrition Examination Surveys" (NHANES). Estos estudios dejan bien claro que el conocimiento, tratamiento y control de la tensión arterial elevada ha mejorado en estas dos décadas.(168)

TRATAMIENTO NO MEDICAMENTOSO.

La modificación del estilo de vida, con pérdida de peso, aumento de ejercicio físico y la moderación de la ingesta de sodio y alcohol pueden utilizarse como tratamiento definitivo en muchos pacientes hipertensos y como coadyuvante para todos ellos. En cualquier caso este tratamiento es siempre imprescindible al principio de la evaluación terapéutica del hipertenso. Estas modificaciones también ofrecen una esperanza para la prevención de la HTA.

El tratamiento no medicamentoso de la H.T.A. pasa por una serie de condicionantes que hacen dudar de su efectividad como son; la dificultad para variar hábitos y costumbres dietéticas ancestrales, (Estudios epidemiológicos realizados en nuestro país demuestran que el

consumo de sal entre la población española es de 10-14 gr/día. Esta cifra es netamente superior a la media de otros países europeos)(71). Así mismo es indudable que España es un país de buenos vinos, lo que conlleva un consumo importante de alcohol. De igual forma el hábito deportivo no está muy arraigado entre nuestras costumbres.

Hace unos 90 años, Ambard y Beaujard (73) describieron por primera vez que una reducción de la ingesta de sodio en la dieta reducía la presión arterial en las dos terceras partes de los pacientes que fueron sometidos a ella. La importancia de esta medida terapéutica de la H.T.A. se ha acentuado en los últimos años al aparecer el concepto de "hipertensión ligera" o "Hipertensión leve" (ESTADIO 1). Es decir: aquellos pacientes que tenían cifras persistentes de 90 a 99 mm.Hg. de presión diastólica o de 140 a 149 mmHg de presión sistólica.

Del total de hipertensos se supone que el 50% se encuentra incluido en esta categoría de H.T.A. (74). Se puede afirmar que, cuantitativamente la hipertensión ligera es la más frecuente y en muchos casos con la sola restricción de sal en la dieta se normaliza.

Existen evidencias diversas de que los pacientes afectos de hipertensión ligera están sometidos a un riesgo cardiovascular superior a los normotensos. Se ha visto también como estos pacientes, si no son tratados acaban agravando su hipertensión en el periodo de 3 años al menos un 10-20% de ellos, presentando cifras de presión diastólica superiores a 105 mmHg.

En 1983 un memorándum conjunto de la Organización Mundial de la Salud y de la Sociedad Internacional de Hipertensión (75) recomendó que la conducta terapéutica más adecuada en la hipertensión ligera, era realizar tratamiento no farmacológico al menos durante 3 meses antes de iniciar el tratamiento con fármacos.

Según el Consenso para el control de la Hipertensión en España el tratamiento no farmacológico de la H.T.A. se basa en ocho puntos fundamentales.

- 1.- Restricción Salina.
- 2.- Reducción de peso.
- 3.- Modificación de los hábitos alimenticios(Dieta cardiosaludable).
- 4.- Control del potasio, calcio y magnesio.
- 5.- Supresión o reducción de la ingesta diaria de alcohol.
- 6.- Supresión del hábito tabáquico.
- 7.- Ejercicio físico.
- 8.- Técnicas de relajación y bio-retroalimentación.

Con estas medidas higiénico-dietéticas se deben controlar gran parte de las hipertensiones ligeras o de ESTADIO 1 y facilitan el control de las moderadas y graves o de ESTADIOS 2-4 (6).

Veamos cada una por separado:

1.- SAL.

Como se ha comentado, la ingesta habitual de sal en nuestro país ronda los 10-14 gr/día. Se recomienda reducir esta a menos de 5 gr/día. Esto se puede conseguir no añadiendo sal a los alimentos en la mesa, reduciendo moderadamente la sal como condimento de cocina, no consumiendo alimentos que de por sí son ricos en sodio o aquellos a los que se les ha añadido para su conservación.

Desde el 5 de Agosto de 1994 es obligatorio en España que en el etiquetado de los alimentos aparezca claramente reseñado el contenido en sodio de los mismos, lo que puede ser de utilidad a la hora de calcular y controlar la ingesta diaria de sodio. Deben evitarse también aquellas sustancias ricas en sodio que constituyen una práctica habitual en el "autotratamiento" de problemas digestivos menores por el mismo enfermo (alcalinos sódicos). El contenido en sodio de los principales alimentos y medicaciones se recoge en la Tabla 3a-3b.

Al contrario que los alimentos ricos en sodio los alimentos ricos en potasio pueden tener un efecto beneficioso sobre el control de la tensión arterial (71).

CONTENIDO ALTO	
Aceitunas	2.250
Salazones o ahumados	1.170-1.880
Jamon serrano, lomo, panceta	1.470
Galletas y aperitivos salados	600-1.200
Embutidos y patés	668-1.060
"Ketchup"	1.120
quesos	221-980
Jamón York	965
Conservas de pescado en aceite	650-875
Carne de cerdo semigrasa	760
Patatas fritas	720
Hamburguesas	600
Tocino	560
Pan	540
Lengua	420
Mariscos	270-510
Galletas dulces	200-500
Vegetales enlatados	230-330
Pescado	100-172
Huevos	140
Chocolate	120
Lentejas	95
Pollo	81
Carne de vacuno	61

Fig.3a: Alimentos con alto contenido en sodio

CONTENIDO BAJO	
Azúcar	0
Harinas	2-4
Arroz	6
Vegetales frescos	2-12
Frutas	1-30
Leche	50
MEDICAMENTOS	
Bicarbonato sódico	2,73 g/10 g
Otros antiácidos	200-500 mg/comprimido

Fig.3b: Alimentos con bajo contenido en sodio y medicamentos que lo contienen.

2.- REDUCCIÓN DE PESO.

En aquellos pacientes en los que el índice de masa corporal (I.M.C.) es superior a 25, y por tanto presentan un sobrepeso evidente, la reducción de peso se configura como el medio más eficaz para controlar la tensión de forma no farmacológica. En muchos casos no es necesario el uso de medicación, incluso en caso de H.T.A. moderada, esta se controla solo con la pérdida ponderal. No es necesario tampoco llegar al I.M.C. ideal. A veces un descenso de 2-4 Kg. hace que la repercusión sea apreciable. Una reducción de 5 kilos supone en muchos casos un descenso de la presión sistólica de 10 mmHg. y de 5 mmHg. en la diastólica.

3:- MODIFICACION DE LOS HABITOS ALIMENTICIOS

Se debe instaurar una dieta equilibrada de bajo contenido calórico, rica en fibras indigeribles, cereales de absorción lenta como aporte de hidratos de carbono, pobre en grasas y estas deben ser en su mayor parte poliinsaturadas (aceites vegetales y pescados en general) y monoinsaturadas (aceite de oliva)(10-15 % del total de las calorías de la dieta), frutas y verduras abundantes. Este tipo de dietas debían recomendarse a toda la población en general, independientemente de si son o no hipertensos (39)(169)(171). Se debería volver a la tan traída y

llevada "Dieta mediterranea" que por otra parte es una dieta cardiosaludable siempre y cuando se controle el aporte calórico.

4.- POTASIO, CALCIO Y MAGNESIO.

El nivel óptimo de Potasio en la dieta se desconoce pero se recomienda una proporción igual a la de Sodio. Es recomendable que el hipertenso consuma alimentos ricos en potasio como complemento dietético para el control de la H.T.A. En cuanto al calcio se supone por estudios epidemiológicos que las "aguas duras" tenían un cierto efecto protector en el desarrollo de H.T.A. Al magnesio se le supone, porque no está demostrado, un relación inversa entre su ingesta y la presión arterial.

5.- ALCOHOL.

La ingesta excesiva de alcohol tiene diversos efectos nocivos. Aumenta la presión arterial, lo que en este caso sería mas que suficiente para restringir su uso. Además disminuye la observancia y la efectividad de otras medidas terapéuticas en el paciente hipertenso. Contribuye de forma importante al desarrollo de obesidad. Aumenta también los triglicéridos, sin contar los efectos lesivos sobre el hígado.(170). La cantidad diaria no debe exceder de 30 gramos. Lo que equivaldría a dos vasos de vino o dos cervezas.

6.- TABACO.

El tabaco es un factor de riesgo cardiovascular por si mismo. No vamos a considerar los posibles efectos teratógenos pulmonares. Nos

centraremos en el hecho de que por si solo: disminuye los efectos de algunos fármacos hipotensores, predispone al desarrollo de H.T.A. vascularrenal, al desarrollo de accidentes cardiovasculares y produce vasoconstricción , lo que influye directamente sobre la tensión arterial.

Se ha demostrado que los pacientes que dejan de fumar presentan un descenso de morbilidad y mortalidad cardiovascular.(71)

7.- EJERCICIO FÍSICO.

El ejercicio físico debe ser de tipo aeróbico, practicado de forma moderada y bajo control médico en caso de H.T.A. moderada y grave. El efecto del ejercicio físico repercute sobre el sobrepeso, que ayuda a controlar y sobre la tensión, que disminuye directamente.

8.- TÉCNICAS DE RELAJACIÓN.

Las técnicas de relajación son útiles en las H.T.A. con gran componente psicossomático y en determinados tipos de pacientes con alto grado de colaboración. Realmente son poco usadas y se cuestiona su utilidad práctica pero no conviene olvidarlas como un recurso terapéutico más para algún tipo de paciente.

7.- AUMENTO DE LA INGESTA DE CALCIO.

Se han hecho estudios epidemiológicos en los que se vio que los pacientes hipertensos consumían menos calcio en su dieta que los normotensos.(531/64,66,67). Sin embargo hay estudios donde la ingesta



de calcio por hipertensos y normotensos era similar(531/65). Es por tanto difícil sacar conclusiones sobre datos contradictorios, por lo que aunque se supone que el aumento de calcio de la dieta disminuye la incidencia de H.T.A., esto no se puede afirmar taxativamente. De cualquier forma el Calcio oral se absorbe muy poco y hay que tener en cuenta que aquel que lo hace también puede adherirse al endotelio vascular, con el sobrerriesgo de arteriosclerosis añadida.

TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO.

El tratamiento de la H.T.A. se debe iniciar siempre con medidas no farmacológicas, pero si estas fracasan o las cifras iniciales son superiores a 160/105 mmHg se debe instaurar además un tratamiento farmacológico individualizado y de forma escalonada.

Hay diversos fármacos denominados de "primer nivel". Estos son los diuréticos, betabloqueantes, alfa-bloqueantes postsinápticos, antagonistas del calcio y los inhibidores de la enzima de conversión según la estrategia que preconiza el "Sub-Committee of the WHO/ISH, 1993". Por otra parte el "Joint National Committee, 1993" recomienda como fármacos de elección en primera línea,(salvo que no sean tolerados o estén contraindicados los diuréticos y β -bloqueantes. Mientras que la mayoría de los miembros que colaboraron en el Consenso Español se decantaron por la primera alternativa por ser principalmente mas flexible

Existen en el mercado diversas asociaciones de dos grupos a fin de conseguir mayor eficacia, pero que siempre serán de segundo nivel.

GRUPOS TERAPÉUTICOS.

DIURÉTICOS:

Han constituido la base del tratamiento farmacológico de la hipertensión durante los últimos 35 años y aún sigue siendo uno de los grupos terapéuticos más usados (153,154). Su mecanismo de acción viene dado por que producen una diuresis forzada con deplección de volumen y un descenso del gasto cardíaco con lo que desciende la tensión arterial.

Existen distintos grupos de diuréticos según el lugar de acción en la nefrona.

A) "Diuréticos de asa" que actúan a nivel de la porción descendente del asa de Henle (Furosemida, Piretanida, Torasemida).

B) Los que actúan a nivel de la parte inicial del túbulo contorneado distal. Son los denominados "Tiazidas". (Hidroclorotiazida, Indapamida, Xipamida)

C) Los ahorradores de potasio, que actúan a nivel del túbulo contorneado distal y en los conductos colectores. (Amilorida, triamterene, espirolactona.)(79)

Los más comúnmente usados para el control de la tensión arterial son los del grupo tiazídico. Estos tienen un periodo de acción largo y son fáciles de administrar. Por otra parte son sumamente eficaces.

Pueden usarse solos o en combinación con otros fármacos hipotensores. Aproximadamente el 50% de los pacientes se pueden controlar con monoterapia. En el resto es necesario añadir un segundo fármaco.

Pese a esta buena perspectiva los diuréticos tienen algunos inconvenientes: Pueden producir hiponatremia, hipotensión postural, hipocaliemia, hiperuricemia e hiperglucemia. Se ha visto en diferentes estudios que el tratamiento de la hipertensión con diuréticos no disminuye la posibilidad de sufrir una cardiopatía isquémica (10,22,136,148).

Los diuréticos inducen una intolerancia a los hidratos de carbonos. El grupo de Reaven en 1989 publicó los resultados de un estudio en el que se demostraba que los hipertensos tenían insulina resistencia y por tanto tendencia a la intolerancia hidratos de carbono y que esta empeoraba cuando eran tratados con diuréticos.(5).

Esta resistencia a la insulina incrementada por los diuréticos puede explicar los trastornos del metabolismo lipídico que también se han descrito con estos fármacos. Se produce un incremento de las lipoproteínas de baja densidad y disminuye las lipoproteínas de alta densidad así como también produce un aumento de los triglicéridos. Esto explicaría el porqué no disminuye la incidencia de cardiopatía isquémica en los tratados con diuréticos (22,23,29). Así como se ha demostrado que aumentan la mortalidad en los diabéticos.()

BETA BLOQUEANTES.

Los beta bloqueantes son un grupo terapéutico integrado por fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de las acciones de las catecolaminas mediadas por la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos.

Fue en 1964 cuando se demostró la acción antihipertensora de los beta bloqueantes. Esta fue considerada entonces como un efecto paradójico sin interés terapéutico sino más bien como indeseable. Sin embargo los trabajos de Prichard y Gilliam demostraron la efectividad terapéutica hipotensora (81), pasando a comienzo de los años 70 a considerarse como fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada(80,82).

Existen dos tipos de receptores beta adrenérgicos: Los receptores Beta-1 y los Beta-2. Según se estimulen unos u otros se obtendrán efectos distintos y el bloqueo distinto de unos u otros hará otro tanto. Los efectos de la estimulación adrenérgica de los receptores B1 y B2 se recogen en la Tabla 4.

EFFECTOS MEDIADOS POR LA ESTIMULACIÓN B- ADRENERGICA	
B-1	B-2
Cronotropismo positivo Inotropismo positivo do A-V: Acorta el PRF; Acelera el VC Producción de humor acuoso Estimula la lipólisis Secreción de Insulina Estimula la liberación de noradrenalina Estimula liberación de ADH	Broncodilatación Vasodilatación arterio-venosa Liberación de renina Relajación Intestinal y uterina Relajación del músculo detrusor Estimula la glucogenolisis Es timula la gluconeogénesis Estimula la liberación de noradrenalina Músc. esquelético: mayor contracción; captación deK Liberación de mediadores de los mastocitos

Tabla.4: Efectos mediados por la estimulación de los distintos tipos de β -bloqueantes.

Los beta bloqueantes reducen la presión arterial en los individuos hipertensos pero no lo hacen en los normotensos ya que en estos el tono simpático no está aumentado.

El mecanismo por el que bajan la tensión arterial no es bien conocido. Se postulan varios que no explican de forma satisfactoria dicha acción pero se supone que la combinación de todos sería la responsable. (reducción de las resistencias periféricas, inhibición de la actividad de Renina plasmática, reajuste de barorreceptores, aumento de la liberación de noradrenalina y un efecto a nivel central).

Como efectos adicionales además de reducir la presión arterial, los beta bloqueantes reducen la hipertrofia ventricular izquierda, en los pacientes con infarto de miocardio previo mejoran la supervivencia, disminuyen las arritmias, el tamaño del infarto y el riesgo de reinfarto (83,84). Estos efectos se producen a pesar de que al igual que los diuréticos alteran el perfil lipídico aumentando el colesterol de las LDL, disminuyendo el de las HDL y aumentando los triglicéridos. Y como en el caso de los diuréticos aumenta la mortalidad en los diabéticos .

Este grupo tiene efectos colaterales importantes que restringen su uso. A nivel del metabolismo glucídico, si bien no aumentan la glucemia basal, pueden incrementar la insulinresistencia que de por si tiene, como ya hemos mencionado, el hipertenso (22,27,45). Además puede enmascarar los síntomas prodrómicos de la crisis hipoglucemia del diabético hipertenso. Otros dignos de mención son: Insomnio, parestesias, cansancio, fatiga, etc.

ALFA-BLOQUEANTES.

Hay en el organismo al menos dos tipos de receptores alfa-adrenérgicos. Los alfa-1 postsinápticos y los alfa-2 presinápticos. Los alfa-1 postsinápticos se localizan a nivel de la musculatura lisa vascular y se estimulan por la noradrenalina liberada desde los terminales simpáticos que median las respuestas presoras.

Los alfa-2 presinápticos modulan, inhibiendo por feed-back negativo la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas. (86, 87, 88, 89).

La identificación de los distintos subtipos de receptores Alfa-adrenérgicos ha permitido obtener bloqueantes alfa-1-adrenérgicos específicos que han demostrado su efectividad en tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca o diversas vasculopatías periféricas.

El tono simpático y los reflejos mediados a través de la estimulación de los receptores alfa- adrenérgicos juegan un papel fundamental en la regulación de la presión arterial. Por tanto, el bloqueo de dichos receptores causaría dilatación de los vasos arteriales de resistencia y dilatación venosa, disminuye la tensión arterial e inhibe todos los reflejos en los que el tono alfa-adrenérgico debe aumentar la presión arterial.

Los bloqueos alfa-1 adrenérgicos producen una potente vasodilatación de los vasos arteriales de resistencia y de los vasos de capacitancia, reduciendo las resistencias venosas periféricas, la presión arterial, el retorno venoso y la precarga tanto en reposo como durante el ejercicio. A diferencia de otros vasodilatadores no modifican la frecuencia cardíaca. A dosis altas producen hipotensión ortostática.

Su eficacia a largo plazo es discutible porque en algunos pacientes puede aparecer tolerancia a sus efectos pero esta responde al incremento de dosis o a la asociación con otros fármacos como la espirono-lactona (90,91).

Se postula que, aunque no todos en igual medida, al menos prazosín y doxazosina, producen regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

ALFA-BETA BLOQUEANTES

Es un grupo intermedio, constituido por fármacos como el Labetalol, Carvedilol que si bien tienen las ventajas añadidas del doble bloqueo también tienen algunos inconvenientes sobreañadidos por el mismo motivo.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los antagonistas del calcio (ACa) constituyen un grupo muy heterogéneo de fármacos cuyas propiedades son consecuencia directa de su capacidad para inhibir el flujo de entrada de calcio a través de los canales específicos tipo L de las membranas de las células excitables.

Los canales de Ca^{++} son unas formaciones voltaje-dependientes que facilitan el intercambio de estos cationes a través del sarcolema celular. Son glucoproteínas con cinco subunidades, y que cuentan con filtros que evitan la entrada de otros cationes en lugar de calcio. Cuentan también con unas estructuras a modo de compuertas, tanto de activación como de inactivación y un sensor que detecta la despolarización y permite la apertura del canal. Esto hace que el canal pueda tener tres estados funcionales: activación, inactivación y reposo.

Como se ha mencionado los A_{Ca} constituyen un grupo del que la O.M.S. ha hecho una subdivisión de seis subgrupos(155,156,157). Estos se resumen en la "Tabla 5".

El mecanismo de acción de este grupo de fármacos es uno de los mejor estudiados dentro de los fármacos hipotensores. Los A_{Ca} inhiben la entrada de Ca porque estabilizan el canal en estado "inactivo-no conductor", disminuyendo su posibilidad de apertura. Este bloqueo es distinto según el A_{Ca} que se utilice. El bloqueo de Diltiazem y Verapamilo es "frecuencia-dependiente". Esto quiere decir que aumenta al incrementarse la frecuencia de estimulación. El bloqueo de las Dihidropiridinas es prácticamente frecuencia independiente, o al menos lo es en bastante menor grado que los anteriores. Es decir que el bloqueo que producirían las dihidropiridinas no estaría influenciado en el caso de que hubiese una taquicardia y si lo estaría en el caso de verapamilo y diltiazem (157,158,159,160).

CLASIFICACIÓN DE LOS ACA			
ANTAGONISTAS DEL CALCIO SELECTIVOS			
Grupo I o fenilalquilaminas (tipo-verapamilo):			
verapamilo	tiápamilo	gallopamilo	anipamilo
emopamilo	galipamilo	ronipamilo	devapamilo
Grupo II o dihidropiridinas (tipo-nifedipino):			
nifedipino	nicardipino	nimodipino	nitrendipino
niludipino	darodipino	felidipino	flordipino
ysradipino	nívadipino	oxodipino	riodipino
mesudipino	irodipino	amlodipino	azodipino
dazodipino	niguidipino	bamidipino	
Grupo III (benzotiazepinas):			
diltiazem		fostedilo	
ANTAGONISTAS DEL CALCIO NO SELECTIVOS			
Grupo IV (difenilpiperazinas):			
cinnarizino		flunarizino lidofiazino	
Grupo V (tipo-prenilamina):			
prenilamino		fendilino terodilino	
Grupo VI (otros):			
caroverino		etafenono perhexilino bepridilo	

Tabla.5: Clasificación de los Ag. del Calcio.

Esto explicaría porqué tanto verapamilo como diltiazem inhiben tanto más la conducción a través del nodo aurículo-ventricular cuanto mayor sea la frecuencia de la taquicardia.

Por otro lado todos los Aca presentan una alta afinidad por los canales en estado inactivo, por lo que el bloqueo de la corriente de calcio será tanto más marcado cuanto más despolarizado esté el potencial de

membrana de las células musculares auriculares, ventriculares y de las fibras de Purkinje.

Además de estos, los ACa tienen otros mecanismos de acción:

a) Inhiben la vaso constricción mediada a través de la estimulación de los receptores alfa2-adrenérgicos que impidan la entrada de Ca a través de los canales de calcio tipo I (161,162).

b) Inhiben la liberación de aldosterona por la angiotensina II, así como las acciones intrarrenales de ésta, lo que sería importante en hipertensos con actividad renina plasmática baja(163,164).

A diferencia de otros vasodilatadores, los ACa no producen broncoconstricción, no agravan las vasculopatías, no suelen producir hipotensión postural y se postula que no alteran la tolerancia a la glucosa. No modifican tampoco los niveles plasmáticos de ácido úrico ni el perfil lipídico. Su efecto no disminuye a lo largo del tratamiento crónico.(96,97).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

El principal miembro de este grupo es el Losartan, recientemente introducido en el mercado. Actúa es un bloqueante selectivo competitivo de los receptores AT1. Inhibiendo por tanto la síntesis de angiotensina II pero a otro nivel que los IECAS. Su acción es

gradual e independiente de la edad, sexo o raza del paciente. Disminuye la hipertrofia ventricular izda. y el remodelado vascular. No modifica el perfil lipídico ni los niveles plasmáticos de glucosa. Aumenta la excreción renal de a. úrico.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSION.

Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) fueron introducidos en el tratamiento de la hipertensión arterial a finales de la década de los setenta. Son sustancias que inhiben la formación del potente vasoconstrictor: angiotensina II, y a la vez aumentan la vida media de las quininas renales. Estas son sustancias vasodilatadoras, y al evitar su degradación y estar mas tiempo activas se potenciaría esta función.(98)

El mecanismo de acción por el que los IECA reducen la presión arterial es por medio de su capacidad para inhibir la formación de angiotensina II y la secreción de aldosterona inducida por la misma.

Según esto se debía esperar que la reducción de las presiones obtenidas con estos fármacos fuese proporcional a los niveles previos de renina, y desde que se empezaron a usar se vió que esto no sucedía. Esto nos indica que tiene que haber algún otro mecanismo que contribuye a que estos fármacos realicen su efecto. Así pués, se incluiría la

potenciación de las quininas, la interferencia en la transmisión simpática o la inhibición de los sistemas renina-angiotensina tisulares, en la pared vascular.

Desde el punto de vista hemodinámico, los IECA reducen la presión arterial disminuyendo las resistencias periféricas de forma que no modifican el gasto cardíaco.

El desarrollo de estos fármacos tiene su origen en estudios llevados a cabo por Ferreira en 1965. (99). En este estudio demostró que extractos del veneno de la serpiente: "Bothrops Jararaca" de las selvas de Brasil, potenciaba la contracción del músculo liso y aumentaba la permeabilidad inducida por la bradiginina.

Posteriormente el grupo de trabajo de Onetti en 1971 identificó una sustancia que se extraía de dicho veneno, que denominaron "Teprótido" o SQ 20881.(Fig.4a) Se trataba de un nonapeptido con capacidad para inhibir la actividad de la enzima de conversión de angiotensina.(100)

En un principio el uso de esta sustancia, cuyo efecto era patente sobre todo en pacientes que habían sufrido una diuresis forzada, se vio muy limitado por el hecho de que no eran activos administrados por vía oral.

