
Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus

J.J. Barbería

RESUMEN

Se hace un recordatorio de los mecanismos patogénicos de la Hipertensión Arterial, en la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 por separado. Igualmente se contemplan los nuevos criterios de clasificación y diagnóstico de la Diabetes Mellitus, por la implicación que puede tener en el número de nuevos pacientes afectos del binomio hipertensión/diabetes. Por último se realizan toda una serie de recomendaciones higiénico-dietéticas y farmacológicas, encaminadas a la prevención y tratamiento de la hipertensión arterial en la persona portadora de Diabetes Mellitus.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

A memorandum is made of the pathogenetic mechanisms of High Blood Pressure, in Diabetes Mellitus types 1 and 2 separately. Similarly, the new criteria for the classification and diagnosis of Diabetes Mellitus is considered, because of the implication this might have for the number of new patients subject to the binomial hypertension/diabetes. Finally, a series of hygienic-dietetic and pharmacological recommendations are made, aimed at the prevention and treatment of high blood pressure in the person carrying Diabetes Mellitus.

Key words: High blood pressure. Diabetes Mellitus.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 1):79-89.

Sección de Endocrinología. Hospital de Navarra.
Pamplona.

Correspondencia:
Juan José Barbería Layana
Sección de Endocrinología y Nutrición
Hospital de Navarra
C/Irunlarrea, 3
Pamplona
Tfno: (948) 42 21 00

INTRODUCCIÓN

En el año 1997 había en el mundo unos 124 millones de diabéticos diagnosticados, de los que el 90 % pertenecían al tipo 2. Existe la previsión de que para el año 2010, haya una cifra aproximada de 221 millones¹, consecuencia del incremento en el número de diabéticos tipo 2, debido a una prolongación en la edad media de la vida, al sedentarismo y sobre todo al progresivo aumento de la obesidad. Esta enfermedad, que aumenta de forma casi epidémica² en algunas regiones, no deja de plantear un futuro a corto plazo poco halagüeño, máxime cuando la proporción de casos de diabetes no diagnosticados se aproxima al 50%.

La asociación de hipertensión arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM) hace que Zimmet³, hable de "epidemia en progreso" por diversos motivos:

1. Porque la prevalencia de HTA entre la población diabética es aproximadamente el doble que en la población no diabética^{3,4}.

2. Porque la HTA es determinante en el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética, habiéndose demostrado además que un adecuado tratamiento de la hipertensión puede ralentizar la progresión de dicha nefropatía⁵.

3. Porque la HTA es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de complicaciones cardio⁶ y cerebrovasculares⁷, sobre todo en el diabético tipo 2⁸.

PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS

Desde el punto de vista patogenético resulta imprescindible separar los acontecimientos que tienen lugar en la Diabetes tipo 1 y en la Diabetes tipo 2.

En el paciente portador de Diabetes tipo 1, la elevación de la presión arterial suele aparecer usualmente a los 2-5 años del establecimiento de la microalbuminuria⁹, hecho que habitualmente nunca suele ocurrir antes de que hayan transcurrido por lo menos quince años desde el diagnóstico de la Diabetes Mellitus. Por el contrario en la diabetes tipo 2 la hipertensión

arterial puede estar presente ya desde el inicio del diagnóstico de la diabetes, incluso cuando el paciente tiene una función renal todavía normal. De este hecho se deduce que los factores que inciden en la aparición de la hipertensión son diferentes en uno y otro tipo de diabetes¹⁰.

Es necesario asumir que aproximadamente el 50% de los diabéticos tipo 1 desarrollarán un cuadro de nefropatía en un lapso de tiempo que oscila entre los 15-30 años después de haberse iniciado su diabetes. La elevación de la presión arterial, en estos casos de nefropatía establecida, está condicionada fundamentalmente por dos alteraciones: a) Por el aumento en la retención de sodio y en consecuencia por el incremento del volumen plasmático, ambos fenómenos secundarios a la disminución de la función renal¹¹. b) Por una elevación de la resistencia periférica secundaria al proceso de arteriosclerosis que se desarrolla de forma paralela a la progresión de la nefropatía.

Por el contrario en la génesis de la HTA del diabético tipo 2, existe un mecanismo fisiopatológico de evidente complejidad, responsable de lo que inicialmente Reaven¹² bautizó como Síndrome X, actualmente conocido como síndrome plurimetabólico¹³, que está constituido por las siguientes alteraciones:

1. Resistencia a la acción de la insulina para la captación de glucosa a nivel de las células periféricas (músculo esquelético, hígado, tejido adiposo), con hiperinsulinismo secundario y disminución de la tolerancia a la glucosa.

