

## **DIABETES. VASCULOPATÍA PERIFÉRICA**

**Diabetes mellitus: la utilidad en la práctica clínica de la monitorización ambulatoria de la presión arterial**

L. Flores

Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico.

Uno de los problemas en el control de los pacientes con diabetes mellitus (DM) es la dificultad para traspasar los conocimientos adquiridos con la investigación clínica a la práctica médica rutinaria. Los diferentes estudios que hemos realizado son la consecuencia de dudas surgidas en el manejo clínico de estos pacientes, y sus resultados han incidido positivamente en nuestra calidad asistencial. Muchos pacientes con DM tipo 2 precisan iniciar tratamiento con insulina para mejorar su control glucémico después del fallo secundario a los hipoglucemiantes orales (HHOO). Sin embargo, el hiperinsulinismo ha sido correlacionado con un incremento del riesgo cardiovascular en estos pacientes a través de varios mecanismos, entre ellos el incremento de peso y de los niveles de presión arterial (PA). Los resultados de nuestro estudio valorando el efecto de la terapia con insulina en pacientes con DM tipo 2, normotensos con fallo secundario a HHOO, mostraron que la terapia con insulina no inducía hipertensión (HTA), independientemente de los cambios observados en el peso corporal (*Diabetes Research and Clinical Practice* 1998;41:151-5). Las pacientes con DM que cursan una gestación tienen un riesgo incrementado de desarrollar HTA inducida por el embarazo, contribuyendo a incrementar la morbilidad materna y fetal observada en la diabética gestante. Utilizando un método exacto para medir la presión arterial (PA), nosotros confirmamos la mayor prevalencia de enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) en pacientes con DM tipo 1, observamos además que las pacientes que desarrollaron EHE en el tercer trimestre presentaban ya desde el primer trimestre niveles significativamente más altos de PA sistólica y diastólica comparados con aquellas que no desarrollaron EHE, y utilizando las curvas ROC mostramos que la PA sistólica nocturna en el segundo trimestre  $> 105$  mmHg presentaba la mejor capacidad predictiva de EHE (sensibilidad: 85%; especificidad: 92%) (*Diabetes Care* 1999;22: 1507-11). Existen numerosas evidencias de que la HTA es un factor de riesgo para el desarrollo y un peor pronóstico de las complicaciones micro y macrovasculares en paciente con DM, por lo que exactitud en el diagnóstico de PA es fundamental porque implica la necesidad de iniciar tratamiento antihipertensivo. La presencia de hipertensión de bata blanca (HBB) puede hacer que se inicie un tratamiento antihipertensivo innecesario, con el riesgo y coste que ello conlleva. Nosotros valoramos la presencia de HBB en pacientes con DM tipo 1 sin evidencia de nefropatía al diagnóstico de su HTA, mostrando una elevada prevalencia de HBB (74%) y que los pacientes con HBB presentaban valores significativamente más elevados de PA y de excreción urinaria de albúmina (EUA) comparados con pa-

cientes con DM tipo 1 normotensos (*American Journal of Hypertension* 2000;13:560-3). En la búsqueda de factores patogénicos específicos y nuevos tratamientos en la nefropatía diabética (ND), el interés se ha dirigido sobre todo a el efecto de estricto control metabólico y de agentes antihipertensivos. Sin embargo, algunos estudios también sugieren un papel para los factores de crecimiento en el desarrollo de esta complicación. El factor transformador de crecimiento beta1 (TGF- $\beta$ ) es una citoquina profibrogenética cuya producción está incrementada en pacientes con DM. Por lo que fármacos que sean capaces de inhibir o neutralizar la actividad de TGF- $\beta$  pueden ser útiles en prevenir la aparición o disminuir la progresión de la ND. Nosotros valoramos en pacientes con DM tipo 2 y ND incipiente (microalbúminuria 20-200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) el efecto del tratamiento con losartán sobre los niveles de PA, TGF- $\beta$  y EUA, mostrando que el tratamiento con losartan tiene un efecto antihipertensivo, antiproteínerico y reductor de los niveles de TGF- $\beta$ , apoyando el beneficio del bloqueo del sistema renina angiotensina en estos pacientes (*Nephrology Dialysis Transplantation* 2001;16: 90-3).

### Efecto multiplicador de glucosa y angiotensina II en la nefropatía diabética experimental

M. J. Zamora, G. Rehues, A. Martínez-Amenós  
y J. M. Galceran

Unidad de Hipertensión Arterial, Laboratorio de Nefrología Experimental. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Diabetes e hipertensión son las principales causas de insuficiencia renal en la sociedad occidental. La combinación de las dos conlleva un elevado riesgo de deterioro de la función renal. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina se han mostrado más eficaces que otros hipotensores en frenar la progresión de la nefropatía diabética. Probablemente los efectos no hemodinámicos de la angiotensina II sean particularmente lesivos en el entorno diabético. Hemos estudiado el efecto de concentraciones elevadas de glucosa, de angiotensina II y de su combinación sobre la hipertrofia de células mesangiales renales, una característica típica de la nefropatía diabética, y hemos comprobado que su concurso en combinación multiplica los efectos tróficos de ambos factores por separado al evaluar la síntesis de nueva proteína con la incorporación de leucina tritiada (control  $23,6 \pm 3,3$  CPM/ $10^6$  células, Ang II  $10^{-7}\text{M}$   $76,5 \pm 13,9^*$ , Gluc 300 mg%  $42,4 \pm 11,4^*$ , Ang II  $10^{-7}\text{M} +$  Gluc 300 mg%  $121,3 \pm 26,9^{**}$ ). Los efectos de angiotensina II parecen mediados

por receptores AT1 ya que son bloqueados con un antagonista específico, losartan (Ang II  $10^{-7}$ M+LOS  $10^{-6}$ M  $22,8 \pm 5,7$ ). No así los efectos de la glucosa, al menos únicamente, ya que se observa una tendencia inhibidora con losartán, aunque no significativa (Gluc 300 mg%+ LOS  $10^{-6}$ M  $29,4 \pm 7,2$ ).