A partir de esta base terapéutica se trabajó en la síntesis de nuevos compuestos que fueran clínicamente útiles. Algún tiempo después, en 1973, el grupo de Byers sintetizó el ácido R-2-Benzosuccínico (Fig.4b), que demostró ser un inhibidor competitivo de la carboxipeptidasa A.(101)

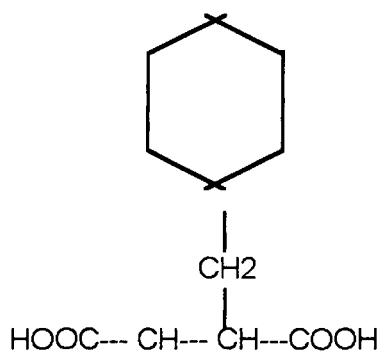
Puesto que la carboxipeptidasa A y la enzima de conversión de angiotensina eran muy similares se pensó que modificando ligeramente este ácido se podría llegar a tener un buen arma terapéutica contra la hipertensión. Para esto se añadió prolina a la molécula de R-2-Benzosuccínico , se reemplazó el grupo bencílico por uno metilo y el carboxilo por un grupo mercapto, que le daba afinidad por el Zinc(con lo cual debía mejorar la potencia hipotensora y su farmacocinética).

El compuesto resultante de esta "genial obra de ingeniería farmacológica" se denominó CAPTOPRIL o SQ 14,225 (Fig 4c). (102,103).

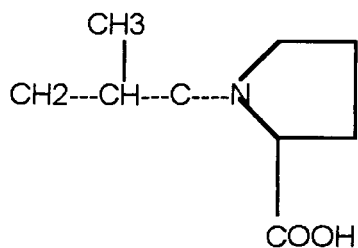
Desde entonces se han desarrollado diversos fármacos del mismo grupo, pero con tendencia a eliminar los defectos y efectos indeseables que captopril poseía (vida media corta, que obligaba a administrarlo en tres tomas al día; tos; etc). En los distintos compuestos sintetizados posteriormente lo que se ha modificado básicamente ha sido el grupo sulfidrilo de captopril, sustituido por un grupo carboxilo obteniendo el enalapril (Fig.1d), lisinopril,quinapril, trandolapril y otros,o por un grupo fosforilo en el caso de fosinopril.

Glu - Trp - Pro - Arg - Pro - Gln - Ilo - Pro - Pro

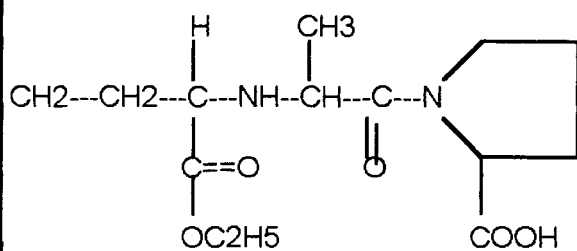
S.Q. -20.881 - Teprótido (a)



Acido R-2-Benzosuccínico (b)



S.Q. 14,225 - Captopril (c)



M.K.421 - Enalapril (d)

Fig.4: Estructura química de los primeros IECA.

Con estas modificaciones, los inhibidores de la enzima de conversión se han convertido en el grupo terapéutico hipotensor que cuenta con más principios activos en uso en la actualidad. Estos quedarían englobados en tres grupos (Tabla 6).

En los pacientes hipertensos el efecto antihipertensivo de los IECA depende del nivel tensional previo, es decir, será más marcado cuanto más alta sea la tensión antes del tratamiento y del balance de sodio, pero no depende de factores como la edad, sexo, raza actividad de la renina plasmática o los niveles plasmáticos de catecolaminas.(104,105).

Efectos farmacológicos de los IECA:

El efecto farmacológico más característico y por supuesto más importante es la inhibición de la actividad de la enzima de conversión de angiotensina I en angiotensina II (106,107). Como consecuencia, se reduce la producción de angiotensina II y secundariamente se suprime en parte la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa de las suprarrenales.

Este bloqueo de los IECA es de tipo competitivo y reversible. Sus acciones antihipertensivas se potencian en pacientes en los que el "sistema renina angiotensina aldosterona"(SRAA) está activado. En pacientes que no responden al tratamiento la adición de un diurético, que estimula el SRAA, hace que se produzca el efecto hipotensor



esperado. Además de este mecanismo de acción, podría existir otro u otros mecanismos adicionales que estimulen la producción de renina durante la administración de inhibidores de la ECA.(108).

Grupo 1: Con grupo *sulfidrilo*.

Captopril.

fentiapril.

Rentiapril.

Grupo 2: Con grupo *carboxilo*.

Enalapril.

Lisinopril.

Quinapril.

Cilazapril.

Ramipril.

Perindopril.

Benazepril.

Trandolapril.

Grupo 3: Con grupo *fosforilo*.

Fosinopril.

Tabla 6: Clasificación de los IECA

La acción de los IECA se observa en numerosos tejidos como pulmón, riñón, sistema nervioso central, vasos sanguíneos, etc.

Como un efecto paralelo es la inhibición de la kininasa II, enzima químicamente idéntica a la ECA (109-112) y la consecuencia de este efecto es la prolongación de la actividad de la bradicinina (113,114), además de la vasodilatación y diuresis, aparecen bronco-constricción y estimulación de fibras vagales aferentes C (115,116).

También actúan los IECA inhibiendo el aumento del tono simpático que la angiotensina II produce. La angiotensina II facilita la liberación de noradrenalina desde los terminales nerviosos simpáticos, disminuye su reincorporación presináptica, estimula la transmisión ganglionar simpática, aumenta la síntesis de catecolaminas, y facilita la liberación de estas desde la médula adrenal (117,118).

Reducen los niveles plasmáticos de vasopresina, vasoconstrictor endógeno cuya liberación estimula la angiotensina I (119,120).

A nivel central los IECA incrementan los niveles cerebrales de met-enkefalinas y leu-enkefalinas, sustancia P, neurotensina y LHRH y en tratamientos crónicos se acumulan en ciertas áreas del SNC. Esto estaría de acuerdo con la tesis que postula un origen central de la acción hipotensora de los IECA (121,122,123).

Efectos hemodinámicos de los IECA.

Los IECA producen vasodilatación arteriovenosa, disminuyendo las resistencias venosas periféricas y la tensión arterial en sujetos hipertensos y normotensos, pero no alteran las respuestas a cambios posturales. No alteran por tanto los reflejos cardiovasculares.

En un individuo normotenso que tenga una dieta normosódica, la administración de pequeñas dosis de inhibidores de la ECA no produce hipotensión arterial (124).

En individuos normotensos a los que se administran dosis medias o altas de IECA, o en hipertensos estos fármacos disminuyen las resistencias vasculares periféricas, independientemente de la ingesta de sal (106,107,125,126).

En pacientes hipertensos y en modelos experimentales los inhibidores de la enzima de conversión han demostrado su efectividad (127). Los estudios iniciales indicaban un rápido descenso de la presión arterial tanto en animales de experimentación hiper-reninémicos como en humanos de iguales características en cuanto a niveles de renina (128-130). Posteriormente se demostró en varios estudios, que eran efectivos

en pacientes normo-reninémicos y en los que la tasa de renina era baja e incluso en pacientes resistentes a otros tratamientos (131,132,133).

Efectos cardíacos.

A nivel coronario los inhibidores de la ECA reducen aproximadamente un 10% el flujo total, pero sin modificar la autorregulación coronaria (136,137,138). En pacientes con Insuficiencia Cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica no modifican ni el flujo coronario, ni la contractilidad cardíaca y tampoco la frecuencia pero reducen las resistencias venosas periféricas, la tensión arterial y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo con los que disminuyen las necesidades de oxígeno para el miocardio (136,137,139,140). Esto explica el por qué los IECA pueden ejercer una acción antianginosa (141). Estos consiguen disminuir el descenso del segmento ST y aumentar la tolerancia al ejercicio. Así mismo potencian la vasodilatación coronaria que produce el dinitrato de isosorbide (142).

RECUERDO ANATOMO-FISIOLOGICO DEL PANCREAS.

La porción endocrina del páncreas es la que más nos interesa desde el punto de vista de este estudio. Esta radica en los islotes de Langerhans. Estos fueron descritos en 1869 por Paul Langerhans. Representan un 1% de la masa pancreática total. Se calcula que en el hombre adulto existen de uno a dos millones de islotes que contienen cada uno varios miles de células endocrinas.

Dentro de los islotes encontramos tres tipos de células. Las células "Alfa" , las células "Beta" y las células "Delta". Las células Beta son las sintetizadoras de insulina mientras que las células Alfa sintetizan glucagón. Las células Beta se encuentran en el núcleo central del islote y suponen un 60 a 70% del volumen del islote mientras que las Alfa se encuentran en la periferia y suponen un 10 a 20% del islote. En menor proporción encontramos las células "Delta" que constituyen un 5 a 10% del islote y que son las encargadas de la síntesis y liberación de somatostatina. Estas se hayan distribuidas de forma aleatoria por todo el islote, se les atribuye una posible función paracrina.

Un cuarto tipo de células se encuentra distribuido en la periferia del islote, las células PP (productoras de polipéptido pancreático) que ocasionalmente se hayan distribuidas por todo el parenquima exocrino. Estas constituyen el 10 a 20% del tejido del islote.

GLUCAGON

El glucagón es un polipéptido de 29 aminoácidos, que se sintetiza como hemos comentado en las células "A" del páncreas y procede de una molécula precursora de mayor tamaño llamada proglucagón. Las principales funciones del glucagón son: Estimulación de la glucogenolisis, incrementa la lipólisis, activa la gluconeogénesis, aumenta la cetogénesis y la liberación de insulina. Determinados estímulos aumentan su liberación y síntesis, como el ejercicio, el ayuno y por consiguiente la hipoglucémia, el estrés y determinadas hormonas

intestinales. Su liberación se inhibe por la acción de la hiperglucemia, la insulina los ácidos grasos libres, los estimulantes alfa-adrenérgicos y la somatostatina

INSULINA Y PEPTIDO C.

La insulina es una proteína de pequeño tamaño, con un peso molecular de 5808 daltons, formada por dos cadenas de aminoácidos, unidas entre sí por puentes disulfuros y que pierde su actividad si estos puentes se rompen.

El producto inicial de la biosíntesis por la célula pancreática es un precursor cuya vida media es corta (15 a 30 segundos), la preproinsulina. Esta síntesis se realiza a nivel de los ribosomas del retículo endoplasmático. Una vez en las cisternas del retículo se separa la porción "pre" del precursor, quedando un polipéptido denominado proinsulina que es el que una vez plegado y fijado por puentes disulfuro va a dar lugar al fragmentarse, a Insulina y péptido C. Estos dos fragmentos son depositados en gránulos de secreción denominados "gránulos Beta" para ser excretados por exocitosis en respuesta al estímulo adecuado.

El estímulo fisiológico más potente para la secreción de insulina es el aumento de la glucosa sérica. Este aumento puede ser claramente demostrado mediante estudios realizados "in vitro" que aíslan los islotes de Langerhans(165). La secreción se inicia a partir de unas

concentraciones de glucosa sérica de aproximadamente 5 mmol/l, apenas superior al nivel de la glucemia en ayunas, adoptando la secreción una forma de curva sigmoideal con una meseta alrededor de los 20 mmol/l.

La secreción de insulina está mediada por diversos factores como son el AMP cíclico y el Calcio. El AMP cíclico actúa modulando los efectos de la estimulación de la glucosa. El Calcio extracelular es vital para la respuesta de insulina ante un estímulo. También se sabe que el Calcio libre intracelular (citoplasmático) es un factor importante en la determinación de las tasas de secreción. Esto viene demostrado por el hecho de que cuanto mayor es la concentración de Calcio citoplasmático mayor es la tasa de secreción de insulina.

El **Péptido C** o "péptido de conexión" es un polipéptido de 31 aa. que unido a la molécula de insulina constituyen la proinsulina. La conversión de proinsulina a insulina y Péptido-C se lleva a cabo en los gránulos de secreción según su acidificación y en función de la acción de ciertas enzimas específicas, descubiertas recientemente que rompen la molécula a nivel de unas localizaciones determinadas de aminoácidos (arginina-arginina, 31-32 aa. y arginina-lisina, 64-65 aa. de la secuencia proteica). (144). El contenido del gránulo es liberado por exocitosis en respuesta a un estímulo apropiado. Este mecanismo de secreción es el habitual en un 99% de los casos aunque existe una vía alternativa para la secreción de insulina, denominada constitutiva y que es independiente de cualquier estímulo secretor. Esta representa el 1% de la insulina secretada en el individuo sano.

RESISTENCIA INSULINICA.

El concepto de resistencia insulínica representa la situación en la que se dá la existencia de cifras de insulina en sangre habitualmente elevadas (hiperinsulinismo), en presencia de niveles normales o altos de glucémia, o lo que es lo mismo; un estado en el que concentraciones normales de insulina producen una respuesta biológica insuficiente (41,45).

La hiperinsulinemia resultante de una menor sensibilidad a la insulina y de una mayor secreción de esta hormona puede producir un aumento de la presión arterial por varios mecanismos:

Disminución de la vasodilatación: Al mismo tiempo que la insulina induce una serie de mecanismos presores, produce una dilatación vascular y reduce la resistencia vascular periférica (172). Esta vasodilatación es responsable de varios efectos. Estimulación de la síntesis del óxido nítrico(173). Una disminución de la movilización del calcio inducida por agonistas (angiotensina II, serotonina)(174) y una aceleración de la eliminación del calcio citosólico tras la estimulación por un agonista (angiotensina II, vasopresina)(175). También produce una atenuación del efecto presor de la angiotensina II y de las catecolaminas(176).

Como se ha demostrado mediante medidas directas en sujetos normales, la insulina estimula simultáneamente la actividad nerviosa simpática en el músculo esquelético y aumenta el flujo de sangre a través del lecho muscular(177). La hiperinsulinemia en individuos normales tiene muy poco , o ningún efecto sobre la presión arterial(178).

Tanto el concepto de sensibilidad a la insulina como su antónimo, resistencia insulínica, fué introducido en 1936 por Himsworth (58), el cual comparó las áreas bajo la curva de glucémia en dos test de tolerancia oral a la glucosa, realizados en un mismo sujeto, administrando en uno de ellos una dosis concomitante de insulina. De cualquier forma esto no pudo comprobarse hasta que apareció el radio-inmunoensayo (RIA). Esta técnica permitía la cuantificación de la insulina, lo que hasta entonces era imposible (59).

Esta resistencia a la insulina se debe sospechar en pacientes diabéticos cuando las necesidades diarias de insulina exógena sobrepasan el nivel de 1 u.i./Kg. de peso. Otros autores fijan la cantidad en 200 u.i. al día para determinar el estado de resistencia a la insulina(85).

Existen diversos cuadros o situaciones que cursan con insulinresistencia. Estos se resumen en la (Tabla 7).

- 1.- OBESIDAD
- 2.- DIABETES MELLITUS INSULIN DEPENDIENTE (IDDM)
- 3.- DIABETES MELLITUS NO INSULINDEPENDIENTE (NIDDM)
- 4.- HIPERTENSION ARTERIAL
- 5.- HIPERTRIGLICERIDEMIA
- 6.- HIPOTIROIDISMO
- 7.- CIRROSIS HEPATICA
- 8.- INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

y otras menos frecuentes como: La acantosis nigricans, el exceso de andrógenos, la lipodistrofia congénita, distrófia miotónica, ataxia teleangiectasia, leprechaunismo y otros.

Tabla 7: Situaciones que cursan con resistencia a la insulina.

La obesidad es la situación clínica donde más frecuentemente se evidencia la resistencia insulínica (RI), con una prevalencia del 25% en los países industrializados,(41).

La existencia de insulinresistencia en la diabetes es un hecho que se ha estudiado en numerosas ocasiones. Se ha observado que los pacientes diabéticos que dependen de insulina exógena necesitan en su mayoría una hiperinsulinización para conseguir un buen control metabólico(47,48,49).

Tanto en la obesidad como en la NIDDM, dos situaciones en las que está plenamente documentada la resistencia insulínica (50,51,52,53) existe una elevada prevalencia de hipertensión arterial (HTA).(54,55,56). Recientemente se ha comprobado que sujetos con HTA, sin obesidad y con tolerancia normal a la glucosa, presentan una considerable resistencia a la acción de la insulina.(4,10,13-15,22,28,30).

HIPERTENSION ARTERIAL Y RESISTENCIA A LA INSULINA.

Desde hace algunos años el concepto de HTA esencial asociada a insulinresistencia se ha afianzado y se da por sentada la coexistencia de ambas en numerosas ocasiones, muchas más de las que podían deberse a una simple coincidencia.

Esta asociación fué intuita en los años 20 por Gregorio Marañón, quien afirmó que la hipertensión era un estado prediabético (57). Mas tarde lo demostró Wellborn y cols. en 1966. Estos observaron que los sujetos no obesos, con HTA esencial y/o arteriopatía periférica presentaban niveles de insulina anormalmente elevados(58).

En un estudio epidemiológico realizado por Ferrannini y cols. se demostró que había una relación estrecha entre hipertensión arterial e hiperinsulinemia Y que esta era una simple traducción de un estado de resistencia a la insulina que se daba en estos pacientes. Se vió también como en individuos no diabéticos y normotensos, "a priori", el sexo

masculino, la edad, la obesidad y la distribución andrógina de grasa corporal estaban asociados a niveles altos de presión sistólica y diastólica, y con concentraciones altas de insulina en plasma (28).

En trabajos realizados en el año 1991 se confirmó que el principal lugar donde se producía resistencia a la insulina en el paciente hipertenso esencial era el músculo esquelético. Y se vio que este efecto era independiente del grado de perfusión del músculo(179). Se sabe por otra parte que la insulina induce activación simpática y vasodilatación en el músculo esquelético y esta está alterada y mermada en el obeso por alteración del metabolismo de los carbohidratos a nivel del tejido muscular. Esto sin embargo no ocurre en el paciente con peso normal (180).

En la actualidad la resistencia a la insulina está parcialmente demostrada en individuos con hipertensión y con normopeso(aunque es algo más que una coincidencia que ambos cuadros aparezcan juntos con demasiada frecuencia, no está demostrado que se den en todos los sujetos que tienen HTA esencial sin sobrepeso) y completamente demostrada en individuos con obesidad manifiesta. Esta misma resistencia a la insulina se aprecia también en pacientes con Diabetes Mellitus no Insulindependiente. De cualquier forma no aunque no está demostrado, algunos autores postulan que puede haber un componente genético importante(181).

La patogenia de la relación entre resistencia a la insulina, hiperinsulinismo e hipertensión arterial es multifactorial. Mediada por

factores como una posible predisposición genética, la obesidad, la reabsorción de sodio a nivel renal el incremento de la actividad nerviosa simpática, la disminución de la actividad Na-K ATPasa y de la actividad Ca-ATPasa y asu vez algunos de estos factores patogénicos lo son tambien de la HTA. Lo que indicaría que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo podrian ser causa de HTA como se puede ver en la (Tabla 8) según postula Sowers y col.(181).

Es indudable por tanto, considerar la HTA como una de las situaciones clínicas más importantes en las que coexiste la resistencia insulínica, por que esta se asocia innumerables veces a diabetes y obesidad.

Algo que se viene cuestionando en la actualidad es si es primero la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia. Muchos investigadores, que usando la técnica del Clamp euglicémico han demostrado que el aproximadamente un 25% de pacientes normopesos estudiados, que tenian una prueba de tolerancia oral a la glucosa normal, presentaban un indice mas alto de resistencia insulínica lo que sugeria una predisposicion a la HTA.(62).

Ferranini y col. demostró en Hipertensos con peso normal, y una curva de tolerancia oral a la glucosa normal, y que no estaban tratados, que estos tenian un trastorno de la sensibilidad a la insulina. Lo que indicaba, que la resistencia insulínica precede en el tiempo al hiperinsulinismo(23).

La resistencia insulínica es la causante o agravante de los mecanismos aterogénicos que se explican en la (Tabla 8).

Niveles altos de insulina en sangre interfieren la fibrinólisis y la movilización de los depósitos de colesterol de la capa íntima de los vasos sanguíneos. Estos efectos sumados, independientes de la existencia o no de HTA, incrementan drásticamente el riesgo de padecer vasculopatía arteriosclerótica. Lo que significa que el resultado de la hiperinsulinemia es un aumento de la morbi-mortalidad significativo (181).

Múltiples estudios realizados en pacientes hipertensos demuestran un incremento relativo de los niveles de glucemia tras una sobrecarga oral o intravenosa de glucosa(12).

El estudio Framingham demostró un aumento del riesgo cardiovascular cuando los valores de glucosa en plasma excedían ligeramente los del rango de normalidad. Este riesgo se incrementaba dramáticamente cuando los valores superaban los 140 mg/dl.(29)

La hiperglucemia está también comunmente asociada con hiperlipemia secundaria, con incrementos de las VLDL y los triglicéridos, y puede estarlo a aumentos de LDL Y colesterol total con disminución de las HDL (166).

Mecanismo	Referencia
Aumento de la reabsorción renal de sodio y agua	Gupta et al, Hypertension 1992; 19 (1): 1-78
Elevada sensibilidad de la presión arterial a la ingesta de sal	Sharma et al., Hypertension 1993; 21: 273
Aumento de las respuestas presora y de la aldosterona a la angiotensina II	Rocchini et al., Hypertension 1990; 15: 861
Alteraciones en el transporte de electrolitos a través de la membrana	
Aumento del Sodio Intracelular	Barbagallo et al., Am J Hypertens 1993; 6: 264
Disminución de la actividad ATPasa Na ⁺ -K ⁺	Pontremoli et al., Am J Hypertens 1991; 4: 159
Aumento de actividad de la bomba Na ⁺ -H ⁺	Aviv, J Am Soc Nephrol 1992; 3: 1049
Aumento de la acumulación intracelular de Ca ²⁺	Kahn et al, Hypertension 1993; 22: 735
Estimulación de factores de crecimiento, especialmente en el músculo liso vascular	Bornfeldt et al, Diabetologia; 35: 104
Estimulación de la actividad del sistema nervioso simpático	Vollenweider et al, JCI 1993; 92: 147
Disminución de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras	Axelrod, Diabetes 1991; 40: 1223
Aumento de la secreción de endotelina	Wolpert et al, Metabolism 1993; 42: 1027
Deterioro del efecto natriurético del péptido natriurético atrial	Fioretto et al, 1992; 41: 936

Tabla 8: Mecanismos posibles por los cuales la hiperinsulinemia podría conducir al aumento de presión arterial.

Ocurre que en las edades medias y altas de la vida hay una disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y un marcado deterioro de la captación de glucosa. Se ha demostrado que los individuos hipertensos, obesos, mayores de 65 años o con aumentos de triglicéridos desarrollan una relativa resistencia a la insulina.

Verdaderamente no se puede pensar que esta afinidad se deba a un hecho casual. Habría que pensar mas bién, que la insulínresistencia debe estar involucrada en la etiología de al menos algunas formas de hipertensión y en el desarrollo de enfermedad coronaria.

Como demostró Reaven (9), existen en el paciente hipertenso aún sin tratar, muchos factores de riesgo que pueden considerarse como secundarios a la resistencia insulínica. Se ha visto como la intolerancia hidrocarbonada es mucho mas frecuente en los hipertensos que en los individuos normotensos y esta se incrementa con la edad, y es común en los obesos. De cualquier forma no llega a producirse hiperglucémia en primeros estadios porque el páncreas del hipertenso es aún capaz de producir mayor cantidad de insulina para compensar el estado de insulínresistencia.

Posiblemente la hiperinsulinemia minimiza el grado de insulínresistencia en sujetos hipertensos. Pero esto se realiza a expensas de aumentar el riesgo de arteriosclerosis, como se demostró en tres estudios epidemiológicos prospectivos (11,54,55). El mecanismo

implicado sería el enlentecimiento del metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que vehiculizan a los triglicéridos de síntesis hepática, debido a la disminución de la actividad lipoproteinlipasa. A esta situación se asocia una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

La coexistencia de varias alteraciones metabólicas como: Resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa, aumento de las cifras de triglicéridos y VLDL, disminución de los niveles de colesterol-HDL e hipertensión arterial aumentan de forma alarmante el riesgo de arteriosclerosis y accidente cardiovascular. Esta asociación de factores de riesgo fué descrita en 1988 por Reaven (13,56) y bautizada como "Síndrome X" o Síndrome de Reaven según otros autores.

La insuliresistencia es un importante factor de riesgo cardiovascular, como puso de manifiesto el estudio llevado a cabo por Pyorala en Finlandia(11), en el que la insulinemia basal y la obtenida dos horas después de una sobrecarga oral de glucósa, se mostraron como excelentes predictores de la incidencia de cardiopatía isquémica durante un periodo de hasta 10 años de seguimiento.