El hiperinsulinismo "per se" puede ser responsable de regular la presión arterial a través de diferentes mecanismos:

- Facilitando la reabsorción de sodio y agua, con aumento del volumen intravascular.

- Promoviendo la activación del sistema nervioso simpático, con aumento en la producción de catecolaminas¹⁴.

- Promoviendo la vasoconstricción de las arteriolas, a través de favorecer la sensibilidad de las mismas a estímulos vasoconstrictores y disminuir su sensibilidad a estímulos vasodilatadores. La síntesis de

óxido nítrico puede estar condicionada por las modificaciones de la sensibilidad a la insulina¹⁵.

- Favoreciendo la hipertrofia del músculo liso del vaso, bien por estimulación directa (efecto mitogénico sobre las células favoreciendo su proliferación) o bien a través de la acción del IGF-1.

- Por afectación en el funcionamiento de algunas bombas iónicas transmembrana (bomba sodio-protones, bomba sodio-KATPasa, bomba calcio-ATPasa).

2. Alteraciones lipídicas:

- Aumento en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, con un mayor aporte de los mismos al hígado, lo que comporta un incremento en la síntesis de VLDL y en consecuencia de triglicéridos (hipertrigliceridemia).

- Disminución de la actividad de la lipoproteínlipasa, con disminución en el aclaramiento de los quilomicrones y VLDL, aumentando también a través de este mecanismo los niveles de triglicéridos plasmáticos.

- Aumento en la síntesis de LDL.

- Disminución en la producción de HDL

3. Hipertensión arterial

4. Alteraciones del factor VII de la coagulación y del inhibidor del factor activador del plasminógeno (PAI-1)¹⁶.

5. Obesidad de predominio troncular con aumento del índice cintura/cadera.

6. Alteraciones del metabolismo de las purinas con hiperuricemia¹⁷.

De cualquier forma es preciso no olvidar la existencia de un protagonista importante, el endotelio vascular que sufre una disfunción importante de índole multifactorial (tromboxano A, prostaciclina, óxido nítrico, productos derivados de la glicación avanzada, etc....)¹⁸.

PREVALENCIA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA EN LA DIABETES TIPO 2

Al margen de la prevalencia de la nefropatía diabética en la diabetes tipo 1, resultaría conveniente por su trascendencia, conocer la prevalencia de la nefropatía en la diabetes tipo 2.

En España la prevalencia de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina = 20-200 µg/min), macroalbuminuria (excreción urinaria de albúmina > 200 µg/min) e insuficiencia renal (creatinina plasmática > 1,5 mg/dl), es del 23,1%, 4,6% y 7,5%, respectivamente. Los datos proceden de un estudio multicéntrico transversal realizado en siete provincias (Asturias, Córdoba, Las Palmas, Navarra, Santander, Vizcaya y Zaragoza), sobre una muestra de 1.636 pacientes¹⁹.

La prevalencia de microalbuminuria (23%) puede ser equiparable, con ligeras diferencias, a la observada en otros países europeos²⁰⁻²⁵ (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de microalbuminuria en diversos países europeos.

Dinamarca	30% ¹⁷
Francia	29% ¹⁸
Escocia	26% ¹⁹
Finlandia.....	19% ²⁰
Alemania.....	19% ²¹
Gran Bretaña.....	17% ²²

Estos datos hacen pensar que la prevalencia de la nefropatía en la diabetes tipo 2 en Europa, tiene una distribución relativamente homogénea, cosa que no ocurre con la nefropatía de la diabetes tipo 1, donde parece existir una mayor prevalencia en los países del norte comparativamente con los del sur.

En el mencionado estudio uno de los factores que más tenían que ver con la aparición y progresión de la nefropatía en la diabetes tipo 2 era la HTA que afectaba al 50% de los pacientes estudiados¹⁹, existiendo una clara asociación (p = 0,0002) entre la nefropatía y la hipertensión arterial.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS

No existen criterios específicos para el diabético. La American Diabetes Association (ADA)²⁶ recomienda los criterios seguidos por el Fifth Report of the Joint National

Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure²⁷.

