

# Características fisiopatológicas de la hipertensión arterial en los pacientes con diabetes

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural, Burgos. Miembro de la redGDPS

La diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA) se superponen en muchas ocasiones de tal manera que las personas diabéticas tienen una mayor probabilidad de presentar cifras elevadas de presión arterial que las personas sin la enfermedad, y las personas hipertensas tienen un riesgo de dos a tres veces mayor de desarrollar DM que las personas con presión arterial normal<sup>1</sup>.

Datos procedentes de Estados Unidos señalan que la HTA está presente en aproximadamente un 30 % de las personas con DM tipo 1 y en el 50-80 % de las personas con DM tipo 2 (DM2)<sup>2</sup>. En España, la prevalencia de HTA en personas con DM2 atendidas en centros de Atención Primaria del Servicio Catalán de Salud era del 77,8 % (el 76,3 % en varones y el 79,9 % en mujeres), según un estudio publicado recientemente<sup>3</sup>.

Los pacientes con DM presentan una tasa ajustada de mortalidad cardiovascular más alta para cualquier grado de presión arterial sistólica que las personas sin DM, de tal manera que una gran parte de las personas diabéticas mueren como consecuencia de presentar complicaciones cardiovasculares. Diversos autores han atribuido entre el 35 y el 75 % de estas complicaciones a la presencia de presiones arteriales elevadas<sup>4,5</sup>. Igualmente, la HTA es el principal factor que contribuye al fallo renal y a la retinopatía en las personas con DM.

En general, podríamos decir que la HTA suele presentarse en los diabéticos tipo 2 con relación a la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, mientras que en los diabéticos tipo 1 puede asociarse con una nefropatía subyacente.

La HTA en las personas con DM tiene algunas características singulares si la comparamos con la presencia de HTA en las personas sin DM que merece la pena detallar. Así, los diabéticos presentan con mayor frecuencia un aumento de la sensibilidad a la sal y expansión de volumen, cosa que sucede especialmente en personas de edad avanzada. Asimismo, en las personas diabéticas hay una proporción más elevada

de pacientes en los que desaparece el descenso nocturno de la presión arterial (los diabéticos suelen ser pacientes *non-dippers*), con lo que se incrementa el riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares e infartos; aumenta la proteinuria generalmente asociada a la resistencia a la insulina y a la hipertrofia del ventrículo izquierdo, y se eleva la presencia de hipotensión ortostática y de HTA sistólica aislada, que es más frecuente y aparece a una edad relativamente más temprana en los pacientes con DM por pérdida de elasticidad de las grandes arterias<sup>6</sup>. La mayor parte de estas características, junto con diversos trastornos metabólicos que se suelen asociar a la presencia de HTA y DM, se consideran factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que se han de tener en cuenta a la hora de valorar la elección de los tratamientos más adecuados (tabla 1).

**Tabla 1.** Trastornos metabólicos asociados a la hipertensión y la diabetes

- Obesidad central
- Proteinuria
- Concentraciones bajas de colesterol HDL
- Concentraciones elevadas de triglicéridos
- Partículas pequeñas y densas de colesterol LDL
- Hiperinsulinemia/resistencia a la insulina
- Disfunción endotelial
- Aumento de las concentraciones de apolipoproteína B
- Aumento de la concentración de fibrinógeno
- Aumento de las concentraciones de PAI-1
- Aumento de la proteína C reactiva y de otros marcadores inflamatorios
- Desaparición del descenso nocturno de la presión arterial y del pulso
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Aumento de las concentraciones de ácido úrico
- Enfermedad coronaria prematura

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1.

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE INTERVIENEN EN EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN Y DIABETES

La patogénesis de la HTA en la DM es compleja, ya que implica diversas interacciones entre factores genéticos, ambientales y biológicos, como la mala alimentación, el comportamiento sedentario, la retención de sodio, la obesidad abdominal, alteraciones autonómicas, rigidez arterial prematura y disfunción endotelial<sup>7</sup> (figura 1).