En 1989 Zavaroni demostró que la única variable asociada independientemente con las presiones sistólicas y diastólicas fué la suma de las concentraciones de insulina obtenidas en la prueba oral de tolerancia a la glucosa(10).

También en 1989, el grupo de Reaven y col. realizó un estudio en el que utilizó 47 hombres y mujeres de raza blanca, de peso normal y con una distribución homogénea de edad, sexo y pesos (16 con presión arterial normal, 14 con hipertensión no tratada, 9 tratados con un diurético tiazídico exclusivamente y 8 tratados con una combinación de fármacos diuréticos y antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos. Se midieron las respuestas de la glucosa así como la captación de glucosa estimulada por la insulina. Después de una dosis de 75 g. de glucosa se midieron las respuestas de la glucosa e insulina en plasma durante un periodo de 3 horas. En estudios independientes se estimó la captación de glucosa estimulada por insulina midiendo las concentraciones de glucosa e insulina en el estado de equilibrio (SSPG y SSPI, respectivamente) alcanzadas durante los últimos 30 minutos de una infusión continua durante 180 min. de somatostatina, insulina y glucosa (Técnica del test de sensibilidad a la insulina mediante supresión con somatostatina(26).

Los resultados indicaron que los hombres con hipertensión no tratada, tenían en comparación con voluntarios sanos, concentraciones significativamente elevadas de glucosa e insulina en plasma después de una sobrecarga oral. Las concentraciones medias de SSPG, también fueron superiores a las normales en pacientes con hipertensión no tratada. Además, las concentraciones de glucosa e insulina en plasma, después de la carga oral de glucosa y la concentración de SSPG durante la prueba de supresión de insulina, fueron superiores en los pacientes hipertensos tratados en comparación con los no tratados.

Estos resultados, confirman los hallazgos de este grupo en el sentido de que los pacientes hipertensos sin tratar, son resistentes a la insulina, hiperglucémicos e hiperinsulinémicos en comparación con un grupo de control normotenso y sugieren que muchos de los programas terapéuticos empleados para reducir la presión arterial, aumentan esos problemas metabólicos.

Se postulan varios mecanismos por los que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia podrían elevar las cifras de tensión arterial (Con lo que entraríamos en el círculo vicioso: H.T.A. produce Resistencia insulínica y esta empeora la H.T.A.).

A) La insulina promueve la reabsorción de sodio(68) lo que supone que tiene un efecto antinatriurético por acción directa tubular y sin que aparentemente afecte la hemodinámica renal.

B) La insulina produce una activación del sistema nervioso simpático que se traduce en un incremento de catecolaminas circulantes, lo que elevaría las cifras tensionales.(69)

C) La insulina puede aumentar la actividad de la bomba de protones del intercambiador Na^+/H^+ (70). Asimismo, Sowers demostró que en la insulinoresistencia se altera la "CaATPasa" que permite la extrusión del calcio desde la célula al intestino y que el hiperinsulinismo aumenta la entrada de calcio en la célula. Por ambos mecanismos aumentaría el

contenido de sodio y de calcio intracelular, lo que elevaría la presión arterial.(31)

En diciembre de 1984 se publicaron los resultados de un estudio realizado en Gothenburg (Suecia) en el que los autores, Bengtsson y col. pretendían demostrar si determinadas drogas antihipertensivas podían precipitar una diabetes.

Para esto estudiaron 1462 mujeres de 38-60 años, primero durante 1968-9 y posteriormente las volvieron a revisar entre los años 1980-1 estudiando principalmente los antecedentes e historia de diabetes e hipertensión y de tratamiento con medicación antihipertensiva. Los resultados demostraron un incremento del desarrollo de diabetes en los individuos que eran tratados con diuréticos así como de los que lo eran con beta bloqueantes. Al comparar estos grupos entre sí no hubo diferencia significativa,(28). Es decir ambos grupos terapéuticos, diuréticos y beta-bloqueantes pueden modificar el metabolismo glucídico y precipitar una posible diabetes latente, pero no habría predominio de uno sobre otro. Este efecto se explicaría porque ambos grupos empeoran el estado de insulinresistencia del paciente hipertenso.

Esto vuelve a ratificar la tesis de que hay que tener un extremo cuidado al tratar a pacientes hipertensos con determinadas drogas por el riesgo de poder precipitar una diabetes latente. Esto explicaría también

porqué no disminuye el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con diuréticos y/o beta-bloqueantes.

De aquí la gran importancia de contar con un grupo terapeutico antihipertensivo que no modifique o mejore la insulínresistencia del hipertenso.

En 1988, Pollare estudió la sensibilidad a la insulina en un grupo de hipertensos esenciales no tratados y con una moderada obesidad (BMI de 28), confirmando, al compararlos con un grupo control sano que los hipertensos tenían resistencia a la insulina. Tras 12 semanas de tratar a los hipertenos con prazosina volvió a estudiarse la sensibilidad a la insulina por medio de la técnica de Clamp euglucémico hiperinsulinémico viendose que esta habia mejorado significativamente hasta casi alcanzar a los controles(94,95).

Un término que se utiliza para hablar de resistencia insulínica es el "Índice de sensibilidad insulínica" (ISI) enunciado por Harano y su grupo como consecuencia de la técnica del test de supresión insulínica modificada de la de Shiao-Wei Shen y Reaven(5).

El ISI viene calculado en función de; (V): Ritmo de infusión de glucosa durante la prueba (6 mg/Kg/min). (G): "Steady state plasma glucose" (SSPG), o concentración plasmática de glucosa en estado de equilibrio. (K): V/G . El $ISI:1000 \times (K)$ con un rango de normalidad para ese estudio de (55,0-162).

$$\text{ISI} = 1000 \times \frac{V}{G}$$

Fórmula del Índice de Sensibilidad Insulínica

DETERMINACION DE LA RESISTENCIA INSULINICA.

hasta la actualidad se han descrito varios métodos para determinar la existencia de resistencia insulínica(134), y en la medida de lo posible cuantificarla. Esto presenta importantes dificultades sobre todo teniendo en cuenta la variabilidad individual que presenta la sensibilidad a la insulina según cada sujeto en particular(60,61).

Estos métodos habitualmente utilizados son:

Determinaciones de insulinemia basal de forma repetida por "RIA o ELISA".

Clamp euglicémico-hiperinsulinémico.

Sobrecarga oral de glucosa con determinación de insulina y glucosa.

Sobrecarga intravenosa de glucosa con las mismas determinaciones.

Modelo mínimo de Bergman.

Test de sensibilidad insulínica con supresión de la secreción insulínica endógena por epinefrina y propanolol (que pueden sustituirse por somatostatina y de hecho en la actualidad solo se utiliza ésta por los

problemas de EA. que presentan tanto la epinefrina como el propanolol en la realización de esta técnica) (135).

Las determinaciones aisladas o repetidas de insulinemia no tienen una gran utilidad salvo en el caso de índices de resistencia insulínica muy elevados, pero por la facilidad de realización se usa con más frecuencia que eficacia.

El más utilizado de los modelos actuales, con mucha diferencia (El 90% de los trabajos publicados durante los últimos tres años utilizan esta técnica) es el Clamp euglicémico hiperinsulinémico postulado por De Fronzo en 1979 en el que se infunde una dosis elevada de Glucosa a la vez que se mantiene la glucemia constante mediante una infusión variable de insulina(42).

Se emplea también, por su fácil disponibilidad la respuesta insulinémica a una sobrecarga oral o intravenosa de glucosa, que suele tener una aceptable correspondencia con el método anterior, si bien con las limitaciones que marca la individualidad y la variabilidad de cada paciente al efecto y liberación de insulina, lo que por otra parte también ocurre en el clamp de De Fronzo.(43)

Existe otro método basado en un modelo matemático enunciado por Bergman en 1987, por el que la relación entre secreción de insulina y el índice de sensibilidad a la misma se mantiene constante. Este modelo se conoce como "Modelo mínimo de Bergman" y ha sido

últimamente utilizado en varios estudios(16,18,19,24,25). Cuenta con un grado de aceptación cada vez mayor si bien ha sido sometido a distintas modificaciones(17,23). Desde nuestro punto de vista es un método con las limitaciones individuales propias de cualquier modelo matemático aplicado a la clínica experimental.

El último de los métodos con que contamos a la hora de hacer este tipo de estudio es bastante mas complejo y oneroso que los anteriores pero constituye quizás el método más riguroso y objetivo de los que hemos enumerado.

Fue enunciado por el grupo de Shen, Reaven y col. en 1970 (63) y posteriormente verificado por Harano y col.(64). Consiste en realizar un clamp euglucémico pero manteniendo la insulinemia constante (y no con hiperinsulinemia como en la técnica de De Fronzo).

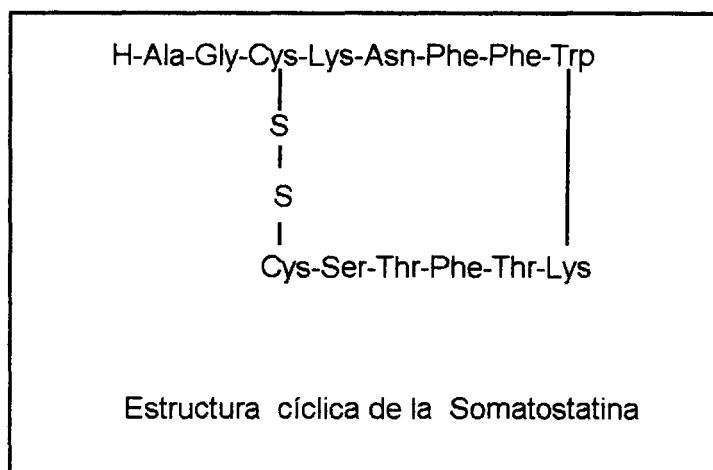
En los primeros estudios con este método para conseguir el estado de isoinsulinemia se perfundía de forma constante una solución de epinefrina y propanolol. Pero este procedimiento tenía frecuentes complicaciones, como alteraciones del ritmo cardíaco de diversa índole (135). Se sustituyeron estos fármacos en estudios posteriores, por somatostatina (64). Esta anula la secreción endógena de insulina. A la vez se suministra insulina rápida de forma constante, como se comentará en la descripción de la técnica en el capítulo de "materiales y métodos".



Estos métodos han sido comparados en algunos estudios como el de Alberti y cols. confirmando su fiabilidad (134).

SOMATOSTATINA.

La somatostatina es un factor hormonal que tiene como función principal inhibir la liberación de la somatotropina (Hormona del Crecimiento o GH). Se denomina también como GH-RIH, SS, SRIF o "Growth hormone release inhibiting hormone" . Es un péptido de 14 aminoácidos con conformación cíclica y un peso molecular de 1.640 daltons. Este péptido se encuentra a nivel de sistema nervioso central, en intestino y en las células "D" del páncreas endocrino (143).



La somatostatina es una hormona eminentemente inhibidora. Suprime la liberación de muchas hormonas y de las secreciones exocrinas. Esta variedad de acciones inhibitorias le ha valido el nombre alternativo de "Paninhibina". Aunque su acción principal es la de inhibir la

secreción de la hormona del crecimiento (GH). Puede controlar la función endocrina del páncreas mediante una vía paracrina. Las acciones de la somatostatina se reseñan en la "tabla 9".

GH
TSH
ACTH(en algunas situaciones tumorales)
INSULINA
MOTILINA
GLUCAGON
GASTRINA
POLYPEPTIDO GASTRICO INHIBITORIO (GIP)
PEPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)
SECRETINA
RENINA
ACIDO CLORHIDRICO
PEPSINA
SECRECION EXOCRINA PANCREATICA
AMILASA SALIVAL

Tabla 9: Hormonas y sustancias cuya secreción es inhibida por la somatostatina

En el S.N.C. se encuentra en hipotálamo y área preóptica: Eminencia média y núcleos periventricular, arcuato, premamilar ventral y ventromedial.

Fuera del S.N.C. se encuentra en las células "D" del páncreas (en asociación con las alfa y betas) y en la pared del estómago y duodeno.

Mecanismo de acción:

Realiza las siguientes funciones principales.

1.- Inhibe la secreción de GH (Somatotropina o hormona del crecimiento).

2.- Inhibe la secreción de TSH hipofisaria en respuesta a la TRH hipotalámica.

3.- Inhibe la secreción de insulina y glucagón en el páncreas.

4.- Inhibe la secreción de gastrina y la secreción de jugo gástrico, secretina, peptina y peptido intestinal vasoactivo.

Para realizarlas se une a unos receptores específicos en la membrana celular y suprime la producción de AMPc, regulando el flujo de calcio o estimulando la permeabilidad al potasio. (182).

Existe una considerable controversia en lo que se refiere a la denominación y clasificación de los receptores de somatostatina. Hay cinco receptores diferentes que han sido identificados y denominados cronológicamente según han sido identificados. Originariamente la nomenclatura de los receptores de somatostatina era mucho más compleja y existían innumerables y confusos términos para designar a

veces a los mismos receptores (SS1, SS2, SRIF1, SRIF2, SOMa, SOMb, SRF14 o SRIF28). Con posterioridad se recurrió a la clasificación que se utiliza en la actualidad. Si bien esta, tampoco aclara del todo la confusión pues aunque identifica los grupos y los receptores según su afinidad por la somatostatina y sus análogos no identifica con claridad las funciones que median cada uno de ellos. Los receptores se agrupan en dos clases: Los del tipo SRIF1 que comprende a los receptores: SST2, SST3 y SST5 y los del tipo SRIF2 que comprende a los SST1 y SST4. De cualquier forma hacen falta muchos más estudios y datos antes de que las funciones, nomenclatura y la comprensión de estos receptores sea definitiva (182).

La somatostatina es rápidamente degradada por las peptidasas. Su vida media es muy corta (1-3 min). El dipéptido N-terminal (Ala-Gly) puede modificarse sin que pierda la actividad biológica pero el puente disulfuro y el dodecapéptido C-terminal son indispensables para que la hormona pueda ser reconocida por los receptores hipofisarios, por lo que al actuar las enzimas sobre estos , la hormona se inactiva.

Liberación:

La somatostatina es liberada a la circulación a bajas concentraciones tras diversos estímulos orales, en particular tras la ingesta de grasas y proteínas.

La somatostatina se degrada rápidamente "in vivo" con lo que es necesario el uso de una infusión intravenosa lenta para conseguir un efecto suficientemente duradero (92). La inyección de somatostatina puede ocasionar náuseas, vómitos y dolor abdominal. Estos no se observan durante la infusión continua.

La inhibición de las hormonas intestinales hace que la administración de somatostatina ocasione una notable disminución del flujo sanguíneo esplácnico sin notables cambios circulatorios sistémicos. Esto es lo que motiva que uno de los usos terapéuticos de esta hormona sea el tratamiento de urgencia de la hemorragia digestiva. En pacientes con hipertensión portal, la somatostatina reduce el flujo hepático, portal y colateral, lo que determina una reducción significativa de la presión portal. Es por este efecto que esté especialmente indicada en el tratamiento de la hemorragia digestiva por varices esofágicas siendo la sustancia mejor tolerada de las que se han empleado en esta indicación.

Se usa también en el tratamiento de fístulas digestivas, pancreatitis, diarreas secretoras e íleo mecánico. Su uso en las diarreas secretoras viene limitado por su corta vida media que hace necesaria, como ya hemos comentado el uso de una infusión endovenosa continua. A pesar de esta limitación se usa con éxito en el tratamiento de diarrea secundaria a apudomas (glucagonoma, vipoma o gastrinoma), en la diarrea idiopática de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en la diarrea inducida por tumor carcinoide. (182).

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1) Comprobar, como se viene postulando hasta ahora, que los pacientes con H.T.A. presentan un estado de resistencia a la insulina.

2) Si existe esta resistencia, como cabe esperar, diferenciar si hay distintos grados de I.R. al comparar pacientes hipertensos con normopeso y pacientes hipertensos obesos.

3) Que el tratamiento con un Inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina como es el Captopril mejora este estado de insulinresistencia. La identificación de grupos terapéuticos que mejoren la I.R. supondría la reducción de las complicaciones de la H.T.A..

4) Ya que la técnica utilizada para cuantificar el grado de "resistencia insulínica" (Test de supresión insulínica) descrita por el grupo de Reaven (5,7,10) es muy costosa en la práctica clínica, pretendemos introducir modificaciones que la hacen mucho más asequible, verificando que no se altera la utilidad de la misma.

5) Comprobar si el area bajo la curva, obtenida tanto de la S.O.G. como de los test de supresión, aporta datos que mejoren la interpretación y/o valoración de los resultados.

6) Verificar que, para cuantificar los niveles de glucémias a lo largo del test se puede usar un reflectómetro tipo "Reflolux". Esto facilitaría la obtención de resultados inmediatos.

7) Analizar las posibles correlaciones lógicas entre los diversos parámetros estudiados de cara a establecer relaciones causa/efecto entre ellas.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

En la actualidad se sabe que la insulinresistencia (RI) es un factor de riesgo cardiovascular muy importante que contribuye a agravar el pronóstico de diversas patologías como la Diabetes Mellitus tipo II, la Hipertensión arterial, la obesidad, etc.(145,146).

Se ha postulado en diversos trabajos la relación entre la (RI) e Hipertensión, y entre la (RI) Y la Obesidad (14,15,23,27,29,31,38,39 41,150).

Se conocen diversos métodos para determinar la IR. Todos los métodos son onerosos o precisan de un aparataje complicado.

Según la técnica empleada por Reaven (5,10,14)(Test de supresión insulínica con somatostatina) hay que diluir la somatostatina en suero glucosado, en función de la cantidad de glucosa necesaria para que con un ritmo de infusión, en función del peso del paciente y en las tres horas que dura la prueba se consigan niveles suficientes para suprimir la secreción endógena de insulina. Esto implica el uso de más somatostatina de la que es estrictamente necesaria para efectuar el test

de supresión y una vez terminado el procedimiento, en el suero glucosado no utilizado queda una importante cantidad de somatostatina sin perfundir. Esto supone un gasto por término medio de unos seis viales más de somatostatina de los necesarios. (cada vial cuesta aprox. unas 5000 pts. y se necesitan unos 12 viales por test realizado). Esto hace que solo de somatostatina por prueba, el costo sea de unas 60.000 pts.

Al montar la técnica en el año 91, decidimos que se podía utilizar una llave de tres pasos y dos bombas de infusión en vez de una sola. Una primera, del tipo "Raterminder IV"®, para infundir el suero glucosado y la insulina y una segunda bomba, de jeringa tipo "IVAC 50®" para infundir la somatostatina.

Este sistema permitiría infundir por una parte la somatostatina necesaria sin desperdicio y por otra la glucosa y la insulina según el peso del paciente. Después de realizar los cálculos comprobamos que la cantidad necesaria para suprimir la secreción endógena de insulina era de 6 viales (que corresponde a una infusión de 400 microgramos/hora, lo que suponía una reducción del 50% la somatostatina, con la consiguiente reducción del coste a la mitad.

Por otra parte los resultados obtenidos en otros estudios sobre IR y tratamiento con IECA como Captopril son contradictorios, en ningún caso definitivos y en cualquier caso no se habían realizado con esta técnica. (33,37,147,148,149 151,152).

Nos planteamos por tanto el estudio en el sentido de intentar demostrar la acción del captopril sobre la IR en hipertensos esenciales de una forma clara , con un método contrastado intentando simplificar la técnica y abaratar costes, que además nos permitirían mantener esta línea de investigación y comprobar, si la técnica es capaz de diferenciar, diversos grados de I.R. mediante la inclusión de dos grupos de control. Un primer grupo formado por "sujetos control"; individuos sanos sin factores de riesgo y el segundo grupo constituido por individuos hipertensos con obesidad referida según un índice de masa corporal superior a 30 Kg/m².

A estos grupos de referencia se les realizó un solo test de supresión en situación basal. (Los hipertensos obesos fueron sometidos a un periodo de "wash-out" o lavado terapéutico de dos semanas de duración previo a la realización del test).

MATERIALES Y METODO



MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 42 individuos de ambos sexos, 20 mujeres y 22 hombres, con edades comprendidas entre 22 y 64 años. Se dividieron en tres grupos distintos. Un primer grupo de 12 individuos sanos que constituían el grupo control, un segundo grupo de 17 individuos con hipertensión arterial esencial no tratada o mal controlada, sin factores añadidos que predeterminaran un estado de insulina resistencia previo. (Se excluyeron de este grupo aquellos pacientes que pudiesen tener: Obesidad, valores de triglicéridos superiores a 200mg/dl, colesterol total superior a 200 mg/dl y/o antecedentes familiares de hiperlipémia tipo IIa, diabétes mellitus tipo II o antecedentes familiares de esta patología, diabetes tipo I, hipotiroidismo, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica y cualquiera de los menos frecuentes reseñados en el capítulo correspondiente (Tabla 7). Se excluyeron también los pacientes con hipertensión grave o secundaria y aquellos que tenían hábito tabáquico. El tercer grupo estaba constituido por 13 pacientes con las mismas características de los anteriores pero con obesidad asociada (I.M.C. > 30).

Las características clínicas de los sujetos del estudio se especifican en la (Tabla 10).

<i>GRUPO</i>	<i>n</i>	<i>EDAD</i>	<i>I.M.C.</i>	<i>PESO</i>	<i>TALLA</i>
CONTROLES	12	35,8±10,6	21,74±1,77	58,85±7,0	164,50±7,8
HIPERTENSOS	17	40,3±10,6	24,45±1,42	71,80±7,13	171,29±8,2
OBESOS	13	38,7±20,6	36,26±5,20	89,03±12,2	156,76±7,2

Tabla 10: Características clínicas de los sujetos del estudio

Se les realizó a todos una analítica de rutina, completa con estudio de lípidos, bioquímica general con estudio hepático, de carbohidratos y estudio de hormonas tiroideas.

A los integrantes del grupo control se les realizó un solo test de resistencia insulínica según la técnica del "Test de supresión insulínica con Somatostatina de Reaven"(5,14,64,65). Se evaluaron las glucémias durante los 180 min. de la prueba. Al inicio, a los 30',60',90',120',140' y desde aquí cada 10' hasta los 180'. En los mismos intervalos se midió la insulinemia.

Al grupo de hipertensos se les practicó, tras un periodo de "wash out" de 15 días en que permanecieron exclusivamente con dieta normocalórica e hiposódica una sobrecarga oral con 75 gr. de glucosa. Se

midió la glucemia al inicio(basal) a los 30',60',90'y 120'. Así mismo se midió la insulinemia en los mismos intervalos.

También se determinaron los niveles de péptido "C" durante el desarrollo de la prueba.

A los 15 días de la sobrecarga oral, se les realizó un test de insulinresistencia. Se administró somatostatina en infusión continua (350 microgramos/h), insulina (25 mU/m²/min) y glucosa al 30% (6mg/Kg/min).

En los pacientes hipertensos la prueba se repitió tras estar tres meses en tratamiento con captopril 50-100 mg/día.Los resultados obtenidos de la comparación del grado de insulinresistencia de los grupos considerados como controles con los hipertensos y de estos antes y después del tratamiento con captopril constituyen el núcleo y fundamento de esta tesis doctoral.

Al grupo de los Hipertensos obesos, tras 15 días de "wash-out" y sin que realizaran dieta hipocalórica se les sometió a la misma metódica que a los individuos controles, incluido el test de supresión de insulina con somatostatina.

La somatostatina se infundió mediante una bomba de inyección continua "IVAC 50®" con el sistema conectado por medio de una llave de pasos múltiples en "T" a la perfusión de glucosa e insulina. Esta se realizó simultaneamente por medio de una bomba de infusión de fluidos

"RATERMINDER IV®"; cuyo sistema se conectaba a la llave de pasos múltiples y esta a un "ABOCATT® del (Nº18) introducido en una vena del antebrazo izquierdo.

Las extracciones se realizaron de una vía venosa obtenida por medio de un "ABOCATT®" del (nº18) unido igualmente a una llave de pasos múltiples que se mantenía permeable con un suero fisiológico de 500 cc. apirógeno e isotónico.

Se cuantificó la media de las concentraciones en estado de equilibrio de glucosa "Steady state plasma glucose"(SSPG) e insulina "Steady state plasma insulin" (SSPI) desde los 140' hasta los 180' y se determinó igualmente la concentración media de péptido C en plasma, (SSPPC) .(durante este periodo las concentraciones de estos parámetros deben haberse estabilizado encontrándose en una fase de "meseta" que es la que nos determina : en el caso de la insulinemia, si la técnica es correcta y en el caso de la glucémia si existe resistencia a la insulina.

