

El endotelio: una encrucijada en las complicaciones vasculares de la diabetes en el anciano

M. Castro-Rodríguez, L. Rodríguez-Mañas

EL ENDOTELIO: UNA ENCRUCIJADA EN LAS COMPLICACIONES VASCULARES DE LA DIABETES EN EL ANCIANO

Resumen. *Objetivo. Ofrecer una visión global de la relación existente entre la diabetes mellitus y la disfunción endotelial en ancianos, y cómo ésta es la base de las complicaciones vasculares. Desarrollo. La diabetes es una enfermedad de base endocrina pero con consecuencias y manifestaciones vasculares; en su producción y desarrollo concurren una serie de elementos implicados que podemos dividir en dos grupos: los tradicionales factores de riesgo asociados a la diabetes, entre los que debe incluirse el envejecimiento, y los que se deben a mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. El envejecimiento, proceso fisiológico, supone alteraciones importantes en la estructura y la función de las células endoteliales que crearán un entorno propicio para el inicio o la progresión de enfermedades vasculares. Sobre este terreno actuarán los principales mecanismos fisiopatológicos propios de la diabetes, entre los que cabe destacar la glicosilación no enzimática de proteínas, la vía de los radicales libres, la vía del sorbitol y el mioinositol y la vía de la proteincinasa C. De la interrelación de ambos factores (que comparten mecanismos de daño endotelial), junto con la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular cuya consideración queda fuera del propósito de esta revisión, surgirá la disfunción endotelial, que producirá a lo largo del tiempo el daño vascular que se manifestará clínicamente. Conclusiones. La diabetes y el envejecimiento asocian factores que conducen a la disfunción endotelial, lo que suscita la cuestión del efecto de su coexistencia: si todo el daño ya está hecho como consecuencia del envejecimiento, la presencia de diabetes mellitus no añadirá nada. Si, a la inversa, los mecanismos de defensa están agotados por la senescencia, la agresión que supone la diabetes mellitus producirá un cuantioso daño vascular. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 1-9]*

Palabras clave. Diabetes mellitus. Endotelio. Envejecimiento.

Introducción

Si tradicionalmente la diabetes se ha considerado una enfermedad de base endocrina, actualmente podemos afirmar que tiene consecuencias y manifestaciones fundamentalmente cardiovasculares. Pero ¿a través de qué mecanismos lleva la diabetes a las enfermedades vasculares?

Los elementos implicados son múltiples, y su detallada y exhaustiva discusión excede el propósito de esta revisión. A grandes rasgos, estos factores pueden dividirse en dos grandes grupos: los que se deben al efecto de otros factores de riesgo asociados habitualmente a la enfermedad diabética (hipercolesterolemia, hipertensión...) [1], entre los que prestaremos atención al que con más frecuencia se encuentra en los diabéticos: el envejecimiento, y los debidos a mecanismos fisiopatológicos de la propia enfermedad, a los que nos referiremos de modo preferente a lo largo de estas páginas.

Los múltiples factores que se encuentran implicados en la disfunción endotelial de la diabetes presen-

Servicio de Geriatria y Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Leocadio Rodríguez Mañas. Servicio de Geriatria y Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Getafe. Ctra. de Toledo, km 12,5. E-28905 Getafe (Madrid). Fax: +34 916 839 210. E-mail: lrodri@hug.es

© 2006, ANGIOLOGÍA

tan un elemento común: la hiperglucemia, que en función de la vía metabólica sobre la que actúe generará unos cambios u otros. Tomadas en conjunto estas vías y mecanismos, producen una serie de alteraciones en la pared de las arterias que favorecen el desarrollo acelerado del sustrato morfológico de la enfermedad vascular diabética: la arterioesclerosis. (Fig. 1).

Como cabría esperar, la mayoría de esfuerzos realizados para dirimir los factores implicados en la génesis del daño vascular presente en la diabetes se ha dirigido hasta ahora a los tradicionales factores de riesgo para la arterioesclerosis o bien a identificar otros nuevos. Sin embargo, es de notar que el factor que menos atención ha recibido en esta búsqueda ha sido uno de los que con más frecuencia está presente: el envejecimiento. Quizás una de las razones para esta falta de interés se deba a que habitualmente la edad se ve como un factor de riesgo cronológico e inmodificable, y, por tanto, no prevenible o intratable. Sin embargo, en la última década se ha producido una serie de hallazgos sobre los cambios que la función endotelial sufre durante el envejecimiento que ha hecho cambiar el punto de vista del envejecimiento vascular. Desde una postura que mantenía que éste se producía de manera inevitable y a través de una serie de mecanismos inexorables, no modificables, se ha evolucionado hacia la postura actual que defiende que el mejor conocimiento de estos mecanismos puede llevar a intervenir sobre ellos y, por tanto, a prevenirlos o revertirlos [2].