#### Factores genéticos

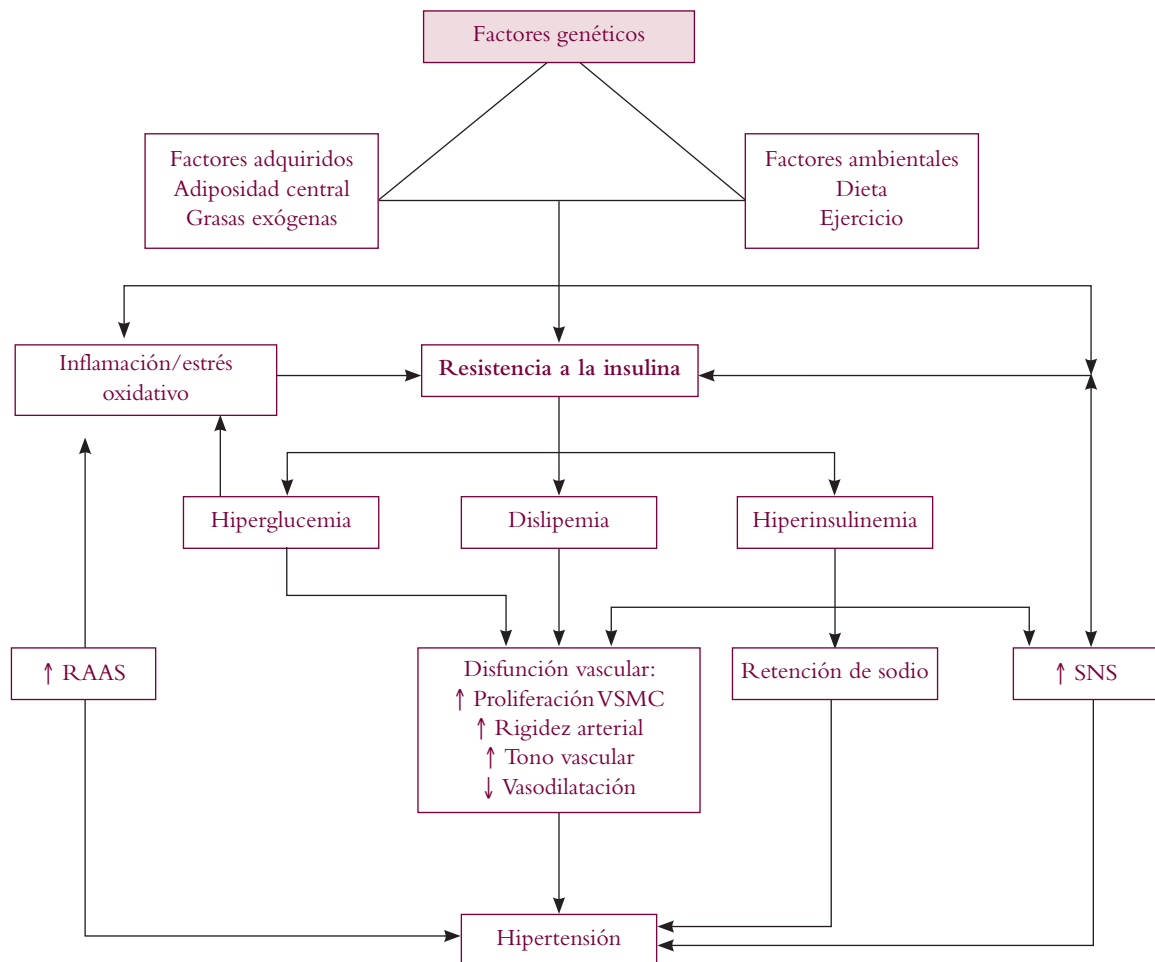
Numerosos genes están implicados en la fisiopatología tanto de la HTA como de la DM. Diversas variantes gené-

ticas como las del gen que codifica el angiotensinógeno, la adrenomedulina, diversas apolipoproteínas o variaciones en el polimorfismo del polinucleótido único<sup>8</sup> se han asociado con patologías comunes tales como DM, HTA o síndrome metabólico<sup>9</sup>.

