

La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico

José L. Palma Gámiz

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Según criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la diabetes mellitus tipo 2 se considera una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. El proceso se caracteriza por un trastorno metabólico generalizado en el que la hiperglucemia es el factor bioquímico dominante. En su etiopatogenia, en la que mecanismos genéticos y ambientales son clave, hay que considerar un mecanismo dual: por un lado, un estado de resistencia insulínica sostenido, y por otro, una insuficiencia secretora de las células beta pancreáticas. Ambas circunstancias coexisten en la mayoría de los casos. Para comprender la fisiopatología del proceso es necesario hacer referencia a 4 aspectos fundamentales: a) el hecho anatómico, por el que los vasos arteriales grandes y pequeños se ven involucrados en un proceso aterotrombótico que conduce a la enfermedad vascular generalizada (infarto de miocardio, ictus, pie diabético, neuropatía diabética, ceguera e insuficiencia renal crónica progresiva e irreversible; b) la base bioquímica, en la que una serie de factores, como la glucación no enzimática de proteínas específicas, las vías metabólicas alternativas de los polioles por la que se genera sorbitol a partir de la aldosa reductasa y los aumentos de diacilglicerol y proteincinasa C, transducen señales que modifican estructural y funcionalmente el endotelio, que es el punto por donde el proceso aterotrombótico se inicia y se mantiene; c) los trastornos procoagulatorios, que incrementan la adhesividad y agregabilidad plaquetaria, lo que aumenta la hipercoagulabilidad y disminuye la fibrinólisis, y d) el complejo factor inflamatorio, en el que intervienen numerosos componentes humorales y celulares.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Resistencia insulínica. Enfermedad vascular diabética. Aterotrombosis.

Diabetes Mellitus Seen as a Cardiovascular Disease of Metabolic Origin

According to American Diabetes Association criteria, type-2 diabetes mellitus is regarded as a cardiovascular disease of metabolic origin. The condition is characterized by a general metabolic disturbance in which hyperglycemia is the dominant biochemical factor. Both genetic and environmental factors play key roles in its pathogenesis, which involves two central mechanisms. On the one hand, there is a chronic state of insulin resistance and, on the other, insufficient insulin is secreted from pancreatic beta cells. In the majority of patients, both of these features coexist. An understanding of disease pathophysiology requires knowledge of four fundamental factors: a) the anatomical process in which large and small arterial vessels are affected by atherothrombosis, which leads to systemic vascular disease that can involve myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, diabetic neuropathy, blindness, and chronic irreversible progressive renal failure; b) underlying biochemical processes in which a series of phenomena, such as non-enzymatic glycosylation by particular proteins, alternative polyol metabolic pathways in which aldose reductase catalyzes sorbitol production and diacylglycerol and protein kinase-C levels are increased, activate signal transduction pathways that modify the functional and structural properties of the endothelium, thereby initiating and maintaining the atherothrombotic process; c) coagulation disorders that increase platelet adhesion and aggregability, raise hypercoagulability, and decrease fibrinolysis, and d) complex inflammatory processes involving numerous humoral and cellular elements.

Key words: Type-2 diabetes mellitus. Insulin resistance. Diabetic vascular disease. Atherothrombosis.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM) es un síndrome caracterizado por trastornos metabólicos generalizados

en el que el factor dominante es una hiperglucémica crónica. En la base de su etiopatogenia subyace un bien establecido mecanismo dual: por un lado, un estado sostenido de resistencia insulínica, y por otro, una disfunción secretora de las células beta pancreáticas de tendencia progresiva, crónica e irreversible. Ambos estados condicionantes de la DM tienen una base genética y ambiental no del todo bien conocida.

Correspondencia: Dr. J.L. Palma Gámiz.
Ctra. del Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: jlpalma@meditex.es

ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association.
 AGE: productos de glucación avanzada.
 cLDL: colesterol unido a lipoproteína de baja densidad.
 DCCT: Diabetes Control and Complications Trial.
 DM2: diabetes mellitus tipo 2.
 HTA: hipertensión arterial.
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda.
 NO: óxido nítrico.
 OMS: Organización Mundial de la Salud.
 UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

La resistencia insulínica es el hecho fisiopatológico característico de la DM y de ciertos estadios prediabéticos conducentes a la enfermedad establecida. Este estado está habitualmente vinculado con otras comorbilidades, como la hipertensión arterial, la obesidad, la ingestión exagerada de grasas saturadas y el sedentarismo, que se retroalimentan entre sí y ensombrecen el pronóstico. En este estado de resistencia, la insulina es utilizada por debajo de sus acciones fisiológicas, lo que lleva indefectiblemente emparejado un insuficiente metabolismo de la glucosa, tanto en el tejido adiposo como en el muscular, y eleva de manera secundaria sus valores séricos.

