

Diabetes e Hipertensión Aspectos Clínicos y Terapéuticos

Freddy Contreras¹; María Rivera²; Jacqueline Vásquez F.³; Carlos J. Yáñez B⁴.; María A. De la Parte⁵; Manuel Velasco⁶

1. Médico Internista, Profesor de Fisiopatología, UCV;
2. Médico Internista, Profesor de Fisiopatología UCV;
3. Residente 1 año Postgrado de Medicina Interna UCV;
4. Residente 2 año Cirugía Hospital Periférico "Pérez de León";
5. Médico Pediatra, Profesor UCV;
6. Médico Farmacólogo Clínico, FRCP Edin, Profesor Titular de Farmacología UCV.

Resumen

La Diabetes Mellitus por sí sola es un problema de salud frecuente y en franco aumento. La prevalencia en la mayoría de los países occidentales oscila entre 2 a 5% y se incrementa con rapidez en países asiáticos debido principalmente a cambios en los hábitos dietéticos durante los últimos años. La asociación diabetes mellitus e hipertensión arterial se describe en 60 a 65% de pacientes que presentan en la primera condición. En la hipertensión arterial se encuentra presente la resistencia a la insulina, predominantemente en el músculo esqueléticos, involucrando principalmente la conversión de glucosa a glucógeno, independientemente del flujo sanguíneo. El grado de resistencia está en relación con la severidad de hipertensión arterial y varía de acuerdo a la raza. Se ha planteado la hiperinsulinemia y el estado de insulino resistencia como causa y/o consecuencia de la hipertensión arterial. Indistintamente del tipo de diabetes, la hipertensión arterial es 2 a 3 veces más común entre diabéticos que en no diabéticos. En este artículo nos proponemos revisar los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta asociación que causa alta morbimortalidad e incrementa la discapacidad de la población que la padece.

Abstract

Diabetes Mellitus is a frequent public health problem by itself and it is increasing. The prevalence in most of the Western countries varies between 2 to 5% and is increasing rapidly in Asiatic countries principally in the change in diabetic habits during the last years. The Diabetes Mellitus Hypertension Association describes 60 to 65% of patients who presents the first condition. In hypertension there is an insulin resistance, in skeletal muscle principally, involved in the conversion of glucose to glycogen; independently from blood flow. The grade of resistance is related with the growth of hypertension and

varies according to race. The hiperinsulinemia has been stated and the state of insulin resistance as causas and/or consequence of the hypertension. Indistinctly of the type of diabetes, hypertension is 2 to 3 times more common between diabetics than no diabetics. In this article we propose to review the physiopatological mechanisms involved in the association that causes great incidence morbi-mortality and increases of the incapacity of the population.

INTRODUCCION

Diabetes mellitus e hipertensión arterial (HTA) coexisten más comúnmente de lo registrado en la literatura clásica, reportándose en estudios de grandes poblaciones en países del primer mundo entre un 60-65% de prevalencia de ambas entidades⁽¹⁾. Así mismo, se sabe que la hipertensión es 2 -3 veces más común entre los pacientes diabéticos. Estas patologías son factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, que al coexistir aumentan el peligro de 2 a 8 veces de morbilidad por enfermedad cardiovascular y más del doble de mortalidad por este mismo problema^(1,2). Los factores involucrados en esta, asociación incluyen: **1)** Las dos entidades aumentan de frecuencia con la edad, **2)** Tienen factores predisponentes comunes, **3)** La hipertensión es secundaria a las complicaciones de la diabetes, generalmente a la nefropatía, en la diabetes tipo 1, y **4)** La hipertensión en los diabéticos tipo 2 puede aparecer antes o estar relacionada a la nefropatía diabética.

Aunque no está del todo claro si la prevalencia es mayor en diabetes tipo 1 que en el tipo 2; en los diabéticos tipo 1, la incidencia de pacientes con hipertensión llega hasta un 40% aproximadamente⁽¹⁾.

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad muy frecuente, cuya prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, consecuencia de una serie de factores entre los cuales debe mencionarse la mayor longevidad de la población y el progresivo incremento de la obesidad y el sedentarismo. La hipertensión arterial en la diabetes tipo 2, ejerce un efecto nocivo sobre la velocidad de aparición y la progresión de las complicaciones propias de la enfermedad de base, a saber la nefropatía y la retinopatía.

El riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en sujetos con diabetes Mellitus tipo 2 es de 2 a 4 veces mayor que en sujetos no diabéticos. Si se incluyen otros factores de riesgo como hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad, etc, observamos que la coexistencia de éstos con la diabetes conduce a un efecto multiplicador en el incremento del riesgo para eventos cardiovasculares.

PATOGENIA DE LA HTA EN LA DIABETES

La Diabetes Mellitus es un trastorno crónico de base genética con marcada influencia de factores ambientales, caracterizado por tres tipos de manifestaciones: **1)** Un síndrome metabólico consistente en hiperglucemia, glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas como consecuencia de un déficit absoluto o relativo en la acción de la insulina y/o resistencia a la acción periférica de la misma. **2)** Un síndrome vascular con un componente macroangiopático, que afecta a todos los órganos pero especialmente el corazón, la circulación cerebral y periférica, los riñones y la retina y un componente microangiopático el cual involucra la microcirculación y fundamentalmente las alteraciones funcionales en el endotelio vascular. **3)** Un síndrome neuropático que puede ser a su vez autónomo o periférico con implicaciones sobre el funcionamiento vascular⁽³⁾.

Se sabe que las personas con DM tipo 2 constituyen la mayor proporción de los diabéticos con hipertensión arterial (HTA), estando comúnmente presente sin nefropatía. En la DM tipo 1, la presión arterial no está alterada en las primeras fases de la enfermedad, de modo que la aparición de HTA en la DM tipo 1 se relaciona con la afectación renal. Aunque en los dos tipos de diabetes, la hiperinsulinemia está presente, se acepta la posibilidad de existir diferentes mecanismos que contribuyen a la aparición de HTA en los dos tipos de diabetes. Se proponen diferentes mecanismos por los cuales hay afectación vascular en los diabéticos, los cuales se exploran a continuación.

Los cambios vasculares que se describen en los hipertensos consisten en el aumento del grosor de la capa media vascular en todos los vasos (grandes, medianos, pequeños y arteriolas), como respuesta adaptativa de la pared arterial para regular el flujo local, observándose dicho fenómeno en la totalidad del sector arterial incluyendo grandes arterias hasta arteriolas de resistencia, condición que amplifica y perpetua la HTA. Como dato curioso, en modelos animales, estos cambios estructurales son de hipertrofia en los grandes vasos y de hiperplasia en las pequeñas arterias y arteriolas⁽⁴⁾.

Además de estas alteraciones mecánicas, se describe el fenómeno de rarefacción vascular que no es más que la pérdida efectiva de unidades de perfusión microvascular arteriolas o capilares, dando como resultado una hipoperfusión en el músculo esquelético.

La resistencia a la insulina se relaciona, directamente con la hipoperfusión y con la pérdida de la densidad capilar en el músculo esquelético. En los pacientes diabéticos, se describen alteraciones estructurales de la pared de los vasos ligadas a los valores de hiperglucemia⁽⁵⁾.

Hoy día sabemos, que el endotelio vascular media la habilidad de los vasos sanguíneos para alterar su arquitectura en respuesta a los cambios hemodinámicos⁽⁵⁾. El endotelio normal funciona de manera inhibitoria, manteniendo relajado el tono vascular e inhibiendo el crecimiento del músculo liso, la adhesión y agregación de plaquetas y leucocitos y la trombosis: es fácil comprender que una alteración de la función inhibitoria del endotelio vascular trae como consecuencia una respuesta vasoconstrictora con aumento de la resistencia vascular periférica y elevación de la presión arterial, estimulación del crecimiento del músculo liso vascular y aumento de la adhesión y agregación plaquetaria con efectos trombogénicos.

Numerosos trabajos demuestran que el NO (óxido nítrico) derivado del endotelio es el que contribuye más con esta remodelación, participando de una manera crítica como un regulador negativo de la proliferación del músculo liso vascular en respuesta al estímulo⁽⁶⁾. Cuando el endotelio es disfuncional no sólo pierde su capacidad reguladora del tono vascular, también sus propiedades antitrombóticas y antiadhesivas para los leucocitos y plaquetas van a estar afectadas⁽⁷⁾.