Si bien en las indicaciones de la intervención farmacológica de la hipertensión arterial no se hace mención expresa de la edad, sería aconsejable seguir las sugerencias de Mogensen²⁸, quien preconiza iniciar tratamiento farmacológico en pacientes menores de 60 años con cifras iguales o superiores a 140/90 mmHg, mientras que en diabéticos mayores de 60 años, sería procedente hacerlo con cifras de presión arterial algo más elevadas (160/90 mmHg), sobre todo en estadios iniciales de la nefropatía.

¿HASTA QUÉ NIVELES SE DEBE DISMINUIR LA PRESIÓN ARTERIAL?

Hace 15 años Parving recomendaba bajar la presión arterial sistólica por debajo de 140 mmHg, para enlentecer la progresión de la nefropatía. Actualmente no se sabe cual es el nivel de presión arterial óptimo para el diabético, pero la ADA²⁵ recuerda que los riesgos son menores si la presión arterial sistólica es < 120 mmHg y la diastólica < 80 mmHg. Se han propuesto como objetivos los siguientes^{26,29}:

- En pacientes adultos el objetivo será lograr una presión arterial < 130/85 mm.Hg.

- En adultos con presión arterial sistólica aislada \geq 180 mmHg, se deberá alcanzar una cifra < 160 mmHg como objetivo inicial.

- Los adultos con presión arterial sistólica entre 160-179 mmHg, tendrán como objetivo lograr una reducción de 20 mmHg. En el caso de que este descenso de la presión arterial sea bien tolerado, se podrán plantear reducciones más severas.

De cualquier forma el objetivo a alcanzar en cada paciente deberá ser individualizado, teniendo en cuenta no solo la cifra de presión arterial, sino también la edad del paciente³⁰, su estado cardiovascular, así como la calidad de vida del diabético en el momento de lograr el objetivo propuesto.

CLASIFICACIÓN Y NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES MELLITUS

El Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus³¹, ha presentado recientemente una nueva clasificación etiológica (Tabla 2), así como unos nuevos criterios útiles para el diagnóstico (Tabla 3) y la detección de las personas todavía no diagnosticadas (Tabla 4). En estas tablas se recogen de forma resumida dichos planteamientos, entendiendo que desde esta nueva perspectiva se puede hacer una aproximación más exacta del número de diabéticos con hipertensión arterial, que en el futuro requerirán intervención terapéutica.

¿EXISTE UNA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA PARA LA APARICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y/O NEFROPATÍA DIABÉTICA?

Habida cuenta de que sólo el 35-50% de los diabéticos tipo 1 y entre el 15-60% de los pertenecientes al tipo 2, van a desarrollar una nefropatía manifiesta, es lógico pensar que tanto en la diabetes tipo 1³² como también en la tipo 2, pueda existir una susceptibilidad genética. La frecuente asociación de nefropatía e hipertensión arterial, ha llevado a los investigadores a buscar el papel que pueden jugar ciertos genes (p.ej. el gen ACE) en la susceptibilidad genética para el padecimiento de ambos procesos³³.

Esta predisposición genética no puede restar importancia a los factores ambientales, que sobre todo en la diabetes tipo 2, pueden jugar un papel determinante tanto en su aparición, como en la evolución de la hipertensión arterial y/o nefropatía.

PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y/O NEFROPATÍA DIABÉTICA

Resulta evidente que para hacer prevención de estas dos complicaciones que pueden aparecer en las personas portadoras de DM, sería necesario emplear estrategias de intervención encaminadas a prevenir la aparición de la DM. Estas

Tabla 2. Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus.

<p>1. Diabetes tipo 1 (La destrucción de la célula β, usualmente da lugar a una deficiencia absoluta de insulina).</p> <p>A. Autoinmune</p> <p>B. Idiopática</p> <p>2. Diabetes tipo 2 (puede oscilar desde la aparición de formas con predominio de la insulinresistencia acompañadas de relativa insulindeficiencia, a formas en las que predomina el defecto secretor sobre la insulinresistencia).</p> <p>3. Otros tipos específicos:</p> <p>A) Defectos genéticos en la función de las células β (Mody-3, Mody-2, Mody-1)</p> <p>B) Defectos genéticos en la acción de la insulina (insulinresistencia tipo A, Leprechaunismo, Síndrome de Rabson-Mandelnhall, Diabetes lipoatrófica, otros).</p> <p>C) Enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, trauma/pancreatectomía, neoplasias, fibrosis quística, hemocromatosis, otras).</p> <p>D) Endocrinopatías (acromegalia, S. de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hiperparatiroidismo, somatostatina, aldosteronoma, otras)</p> <p>E) Inducida por drogas (vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas β adrenérgicos, tiazidas, dilantin, α-interferón, otras)</p> <p>F) Infecciones (rubeola congénita, citomegalovirus, otras)</p> <p>G) Formas poco comunes (Síndrome de "Stiff-man", anticuerpos antireceptor de insulina, otras)</p> <p>H) Síndromes genéticos asociados a veces con diabetes (S. de Down, S. de Klinefelter, S. de Turner, S. de Wolfram, ataxia de Friederich, corea de Huntington, S. de Lawrence Moon Bield, distrofia miotónica, porfiria, S. de Prader Willi, otros).</p> <p>4. Diabetes Mellitus gestacional.</p>