Aunque las típicas manifestaciones clínicas de la DM (polifagia, polidipsia y poliuria, junto con un estado de astenia permanente) son conocidas desde antiguo, las consecuencias microangiopáticas (retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica) y macroangiopáticas (coronariopatía y vasculopatía periférica) vinculadas con la DM no han quedado bien establecidas hasta fechas recientes. Por estas razones, y esencialmente sobre la base de detallados estudios clínicos y epidemiológicos, la DM ha sido definida por la American Diabetes Association (ADA) como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico¹. En efecto, las estadísticas indican que más del 80% de la morbilidad provocada por la DM es de tipo cardiovascular, mientras que menos del 1% de los diabéticos muere en el mundo occidental por trastornos derivados del descontrol metabólico.

Como ya hemos mencionado, el proceso se inicia por un estado mantenido de hiperglucemia que puede ser consecuencia de: *a*) un defecto en la producción de insulina por las células pancreáticas beta; *b*) una deficiente acción insulínica sobre la glucosa, o *c*) por una asociación de las dos causas antes mencionadas. La toxicidad crónica de la glucosa en exceso o la acción directa de la hiperinsulinemia, en los estadios iniciales, inducen cambios estructurales y funcionales en diversos órganos y sistemas, de los cuales los más relevantes son: el corazón, los pequeños y grandes vasos

arteriales, el riñón, el sistema nervioso central y periférico, y la retina. En todos ellos, el endotelio es el órgano diana por excelencia y el proceso se pone en marcha a través de él. En consecuencia, la DM provoca cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriosclerosis generalizada con preferente afectación de las arterias distales de miembros inferiores, trastornos neurológicos centrales y periféricos, nefropatía tendiente al fracaso renal absoluto y ceguera irreversible.

Tanto en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)², en el que se analizó a diabéticos tipo 2, como en el Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)³, con diabéticos tipo 1, los valores de hiperglucemia, la ausencia de un correcto control y la evolución en años se correlacionaron adecuadamente con las afectaciones cardiovasculares, en particular con las microvasculares (retina y riñón). En la mayoría de estos procesos, la afectación endotelial será la referencia clave para entender la fisiopatología de la DM y su repercusión multiorgánica.

En un informe de la ADA de 2001¹ se estima que, en Estados Unidos, la DM podría afectar al 7% de la población general y hasta al 10% de los mayores de 65 años. La genética es un factor determinante de DM; lo demuestra el hecho de que algunas poblaciones, como los indios Mauru o los Pima de Arizona, alcanzan prevalencias del 34 y el 40%, respectivamente. En España, la incidencia se estima en alrededor de un 6%. En la DM se cumple también, como en la hipertensión arterial, la «regla de las mitades», de forma que, de 100 diabéticos, la mitad lo ignoraría, de los conscientes de su problema la mitad de ellos recibiría algún tipo de tratamiento y, entre éstos, sólo la mitad estaría correctamente controlados.

Por lo que se refiere a la morbilidad cardiovascular de origen diabético, los datos referidos a la prevalencia quedaron bien determinados a partir del Cardiovascular Health Study⁴, en el cual se controló a una cohorte heterogénea de sujetos durante 6 años. En este estudio se pudo determinar que, entre los diabéticos, los problemas cardiovasculares de todo tipo son 3 veces superiores que en los sujetos normoglucémicos, después de ajustar diversas variables como la edad, el sexo, la raza, el peso, la presión arterial, etc. De igual modo, los riesgos relativos de morbilidad cardiovascular (diferencia 24%, IC del 95%, 2-32%) por icтус o infarto de miocardio, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ y de la ADA¹, son de 1,23 y 1,39, respectivamente, para la DM conocida y tratada, y de 1,56 y 1,58, respectivamente, para la DM ignorada o para la conocida pero no tratada.

En España, en el estudio Cardiotens⁵ se estimó que la DM coexiste en el 60% de los casos con cardiopatía isquémica, en el 35% con angina de pecho, en el 26% de los infartos de miocardio, en el 38% de las arritmias

cardíacas, en el 25% de las fibrilaciones auriculares crónicas, en el 27% de los episodios de insuficiencia cardíaca congestiva y, en fin, en el 12% de las valvulopatías. En este mismo estudio se determinó que coexisten en el diabético español otros factores de riesgo agravantes del proceso cardiovascular. Así, un 17% son fumadores, un 29% tiene hipertrofia ventricular en el electrocardiograma (ECG), un 41% son obesos, un 49% presenta dislipemia, un 53% tiene antecedentes de cardiopatía isquémica demostrada y un 74% son hipertensos.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