El péptido C deberá encontrarse en valores mínimos. Esto nos indicaría que se ha suprimido correctamente la secreción de insulina ya que como hemos comentado la insulina endógena se produce a partir de la proinsulina al separarse en dos fragmentos: La doble cadena de amino-ácidos de la insulina y la cadena de amino-ácidos del péptido C. (Esto no ocurre con la insulina exógena que es activa desde la infusión y no va ligada por tanto al péptido C.

La somatostatina suprime la secreción endógena de insulina por el páncreas y la producción de glucosa hepática. Una vez suprimida aquella, la insulina que podemos medir es la que nosotros estamos infundiendo de forma constante. La supresión se realiza durante las dos primeras horas aproximadamente aunque a los 30' se aprecia un descenso importante en los niveles de péptido-C.

Al evaluar la SSPG lo que estamos observando es como se metabolizan los 6 mg/Kg/min. de glucosa que estamos infundiendo con una cantidad constante de insulina.

Con esta técnica la insulinemia al llegar a la fase de equilibrio se mantiene constante y en niveles similares para todos los individuos. Con estos valores según haya más o menos resistencia insulínica la SSPG que se obtendrá será más o menos elevada.

La cuantificación de la glucosa plasmática se realizó mediante técnica estándar (G.O.D.) y mediante reflectómetro "REFLOLUX"® y las correspondientes tiras reactivas "in situ" de las mismas muestras que posteriormente se enviaron al laboratorio para su procesamiento mediante G.O.D.

La cuantificación de la insulinemia fue realizada por dos métodos a fin de comparar los resultados. En el laboratorio de m. nuclear se procesaron por "radio-inmuno-análisis"(RIA) de ICN Biomedicals, Inc. y en el laboratorio de Bioquímica se realizó la cuantificación por

"inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) de IMx system, Abbott Cient.S.A.

El Péptido "C" se cuantificó mediante la técnica R.I.A. de Medgenix® en el mismo laboratorio de medicina nuclear de nuestro hospital.

El area bajo la curva se determinó aplicando el test de "Simpson".

En la realización de cada test se obtenían 11 muestras de 10 ml de sangre con los intervalos antes citados. Se hacía la determinación de la glucémia por reflectómetro según se realizaba la extracción y el resto de la muestra se introducía en un tubo de vacío con gel. Tras veinte minutos de reposo para permitir la retracción correcta del coágulo, eran inmediatamente centrifugadas y el suero obtenido se pipeteaba y se separaba en tres aliquotas distintas. Las muestras obtenidas se congelaban seguidamente para procesarlas en conjunto.

Esto supuso procesar un total de **396** muestras de suero de los pacientes control , **1377** muestras correspondientes a los sujetos del estudio que eran hipertensos con normopeso y **429** muestras correspondientes a los pacientes hipertensos con obesidad. Esto hizo que el total de muestras estudiadas fué de **2202**.

Para la realización de los cálculos estadísticos se utilizó un ordenador PC compatible y el paquete estadístico Kwiskstat y SPSS. Se analizó, previamente, la aleatoriedad y normalidad de la muestra mediante

el Test de SHAPIRO-WILK y la homogeneidad de la Varianza mediante el Test de SNEDECOR.

Para el estudio de los contrastes entre los tipos de población estudiados, se aplicaron los siguientes test:

-En el caso de normalidad y homogeneidad de la varianza, para la comparación de medias muestrales se aplicó el Test de la T de STUDENT y ANOVA en el caso de K muestras, para datos apareados o no según fuera necesario.

-Cuando no se cumplieran los criterios de normalidad y homogeneidad se aplicaron Test No Paramétricos como alternativas a los anteriores, utilizando los Test de WILCOXON si se comparaban 2 poblaciones o el Test de KRUSKAL-WALLIS cuando se comparaban k muestras.

Para el estudio de las correlaciones se aplicó el Test de COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL (Test de PEARSON) ó su alternativa No Paramétrica (Test de SPEARMAN), si no se cumplieran las condiciones necesarias para su aplicación.

El nivel de significación se acordó para $\alpha = 0,05$ existiendo diferencias significativas cuando la probabilidad p fuese menor que el valor de α . Los datos se expresan en forma de media \pm desviación estandar o en forma de porcentajes.

RESULTADOS

RESULTADOS

Desde que Reaven comenzó sus trabajos sobre insulínresistencia en 1988, han sido numerosos los estudios que han tratado este tema. Los resultados contradictorios publicados y las distintas técnicas existentes hacen que no se puedan apartar mucho los investigadores de la técnica elegida y a pesar de esto por la diversidad de factores que influyen la realización de los test los resultados no son todo lo homogéneos que cabría esperar. En nuestro estudio los resultados de los sujetos controles se aproximan bastante a los han ido publicando en sus trabajos el grupo de Reaven y cols. De cualquier forma analizaremos una serie de matizaciones observadas a los largo del estudio.

VALORES BASALES

Durante el desarrollo de los test de insulínresistencia pudimos comprobar que los valores de insulínemia partían, en los individuos controles, en los hipertensos antes y después de tto. y en los obesos, de valores similares. En el caso de los controles, los valores medios obtenidos por "RIA" en el servicio de M. nuclear de nuestro hospital fueron de 21,43 microU/ml.(S.D.:17,03 y n:12). En el caso de los hipertensos fueron de 18,41 microU/ml.(S.D.:13,89) antes de tto. de 16,46

microU/ml.(S.D.:10,26) despues de tto. (n:17). Los obesos tenian unos valores medios de insulina basal de 13,16 microU/ml.(S.D.:3,45 y n:18).(Fig:5) Entre estos valores no detectamos diferencias estadisticamente significativas. Con posterioridad durante el desarrollo de la prueba la insulinemia ascendio para alcanzar una cota estable en la que la media de las concentracionés de insulina (SSPI) se mantuvieron similares y sin diferencia estadisticamente significativa en los grupos estudiados.

La insulinemia basal se cuantificó tambien mediante "ELISA" en el servicio de Bioquímica. La insulinemia basal de los individuos controles era en terminos de valores promédios de 9,76 mU/ml. $\pm 8,148$ (n=12). En el caso de los pacientes con HTA sin tratar era de: 11,024 mU/ml. $\pm 19,377$ (n=17). Estos valores eran similares tras el tratamiento: 12,839 mU/ml. $\pm 16,411$ (n=17) (Fig. 6). Dichos valores no se pudieron obtener para los pacientes del grupo de obesos por problemas técnicos.(descongelación accidental de las alicuotas que contenian los sueros correspondientes).

Cuando comparamos, no hubo diferencia significativa entre las determinaciones basales por uno y otro método.(Tabla 12).

En cuanto a las glucémias basales se analizaron los resultados obtenidos por "GOD" en laboratorio y los obtenidos por nosotros directamente al realizar la extracción (por medio de un reflectometro tipo "Reflolux®" de Boehringer-Mannheim Dco.S.A.)

Las glucémias basales de los cuatro grupos fueron similares. No existiendo ninguno que presentara una elevación significativa. Los individuos del grupo control presentaban unas glucémias basales medidas por "GOD" de 94,83 mg/dl. $\pm 20,25$ para una n=12. Los del grupo de hipertensos sin tratar tenían 93,23 mg/dl. $\pm 11,29$ para una p=17. Estos una vez tratados presentaban unos valores medios de 98,53 mg/dl. $\pm 12,9$ para una p=17. En cuanto a los obesos, de los que se podía esperar que tuvieran unos valores promédios de glucemia algo superiores, presentaron por el contrario unos valores similares, si acaso algo mas bajos que el resto de los grupos. La media era de 95,07 mg/dl. $\pm 14,20$ una n=18. De cualquier forma estos valores no presentaban diferencia estadísticamente significativa (TABLA 14).

Mientras que las glucémias que obtuvimos nosotros eran las siguientes: Para los controles el valor promedio fué de 85,417 mg/dl. $\pm 9,86$ para n=12. Los hipertensos antes de tto. tenían uos valores de 86,706 mg/dl. $\pm 12,004$,n=17. Los hipertensos despues de tto. tenían 94,824 mg/dl. $\pm 16,391$ y n=17. Los pacientes obesos tenían una glucémia media en ayunas de 90,667 mg/dl. $\pm 6,506$ y n=18. Entre estos grupos la "p" no fué estadísticamente significativa.(Tabla 13).

Los coeficientes de correlación de Pearson's para los valores de glucemia basales por los dos métodos eran de: r: 0,71 con una p<0,01. El coeficiente en los hipertensos antes de tto. era de r: 0,76 con

$p < 0,00001$. Y los hipertensos despues de tto.: $r: 0,70$ con $p < 0,002$. En los hipertensos obesos $r: 0,70$ con $p < 0,002$. (Tabla 11).

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las glucemias basales de los cuatro grupos.

Las insulínemias medias” según la técnica de “R.I.A.” fueron, para los controles de $21,4333$ microU/ml. $\pm 17,032$ y $n:12$. Los hipertensos sin tto.: $18,41$ microU/ml. $\pm 13,89$) y $n:17$. Los hipertensos tras tto. $16,46$ microU/ml. $\pm 10,26$) y $n:17$. Los obesos con HTA. $13,165$ microU/ml. y $n:18$. (Figura 6) no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El Péptido “C” basal se mantuvo en niveles similares a los cuatro grupos de estudio, sin diferencia significativa. Se compararon los resultados globales, con los individuales de los cuatro grupos. (Figura 6b).

SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA

En cuanto a las curvas de tolerancia a la glucosa los resultados fueron los siguientes. Se analizó la respuesta de la insulina y de la glucosa tras la estimulación oral con una ingesta de 75 mg. de glucosa en los sujetos hipertensos. Los resultados se muestran en la (Tabla 11b) y (Fig7).

mg/dl	Glucemia media	S.D.	n°
Basal	90,88	13,48	17
30'	151,94	38,17	17
60'	166,11	40,71	17
90'	119,82	45,6	17
120'	110,18	11,29	17

Tabla 11b

Valores medios de Glucemia durante la S.O.G.(G.O.D.)
(Pacientes hipertensos en situación basal)

La glucosa partía de los valores basales de 90,882 mg/dl. $\pm 13,481$. A los 30' el valor promedio era de 151,94 mg/dl. $\pm 38,17$. A los 60' la curva continuaba ascendiendo hasta 166,11 mg/dl. $\pm 40,71$. A los 90' habia empezado a bajar a unos valores medios de 119,82 mg/dl. $\pm 45,6$ y a los 120' los valores habian vuelto a cifras de 110,18 mg/dl $\pm 11,29$. Estos valores se compararon con los obtenidos con el "Reflolux®". Este nos proporcionó los siguientes resultados: (Tabla 11c).(Fig.7)

mg/dl	Glucemia Media	S.D.	n°
Basal	79,94	14,01	17
30'	141,82	34,3	17
60'	159,47	47,04	17
90'	117,37	49,09	17
120'	106,05	29,5	17

Tabla 11c

Valores medios de Glucemia durante la S.O.G.(Reflolux®)
(Pacientes hipertensos en situación basal)

Al comparar los datos obtenidos por uno y otro método obtuvimos dos curvas practicamente superponibles.(Fig:7) y con unos coeficientes de correlación estadisticamente significativos $r > 0,888$ en todos los puntos con una $p < 0,05$ en las glucemias basales y $p < 0,0001$ en el resto de los puntos (Tabla:11).

Las insulinemias durante la sobrecarga oral de glucosa determinadas por "R.I.A." y por "E.L.I.S.A." configuraban dos curvas muy similares (Fig:7).Cuyos resultados se reflejan en la (Tabla 12b).

Tabla 12b

mU/ml	Insulinemia media	S.D.	n°
Basal	5,924	2,7	17
30'	49,72	30,677	17
60'	61,918	30,787	17
90'	39,229	15,44	17
120'	34,48	22,63	17

Valores medios de Insulinemia durante la S.O.G.(ELISA)
Pacientes hipertensos en situación basal.

Estos mismos valores, en microU/ml. con la técnica de R.I.A.
eran de similares (Tabla 12c).

μ U/ml.	Insulinemia media	S.D.	n°
Basal	12,608	5,8	17
30'	75,41	47,09	17
60'	97,94	55,7	17
90'	66,541	35,05	17
120'	58,021	54,43	17

Tabla 12c
Valores de Insulinemia durante la S.O.G.(RIA)
Pacientes hipertensos en situación basal.

Entre estos no habia diferencia estadisticamente significativa. Como se puede observar en las dos curvas casi superponibles de la (Fig.8).

En cuanto a los coeficientes de correlación de Pearson's obtenidos en la comparación de ambos métodos eran los siguientes (Tabla 12). Para las insulinemias basales obtuvimos una "R" de Pearson's de 0,39, con una "p" no significativa de 0,126. Para las correspondientes a los 30' la "R" era de =,89 y a los 60' la "R" era de 0,92 mientras que las "p" eran menores de 0,0001. A los 90' la "R" era de 0,51 con una "p" menor de 0,035 y a los 120', "R" de 0,70 con una $p < 0,002$.

TABLA 11

Glucemias S.O.G. G.O.D./E.L.I.S.A.	Pearson's R	P	n
Bas.	0.48	0.050	17
30'	0.90	0.000	17
60'	0.94	0.000	17
90'	0.96	0.000	17
120'	0.90	0.000	17

Coefficientes de Correlación de Pearson's (GRUPO: H.T.A. / S.O.G.)
(Glucémias por G.O.D. / Glucémias por Reflolux)

TABLA 12

Ins.ELISA/Ins,RIA.	Pearson's R	P	n
Bas.	0,39	0,126	17
30'	0,89	0,000	17
60'	0,92	0,000	17
90'	0,51	0,035	17
120'	0,70	0,002	17

Coefficientes de Correlación de Pearson's (GRUPO:H.T.A./S.O.G.)
(Insulinémias por E.L.I.S.A. / Insulinémias por R.I.A.)

RESULTADO DEL TEST DE SUPRESION

CONTROLES

Una vez realizado el test de Reaven a los pacientes controles se correlacionaron las glucémias obtenidas mediante G.O.D. con las obtenidas por reflectometria así como las insulinémias determinadas por R.I.A. con las obtenidas por E.L.I.S.A. Respecto a las glucémias durante el test de supresión los coeficientes de correlación fueron estadísticamente significativos, "R" $=0,71$ ($p<0,01$) para los valores

basales y "R" > 0,89 (p<0,00001) para los demás valores.(TABLA 13). Las insulinemias presentaron unos coeficientes de correlación menos homogéneos, consiguiéndose en algunos puntos "R"=0,64-0,91(p<0,05) (basal,30',60',120' y 130') pero para el resto, los coeficientes eran bajos e incluso negativos valores no significativos. (TABLA14).

Los valores obtenidos en el test de los pacientes controles fueron los siguientes : En el caso de las glucemias estas partían de unos valores basales ya comentados de 94,83±20,25 mg/dl, a los 30', los valores medios eran de 157,58±28,53 mg/dl, a los 60' eran de 172,91±32,96 mg/dl, a los 90': 172,16±33,81 mg/dl. A partir de 120' se estabilizaban los niveles de glucemia en una "meseta" (Tabla 13b) que daba unos valores promedio representados por (SSPG) de: 143,57±42,92 mg/dl.(Fig.:15).

TABLA 13b

mg/dl	Glucemia	S.D.	n
Basal	94,83	20,25	12
30'	157,583	28,53	12
60'	172,91	32,97	12
90'	172,16	33,81	12
120'	166,08	48,07	12
130'	160,08	50,51	12
140'	158,33	53,01	12
150'	139,25	42,94	12
160'	147,58	49,55	12
170'	143,57	49,41	12
180'	144,50	40,63	12

Valores de medios de Glucemias
Grupo Control normopeso. Tec.: G.O.D.

TABLA 13

Glu.G.O.D./ Glu.RLX	Pearson's R	P	n
Bas.	0.71	0.010	12
30'	0.90	0.000	12
60'	0.94	0.000	12
90'	0.91	0.000	12
120'	0.91	0.000	12
130'	0.93	0.000	12
140'	0.94	0.000	12
150'	0.89	0.000	12
160'	0.91	0.000	12
170'	0.92	0.000	12
180'	0.97	0.000	12
SSPG	0.95	0.000	12

Coefficientes de Correlación de Pearson's (GRUPO:CONTROL/TEST DE REAVEN)
(Glucémias de G.O.D. / Glucémias de Reflolux)

TABLA 14

Ins.ELISA/Ins,R.I.A.	Pearson's R	P	n
Bas.	0,65	0,023	12
30'	0,91	0,000	12
60'	0,67	0,016	12
90'	0,29	0,363	12
120'	0,64	0,024	12
130'	0,76	0,004	12
140'	0,33	0,289	12
150'	0,37	0,236	12
160'	0,27	0,395	12
170'	0,08	0,813	12
180'	-0,42	0,169	12
SSPI	-0,03	0,918	12

Coefficientes de Correlación de Pearson's (GRUPO:CONTROL)
(Insulinémias por ELISA/ Insulinémias por R.I.A.)

Las insulinemias tenían una tendencia a elevarse rápidamente hasta estabilizarse aproximadamente a los 30' de comenzada la infusión de somatostatina. De forma inversa los niveles de péptido "C" descendían hasta alcanzar niveles mínimos como consecuencia de la supresión de la secreción de insulina endógena.

Los niveles de insulina alcanzados en los últimos puntos de la prueba (a partir de 140') daban un promedio representado por (SSPI) de $29,86 \pm 14,88$ microU/ml.(FIG:10b)(FIG:13).

Se midieron también los niveles de péptido "C" durante la realización del test de supresión con somatostatina. En el grupo de pacientes controles, el péptido "C" partía de unos valores basales medios de $2,97 \pm 0,77$ ngr/ml.(Fig.6b) Estos valores se hacían prácticamente nulos a los 30' de comenzada la prueba ($0,79 \pm 0,13$ ngr/ml) pero a pesar de esto continuaban disminuyendo hasta alcanzar una concentración media en estado de equilibrio que denominamos (SSPPC) de $0,31 \pm 0,24$ ngr/ml. (Fig: 14). El porcentaje de reducción fué del 89,08% sobre los valores basales.(Tabla 27).

RESULTADOS EN LOS PACIENTES HIPERTENSOS EN SITUACION BASAL.

Los pacientes hipertensos sin tratamiento y en situación basal presentaban unas cifras de glucémia basal determinadas por "GOD", de $93,23 \pm 11,29$ mg/dl (n:17) estas eran muy similares a las obtenidas en los



individuos controles no existiendo diferencias significativas ($p>0,05$) entre ellos (Fig.6c). Los resultados de glucemias basales obtenidos por nosotros por medio del Reflolux® eran de $86,70\pm 12,004$ mg/dl. Durante el desarrollo de la prueba la glucemia fué aumentando progresivamente hasta alcanzar una fase de equilibrio hacia los 120' de comenzar esta. Los valores médios de glucemia durante toda la prueba en los hipertensos antes de ser tratados, determinados por GOD se resumen en la (tabla 18).

TABLA 18

mg/dl	Glucémia media	S.D.	n
Basal	93,23	11,29	17
30'	185,94	34,72	17
60'	212,35	33,76	17
90'	234,29	46,75	17
120'	240,76	44,45	17
130'	258,41	38,79	17
140'	265,94	48,64	17
150'	268,41	38,79	17
160'	270,47	55,45	17
170'	263,76	56,70	17
180'	269,11	58,16	17

Valores de Glucemia durante la realización del test de supresión en los HTA en situación basal (**Tec. G.O.D.**)

Una vez alcanzado el estado de equilibrio obtuvimos un SSPG de $267,75\pm 55,68$ mg/dl.(FIG:12).

Estos mismos parámetros de glucémia fueron cuantificados por Reflolux® obteniendo los valores de la (FIG:13)

Así mismo, el SSPG por reflectómetro fué de $257,35 \pm 53,98$ mg/dl. Se realizaron las correlaciones entre los valores de bioquímica y reflolux® (Pearson's) alcanzandose unos coeficientes de correlación significativos: "R">0,62(p<0,001) en todos los puntos (TABLA 15).

TABLA 15

Glu.Bq/ Glu.RLX	PEARSON'S R	p	n
Bas.	0,7414	0,001	17
30'	0,6442	0,005	17
60'	0,9093	0,000	17
90'	0,9288	0,000	17
120'	0,8777	0,000	17
130'	0,6233	0,008	17
140'	0,9368	0,000	17
150'	0,9656	0,000	17
160'	0,8533	0,000	17
170'	0,9214	0,000	17
180'	0,8868	0,000	17
SSPG	0,9018	0,000	17

**Coefficientes de Correlacion de Pearson's.(GRUPO: HIPERTENSOS)
(Glucemias por G.O.D. / Glucemias por Reflolux®)**

En cuanto a las insulinemias; las basales fueron de $18,41 \pm 13,89$ μ U/ml. medidas por "R.I.A." y de $11,024 \pm 19,37$ mU/ml.

medidas por "ELISA". El resto de los puntos de la curva en terminos de promedio fueron: por (RIA):(FIG 10b), y por "ELISA" fueron en promedios los que se muestran en (FIG. 10c).

Estos valores determinados por ambos métodos (R.I.A. y E.L.I.S.A.) se correlacionaron mediante el test de Pearson's obteniendo unos coeficientes de correlación que se reseñan en la (Tabla 16).

TABLA 16

Ins.ELISA / Ins. RIA	PEARSON'S R	P	
Bas.	0,1448	0,579	17
30'	0,3706	0,143	17
60'	0,2871	0,264	17
90'	0,1853	0,477	17
120'	0,1987	0,445	17
130'	0,4856	0,048	17
140'	0,4730	0,055	17
150'	0,5273	0,030	17
160'	0,5530	0,021	17
170'	0,4939	0,044	17
180'	0,5937	0,012	17
SSPI	0,6511	0,005	17

**Coefficientes de correlación de Pearson's.(GRUPO: HIPERTENSOS).
(Insulinemias por ELISA / Insulinemias por RIA).**

Así mismo se evaluaron los niveles de péptido C y se compararon con los niveles de insulina durante el desarrollo de la prueba. Como era de esperar los niveles de péptido C que comenzaban en unos valores basales de $2,64 \pm 0,65$ ngr/ml. descendían a los 180': $0,26 \pm 0,29$ ngr/ml.

Los valores estan representados en la (Tabla 19).

Esta relación de valores medios describía una curva descendente que se representa en (FIG.9).

TABLA 19

ng/ml	Peptido "C"	S.D.	n
Basal	2,64	0,65	17
30'	0,89	0,43	17
60'	0,89	0,43	17
90'	0,59	0,39	17
120'	0,50	0,44	17
130'	0,43	0,25	17
140'	0,35	0,23	17
150'	0,32	0,24	17
160'	0,34	0,39	17
170'	0,27	0,27	17
180'	0,26	0,29	17

Valores de Péptido "C" durante la realización del test de supresión en HTA en situación basal (Tec. R.I.A.)

Pudimos observar que mientras los valores de péptido C disminuían hasta hacerse practicamente nulos (En el caso de este grupo antes de tratamiento, el porcentaje de reducción, era del 89,33% de los

niveles iniciales) la insulinemia ascendía hasta alcanzar unos niveles estables en forma de "meseta". (Fig: 9) y (Fig. 11).

En condiciones normales las concentraciones de insulina y de péptido "C" permanecen directamente proporcionales, es decir, que si aumenta una, lo hace el otro y en la misma proporción. Puesto que son dos componentes de la proinsulina producidos de forma equimolecular. Al anular la secreción de péptido C, lo que en realidad estamos cuantificando es la supresión de la insulina endógena. Por tanto la insulina que cuantificamos es fundamentalmente la exógena que estamos perfundiendo de forma constante. Es por esto que alcanza unos niveles estables pasado un tiempo. Esto indicaría una correcta realización de la técnica de supresión con somatostatina.

RESULTADOS EN LOS PACIENTES HIPERTENSOS TRAS TTO.

Tras realizarles a los pacientes hipertensos con normopeso este primer test se procedió a tratarlos durante tres meses con Captopril (Capoten®) a dosis de 50-100 mgr./ día según respuesta teniendo que mantener los pacientes cifras tensionales menores de 140/90 mmHg. para considerarlos controlados y evaluables.

Pasados los tres meses, se procedió a realizar un segundo test de supresión a los pacientes tratados.

Los resultados obtenidos tras tto. para una "n"=17, fueron los siguientes: Las glucémias basales de promedio determinadas por medio de la técnica "GOD" se reflejan en la (Tabla 14) y el resto de valores de glucemia obtenidos durante la realización del test de supresión se reflejan en la (Tabla 20)

TABLA 20

mg/dl	Glucemia	S.D.	n
Basal	98,235	12,90	17
30'	187,82	35,4	17
60'	207,76	33,82	17
90'	236,82	39,62	17
120'	228,41	37,91	17
130'	230,88	40,59	17
140'	229,94	43,42	17
150'	231,41	43,77	17
160'	233,35	38,75	17
170'	229,17	50,72	17
180'	223,41	54,83	17
SSPG	228,84	44,83	17

**Valores de Glucemia durante la realización del test de supresión
Grupo de HTA después de tratamiento. (Tec. GOD).**

Mediante reflectómetro obtuvimos valores que no presentaban diferencia estadísticamente significativa con los de "GOD" como se puede observar en la (Tabla 13). El SSPG obtenido por Reflolux® era de

216,72±40,11 mg/dl.(FIG. 10d). El coeficiente de correlación de Pearson's entre estos valores era de "0,71"(p<0,001). Que nos indica una buena concordancia entre ambos métodos.