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de la Diabetes Mellitus.*

<p>1. El hallazgo de síntomas clásicos de diabetes junto con una cifra de glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). El término glucemia casual se define como aquella realizada en cualquier momento del día, independientemente de que la persona esté o no en ayunas. Los síntomas clásicos de DM se refieren al hallazgo de poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicable.</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>2. Valores de glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica por un período mínimo de 8 h.</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>3. Valores de glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 h de la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa. El test se realizará utilizando el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.</p>
--

* En ausencia de una inequívoca hiperglucemia con descompensación metabólica aguda, estos criterios deberán ser confirmados mediante la repetición otro día, de uno de los test (preferentemente el 2). La realización del test número 3 (test de tolerancia oral a la glucosa) no es recomendable como test diagnóstico de rutina en la práctica diaria, salvo para casos muy concretos.

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus en personas asintomáticas no diagnosticadas.

1. Se considerará la realización de una glucemia basal en todas las personas mayores de 45 años y en el caso de que el resultado fuera normal, deberá repetirse cada 3 años.
2. Se considerará la realización de una glucemia basal en todas las personas menores de 45 años, en las siguientes circunstancias:
 - Obesidad ($\geq 120\%$ del peso ideal ó BMI ≥ 27 kg/m²)
 - Familiares de primer grado con diabetes.
 - Miembros de poblaciones étnicas de alto riesgo (afroamericanos, hispanos, etc...)
 - Macrosomía fetal o portadores de diabetes gestacional
 - Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg)
 - Niveles de HDL-colesterol ≤ 35 mg/dl y/o triglicéridos ≥ 250 mg/dl
 - Que en test previos tuvieran una intolerancia oral a la glucosa (a las 2 h. de un test de tolerancia oral a la glucosa, valores de glucemia > 140 mg/dl e < 200 mg/dl) ó una intolerancia a la glucosa en ayunas (valores de glucosa en ayunas > 110 mg/dl e < 126 mg/dl).

estrategias son diferentes en la Diabetes tipo 1 en el tipo 2.

Siguiendo la historia natural de la Diabetes tipo 1, se ha llegado a la conclusión de que previamente al momento del diagnóstico, existe un periodo de tiempo clínicamente asintomático, durante el cual se pone de manifiesto la existencia de un proceso autoinmune, únicamente evidenciable mediante la detección en sangre de toda una serie de marcadores (anticuerpos antiisletos, autoanticuerpos antiinsulina, anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico o de la tirosina fosfatasa³⁴). Igualmente se ha comprobado que en estas personas puede existir una determinada vulnerabilidad genética, constatándose la existencia de toda una serie de marcadores genéticos, como son los alelos HLA (DQ,DR y clase I)³⁴.

Utilizando una combinación de todos estos marcadores, un escogido grupo de investigadores están procediendo a la detección precoz de aquellos familiares de diabéticos, que presenten una mayor susceptibilidad o riesgo para desarrollar la enfermedad. En el momento actual^{34,35} están en pleno desarrollo varios ensayos multicéntricos de prevención:

1. DPT-1: Detectados aquellos familiares de riesgo potencial para el desarrollo futuro de la DM, se les inyecta pequeñas

cantidades de insulina bien por vía parenteral o por vía oral (insulina encapsulada), en un intento de ver si esta intervención terapéutica precoz, es capaz de evitar o de retardar la aparición de nuevos casos.

2. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). Estudio doble ciego en el que se testa la efectividad de la nicotinamida frente al placebo, a la hora de evitar la aparición de nuevos casos de diabetes en pacientes con susceptibilidad comprobada. Este ensayo tiene prevista su finalización en el año 2002.

