

Influencia de dopamina y metoclopramida en variables metabólicas y hemodinámicas de pacientes diabéticos tipo 2

Influence of dopamine and metoclopramide on hemodynamic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus

Freddy Contreras¹, Mary Lares², Luis Magaldi³, Jenny Salcedo y Manuel Velasco⁴

¹Médico Internista, Profesor Fisiopatología, FM-UCV, Caracas, Venezuela. Centro Médico Docente Los Altos Carrizal-Miranda.

²Biólogo Dra. y Profesor Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina y Coordinador del área de investigación del Servicio de Endocrinología. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela.

³Farmacéutico, Máster en Farmacología, Profesor Farmacología Caracas, Venezuela. FM-UCV, Caracas, Venezuela; Médico Residente; Centro Médico Docente Los Altos Carrizal-Miranda.

⁴Clinical Pharmacology Program, Vargas Medical School, Central University of Venezuela, Caracas, Venezuela.

Recibido: 25/07/2010

Aceptado: 20/09/2010

Resumen

La dopamina (DA) es una amina biogénica sintetizada en varias zonas del sistema nervioso central y periférico. La DA y sus agonistas ejercen un papel importante en la regulación de los sistemas: nervioso central, cardiovascular, renal y hormonal, a través de la estimulación de los receptores alfa y beta adrenérgicos y de receptores dopaminérgicos específicos D1 y D2. La metoclopramida (MTC) bloquea los receptores dopaminérgicos, especialmente los de tipo D2 en el área de excitación de los quimiorreceptores. Al ser la MTC un antagonista dopaminérgico, puede inhibir los efectos agonistas de la DA. Algunos autores han demostrado que los agonistas dopaminérgicos mejoran la hiperglucemia en ratones obesos y diabéticos. Comprobar la interacción entre Metoclopramida-Dopamina y receptor dopaminérgico en variables hemodinámicas no invasivas y metabólicas en sujetos sanos, diabéticos tipo 2 e hipertensos es el objetivo de esta investigación. Se seleccionaron 75 sujetos, entre 30 y 60 años de sexo masculino y femenino, en tres grupos: 25 sujetos sanos, 25 diabéticos tipo 2, y 25 sujetos hipertensos. A la muestra estudiada mediante un diseño cuasi experimental de preprueba-post prueba y 90 minutos de duración, se les aplicó desde el minuto "0" al 30 del protocolo solución fisiológica. Entre el minuto 31 y 60, se administró MTC y entre el minuto 61 y 90 MTC+DA

a dosis de 7,5 µg/kg/min y DA de 1 µg/Kg. Se concluye que MTC produce disminución de la PAS en el grupo de pacientes sanos, descenso significativo se observaron igualmente en pacientes diabéticos e hipertensos. La dopamina (DA) aumento la PAD en pacientes diabéticos e hipertensos. El efecto hipertensor de la dopamina obedece, aparte de su influencia sobre la FC, a un probable efecto vasoconstrictor por acción agonista alfa1. La DA estaría activando el receptor adrenérgico alfa1 a nivel cardíaco y alfa-2 a nivel periférico. La MTC produjo un incremento considerable del pulso en pacientes sanos. La DA elevó en forma significativa la frecuencia del pulso en pacientes sanos, diabéticos e hipertensos. La MTC aumento significativamente la secreción de insulina. La administración conjunta de MTC y DA, estimulo la producción de insulina en forma significativa. Debe dilucidarse si el incremento en la liberación de insulina es por interacción con los receptores dopaminérgico pancreáticos o por la activación de circuitos neurales entero-insulares que interactúan con células Beta pancreáticas o por la activación de circuitos neuroendocrinos.

Palabras Clave: Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión arterial, Dopamina, Receptor Dopaminérgico, Antagonistas Dopaminérgicos, Metoclopramida.

Abstract

Dopamine (DA) is a biogenic amine synthesized in several areas of central and peripheral nervous system. The DA and its agonists have an important role in regulating systems: central nervous, cardiovascular, renal, and hormonal, through stimulation of alpha and beta adrenergic and specific dopamine receptors D1 and D2. Metoclopramide (MTC) blocks dopamine receptors, particularly of the D2 in the area of excitation of the chemoreceptors. As the

MTC a dopamine antagonist, can inhibit the effects of DA agonists. Some authors have shown that dopamine agonists improve hyperglycemia in obese and diabetic mice. Check-metoclopramide interaction between dopamine and dopamine receptors in non-invasive hemodynamic variables and metabolism in healthy subjects and hypertensive type 2 diabetic patients is the objective. 75 subjects were selected between 30 and 60 years of male and female, in three groups: 25 healthy subjects, 25 type

2 diabetics, and 25 hypertensive patients. In the sample studied by a quasi-experimental design of pretest post test and 90 minutes, were applied to the minute " 0" to 30 saline protocol. Between 31 and 60 minutes, and MTC was administered between 61 minutes and 90 MTC + DA at doses of 7.5 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ and DA of 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$. We conclude that MTC produces decrease in SBP in the group of healthy patients, significant decrease was also observed in diabetic and hypertensive patients. Dopamine (DA) increased in PAD patients with diabetes and hypertension. The hypertensive effect of dopamine is due, apart from its influence on heart rate, a likely effect vasoconstrictor effect of alpha1 agonist. Dopamine would activate the alpha1 adrenergic receptor at the cardiac level and alpha-2 at the peripheral level. MTC was a considerable increase of the pulse in healthy patients. Dopamine significantly raises the pulse rate in healthy patients, diabetics and hypertensive. The MTC was significantly increased insulin secretion. The administration of MTC and DA stimulated insulin production significantly. Must be clarified whether the increase in insulin release is dopamine receptor interaction or activation of pancreatic entero-insular neural circuits that interact with pancreatic beta cells or by activation of neuroendocrine circuits.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Arterial hypertension, Dopamine, Dopamine Receptor, Dopamine Antagonist, Metoclopramide.

Introducción

La dopamina es una amina biogénica sintetizada en varias zonas del sistema nervioso central y periférico. En investigaciones anteriores del autor¹, ha sido ampliamente establecido que la dopamina y sus agonistas ejercen un papel importante en la regulación de los sistemas: nervioso central, cardiovascular, renal y hormonal, a través de la estimulación de los receptores α y β adrenérgicos y de receptores dopaminérgicos específicos D_1 y D_2 . Velasco y Luchsinger 1996², al realizar una revisión sobre los aspectos farmacológicos y terapéuticos de la dopamina, concluyeron que tanto en el sistema cardiovascular como en el renal, la dopamina en dosis de 0,5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, es capaz de activar dos tipos de receptores dopaminérgicos distintos, los D_1 y los D_2 .

