

Disfunción endotelial y diabetes mellitus

Endothelial dysfunction and diabetes mellitus

MSc. Dr. Jeddú Cruz Hernández,^I Dr. Manuel Emiliano Licea Puig,^{II} Dra. Pilar Hernández García,^{III} Dra. Marelys Yanes Quesada,^I MSc. Dra. Alena Salvato Dueñas^{IV}

^IHospital Ginecoobstétrico Docente "América Arias". La Habana, Cuba.

^{II}Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{III}Hospital Pediátrico Docente "Marfán". La Habana, Cuba.

^{IV}Hospital Pediátrico de Centro Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la disfunción endotelial se presenta con frecuencia en los individuos con diabetes mellitus, debido a que las alteraciones vasculares que aparecen en esta enfermedad y que son provocadas por la hiperglucemia crónica, facilitan su aparición, a lo cual puede contribuir también la hipertensión arterial y la dislipidemia que se presentan en los diabéticos.

Objetivo: describir algunos eventos implicados en la aparición de la disfunción endotelial en la diabetes mellitus, y aspectos relacionados con su diagnóstico y tratamiento.

Desarrollo: entre los marcadores más importantes de disfunción endotelial en la diabetes mellitus se encuentran, la elevación de las moléculas de adhesión celular y de marcadores de inflamación, la microalbuminuria, la hiperhomocisteinemia, y el incremento de la hemoglobina glucosilada, de la endotelina-1 y del estrés oxidativo. Para el diagnóstico de disfunción endotelial se utilizan la medición de sustancias reguladoras de biofunciones sintetizadas por el endotelio y de otras reconocidas como marcadores de disfunción endotelial, y pruebas indirectas, algunas de las cuales son invasivas; y para su tratamiento, disímiles medidas terapéuticas medicamentosas o no.

Conclusiones: es importante identificar la disfunción endotelial tempranamente en los diabéticos y tratarla, en caso de estar presente.

Palabras clave: disfunción endotelial, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Introduction: endothelial dysfunction frequently appears in individuals with diabetes mellitus, because vascular alterations derived from chronic hyperglycemia facilitate the occurrence of the disease, to which blood hypertension and dislipidemia of diabetics also contribute.

Objective: to describe some events involved in the onset of endothelial dysfunction in diabetes mellitus and several aspects related to diagnosis and treatment.

Development: among the most important markers of endothelial dysfunction in diabetes mellitus are the rises of cell adhesion molecules and inflammation markers, microalbuminuria, hyperhomocysteinemia and the increase of glycated hemoglobin, of endothelin-1 and of oxidative stress. For the diagnosis, one uses the measurement of regulating substances of biofunctions synthesized by the endothelium and by others recognized as endothelial dysfunction markers, and indirect tests some of which are invasive. For the treatment, various therapeutic methods, either drug-based or not, are used.

Conclusions: it is important to early identify endothelial dysfunction in diabetics and treat it as appropriate.

Key words: endothelial dysfunction, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

Hace ya aproximadamente 25 años que no se considera al endotelio vascular como el recubrimiento pasivo interpuesto entre la sangre y el árbol vascular, sino como el órgano más extenso del organismo humano, con un peso aproximado de 1 800 g y una superficie de alrededor de 1 500 m², el cual cumple disímiles e importantes funciones, tales como:¹⁻⁴

- Creación de una superficie no trombogénica, lo que le permite a la sangre circular libremente por el interior de los vasos sanguíneos.
- Mantenimiento del tono vascular, y, por tanto, de la presión arterial, mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.
- Mantenimiento y renovación de la arquitectura vascular (angiogénesis).
- Regulación del equilibrio entre coagulación y fibrinólisis.
- Regulación de la composición de la matriz subendotelial.
- Control del crecimiento y la migración de la fibra muscular lisa vascular subyacente.
- Control de la permeabilidad a sustancias y células durante la respuesta inflamatoria.