3. Ensayo australiano: Ensayo doble ciego que plantea comprobar la efectividad preventiva de la administración de insulina intranasal frente a placebo, en el mismo tipo de pacientes.

Todas estas estrategias de intervención, todavía en fase de desarrollo, están encaminadas a retardar la aparición de la diabetes tipo 1, si es factible de forma indefinida. En consecuencia ni la detección de los familiares de riesgo ni la intervención terapéutica de los mismos, están todavía justificadas dentro de la práctica clínica diaria, salvo en el contexto de ensayos clínicos controlados por grupos de trabajo pioneros en este campo de la investigación.

Por el contrario, están perfectamente tipificadas las estrategias de prevención

de la Diabetes tipo 2. Se deben realizar toda una serie de recomendaciones, tanto a la población general, como sobre todo a aquellos personas con mayor riesgo para desarrollar la enfermedad. Estas recomendaciones inciden preferentemente en la modificación de los estilos de vida: 1) Vida activa con la práctica de ejercicio físico adecuado, evitando el sedentarismo y corrigiendo el sobrepeso o la obesidad si es que existe. 2) Moderación en la alimentación, que será equilibrada y sin una excesiva ingesta de sal. 3) Supresión del tabaco. 4) Tratamiento de otros factores de riesgo si es que aparecen (hiperlipemia, hipertensión arterial, etc.).

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA Y/O HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Las medidas indicadas a continuación, que son parte del Documento-Consenso para la Detección y Tratamiento de la Nefropatía Diabética en España²⁹, van encaminadas a evitar la aparición de estas complicaciones o cuando estén ya presentes, a evitar su progresión:

Modificación de los estilos de vida

Las indicaciones terapéuticas encaminadas a la prevención de la diabetes tipo 2, deberán ser de aplicación en este apartado. En ocasiones, modestos descensos de peso (4-8 kg de peso) pueden mejorar tanto la hipertensión arterial, como el control glucémico y la dislipemia. Estos objetivos se consiguen con la prescripción de una dieta moderadamente hipocalórica, con modificación del comportamiento alimentario habitual³⁶ y con la práctica de una actividad física adecuada (ejercicio aeróbico moderado 3-4 veces por semana).

Estando perfectamente demostrada la influencia que tiene la sal sobre la presión arterial, resulta conveniente reducir la ingesta de la misma a 100 mmol/día (2,3 g de sodio o 5,8 g de cloruro sódico)³⁷.

Si bien no existe una evidencia absoluta de que la restricción proteica tenga una influencia decisiva sobre la evolución de la nefropatía, es aconsejable recomendar una ingesta moderadamente restringida (0,8

g/kg/día), sobre todo en aquellos pacientes con evidencia de microalbuminuria.

Igualmente será conveniente recomendar la ingestión de una moderada cantidad de alcohol³⁸, por el efecto que puede tener su consumo excesivo sobre la presión arterial, los triglicéridos plasmáticos, y el metabolismo hidrocarbonado.

Control metabólico

El DCCT³⁹ demostró de forma fehaciente que el control estricto de la glucemia es la mejor forma de prevenir la aparición de la nefropatía. En dicho estudio, aquellos diabéticos tipo 1 en tratamiento intensivo sin microalbuminuria ni hipertensión, estaban preservados de la aparición de microalbuminuria en un 34%. En aquellos pacientes con microalbuminuria previa, el tratamiento intensivo previno el paso a nefropatía en un 58% de los casos.

Estos resultados permiten llegar a la conclusión de que, un control metabólico estricto (HbA1c entre 7-8%) en el diabético tipo 1⁴⁰, es capaz de prevenir la aparición de nefropatía o ralentizar su progresión. Los datos obtenidos en el diabético tipo 1, es presumible puedan ser extrapolables al diabético tipo 2⁴¹. Para confirmarlo será necesario conocer los resultados definitivos del Estudio Prospectivo de la DMNID en el Reino Unido (UKPDS) que, con el mismo objetivo que el DCCT, se ha realizado con diabéticos tipo 2. En cualquier caso resulta evidente la recomendación de que un buen control metabólico puede prevenir la aparición de algunas complicaciones.