La metoclopramida bloquea los receptores dopaminérgicos, especialmente los de tipo D_2 en el área de excitación de los quimiorreceptores. Al ser la metoclopramida un antagonista dopaminérgico, puede inhibir los efectos agonistas de la dopamina³. En los tejidos periféricos la dopamina es el precursor metabólico inmediato de la noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares. Las acciones periféricas de la dopamina son mediadas a través de la estimulación de receptores adrenérgicos, pero también a través de receptores D_1 y D_2 ; existen numerosas evidencias de la presencia de este tipo de receptores en varios sistemas periféricos⁴; en el sistema cardiovascular y renal han sido reportados en individuos normales y en hipertensos^{5,6,7,8,9,10}; producen vaso-

dilatación en los vasos sanguíneos renales, mesentéricos y esplénicos, ejercen un papel modulador a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona y en el balance de sodio renal^{11,12,13}, modulan la liberación de adrenalina en la médula adrenal y la liberación de noradrenalina en los ganglios simpáticos¹⁴.

La relación entre el sistema dopaminérgico y el sistema hormonal en ratones obesos y diabéticos no está claramente establecida. Liang y col 1988¹⁵ han demostrado que los agonistas dopaminérgicos mejoran la hiperglucemia en ratones obesos y diabéticos. Estos mismos investigadores estudiaron el efecto del tratamiento con los agonistas D_2/D_1 , bromocriptina (BC) y SKF3893 (SKF), sobre la disfunción de los islotes pancreáticos en ratones db/db. Ellos demostraron que el tratamiento con BC/SKF reduce marcadamente la hiperglucemia y mejora significativamente la disfunción pancreática estimulando la secreción de insulina en los islotes pancreáticos del ratón diabético, lo cual fue demostrado mediante la estimulación de la liberación de insulina con secretagogos.

También, Liang y col¹⁵, observaron un incremento 40 veces mayor del contenido de insulina del páncreas en los ratones tratados con BC/SKF en comparación con los controles no tratados. La bromocriptina y el SKF3893 no tuvieron ningún efecto estimulante directo sobre la secreción de insulina en los islotes pancreáticos, sin embargo, si produjeron un aumento de los corticosteroides plasmáticos, además de una marcada disminución en los niveles de glucosa y de lípidos sanguíneos, sugiriendo que la estimulación de los receptores DA_2/DA_1 con BC/SKF podría afectar el sistema neuroendocrino, el cual a su vez, estimularía el metabolismo periférico y mejoraría en forma indirecta la secreción de insulina por los islotes pancreáticos, hecho confirmado por Martín y col¹⁶,

Por su parte, Scislowski y col 1999¹⁷, estudiaron en ratones obesos (ob/ob), el efecto de la administración de bromocriptina y del SKF 3893. Ellos demostraron que la BC y el SKF 3893 administrados durante dos semanas, redujeron en un 55% la ingestión de alimentos y el peso corporal del animal comparado con los ratones controles. Más aún, el consumo de oxígeno se incrementó en 2.4 veces y el cociente respiratorio (RQ) disminuyó de 1,23 a 0,96 ello sugiere una reducción de los niveles de glucosa y ácidos grasos libres. Asimismo, se redujo la lipólisis, la actividad de la enzima lipogénica y la actividad enzimática hepática gluconeogénica. El tratamiento también incrementó las concentraciones de glucógeno hepático y de la xilosa 5 fosfatos, la cual es un estimulador de la glicólisis. Finalmente, los autores observaron que tanto la BC como el SKF, redujeron los niveles de tiroxina y de corticosterona, dos hormonas bien conocidas por su capacidad de incrementar la lipólisis, la liponeogénesis y la hiperglucemia. El tratamiento con estas drogas también incrementó las concentraciones de sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA). Estos resultados demuestran que la estimulación de los receptores D_2/D_1 con bromocriptina y SKF 3893, no solamente normaliza la hiperfagia del ratón obeso sino también, normaliza varias actividades metabólicas y endocrinas de forma independiente a la disminución en el consumo de alimentos.

Dado que la relación entre el sistema dopaminérgico y la actividad de variables metabólicas, no está completamente definida, así como tampoco la especificidad del tipo de receptor dopaminérgico (DA_1 o DA_2) involucrado en la regulación hormonal y metabólica en sujetos sanos, ni en sujetos diabéticos tipo 2 o hipertensos y menos en sujetos con ambas condiciones, se plantea el siguiente problema de investigación ¿Cómo inciden Metoclopramida (MTC) y Dopamina (DA) en la liberación de factores hormonales en sujetos diabéticos tipo 2 e hipertensos?. ¿Cuáles son los efectos de drogas dopaminérgicas en las variables hemodinámicas no invasivas de sujetos sanos, diabéticos tipo 2 e hipertensos? Estas interrogantes dieron origen a los objetivos que se señalan a continuación.

Objetivo General

Comprobar la interacción entre Metoclopramida-Dopamina y el receptor dopaminérgico sobre variables hemodinámicas no invasivas y metabólicas en sujetos sanos, diabéticos tipo 2 e hipertensos.

Objetivos Específicos

1-. Determinar las características según edad, sexo, HOMA, HbA1c y antropometría del grupo de pacientes Sanos, Diabéticos e Hipertensos en condiciones basales.

2-. Determinar el efecto de MTC y DA sobre variables hemodinámicas no invasivas (Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica, Presión Arterial Media, y Pulso) en sujetos sanos, hipertensos y diabéticos tipo 2.

3-. Contrastar, en condiciones basales y post administración, los efectos de la MTC y DA sobre la Glicemia y la Insulina en pacientes hipertensos y diabéticos tipo 2.

A

objeto de cumplir con los objetivos propuestos, se diseñó una Investigación Cuasi Experimental de preprueba-postprueba, comparativo, transversal. La población objeto del estudio fue seleccionada de la consulta de Diabetes del Departamento de Medicina Interna del Hospital Victorino Santaella ubicado en los Teques, estado Miranda, en el lapso comprendido entre febrero de 2008 y Diciembre de 2009. El muestreo de la investigación es no probabilístico intencional, mediante criterios clínicos de selección, es decir, criterios de inclusión y criterios de exclusión.

Criterios de Inclusión:

Diabetes tipo 2 de 5 años desde el diagnóstico
Hipertensión arterial en tratamiento desde hace 5 años
Consentimiento del paciente para participar en el estudio
Edad mayor de 30 años y menor de 60 años

Criterios de Exclusión:

Hábito alcohólico, Contextura pequeña (peso \leq a 40 Kg y/o I.M.C \leq 19)

Enfermedades asociadas: Tirotoxicosis, síndrome de Cushing, artritis reumatoide, anemia hemolítica, hepatopatía, hipoparatiroidismo, enfermedad de Paget, insuficiencia renal terminal, diabetes tipo 1, cardiopatía isquémica aguda, hipertensión arterial con daño a órgano blanco reciente (últimos 6 meses).