El hecho anatomopatológico

La complicación más habitual de la DM tipo 2 es la alteración vascular que aparece desde los estadios precoces de la enfermedad, y que es tanto más evidente cuanto más evolucionada y grave sea la enfermedad. Clásicamente, la afectación vascular, según el territorio involucrado, ha sido clasificada en dos grandes apartados: llamamos microangiopatía diabética a la lesión que afecta a los vasos de pequeño calibre de la retina, el sistema nervioso y el riñón, mientras que el término macroangiopatía se reserva para la afectación de las arterias de mediano y gran calibre. La lesión vascular es moderadamente distinta en uno y otro caso, y así, mientras que en la microangiopatía la lesión dominante está en el endotelio, la íntima y la capa muscular media, en la macroangiopatía la lesión central se sitúa de manera preferente en la capa muscular media. Ambos procesos son, en la práctica, difíciles de distinguir de las modificaciones estructurales y funcionales que se observan en la arterioesclerosis o en el envejecimiento natural del sistema arterial. De igual modo, la evolución en ambos casos es también distinta y, mientras que algunos datos indican que un tratamiento correcto podría restablecer la homeostasis en la microangiopatía, la práctica nos enseña que las afectaciones diabéticas de los grandes vasos son procesos crónicos, progresivos e irreversibles, a pesar de que se adopten medidas farmacológicas. En realidad, ambos procesos son consecuencia del mismo desencadenante: la hiperglucemia, y por tanto, desde un punto de vista fisiopatológico, ambos serían lo mismo, con la diferencia anatómica y funcional del lecho vascular en que asientan.

Para entender mejor las modificaciones anatómicas y funcionales que experimenta el sistema vascular en la DM, hay que hacer referencia obligada al endotelio, que es el órgano inicialmente causante de todos los cambios que van a producirse en los lechos arteriales, desde el principio hasta el final de la enfermedad.

Como es sabido, el endotelio es un órgano endocrino, autocrino y paracrino que regula la mayoría de las funciones de todos los lechos arteriales. Esta capa unicelular, en íntimo contacto con la corriente sanguínea por un

lado y con las estructuras del vaso por otro, realiza, entre otras muchas funciones, la regulación hemodinámica del sistema arterial, del paso bidireccional de determinadas sustancias y células (macrófagos, linfocitos, células espumosas, etc.) desde la corriente sanguínea hasta las paredes del vaso, y viceversa, de la puesta en marcha o la resolución de procesos inflamatorios de la pared vascular, del control y la autorregulación del remodelado vascular, de la síntesis de sustancias que influyen en la coagulación de la sangre (tromboxano A₂, fibrinógeno, etc.), y en definitiva, de la homeostasis global de la pared vascular, tejido último en el que tomará definitivamente asiento el proceso aterotrombótico.

Estímulos físicos del tipo de las fuerzas de rozamiento y determinados agentes bioquímicos, así como fenómenos quimiotácticos y conocidas migraciones celulares, modifican la actividad del endotelio y promueven cambios en la actividad endocrina del órgano. De esta manera, la producción de óxido nítrico (NO), prostaciclina vasodilatadora como la PGE₂ y la PGI₂, u hormonas vasoconstrictoras como la endotelina o la angiotensina II, puede resultar alterada, lo que a su vez modifica las condiciones homeostáticas del vaso (fig. 1).

Los mecanismos por los cuales se produce alteración anatomofuncional del endotelio en la DM son variados y complejos, y en todos ellos la hiperglucemia parecería ser el factor desencadenante y, posiblemente, también el que mantendría alterada la función de manera crónica.

Base bioquímica

Tres mecanismos bioquímicos principales estarían involucrados en la disfunción endotelial, aunque posiblemente haya algunos más (figs. 2 y 3):

1. Glucación: la formación de AGE (productos terminales de glucación) es consecuencia de la glucosilación no enzimática de proteínas específicas de la pared vascular por un exceso de glucosa. Los AGE modifican las señales de transmisión celular en el endotelio, bloqueando parcialmente la acción de los receptores de superficie y la expresión de genes específicos. El conjunto da como resultado una alteración endotelial en su vertiente endocrina, al tiempo que facilita la permeabilidad de la barrera unicelular para agentes proaterotrombóticos. Estas modificaciones bioquímicas conllevan un aumento de rigidez en la pared arterial como consecuencia de la penetración hacia la íntima y la muscular media de agentes proateromatosos, como el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), los radicales libres, las citocinas proinflamatorias y los macrófagos, todos los cuales son elementos constitutivos básicos de la placa de ateroma.