El Tromboxano A2 de origen plaquetario es el agente vasoconstrictor más importante que está elevado anormalmente en los diabéticos, además con una mayor susceptibilidad del músculo liso a este agente. Otros agentes son la endotelina-1, agente vasoconstrictor que es estimulado por la hiperglicemia. También en estos pacientes, las concentraciones de óxido nítrico (NO) están disminuidas, responsable esto de las alteraciones de los fenómenos endotelio-dependientes. De las sustancias vasodilatadoras, se ha demostrado que la Prostaciclina es el agente endotelial con menor producción en los diabéticos, además de una acción vasoconstrictora paradójica, mediada por el Tromboxano A2⁽⁴⁾.

El NO en los diabéticos es bloqueado por los productos de glicosilación avanzada de forma tiempo-dependiente (inicio a las 2 semanas con un pico máximo a los 2 meses), así la hemoglobina glicosilada disminuye en la relajación endotelio-dependiente mediada por NO. En los pacientes diabéticos el estrés oxidativo va a estar aumentado, produciéndose una mayor cantidad de radicales libres que inactivan el NO lesionando el acoplamiento del agente vasodilatador al receptor endotelial.

La coexistencia de HTA y diabetes, fomenta el deterioro de la vasodilatación mediado por el endotelio, el cual puede deberse a disminución de la producción del NO o disminución de la respuesta al NO en el músculo liso vascular⁽⁸⁾. Existen varios grados y formas de disfunción endotelial: **1)** Deterioro de las proteínas de Galphai, **2)** Menor liberación de NO, Prostaciclina y/o factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) **3)** Aumento de la liberación de endoperoxidasas, **4)** Incremento en la

producción de especies de oxígeno reactivas, **5)** Aumento de la producción de Endotelina 1 (ET-1) y **6)** Disminución de la sensibilidad del músculo liso vascular al NO, prostaciclina y/o EDHF.

Diferentes vías bioquímicas asociadas con la hiperglucemia están implicadas en el aumento de la producción de radicales libres (superóxido O_2 , hidroxilo OH). Sin embargo, ninguno de los estudios realizados recientemente han demostrado un umbral aparente en el que la hiperglucemia ejerza sus efectos nocivos en el ámbito vascular.

La exposición de las células del endotelio a concentraciones elevadas de glucosa, conduce a un aumento de la producción de Productos de glicosilación avanzada (AGE), que puede contrarrestar el óxido nítrico.

El óxido nítrico actúa inhibiendo la adhesividad y la agregación plaquetaria, reduciendo la adherencia de monocitos a las células del endotelio, inhibiendo las células lisas vasculares, y suprimiendo la capacidad de los monocitos para oxidar el LDL.

La activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona también desempeña un papel importante en la génesis de la disfunción vascular de los hipertensos. Los niveles de bradikinina y angiotensina II dentro de la pared vascular, están controlados por la enzima convertidora de angiotensina (ACE). **La ACE degrada bradikinina y genera angiotensina II.** La bradikinina estimula las células endoteliales para liberar sustancias vasodilatadoras. Las acciones de las kininas se mantienen a pesar de la disfunción endotelial excepto en lesiones arteriales muy severas. La angiotensina II puede ser en parte responsable de la disfunción endotelial porque induce resistencia a la acción vasodilatadora del NO; por lo tanto, al detener la, producción de Angiotensina II se bloquean los efectos vasoconstrictores directos e indirectos de este péptido⁽⁹⁾.

Otra posible contribución de la DM a la disfunción endotelial es el empeoramiento del perfil lipídico, siendo demostrado que la hipercolesterolemia contribuye al déficit intracelular de arginina, como causa de una menor actividad de la sintetasa del NO, con una menor producción de NO y aumento de la endotelina, predominando la respuesta vasoconstrictora. Es importante resaltar que el desarrollo del proceso aterosclerótico se origina por una lesión inicial producida bien sea por un trauma metabólico: Diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, infecciones, isquemia, etc., o trauma físico como la HTA y la angioplastia coronaria percutánea⁽⁴⁾.

INSULINA Y ATEROSCLEROSIS

Existe relación entre la disminución de la sensibilidad a la acción de la insulina, el hiperinsulinismo secundario y la predisposición a la aterosclerosis. Los niveles elevados de insulina se relacionan con las concentraciones elevadas de PAI-1 (inhibidor del plasminógeno tipo 1), por una aparente acción directa de la insulina sobre los hepatocitos que lo sintetizan. Así, la acción aterogénica de la insulina está mediada en parte por el aumento del PAI-1 con la consiguiente inhibición de la fibrinólisis. El PAI-1 se relaciona proporcionalmente con la cifra de triglicéridos en los pacientes con cardiopatía isquémica, además de encontrarse en altas concentraciones en la placa de ateroma. En obesos con DM tipo 2, se encuentra elevado el PAI-1, relacionándose con el hiperinsulinismo e hipertigliceridemia.