A pesar de utilizar distintas vías inicialmente, ambos estímulos parecen usar las oxidadas celulares en último término ya que tanto glucosa como angiotensina II estimulan la síntesis de ion superóxido en las células mesangiales medida mediante luminiscencia de lucigenina (Ang II  $10^{-7}$ M 85,6 % de incremento respecto a control\*, Gluc 300 mg% 63,8 % de incremento\* y Ang II+Gluc 208,0% de incremento\*, \*\*) y la hipertrofia inducida se bloquea completamente con un inhibidor específico de la NADPH oxidasa, el difenilen-iodinio (Ang II  $10^{-7}$ M+Gluc 300 mg%+DPI  $10^{-5}$ M  $1,3 \pm 0,3$ \*\*\* CPM/10<sup>6</sup> células).

En conclusión, glucosa y angiotensina II po-

\* p<0,05 frente a control; \*\* p<0,05 frente a Ang II  $10^{-7}$ M y Gluc 300 mg%; \*\*\* p<0,05 frente a control y agonistas.

tencian sus efectos hipertrofiantes sobre las células mesangiales renales a través de un incremento del estrés oxidativo. Estos resultados evidencian el importante papel de los efectos no hemodinámicos de angiotensina II en la progresión de la nefropatía diabética y la importancia del bloqueo de este sistema en su tratamiento.

### **Arteriopatía obliterante periférica en varones adultos. Estudio arterial Pubilla Casas**

L. Planas, C. Contreras, A. de Moner, A. Gasol,  
A. Clará\*, F. Vidal-Barraquer\*, R. Faro\*,  
J. Marrugat\*\*, M. Covas\*\*, J. Vil\*\*, J.  
M. Pou\*\*\*,  
M. A. Ortiz\*\*\*, R. Hernández\*\*\* y P.  
Armario\*\*\*\*

ABS Pubilla Casas. \* Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital del Mar.

\*\* IMIM. \*\*\* Servicio Endocrinología.

Hospital de San Pablo. \*\*\*\* Medicina Interna.  
Hospital de la Cruz Roja. Hospitalet.

**Introducción.** Recientemente ha crecido el interés sobre la arteriopatía obliterante periférica (AOP) por su sencillo cribado y su marcada asociación con enfermedad cardiovascular en otros territorios.

**Objetivo.** Establecer la prevalencia, topografía lesional y perfil de factores de riesgo cardiovascular de la AOP en varones adultos.

**Diseño.** Transversal.

**Ámbito.** Distrito urbano de Pubilla Casas (Hospitalet de Llobregat), 29.000 habitantes.

**Sujetos.** Muestra representativa del censo de 900 varones de 55-74 años, de los cuales participaron 708 (78,7%).

**Mediciones.** Edad, consumo de tabaco y alcohol, antecedentes familiares, talla, peso, perímetro cintura/cadera, presión arterial, electrocardiograma, fondo de ojo, glucemia, creatinina, colesterol y fracciones (HDL, LDL), triglicéridos, marcadores de estrés oxidativo y oxidación de la LDL, prueba de tolerancia oral a la glucosa, hemoglobina A1c, proteinuria y microalbuminuria en orina/24 horas, monitorización ambulatoria de la presión arterial, índice tobillo/brazo (IT/B) en tibial posterior y pedía, presiones segmentarias y curvas-doppler de flujo. Se definió AOP por la presencia de un IT/B verificado < 0,9.

**Resultados.** Se diagnosticó AOP en 94 sujetos (13,4%), de los cuales 37 (39,4%) presentaban AOP infrapoplítea aislada (29,7% sintomáticos) y 57 (60,6%) AOP proximal (87,7% sintomáticos). El principal factor de riesgo asociado a AOP fue el tabaquismo. El desarrollo de AOP sintomática se asoció a tabaquismo activo, exposición (paquetes/año) y un inicio precoz del hábito (<16 años). La diabetes mellitus presentó también asociación independiente con AOP (OR 2,15), y especialmente en sujetos con mal control glucémico (HbA1c > 8%). Mostraron asociación independiente débil con AOP: hipertensión arterial, obesidad abdominal, descenso de colesterol HDL y aumento de triglicéridos. Los sujetos con AOP presentaron niveles superiores de estrés oxidativo (descenso de glutatión peroxidasa y reductasa) y de oxidación de las LDL (aumento de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y anticuerpos anti-LDL oxidada), a pesar de que sus niveles de colesterol LDL no difirieron del resto de los sujetos. Los sujetos con AOP presentaron un riesgo superior (OR 2,7) de presentar cardiopatía isquémica, siendo dicha relación independiente de la severidad de la AOP y de su carácter sintomático.

**Conclusiones.** La prevalencia de AOP en nuestro medio es semejante a la observada en países anglosajones. Existe una marcada asociación de este trastorno con los factores de riesgo cardiovascular, con la significativa excepción del perfil lipídico estándar. La asociación de AOP con cardiopatía isquémica no parece depender de la severidad de la primera.