2. Polioles: una vía alternativa de metabolización de la glucosa es la de la aldosa reductasa, que genera sorbitol. La presencia de este metabolito en las células

Fig. 1. Los mecanismos físicos y bioquímicos, de base endotelial, implicados en el desarrollo aterosclerótico en la diabetes mellitus de tipo 2 no difieren básicamente de los provocados por otros procesos como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, etc. Intervienen factores mecánicos como el de rozamiento turbulento y la presión arterial, y otros de base bioquímica, como los que se ilustran en la figura. Los fenómenos de adhesión y migración celular facilitan, junto con el aumento de la permeabilidad endotelial, la formación inicial de la estria grasa y su posterior evolución a placa aterosclerótica potencialmente trombótica-oclusiva.

Ang II: angiotensina II; IL-6: interleucina 6; INF- γ : interferón gamma; MCP-1: factor quimiotáctico de los monocitos; ROS: radicales libres de oxígeno; TGF- β : factor trófico de fibroblastos; TNF: factor de necrosis tumoral.

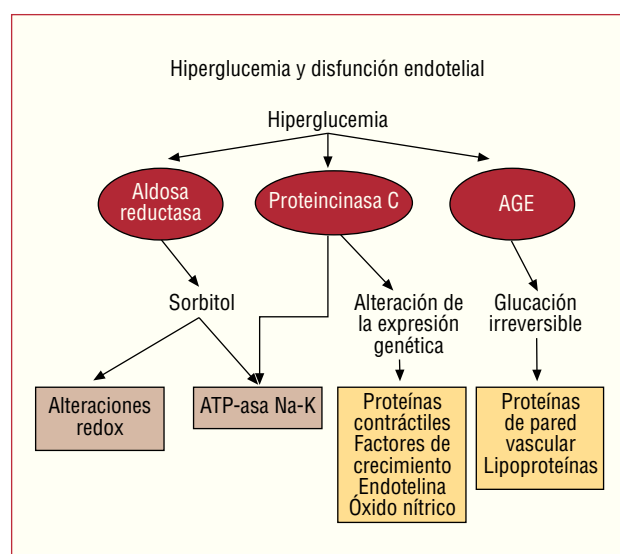
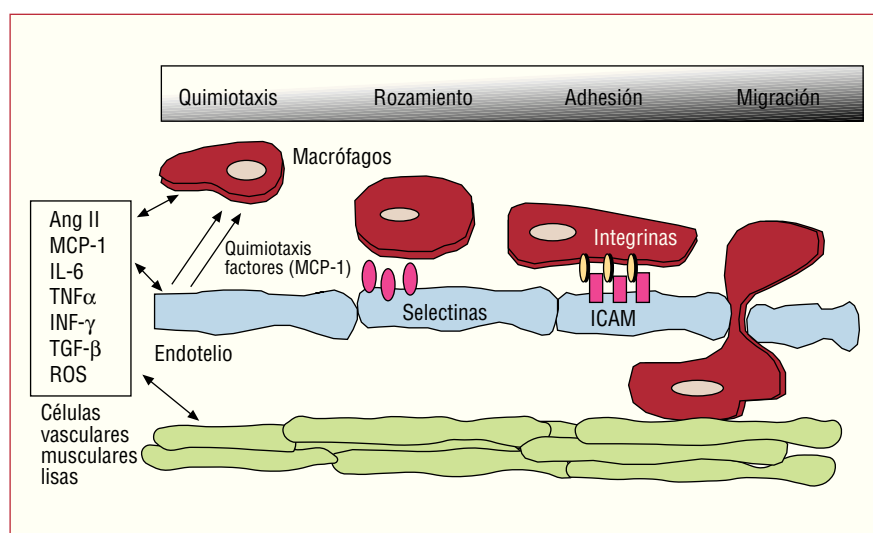


Fig. 2. Bases bioquímicas por las que la hiperglucemia induce disfunción endotelial. Las tres vías por las que la hiperglucemia altera la función endotelial y da paso al ulterior desarrollo aterosclerótico en la diabetes mellitus tipo 2 se ilustran en la figura y son las siguientes: la de aldosa reductasa, la de la proteínacina C y la de la glucación irreversible de proteínas de la pared vascular que induce modificaciones del potencial redox, aumento en la producción de endotelina y factores de crecimiento con disminución en la síntesis de óxido nítrico. AGE: productos terminales de glucación.