Así pues, en el caso del anciano diabético, a la alteración endotelial propia de su enfermedad se añaden

las manifestaciones del envejecimiento arterial, que pueden variar entre los distintos lechos vasculares y reflejar diferencias en la composición estructural de las arterias y, quizá, diferencias en las cascadas de señalización asociadas a la edad que modulan las propiedades arteriales, o diferencias en la respuesta a estas señales a lo largo del árbol arterial.

El envejecimiento de las células endoteliales

¿Qué alteraciones sufre el endotelio como consecuencia del proceso fisiológico del envejecimiento? [2-5] Se trata de alteraciones importantes en la estructura y función de las células endoteliales que acompañan el avance de la edad. Cabe citar una mayor presencia de células con núcleo poliploide, incremento de la permeabilidad endotelial, alteraciones en la integridad del citoesqueleto, la aparición de tinción con β -galactosidasa asociada al envejecimiento y la expresión de varios inhibidores del ciclo celular. Las células endoteliales de arterias envejeci-

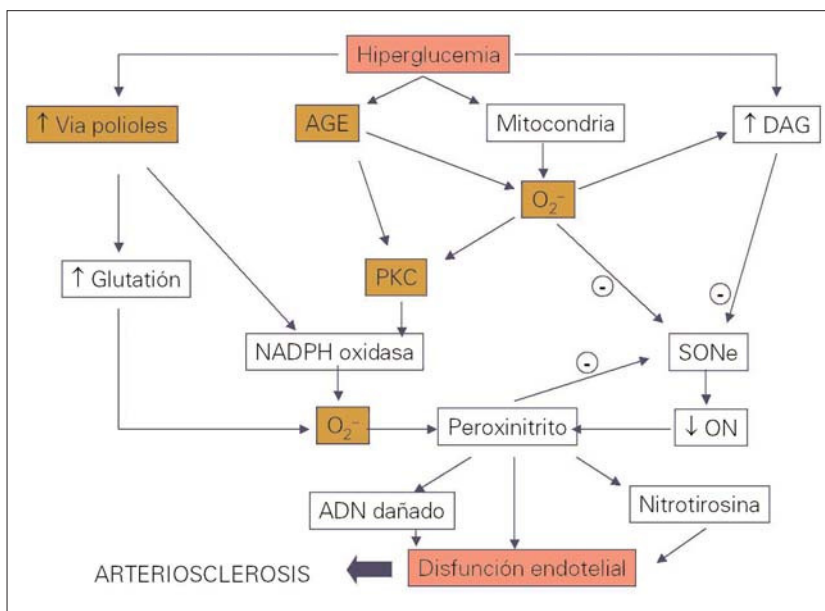


Figura 1. De la hiperglucemia a la arterioesclerosis. ON: óxido nítrico; SONE: síntesis endotelial; DAG: diacilglicerol; PKC: proteinquinasa C; O₂⁻: superóxido.

das secretan, por ejemplo, más inhibidor-1 del activador del plasminógeno y favorecen los procesos de trombosis. Además, con el envejecimiento endotelial la producción de factores de crecimiento vasoconstrictores tales como la angiotensina II y la endotelina se incrementa, y la de los factores vasodilatadores –óxido nítrico (NO), prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio– está reducida. Estos cambios asociados a la edad en la pared arterial crean un entorno metabólico, inflamatorio y enzimáticamente activo que es propicio para la iniciación o progresión de enfermedades vasculares [6].