Uso de drogas: Levo tiroxina de reemplazo, glucocorticoides, insulina, sildenafil, labetalol, bromocriptina, bloqueadores y estimulantes de receptores adrenérgicos.

La condición de diabetes fue definida a través de los criterios vigentes de la American Diabetes Association para el 2004, ("Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", 2004)¹⁸, que son los mismos del Comité de 1997 ("Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", 1997)¹⁹ para la clasificación de la diabetes mellitus; e igualmente la condición de hipertensión fue definida con base en las recomendaciones del VII Reporte del Comité Nacional para la Hipertensión (Chobanian et al., 2003)²⁰.

El tamaño de la muestra se calculó con la intención de detectar diferencias significativas entre los grupos estudiados, siempre que estas no excedieran el 10%, a su vez, se asume un nivel de significación de la estimación del 5% y una potencia de estudio superior al 80%, serían necesarios 75 pacientes a incluir en el estudio.

De esta manera, se seleccionaron de forma no probabilística intencional, 75 sujetos, mayores de 30 años, y menores de 60 años tanto de sexo masculino como femenino, distribuidos según su condición clínica en tres grupos: 25 sujetos sanos, 25 diabéticos tipo 2, y 25 sujetos hipertensos.

Una vez seleccionada la muestra según criterios clínicos y obtenido el consentimiento informado se pasó a la segunda fase del estudio, empleando un diseño cuasi experimental comparativo tipo preprueba-postprueba, con una duración de 90 minutos, aproximadamente durante 12 meses para evaluar todos los pacientes. El día del estudio los sujetos seleccionados acudieron al laboratorio en las siguientes condiciones:

Ayuno de 14 horas.

No haber realizado ejercicio físico el día del estudio ni el día anterior.

Suspender con 5 días de anticipación, tratamiento antihipertensivo. Suspender hipoglicemiantes orales sólo el día del estudio.

En el caso de presentarse algún síntoma que sugiera descompensación (metabólica o hemodinámica) como cefalea, mareos, náusea, taquicardia, disnea u otros antes de la prueba, se evaluó al paciente, y de ser necesario se postergaba el estudio. Los sujetos de investigación fueron examinados de acuerdo al siguiente protocolo:

a) Variables antropométricas

i) Medición de peso con Balanza, con capacidad máxima de 200 Kg. El sujeto debe pesarse desnudo o con prenda interior y descalzo. El resultado fue expresado en kilogramos.

- ii) Con barra de altura en centímetros y pulgadas, rango de altura entre 75 - 200 cm. Medición de talla de pie mediante altímetro de la balanza, con paciente descalzo, con el cuerpo erguido en máxima extensión y cabeza erecta, ubicándose de espalda al altímetro con los pies y rodillas juntas, tocando con los talones el plano del altímetro. Se desciende la escuadra hasta tocar con esta el punto más elevado del cráneo (vértex), el resultado fue expresado en centímetros.
 - iii) Índice de masa corporal (IMC): relaciona el peso/altura al cuadrado, siendo el índice más útil de masa corporal relativa en adultos. Se utilizó para definir al paciente según el índice de masa corporal los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud²¹.
 - iv) Medición de cintura y cadera y relación cintura abdominal (CA) mediante la siguiente técnica: La medición de la CA se realizó alrededor del paciente parado, con el torso desnudo, sin calzado, con los talones juntos y los brazos colgando en espiración completa. La cinta de medición fue de un material no extensible de 2 metros de largo, de 0,5 cm de ancho, colocada perpendicular al eje longitudinal del cuerpo y horizontal al piso. Se tomó como referencia anatómica para la medición una línea imaginaria en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca antero superior derecha. La medición se realizó 3 veces. Se consideraron como referentes: Circunferencia de cintura \geq de 90 cm para hombres y \geq 80 cm para mujeres para la población latinoamericana²²
- b) Variables cardiovasculares no invasivas
- i) Presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD) y Presión arterial media (PAM), medida con esfigmomanómetro de mercurio y con Dynamap con manguito de 48 x 14 cm, con paciente sentado y los siguientes requerimientos: No haber fumado ni ingerido café 1 hora previo a la medición de P.A; Reposo por 10 minutos previo a la toma de P.A. Se realizó medición en el brazo izquierdo en los pacientes diestros y viceversa, a la altura del corazón, apoyándolo en una mesa, se colocó el manguito alrededor del brazo desnudo, entre el hombro y el codo a 2 tras veces del pliegue del brazo. Se identificó y palpó el latido del "pulso braquial". Sobre este latido, se apoyó la campana del estetoscopio. Se repitió el procedimiento en el brazo opuesto para corroborar que los registros fueran simétricos en ambos brazos^{23,24}.
 - ii) Frecuencia cardíaca con electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo.
- c) Variables bioquímicas: Los análisis bioquímicos estudiados, producto de la toma de muestras al minuto 0', 30', 60' y 90' fueron los siguientes:
- 1) Insulina por métodos de RIA, Radio Immune Assay. (Ma et al, 1996; Owen y Roberts, 2004)²⁵.
 - 2) Glucemia: método enzimático colorimétrico, kit comercial de CIENVAR, (Bergmeyer, 1972)²⁶
 - 3) Hemoglobina glicosilada HbA1c: método de resinas de intercambio iónico enzimático colorimétrico, kit

comercial de Laboratorio Bioscience. (Sacks et al., 2002; Trivelli et al., 1971)²⁷.

- 4) HOMA-IR: calculado según modelo matemático (Matthews et al. 1985; Turner et al, 1990)²⁸.

Técnica e Instrumento para la Recolección de Datos

Como técnica de selección de los pacientes se emplearon la Encuesta, y la Observación estructurada o formalizada y técnicamente asistida en un laboratorio preseleccionado. La preselección de los sujetos de investigación, se realizó mediante el empleo del cuestionario de elaboración propia sobre factores de riesgo cardiovascular de la consulta de diabetes (FRCD) del Departamento de Medicina Interna del Hospital Victorino Santaella, previo consentimiento escrito del paciente, en el lapso comprendido entre Febrero de 2008 y Diciembre de 2009.

El cuestionario del estudio incorporó los datos que incluyen: Filiación, antecedentes familiares, actividad física, factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes, dislipidemias, hábito tabáquico, consumo de alcohol, tratamiento dietético y/o farmacológico, examen físico detallado y parámetros analíticos que incluyen hematemetría, glucemia basal, urea y creatinina, serología para VDRL y HIV y tiempos de coagulación, PT y PTT; estos datos fueron utilizados para aplicar posteriormente los criterios de selección. De un total de 120 pacientes preseleccionados con el cuestionario supra, se pasó a la segunda parte del estudio, utilizando los criterios de selección.