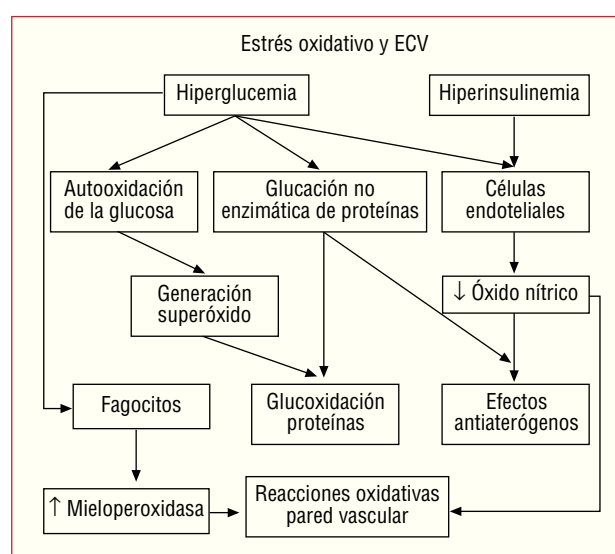


Fig. 3. Vías metabólicas y bioquímicas por las que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia inducen estrés oxidativo y disfunción endotelial en la diabetes mellitus tipo 2.

Los dos hechos clave en el desarrollo y el mantenimiento de la diabetes mellitus tipo 2, es decir, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, promueven diferentes mecanismos bioquímicos y celulares, como los que se ilustran en la figura, lo que provoca estrés oxidativo en la pared vascular y la consecuente disfunción endotelial.

ECV: enfermedad cardiovascular.

endoteliales induce una reducción en la producción de ATP-asa dependiente de Na y K, perdiéndose el potencial redox.

3. Diacilglicerol-proteínacina C: el exceso de glucosa aumenta los valores intracelulares de diacilglicerol que, a su vez, potencia la acción de la proteínacina C. Bajo estas condiciones bioquímicas disminuye la acción de la ATP-asa y las de los genes endoteliales específicos. Esto da como resultado inmediato una pérdida en la producción de NO y de otras prostaciclina vasodilatadoras, potenciándose,

por el contrario, la secreción de sustancias vasoconstrictoras e hiperproliferativas, como la endotelina y la angiotensina II.

Hay otros factores que suelen estar presentes en la DM y que en mayor o menor medida contribuyen a la alteración endotelial. Entre éstos cabría señalar la autooxidación de la glucosa y del cLDL, el incremento de la mieloperoxidasa activada por la proteínacina C, y el aumento de radicales libres, circunstancias todas tendentes hacia una disminución de la producción de NO endotelial.

Trastorno de la coagulación

A las desfavorables circunstancias anteriormente señaladas hay que añadir otras modificaciones homeostáticas facilitadoras del fenómeno aterotrombótico que es, en definitiva, el último causante de la morbimortalidad cardiovascular de la DM. Así, la trombogénesis en el diabético tiene también sus mecanismos específicos de desarrollo. Citaremos tan sólo los más relevantes:

1. Plaquetas: en el diabético, la adhesividad y agregabilidad plaquetaria están aumentadas como consecuencia de un incremento de la actividad del tromboxano A₂, de una mayor liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y de un incremento de la expresión de los receptores IIb-IIIa por el fibrinógeno.

2. Hipercoagulabilidad: la expresión de la antitrombina y la proteína C, 2 bloqueadores de la coagulación, está notablemente reducida, lo que tiene como consecuencia una permanente tendencia a la hipercoagulabilidad, típica de la DM.

3. Fibrinólisis: la apolipoproteína A, homóloga del plasminógeno, está notablemente elevada en la DM. Esta circunstancia facilita un estado competitivo entre ambas proteínas que disminuye la fibrinólisis, a lo que contribuye, además, un aumento del factor tisular activador del plasminógeno (PAI-1).

Por lo tanto, y a tenor de lo que hemos señalado anteriormente, en la DM se originan mecanismos con base endotelial que facilitan y potencian el fenómeno aterotrombótico. No es extraño, por tanto, que al ser el vaso el órgano diana de la diabetes, la ADA haya considerado este proceso como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico.

Factor inflamatorio

El viejo concepto enunciado por Osler hace más de un siglo por el que el que la aterotrombosis era considerada como un proceso degenerativo «que endurecía las arterias por efecto de la edad, obstruyéndolas y trombosándolas» ha sido definitivamente desplazado en la última década, y sobre todo sobre la base abrumadoras pruebas científicas, por el de un proceso crónico y progresivo de base inmunoinflamatoria, en cuyo desarrollo intervienen múltiples factores humorales y celulares, sin olvidar que en algunas circunstancias una infección de tipo viral o bacteriana podría estar en la base o en el desarrollo de todo el proceso.

La hipótesis de la respuesta biológica excesiva a la agresión mecánica de las fuerzas de rozamiento, sobre la base de un endotelio «sensible», ha sido propugnada para explicar la cascada de acontecimientos adversos que desencadenan y mantienen el proceso aterotrombótico, tanto en el envejecimiento como en la hiperten-

sión arterial, así como en la DM evolucionada. Pero además, tal como se ilustra en las figuras 1 y 2, intervienen otros elementos que son clave para entender el problema desde su génesis hasta la fatal consecuencia aterotrombótica.