Junto con los cambios o alteraciones primarias observadas en la capa endotelial, en los últimos años ha obtenido un protagonismo creciente la capacidad de reparación, tanto a nivel local como, especialmente, a nivel sistémico. En este contexto hay que situar el papel de los telómeros y el de las células progenitoras endoteliales que, procedentes de la médula ósea, circulan por el torrente sanguíneo [7,8]. Las células endoteliales muestran telómeros de longitud más corta con el envejecimiento y la supresión de la actividad de la transcriptasa inversa de la telomerasa. El impacto de la senescencia vascular inducida por el telómero puede verse acentuada en ancianos, en quienes estudios recientes indican que el número y la actividad de células precursoras endoteliales están reducidos, lo que sugiere una disminución en la capacidad regenerativa asociada a la edad; esto puede contribuir al deterioro en la angiogénesis que se observa en el envejecimiento [1]. Los cambios fenotípicos de la senescencia en las células endoteliales pueden también inducirse en ausencia de cambios en la longitud del telómero a través de la glicación del colágeno I.

Merece la pena hacer un breve comentario sobre uno de los principales efectores implicados en la generación de disfunción endotelial en el envejecimiento (y también en la diabetes): los radicales libres, también llamados ‘especies reactivas de oxígeno’ (ROS) y, de manera más concreta, el radical

superóxido [9,10]. Estos radicales se liberan habitualmente en multiplicidad de procesos fisiológicos, pero cuando se producen en exceso o los mecanismos que los controlan (antioxidantes, barredores de radicales...) fracasan, se convierten en agentes de un gran poder patogénico.

Una de las sustancias capaces de generar estas ROS son los denominados AGE (*advanced glycosylation end-products*) o productos finales de la glicación avanzada, los cuales se acumulan con el envejecimiento e incrementan la producción de anión superóxido a través de la activación de NADPH oxidasa. Estas sustancias se acumulan durante el proceso de envejecimiento, pero también en la diabetes.

A este envejecimiento del endotelio hay que sumar los procesos paralelos de envejecimiento de la íntima y la media arteriales, modulados en una parte sustancial por el endotelio a través de la modulación de sustancias como las metaloproteasas de matriz, el crecimiento, la proliferación y la modificación fenotípica de la célula muscular lisa vascular, etc., y que conducen a los conocidos cambios clínicos presentes en el árbol arterial de los ancianos (Tabla).

Patologías vasculares y diabetes.

Relación con el endotelio

Las alteraciones vasculares que aparecen en el curso de la diabetes mellitus (DM) se han dividido clásicamente en microangiopatía (afectación de la microcirculación de la retina, riñones y sistema nervioso) y macroangiopatía (indistinguible de la aterosclerosis excepto por su localización preferente en determinados lechos vasculares y la frecuente calcificación de la media arterial). Numerosos autores opinan que ambos cuadros no son sino manifestaciones de un mismo proceso, en cuyo inicio predominarían las alteraciones funcionales, estrechamente ligadas a la hiperglucemia o a fenómenos relacionados con ella [11]. Estas alteraciones funcionales se pondrían

Tabla. Cambios en la estructura, función y composición arteriales con el envejecimiento, la hipertensión arterial y la aterosclerosis (modificado de [2]).

| | Humanos > 65 años | Monos entre 15-20 años | Ratas entre 24-30 meses | Ratones entre 3-6 años | Hipertensión arterial | Aterosclerosis |
|---|----------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------|
| Dilatación por la luz | + | + | + | + | ± | ? |
| Aumento de la rigidez | + | + | + | + | + | ? |
| Aumento del colágeno | + | + | + | + | ± | ? |
| Disminución de la elastina | + | + | + | + | ± | ? |
| Disfunción endotelial | + | + | + | + | + | + |
| Adelgazamiento difuso de la íntima | + | + | + | + | + | + |
| Implicación de lípidos | - | - | - | - | ± | + |
| Aumento de VSCM | + | + | + | + | + | + |
| Macrófagos | + | - | - | - | + | + |
| Células T | + | + | + | + | + | + |
| Aumento de matriz | + | + | + | + | + | + |
| Aumento local de angiotensina II-ACE | + | + | + | + | + | + |
| MMP disregulación | + | + | + | ? | + | + |
| Aumento de MCP-1/CCR2 | + | + | + | + | + | + |
| Aumento de ICAM | ? | ? | + | ? | + | + |
| Aumento de TGF-β | ? | + | + | ? | + | + |
| Aumento de NADPH oxidasa | ? | ? | + | ? | + | + |
| Disminución de VEGF | + | ? | ? | + | + | + |
| Disminución de biodisponibilidad de NO | ? | ? | + | + | + | + |
| Disminución longitud del telómero | + | + | + | ? | ? | + |
| Hipertensión arterial | ± | ± | ± | ± | + | ± |
| Aterosclerosis | ± | - | - | - | ± | + |