Los investigadores realizaron la observación de los sujetos que participaron en el estudio, mediante el empleo de una guía de observación de variables hemodinámicas no invasivas y antropométricas (VNI-A) a objeto de obtener datos medición de PA, Pulso, FC, peso, talla, cintura y cadera asistidos técnicamente con equipos de medición como Esfigmomanómetro, Electrocardiograma, cinta métrica, tallímetro y balanza, todos los equipos previamente calibrados. Los datos fueron registrados en la guía de observación, cumpliendo con la aplicación rigurosa del protocolo de investigación desde el minuto 0 al minuto 90, y su registro metódico con la finalidad determinar hasta qué nivel los procedimientos y la metodología de trabajo que se diseñaron son correctas y están en concordancia con los estándares y parámetros pre establecidos en el protocolo de investigación.

Posterior a la valoración cardiovascular realizada por el investigador, se procedió a la canalización de dos vías periféricas con Jelco® No. 20, en el brazo derecho y con un Jelco® No. 18 en el brazo izquierdo. En el brazo derecho se aplicó, mediante un equipo de infusión, solución fisiológica a 0,90%, con un goteo estándar de mantenimiento de 20 gotas por minuto. En el otro brazo se colocó una llave de tres vías con un catéter más grueso, este sirvió para la extracción segura de las muestras de sangre durante la ejecución del protocolo. Tras la cateterización de las vías periféricas, con el paciente en la camilla, monitor cardíaco y Dynamap® conectado y encendido, se dio inicio al experimento, contándose este tiempo como minuto 0. En este momento se extrajeron 20 cc de sangre, para

ser distribuidos en: 3 tubos secos, 2 tubos con EDTA y un tubo con heparina.

Además, se le realizó un EKG control de 12 derivaciones en el minuto 0 y la toma de presión arterial y FC. Al minuto 30, previa observación, se tomaron nuevamente 20 cc de sangre, con la misma distribución anterior. En este punto, tras realizar otro EKG de 12 derivaciones y la toma de la PA, se cubrió una segunda fase en la que se administró de Metoclopramida (MTC) a razón de 7,5 µg/Kg/min durante 30 minutos. Al minuto 60, previa observación, EKG y medición de la PA, se tomaron nuevamente 20 cc de sangre, igual que en la fase anterior. En este punto, tras realizar otro EKG de 12 derivaciones y la toma de la PA, se pasó a la fase 3, que consistió en la administración de MTC + Dopamina a razón de 0,5 µg/kg/min (MTC + DA) durante los siguientes 30 minutos con idénticos procedimientos de extracción. Diseño Cuasi Experimental: A la muestra estudiada se les aplicó una prueba previa al estímulo o tratamiento experimental, la prueba inicial al minuto "0" del protocolo lo representó la administración de solución fisiológica desde el minuto "0" al minuto 30 del protocolo. Entre el minuto 31 y 60 del protocolo se administro Metoclopramida (Antagonista Dopaminérgico) y finalmente, entre el minuto 61 y 90 del protocolo, se le aplicó a los tres grupos de investigación una prueba posterior al tratamiento, es decir se administró (Metoclopramida + Dopamina).

- Las infusiones intravenosas de dopamina (DA) se realizaron a la dosis de 0.5–1 µg/Kg siguiendo la técnica reportada por Martín y col 1993²⁹
- Las infusiones intravenosas de metoclopramida, se realizaron a la dosis de 7.5 µg/Kg/min siguiendo la técnica reportada por Blanco y col 1996³⁰
- Se realizaron apropiados controles o placebos por vía intravenosa utilizando solución fisiológica a 0,9% en períodos de igual duración (30 minutos) a dopamina o metoclopramida, (Martín y col 1993²⁹).

Análisis Estadístico y Resultados

Mediante la estadística descriptiva (media, desviación estándar, frecuencias y porcentajes) se realizó el estudio de las variables hemodinámicas y bioquímicas. Para comprobar si las variables seguían o no una distribución Normal se aplicó la prueba no paramétrica Kolmogorov-Smirnoff para medir normalidad. En el caso de las variables que obedecieron a una distribución Normal se aplicó la prueba "t" de Student para muestras pareadas y para aquellas variables que no atendieron a una distribución Normal se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

En este orden de ideas, para evaluar los efectos del placebo, MTC y MTC+ DA, sobre las variables hemodinámicas y bioquímicas y su correspondiente análisis a los minutos 0, 30, 60 y 90, se aplicó la prueba lineal general para medidas repetidas ANOVA.

Los contrastes a posteriori entre los grupos, se basaron en la prueba de Bonferroni; e igualmente, las discrepancias

entre los diferentes puntos de seguimiento se basaron en un contraste lineal. Las correlaciones entre los diferentes puntos se basaron en coeficientes de correlación no paramétricos de tipo seriadas. Finalmente, se consideró como valor estadístico significativo si $p < 0,05$ y altamente significativo si $p < 0,01$.

Tabla 1. Características de la muestra según grupos estudiados.

Grupos					
Variables	Sanos (1)	Diabéticos (2)	Hipertensos (3)	p	Diferencias entre grupos
N	25	25	25	-	-
Edad (*)	35,6 ± 7,2	44,0 ± 8,4	42,8 ± 7,1	< 0,05	1-2; 2-3
HOMA (*)	1,74 ± 0,95	5,63 ± 3,76	2,41 ± 1,21	< 0,05	1-2; 2-3
HbA-1c (*)	6,31 ± 0,64	7,86 ± 1,62	6,01 ± 0,9	< 0,05	1-2; 2-3
IMC (*)	25,3 ± 3,0	29,6 ± 5,5	28,7 ± 6,1	< 0,05	1-2
ICC (*)	1,00 ± 0,13	0,95 ± 0,06	0,95 ± 0,08	Ns	-
Sexo				Ns	
Masculino	8 (32,0%)	15 (60,0%)	13 (52,0%)		
Femenino	17 (68,0%)	10 (40,0%)	12 (48,0%)		

(*) Valores expresados como media ± desviación estándar

Se estudiaron 75 pacientes con una edad que oscilo entre 35 y 44 años, fueron evaluados 39 sujetos de sexo femenino y 36 de masculino. El IMC en la población estudiada oscilo entre 25,48 y 27,84 Kg/m². La Hemoglobina glicosilada A1c vario entre 6,42 y 8,49% en el grupo general. Asimismo, el índice cintura cadera vario entre 1,00 y 0,95 en la población estudiada. Se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la edad, HOMA; HbA1c e IMC.