La resistencia a la insulina puede definirse como una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores a la acción de esta hormona. Los efectores de la insulina incluyen, principalmente, a las células musculares, los adipocitos, los hepatocitos y las mismas células beta de los islotes pancreáticos⁽¹⁰⁾. La resistencia a la insulina puede ser dividida en **1)** Disminución de la sensibilidad a la hormona (defecto post-receptor), **2)** Respuesta biológica, disminuida a la insulina y **3)** Disminución de la sensibilidad y la respuesta. La consecuencia inmediata de la insulino-resistencia es el incremento compensador de la secreción de estas células, produciéndose el hiperinsulinismo, sin que las concentraciones elevadas de insulina se acompañen de hipoglucemia⁽¹⁰⁾.

La insulina tiene efecto aterogénico directo e indirecto. Directamente, actúa como factor mitogénico de las células musculares lisas favoreciendo su proliferación, además de describirse como factor migratorio de las células musculares lisas desde la media a la íntima. También puede aumentar la reabsorción tubular de sodio e incrementar la actividad simpática, lo cual puede contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial. Como efecto indirecto, la insulina tiene una gran influencia en el perfil lipídico, actuando sobre el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos aumentando la concentración de remanentes que son fuertemente aterogénicas. La insulina va actuar en diferentes procesos del catabolismo lipídico, así, se sabe que la menor eficacia insulínica conlleva a una mayor proporción de partículas LDL-glicosiladas que son fuertemente aterogénicas, precursoras de las células espumosas. También la insulina aumenta el número y actividad de los receptores celulares de LDL estimulando así la HMG-CoA reductasa, y regula además la tasa de colesterol intracelular. Con respecto al HDL, la insulina modula a la Lecitin-colesterol acil transferasa. El hiperinsulinismo además, eleva la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), causando hipertrigliceridemia, especialmente cuando la resistencia a la insulina reduce la remoción de triglicéridos⁽¹⁰⁾, a esto hay que agregar que la hiperinsulinemia, al menos en el sexo masculino, puede disminuir los niveles de dehidro-epiandrosterona (DHEA).

Recientemente se ha comprobado que la hiperinsulinemia aguda suprime de forma firme la degradación proteica en el miocardio en pacientes con enfermedad cardiovascular y resistencia a la acción periférica de la insulina. Esta acción antiproteolítica representa un mecanismo potencial a través del cual la hiperinsulinemia contribuye al desarrollo de la hipertrofia miocárdica en pacientes con enfermedad cardiovascular⁽⁴⁾.

Otro mecanismo que vincula la, hiperglucemia la aterosclerosis y las complicaciones vasculares de la diabetes es la glicosilación no enzimática de proteínas, que incluye las lipoproteínas circulantes. La glicosilación proteica no enzimática se relaciona con diversos procesos que promueven la aterosclerosis⁽¹¹⁾. El enlace de glucosa con proteínas produce complejos insolubles llamados productos terminales avanzados de glicosilación (AGE)⁽¹²⁾, cuya producción está muy acelerada en la hiperglucemia. Los efectos de las proteínas AGE incluyen los siguientes: **1)** Cambios procoagulantes en la superficie de células endoteliales y mayor estrés oxidativo por unión a células endoteliales. **2)** Mayor permeabilidad endotelial por inhibición de la unión de heparan sulfato a la matriz extracelular. **3)** Alteración de la dilatación dependiente del endotelio por depleción de óxido nítrico. **4)** Proliferación de células de músculo liso por inducción de citocinas, que se deben a la unión de proteínas unidas a AGE, a receptores específicos en los macrófagos. **5)** Mayor secreción de factor de crecimiento derivado de plaquetas y una acentuación de la quimiotaxis de monocitos sanguíneos.

TEORIA INSULINICA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

Ya Reaven hizo la asociación entre eventos cardiovasculares, obesidad e intolerancia a la glucosa, utilizando el término de Síndrome X, luego llamado síndrome metabólico. Actualmente Assmann⁽¹³⁾ propuso el término de síndrome metabólico cardiovascular y definió criterios, que incluyen. **1)** Resistencia a la insulina con hiperinsulinismo y disminución de la tolerancia a la glucosa. **2)** Dislipidemia, hipertrigliceridemia y disminución de la HDL-col. **3)** Trombogenicidad por el aumento del factor VII de la coagulación y del inhibidor del factor activador del plasminógeno (PAI-1). **4)** HTA con hiperactividad simpática. **5)** Obesidad troncular con aumento de los ácidos grasos libres (AGL) en la vena porta. **6)** Hiperuricemia.