de manifiesto con más facilidad en la microcirculación (microangiopatía) y serían potencialmente reversibles con el control de la glucemia [12]. En fases más avanzadas de la enfermedad, la persistencia de estas alteraciones vasculares funcionales llevaría a la aparición de alteraciones estructurales rápidamente irreversibles y en las que el control de la glucemia sólo sería un factor más que habría que considerar.

Mecanismos implicados en las complicaciones vasculares

Glicosilación no enzimática de proteínas

Es conocida la capacidad de la glucosa y otros azúcares para formar uniones reversibles con grupos amino de las proteínas, lo que da lugar a las denominadas bases de Schiff. La formación de estas bases es reversible y directamente proporcional a la concentración de glucosa en el medio [13]. A continuación, la base de Schiff sufre una reestructuración y da lugar a un producto de Amadori. Las bases de Schiff y los productos de Amadori se conocen como los productos tempranos e intermedios de la glicosilación, respectivamente. En las proteínas con una vida media larga, estos procesos de glicosilación no enzimática progresan hasta dar lugar a los AGE.

El grado de hiperglucemia también se relaciona con la presencia de AGE; se ha observado de forma sistemática un aumento del contenido de AGE en muestras de tejidos de pacientes con DM. Todo ello hace pensar en su posible participación en el desarrollo de las complicaciones de la DM. Aunque los procesos de glicosilación no enzimática se aceleran en presencia de hiperglucemia, también ocurren en el sujeto sano. Así, los ancianos sanos alcanzan una acumulación tisular de AGE que resulta superior a la de jóvenes diabéticos con complicaciones microvasculares. Este hallazgo revela la importancia de la tasa de acumulación de AGE, más que su concentración

absoluta, en el desarrollo de las complicaciones microvasculares.

Si bien en el estudio de la glicosilación no enzimática de proteínas la atención ha sido prácticamente monopolizada por los AGE, recientemente se han publicado varios estudios que suscitan la posibilidad de que otros componentes de la vía de glicosilación no enzimática de proteínas tengan un papel relevante en la patogenia del daño asociado a la diabetes: los productos de Amadori y, entre ellos, la HbA_{1c}. La glicohemoglobina, que se usa habitualmente en clínica como un indicador del grado de control glucémico en los pacientes con diabetes, puede desempeñar una función de relevancia fisiopatológica en la génesis de la vasculopatía diabética [14]. Es capaz de producir disfunción endotelial [15,16] y actividad proinflamatoria [17] así como de provocar cambios estructurales relevantes [18].

Vía de los radicales libres

Diferentes estudios han demostrado un aumento en la producción de radicales libres y una depleción de los sistemas de antioxidantes en los pacientes diabéticos, lo que da lugar a una situación de estrés oxidativo [19]. Así, se ha observado que la hiperglucemia aumenta la producción de O₂⁻ (Fig. 2) y estimula la peroxidación de LDL (lipoproteína de baja densidad) en la célula endotelial. Además, la interacción de los AGE con los receptores celulares para AGE (RAGE) incrementaría la producción intracelular de radicales libres y reduciría los niveles intracelulares de antioxidantes. Esta situación de estrés oxidativo, en la que se acelera la degradación de NO, no sólo produciría una disfunción endotelial sino que además activaría otros mecanismos de daño vascular presentes en la DM [10].

Vía del sorbitol y mioinositol

En aquellos tejidos en los que la captación de glucosa no es dependiente de la insulina, como el riñón, el tejido nervioso y vascular y el cristalino, la hiperglu-

cemia determina un aumento del flujo de glucosa al interior celular. Una parte de la glucosa es reducida a sorbitol por acción de la aldosa-reductasa y usa como cofactor el NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida). Esta mayor actividad de la vía del sorbitol tiene diversas consecuencias: disminuyen los niveles de NADPH, con lo que se reduce la capacidad de defensa de la célula ante el estrés oxidativo, y la producción de NO [9], al ser un cofactor para la sintasa del óxido nítrico. Además se produce un aumento de la relación NADH/NAD^+ , que a su vez provoca un incremento en los niveles de triosa fosfato –agente de glicación muy reactivo– y diacilglicerol –activador endógeno de la proteincinasa C (PKC)– y una disminución en la síntesis o transporte del mioinositol. La disminución del *pool* intracelular de mioinositol se traduce en una menor actividad de la ATPasa- Na^+/K^+ dependiente de la membrana plasmática celular, lo que contribuiría a la aparición de las alteraciones vasculares [11].