En 1980 *Furchgott y Zawadzki* descubrieron la existencia de un factor con capacidad vasorrelajante, derivado del endotelio, que luego se identificó como el óxido nítrico (ON). Esta sustancia, que se considera en la actualidad una de las más importantes producidas por la célula endotelial, se forma por medio de la conversión metabólica de la L-arginina en la L-citrulina, reacción que es catalizada

por la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), y constituye el compuesto vasodilatador natural más importante del organismo.⁵⁻⁹

Otra sustancia producida por las células endoteliales es la prostaciclina (PGI₂), que provoca relajación del músculo liso vascular, que, por el contrario, también sintetiza moléculas vasoconstrictoras, como la angiotensina II, la endotelina-1 y el tromboxano A₂, que se oponen a la acción vasorrelajante del ON y promueven, además, la agregación plaquetaria y la proliferación de las células musculares lisas.¹⁰⁻¹⁶ En el endotelio también se produce, entre otros tantos elementos, trombomodulina, activador tisular del plasminógeno y glucosaminoglucanos del tipo heparán sulfato, que garantiza una hemorreología normal (concepto que incluye, entre otros aspectos, la capacidad de mantenerse la sangre en estado líquido aun cuando esta tiene un contacto prolongado con la pared vascular), y, por el contrario, sustancias trombogénicas, como el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina-1 (IL-1) y el factor tisular (TF).

Así, el endotelio se considera en la actualidad un órgano perteneciente al sistema neuroendocrino difuso, cuyas células ejercen funciones vasodilatadores y vasoconstrictoras, anticoagulantes y procoagulantes, antiinflamatorias y proinflamatorias, proliferativas y antiproliferativas, angiogénicas y antiangiogénicas, inmunes y autoinmunes, y autocrinas, paracrinas y endocrinas; y sintetizan disímiles moléculas con funciones vasoactivas y hormonales, neuropéptidos, neurotransmisores, citoquinas (TNF- α e IL-1); factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (EGF); factores quimioatrayentes, como la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1); moléculas de adhesión celular (MAC), como la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión plaquetoenotelial-1 (PCAM-1) y las selectinas E y P; y receptores de membrana, lo que contribuye a convertirlo en el órgano más versátil del organismo humano.^{17,18}

Disfunción endotelial

De forma general, se puede definir la disfunción endotelial (DE) como la serie de alteraciones que afectan la síntesis, la liberación, la difusión o la degradación de los factores que se sintetizan por el endotelio. En otra definición, se reconoce a la DE como la pérdida de la capacidad del endotelio de modular las funciones fisiológicas del lecho vascular. Los mecanismos responsables de estas alteraciones pueden originarse tanto por cambios en los receptores como de las señales intracelulares de transducción, o, incluso, por modificaciones en la respuesta de las células diana a los factores producidos por las células endoteliales. La DE no es homogénea en sus características ni en su distribución, estos aspectos varían en dependencia de la enfermedad que esté presente, así como del lecho vascular afectado.^{2,18,19}

Entre los mecanismos inductores de daño vascular, y en consecuencia, de DE y las enfermedades que se asocian con su aparición, se encuentran: el estrés oxidativo, la hiperhomocisteinemia, la dislipidemia, la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, el hiperinsulinismo y la diabetes mellitus (DM). Por su parte, la DE se ha detectado en prácticamente todas las enfermedades vasculares, y se presenta en estas en muchos de los casos, incluso, antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas.^{2,20-24}