Las insulinemias basales cuantificadas por RIA fueron similares a las de los controles y a las obtenidas en los hipertensos antes de tratamiento. No se detectaron diferencias significativas para este parámetro (FIG.5) y (FIG.6) Los promedios fueron los que se muestran en la (FIG.10d) Obtuvimos un SSPI medio de 32,92±11,04μU/ml. Este valor de SSPI no presenta diferencias significativas con el resto de los SSPI de los restantes grupos (FIG.13). Esto indicará que se alcanzan unos niveles de insulinemia estables similares para todos los grupos.

TABLA 21

μU/ml	INSULINEMIA	S.D.	n
Basal	16,46	10,26	17
30'	34,30	28,03	17
60'	30,67	17,54	17
90'	33,77	15,33	17
120'	37,88	17,55	17
130'	35,52	15,04	17
140'	35,55	13,88	17
150'	34,37	11,91	17
160'	33,57	11,15	17
170'	32,90	12,96	17
180'	30,57	11,34	17

**Valores de Insulinemia durante la realización del test de supresión.
(Grupo: HTA despues de tratamiento) (Tec. RIA)**

Del mismo modo las insulinemias medidas por ELISA en el lab. de Bioquímica fueron similares a las de los controles , hipertensos sin tratar y obesos con HTA. Las insulinemias por ELISA se reseñan en la (Tabla 21).

El SSPI por este método fué de 23,08mU/ml.

El SSPG por GOD fué de 228,84±44,83mg/dl. Este valor fue significativamente menor que el obtenido en el mismo grupo antes de tratamiento pero no llegó a igualarse al de los controles. Fue asimismo menor que el de los individuos hipertensos con obesidad.

Las mismas glucémias medidas por medio de reflolux® fueron similares y sin diferencia significativa con las obtenidas por GOD.

Sin embargo los niveles de péptido "C" fueron en todo momento similares a los del resto de los grupos como era de esperar, sin que existiera diferencia significativa con una $p > 0,05$. Estos valores fueron los siguientes: (FIG:6b)(FIG.14)(FIG.9)(Tabla 22).

TABLA 22

ng/ml	Péptido "C"	S.D.	n
Basal	2,79	0,67	17
30'	0,84	0,54	17
60'	0,66	0,42	17
90'	0,59	0,42	17
120'	0,54	0,39	17
130'	0,52	0,37	17
140'	0,45	0,39	17
150'	0,52	0,42	17
160'	0,46	0,39	17
170'	0,39	0,37	17
180'	0,37	0,36	17
SSPPC	0,42	0,36	17

Valores de Péptido "C" durante el test de supresión.
Grupo: HTA después de tratamiento. (Tec. R.I.A.)

OBESOS CON HTA

En el caso de los pacientes obesos con hipertensión, estos durante el test de supresión partian de glucemias basales medias de $95,077 \pm 14,204$ mg/dl. Estas eran como hemos comentado similares a las de los otros grupos. Se podria esperar que en estos pacientes las glucemias basales fueran algo mas altas peros esto no fué así. La explicación podria estar en el hecho de que al seleccionar a los pacientes, incluidos los obesos se tuvo especial cuidado en no incluir ninguno con hiperglucemia previa ni antecedentes de D.Mellitus.

A lo largo de la prueba obtuvimos los siguientes valores:(Tabla 23).

TABLA 23

mg/dl	GLUCEMIAS	S.D.	n
Basal	95,077	14,20	13
140'	385,462	62,83	13
150'	385,615	61,57	13
160'	397,538	74,40	13
170'	393,058	62,29	13
180'	391,615	61,91	13
SSPG	393,058	62,29	13

Valores de Glucemia durante el test de supresión.

Grupo: Obesos. (Tec.: G.O.D.)

Estos valores como se puede comprobar son sensiblemente mayores que los de cualquiera de los otros grupos del estudio. Estos pacientes mantuvieron el peso estable durante todo el estudio. Este grupo tenia un IMC. medio de $36,265 \pm 5,264$ Kg/m². Esto parece indicar que el gran índice de IR de estos pacientes fuera mas por el gran sobrepeso que por la HTA. Ya que la tasa de IR observada en el grupo de los HTA con normopeso era lo suficientemente moderada como para quedar enmascarada tras la mayor tasa de IR producida por la obesidad.

En lo referente a los valores de insulina obtenidos en este grupo podemos comentar que el perfil de la tasa de supresión , se comportó como en los demás grupos con valores muy similares. Es decir: La insulinemia basal estaba en unos valores medios de $13,16 \pm 3,45$ μ U/ml.

(Los controles y los HTAantes y HTAdespues tenian respectivamente: 21,43±17,03μU/ml, 18,41±13,89μU/ml., 16,46±10,26μU/ml.) Como se comenta en la (FIG.6) no habia diferencias significativas entre los distintos grupos. Este comportamiento homoganeo se mantuvo a lo largo de todo el "test".(Tabla 24).

TABLA 24

μU/ml	INSULINEMIA	S.D.	n
Basal	13,16	3,45	13
140'	23,48	10,60	13
150'	26,483	10,87	13
160'	26,97	10,33	13
170'	27,86	9,99	13
180'	31,03	13,23	13
SSPI	28,08	9,08	13

Valores de Insulinemia durante el test de supresión.

Grupo: Obesos. (Tec.: R.I.A.)

A la hora de comparar los parametros de los distintos grupos encontramos datos interesantes. Los valores de insulina durante la realización del test llegaron a alcanzar en los cuatro grupos una fase de meseta practicamente idéntica que correspondia a la tasa de infusión de insulina exógena , ya que la endogena estaba suprimida y la exogena se infundia por tanto, de forma constante. Esto se refleja en los valores de la (Tabla 25). Entre estos grupos como se aprecia en la (FIG.13) no existian diferencias estadisticamente significativas.

TABLA 25

μU/ml	SSPI	S.D.	n
CONTROLES	29,86	14,88	12
H.T.A. sin Tto.	37,85	16,89	17
H.T.A. tras Tto.	32,85	11,04	17
OBESOS	28,08	9,5	13

Comparación de los SSPI de los cuatro grupos.
(Test:ANOVA). (p: n.s.)

Si había diferencia estadísticamente significativa entre los SSPG de los distintos grupos. Los controles tenían un SSPG que podemos considerar el estándar de trabajo de esta técnica para individuos sanos. Los resultados de estos y los demás grupos se reflejan en la (Tabla 26) y en la (FIG.12).

TABLA 26

mg/dl	SSPG	S.D.	n
CONTROLES	143,57	57,00	12
H.T.A. sin Tto.	267,75	55,68	17
H.T.A. tras Tto.	228,84	44,83	17
OBESOS	393,05	62,29	13

Comparación de los "SSPG" de los cuatro grupos estudiados.
(Test: ANOVA). ($p < 0,001$)

Entre estos grupos, se objetivaron diferencias significativas ($p < 0,001$). Se puede apreciar como los hipertensos, que tenían un índice de IR alto en comparación con los controles mejoraron después de tres meses con Captopril, pero no llegaron a alcanzar los valores de los controles como se aprecia en la (FIG.12).

En lo referente a los valores de péptido "C", estos tuvieron un comportamiento muy homogéneo al igual que ocurría con la insulina endógena, de la que eran un fiel reflejo. Los valores basales para los cuatro grupos fueron de: $2,97 \pm 0,77$ ng/ml. para los controles, de $2,64 \pm 0,65$ ng/ml. para los hipertensos sin tratar, de $2,79 \pm 0,79$ ng/ml. para los hipertensos tratados y $2,98 \pm 0,8$ ng/ml. para los hipertensos con obesidad. Entre estos grupos no hubo diferencia significativa (Fig: 6b).

Estudiamos también el SSPCP, o concentración media de pept."C" en estado de equilibrio (Steady state plasma "C" Peptide) y lo comparamos con el valor de Péptido "C" basal global. Este valor para los

distintos grupos fue de $0,31 \pm 0,24$ ng/ml. en el caso de los controles. De $0,30 \pm 0,29$ ng/ml. en el caso de los hipertensos sin tratamiento. De $0,41 \pm 0,36$ ng/ml. en los hipertensos tratados y de $0,62 \pm 0,32$ ng/ml. en los obesos con HTA., con unos porcentajes de reducción sobre los niveles basales que se reflejan en la (Tabla 27). Entre estos grupos no hubo diferencia significativa. (FIG: 11).

TABLA 27

ngr/ml	SSPPC	S.D.	% de reducción sobre Pep."C" basal	n
CONTROLES	0,31	0,24	89,08	12
H.T.A. sin Tto.	0,30	0,29	89,33	17
H.T.A. tras Tto.	0,41	0,36	85,56	17
OBESOS	0,62	0,32	78,16	13

Comparación de los SSPPC de los cuatro grupos estudiados, referidos a los valores iniciales globales con su correspondiente porcentaje de reducción. (Tec.: R.I.A.). (Test: Kruskal-Wallis)(P:n.s.)

AREA BAJO LA CURVA:

Los resultados obtenidos al determinar el área bajo la curva durante el test de I.R. no fueron significativos para las curvas globales de las glucemias y de las insulinemias antes y después del tratamiento. (Fig.16,17). Sin embargo al comparar los valores obtenidos desde los 140' a los 180' se apreció una diferencia estadísticamente significativa ($p:0,0031$) en las glucémias, no así en las insulinemias, como era de esperar (Fig. 18-19).

DISCUSSION

DISCUSION

Al comenzar el estudio planteabamos la posibilidad de que la sobrecarga oral de los hipertensos fuera un marcador que diferenciara la IR antes y después del tratamiento.

Como se desprende de este estudio, consideramos el SSPG como el indicador del grado de insulinresistencia de un individuo, en base a la mayor o menor capacidad para metabolizar una cantidad de glucosa determinada mediante una infusión constante de insulina exógena, una vez anulada la secreción endógena de esta. Consideramos como normales los valores obtenidos en nuestros sujetos control al no concurrir en ellos ningún otro factor causante de I.R. estimándose el rango de normalidad del SSPG en torno a 159 ± 69 mg/dl. Comparativamente, es obvio, que los pacientes con H.T.A. estudiados tienen mayor índice de I.R. que los normotensos con SSPG significativamente mas altos. Estos pacientes hipertensos controlados mediante tratamiento farmacológico con Captopril durante tres meses mejoraron ostensiblemente sus niveles de sensibilidad a la insulina. Era obvio tambien que los obesos con hipertensión tenían unos valores mucho mas altos que los hipertensos puros y que los controles.

Respecto a los controles, Reaven y cols. obtienen resultados similares pero no idénticos en los distintos trabajos que han publicado utilizando esta técnica. Uno de estos estudios (2) fue realizado en 24 individuos de raza oriental (IMC <25), divididos en tres grupos que englobaban a 8 hipertensos sin tratamiento, 8 individuos sanos y 8

hipertensos una vez tratados con una combinación de beta-bloqueantes y diuréticos tiacídicos, obteniendo un SSPG medio de 134 ± 13 mg/dl. para los controles sanos.

En otro estudio (22) realizado en 47 individuos de raza blanca (IMC < 25), de los cuales 14 eran hipertensos sin tratamiento, 9 hipertensos en tratamiento con diuréticos tiacídicos y 8 en tratamiento con diuréticos tiacídicos y betabloqueantes, los 16 sujetos control que se incluyeron tenían un SSPG medio de $105,6 \pm 19,2$ mg/dl. Otro trabajo del mismo grupo realizado en 40 individuos (IMC < 25) divididos en 2 grupos, uno con 20 sujetos no fumadores y el otro con 20 fumadores habituales, el SSPG del grupo de no fumadores fue de $90 \pm 10,4$ mg/dl y en los fumadores de $150 \pm 14,6$ mg/dl.

Harano y Cols. utilizando una técnica muy parecida(54), obtienen un SSPG en 5 sujetos control (IMC < 25) de 73 ± 8 mg/dl . la diferencia observada entre los datos de este grupo y los conseguidos por el grupo de Reaven y el nuestro, estriba fundamentalmente en que el tiempo de duración de la prueba es de 120 minutos en el estudio de Harano y cols y de 180 minutos en el caso de Reaven y nuestro.

En el caso de los controles de nuestro estudio el SSPG fue de 159 ± 69 mg/dl. muy similar a los descritos por Reaven, teniendo en cuenta la diversidad de factores que pueden hacer variar los resultados (tipo de bombas de infusión, concentración de la glucosa infundida, etc.).

Con respecto a los estudios publicados por Reaven y su grupo en pacientes con Hipertensión Arterial ya mencionados anteriormente (5,24,27) el SSPG medio de los pacientes sin tratamiento de raza asiática fue de 219 ± 9 mg/dl. y tras tratamiento con la combinación de diuréticos tiacídicos y betabloqueantes de 211 ± 18 mg/dl. siendo esta diferencia no significativa(2). En el trabajo realizado con individuos de raza blanca, los 14 Hipertensos sin tratamiento tenían un SSPG de 182,24 mg/dl y el SSPG de los hipertensos con tratamiento era de 192 ± 24 mg/dl cuando estaban tratados con hidroclorotiazida y de $288\pm 33,6$ mg/dl cuando estaban tratados con una asociación de hidroclorotiazida y betabloqueante, siendo estas diferencias estadísticamente significativas(22).

Los hipertensos de nuestro estudio, antes de tratamiento tenían unos valores medios de 253 ± 26 mg/dl. y estos mismos después de tratamiento con Captopril tenían un valor medio de 219 ± 38 mg/dl. Respecto a los pacientes hipertensos sin tratamiento, los valores de SSPG medio obtenidos por Reaven y los obtenidos por nosotros son también muy parecidos. Sin embargo, los valores del SSPG tras aplicar diversos tratamientos varían en función del grupo farmacológico empleado. Los trabajos de Reaven confirman el efecto desfavorable de diuréticos tiacídicos y betabloqueantes sobre la sensibilidad a la insulina también confirmado por otros autores (18,23,26), por el contrario nuestro trabajo demuestra un efecto claramente favorable sobre la sensibilidad a la insulina tras tratamiento con un IECA (captopril) también observado por otros grupos de trabajo (28,32,34)utilizando otras técnicas.

En distintas publicaciones se utiliza el "Índice de sensibilidad a la insulina" (ISI) como indicador del grado de efectividad que tiene la insulina endógena de un determinado individuo (54). Este índice no es mas que el SSPG con un factor de corrección que en ningún caso aporta ventaja alguna sobre el uso como indicador del SSPG por si solo, pero se ha extendido su uso y prácticamente no se contempla un estudio sobre insulinresistencia que no recoja el ISI.

Los valores de ISI que se reseñan en el trabajo de Harano y cols. son sensiblemente distintos a los nuestros para los controles. Mientras que en el caso de su estudio el ISI en los controles es de $(86,5 \pm 10)$ en el nuestro es de $(37,73 \pm 16,37)$ si bien hay que hacer notar la misma salvedad que cuando comparamos los SSPG de los dos estudios. Es decir; que mientras en el caso del grupo de Harano la prueba termina a los 120 minutos en el nuestro lo hace a los 180 minutos. Esta mayor duración permite obtener un mejor grado de equilibrio glucémico. En los trabajos mencionados, del grupo de Reaven no se contempla la cuantificación del ISI, coincidiendo con nosotros en que este no aporta realmente ninguna ventaja sobre el SSPG. y sugieren la necesidad, vistos los resultados obtenidos en sus trabajos , de realizar estudios en hipertensos tratados con distintos fármacos para ver su acción sobre la insulinresistencia (22).

Se demuestra en este estudio que la determinación de los niveles de péptido "C" durante la realización del test de Reaven es un

buen indicador de la correcta supresión de la secreción endógena de insulina.(fig.9)

Al igual que en distintos estudios, el péptido "C", se suprime prácticamente al pasar de valores basales medios de $2,97 \pm 0,77$ ng/ml. en los controles ($2,64 \pm 0,65$ ng/ml. en los hipertensos sin tto. y $2,98 \pm 0,80$ ng/ml. en los mismos con tto.) a unos valores medios (SSPPC) de $0,31 \pm 0,24$ ng/ml. en los controles , de $2,64 \pm 0,65$ ng/ml. en los hipertensos no tratados y de $0,30 \pm 0,29$ ng/ml. en los hipertensos después de tratamiento. En el trabajo de Harano los valores de péptido "C" son prácticamente iguales a los nuestros . Esto se debe a que el péptido "C" se encuentra prácticamente suprimido a los 30 minutos de iniciada la infusión de somatostatina con lo que no influye tanto la duración de la prueba. En el caso de este estudio el péptido "C" basal de los controles parte de unos valores en torno a $2,2 \pm 0,44$ ng/ml. y se reducen un 50% a los 30 minutos y un 66% entre los 90 y los 120 minutos. En nuestro estudio la reducción es de un 87% a los 180' para cualquiera de los grupos.(fig.14).

CONCLUSIONES :

1.- Las modificaciones introducidas en la técnica de supresión insulínica utilizada para determinar el grado de I.R., como son la separación de la somatostatina y la insulina al utilizar dos bombas distintas para infundirlas y unir las en una llave de pasos múltiples justo antes de introducir el catéter en la vena cubital del antebrazo, permiten economizar somatostatina y reducir el costo de la técnica a la mitad.

2.- Al utilizar somatostatina, se consigue anular casi completamente la secreción endógena de insulina, como demuestra el hecho de que los niveles de péptido C disminuyen desde valores normales al comienzo de la prueba a niveles prácticamente despreciables y próximos a cero ngr/ml.

3.- Como se desprende de este estudio, las determinaciones basales de insulinemia y glucemia, así como, los valores obtenidos de ambos parámetros a lo largo de una S.O.G. no son lo suficientemente sensibles para cuantificar los estados de I.R. ya que estas determinaciones no tuvieron diferencia significativa entre ninguno de los grupos estudiados,

mientras que el test de supresión puso de manifiesto diferentes grados de I.R. de manera significativa entre los mismos.

4.- Los pacientes con H.T.A. presentaron unos niveles de glucemia en estado de equilibrio sensiblemente mayor que los individuos controles. Esto indicaba una disminución de la sensibilidad a la insulina. (Y por tanto una mayor resistencia a la acción de esta). Con lo que se confirma que en la HTA existe un estado de I.R.

5.- Los pacientes estudiados como tercera población, es decir aquellos que tenían Obesidad e HTA simultáneamente presentaban unos niveles de IR mucho mayores que los hipertensos con normopeso y en consecuencia apreciablemente mayores que los controles. En observaciones posteriores se vio que a pesar de tratarlos con distintos fármacos esta no disminuía mientras no se consiguiera una pérdida ponderal apreciable.

6.- Los pacientes con HTA y normopeso, que presentaban una IR. evidente mejoraban esta tras un periodo de tres meses de tratamiento con Captopril a dosis de 50-100 mg./día. repartidos en dos tomas. Pero a pesar de esta mejoría observada, la sensibilidad a la insulina no se igualaba a la de los controles.

7.- Según esto debemos considerar al Captopril como un fármaco de elección para el tratamiento de la HTA en el caso de sospecha de IR o circunstancias que predispongan a esta pues como se ha observado además de los efectos terapéuticos sobre la tensión arterial actúa de forma positiva sobre la IR.

8.- La determinación del área bajo las distintas curvas registradas durante la realización de los test de I.R. no aporta datos relevantes al no apreciarse diferencia alguna entre los valores antes y después de tratamiento en lo que se refiere a las curvas completas. Pero al estudiar los valores obtenidos desde los 140' a los 180' (valores utilizados para la determinación de los "SSPG" y "SSPI"), encontramos que la cuantificación del área bajo la curva tiene la misma sensibilidad que la medición de aquellos parámetros de forma aislada.

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 11

Glu.GOD/ Glu.RLX	Pearson's R	P	n
Bas.	0.48	0.050	17
30'	0.90	0.000	17
60'	0.94	0.000	17
90'	0.96	0.000	17
120'	0.90	0.000	17

Coefficientes de Correlación de Pearson's (GRUPO: H.T.A. / S.O.G.)
(Glucémias por G.O.D. / Glucémias por Reflolux®)

TABLA 12

Ins.ELISA /Ins. RIA	Pearson's R	P	n
Bas.	0,39	0,126	17
30'	0,89	0,000	17
60'	0,92	0,000	17
90'	0,51	0,035	17
120'	0,70	0,002	17

Coefficientes de Correlación de Pearson's (GRUPO:H.T.A./S.O.G.)
(Insulinémias por E.L.I.S.A. / Insulinémias por R.I.A.)

Tabla13

GLUCEMIAS BASALES REFLOLUX

Comparacion de los cuatro grupos del estudio

Tipo	Media	S.D.	n°
Controles	85,417	9,86	12
HTA pre-tto	86,706	12,004	17
HTA post-tto	94,824	16,391	17
obesos	90,667	6,506	13

Test A.N.O.V.A.

u=mg/dl

p: no sign.

Tabla:14

GLUCEMIAS BASALES (G.O.D.)

Comparacion de los cuatro grupos del estudio

Tipo	Media	S.D.	n°
Controles	94,83334	20,2522	12
HTA pre-tto	93,23529	11,29452	17
HTA post-tto	98,52941	12,9089	17
obesos	95,07692	14,20365	13

Test A.N.O.V.A.

u=mg/dl

p: no sign.

TABLA 15

Glu.G.O.D. / Glu.RLX	PEARSON'S R	P	n
Bas.	0,7414	0,001	17
30'	0,6442	0,005	17
60'	0,9093	0,000	17
90'	0,9288	0,000	17
120'	0,8777	0,000	17
130'	0,6233	0,008	17
140'	0,9368	0,000	17
150'	0,9656	0,000	17
160'	0,8533	0,000	17
170'	0,9214	0,000	17
180'	0,8868	0,000	17
SSPG	0,9018	0,000	17

Coefficientes de Correlacion de Pearson's. Comparación entre valores obtenidos por G.O.D. y Reflolux® (GRUPO: HIPERTENSOS)

TABLA 16

Ins.ELISA / Ins. RIA	PEARSON'S R	P	n
Bas.	0,1448	0,579	17
30'	0,3706	0,143	17
60'	0,2871	0,264	17
90'	0,1853	0,477	17
120'	0,1987	0,445	17
130'	0,4856	0,048	17
140'	0,4730	0,055	17
150'	0,5273	0,030	17
160'	0,5530	0,021	17
170'	0,4939	0,044	17
180'	0,5937	0,012	17
SSPI	0,6511	0,005	17

Coefficientes de Correlacion de Pearson's. Comparación de los valores obtenidos por Téc. ELISA y por Téc. RIA. (GRUPO HIPERTENSOS).

TABLA 17

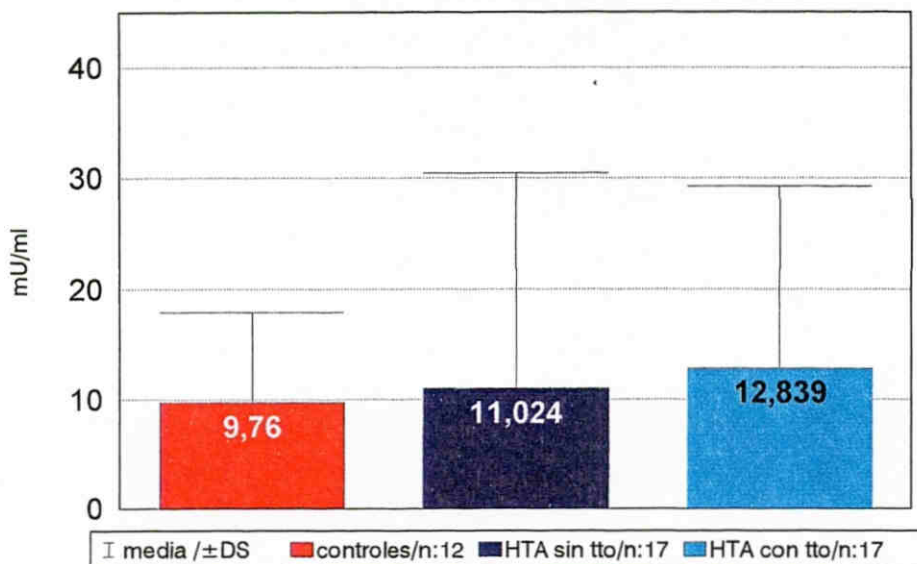
Pep.R.I.A. / Ins. R.I.A.	Pearson's R	P	n
Bas.	-0,0025	0,987	42
30'	-0,1827	0,343	29
60'	-0,4374	0,018	29
90'	-0,3368	0,074	29
120'	-0,1602	0,415	29
130'	-0,0524	0,791	29
140'	-0,3400	0,030	42
150'	-0,3432	0,028	42
160'	-0,3135	0,046	42
170'	-0,2821	0,074	42
180'	-0,0855	0,595	42
SSPPC/SSPI	-0,2893	0,067	42

Coefficientes de Correlación de Pearson's (GRUPO: GLOBAL)
(Insulinémias por Test R.I.A. / Péptido C. por Test R.I.A.)