#### Factores ambientales

Además del aspecto genético, otro aspecto muy importante para la aparición de la DM y la HTA es el ambiental. Los factores ambientales incluyen el período en el útero y el estilo de vida con factores como la dieta y la actividad física. La DM gestacional, la desnutrición fetal y un alto peso al nacer son tres factores que pueden predisponer al feto al síndrome cardiometabólico en la edad adulta<sup>10,11</sup>. La alta ingesta

**Figura 1.** Resumen de los mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la hipertensión en la diabetes mellitus



RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático; VSMC: células del músculo liso vascular.

Modificado de: Mugo MN, Stump CS, Rao PG, Sowers JR. Hypertension and diabetes mellitus. In: Black HR, Elliott WJ, editors. Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. p. 409.

de sodio, alcohol y grasa, el tabaquismo, la falta de actividad física y mental o el estrés son ejemplos de un estilo de vida poco saludable.

## Obesidad

La obesidad se ha identificado como el principal factor de riesgo para presentar HTA y DM. La acumulación central de la grasa medida por la circunferencia de la cintura o el índice cintura-cadera se han asociado con riesgo de padecer HTA, incluso cuando se ha ajustado el riesgo por el índice de masa corporal<sup>12</sup>.

La obesidad se considera generalmente como el resultado combinado de la disfunción del centro de alimentación en el cerebro, el desequilibrio en la ingesta, el gasto energético y diversas variaciones genéticas. La obesidad es un factor común en la etiología de la HTA y la DM. Estas tres patologías (aparte de tener vías fisiopatológicas comunes) comparten genes de susceptibilidad para ellas mismas, como han demostrado diversos estudios<sup>13</sup>.

## Resistencia a la insulina

La insulina es una hormona pleiotrópica que desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la HTA, la DM y el síndrome metabólico. La mayoría de los pacientes con DM2 son resistentes a la insulina, y aproximadamente la mitad de las personas con HTA esencial son resistentes a la insulina<sup>14</sup>. La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo resultante pueden acelerar la aterogénesis<sup>15</sup>.

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo secundario producen un aumento de la presión arterial por diferentes vías. Un primer mecanismo sería el aumento de

la retención renal de sodio por medio de un incremento en su reabsorción tubular (por lo menos de forma aguda) y el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático. Otro mecanismo es la hipertrofia del músculo liso vascular secundario a la acción mitogénica de la insulina, que produce remodelado vascular. La insulina modifica el transporte de iones a través de la membrana celular, incrementando así los niveles de calcio citosólico de los tejidos vasculares, lo que ocasiona un estado de hiperreactividad vascular a los agentes vasoconstrictores<sup>16</sup>. Finalmente, se sabe que la capacidad de la insulina para inducir vasodilatación (efecto demostrado en cultivos de células endoteliales a través del aumento en la síntesis de óxido nítrico) está reducida en situaciones de resistencia a la insulina y de DM, probablemente por inactivación del óxido nítrico o por una reducción de la capacidad del endotelio vascular para sintetizarlo<sup>17</sup> (tabla 2).

## Inflamación y estrés oxidativo

De alguna manera, la DM y la HTA podrían considerarse enfermedades inflamatorias crónicas. Los marcadores inflamatorios (por ejemplo, la proteína C reactiva) están aumentados en los pacientes con DM, HTA y síndrome metabólico, y su aumento puede también predecir el desarrollo de estas enfermedades.