Tabla 2. Efectos de MTC y DA sobre variables hemodinámicas No invasivas. Diferencias de los valores de PAS según grupos

Seguimiento						
Grupos	0' (1)	30' (2)	60' (3)	90' (4)	p	Diferencias entre grupos
Sanos	117 ± 10	118 ± 11	117 ± 23	126 ± 13	< 0,05	2-3; 3-4
Diabéticos	130 ± 14	130 ± 14	126 ± 12	135 ± 21	< 0,05	2-3; 3-4
Hipertensos	145 ± 14	150 ± 18	142 ± 15	149 ± 19	< 0,05	2-3; 3-4

Valores expresados como media ± desviación estándar

Diferencias entre grupos:

A los 0' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 30' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 60' (p < 0,05): Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 90' (p < 0,05): Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

Se estudiaron los 3 grupos (sanos, diabéticos e hipertensos) y en ellos se analizó el comportamiento de la presión arterial sistólica observándose: la variable PAS evidencio diferencias estadísticamente significativas dentro de los grupos ($p < 0,05$); al comparar sanos vs diabéticos en los cuatro puntos del estudio se registraron diferencias significativas. Al contrastar la condición MTC (minuto 60') vs. MTC +DA (minuto 90'), se observaron diferencias igual-

mente significativas. El descenso de la PAS al minuto 60 en los tres grupos, así lo demuestra. No obstante, el mismo se revirtió al minuto 90, momento en el cual se evalúa el efecto de DA. No fue estadísticamente significativo; al igual que el cambio observado entre el minuto 60 y 90 respectivamente. El grupo de pacientes sanos muestra la mayor variación en la PAS al minuto 90.

Tabla 3. Efectos de MTC y DA sobre variables hemodinámicas No invasivas. Diferencias de los valores de PAD según grupos

Seguimiento						
Grupos	0' (1)	30' (2)	60' (3)	90' (4)	p	Diferencias entre grupos
Sanos	72 ± 9	73 ± 8	69 ± 9	75 ± 11	ns	-
Diabéticos	81 ± 9	80 ± 9	77 ± 10	79 ± 9	< 0,05	2-3
Hipertensos	89 ± 10	92 ± 9	89 ± 10	93 ± 10	< 0,05	2-3; 3-4

Valores expresados como media ± desviación estándar

Diferencias entre grupos:

A los 0' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 30' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 60' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 90' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

La variable PAD no muestra diferencias estadísticas significativas en el grupo de sanos, Las diferencias entre grupos resultaron ser estadísticamente significativa (p = 0,05). Al estudiar los grupos en función de la condición Placebo, MTC y MTC+DA, se observaron diferencias estadísticamente significativas. El descenso de la PAD observado al minuto 60 (Efecto MTC) se revierte al minuto 90 (MTC + DA) en los 3 grupos de estudio.

Tabla 4. Efectos de MTC y DA sobre variables hemodinámicas No invasivas. Diferencias de los valores de PAM según grupos

Seguimiento						
Grupos	0' (1)	30' (2)	60' (3)	90' (4)	p	Diferencias entre grupos
Sanos	90 ± 8	88 ± 18	88 ± 11	89 ± 9	ns	-
Diabéticos	99 ± 11	98 ± 9	95 ± 9	98 ± 11	< 0,05	2-3; 3-4
Hipertensos	107 ± 9	110 ± 8	106 ± 10	108 ± 12	< 0,05	2-3

Valores expresados como media ± desviación estándar

Diferencias entre grupos:

A los 0' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 30' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 60' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 90' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

La variable PAM no muestra diferencias estadísticas significativas en el grupo de pacientes sanos. Las diferencias entre grupos resultaron ser estadísticamente significativa (p = 0,05). Al estudiar los grupos en función de la condición Placebo, MTC y MTC+DA, es decir, minuto 30, 60 y 90, se observaron diferencias estadísticamente significativas. El descenso de la PAM observado al minuto 60 (Efecto MTC) se revierte al minuto 90 (MTC + DA) en los 3 grupos de estudio.

Tabla 5. Efectos de MTC y DA sobre variables hemodinámicas No invasivas. Diferencias de los valores de pulso según grupos

Seguimiento						
Grupos	0' (1)	30' (2)	60' (3)	90' (4)	P	Diferencias entre grupos
Sanos	77 ± 12	73 ± 19	81 ± 13	85 ± 13	< 0,05	Todos
Diabéticos	80 ± 13	78 ± 14	79 ± 12	84 ± 12	< 0,05	2-4; 3-4
Hipertensos	68 ± 8	70 ± 9	71 ± 8	79 ± 12	< 0,05	2-3; 2-4; 3-4

Valores expresados como media ± desviación estándar

Diferencias entre grupos:

A los 0' (p < 0,05): Sanos vs Hipertensos

A los 30' (p = ns)

A los 60' (p < 0,05): Sanos vs Hipertensos

A los 90' (p = ns)

La variación entre grupos resultó ser estadísticamente significativa en cada caso (p < 0,05). Las pruebas de contrastes entre los tiempos (0, 30, 60 y 90 minutos) resultaron estadísticamente significativas. La condición MTC (60') evidenció un incremento considerable del pulso (p < 0,05) al comparar sanos vs hipertensos Al minuto 90 (MTC + DA) se obtiene un incremento del pulso al comparar el grupo de hipertensos desde el minuto 0. Cabe destacar que no se registraron cambios significativos en el segmento ST y onda en el electrocardiograma de los pacientes estudiados.

Tabla 6. Efectos de MTC y DA sobre variables metabólicas Variación de la concentración de glicemia según grupos

Seguimiento						
Grupos	0' (1)	30' (2)	60' (3)	90' (4)	P	Diferencias entre grupos
Sanos	86 ± 9	98 ± 21	113 ± 26	145 ± 21	< 0,05	Todos
Diabéticos	121 ± 42	118 ± 35	126 ± 39	164 ± 29	< 0,05	Todos
Hipertensos	91 ± 11	103 ± 20	115 ± 26	156 ± 31	< 0,05	Todos

Valores expresados como media ± desviación estándar

Diferencias entre grupos:

A los 0' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos; Sanos vs Hipertensos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 30' (p < 0,05): Sanos vs Diabéticos

A los 60' (p = ns)

A los 90' (p = ns)

Se observaron diferencias significativas (p < 0,05) para la Glicemia: en los grupos Sanos y Diabéticos e hipertensos a los 0, 30, 60 y 90 minutos del estudio. Se observaron diferencias significativas (p < 0,05) para la Glicemia: en los grupos Sanos vs Diabéticos, Sanos vs Hipertensos

y Diabéticos vs hipertensos al minuto 0. Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) para la Glicemia: en los grupos Sanos vs Diabéticos al minuto 30 del estudio. No se observaron diferencias significativas al minuto 60 y 90 del estudio.