Vía de la proteincinasa C

La mayor actividad de la vía de los polioles da lugar a un aumento de la formación de diacilglicerol, un activador de la PKC. La PKC no sólo actúa como mediador de la insulina, lo que afecta tanto al receptor de ésta como al transporte de glucosa, sino que además participa en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la DM. Así, aparece involucrada en procesos tales como la disfunción endotelial, las alteraciones en la contractilidad y permeabilidad vascular, los fenómenos de angiogénesis y los cambios en la matriz extracelular [11].

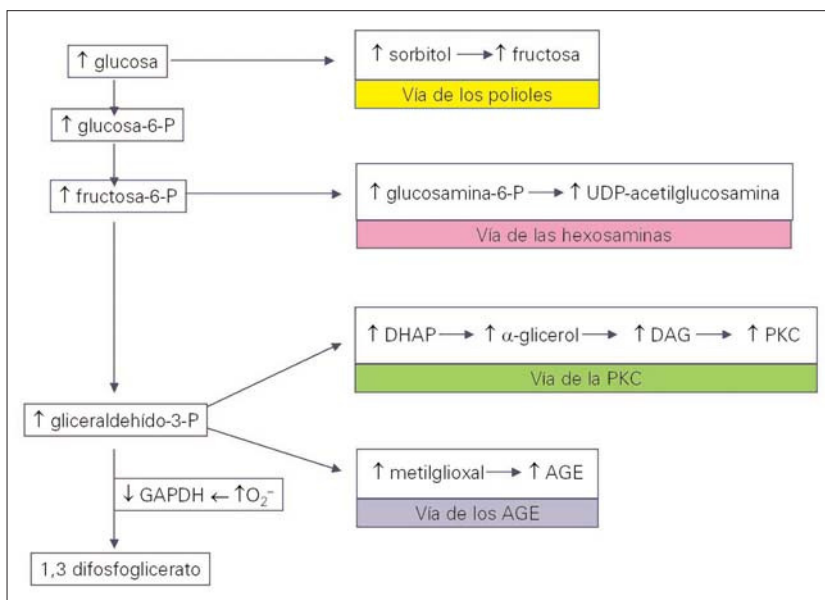


Figura 2. Vías de daño vascular asociadas al metabolismo de la glucosa.

Enfermedad macrovascular

La primera alteración observable en la macroangiopatía es una disfunción endotelial secundaria tanto a la hiperglucemia como a otros factores presentes en el paciente diabético, como la dislipemia, la hipertensión arterial y la resistencia insulínica. La asociación del control glucémico con la enfermedad arterioesclerótica es menos potente que con la enfermedad microvascular, y es más importante la presencia de factores como el tabaquismo, la hipertensión arterial o la dislipemia que las concentraciones de glucosa en el desarrollo de macroangiopatía [20].

Todas las funciones endoteliales se encuentran involucradas en esta alteración, lo que incluye el recambio celular y de la matriz, la síntesis de agentes vasoactivos y de factores de coagulación, la expresión de moléculas de adhesión y las propiedades de barrera, lo que provoca el cambio de una situación antiaterogénica a una proaterogénica. La presencia de lipoproteínas, especialmente en las formas oxidadas y glicoxidadas, desempeña una función importante en el desarrollo de la placa de ateroma. Una vez forma-

da, puede permanecer quiescente o progresar a la ruptura y a la formación de un trombo en su superficie.

La respuesta a la isquemia es similar a la observada en la microangiopatía y está mediada por una mayor producción del factor de crecimiento endotelial vascular. No obstante, se diferencia en que los vasos formados son competentes y capaces de compensar la reducción del flujo distal a la obstrucción, aunque la respuesta al factor de crecimiento endotelial vascular está disminuida en las arterias coronarias y periféricas y, por lo tanto, en la neovascularización en estos territorios.