En el hipertenso con síndrome metabólico el aumento de angiotensina II es, en gran medida, responsable de la activación de la inflamación vascular y la inducción del estrés oxidativo que conducen a la disfunción endotelial y a la lesión vascular. La angiotensina II estimula un aumento de la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. El incremento de la enzima NADPH-oxidasa o la disminución de la enzima superóxido dismutasa aumentan la producción de anión superóxido,

**Tabla 2.** Acciones vasculares de la insulina

	Acciones potencialmente positivas	Acciones potencialmente negativas
Mecanismo	Estimulación de la síntesis de ácido nítrico; inhibición del factor nuclear $\kappa$ B; inhibición de la agregación plaquetaria	Hipertrofia de la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos; estimulación de la endotelina 1; hiperpolarización de la membrana; activación adrenérgica antinatriuresis; estimulación del inhibidor del plasminógeno tipo 1; mayor generación de iones de oxígeno, peróxidos y radicales libres
Efectos fisiológicos	Vasodilatación; efecto antiinflamatorio; efecto antitrombótico	Proliferación de células de músculo liso; vasoconstricción; prolongación del intervalo QTc; retención de líquidos; efecto protrombótico

Modificado de Ferranini et al.<sup>15</sup>.

responsable de la disminución de la producción de óxido nítrico, del aumento de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, de la apoptosis de macrófagos y la disminución de células musculares lisas, generando una placa inestable.

La activación de los receptores por los activadores de la proliferación de peroxisomas parece ser que puede disminuir la presión arterial, inducir efectos favorables sobre el corazón y mejorar la disfunción endotelial a través de efectos antioxidantes, antiproliferativos y antihipertróficos<sup>18</sup>.

El tratamiento con estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II ha demostrado en diversos estudios disminuir los eventos cardiovasculares al reducir la inflamación vascular en pacientes con HTA y DM<sup>19,20</sup>. Las medidas basadas en la optimización de los estilos de vida, como la pérdida de peso, el ejercicio y la dieta mediterránea, han demostrado igualmente disminuir la inflamación vascular<sup>21,22</sup>.

### **Estrés y sistema nervioso simpático**

Aunque las investigaciones epidemiológicas han evidenciado que el estrés se asocia con HTA, enfermedad cardiovascular, obesidad y síndrome metabólico, el mecanismo no es completamente conocido a día de hoy<sup>23</sup>.

La estimulación del sistema nervioso simpático causada por el estrés crónico eleva el pulso y el gasto cardíaco y activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, de manera que desempeña un importante papel en el desarrollo de alteraciones de la glucosa y del metabolismo de los lípidos<sup>9</sup>.

Existe también una relación entre el estrés mental y la obesidad en pacientes con HTA y DM. Una alta prevalencia de HTA en sujetos obesos se ha relacionado con factores psicosociales, incluyendo el estrés crónico<sup>9</sup>. Por lo tanto, se debe reducir el estrés con la finalidad de escapar del círculo vicioso de estrés, obesidad, HTA y DM<sup>24</sup>.

### **Actividad física**

Diversos estudios, como el Da Qing Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Study<sup>25</sup> (disminución de la incidencia de DM de un 46 % en el grupo de ejercicio), han demostrado que la realización de actividad física reduce la incidencia de DM<sup>26,27</sup>. En el estudio ARIC<sup>28</sup>, las personas que se encontraban en el cuartil más alto de realización de actividad física (ciclismo y caminar, principalmente) tenían un 34 % menos probabilidades de desarrollar HTA durante seis años en comparación con el menos activo.

Por lo tanto, la realización de actividad física programada reduce el riesgo de desarrollar HTA y DM. Varios son los mecanismos involucrados en este efecto, como los cambios en el peso corporal y en la tolerancia a la glucosa<sup>9</sup>, así como otros factores dependientes de enzimas codificadas por el gen *FTO*, localizado en el cromosoma 16, que se expresa más en los sujetos inactivos que en los activos<sup>29</sup>.