Figura 5

INSULINAS BASALES por E.L.I.S.A.

Comparacion en controles e Hipertensos antes y despues de tto.



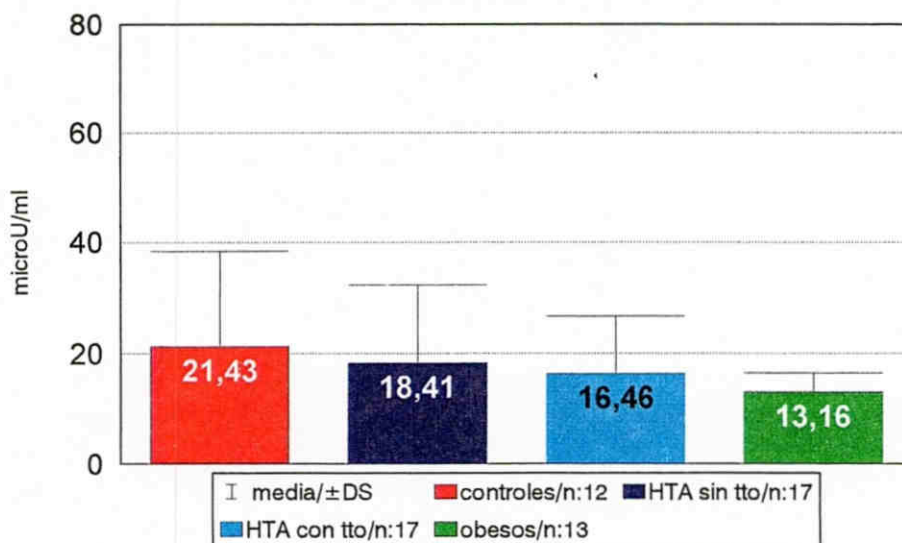
T. Kruskal-Wallis + T. Newman-Keuls.

p: n.sig.

Figura 6

INSULINAS BASALES por R.I.A.

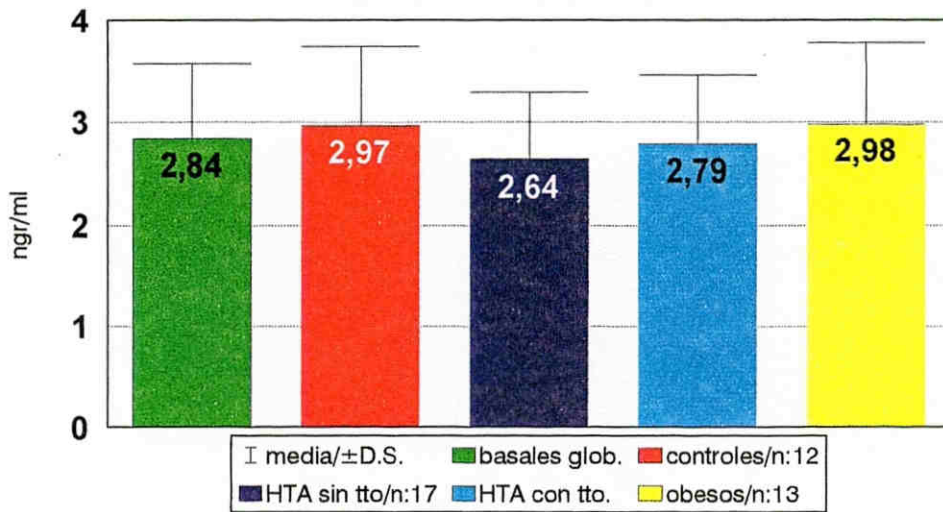
Comparacion de los cuatro grupos estudiados



T. Kruskal-Wallis + T. Newman-Keuls.

p: n.sig.

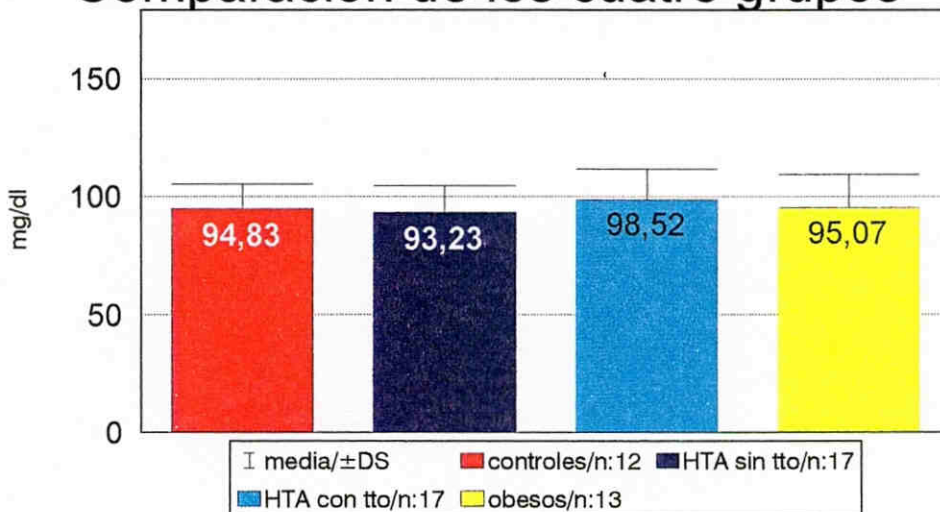
Figura 6b
PEPTIDO C BASAL (R.I.A.)(comparacion de los cuatro grupos y estos con la media global



T. Kruskal-Wallis

p:n.sig.

Figura 6c
GLUCEMIAS BASALES (G.O.D.)
 Comparacion de los cuatro grupos



T. Kruskal-Wallis + T. Newman-Keuls.

p: n.sig.

Figura 7

Glucemia durante S.O.G. Grupo Hipertensos sin tratar

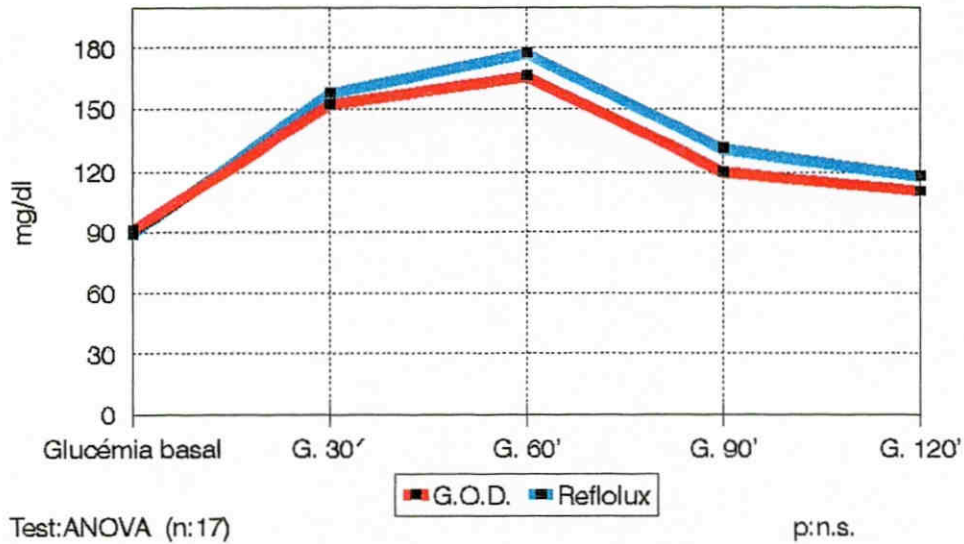


Figura 8

Insulinemia durante S.O.G. Grupo H.T.A. sin tratar

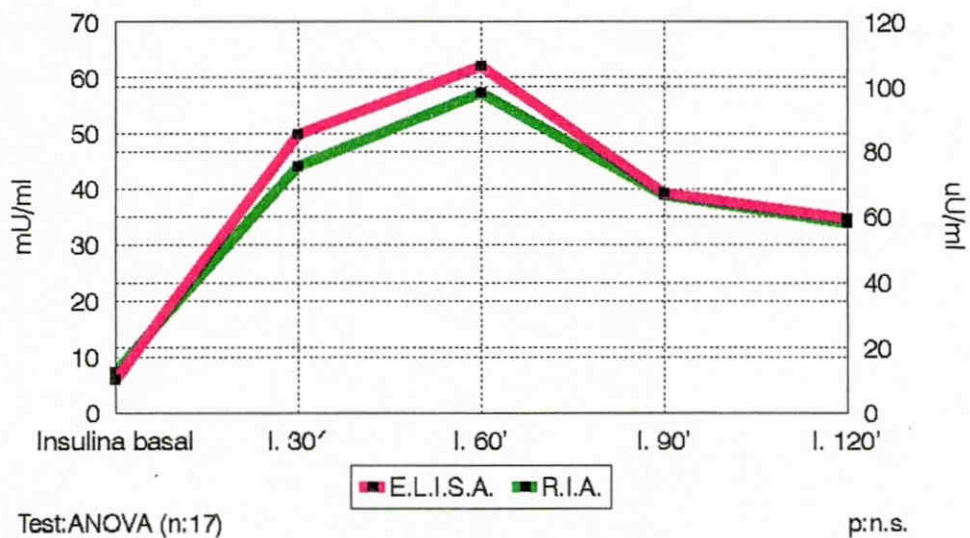


Figura 9b

Glucemia (G.O.D.) del grupo de HTA durante el test de supresión antes y después del tratamiento (n=17).

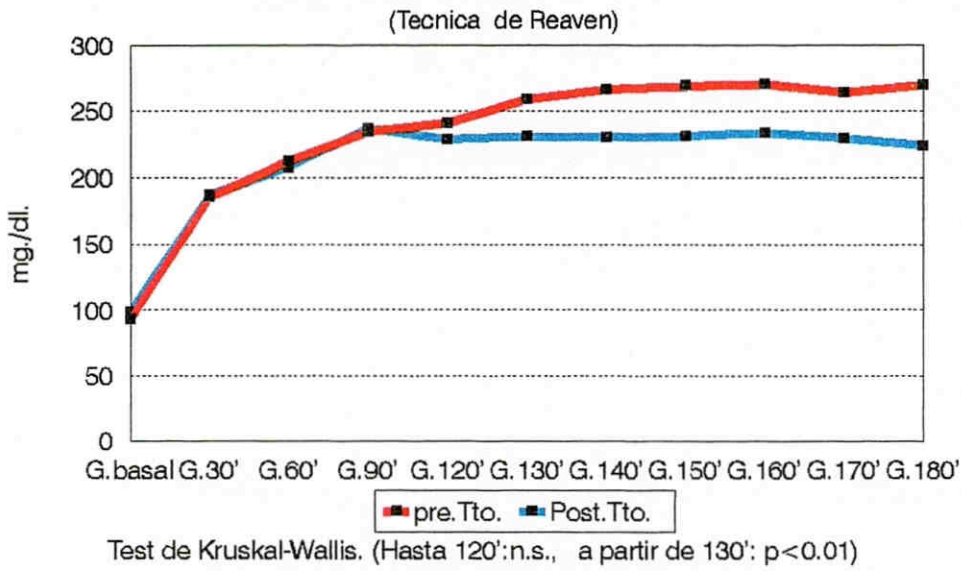


Figura 9

INSULINEMIA y PÉPTIDO "C" durante el test de supresión antes y después de tratamiento .

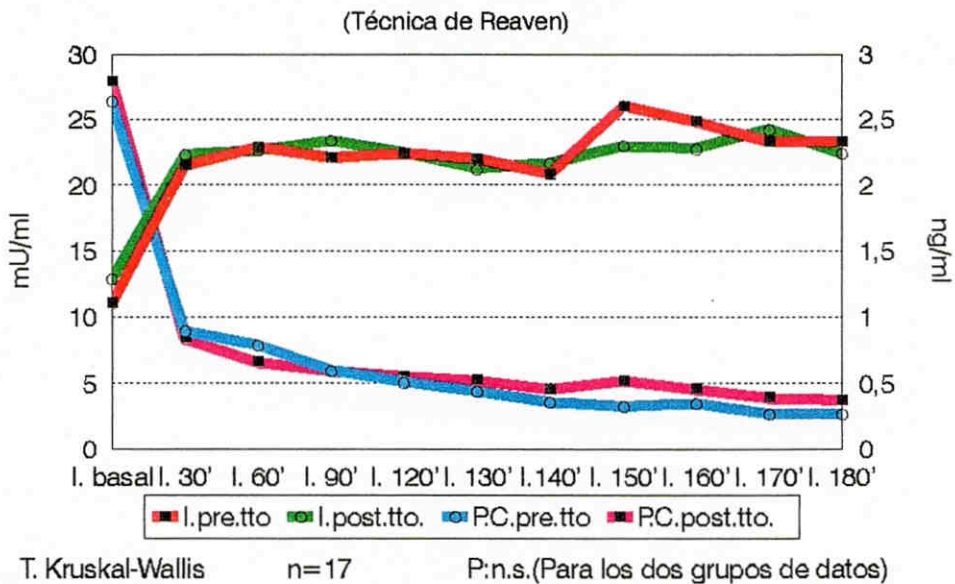
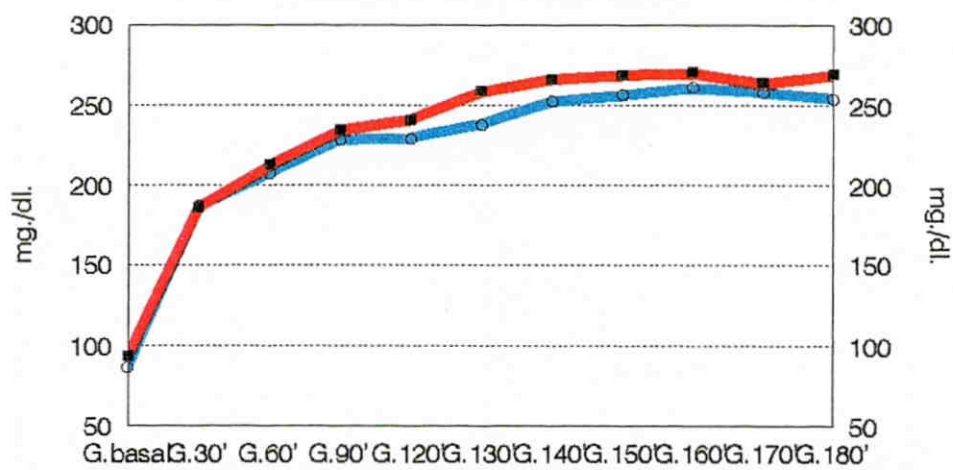


Figura 10

Glucémias durante el test de supresión del grupo de hipertensos en condiciones basales



T.: ANOVA

n:17

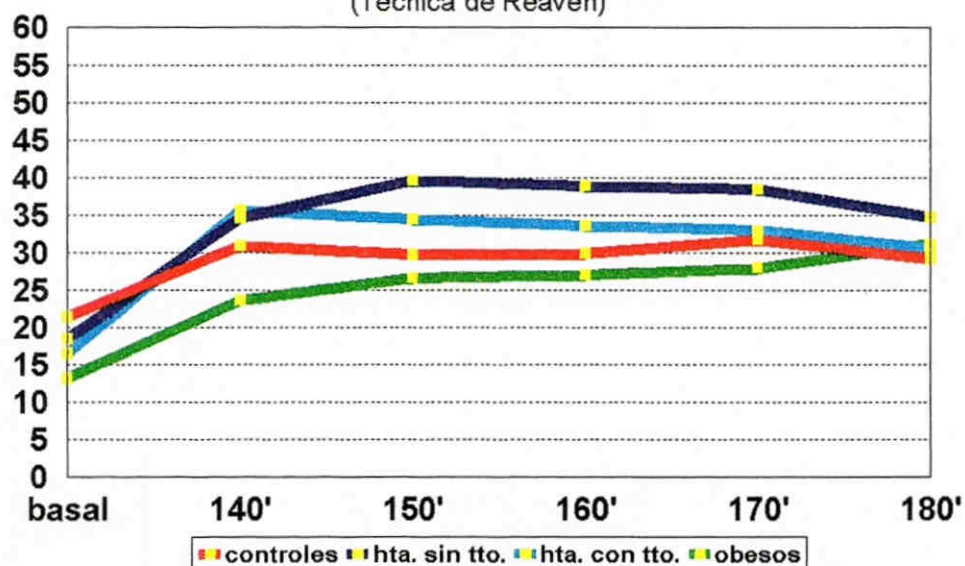
P:n.s.



Figura 10b

Insulinemias durante el test de supresión (comparación de los cuatro grupos estudiados)

(Técnica de Reaven)



unid: microU/ml(RIA)

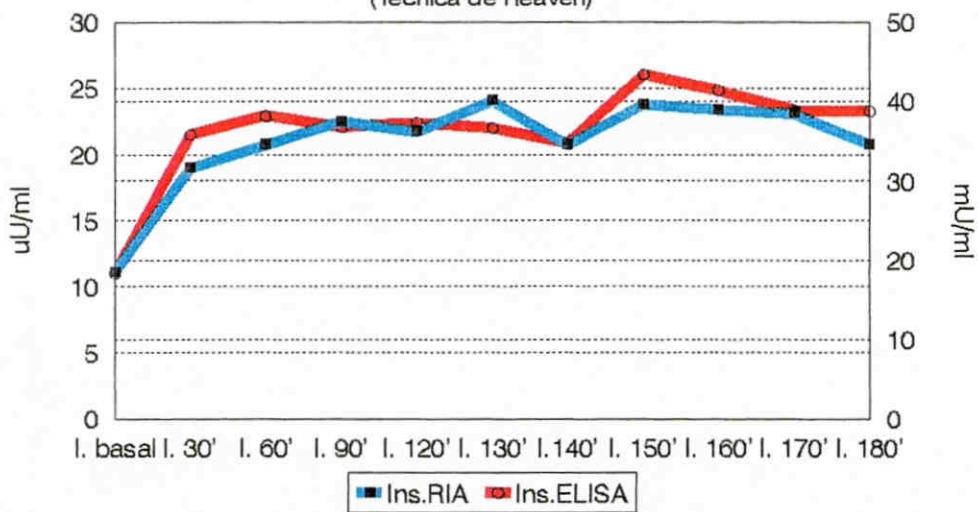
p:n.s.

Test ANOVA

Figura 10c

Insulinemia durante Test de Supresion.
(Grupo: Hipertensos en condiciones basales)

(Tecnica de Reaven)



Test: Kruskal-Wallis.

n=17

p:n.s.

Figura 10d
Insulinemia durante el Test de Supresion.
(Grupo: Hipertensos despues de tratamiento)

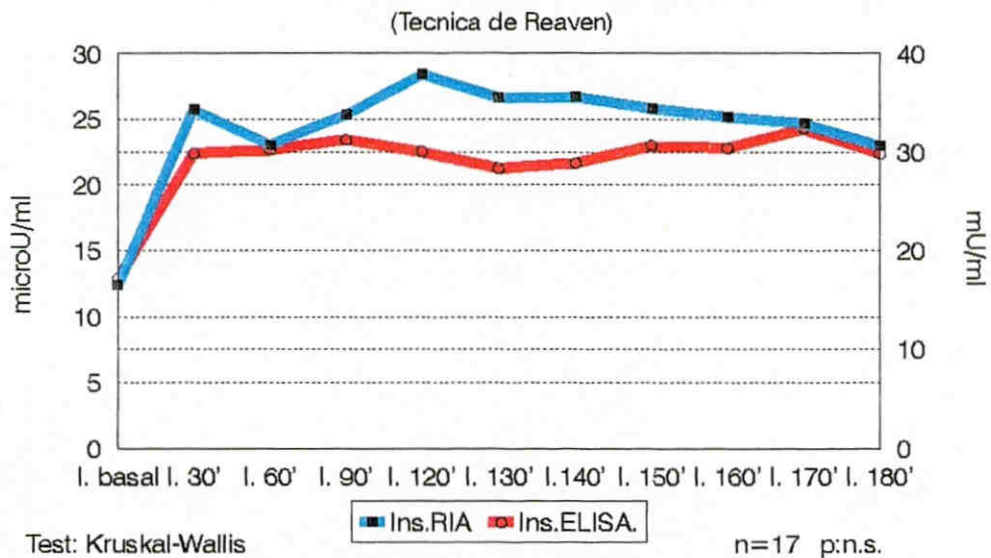
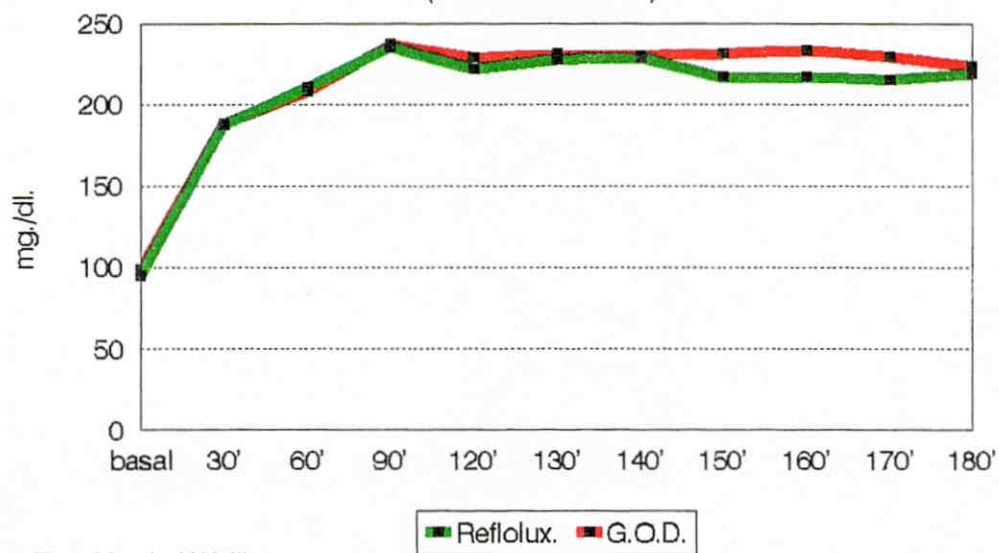


Figura 10e
Glucémia durante el Test de supresion.
Grupo:HTA despues de tratamiento.
(Tecnica de Reaven)

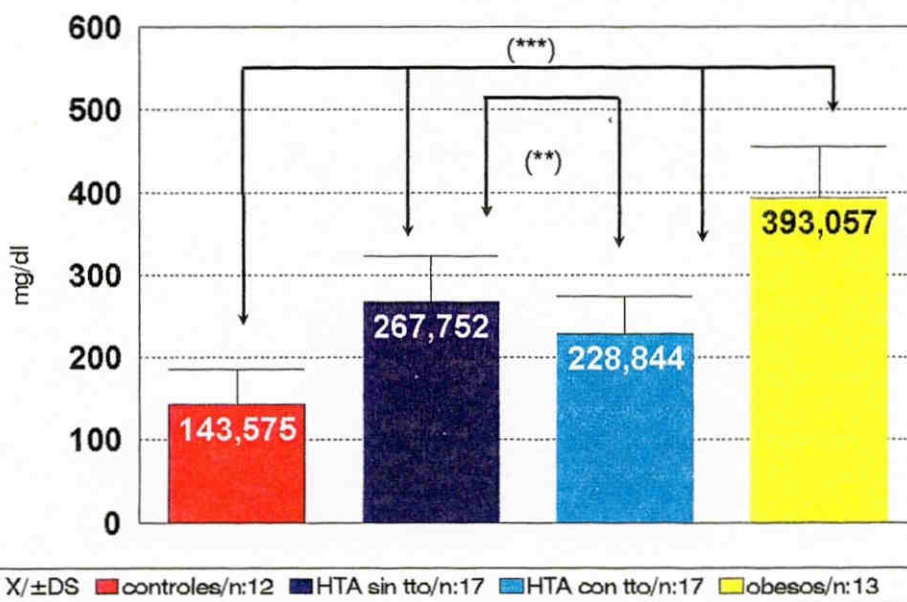


Test: Kruskal-Wallis

n= 17 p:n.s.