Envejecimiento y diabetes: ¿conclusiones o hipótesis?

En la diabetes y en el envejecimiento coinciden una serie de factores que finalmente conducen a la disfunción endotelial. Esto nos plantea un dilema que habrá que resolver a la hora de abordar al paciente anciano con diabetes. Si el propio proceso de envejecimiento produce daño endotelial a través de mecanismos semejantes a los que participan en la disfunción endotelial inducida por la diabetes; ¿la presencia de DM en el anciano añade algo? O bien pudiera ser lo contrario, esto es: si existe disfunción endotelial durante el envejecimiento, es posible que los mecanismos de defensa compensadores estén ya agotados por la senescencia. Por tanto, cualquier agresión añadida, por pequeña que ésta sea (y la provocada por la diabetes es de magnitud relevante), ¿no ocasionará un enorme daño vascular?

Otra posibilidad que hay que considerar es que ambos factores actúen de manera diferente sobre diferentes lechos vasculares. En este caso la suma de envejecimiento y diabetes nos plantea también la posibilidad de que el daño endotelial sea heterogéneo en los diferentes territorios vasculares.

Así pues, la conjunción de envejecimiento y diabetes nos ofrece un enorme campo de investigación

en el que resolver multitud de dudas con innegable impacto sobre el futuro de los pacientes que atendemos en nuestra práctica clínica.

Aplicaciones terapéuticas

Si bien aún en sus inicios, los hallazgos hasta ahora comentados ya han ofrecido algunas vías de trabajo en el terreno terapéutico con resultados interesantes y han contribuido a explicar el efecto beneficioso que ejercen algunas prácticas muy extendidas sobre la salud cardiovascular (dieta y ejercicio, fundamentalmente). La modificación del estilo de vida (que incluye ejercicio aeróbico, cambios en la dieta, restricción calórica y pérdida de peso) puede prevenir o retardar la progresión del adelgazamiento de la media y de la rigidez arterial y mejorar la función endotelial [21].

La intervención farmacológica actualmente es más discutida [21,22]. Se están evaluando intervenciones que abarcan todo el proceso: desde la prevención de la disfunción endotelial (por ejemplo, se conoce que la inhibición del receptor de angiotensina, si se comienza a una edad temprana, retrasa el incremento de contenido en colágeno y el adelgazamiento de íntima y media en roedores), hasta los estadios más avanzados de ésta, incluso cuando ya se han producido alteraciones estructurales en la pared vascular (por ejemplo, la rotura no enzimática de las uniones cruzadas del colágeno con un nuevo agente, *thiazolium*, reduce la rigidez arterial en primates no humanos y en humanos).

El mejor conocimiento de las bases moleculares y celulares implicadas en la diabetes y el envejecimiento, así como en su potencial interrelación, nos proporcionan una lista creciente de factores que pueden ser objetivo para intervenciones específicas destinadas a prevenir o retardar el envejecimiento arterial acelerado: atenuar el efecto de moléculas implicadas en el adelgazamiento acelerado de la íntima (TGF- β), rigidez (biodisponibilidad de NO, déficit en la síntesis de

elastina), degradación proteica (MMP-2), inflamación de la pared arterial (MCP-1), fibrosis (angiotensina II) o daño (especies reactivas de oxígeno), etc.

En conclusión, todos los resultados arriba mencionados, procedentes de modelos animales y de estudios

en humanos, indican que los componentes del envejecimiento arterial son modificables; por tanto, la visión tradicional del envejecimiento arterial no es sostenible por más tiempo, y la edad no debe ser considerada más como un factor inmutable de riesgo cardiovascular.