### **PUNTOS CLAVE**

- La DM y la HTA comparten vías comunes que interaccionan y se influyen entre sí.
- La resistencia a la insulina, el aumento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, la disfunción del sistema nervioso y la disfunción endotelial desempeñan un papel importante en la patogénesis de la HTA y la DM.
- El aumento de la sensibilidad a la sal y expansión de volumen, la desaparición de la bajada nocturna de la presión arterial, la mayor propensión a sufrir hipotensión ortostática, proteinuria e HTA sistólica aislada son algunas de las características que presenta la HTA en las personas diabéticas.
- La optimización del estilo de vida sigue siendo la piedra angular en la prevención y el tratamiento de la DM y la HTA.
- Seguir trabajando en la identificación de los mecanismos de la HTA, la DM y la resistencia a la insulina podría arrojar más luz sobre el eslabón perdido que conecta estos aparentemente diferentes procesos de enfermedad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.
2. Landsberg L, Molitch M. Diabetes and hypertension: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:621-8.
3. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk

- factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35(4):774-9.
4. Bild D, Teutsch SM. The control of hypertension in persons with diabetes: a public health approach. *Public Health Rep* 1987;102:522-9.
  5. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001;37:1053-9.
  6. McFarlane SI, Castro J, Kirpichnikov D, Sowers JR. Hipertensión en la diabetes mellitus. En: Khan CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editores. *Joslin's diabetes mellitus*. 14.ª ed. Madrid: Adis Communications; 2005. p. 969-74.
  7. Campbell NR, Gilbert RE, Leiter LA, Laroche P, Tobe S, Chockalingam A, et al. Hypertension in people with type 2 diabetes: update on pharmacologic management. *Can Fam Physician* 2011;57:997-1002.
  8. Ross KA. Evidence for somatic gene conversion and deletion in bipolar disorder, Crohn's disease, coronary artery disease, hypertension, rheumatoid arthritis, type-1 diabetes, and type-2 diabetes. *BMC Med* 2011;9:12.
  9. Cheun BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14(2):160-6.
  10. Moore TR. Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:643-9.
  11. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal origins of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2010;1205:148-55.
  12. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am* 2011;95:903-17.
  13. Cheung BM. The hypertension-diabetes continuum. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:333-9.
  14. Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:238-43.
  15. Ferranini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601-10.
  16. Arauz-Pacheco C, Parrot MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (technical review). *Diabetes Care* 2002;25(1):134-47.
  17. Esmatjes E, Vidal J. Repercusión cardíaca de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:661-70.
  18. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination. *Diabetes* 2005;54:3358-70.
  19. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004;110:3687-92.
  20. Koh KK, Son JW, Ahn JY, Kim DS, Jin DK, Kim HS, et al. Simvastatin combined with ramipril treatment in hypercholesterolemic patients. *Hypertension* 2004;44: 180-5.
  21. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
  22. Sjögren P, Cederholm T, Heimbürger M, Stenvinkel P, Vedin I, Palmblad J, et al. Simple advice on lifestyle habits and long-term changes in biomarkers of inflammation and vascular adhesion in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1450-6.
  23. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med* 1997;6:43-9.
  24. Narkiewicz K. Obesity-related hypertension: relevance of vascular responses to mental stress. *J Hypertens* 2002;20: 1277-8.
  25. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGTT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
  26. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-8.
  27. Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikström K, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005;54:158-65.
  28. Cederholm J, Wibell L. The relationship of blood pressure to blood glucose and physical leisure time activity. A study of hypertension in a survey of middle-aged subjects in Uppsala 1981-82. *Acta Med Scand* 1986;219:37-46.
  29. Scott RA, Bailey ME, Moran CN, Wilson RH, Fuku N, Tanaka M, et al. FTO genotype and adiposity in children: physical activity levels influence the effect of the risk genotype in adolescent males. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1339-43.