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial

No todo el arsenal farmacológico, que en el momento actual es efectivo para el tratamiento de la hipertensión arterial, es aplicable al paciente diabético, bien porque parte de los fármacos pueden empeorar algunos de los trastornos metabólicos⁴² asociados a la diabetes o bien porque algunos fármacos específicos además de tener una acción hipotensora adecuada, tienen un efecto renoprotector evidente, que puede incluso en algunas fases, desacele-

rar la progresión de la nefropatía⁴³ aun cuando esté establecida. Junto con el estricto control metabólico de la diabetes, el tratamiento de la hipertensión arterial es la única arma terapéutica para el tratamiento de la nefropatía. Atendiendo a las recomendaciones del Documento-Consenso, estas son las guías para la elección del hipotensor adecuado:

En la Diabetes tipo 1:

- Elección inicial de un IECA a dosis progresivamente crecientes, hasta conseguir los efectos deseados (control de la presión arterial y reducción de la microalbuminuria si es factible en un 50%).
- Si no se consiguen los objetivos anteriores, se podrá asociar otros hipotensores (calcioantagonistas no hidropiridínicos tales como el diltiazem y verapamil ó alfabloqueantes). La asociación IECA-Calcioantagonistas suele ser útil en casos de hipertensión rebelde⁴⁴.
- Los alfabloqueantes pueden ser útiles como tratamiento de segunda línea, teniendo presente que pueden producir hipotensión ortostática sobre todo en pacientes con neuropatía autonómica.

En la Diabetes tipo 2:

Las recomendaciones son similares a las realizadas para el tipo 1. No obstante y dado que en el diabético tipo 2 no existe tanta evidencia de que los IECA tengan una indicación tan específica como en el tipo 1, podrán utilizarse también otro tipo de hipotensores o diuréticos (hidroclorotiazida a dosis bajas, furosemida, indapamida, o torasemida).

A continuación se pormenorizan algunos aspectos de los fármacos mayormente utilizados en el paciente portador de hipertensión y/o nefropatía:

Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina (IECA)

Estos fármacos son capaces de disminuir la proteinuria y/o la microalbuminuria, tanto a corto como a largo plazo. Este efecto se ha demostrado en diabéticos tipo 1⁴⁵ con nefropatía (proteinuria persistente) e hipertensión arterial, normotensos con nefropatía establecida, con

hipertensión arterial y microalbuminuria, con presión arterial normal, así como en diabéticos tipo 2⁴⁶, hipertensos con nefropatía establecida y normotensos con microalbuminuria, independientemente de que se haya logrado o no el efecto hipotensor.

En estudios realizados a largo plazo, el IECA más experimentado por el ser primero en descubrirse ha sido el captopril⁴⁷ y en menor medida por falta de perspectiva de tiempo el enalapril⁴⁸ y lisinopril⁴⁹. De todos estos estudios se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- Que la inhibición farmacológica de la ECA puede retardar el desarrollo de la nefropatía diabética.
- Que este tratamiento se ha demostrado más efectivo a la hora de disminuir la microalbuminuria/proteinuria, que otros fármacos con similar efecto hipotensor.
- Que el efecto renoprotector está presente en todo tipo de diabéticos, tengan o no hipertensión arterial.

Los IECA son capaces de actuar a través de diversos mecanismos⁵⁰: a) Disminuyendo la presión intraglomerular por dilatación de las arteriolas glomerulares eferentes, b) Disminuyendo la presión arterial sistémica, c) Retardando el engrosamiento de la membrana del glomérulo.

Calcioantagonistas

Los Calcioantagonistas tienen efectos diversos sobre la microalbuminuria/proteinuria en pacientes diabéticos, pues mientras algunos la disminuyen (diltiazem, nicardipino, verapamil y amlodipino), otros no tienen efecto alguno o la incrementan como es el caso de nifedipino y nitrendipino. El que alguno de estos fármacos carezcan de efecto o incrementen la proteinuria, se debe a su acción relajante sobre las arteriolas aferentes del glomérulo, fenómeno que provoca un aumento de la presión intraglomerular.

En consecuencia algunos de los citados (calcioantagonistas no hidropiridínicos), tienen un lugar en el tratamiento de la HTA en el diabético, si bien son necesarios estudios a largo plazo y con un mayor número de pacientes, para ver si tienen un

efecto renoprotector similar al demostrado por alguno de los IECA.

Diuréticos tiazídicos

La hidroclorotiazida a dosis de 12,5-25 mg/día es un fármaco efectivo a la hora de disminuir la presión arterial, habiéndose demostrado que reduce la morbimortalidad cardiovascular en estudios randomizados a largo plazo³⁰. Sus desventajas radican en el hecho de que producen dislipemia, alteran el metabolismo hidrocarbonado con aparición de hiperinsulinismo y son capaces de generar hipokaliemia, hipomagnesemia e hiperuricemia en algunos pacientes.