**Tabla 7. Efectos de MTC y DA sobre variables metabólicas
Diferencias de los valores de insulina según grupos**

Seguimiento						
Grupos	0' (1)	30' (2)	60' (3)	90' (4)	p	Diferencias entre grupos
Sanos	8,0 ± 3,8	13,8 ± 6,6	19,9 ± 10,0	26,3 ± 9,4	< 0,05	Todos
Diabéticos	19,2 ± 12,7	14,5 ± 6,4	17,8 ± 7,6	22,8 ± 11,6	< 0,05	Todos
Hipertensos	10,6 ± 5,0	13,1 ± 6,5	17,3 ± 14,2	24,4 ± 15,7	< 0,05	Todos

Valores expresados como media ± desviación estándar

Diferencias entre grupos:

A los 0' ($p < 0,05$): Sanos vs Diabéticos; Diabéticos vs Hipertensos

A los 30' ($p = ns$)

A los 60' ($p = ns$)

A los 90' ($p = ns$)

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) para la Insulina: en los grupos Sanos, Diabéticos e hipertensos a los 0, 30, 60 y 90 minutos del estudio.

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) para la Insulina: en los grupos Sanos vs diabéticos y diabéticos vs Hipertensos a los 0 minutos.

No se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) para la Insulina al contrastar los grupos a los 30, 60 y 90 minutos.

Discusión

La variable Presión Arterial Sistólica PAS evidenció diferencias estadísticamente significativas dentro de los grupos Sanos, Diabéticos e Hipertensos ($p < 0,05$); Al contrastar la condición MTC (minuto 60) vs. MTC +DA (minuto 90), se observaron diferencias igualmente significativas. El descenso de la PAS al minuto 60 en los tres grupos, así lo demuestra. No obstante, el mismo se revirtió al minuto 90, momento en el cual se evaluó el efecto de dopamina. El grupo de pacientes sanos muestra la mayor variación en la PAS al minuto 90. Estos resultados concuerdan con hallazgos similares obtenidos en estudios previos del autor y otros. Blanco M y col 1996³⁰, al evaluar sujetos normotensos e hipertensos obtuvieron una disminución significativa de la PAS al administrar MTC a dosis de 7,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Igualmente, Blanco y col (2000)³¹ en su investigación para evaluar el efecto de Metoclopramida en mujeres embarazadas, con criterios de hipertensión inducida por el embarazo, utilizando Metoclopramida por vía i.v a dosis equivalente a 0.5 mg/ml/min por 20 min; demostró el efecto hipotensor de metoclopramida sin provocar cambios en la frecuencia cardíaca en mujeres hipertensas en puerperio inmediato.

En otro estudio, Contreras y col (2004)³² utilizando Metoclopramida (MTC) un bloqueador de la dopamina al actuar sobre el receptor D2 periférico, a la dosis intravenosa de 7,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ durante un período de 30 minutos, y dopamina a la dosis intravenosa de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ añadido a la infusión de metoclopramida, durante un segundo período de 30 min, observó que la MTC disminuyó la presión arterial y frecuencia cardíaca de manera significativa a partir de los 5 minutos de infusión del medicamento. Con lo cual queda demostrado que efectivamente MTC produce disminución de la PAS hasta de 9 mm de Hg en el grupo de pacientes sanos, descenso significativo se observaron igualmente en pacientes diabéticos e hipertensos.

La administración simultánea de MTC a dosis de 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y DA a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ antagonizó los efectos de MTC y el efecto hipotensor observado al minuto 60, se revirtió, observándose un aumento significativo de la PAS. Es sabido que la DA produce disminución de la PAS dependiendo de la dosis y del pre tratamiento del paciente con bloqueantes alfa adrenérgicos como el Labetalol (droga con efecto antagonista alfa y beta adrenérgico a dosis de 800 a 1200 mg/día por vía oral durante una semana previa al estudio) como lo demostró Martin y col (1995)³³ en su estudio.

Los efectos observados en PAS, son similares a los observados en PAD y PAM; es decir, la MTC disminuyó la PAD (minuto 60), y el efecto es revertido al minuto 90 (MTC + DA). Por su parte Dopamina (DA) no modificó significativamente la PAD en pacientes sanos pero sí aumentó la PAD en pacientes diabéticos e hipertensos, hallazgos que concuerdan con los resultados obtenidos por Contreras y col. (2005)³⁴. Los resultados reportados por los autores evidenciaron: que la Metoclopramida reduce la presión arterial sistólica, diastólica y media. Por otra parte, al adicionar dopamina en los sujetos pretratados con Metoclopramida se registró un incremento de la presión arterial especialmente en los hipertensos.

Es evidente que el efecto hipertensor de la dopamina obedece, aparte de su influencia sobre la FC, a un probable efecto vasoconstrictor por efecto agonista alfa₁. La activación de estos receptores causa vasoconstricción de muchos vasos sanguíneos incluyendo los de la piel, riñón y el cerebro. Dado que la dopamina activa el receptor dopaminérgico, los receptores adrenérgicos beta y los receptores adrenérgicos alfa, se concluye que la dopamina estaría activando el receptor adrenérgico alfa₁ (a nivel cardíaco) y el receptor adrenérgico alfa₂ (musculo liso periférico)³⁵.

Se evidenció, que el efecto de MTC (minuto 60) produjo un incremento considerable del pulso ($p < 0,05$) al pasar de 73 a 81 Latidos Por Minuto (LPM) (Tabla-5) en el grupo de pacientes sanos. En los pacientes hipertensos y diabéticos el incremento fue de 1 LPM. La combinación de MTC y DA (minuto 90) demuestra un aumento significativo del pulso arterial; hallazgos que coinciden con los resultados reportados por Contreras y col. (2005)³⁴, los cuales observaron un incremento de la frecuencia del pulso (LPM) atribuible a la dopamina, resultado de la activación del receptor dopaminérgico y/o activación del receptor adrenérgico beta1.

Por otra parte, se observó un incremento significativo en los valores de insulina desde el minuto 30 hasta al minuto 60 del protocolo en sujetos sanos, diabéticos e hipertensos (tabla 7). La administración de MTC (Antagonista Dopaminérgico), aumentó en forma significativa la secreción de insulina.

Los hallazgos reportados concuerdan con los resultados reportados por D Kopf, M G y col (Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005)³⁶, al evaluar los efectos de los fármacos antipsicóticos atípicos olanzapina y amisulprida en la sensibilidad y la secreción de la insulina. La administración de amisulprida, un antagonista selectivo de receptores D2 y D3, demostró que la secreción del péptido C durante el clamp hiperglucémico fue significativamente mayor después de la administración de la amisulprida que después de la olanzapina o placebo, hallazgos que se mantuvieron tanto para la fase inicial y para la segunda fase de la secreción de insulina.

Al administrar MTC + DA, minuto 60 al minuto 90 del protocolo (tabla 7) se observó un incremento significativo en los valores de insulina. La administración conjunta de Dopamina (agonista dopaminérgico) a razón de 1 µg/Kg, y MTC (antagonista dopaminérgico) a dosis de 7,5 µg/kg/min estimulo la producción de insulina.