Bibliografía

- González-Maqueda I. Hipertensión arterial, diabetes y arteriosclerosis. La encrucijada del endotelio. *Hipertensión* 1997; 14: 163-83.
- Najjar S, Scuteri A, Lakatia EG. Arterial aging. Is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005; 46: 454-62.
- Cooper L, Cooke J, Dzau V. The vasculopathy of aging. *J Gerontol Biol Sci* 1994; 49: B191-6.
- Matz RL, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction. Potential implications for pharmacotherapy. *Drugs Aging* 2003; 20: 527-50.
- Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 286-94.
- Vallejo S, Sánchez-Ferrer A, Giorgi M, López-Dóriga P, Solís J, Peiró CP, et al. Components of the ageing-associated endothelial dysfunction in human mesenteric microvessels. *Gerontology* 2001; 47 (Suppl 1): S449.
- Serrano AL, Andrés V. Telomeres and cardiovascular disease. Does size matter? *Circ Res* 2004; 94: 575-84.
- Heiss C, Keymel S, Niessler U, Ziemann J, Kelm M, Kalka C. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1441-8.
- Li JM, Shah AM. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R1014-30.
- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 29-38.
- López-Dóriga P. Fisiopatología de la diabetes. In Rodríguez-Mañas L, Monereo-Megías S, eds. *El anciano con diabetes*. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG); 2002. p. 49-75.
- Rodríguez-Mañas L, López-Dóriga P, Petidier R, Neira M, Solís J, Pavón I, et al. Effect of glycaemic control on the vascular nitric oxide system in patients with type 1 diabetes. *J Hypertens* 2003; 21: 1137-43.
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-46.
- Sánchez CF, Peiró C, Rodríguez Mañas L. Los productos de Amadori como mediadores de disfunción endotelial en la diabetes mellitus. *Endocrinología y Nutrición* 2004; 51: 497-505.
- Rodríguez-Mañas L, Arribas S, Girón C, Villamor J, Sánchez-Ferrer CF, Marín J. Interference of glycosylated human hemoglobin with endothelium-dependent responses. *Circulation* 1993; 88: 2111-6.
- Vallejo S, Angulo J, Peiró C, Nevado J, Sánchez-Ferrer A, Petidier R, et al. Highly glycosylated oxyhemoglobin impairs nitric oxide relaxations in human mesenteric microvessels. *Diabetologia* 2000; 43: 83-90.
- Nevado J, Peiró C, Vallejo S, El-Assar M, Lafuente N, Mate-sanz N, et al. Amadori adducts activate NFκB-related pro-inflammatory genes in human peritoneal mesothelial cells. *Br J Pharmacol* 2005; 146 : 268-79.
- Peiró C, Angulo J, Rodríguez-Mañas L, Llergo JL, Vallejo S, Cercas E, et al. Vascular smooth muscle cell hypertrophy induced by glycosylated oxyhaemoglobin. *Br J Pharmacol*, 1998; 124: 637-44.
- Chan N, Vallance P, Colhoun H. Nitric oxide and vascular responses in type I diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 137-47.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- Taddei S, Galetta F, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation* 2001; 101: 2896-901.
- Lavallée M, Takamura M, Parent R, Thorin E. Crosstalk between endothelin and nitric oxide in the control of vascular tone. *Heart Fail Rev* 2001; 6: 265-76.

**THE ENDOTHELIUM: AN INTERSECTION IN THE VASCULAR
COMPLICATIONS OF DIABETES IN THE ELDERLY**

Summary. Aims. To offer a global vision of the relation that exists between diabetes mellitus and endothelial dysfunction in the elderly, and to show how this is the underlying cause accounting for the vascular complications that are observed. Development. Diabetes is an endocrine-based disease but with consequences and manifestations in the vascular system; its production and development involve a series of elements that can be divided into two groups: the traditional risk factors associated to diabetes, which must include aging, and those that are due to pathophysiological mechanisms of the disease. Aging, a physiological process, entails important alterations in the structure and function of endothelial cells that will create an environment that favours the onset or progression of vascular diseases. The main pathophysiological mechanisms typically found in diabetes, including the non-enzymatic glycosylation of proteins, the free-radical pathway, the sorbitol and myoinositol pathway, and the protein kinase C pathway, will act in this medium. The interaction of the two factors (which share endothelial damage mechanisms), together with the coexistence of other cardiovascular risk factors that fall beyond the scope of this review, will give rise to endothelial dysfunction, which, as time goes by, will produce vascular damage that will later become clinically apparent. Conclusions. Diabetes and aging associate factors that lead to endothelial dysfunction, which raises the question of the effect of their coexistence, that is, if all the damage is already done as a consequence of aging, the presence of diabetes mellitus will not add anything new. If, in contrast, the defence mechanisms are exhausted due to senescence, then diabetes mellitus will be a hard blow on the organism and produce extensive vascular damage. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 1-9]

Key words. Aging. Diabetes mellitus. Endothelium.