Existen diferentes hallazgos directos que pueden explicar la aparición de hipertensión arterial en los pacientes diabéticos con resistencia a la insulina, como lo es: **1)** Aumento en la reabsorción de sodio y agua en el túbulo contorneado proximal, incrementando el volumen intravascular. **2)** Activación del sistema nervioso simpático con el consiguiente aumento en la

concentración de catecolaminas, llevando a un aumento de la frecuencia cardíaca de la contractilidad miocárdica y por consiguiente del gasto cardíaco. También se observa un aumento en el tono de las grandes venas y vasoconstricción de los vasos de resistencia, observándose en el ámbito renal un incremento de la reabsorción tubulorrenal de sodio con liberación de renina^(2,4). **3)** Alteración de la funcionalidad de las bombas iónicas de transmembrana sensibles a insulina: **A)** Aumento de la actividad de la bomba sodio-protón, con un incremento de la salida de hidrogeniones, aumentando el pH intracelular. Esto hace, que se facilite la reactividad vascular a la noradrenalina, angiotensina II y a la sobrecarga de sal, así como el estímulo a la proliferación celular del músculo liso arteriolar. **B)** Reducción de la actividad de la bomba sodio-potasio-ATPasa dependiente de insulina, con el consiguiente aumento de sodio y disminución de potasio intracelular. **C)** Hiperreactividad del músculo liso por aumento de calcio citosólico cuando la bomba Ca-ATPasa se hace resistente a la insulina. **4)** Se fomenta igualmente la vasoconstricción arteriolar por aumento de la sensibilidad a los estímulos vasoconstrictores y disminución de los vasodilatadores. El deterioro en la actividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ dependiente, mejora con la adición de L-arginina, precursor del NO. La síntesis de NO se correlaciona directamente con la sensibilidad a la insulina, en pacientes sanos^(4,7). Además la hiperinsulinemia aguda aumenta las concentraciones de endotelina, así en los diabéticos, las respuestas a la noradrenalina y a la angiotensina II están aumentadas. **5)** Activación de los factores de crecimiento insulino-dependientes, produciendo más hipertrofia de la pared vascular (protooncogen e-myc y IGF-1 y IGF-2). En estudios recientes, se ha comprobado que dichos factores de crecimiento tienen efecto en los transportadores de glucosa en el músculo y en los adipocitos, causando translocación del transportador GLUT-4, transportador principal de glucosa reponedor a insulina localizado principalmente en el músculo esquelético, cardíaco y en los adipocitos⁽¹⁴⁾.

ANOMALIAS DE LOS LIPIDOS

La insulina, clásica hormona anabólica, tiene una alta actividad metabólica en el tejido adiposo, la cual promueve el almacenamiento de los triglicéridos en el adipocito por diversos mecanismos: **A)** Induce la producción de lipoprotein-lipasa que está unida a las células endoteliales vasculares del tejido adiposo lo cual conduce a la hidrólisis de triglicéridos de las lipoproteínas circulantes. **B)** Aumenta el transporte de glucosa dentro del adipocito, aumentando la utilización del alfa glicerol fosfato en la esterificación de ácidos grasos libres. **C)** Inhibe la lipólisis intracelular.

La glucosilación de lipoproteínas incrementa su potencial aterógeno. La LDL glucosilada, que evade la detección por los clásicos receptores de LDL, aumenta la síntesis de éster colesteril y la acumulación de macrófagos. La formación de células espumosas por captación de lípidos en los macrófagos, y la proliferación de células de músculo liso, está aumentada por la unión de LDL, glucosilada a receptores de macrófagos⁽¹¹⁾.