Estos resultados coinciden con Hallazgos aportados por Umrani y Goyal³⁷, quienes evidencian que existe una estrecha relación entre la dopamina y la diabetes mellitus. Ellos estudiaron el efecto del Fenoldopam (agonista de los receptores periféricos selectivos de la dopamina D1) en la función renal de ratas diabéticas tipo 2, para lo cual se administró un tratamiento de seis semanas con fenoldopam a razón de 1 mg / kg, todos los días. Durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG), las ratas diabéticas mostraron incremento en el AUC (glucosa) y en la insulina AUC. El tratamiento con fenoldopam (ratas diabéticas inducidas por streptozotocin) disminuyó significativamente la glucemia, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina, y la presión arterial. Fenoldopam disminuyó significativamente el AUC (glucosa). Las ratas diabéticas mostraron un menor índice de sensibilidad a la insulina; aumentó significativamente la producción de orina, así como el sodio urinario indicando reducida retención de sodio. Estos datos indican que el tratamiento con fenoldopam mejora la sensibilidad periférica a la insulina y la función renal en ratas diabéticas tipo 2.

Por otra parte, Gaziano y col³⁸, presentaron resultados preliminares del uso del Cycloset(TM), una formulación oral de liberación rápida de bromocriptina, agonista receptor D2 de la dopamina de actuación central³⁸. Los investigadores apuntan que al suministrarse como dosis diaria de una sola toma (mañana), Cycloset(TM) actúa en las actividades neuronales circadianas del hipotálamo, por lo cual resulta útil para restablecer la conducción hipotalámica anormalmente elevada, así como también para incrementar la glucosa del plasma, triglicéridos y niveles de ácidos grasos libres en los estados de ayuno y postprandiales en sujetos resistentes a la insulina.

Los resultados de los estudios clínicos publicados indican que el tratamiento con Cycloset(TM) podría mejorar la hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia o aspectos de la resistencia a la insulina, al mismo tiempo que mantiene la neutralización de las grasas corporales o induce a la reducción de las grasas corporales. Cycloset (TM) está actualmente en fase de investigación como terapia potencial para la diabetes de tipo 2, y ha sido estudiada en varios ensayos en Fase II y tres ensayos en Fase III³⁸.

Según Bello y Hajnal³⁹, los sistemas dopaminérgicos se han implicado en la diabetes y la obesidad⁵⁷. Las modificaciones a corto plazo de la glucosa en sangre, junto con la hiperinsulinemia aguda afectan el sistema mesoacumbens dopamina.

Igualmente, Contreras y col. (2006)⁴⁰, 2008⁴¹, (2010)⁴² concluyen que las drogas dopaminérgicas (MTC y DA), interactúan con receptores dopaminérgicos periféricos, incrementando la insulina plasmática; y, al actuar sobre receptores dopaminérgicos cardiovasculares, modifican las variables hemodinámicas, modificación que es atenuada en pacientes diabéticos, probablemente por disfunción endotelial y disautonomía simpática.

La relación entre Dopamina (agonista dopaminérgico) y Metoclopramida (antagonista dopaminérgico) para modificar la secreción de insulina es posible plantearla mediante circuitos neurales entero-insulares que interactúan con células Beta pancreáticas y el sistema nervioso simpático y parasimpático (vía glándula suprarrenal). En los tejidos periféricos la dopamina es el precursor metabólico inmediato de la noradrenalina y en las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares. La adrenalina estimula las células Beta pancreáticas a través de receptores Beta-2, fomentando la liberación de insulina. La estimulación de receptores adrenérgicos alfa 2, por la noradrenalina, inhiben la liberación de insulina. La Dopamina secretada por las glándulas suprarrenales, mediante la adrenalina excita las células Beta pancreáticas, los nervios parasimpáticos enterocromafines (CE) y las células que secretan 5-hidroxitriptamina (5-HT), de esta forma, la Dopamina influye en la secreción de insulina pancreática.

Conclusiones

1. MTC produce disminución de la PAS hasta de 9 mm de Hg en el grupo de pacientes sanos, descenso significativos se observaron igualmente en pacientes diabéticos e hipertensos.
2. Dopamina (DA) no modificó significativamente la PAD en pacientes sanos pero si aumento la PAD en pacientes diabéticos e hipertensos. El efecto hipertensor de la dopamina obedece, aparte de su influencia sobre la FC, a un probable efecto vasoconstrictor por efecto agonista alfa₁. Dopamina podría estar activando el receptor adrenérgico alfa₁ a nivel cardíaco y alfa₂ a nivel periférico.
3. MTC produjo un incremento considerable del pulso al pasar de 73 a 81 LPM en pacientes sanos, no así, en pacientes diabéticos e hipertensos.

4. Dopamina eleva en forma significativa la frecuencia del pulso en pacientes sanos, diabéticos e hipertensos.
5. La administración de MTC (antagonista dopaminérgico), aumento en forma significativa la secreción de insulina.
6. La administración conjunta de MTC (antagonista dopaminérgico) a dosis de 7,5 µg/kg/min y Dopamina (agonista dopaminérgico) a razón de 1 µg/Kg, estimulo la producción de insulina en forma significativa.
7. Debe dilucidarse si el incremento en la liberación de insulina es por interacción con receptores dopaminérgicos pancreáticos o activación de circuitos neurales entero-insulares que interactúan con células Beta pancreáticas o por activación de circuitos neuroendocrino.

Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH-UCV) a través del Proyecto de grupo N° PG-09-6593-2006-2007. I y II Etapa Titulad: Efectos de Metoclopramida y dopamina sobre variables hemodinámicas y sus implicaciones sobre el sistema hormonal y endotelial en sujetos sanos, hipertensos y diabéticos tipo 2.