Los elementos que determinan la vulnerabilidad de una placa de ateroma inestable frente a una estable están caracterizados por: a) una cápsula adelgazada y friable; b) un alto contenido graso en el núcleo lipídico, y c) un gran componente inflamatorio en su entorno. El mecanismo desencadenante habitual por el que se explican la mayoría de las roturas de placas está determinado por una hemorragia intraplaca a partir del estallido de los microvasos que la nutren.

El componente inflamatorio tiene habitualmente un doble origen: uno de ellos es vascular y el otro, extravascular. En el primer caso, los estímulos de carácter mecánico, como las fuerzas de rozamiento y el estrés parietal, junto con la oxidación de las lipoproteínas y la acumulación de radicales libres, activan y mantienen el proceso, mientras que otros componentes extravasculares, como las citocinas proinflamatorias y mensajeras (interleucina [IL] 6, factor de necrosis tumoral alfa, factor beta transformante de fibroblastos y MCP-1), junto con la acción de la angiotensina II, son clave para entender el proceso. El conjunto de todos estos agentes estimulantes promueve la expresión endotelial para la secreción de otras citocinas inflamatorias (IL-6) y otras moléculas de adhesión como las integrinas (ICAM, VCAM) y las selectinas que, a través de la estimulación hepática, facilitan la secreción de sustancias reactantes de fase aguda, como el amiloide sérico A, el fibrinógeno y la proteína C reactiva.

El conjunto de todos estos fenómenos incrementa la disfunción endotelial y aumenta la permeabilidad para elementos celulares, como leucocitos, linfocitos T y células espumosas, que inicialmente se instalan en la subíntima para más adelante promover la proliferación de células musculares lisas en capas arteriales más internas. En fases posteriores, la oxidación de las LDL, en particular las partículas pequeñas y densas de gran actividad aterogénica, la síntesis exagerada de matriz extracelular, la diferenciación macrofágica, la proliferación de células espumosas y los depósitos cálcicos configuran la placa de ateroma, en cuyo núcleo crecen de manera desordenada microneovas de paredes friables proclives al estallido.

REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LA FISIOPATOLOGÍA DIABÉTICA

Hipertensión arterial y diabetes mellitus

De acuerdo con los datos del estudio Cardiotens⁵, en España, 3 de cada 4 diabéticos son, además, hipertensos. La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la DM es aproximadamente el doble que en la pobla-

ción normoglucémica, y esto es tanto más frecuente cuanto más joven sea el varón diabético o mayor la diabética posmenopáusica. Del mismo modo, podría decirse que las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono son más frecuentes en los hipertensos que en los normotensos, y así como el 30% de los diabéticos tipo 2 son ya hipertensos cuando se les detectan por primera vez cifras anormales de glucosa en sangre, en el 50% de ellos, aproximadamente, las complicaciones de la DM son responsabilidad directa de la HTA. Cabría pensar, por tanto, que hay un mecanismo de retroalimentación por el cual ambos procesos se interrelacionan entre sí, y se potencian.

El hecho no es casual. Una serie de circunstancias fisiopatológicas, que veremos a continuación, favorecen estas circunstancias, entre las que destaca como elemento clave el hiperinsulinismo secundario a la resistencia insulínica.

En la descripción de Reaven de 1988 sobre el síndrome metabólico⁶, la HTA desempeñaba un destacado papel, pero además de este dato, los determinantes clave del síndrome estaban constituidos por resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, hipertrigliceridemia con aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En su descripción inicial, Reaven matizó que tanto la resistencia insulínica como la hiperinsulinemia reactiva constituirían los factores etiológicos clave del síndrome, señalando al mismo tiempo que el exceso de insulina activaría el sistema adrenérgico y que, a su vez, éste sería el desencadenante último del fenómeno hipertensivo. En investigaciones posteriores no se pudieron confirmar de un modo rotundo estas hipótesis.

En ocasiones es difícil establecer si la HTA que aparece en el curso de la DM es debida a la respuesta hiperadrenal por hiperinsulinemia, como propuso Reaven, o es una consecuencia directa de la disfunción renal cuando previamente ha aparecido proteinuria. Para la mayoría de los autores, no obstante, el mecanismo sería de origen multifactorial, y del mismo modo que ya hemos señalado en el apartado anterior, el papel que desempeña la disfunción endotelial en la aparición de la HTA en el seno de la DM y otros factores, como el declive de la función renal por nefroangiosclerosis, la propia hiperinsulinemia que pone en marcha mecanismos presores de origen adrenal, sin olvidar sus acciones remodeladoras en todos los lechos vasculares, o la facilitación de la reabsorción de sodio y agua por acción glomerular directa, serían en conjunto los factores que contribuirían a la elevación tensional sostenida. Este conjunto de mecanismos establecería una base sinérgica, y entre todos ellos contribuirían, en mayor o menor medida, a provocar una modificación tensional al alza. Estas y otras razones explicarían suficientemente las dificultades para ejercitar un abordaje terapéutico de éxito con el que se

consigan reducir de manera drástica las altas tasas de morbimortalidad que se observan en la HTA y que aparece en el seno de la DM.