Muchos han sido los intentos de encontrar un marcador universal lo suficientemente preciso y específico de DE. Así, se intentó considerar como tal a la elevación de las células endoteliales maduras circulantes (CEMC) y de las micropartículas endoteliales (ME), pequeñas vesículas formadas por la membrana celular, que son liberadas por las células endoteliales activadas o dañadas, y a la disminución de las células endoteliales progenitoras circulantes (CEPC), pero hasta el momento esto no puede considerarse ciencia constituida. En la actualidad, para identificar la presencia de DE, se utilizan la medición de sustancias reguladoras de biofunciones sintetizadas por el endotelio y de otras reconocidas como marcadores de DE, y pruebas indirectas, cuyos métodos se fundamentan en la respuesta vasoactiva a drogas (vasodilatación con acetilcolina) o a estímulos mecánicos, y para la realización de las cuales hay que auxiliarse, en algunos casos, de técnicas invasivas como, la coronariografía. Por otro lado, entre estas pruebas se encuentran algunas que utilizan métodos no invasivos, como la ultrasonografía de alta resolución (eco doppler vascular) y la tomografía por emisión de positrones.^{3,19,25}

DE y DM

Se conoce que la hiperglucemia crónica se asocia con un aumento de la formación de productos avanzados de la glicosilación (PAGEs) y una hiperactividad del complejo aldosa reductasa-proteína quinasa C, lo cual provoca, por mecanismos complejos, un incremento del estrés oxidativo, fenómeno que está íntimamente ligado a la aparición de DE en los individuos que padecen DM.²⁶⁻³¹

En el caso específico de la DM 1, se conoce que la hiperglucemia juega un papel fundamental en la aparición de DE, por lo que se ha encontrado una importante asociación de esta con el mal control metabólico y el tiempo de evolución prolongado en este tipo de diabetes. Algunos estudios realizados en modelos animales con DM 1, no han demostrado alteraciones en la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina ni al nitroprusiato sódico, y en pacientes con esta enfermedad sin microangiopatía clínica evidente, también la respuesta obtenida ante la administración de drogas vasodilatadores ha sido normal. Sin embargo, en otras tantas investigaciones se ha encontrado DE en individuos diabéticos tipo 1 con micro o macroalbuminuria, y en ellos la presencia de una gran cantidad de marcadores de DE indican la existencia de esta última: disminución de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y elevación de marcadores de inflamación y protrombóticos, como la proteína C reactiva y el PAI-1, respectivamente. Aunque en estos trabajos se ha demostrado que la DE es un evento tardío en el curso de la DM 1, también se ha comprobado que su presencia en los sujetos afectados por esta enfermedad significa un elevado riesgo para desarrollar micro y macroangiopatía.³²⁻³⁵

A diferencia de en la DM 1, la DE es un evento temprano en el curso de la DM 2, incluso, existen evidencias de que los marcadores de DE están elevados en los pacientes diabéticos tipo 2 años antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. En la DM 2 se sabe que, además de la hiperglucemia, también influyen en la aparición de DE, la resistencia a la insulina (RI) y el hiperinsulinismo resultante. Por su parte, el 60 % de los individuos con DM 2 son hipertensos, el 50 % tiene algún grado de enfermedad coronaria y el 90 % es obeso, y en todos estos estados patológicos se ha demostrado la presencia de RI. Asimismo, los sujetos diabéticos mueren 10 a 15 años antes que los que pertenecen a la población general, y, sobre todo, por enfermedades vasculares; está demostrado que un diabético tiene igual riesgo de sufrir un infarto de miocardio, que un individuo que ha tenido un primer episodio coronario.³⁶⁻⁴⁰

Marcadores de DE en la DM

Se ha demostrado que en la DM está afectada tanto la síntesis de ON, como su biodisponibilidad y viabilidad, así como la respuesta relajante del endotelio a este gas, cuestión última que ha sido demostrada por medio de la utilización de disímiles pruebas o investigaciones destinadas a estudiar la relajación dependiente del endotelio.⁴¹⁻⁴³