β -bloqueantes

Han demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular³⁰ de forma similar a los fármacos referidos en el apartado anterior. Pero dado que tienen efectos adversos sobre los lípidos plasmáticos y el control de la glucemia, enmascarando además los síntomas de hipoglucemia en el paciente, no son recomendados como fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Bloqueantes de los receptores α -1

Tienen efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos mejorando además la sensibilidad a la insulina. Sin embargo pueden producir hipotensión ortostática, sobre todo en pacientes afectados de disfunción autonómica.

Otros fármacos

La relativamente reciente aparición de fármacos hipotensores, como son los antagonistas de los receptores de Angiotensina II³¹, plantean nuevas posibilidades terapéuticas, que deberán ser confirmadas después de un período de tiempo adecuado en la persona portadora de DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. AMOS AF, MCCARTY DJ, ZIMMET P. The Rising Global Burden of Diabetes and its Complications: Estimates and Projections to the year 2010. *Diabetic Med* 1997; 14: S7-S85.
2. TAMAYO-MARCO B, FAURE NOGUERAS E, ROCHE ASENSIO MT, RUBIO-CALVO E, SÁNCHEZ ORTIZ E., SALVADOR OLIVAN JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997; 20: 534-536
3. ZIMMET P, ALBERTI KGMM. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. *Diabetes and the Heart. Lancet* 1997; 350 (Suppl D):1-32
4. HOWARD BV. Risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes. The Strong Heart Study. *Acta Diabetol* 1996; 33: 280-184.
5. BRETZEL RG. Can we further slow the progression to end-stage renal disease in diabetes hypertensive patients? *Hypertens* 1997 (Suppl) 15: 583-588.
6. KANNEL WB, WILSON PW. Comparison of risk profiles for cardiovascular events: its implication for prevention. *Adv Intern Med* 1997; 42: 39-66.
7. ARANZ PACHECO C, RASKIN P. Hypertension in Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 401-423.
8. HAFFNER SM, MIETTINEN H. Insulin implications for type 2 diabetes and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103: 152-162
9. POULSEN PL, HANSEN KW, MOGENSEN CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo to microalbuminuria. *Diabetes* 1994; 43: 1248-1253.
10. NOSADINI R, BROCCO E. Relationship among microalbuminuria, insulin resistance and renal-cardiac complications in insulin and non insulin dependent diabetes. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105 (Suppl 2):1-7.
11. FELDT-RASMUNSEN B, MATHIESEN ER, DECKERT T. Central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 610-617.
12. REAVEN GM. Role of the insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
13. HANEFELD M, LEONHARDT W. The Metabolic Syndrome. Hanefeld M, Leonhardt W (Eds.). Gustav Fisher Verlag Jena. Germany. 1997. Bayer.
14. WARD KD, SPARROW D, LANDSBERG L, YOUNG JB, WEISS ST. The influence of obesity, insulin and sympathetic nervous system activity on blood pressure. *Clin Res* 1993; 41: 168-171.
15. PETRIE JR, UEDE SH, WEBB DJ, ELLIOT HL, CONNELL JMC. Endothelial nitric oxide produc-