En la DM2 puede darse cualquier forma de HTA, pero habida cuenta de que la enfermedad, si excluimos la DM1, suele presentarse a partir de la quinta o sexta décadas de la vida, es más común que la modalidad habitual de HTA sea la forma sistólica aislada, típica del anciano. Recientes estudios han señalado que la HTA sistólica es un factor predictivo de riesgo cardiovascular de mucha mayor potencia que la HTA diastólica. De hecho, la sobrecarga ventricular izquierda por HTA sistólica eleva significativamente el trabajo cardíaco y aumenta de manera paralela el consumo miocárdico de oxígeno, que debería ser suministrado por un sistema coronario que en la mayoría de los casos es defectuoso, bien por una ateromatosis oclusiva o semioclusiva de los vasos epicárdicos, bien por una reserva coronaria seriamente comprometida por anomalías estructurales y funcionales de los lechos coronarios de resistencia. Bajo estas circunstancias es fácil entender, desde un punto de vista fisiopatológico, la aparición de disfunción ventricular izquierda aguda o crónica, así como fenómenos isquémicos del tipo de la angina o el infarto miocárdico.

La importancia de la HTA, que coexiste con la DM como factor de riesgo cardiovascular grave, fue puesta de manifiesto en el VI Informe del Joint National Committee y en las Guías de la OMS/SH (International Society of Hypertension) de 1999⁷⁻⁹. Ambos documentos recomiendan que la presión arterial (PA) se reduzca por debajo de 130/80 mmHg en todos los casos, pero si además la proteinuria es > 1 g/dl, la agresividad terapéutica deberá ser aún mayor, debiéndose entonces reducir la PA a valores $\geq$ 125/75 mmHg. Estas recomendaciones no son gratuitas y obedecen a amplias observaciones derivadas de los datos extraídos en estudios bien diseñados o en ensayos amplios que han incluido un gran número de pacientes diabéticos, en los que la protección cardiorrenal es tanto más eficaz cuanto mayor es la reducción tensional conseguida. Se sabe que en el 80% de los casos, la muerte del hipertenso diabético es de causa cardiovascular; además, la nefropatía diabética que se complica por HTA acorta seriamente las expectativas de vida y hace estéril la mayoría de los tratamientos, una vez que el deterioro renal sólo es compensable a través del programa de hemodiálisis¹⁰.

Hipertrofia ventricular izquierda

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un conocido factor independiente de riesgo cardiovascular. Esta modificación anatomofuncional del corazón está presente en más de un 50% de los hipertensos y en el 100% de los hipertensos con cardiopatía hipertensiva. En la DM complicada con HTA, la HVI es un hecho común que presenta algunas características específicas, probablemente secundarias al hiperinsulinismo. Se sabe

que la insulina es uno de los más poderosos factores tróficos. En este sentido, el factor insulina en sí mismo sería suficiente para explicar el incremento de masa ventricular izquierda que aparece en los diabéticos. Algunos trabajos han señalado la presencia de HVI en un 15-35% de los diabéticos sin HTA y sin sintomatología clínica de cardiopatía. Por otro lado, se sabe que la propia toxicidad celular de la glucosa, así como la acción de determinadas sustancias que habitualmente están elevadas en la DM, como los lípidos plasmáticos o el CLDL, son asimismo factores tróficos que inducirían HVI, con independencia del estado hemodinámico del paciente¹¹.

Cardiopatía isquémica

No hay dudas acerca del riesgo cardiovascular inherente a la DM2. En el pasado se debatía si el riesgo de los pacientes diabéticos era mayor o menor que el ligado a otros procesos como la HTA, la hipercolesterolemia, el tabaquismo o la existencia de antecedentes ciertos de cardiopatía coronaria. Un trabajo finlandés de 1998 ha aclarado estas dudas al concluir que el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos es similar al de los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio sin diabetes. Es decir, el trabajo sitúa en el mismo grado de riesgo a los diabéticos sin infarto de miocardio previo que a los pacientes coronarios sin diabetes¹². Los autores de este interesante trabajo compararon durante 7 años la incidencia de infarto de miocardio mortal y no mortal entre 1.373 pacientes no diabéticos y con antecedentes de infarto de miocardio previo, confrontándolos a 1.059 diabéticos sin antecedentes coronarios. Durante el período de observación y seguimiento, las tasas de infarto en los sujetos normoglucémicos, con y sin antecedentes de infarto, fue del 18,8 y el 3,5%, respectivamente ($p < 0,001$). En los diabéticos con y sin antecedentes de infarto, estas tasas fueron del 45 y el 20,2%, respectivamente. Después de ajustar diversas variables contaminantes, como el colesterol, la hipertensión, el tabaquismo, la edad, etc., los resultados revelaron que la posibilidad de infarto de miocardio era similar en diabéticos sin antecedentes de infarto que en los coronarios no diabéticos con infarto previo. Estos datos revelan, sin duda alguna, que la DM2 es un proceso grave cuya principal complicación es el infarto de miocardio. Ya se habían comunicado datos similares en el Scandinavian Simvastatin Survival Study¹³, cuyo período de seguimiento fue algo más corto (5,4 años).