Referencias

1. Contreras F, Fouilloux C, Bolívar A, et al; Dopamine, Hypertension and Obesity. *J Hum Hypertens*. 2002 Mar; 16 Suppl 1:S13-7.
2. Velasco M & Luchsinger A. Dopamine: Pharmacological and therapeutic aspects. *Arch Ven de Farmacol y Terap* 1996; 15: 5-10.
3. Goodman, G. y Gilman, G. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª Edición. 2005. México: McGraw- Hill.
4. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M & Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. 1998. *Physiol Rev* 78(1):189-225.
5. Goldberg LI & Rajfer EI. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation* 1985; 72:245-248.
6. Missale C, Castelletti L, Memo M, Carruba O & Spano PF. Identification of postsynaptic D1 and D2 dopamine receptors in the cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11:643-650.
7. Amenta F, Collier WL & Ricci A. Autoradiographic localization of vascular dopamine receptors. *Am J Hypertens*. 1990; (Suppl 3): 345-365.
8. Luchsinger A, Grilli M & Velasco M. Metoclopramide and domperidone block the antihypertensive effect of bromocriptine in hypertensive patients. *Am J Therap* 1998; 5:81-88.
9. Murphy MB. Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertens* 2000; 14(51): 47-50.
10. Velasco M & Luchsinger A. Dopamine: Pharmacologic and therapeutic aspects. *Am J Ther* 1998; 5:37-43.
11. Luchsinger A, Velasco M, Urbina A, Morillo J, Romero E, Alvarez R & Hernández Pieretti O. Comparative effects of dopaminergic agonists on cardiovascular, renal and renin-angiotensin systems in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol* 1992; 32(1):55-60.
12. Amenta F & Ricci A. Autoradiographic localization of dopamine receptors in the human's adrenal cortex. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 91-96.
13. Missale C, Lombardi C, De Cortis R, Memo M, Caruba MO & Spano PF. Dopaminergic mechanism modulating the renin-angiotensin system and aldosterone secretion. An overview. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989; 14 (Suppl 1):S29-S39.
14. Velasco M, Tjandramaga TB & McNay JI. Differential dose related effects of dopamine on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Clin Res* 1974; 22:308A.
15. Liang Y, Jetton TL, Lubink M, Meir AH & Cincotta AH. Bromocriptine/SKF3893 ameliorates islet dysfunction in the diabetic (db/db) mouse. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54: 703-711.
16. Martin G, Forte P, Luchsinger A, Mendoza F, Urbina Quintana A, Hernández Pieretti O, Romero E & Velasco M. Effect of intravenous dopamine on blood pressure and plasma insulin in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 503-505.
17. Scislowski PW, Tozzo E, Zhang Y, Phaneuf S, Prevelige R & Cincotta AH. Biochemical mechanisms for the attenuation of diabetic and obese conditions in ob/ob mice treated with dopaminergic agonist Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 425-431.
18. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2004). *Diabetes Care*; 27(90001): 5S-10.
19. The expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus "Report of expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus" *Diabetes Care* 1997; 21(1): 5-19.
20. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jr., et al. (2003). Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*; 42(6): 1206-1252.
21. Roche AF Anthropometrics methods: new and old what they tell us. *Obesity*, 1984, 8:509-523.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. *Circulation* 2005; 112:2735-52
23. Freddy Contreras; María Rivera; María de la Parte; Solangel Rodríguez; Olly Méndez; Papapietro Ana et al; Valoración del Paciente Hipertenso. *Rev. Facultad de Medicina-UCV*, 2000; 23: 11 - 18.
24. Fragachan F, Chuki E., y Sanabria A. (2001). Manual de Normas y Procedimientos para el estudio del paciente con presión arterial elevada: Hipertenso. Primera Edición. Editorial Olympia. Caracas.
25. Owen WE, y Roberts WL. Cross-Reactivity of Three Recombinant Insulin Analogs with Five Commercial Insulin Immunoassays. *Clin Chem*; 2004; 50(1): 257-259.
26. Bergmeyer, H. U. (1972). Standardization of enzyme assays. *Clin Chem*; 18(11): 1305-1311
27. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, y Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002; 48(3): 436-472.
28. Matthews et al.1985; Turner et al, 1990)27.
29. Martin G, Forte P, Luchsinger A, Mendoza F, Urbina Quintana A, Hernández Pieretti O, Romero E, Velasco M. Effect of intravenous dopamine on blood pressure and plasma insulin in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45:503-505.
30. Blanco M, Jelambi Y, Perez G, Gomez J, Franco T, Hurtado N, Velasco M. The effect of intravenous metoclopramide on blood pressure in normotensive and hypertensive subjects. *Int J Clin Pharmac Ther* 1996; 34: 390-392.

31. Blanco M, Vásquez M, Trías Y, Serrano L, Blanco G y Velasco M. Efecto de Metoclopramida en Mujeres Hipertensas en Puerperio Inmediato. AVFT. [Online]. Ene. 2000, vol.19, no.1 [citado 20 Mayo 2010], p.62-64. Disponible: [www.http://revistaavft.com/avft](http://revistaavft.com/avft).
32. Contreras F, Cabezas GA et al. Dopaminergic modulation on the cardiovascular responses in hypertensive subjects American Journal of Hypertension 17, 142A. May 2004.
33. Martín G. Efectos cardiovasculares y hormonales de drogas dopaminérgicas en pacientes hipertensos. Trabajo de Ascenso Académico presentado ante la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, septiembre, 1995.
34. Contreras F, Cabezas GA et al. Dopamina ¿Modulador de la respuesta cardiovascular en sujetos hipertensos? Arch Venez de Farmacología y Terap. 2005; 24(1):50-60.
35. Velasco M, Urbina Quintana A, Andrews-Figueroa P, Nieves D, Hernández hernandez-Pieretti O. Effect of the adrenergic blockers propranolol on the cardiovascular response to cold in hypertensive patients. Clin Pharmac Ther. 1982; 32:7-11.
36. D Kopf, M G y col (Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005)
37. Umrani, DN & Goyal, RK. Fenoldopam mejora la sensibilidad periférica a la insulina y la función renal en ratas diabéticas tipo 2 inducidos por STZ. 2003. Clin Exp Hypertens. 25 (4):221-33.
38. Gaziano JM, Ezrokhi M, Cincotta AH & Scranton RE. Effects of Timed Cycloset(TM) (A Quick Release Formulation of Bromocriptine Mesylate) Administration on Safety, Cardiovascular Event Rate, and Glycemic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Receiving Diet, Oral Hypoglycemic, and/or Insulin Treatment Regimens. 67 Sessions Scientifics de la American Diabetes Association. Chicago, Junio 2007.
39. Bello N & Hajnal A; Alterations in blood glucose levels under hyperinsulinemia affect accumbens dopamine. Physiol Behav. 2006 June 15; 88(1-2): 138-145.
40. Freddy Contreras, Christian Fouilloux, Betsy Pacheco, Charbel Maroun, Héctor Bolívar, Mary Lares y Manuel. Velasco. Relación entre dopamina e Insulina en sujetos sanos y diabéticos tipo 2. Arch Venez de Farmacología y Terap. 2006; 25(1):104-109.
41. Contreras F, Fouilloux C, Pacheco B, Maroun C, Bolívar H, Lares M, Leal E, Cano R, Bermúdez V y Velasco M. Effect of drugs interacting with the dopaminergic receptors on glucose levels and insulin release in healthy and type 2 diabetic subjects. AmJ Ther. 2008 Jul-Aug; 15 (4):397-402.
42. Contreras F, Fouilloux C y col. Effects of Metoclopramide and Metoclopramide/Dopamine on Blood Pressure and Insulin Release in Normotensive, Hypertensive, and Type 2 Diabetic Subjects. Am J Ther 2010: 320-324.

Ahora más fácil y rápido
a la web de la revista

Archivos
Venezolanos
de Farmacología y Terapéutica



www.revistaavft.com