

# Hipertensión en el diabético.

## Consideraciones fisiopatológicas

Josep Franch Nadal  
*ABS Raval Sud. Barcelona*

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad metabólica crónica más frecuente. En nuestro medio, aproximadamente el 90% de los casos se corresponde con la DM tipo 2 (DM2), que por lo general es el resultado de un defecto en la acción periférica de la insulina (resistencia a la insulina) acompañado de una insuficiente secreción de la hormona<sup>1</sup>. Suele aparecer después de los 40 años y se asocia con obesidad y otros componentes del síndrome metabólico (SM).

Desde hace tiempo se sabe que existe una relación epidemiológica recíproca entre la DM y la hipertensión arterial (HTA). La incidencia de DM entre los hipertensos es de un 29,1 por 1.000 individuos/año, frente a un 12 por 1.000 individuos/año entre los normotensos. Estas cifras significan un riesgo relativo del 2,43<sup>2</sup>.

Desde otro punto de vista, la HTA se presenta en el 20-40% de los pacientes con tolerancia alterada a la glucosa; en un 30-50% de los diabéticos tipo 2, y en el 40% de los diabéticos tipo 1, y sería la responsable de un 75% de las complicaciones cardiovasculares<sup>3</sup>.

Más adelante veremos cómo algunos tratamientos antihipertensivos pueden incidir en la aparición de nuevos casos de DM o cómo algunos antidiabéticos son capaces de reducir las cifras de presión arterial (PA). También se ha comprobado que, a igualdad de cifras de PA, los pacientes hipertensos con SM y DM presentaban más repercusión orgánica (presencia de hipertrofia ventricular izquierda [HVI], remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo [VI] y excreción urinaria de albúmina) que los hipertensos puros sin SM<sup>4</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL DIABÉTICO

La regulación de la PA es un proceso complejo que implica mecanismos hormonales, neurológicos, bioquímicos y

físicos. En la génesis de la HTA se han descrito mecanismos como un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, sobreproducción de hormonas ahorradoras de sodio y vasoconstrictoras, alta ingesta de sodio, inadecuada ingesta de potasio y calcio, aumento de la actividad de la renina con aumento de producción de angiotensina II y aldosterona, déficit de vasodilatadores como la prostaciclina, el óxido nítrico (NO) y los péptidos natriuréticos, lesiones en la microvasculatura renal, el incremento de actividad de los factores de crecimiento o las alteraciones de los receptores adrenérgicos o en el transporte iónico celular<sup>5</sup>.

En general, podríamos decir que la HTA suele presentarse en los diabéticos tipo 2 con relación a la resistencia a la insulina y el SM, mientras que en los diabéticos tipo 1 puede asociarse con una nefropatía subyacente. Sin embargo, existen algunas características fisiopatológicas relevantes en la interacción entre HTA y DM<sup>6</sup> que vale la pena detallar:

- Mayor sensibilidad a la sal (con aumento de reabsorción del sodio en el túbulo renal), fundamentalmente en diabéticos de edad avanzada, donde es muy importante reducir el consumo de sal y aumentar el de potasio.
- La insulina ejerce su acción en los tejidos periféricos a través de los receptores nucleares gamma activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), que son los encargados de la modulación de la transcripción de los genes de respuesta a la insulina. La resistencia a la insulina e hiperinsulinismo puede inducir HTA por diferentes vías (disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio, aumento de la actividad nervioso-simpática, aumento de catecolaminas con aumento del gasto cardíaco, aumento de la reabsorción de Na y H<sub>2</sub>O en el túbulo contorneado proximal, etc.). Existen fármacos estimuladores de los PPAR- $\gamma$  como las glitazonas, que son capaces de disminuir las cifras de tensión arterial, independientemente de la pérdida de peso o el aumento de ejercicio físico. Por otro

lado, fármacos antihipertensivos como telmisartán han demostrado ser capaces de estimular los receptores PPAR- $\gamma$ , por lo que reducen la resistencia a la insulina y mejoran el metabolismo glucémico<sup>7,8</sup>.

- En el hipertenso con SM, el aumento de angiotensina II, del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) produce un aumento de la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. El aumento del enzima NADPH-oxidasa o la disminución del enzima superóxido dismutasa aumentan la producción de anión superóxido, responsable de la disminución de la producción de NO, del aumento de la oxidación de las LDL, de la apoptosis de macrófagos y la disminución de células musculares lisas, generando una placa inestable.
- En los pacientes hiperinsulinémicos existe una hiperactivación del sistema nervioso simpático por hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.
- El paciente hiperinsulinémico también tiene aumentada la actividad de la renina plasmática y se conoce que los preadipocitos humanos producen angiotensinógeno y enzima convertora de la angiotensina, secretando angiotensina II.
- Se producen alteraciones de los cationes intracelulares por disregulación de las bombas de Na y Ca con aumento del Ca intracelular e hiperreactividad vascular.
- Clínicamente, tal vez uno de los datos más relevantes es la desaparición del descenso nocturno de la PA (*non dippers*). Los diabéticos experimentan descensos inferiores al 10% de la PA durante la noche, con lo que se incrementa el riesgo de ictus y de infarto agudo de miocardio. Este hecho tiene importancia para

elegir estrategias terapéuticas que garanticen una prolongada acción farmacológica.