En 1964 Randle y colaboradores⁽¹⁵⁾, propusieron que el aumento de la oxidación de los ácidos grasos libres, restringe el consumo de la glucosa en el músculo, por alteración del potencial de óxido reducción de la célula y por inhibición de varias enzimas de la glicólisis. Cuando los ácidos grasos se oxidan en cantidades aumentadas, hay una acumulación de acetil-CoA en la célula, siendo un poderoso inhibidor del complejo de la piruvato deshidrogenasa. Este complejo es activado cuando el piruvato se está utilizando para la formación de acetil-CoA, activación que se produce por desfosforilación de la forma inactiva, catalizada por las piruvato fosfatasa I y II, las cuales son a su vez, estimuladas por los niveles intracelulares de Ca^{++} y Mg^{++} y por la unión de la insulina a sus receptores. El resultado de estos trastornos bioquímicos incluye la inhibición de la utilización de glucosa inducida por la insulina en el ámbito celular, incrementándose los ácidos grasos libres favoreciendo de esta forma la oxidación de lípidos⁽¹⁰⁾.

Las consecuencias de todos estos fenómenos bioquímicos serían la disminución de la síntesis y actividad de la lipasa lipoproteica (LPL) en el adipocito, en virtud de que la insulina es su principal regulador, lo cual se traduce en un aumento en la actividad de la lipasa hepática la cual acelera la síntesis y secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos⁽¹⁶⁾, con elevación de los triglicéridos plasmáticos, disminución de las HDL-Colesterol, modificaciones de la composición de las LDL, generando colesterol LDL, denso y corto y acumulación de remanentes de VLDL y de Quilomicrones, factores todos que coadyuvan en la génesis y persistencia de la hipertensión arterial en el paciente diabético.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

La alta tasa de pacientes con DM nos obligan a mantener un adecuado control metabólico y a controlar otros factores de riesgo cardiovasculares, tal como el perfil lipídico, la HTA y los hábitos tabáquicos. Este es el caso de los pacientes que se presentan con DM e HTA, dos situaciones comórbidas que se presentan en el 50% de los pacientes con DM tipo 1 y 2. Sabemos que enfermedades cardiovasculares están presentes en el 75% de todas las muertes relacionadas con la DM⁽¹⁷⁾. La DM y la HTA están relacionados estrechamente y predisponen al individuo a la arteriosclerosis y a la falla renal.

El objetivo del control de la presión arterial en los pacientes diabéticos es reducir el número de muertes y las discapacitaciones en lo posible. El nivel óptimo de presión arterial en los pacientes diabéticos aún no ha sido establecido, pero en los lineamientos del VI JNC muestran que 130/85mmHg debe ser el objetivo de presión sanguínea a buscar⁽¹⁸⁾. La efectividad del tratamiento antihipertensivo debe ser medida no sólo por el grado de reducción en la presión sanguínea sino por la mejoría en la tasa de excreción urinaria de albúmina, o efecto nefroprotector. La elección de un medicamento antihipertensor debe basarse no sólo en la reducción de la presión arterial, sino en el mejor control glicémico, el perfil lipídico y de los desórdenes trombóticos⁽¹⁹⁾.

Se describe en la literatura, que el control de la presión arterial debe ser enérgico para reducir tanto la velocidad como la magnitud de la declinación del funcionalismo renal. Dentro de, las posibilidades farmacológicas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) es lo recomendado por el VI JNC. Los IECA retardan la progresión de la microalbuminuria y pueden disminuir el porcentaje de pacientes que presentan insuficiencia renal terminal. Se han hecho trabajos comparativos entre los IECA y los bloqueantes de los canales de Calcio como el Appropriate Blood Pressure Control in Diabeteles (ABCD) en el cual se comparó el enalapril con la nisoldipina, un bloqueante de los canales de calcio, demostrándose que a los 5 años los infartos cardíacos fueron significativamente menores en el grupo tratado con enalapril. Otro trabajo en el cual se usó fosinopril y amlodipina, el Fosinopril and Amlodipine Cardiac Events Trial (FACET) se demostró que los eventos cardíacos se duplicaban en los pacientes tratados con el bloqueante de los canales de calcio, pero la presión era mayor con el uso del IECA^(18,20) Este estudio también sugirió que el uso en combinación de un bloqueante de los canales de calcio y de un IECA era efectivo en el tratamiento de la HTA, evidencias soportadas por los hallazgos reportados en el Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)⁽²¹⁾.

Más recientemente el estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT), también demuestra que el uso combinado de los antagonistas de los canales de calcio con IECA es una elección racional terapéutica en pacientes que presentan HTA y diabetes⁽²²⁾.

Existen otros estudios, en donde se comprobó que los riñones de los diabéticos tipo 2 eran estructuralmente heterogéneos con menos de 1/3 de ellos con cambios típicos de nefropatía diabética, presentando una disminución del funcionalismo renal sólo en aquellos pacientes con cambios, estructurales típicos⁽²³⁾.