- tion and insulin resistance syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1331-1333.
16. VAGUE JI, THOMSON SG, JESPERSEN J, COLLEN D, ALESSI MP, VAGUE P et al. Involvement of hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. *Atheroscler. Thromb* 1993; 13: 1865-1873.
 17. LEE J, SPARROW D, VOKONAS PS, LANDBERG L, WEISS ST. Uric acid and coronary heart disease risk: Evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 288-294.
 18. GONZÁLEZ MAQUEDA Y. Hipertensión arterial y Diabetes. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (Supl. 4) 33-48.
 19. ESMATGES E, GOICOLEA I, CACHO L, DE PABLOS PL, RODRÍGUEZ ERDOZAIN MR, ROCHE MJ et al. Nefropatía diabética en la diabetes mellitus tipo 2: prevalencia en España. Grupo de Trabajo de Nefropatía Diabética de la Sociedad Española de Diabetes. *Adv Diabetol* 1997; 13: 29-35.
 20. OLIVARIUS NF, ANDREASEN AH, KEIDING N, MOGENSEN CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. *Denmark Diabetologia* 1993; 36: 1007-1016.
 21. MARRE M, GIRAULT A, VASMANT D. Prevalence de la microalbuminuria chez les diabetiques de type 2 francais suivis par leur medicine generalist. *Diabet Metabol* 1995; 21: 34-40
 22. PATRICK AW, LESLIE PJ, CLARKE BF, FRIER BM. The natural history and associations with microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. *Diabetologia* 1990; 7: 902-908.
 23. UNSIPUTE M, SITONEN O, PENTTILÄ I, ARO A, Pyöraläk. Proteinuria in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 191-194.
 24. STANDL E, STIEGLER H. Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 diabetic patients living in the Greater Munich Area. *Diabetologia* 1993; 36: 1017-1020.
 25. UK Prospective Diabetes Study Group. Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2 diabetic patient and association with hypertension, hyperglucemia and hypertriglyceridemia. *Diabetologia* 1993; 36: 1021-1029
 26. Consensus Development Conference. Treatment of Hypertension in Diabetes: *Diabetes Care* 1996; 19 (Suppl 1): S107-S112.
 27. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the JNC-V. *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183
 28. MOGENSEN CE, KEANE WF, BENNETT PH, JERUMS G, PARVIGG HH, PASSA P et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.
 29. Documento de Consenso sobre pautas de detección de la nefropatía diabética en España. *Av Diabetol* 1997; 13: 92-98.
 30. SAWICKI PT, HEISE T, BERGER M. Antihypertensive treatment and mortality in diabetic patients. What is the evidence? *Diabetologia* 1997; 40: S134-S137.
 31. Report of The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
 32. BORCH-JOHNSEN K, N_GAARD K, HOMMEL E, MATHESEN ER, JENSEN JS, DECKERT T et al. Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 1992; 41: 719-722.
 33. BJORCK S, BLOHME G, SYLVEN C, MULEC H. Deletion insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 2): 67-70.
 34. HONEYMAN M, WASSERFALL C, NERUP J, ROSSINI A. Prediction and prevention of IDDM. *Diabetologia* 1997; 40: B58-B61.
 35. WINTER WE, HOUSE DV, SCHATZ D. Pharmacological approaches to the prevention of autoimmune diabetes. *Drugs* 1997; 53: 943-956.
 36. TOELLER M, KLISCHAN A. Nutritional intake of 2868 IDDM patients from 30 centres in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia* 1996; 39: 929-939.
 37. BAKRIS GL, WEIR MR. Salt intake, and reductions in arterial pressure and proteinuria. Is there a direct link? *Am J Hypertens* 1996; 9: S200-S206.
 38. MEEKING DR, CAVAN DA. Alcohol ingestion and glycaemic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14: 279-283.
 39. The Diabetes Control and Complications 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: 977-986.
 40. MOGENSEN CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S104-S111.
 41. MEIGS JB, SINGER DE, SULLIVAN LM, DUKAS DA, D'AGOSTINO RB, NATHAN DM. Metabolic con-

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS

- trol and prevalent cardiovascular disease in NIDDM: The NIDDM Patient Outcome Research Team. *Am J Med* 1997; 102: 38-47.
42. TEUSCHER AV, WEIDMANN PV. Requirements for antihypertensive therapy in diabetic patients: metabolic aspects. *J Hypertens* 1997 (Suppl 15): S67-S75.
 43. LAPUZ MH Diabetic Nephropathy. *Med Clin North Amer* 1997; 81: 679-688.
 44. BACKVIS G, WHITE D. Effects on ACE inhibitor combined with a calcium channel blocker on progression of diabetic nephropathy. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 35-38.
 45. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587-593.
 46. RAVID M, SAVIN H, JUTRIN Y, BENTAL T, KATZ B, LISHNER M et al. Long-term stabilizing effect on angiotensine converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.
 47. MATHIESEN ER, HOMMEL E, SMITH V. Efficacy of captopril in normotensive patients with microalbuminuria: 8 years follow-up. *Diabetologia* 1995; 38: (Suppl 1): A46.
 48. RAVID M, LANG R, RACHMAN R, LISHNER M. Long-term renoprotective effect of angiotensine-converting enzyme inhibition in NIDDM: A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-289.
 49. THE EUCLID STUDY GROUP. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with IDDM and normoalbuminuria o microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.
 50. BABA T, NEUGBAUER S, WATANABE T. Diabetic nephropathy: Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs* 1997; 54: 197-234.
 51. NIELSEN S, DOLLERUP J, NIELSEN B, JENSEN HA, MOGENSEN CE. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 2): 19-23.