Con base en algunas evidencias experimentales de las que se dispone, se ha podido postular que la hemoglobina glucosilada no es solo un evaluador del grado de control metabólico, sino que también puede participar en la génesis de la DE. Una hemoglobina glucosilada elevada circulando libremente en el plasma, puede inducir la disminución de la relajación mediada por ON mediante la generación de radicales superóxido.⁴⁴⁻⁴⁸ Otro marcador de DE que se ha precisado que se encuentra elevado en los individuos diabéticos, es la endotelina-1. Se considera que su aumento en estos sujetos se relaciona con la aparición de la hipertensión y la aterosclerosis más precoz y severa, que generalmente acompaña a la DM, sobre todo, a la DM 2.^{15,49-51}

La hiperhomocisteinemia, la cual desde hace ya algún tiempo se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular, es más prevalente y parece conferir todavía mayor riesgo aterogénico en los sujetos con una DM 2. También se encuentra elevada la homocisteína en los diabéticos tipo 1 que tienen una neuropatía diabética avanzada. Se ha planteado que la hiperinsulinemia suprime la expresión de cistationina- β -sintetasa, enzima que interviene en la degradación de la homocisteína, lo cual provoca, consecuentemente, el aumento plasmático de la homocisteína, que produce un aumento del estrés oxidativo y de la DE por mecanismos complejos.^{20,21,52-54}

En los individuos diabéticos se han encontrado en plasma niveles aumentados de otros marcadores de DE, como la trombomodulina, las MAC, el PAI-1, el VEGF, la lipoproteína asociada con la fosfolipasa A2, la mieloperoxidasa y la paroxonasa,^{36,52,55} así como de marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, las interleuquinas 1 y 6, el TNF- α y el receptor del TNF- α (TNF-R), entre otros.^{37,52,56-62}

Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de proteinuria e hipoadiponectinemia constituye un predictor de DE en los diabéticos tipo 2 que han padecido tempranamente una neuropatía diabética⁶³ y la hipoleptinemia, en los diabéticos tipo 2 hipertensos.⁶⁰ La adiponectina participa en la regulación de la sensibilidad a la insulina, y mejora esta a través de dos mecanismos fundamentales: por un lado, disminuye la síntesis de ácidos grasos libres, y, por otro, mejora la captación de glucosa por los adipocitos y las células musculares, además, tiene acciones antiinflamatorias y antiaterogénicas, tales como: inhibe la activación del factor de necrosis kappa β , la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la proliferación de las células musculovasculares lisas y la expresión de moléculas de adhesión al endotelio vascular, e incrementa la producción de ON.^{56,64} Por último, se ha considerado a la microalbuminuria y a la hiperuricemia como evidencias de la presencia de DE en los sujetos con diabetes.⁶⁵⁻⁶⁷

Estado protrombótico diabético y DE

Se conoce que en la aparición de la macro y la microangiopatía diabética influyen los cambios en la perfusión de la macro y la microcirculación. En los estudios

hemorreológicos realizados en individuos diabéticos se han encontrado anomalías en diversos factores que regulan el flujo circulatorio, como la viscosidad sanguínea, la viscosidad plasmática y la flexibilidad eritrocitaria. Además, se ha precisado que en la DM existe una hiperactivación e hiperagregabilidad plaquetarias. Todo esto contribuye a conformar un estado protrombótico en cuya generación influye la DE, pero que, a su vez, lo agrava.⁶⁸⁻⁷²

Se han descrito otras alteraciones del sistema de la coagulación y fibrinolítico en los diabéticos, tales como: aumento de los factores de la coagulación: fibrinógeno, VII, VIII, XI, XII y de von Willebrand; de la kalicreína; y del PAI-1; y disminución de la concentración plasmática de antitrombina III y proteína C anticoagulante, todo lo cual predispone a la trombosis. En caso del PAI-1, su producción es estimulada por el hiperinsulinismo, los ácidos grasos libres, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) cargadas de triglicéridos y la inflamación crónica, y sus principales sitios de síntesis son el tejido adiposo visceral y el hígado. Su elevación es la alteración de la coagulación que más se relaciona con el hiperinsulinismo. Por su parte, el factor VIII es una proteína muy inestable, por lo que circula junto con el factor von Willebrand formando con este un complejo de mayor estabilidad. Asimismo, los niveles elevados en sangre del factor de von Willebrand se consideran un marcador de daño endotelial.^{56,73,74}