En otros trabajos comparativos de los IECA con los Beta- bloqueantes, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), no hubo diferencia en

la tasa de complicaciones ni cardiovasculares ni diabéticas ni incluso en la microalbuminuria o proteinuria en los pacientes tratados con captopril ni con atenolol, por lo que concluyen que ambas drogas son igualmente efectivas y seguras y puede ser usada con gran beneficio para tratar hipertensos diabéticos tipo 2⁽¹⁹⁻²⁴⁾.

Otros estudios muestran la mejoría del flujo arterial retiniano y el flujo sanguíneo cerebral con el uso de IECA (Perindopril 4mg) en comparación con el uso del atenolol⁽²⁵⁾.

Dentro de los IECA, la literatura presenta al fosinopril como uno de los más adecuados por su doble ruta, de eliminación, simplificando su uso en pacientes con nefropatía⁽²⁶⁾. Sin embargo otros autores prefieren el uso del quinalapril ya que podría atenuar la disfunción endotelial de la enfermedad coronaria no tanto por el efecto inhibitorio de los IECA sobre la formación de angiotensina II sino a su capacidad para impedir la degradación de la bradicinina⁽⁷⁾.

Dentro del grupo de los bloqueantes de los canales de calcio, también existe la posibilidad de tratamiento con los calcioantagonista tipo no dihidropiridínicos; verapamil y diltiazem, que también disminuyen la excreción de albúmina y proteínas y además aparentemente mejora, la sensibilidad a la insulina⁽¹⁾.

Se reporta, en la literatura el uso de candesartan y cilxetil (antagonista de los receptores de angiotensina II), selectivo para los receptores AT1, los cuales, no afectan la homeostasis de la glucosa ni de los lípidos séricos cuando se usó en hipertensos y diabéticos tipo 2, siendo además bien controlada sus cifras tensionales y bien tolerado⁽²⁷⁾.

La dieta, el ejercicio, la insulina y las sustancias hipoglucemiantes orales han sido los principales recursos del tratamiento en la diabetes no complicada. En la actualidad al elegir un antidiabético oral se prefiere una de las sulfonilureas de segunda generación (gliburide o gliclazida)⁽²⁸⁾ El sistema terapéutico de glipizida GITS es otra alternativa válida.

En el manejo del paciente diabético con hipertensión arterial, el control estricto de la glicemia minimiza la incidencia de nuevas complicaciones atribuibles a los dos procesos que interactúan sobre el endotelio disfuncional. La gliclazida al revertir los niveles de peróxidos lipídicos y la hiperactividad de los monocitos⁽²⁹⁾ y al reducir la hiperagregación plaquetaria⁽³⁰⁾ tienen un efecto probado en comparación con otras sulfonilureas sobre la esfera cardiovascular del paciente diabético. Además presenta acciones antioxidantes comparables con la vitamina E.

Existen otros fármacos como las Tiazolidinedionas (Troglitazona) que no solo van actuar mejorando la sensibilidad periférica a la insulina, sino que mejora el perfil lipídico, no estimula la secreción de insulina, inhibe la secreción del factor de necrosis tumoral-alfa, además, produce vasodilatación mediante el bloqueo de la movilización del calcio^(31,32).

Existen otras posibilidades de antihipertensores nuevos, como lo es el Urapidil, un antagonista alfa-1 postsináptico periférico con acción agonista central en los receptores serotoninérgicos 5-HT1A, que no afecta ni el metabolismo de la glucosa ni el metabolismo lipídico⁽³³⁾.