Pero el problema, aun siendo grave, no para ahí. Numerosos estudios han revelado que en la DM2, tanto para el varón como para la mujer, la fase aguda del infarto de miocardio cursa con complicaciones, del tipo de la disfunción ventricular aguda, arritmias y muerte cardíaca, entre 2 y 5 veces más frecuentes que en la fase aguda de los infartos de miocardio de pa-

cientes normoglucémicos. Del mismo modo, las expectativas de vida y la función ventricular izquierda en la fase crónica de la cardiopatía coronaria cursan de manera más desfavorable en el diabético, en el que, además, las lesiones de los vasos coronarios son anatómicamente más complejas, observándose lesiones arrosariadas múltiples en un mismo vaso, arteriopatía coronaria difusa, fino calibre de los segmentos postestenóticos, etc.¹⁴.

Cuando, además, la DM se asocia con HTA, el riesgo se potencia. En un seguimiento de 6,3 años de pacientes diabéticos con HTA se observó que éstos tuvieron el doble de eventos cardiovasculares que los diabéticos normotensos¹⁵.

La revascularización miocárdica con cualquiera de los procedimientos actuales (*bypass* aortocoronario, angioplastia, *stent*, etc.) ha dado buenos resultados en los últimos 20 años, al alargar y mejorar la calidad de vida de los pacientes coronarios. Los diabéticos con problemas isquémicos se han beneficiado igualmente de estos procedimientos¹⁶, pero la evolución a corto, medio y largo plazo es peor en ellos que en los sujetos normoglucémicos^{16,17}.

CONCLUSIONES

Los datos acumulados en los últimos años y las declaraciones institucionales como las de la ADA¹ y otras señalan claramente que la DM2 es una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. En este contexto, las estadísticas no dejan lugar a la duda: 3 de cada 4 diabéticos mueren por causa vascular, y el infarto de miocardio es el principal problema en todos ellos. Hoy día, hay una aproximación diagnóstica bastante exacta a las bases bioquímicas y metabólicas por las que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia provocan el trastorno vascular. Es muy necesario, no obstante, insistir en esta investigación para mejorar los conocimientos, lo que ha dado como resultado un mejor control de los aspectos metabólicos de la DM2 que ha reducido de manera notable la morbimortalidad metabólica. Sin embargo, el impacto terapéutico sobre la repercusión vascular está siendo mucho menos positivo de lo que en principio cabría esperar. Por tanto, se hace necesario abundar en su conocimiento para rebajar las elevadas tasas de morbimortalidad cardiovascular que se observan en la actualidad por causa de la enfermedad cardiometabólica.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association: report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24:S5-S20.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.

3. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
4. Barzilay JL, Spierkeman CF, Wahl PW. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet.* 1999;354:622-5.
5. González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, García Acuña JM, González Maqueda I, Vicente Lozano J. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio Cardiotens 1999. *Med Clin (Barc).* 2001;116:686-91.
6. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
7. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.
8. Guidelines Subcommittee 1999. World Health Organization / International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:151-83.
9. World Health Organization Cardiomyopathies. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Serv.* 1984;697:7-64.
10. Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type 1) diabetic patients one more piece of the puzzle of diabetic cardiopathy. *Clin Cardiol.* 1993;16:784-90.
11. Llyons TJ. Lipoproteins glycation and its metabolic consequences. *Diabetes.* 1992;41:67-73.
12. Haffner SM, Letho S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-34.
13. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care.* 1997;20:614-20.
14. Miettinen H, Letho S, Salomaa VV. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care.* 1998;21:69-75.
15. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33:1130-4.
16. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, Sugimoto T, Hara K. Coronary revascularization improves long-term prognosis in diabetic and nondiabetic end-stage renal disease.
17. Taginawa T, Ishiwata S, Yamamoto T. Influence of diabetes mellitus on the initial and long-term outcome of patients treated with coronary stenting. *J Cardiol.* 2002;39:133-40.