Figura 12

COMPARACION SSPG (G.O.D.) de los cuatro grupos estudiados



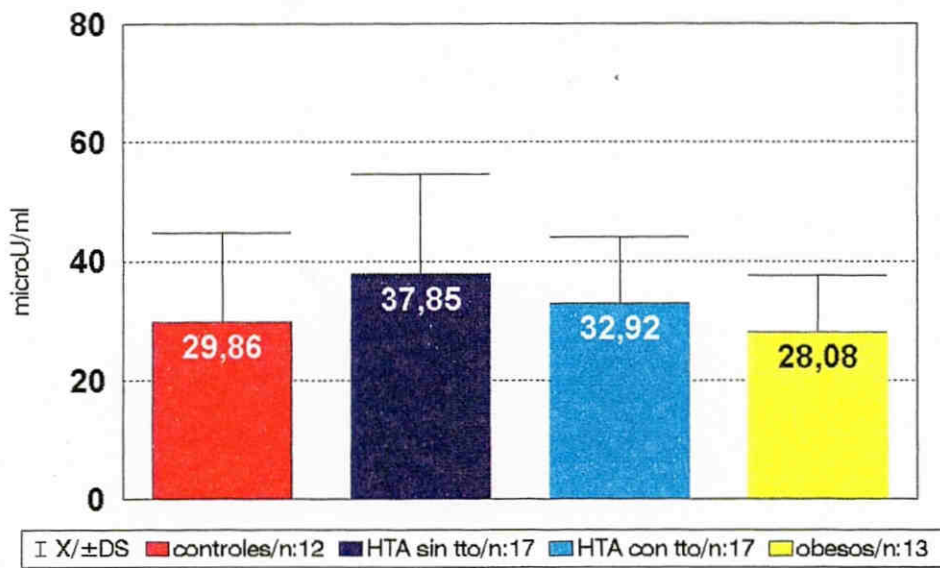
T. Kruskal-Wallis

(**)p<0,01

(***) p<0,001

Figura 13

COMPARACIÓN SSPI (T. R.I.A.)

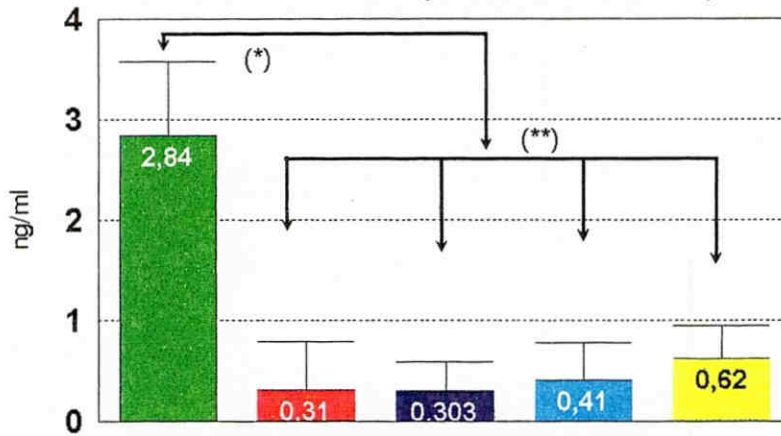


T. Kruskal-Wallis

p: n.sig.

Figura 14

Comparación SSPPC de todos los grupos (T. R.I.A.) con ref. a las cifras basales. (% de reducción)



I media/±D.S.

■ basales glob.

■ controles/n:12(red.:89,08%)

■ HTA sin tto/n:17(red.:89,33%)

■ HTA con tto./n:17(red.:85,56%)

■ obesos/n:13(red.:78,16%)

T. Kruskal-Wallis

(*) $p > 0.0001$ (**) n.sig.

Figura 15

**Glucemias durante el Test de Supresión
(TÉCNICA DE REAVEN).**

CONTROLES HTA-PRE HTA-POST HTA-OBESOS
 n: 12 n: 17 n: 17 n: 13

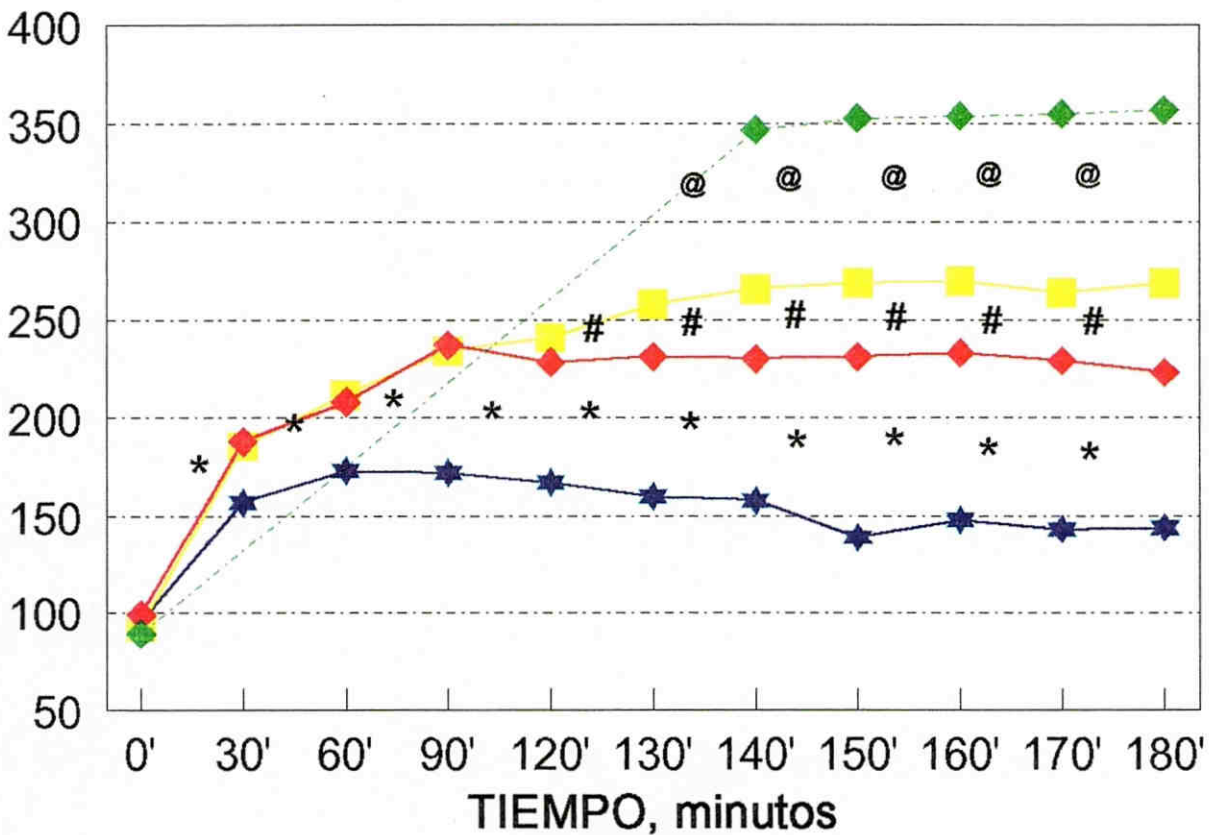
—★—

—■—

—◆—

—◆—

GLUCOSA, mg/dl



T. KRUSKAL - WALLIS

(*) Controles vs. Hipertensos Postrto. $P < 0.001$.

(#) Hipertensos Pretrto. vs. Hipertensos Postrto. $P < 0.01$.

(@) Obesos-Hta vs. Hipertensos Pretrto. $P < 0.001$.

Figura 17
AREAS BAJO LA CURVA
TEST DE I.R. (glucemia)Total

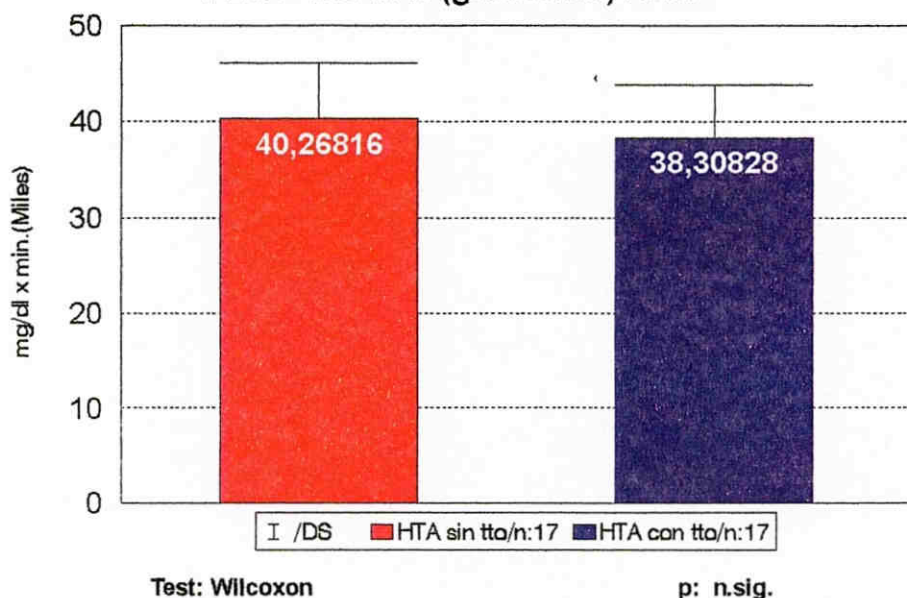


Figura 16
AREAS BAJO LA CURVA
TEST DE I.R. (Insulinemia)Total

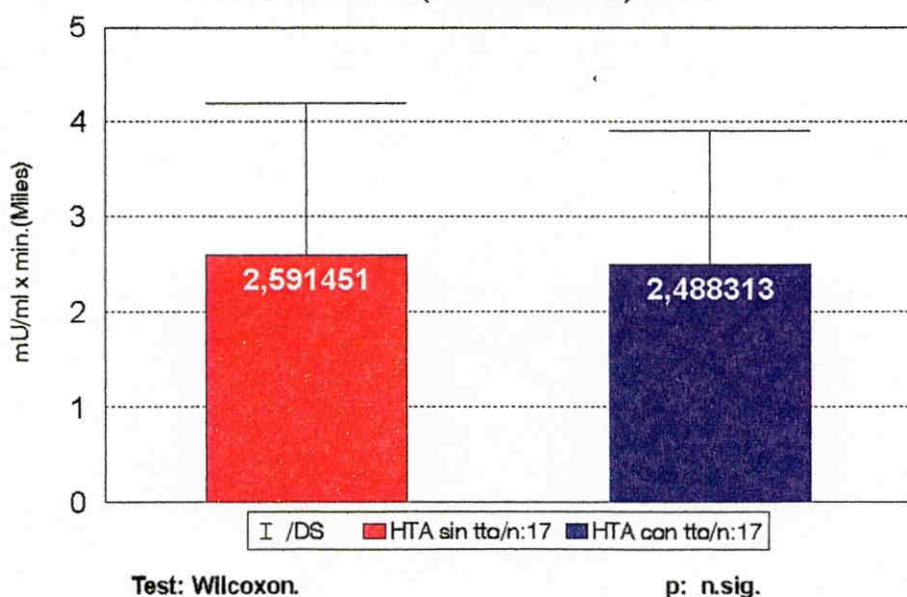
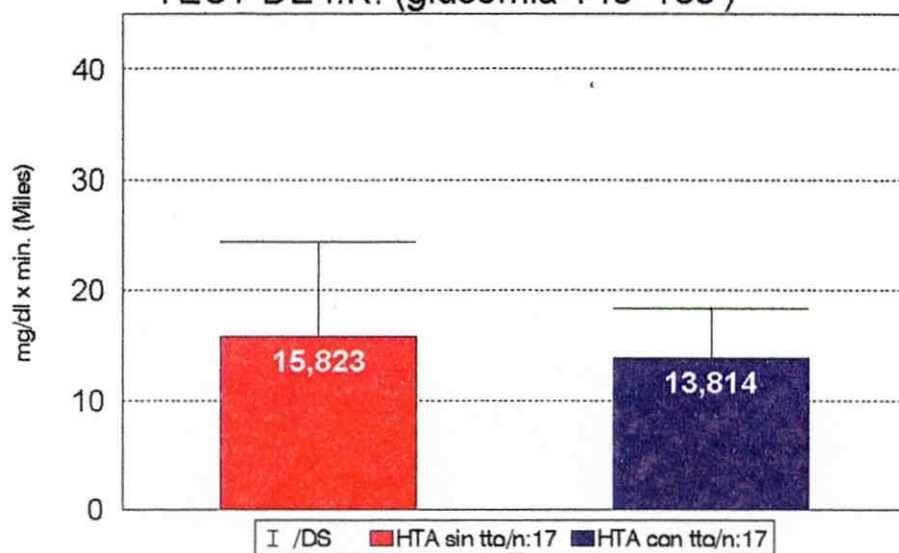


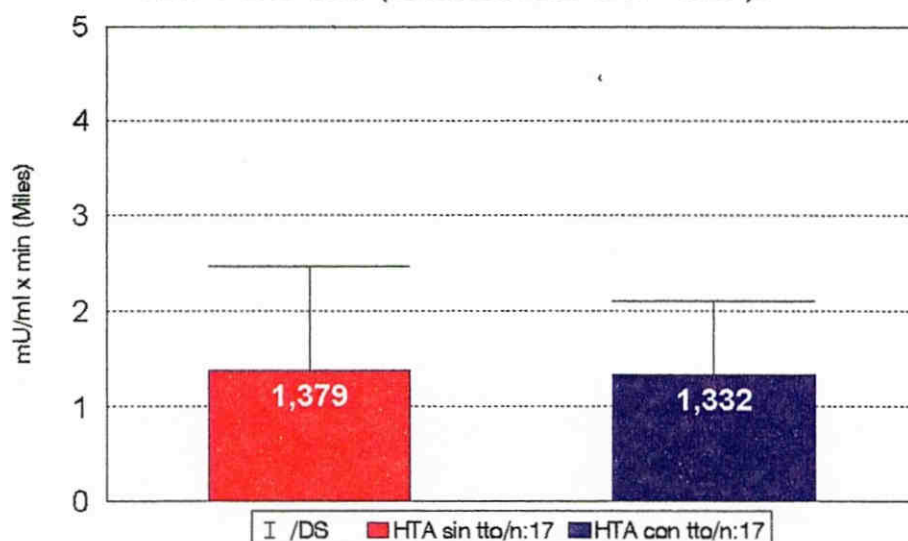
Figura 19
AREAS BAJO LA CURVA
TEST DE I.R. (glucemia 140'-180')



Test: Wilcoxon

p: 0,0031

Figura 18
AREAS BAJO LA CURVA
TEST DE I.R. (Insulinemia 140'-180').



Test: Wilcoxon.

p: n.sig.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

1.- PICKERING, G.W.: The Nature of Essential Hypertension. Churchill, London, 1961.

2.- SWALES, J.D.: Platt versus Pickering. The Keynes Press, London, 1985.

3.- ZANCHETTI, A.: Blood pressure measurement and definition of hypertension. Eur. J. Intern. Med.,1, 11-16, 1989.

4.- BRITISH HYPERTENSION SOCIETY.: PETRIE J.C.; O'BRIEN E.T.; LITTLER W.A.; M.DE SWIET.; Recomendations on blood pressure measurement.; Brit-Med-Jour.;293:611-615.;1986.

5.- SHEN D.C., REAVEN G.M., SHIEH S. M. Resistance to Insulin-Stimulated- Glucose Uptake in patients with Hypertension. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1988. 3:580-583.

6.- THE FIFTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE.;Arch. Intern Med. 1993; 154-183.

7.- REAVEN G.M. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1598-1607.

8.- HJERMANN I., NORDBY G. Hypertension as a part of metabolic cardiovascular syndrome?. Tidsskr-Nor-Laegeforen; 1991 Oct 20; 111 (25) p 3062-4.

9.- POLLARE T., BERNE C., LITHELL H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. Diabetes-Care; 1991 Nov; 14 Suppl 4; p 39-47

10.- REAVEN G.M.; Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and Hyperinsulinemia: role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipemia and coronary heart disease. Diabetes-Care; 1991 Nov; 14 Suppl 4; p 33-8.

11.- ZAVARONI I., BONORA E., PAGLIARA M.; Risk factor for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. New Engl. J. Med. 1989; 702-706.

- 12.- PYORALA K.; Relationship of glucose tolerance and plasma insulin in the incidence of coronary heart disease: result of two population studies in Finland.; Diabetes-Care 1979; 131-141.
- 13.- SOWERS JR.; STANLEY PR.; RAM JL.; ZEMEL MB.; Am-J-Hypertens.; 1991 Jul.; 4 (7 pt 2); p 466S-472S.
- 14.- REAVEN GM.; Relationship between insulin resistance and hypertension; Diabetes Care 1991 Nov.; 14 Suppl. 4; p 33-8.
- 15.- KAPLAN NM.; Hypertension and Hyperinsulinemia.; Prim-Care; 1991 Sep; 18(3); p 483-94.
- 16.- DZURIK R.; MLKOVA J.; SPUSTOVA V.; Essential Hypertension and Insulin resistance.; Cor-Vasa 1991;33(4); p 294-300.
- 17.- BERGMAN RN.; PRAGER R.; VOLUND A.; OLEFSKY JM.; Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp.; J-Clin-Inves; 1987 Mar; 79(3); p 790-800.
- 18.- WARD GM.; WEBER KM.; WALTERS IM.; AITKEN PM.; A modified minimal model analysis of insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in insulin-dependent diabetes.; Metab.;1991 Jan; 40(1).; p 4-9.

- 19.- ADER M.; BERGMAN RN.; Insulin sensitivity in the intact organism.; Baillieres-Clin-Endoc-Metab.; 1987 Nov.; 1(4); p 879-910.
- 20.- BERGMAN RN.; Lilly Lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach.; Diabetes; 1989 Dec; 38(12); p 1512-27.
- 21.- MODAN M.; HALKIN H.; ALMOG SH.; Hyperinsulinemia. A Link Between Hypertension Obesity and Glucose Intolerance; J- Clin-Invest.; 1985 March; p 809-817.
- 22.- MORGAN TO.; Metabolic Effects of Various Antihypertensive Agents.; J-Cardvas-Pharm.; 1990 ; 15(5); p S39-S45.
- 23.- FERRANINI E.; BUZZIGOLI G.; BONADONNA R.; Insulin resistance in essential Hypertension.; N-Eng-J-Med.; 317(6).; p 350-357.
- 24.- YANG YJ.; YOUN JH.; BERGMAN RN.; Modified protocols improve insulin sensivity estimation using the minimal model.; Am-J-Phys.; 1987 Dec.; 253(6 pt 1); p E595-602.
- 25.- WELCH S.; GEBHART SS.; BERGMAN RN.; Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensivity in diabetic subjects.; J-Clin-End-Metab.; 1990 Dec: 71(6); p 1508-18.

- 26.- BEARD JC.; BERGMAN RN.; WARD WK.; The insulin sensitivity index in nondiabetic man. Correlation between clamp-derived and IVGTT-derived values.
- 27.- SWISLOCKI A.; HOFFMAN B.; REAVEN GM.; Insulin resistance, glucose intolerance and Hyperinsulinemia in patients with Hypertension.; Am-J-Hyp.; 1989 Jun.; 2(6); 419-423.
- 28.- BENGTTSSON C.; BLOHME G.; LAPIDUS.; Do antihypertensive drugs precipitate diabetes?.; B-M-J.; 1984 Dec.; vol 289; p 1495-1497.
- 29.- FERRANNINI E.; HAFFNER SM.; STERN M.; Essential Hypertension: An Insulin-Resistant State.; J-Carvas-Pharm.; 15(5); p S18-S20.
- 30.- KANNEL W.B.; McGEE D.L.; Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factor for Cardiovascular Disease: The Framingham Study.; D-Care; 1979 Mar-Apr.; 2(2); p 120-126.
- 31.- LUQUE OTERO M.; FERNANDEZ PINILLA C.; Insulin resistance and Hypertension. Physiopatological and Terapeutical implications.; Hypert.; 1990 Jul-Ago.; 7(6); 262-270.
- 32.- DOMINGUEZ JR.; DE LA CALLE A.; HURTADO A.; Effect of Converting Enzyme Inhibitors in Hypertensive patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.; Post-Med-Journal.; 1986; 62(1); p 66-68.

33.- LITHELL HO.; POLLARE TH.; BERNE C.; Insulin Sensitivity in Newly Detected Hypertensive Patients: Influence of Captopril and Other Antihypertensive Agent on Insulin Sensitivity and Related Biological Parameter.; J-Card-Pharm.; 1990 ; 15(5); p S46-S52.

34.- DONAHUE RP.; ORCHARD TJ.; Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina: asociaciones con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad.; Cardiovas-Risk-Fac.; 1990 ; 3(1); p 23-28.

35.- SETARO JF.; BLACK HR.; Refractory Hypertension.; N-Eng-Journal-Med.; 1992.; 327(8); p 543-

36.- CAPPP GROUP.; The Captopril Prevention Project: a Prospective Intervention trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in the Treatment of Hypertension.; Journal-Hyp.; 1990.; 8(11).; p 985-990.

37.- PARVING HH.; HOMMEL E.; NIELSEN MD.; Effect of Captopril on blood pressure and Kidney function in normotensive insulin-dependent diabetics with nephropathy.; Br-Med-J.; 1989 ; 299: p 533-536.

- 38.- FERRANINI E.; HAFFNER SM.; STERN MP.; Insulin sensitivity and Hypertension.; J-Hypertens.; 1990 ; 8(7): S169-S173.
- 39.- LANDSBERG L.; Hyperinsulinemia: possible role in Obesity-induced Hypertension.; Hypertension.; 1992; 19(1):61-66.
- 40.- BERNE C.; POLLARE T.; LITHELL H.; Effect of antihypertensive treatment on Insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors.; Diab-Care.; 1991 ; 14(4): 39-47.
- 41.- SALMERON DE DIEGO J.; SANCHEZ GARCIA-CERVIGON P.; JARA ALBARRAN A.; Resistencia insulínica e Hipertensión Arterial.; Guía de la Hipertensión Arterial, G. Hergueta. Ed. Lab. Lacer S.A.;p 245-254.
- 42.- HERNANDEZ A.; Resistencia Insulínica.; Medicine.; 1989.; 38: 43-60.
- 43.- DE FRONZO RW.; TOBIN JD.; ANDRES R.; Glucose Clamp Technique: A method for quantifying insulin secrecion and resistance.; Am-J-Physiol.; 1979.: 237: E214-223.

44.- WELLBORN TA.; BRECKENRIDGE A.; RUBINSTEIN AH.; Serum insulin in Essential Hypertension and in Peripheal Vascular Disease.: Lancet 2: 1966: 1136-1137.

45.- RIBSTEIN J.; DUCAILAR G.; MIMRAN A.; Arterial Hypertension, Hyperinsulinsm and insulin resistance; Press-Med.; 1992 ;9:21(28) 1318-1323.

46.- KHAN CR.; Insulin Resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction.; Metabolism: 1978; 27(2): 1893-1902.

47.- HELLMUT MEHNERT.; Tabulae Diabetologicae.; Ed. Aesopus Verlag.Gmbh. Basilea 1985.; p 79.

48.- TRESANCHEZ JM.; MESA J.; SANMARTI AM.; OBIOLS G.; Diabetes Mellitus Insulinodependiente: Insulino terapia subcutánea con bomba infusora portatil.; Med-Clin.; 1983; 80:394-397.

49.- BERGUA M.; LEVY I.; CASAMITJANA R.; FIGUEROLA D.;
Hiperinsulinismo terapéutico inducido por el uso de bombas de infusión
continua de insulina y páncreas artificial en pacientes diabéticos.; Med-
Clin.; 1983; 81:243-245.

50.- DE FRONZO RA.; HENDLER R.; SIMONSON D.; Insulin resistance
is a prominent feature of insulin-dependent diabetes.; Diabetes; 1982;
31:795-801.

51.- OLEFSKY JM.; KOLTERMAN OG.; Mechanism of insulin-resistance
in obesity and non-insulin dependent diabetes.; Am-J-Med.; 1981;
70:151-168.

52.- KOLTERMAN OG.; INSEL J.; SAEKOW M.; OLEFSKY JM.;
Mechanism of insulin resistance in human obesity.; J-Clin-Invest.; 1980;
65: 1.272-1.284.

53.- BRATUSCH-MARRAIN RR.; WALDHAUSL WK.; Suppresionof
basal, but not of glucose-stimulated insulin secretion by human insulin in
healthy and obese hyperinsulinemic subject.; Metabolism.; 1985; 34:188-
193.

54.- PEDERSEN O.; HJØLLUND E.; SØRENSEN NS.; Insulin receptor binding and insulin action in human fat cells: effect of obesity and fasting.; *Metabolism.*; 1982: 31:884-895.

55.- DUCIMETIERE P.; ESCHWEGE E.; PAPOZ L.; RICHARD JL.; CLAUDE JR.; ROSLING G.; Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population.; *Diabetologia.* 1980: 19: 205-210.

56.- WELBORN TA.; WEARNE K.; Coronary heart disease incidence and cardio-vascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations.; *Diab-Care* : 1979: 2:154-160.

57.- FOSTER DW.; Insulin resistance-A secret Killer?.; *New Engl-J-Med.*; 1989: 320: 733-734.

58.- ROMERO JC.; MARTINEZ FJ.; LAHERA V.; RUILOPEZ LM.; RODICIO JL.; Regulación de la tensión arterial.; *Tratado de Hipertensión.*; Ed. Fund. Estudio de enf. Cardiovasculares.; Madrid.:1993.: 175-214.