- También es relevante la aparición de microalbuminuria asociada a resistencia a la insulina y HVI. En el diabético tipo 1 la microalbuminuria (indicativa de nefropatía) probablemente es anterior a la aparición de la HTA. También tiene implicaciones terapéuticas, por lo que hay que elegir fármacos con reconocida capacidad nefroprotectora.
- Otro dato clínico de interés es la presencia de una HTA sistólica aislada. La progresión de la aterosclerosis en los diabéticos ocasiona una pérdida de la elasticidad en las grandes arterias. La PA sistólica aumenta desproporcionalmente, porque el sistema arterial es incapaz de expandirse.
- En los diabéticos con disfunción autónoma la acumulación excesiva de sangre en el territorio venoso puede ocasionar una hipotensión ortostática con posible reducción del flujo sanguíneo a nivel cerebral. También tiene implicaciones terapéuticas, ya que en esta situación son menos útiles los depletores de volumen (diuréticos) y los betabloqueantes.

Otra característica importante es la capacidad que algunos fármacos antihipertensivos han demostrado para prevenir la aparición de DM2. Este fenómeno se ha observado repetidamente con el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) (estudios LIFE<sup>9</sup>, SCOPE<sup>10</sup>, CAPPP<sup>11</sup>, HOPE<sup>12</sup>, ALLHAT<sup>13</sup> y VALUE<sup>14</sup>), y probablemente se deba a la mejora de la sensibilidad a la insulina demostrada por los alfabloqueantes, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina/ARA II y monoxidina<sup>15</sup>, y a fenómenos como la estimulación de los receptores PPAR- $\gamma$  (telmisartán)<sup>16</sup> (tabla 1).

**Tabla 1:** Efectos de los fármacos antihipertensivos sobre la resistencia a la insulina

Fármaco	Efecto sobre RI	Mecanismo
Tiazidas	Desfavorable	Disminución de insulina pancreática
Betabloqueantes	Desfavorable	¿Vasoconstricción periférica?
Antagonistas del calcio	Neutro	
IECA	Favorable	Posibles efectos sobre el endotelio Incrementan diferenciación de adipocitos
ARA II	Favorable	Incrementan diferenciación de adipocitos Telmisartán es un agonista parcial de PPAR- $\gamma$
Alfabloqueantes (doxazosina)	Favorable	¿Reducción de actividad simpática?
Antihipertensivos de acción central (clonidina, alfametildopa, moxonidina)	Favorable	Disminución de actividad del sistema nervioso simpático

RI: resistencia a la insulina; IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; PPAR- $\gamma$ : receptores nucleares gamma activadores de la proliferación de los peroxisomas.

Estas peculiaridades fisiopatológicas de la interrelación entre HTA, DM y resistencia a la insulina tienen su traducción en una serie de consideraciones terapéuticas:

- Existen diferentes fármacos antihipertensivos, como los betabloqueantes o los diuréticos, que pueden empeorar el metabolismo de la glucosa e incrementar el riesgo de desarrollar una DM<sup>17</sup>.
- Existen fármacos antihipertensivos, como los IECA, ARA II, alfabloqueantes o moxonidina, que pueden tener un efecto positivo sobre la sensibilidad a la glucosa.
- Una revisión sistemática<sup>18</sup> estudió el efecto de las diferentes clases de antihipertensivos en la incidencia de

la DM, teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de los estudios, y concluyó que los ARA II y los IECA son los antihipertensivos que se han asociado a menores tasas en la incidencia de nuevos casos de DM, seguidos de los antagonistas del calcio.

- Los IECA y los ARA II parecen tener ventajas sobre las otras familias de antihipertensivos, principalmente para reducir la progresión de la enfermedad renal y evitar nuevos casos de DM, por lo que se recomienda que todos los diabéticos hipertensos tengan bloqueado su sistema renina-angiotensina con un IECA o un ARA II<sup>19</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
2. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
3. Bloomgarden ZT. Diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2001;24:1679-84.
4. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:1991-8.
5. Calhoun DA, Bakir SE, Oparil S. Etiology and pathogenesis of essential hypertension. En: Crawford MH, DiMarco JP, eds. *Cardiology*. London: Mosby International; 2003. p. 3.1-3.10.
6. McFarlane SI, Castro J, Kirpichnikov D, Sowers JR. Hipertensión en la diabetes mellitus. En: Khan (ed.). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14.ª edición. Madrid: Adis Communications; 2005. p. 969-74.
7. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004;43(5):993-1002.
8. Kurtz TW. New treatment strategies for patients with hypertension and insulin resistance. *Am J Med* 2006;119(5,1):S24-30.
9. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in losartan intervention end points reduction hypertension LIFE: a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
10. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, et al.; the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31-7.
11. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A, et al.; CAPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091-6.
12. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
14. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049-51.
15. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens Suppl* 1999;17:S29-35.
16. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology* 2005;4:6-ss.
17. Hypertension. Management of Hypertension in adults in primary care. Clinical Guideline 18 90. National Institute for Clinical Excellence 2004; Clinical Guideline 18.
18. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-7.
19. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33(1):S11-61.