Así mismo, el tratamiento hipolipemiente con estatinas y la aspirina, tienen un efecto probado y mejoría del pronóstico en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular concomitante. La eficacia del uso de la aspirina a bajas dosis (81-325 mg/día), fue demostrado en Anti-Platelet Trialist (APT) en donde se observó una reducción de eventos vasculares tanto en pacientes diabéticos como en los no diabéticos, corroborando esto por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)^(34,35).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Marks J; et al. Nefropatía e hipertensión en diabetes. Clín Méd de NA. Mc Graw-Hill Interamericana 1999; 4: 817-844
2. Kaplan N; Primary Hypertension; Natural History, Special Populations, and Evaluation. Clinical Hypertension. 6º Ed. Williams and Wilkins. 1994;. 109-143.
3. Petty RG, Pearson JD. Endothelium - the axis of vascular health and disease. J.R. Coll Physicians 1989; 23: 92-98.
4. González M; Hipertensión arterial y diabetes. Rev Esp. Cardiol 1997; 50 (Supl 4): 33-48.
5. Vazquez J, Contreras F, Velasco M; Actualización en terapia trombolítica. Arch. Vzlanos de Farmacología y Terapéutica 1.999; 18:59-70.
6. Rudic RD; Shesely EG; Maeda N, et al. Direct evidence for the importance of endothelium derived nitric oxide in vascular remodeling. J Clin Invest 1.998; 101;4: 731-736.
7. López F; Disfunción endotelial: una respuesta global. Rev Esp. Cardiol 1998; 51 (Supl 6): 19-22.

8. Patel ST, Kent KC; Risk factors and their role in the disease of the arterial wall. *Semin Vasc Surg* 1998; 11: 156-168.
9. Mombouli JV, Vanhoutte PM; Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31(1): 61-74.
10. Coll GE; Hiperinsulinismo y trastornos lipídicos. En: *Aterosclerosis al día III, Asociación Venezolana de aterosclerosis* 1996; 137-153.
11. Garber AJ, *Vasculopatía y lípidos en la diabetes: Clín Méd de NA; Mc Graw-Hill Interamericana* 1998; 4; 863-879.
12. Schwartz Cj, Valente AJ, Sprague EA, et al: Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 1992;15; 1156-1157.
13. Assmann G, Schulte H: Triglycerides and atherosclerosis: Results from the prospective cardiovascular Münster study, *Arterioscler Rev*; 1991; 22:51-57.
14. Sheperd P, Khan BB, Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-257.
15. Randle PB; Newsholme EA and Garland PB; Regulation of glucose uptake by muscle. *Biochem. J.* 1964; 93: 652-653.
16. Contreras F, Blanco M; *Diabetes mellitus en Fisiopatología. Mc Graw-Hill Interamericana.* 1997; 362-379.
17. Ruilope LM, García RR; How to treat the diabetic hypertensive individual appropriately. *J Hypertens* 1998; 16 Suppl: 91-93.
18. Pickering TG. Advances in the treatment of hypertension. *JAMA* 1999; 281:114-116
19. Bilo J, Gans RO; Hypertensive patients and diabetes: a high-risk population. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 32 Suppl 2: 1-8.
20. Estacio RO; Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82 : 9-14
21. Poulter NR; Calcium antagonists and the diabetic patient: a response to recent controversies. *Am J Cardiol* 1998; 82: 40-41.

22. Parving HH; Calcium antagonists and cardiovascular risk in diabetes. *Am J Cardiol* 1998; 82: 42-44
23. Nosadini R, et al; Renal function in no insulin-dependent diabetes mellitus patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers. *J Hypertens* 1998; 16 Suppl : 27-32.
24. American Diabetes Association; Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: Suppl 1: 27-31.
25. Patel V, et al; Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril and beta-blockade with atenolol on retinal blood flow in hypertensive diabetic subjects. *Metabolism* 1998; 47 (suppl 1): 28-33.
26. De Cotret PR; Relationships among diabetes, microalbuminuria, and ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32, Suppl 2; S9-17.
27. Trenkwalder P, Dahl K et al; Antihypertensive treatment with candesartan cilexetil does not, affect glucose homeostasis of serum lipid profile in patients with mild hypertension and type 2 diabetes. *Blood Press* 1998; 7(3): 170-175.
28. Regan TJ; Cardiac disease in the older diabetic: Management considerations. *Geriatrics* 1989; 44:91-95.
29. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Macrovascular complications: *Diabetes Care* 1998; 21(4): 487-493.
30. Jennings PE, Scott NA, Saniabadi Ar, Belch JF. Macrovascular complications: *Metabolism* 1992; 41:36-39.
31. Komers R; Vrana A; Thiazolidinediones tools for the research of metabolic syndrome X. *Physiol Rev* 1998; 47 : 215-225.
32. Sonnenberg GE; Kotchen TA; New therapeutic approaches to reversing insulin resistance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 551-555.
33. Dooley M, Goa KL; Urapidil A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998; 56: 929-955.
34. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl 1): 560-561.

35. Sawicki PT; Berger M; Pharmacological treatment of diabetic patients with cardiovascular complications. *J Intern Med* 1998; 243: 181-189.