59.- HIMSWORTH HP.; Diabetes Mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types.; Lancet 1 (part 1): 127, 1936.

60.- YALOW RS.; BERSON SA.; Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.; J-Clin-Invest. ;1960.; 39:1157

61.- YALOW RS.; ROSE HG.; BAUGMAN WA.; Hyperinsulinemia.; Am-J-Med.; 1988 ; 85;(5A):22-30.

62.- HOLLENBECK C.; REAVEN GM.; Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance.; J-Clin-Endoc-Metab.; 1987; 64:1169-1173.

63.- SHEN SW.; REAVEN GM.; FARQUHAR J.; Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes.; J-Clin-Inv.; 1970: 49:2151.

64.- HARANO Y.; OHGAKU S.; HIDAKA H.; HANEDA K.; KITKKAWA R.; SHIGETA Y.; ABE H.; Glucose, insulin and somatostati infusion for the determination of insulin sensibility.; J-Clin-End-Metab.; 1977.; 44:1124.

65.- NAGULESPARAN M.; SAVAGE P.J.; UNGER R.H.; BENNETT P.H.; A simplified method using somatostatin to assess in vivo insulin resistance over a range of obesity.; Diabetes.; 1979.; 28:980.

66.- O'HARE J.A.; The enigma of insulin resistance and hypertension. Insulin resistance, blood pressure.; Am-J-Med 1988; 84: 505-510.

67.- STOLAR M.W.; Atherosclerosis in diabetes: The role of hyperinsulinemia.; Metabolism.; 1988.; 37: 1-9.

68.- DE FRONZO R.A.; COOKE C.; ANDRES R. et al.: The effect of insulin in renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. : J-Clin-Invest.: 1975:55:845-855.

69.- ROWE J.W.; YOUNG J.B.; MINAKER K.L.: Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous activity in normal man.: Diabetes: 1981 ; 30: 219-225.

70.- CANESSA M.; ADRAGNA N.; SOLOMON H.S.; Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patient with essential hypertension.: N-Engl-J-Med.:1980: 302:772-776

71.- VARIOS AUTORES.: Consenso para el control de la Hipertensión Arterial en España.; Ed. Ministerio de Sanidad.; Madrid; 1996.

72.- GUYTON A.C.: Tratado de Fisiología Médica.; 5ª ed.; Madrid 1980.; pg.274-275.

73.- AMBARD L.; BEAUJARD E.: Causes de l'hypertension arterielle.: Arch. Gen. Med.; 1904; 1:520-523.

74.- Final Report of the Subcommittee on definition and prevalence of the 1984 Joint National Committee. Hypertension prevalence and the status of awareness, treatment and control in the United States.; Hypertension 1985; 7:457-468.

75.- Memorándum OMS/ISH. Normas para el tratamiento de al hipertensión ligera; Lancet (ed. Esp) 1983;2:428-430.

76.- McCARRON D.A.; MORRIS C.D.; COLE C.; Dietary calcium in human Hypertension.; Science 1982; 217: 267-270.

77.- GARCIA PALMIERI M.R.; COSTAS R.; CRUZ-VIDAL M.; Milk consumption, calcium intake and decreased hypertension in Puerto Rico.; Hypertens. 1984.; 6:322-328.

78.- MARTELL-CLAROS N.; FERNANDEZ PINILLA C.; DE LA QUADRA F.; Calcium intake, calcium excretion and blood presure in adolescent in the upper decile of the distribution; The Torrejon Study.; J-Hypert. 1989; 7(6): 256-257.

79.- LUQUE OTERO M.; FERNANDEZ PINILLA M.C.; MARTELL CLAROS N.; RUIZ FERNANDEZ M.D.; Hipertensión arterial, protocolos.; ed. Idepsa. Madrid 1993.;53-105.

80.- WHO/ISH: Third Mild Hypertension Conference; Guidelines for the treatment of mild hypertension. Memorandum from a WHO/ISH meeting.; Hypertension 1983; 5:394.

81.- PRINCHARD BNC.; GILLAN PMS.; The use of propranolol in the treatment of hypertension.; Br-Med-J.: 1964; 2:725.

82.- The Joint committee on detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure: The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch-Intern-Med 1993.; 153: 154-183.

83.-YUSUF S.; PETO R.; LEWIS J.; COLLINS R.; Beta blockade during ands after myocardial infarction: An overview of the randomized trials.; Prog-Cardiovasc-Dis.; 1985; 27:335.

84.- ISIS-1 (First Internation Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1.; Lancet 1986; 2:57.

85.- PETERSDORF R. G. Y OTROS.; HARRISON, Principios de Medicina Interna. Décima edición.;1986 ;(I):937-938.

86.- HOFFMAN BB.; LEFKOWITZ RJ.; Alfa adrenergic receptor subtypes.; N-Engl-J-Med.; 1981; 302:1390

87.- VAN ZWIETEN PA.; Antihypertensive drugs interacting with alpha and beta-adrenoceptors: a review of basic pharmacology; Drugs: 1988; 35 (6): 6.

88.- LANGER SZ.; SHEPRERSON NB.; Recent developments in vascular and smooth muscle pharmacology: The postsynaptic alpha2-adrenoceptor.; Trends Phrmacol-Sci.; 1982; 3:440;22.

89.- LANGER SZ.; DUVAL N.; MASSINGHAM R.; Pharmacological and therapeutic significance of alpha-adrenoceptor subtypes.; J-Card-Pharm.; 1985;7;(8):S1.

90.- STANASZEK WF; KELLERMAN D; BROGDEN RN. ET AL.; Prazosin update. A review of its pharmacological properties and

therapeutic use in hypertension and congestive heart failure.; Drugs; 1983; 25:339.

91.- BAUER JH.; JONES LB.;GADDY P.; Effect of prazosin therapy on blood pressure, renal function and body fluid composition.; Arch-Inter-Med.; 1984: 144: 1196.

92.- PETERSDORF Y OTROS: HARRISON, Principios de Medicina Interna. 10ª edición.: 1986,(l) pg.812.

93.- POLLARE T, LITHELL H., SENILUS S., BERNE C.: Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised double blind study of effect on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients.: B-Med-J. 1989: 288: 1152-1157.

94.- POLLARE T, LITHELL H., MORLIN C. et al: Metabolic effect of diltiacen and atenolol: result from a randomised double-blind study with parallel groups.; Journ-Hypertens.1989; 7:551-559.

95.- POLLARE T, LITHELL H., BERNE C.: Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity.; Metabolism 1990.;39:167-174.

96.- TAMARGO J: Farmacología clínica de los calcioantagonistas. Rev- Esp-Geriat-Geront.:1986; 21:233.

97.- TAMARGO J: Antagonistas del calcio: perspectivas presentes y futuras. Farmacoterapia.; 1986: 3:164.

98.- LUQUE M.; FERNANDEZ M.C.; MARTELL N.; RUIZ M.D.; Protocolos: Hipertensión arterial. 2ª ed.:Idepsa; Madrid 1993. pg.99.

99.- FERREIRA S.H.; A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca.;Br-J-Pharmacol.; 1965; 24:163-169.

100.- ONDETTI M.A.; WILLIAMS N.J.; SABO E.F.; et al.; Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of Bothrops Jararaca. Isolation, elucidation of structure and synthesis.; Biochemistry, 1971; 10; 4033-4039.

101.- BYERS L.; WOLFENDEN R.; Binding of the by-product analog benzyl-succinic acid by carboxipeptidase. ; Biochemistry, 1973; 12: 2070-2078.

102.- ONDETTI M.A.; RUBIN B.; CUSHMAN D.; Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme. New class of orally active hypertensive agents.; Science 1977; 196: 441-443.

103.- CUSHMAN D.; CHEUNG H.; SABO E.; Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxialkanoil and mercaptoalkanoil amino acid.; Biochemistry 1977; 16:5484-5491.

104.- WILLIAMS G.H.; Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension.; New-E-J-Med.; 1988; 319:1517-1525.

105.- NUSSBERGER J.; BIOLLAZ J.;WAEBER B.; Chronic treatment of hypertensive patient with converting enzyme inhibitors.; J-Card-Pharm.; 1986; 8(1): s20-s25.

106.- VIDT D.G.; BRAVO E.L.; FOUAD F.M.; Captopril.; N-Eng-J-Med. 1982; 306: 214-219.

107.- TODD P.A.; HEEL R.C.; Enalapril: a review of its pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure.; Drugs,1986; 31:198-248.

108.- MENARD J.; GUYENE T.T.; GHATELLIER G.; KLEINBLOESE C.H.; BERNADET P.; Renin release regulation during acute renin inhibition in normal volunteers.; Hypertension, 1991; 18:257-265.

109.- KARLBERG B.E.; OHMAN K.P.; NILSSON O.R.; WETRE S.; Captopril lowers urinary kallikrein in hypertensive patient.; Lancet 1980.; 1:150-151.

110.- McCAA R.E.; HALL J.E.; McCAA C.; The effect of angiotensin I-converting enzyme inhibitors on arterial blood pressure and urinary sodium

excretion. Role of the renal renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems.;
Cir-Res. ; 1978; 43(s-1):32-39.

111.- MATTHEWS P.; JOHNSTON C.I.; Changes in endogenous circulating angiotensin and bradikinin after inhibition of converting enzyme (Kininase II); Med-L-Austral, 1979; 2(s):12-15.

112.- OLSEN U.B.; ARRIGONI-MARTELLI E.; The effects of kininase II inhibition by SQ 14.225 on kidney kallikrein-kinin and prostaglandin systems in conscious dogs.; Eur-J-Pharm.; 1979; 54: 229-238.

113.- MERSEY J.H.; WILLIAMS G.H.; HOLLENBERG N.K.; DLUHY R.; Relationship between aldosteron and bradikinin.; Circ-Res.; 1977; 40(s); 184-188.

114.- SWARTZ S.L.; WILLIAMS G.H.; HOLLENBERG N.K.; MOORE T.; DLUHY R.G.; Converting enzyme inhibition in essential hypertension: The hypotensive response does not reflect only reduced angiotensin II formation.; Hypertension; 1979; 1:106-111.

115.- PROUD D.; McGLASHAN D.W. Jr.; NEWBALL H.H.; SCHULMAN E.S.; LICHNSTEIN I.M.; Immuno E-mediated release of kininogenase from purified human lung mast cells.; Am-Rev-Respir-Dis.; 1985; 132:405-408.

116.- KAUFMAN M.P.; BAKER D.G.; COLERIDGE H.M.; COLERIDGE J.C.;

Stimulation by bradikinin of afferent vagal C-fibers with chemosensitive endings in heart and aorta of the dog.; Cir-Res.; 1980; 46:476-484.

117.- CLOUSGH D.P.; COLLINS M.G.; CONWAY J.; et al.; Interaction of angiotensin-converting enzyme inhibitors with the function of the sympathetic nervous system.; Am-J-Card.; 1982; 49:1410-1414.

118.- BALL S.G.; The sympathetic nervous system and converting enzyme inhibition.; J-Card-Pharm.; 1989; 13(s3):s17-s21.

119.- LEVINE TB; Neurocrine activation in acute myocardial infarction.; Am-J-Card.; 1990; 65:321-341.

120.- RIEGGER A.J.; LIEBAN G.; KOCHSIEK K.; Inappropriately high secretion of antidiuretic hormone in patient with severe heart disease

before and after captopril treatment.; Postgraduate-Med-J.; 1988;
64(s253): 155-156.

121.- KOSTIS J.B.; Angiotensin converting enzyme inhibitors.; I-Pharmac-
Am-Heart-J.; 1988; 116: 1580-1591.

122.- GANNONG W.; The brain renin-angiotensin system.; Ann-Rev-
Phys.; 1984; 46:17-31.

123.- O'CONNOR S.E.; ACE-Inhibitors, new development.; Drug-New-
Persp.; 1990; 3:133-141.

124.- KONO T.; IKEDA F.; OSEKO F.; IMURA H.; ENDO J.; Effect of
angiotensin-I covering enzyme SQ 14,225, in normal men.; Endocr-Jap.;
1979; 26:411-418.

125.- GOMEZ H.J.; CIRILO V.J.; MONCLOA F.; The clinical
pharmacology of lisinopril.; J-Card-Pharm.; 1985; s1:s2-s11.

126.- McGREGOR G.A.; MARKANDU N.D.; ROULSTON J.E.; Does the renin-angiotensin system maintain blood pressure in both hypertensive and normotensive subjects? A comparison of propanolol, salasarin and captopril.; *Cl-Sci.*; 1979; 57:145s-148s.

127.- FREEMAN R.H.; DAVIS J.O.; WATKINS B.E.; STEPHENS G.; DE FORREST J.M.; Effect of continuous converting enzyme blockade in renovascular hypertension in the rats.; *Am-J-phis.*; 1979; 236:f21-f24.

128.- ANTONACCIO M.J.; RUBIN B.; HOROVITZ Z.P.; MACKSANESS G.; PANASEVICH R.; Long term efficacy of captopril (SQ 14.225) in 2-Kidney renal hypertensive rats.; *Clin-Exp-Hypertens.*; 1979; 1:505-519.

129.- BENGIS R.G.; COLEMAN T.G.; LAFFAN R.J.; GOLDBERG M.E.; HIGHT J.P.; SCHAEFFER T.R.; WAUGH M.H.; RUBIN B.; Antihypertensive activity in rats of SQ 14.225, an orally active inhibitor of angiotensin I-converting enzyme.; *J-Pharmacol-Exp-Ther.*; 1978; 204:281-288.

130.- HOROVITZ Z.P.; ANTONACCIO M.J.; RUBIN B.; PANASEVICH R.E.; Influence of various antihypertensive agents on lifespan of renal hypertensive rats.; *Br-J-Clin-Pharm.*; 1979; 7(s-2) 243s-248s.



131.- SWEET C.S.; COLUMBO J.M. Cardiovascular properties of antihypertensive drugs in a model of severe renal hypertension.; J-pharmacol-Methods.; 1979; 2:223-239.

132.- FAVRE L.; FRAZER M.G.; HOLLIFIELD J.W.; An orally active angiotensin I-converting enzyme inhibitor for therapy of hypertension.; Clin-Res.; 1978; 26:23A.

133.- BRAVO E.L. TARAZI R.C.; Converting enzyme inhibition with an orally active compound in hypertensive man.; Hypertension; 1979; 1:39-46.

134.- HEINE R.J.; HOME P.D.; PONCHER M.; ALBERTI K.G.M.M.; A comparison of 3 methods for assessing insulin sensitivity in subjects with normal and abnormal glucose tolerance.; Diab-Res. 1985; 2:113-120.

135.- LAMPMAN R.M.; SANTIGA J.T.; BASSET D.R.; SAVAGE P.J.; Cardiac arrhythmias during epinephrine-propranolol infusions for measurement of "in vivo" insulin resistance.; Diabetes 1981; 30:618-620.

136.- ROULEAU J.L.; CHATTERJEE K.; BENGE W. et Al.; Alterations in left ventricular function and coronary hemodynamics with captopril, hydralazine and prazosin in chronic ischemic heart failure: a comparative study.; *Circulation* 1982; 65:671-678.

137.- FOULT J.M.; TAVALORO O.; ANTONY I.; NITENBERG A.; Direct myocardial and coronary effect of enalapril in patient with dilated cardiomyopathy: assessment by a bilateral intracoronary infusion technique.; *Circulation* 1988.; 77:337-344.

138.- MANGRINI f.; SHIMIZU M.; ROBERTS N.; Converting enzyme inhibition and coronary blood flow.; *Circulation* 1987; 75:(sup:1) 168-174.

139.- DALY P.; ROULEAU J.L.; COUSINEAU D.; et Al.; Acute effect of captopril on the coronary circulation of patients with hypertension and angina.; *Am-J-Med.* 1984; 76(5B) 111.

140.- STROZZI C.; COCCO G.; PORTALUPPI F.; et Al.; Ergometric evaluation of the effect of captopril in hypertensive patients with stable angina.; *J-Hypert.* 1985; 3.(S2):147.

141.- IKRAM H.; LOW C.J.; DOW L.J.; Coronary blood flow and ACE inhibition artery disease.; En New Frontiers in Cardiovascular Therapy: Focus on angiotensin enzyme inhibition.; Eds. Sonnenblick, E.H.; Laragh J.H.; Lesch M.; Excerpta Medica, Amsterdam 1989; 291-397.

142.- VAN GILST W.H.; DEGRAEFF P.A.; SCHOLTENS E.; et Al.; Potentiation of isosorbide dinitrate-induced coronat dilatation by captopril.; J-Card-Phar. 1987; 9:254-255.

143.- BESSER G.M.; BODANSKY H.J.; CUDWORTH A.G.: Diabetes Clínica I, ed. Esp. ANCORA S.A.; Barcelona 1990; p. 1.6-1.7

144.- NOVIALS SARDA A.: Etiopatogenia de la diabetes mellitus no insulinodependiente.: Medicine. 1994; 6:13-22.

145.- CIGNARELLI M.; PERGOLA G.; GIORGINO R.: Diabetes mellitus, atherosclerosis and vascular complications.; Mediterranean Group of the Study of Diabetes Bulletin.; Vol.V, nº3, 1993;27-32.

146.- DONAHUE R.P.; ORCHARD T.J.; Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina: asociaciones con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad.; Card. Vasc. Risk Factors.(ed. esp.) 1994 ; vol.3, nº1.;23-28.

147.- RACCAH D; PETTENUZZO MOLLO M; PROVENDIER O.;
Comparison of the effects of captopril and nicardipine on insulin sensitivity
and thrombotic profile in patients with hypertension and android obesity;
CaptISM Study Group.; Am-J-Hypertens 1994.; vol:7 (8),p:731-8.

148.- LIND L; POLLARE T; BERNE C; LITHELL H; Long-term metabolic
effects of antihypertensive drugs.; Am-Heart-J 1994 Dec: vol:128(6 Pt 1),
P: 1177-83.

149.- YIN W; SEGHERI G; FERRANINI E; Effect of cronic ACE inhibition
on glucose tolerance and insulin sensitivity in hypertensive type II diabetic
patients.; Chin-Med-Sci-J 1994 Mar; vol:9 (1), P: 29-33.

150.- ZHAO D; A preliminary study of insulin resistance in hypertension,
simple obesity and acromegaly.; Chung-Hua-Hsin-Hsueh-Kuan-Ping-tsa-
Chih 1993 Oct; vol:21 (%), P:269-71

151.- HELVE E; TUOMINEN J.A.; Captopril does not acutely enhance
insulin sesitivity.; J-Intern_Med 1993 Jul.; vol:234(1), P:41-4.

152.- BERNTORP K; LINDGARDE F; MATTIASSON I.; Long-term effect
on insuli sensitivity and sodium transport in glucose-intolerant
hypertensive subjects when beta-blockade is replaced by captopril
treatment.; J-Hum_Hypertens 1992 Aug; vol: 6(4), P:291-8.

153.- DIEZ MARTINEZ J.; Diuréticos. En "Guía de la Hipertensión Arterial" de HERGUETA G. Ed. Lacer. Pg:560-567.

154.- The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: Arch. Intern. Med.1988;148:1023-1038.

155.- NAYLER W.: Calcium Antagonist. Academic Press, Oxford 1988.

156.- VANHOUTTE P: The expert committee of the World Health Organization on classification of calcium antagonists: The viewpoint of the rapporteur.; Am.J.Cardiol. 23:3A-8A, 1987.

157.- DELGADO C.; VALENZUELA C.; DELPON E.; TAMARGO J.: Antagonistas del calcio: mecanismo de acción y clasificación. Medicine, num.extra.:Septiembre 1990, 1-15.

158.- TUNG L.; MORLAND M.: Voltage and frequency-dependent block of diltiazem on the slow inward current and generation of tension in frog ventricular muscle. Pflugers Arch. 1983;398:189.

159.- HONDEGHEM L.; KARZUNG B.: Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking agents. Ann.Rev.Pharmacol. 1984;24:387.

- 160.- TRAUTWEIN W.; CAVALIE A: Cardiac calcium channels and their control by neurotransmitters and drugs.; J.Am.Coll.Cardiol.1985;6:1409.
- 161.- NAYLER WG.; THOMPSON JE.; JARROT B.; The interaction of calcium antagonists (slow channel blockers) with myocardial alpha adrenoceptors.; J.Mol.Cell.Cardiol. 1982;14:185.
- 162.- MOTULSKY HJ.;SNAVEY MD.; HYGHERS RJ, et al: Interaction of verapamil and other calcium channel blockers with alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors. Circ.res.1983;52;226.
- 163.- MILLIAR JA.; McLEAN K.; REID J.: Calcium antagonists decrease adrenal and vascular responsiveness to angiotensin II in normal man. Clin.Sci.:1981; 61:65S.
- 164.- WILLIAMS GH.: Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension.: N. Engl.J.Med :1988;319:1517.
- 165.- HEDESKOV CJ.: Mechanism of glucose-induced insulin secretion.; Physiological Reviews 1980. 60,442-509.
- 166.- GOLDBERG R.B.: Lipid disorders in Diabetes.; Diabetes Care, Sept.-Oct. 1981; vol.4:nº5:561-572.
- 167.- QUESADA T.;SALAZAR F.J.: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y Prostaglandinas; Trat. Hipert.RodicioJ.L. 1993:47-61.

168.- LENFANT CL.;ROCCELLA E.J.;Comentario al Quinto Informe del "Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure".:Cardiovasc. Risk Fact. 1994;vol.3;n5:241-244.

169.- CERVERA P.;CLAPES J.;RIGOLFAS R.; Alimentación y dietoterapia.:Ed. Interamericana.1993. P.249-263.

170.- KATHLEEN L.;ARLIN M.T.;Nutrición y Dietoterapia.: 8ªEd. McGraw-Hill.;392-398.

171.- ELIAHOU H.E.;SHECHTER P.;BLAU A.: "Hypertension in obesity".:Obesity, Björntorp P.:Ed. J.B. Lippincott Co.:Philadelphia 1993.:p.532-539.

172.- ANDERSON E.A.; MARK A.L.: Cardiovascular and sympathetic actions of insulin; the insulin hypotesis of hypertension revisied. :Cardiovasc-Risk-Factors 1993;3 :159-163.

173.- STEINBERG HO; BRECHTEL G; JOHNSON A; BARON A.D.:

Insulin mediated vasodilation in skeletal muscle is nitric oxide dependent.: Clin-Res 1993;41:698A.

174.- KAHN A.M.; SEIDEL C.L.; ALLEN J.C.; O'NEIL R.G.; SHELAT H.; SONG T.; Insulin reduces contraction and intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle.: Hypertension 1993; 22:735-42.

175.- KIM Y.C.; ZEMEL M.B.; Insulin increases vascular smooth muscle recovery from intracellular calcium loads.; Hypertension 1993; 22:74-77.

176.- SAKAI K.; IMAIZUMI T.; MASAKI H.; TAKESHITA A.; Intra-arterial infusion of insulin attenuates vasoreactivity in human forearm. Hypertension 1993;22: 67-73.

177.- VOLLENWEIDER P.; TAPPY L.; RANDIN D.; SCHERRER U.; SCHEITER P.; et al.; Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans.: J-Clin-Invest. 1993;92:147-54.

178.- KAPLAN N.M.; Obesidad, Insulina e Hipertensión.; Cardiovasc-Risk-Fact. 1994(sept);3:5:245-251.

179.- CAPALDO B.; LEMBO G.; NAPOLI R.; RENDINA V.; ALBANO G.; SACCA L.; TRIMARCO B.; Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension.: hypertension 1991; 2:245-267.

180.- VOLLENWEIDER L.; TAPP L.; OWLYA R.; JEQUIER E.; NICOD P.; SCHERRER U.; Insulin-induced Sympathetic Activation and

Vasodilation in eskeletal Muscle.Effect of Insulin-Resistance in Lean Subjects.: Diabetes, vol.44: Jun.1995:641-645.

181.- GARY W.; EDELSON M.D.; JAMES R.; SOWERS M.D.; Insulin resistance in Hypertensión. A focused Review.: The American Journal of the Medical Sciences. Nov.1993:v306:n5:345-347.

182.- HOYER D., BELL G.I., BERELWITZ M., EPELBAUM, FENIUM W. et al.; Classification and nomenclature of somatostatin recptors. TIPS; March 1995 (vol. 16): 86-88.

JOSE CONTRERAS GILBERT

EFEECTO DE LA INSULIN-RESISTENCIA EN PACIENTES
HIPERTENSOS MEDIANTE EL TEST DE SUPRESION INSULINICA
CON SOMATOSTATINA, EFECTO DEL TRATAMIENTO CON CAPTOPRIL
APTO CUM LAUDE

POR UNANIMIDAD

29

NOVIEMBRE

98

~~H. Contreras~~

José Contreras

José Contreras

Aut.

~~H. Contreras~~

José Contreras