Dislipidemia diabética y DE

La dislipidemia diabética se caracteriza por hipertrigliceridemia moderada, lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuidas y presencia de LDL pequeñas y densas, que son muy aterogénicas, y si bien el colesterol total generalmente es normal, elevaciones de su concentración sanguínea que no tienen repercusión clínica en el sujeto no diabético, sí incrementan el riesgo cardiovascular de 2 a 3 veces en el diabético.⁷⁵⁻⁷⁷ Se considera en la actualidad a la hipertrigliceridemia como un predictor de enfermedad cardiovascular, y la elevación en el plasma de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en los sujetos diabéticos, se ha relacionado con la gravedad de la aterosclerosis coronaria, que con frecuencia se aprecia en estos pacientes.⁷⁸⁻⁸⁰ Asimismo, ya se conoce que las alteraciones diabéticas lipoproteicas dependientes de triglicéridos, no siempre evidentes en ayunas, se encuentran magnificadas en el estado posprandial, y que se relacionan también con la aparición de la DE y la cardiopatía isquémica, de ahí la importancia del estudio lipídico posingesta en el diabético.⁸¹⁻⁸⁵

La RI es probablemente el núcleo de los mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia diabética, aunque es difícil demostrar esta asociación en términos de causa-efecto. Varios son los fenómenos que intervienen en la aparición de la dislipidemia posprandial diabética: un incremento de la síntesis hepática de VLDL debido a una mayor disponibilidad de ácidos grasos, como consecuencia de un aumento de la lipólisis, y a una mayor actividad de la lipasa hepática, y también una disminución de su degradación como consecuencia de la reducción de la actividad de la lipoproteinlipasa. Por otro lado, también se producen alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas, que contribuyen a crear un estado proaterogénico: un aumento de la síntesis hepática de apoproteína B100, la aparición de lipoproteínas ricas en triglicéridos con presencia de abundante apoproteína E, lo cual determina una mayor captación de estas lipoproteínas por el macrófago, modificaciones en la apoproteína A1 de las HDL, lo cual la torna menos eficaz para retirar el colesterol de los tejidos, la aparición de LDL pequeñas y densas, un aumento en el aclaramiento plasmático de las HDL y una elevación de la lipoproteína (a).^{51,75,76,86-88}

HTA, obesidad, DM y DE

La prevalencia de HTA en los diabéticos es aproximadamente el doble que en la población no diabética, y cuando la HTA no está controlada, se duplica el riesgo de enfermedad coronaria y se acelera la progresión hacia la enfermedad renal crónica en estos individuos.^{71,89-91}

En relación con la etiología/patogenia de la HTA en la DM, en general, se sabe que esta es multifactorial, pero de algún modo diferente en la DM 1 (frecuentemente debida a enfermedad renal) respecto de la DM 2 (generalmente "esencial"). Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipótesis más actual, pero controvertida, postula que, en ausencia de disfunción renal, la RI y la hiperinsulinemia compensadora ocupan un lugar central en este aspecto. En la DM se encuentra aumentada la osmolalidad de los fluidos extracelulares (aumento volumétrico del plasma), la reabsorción tubular de sodio y agua, la actividad del sistema nervioso simpático, la actividad de la bomba sodio-protón, la reactividad del músculo liso vascular a las sustancias presoras y las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, E-selectina, endotelina-1, homocisteína, tromboxano A2 y, sobre todo en la DM 2, la de algunos factores de crecimiento insulino-dependientes. Por el contrario, está disminuida la actividad de bomba sodio-potasio ATPasa dependiente, la producción de ON y de prostaciclina y la sensibilidad del músculo liso a sus acciones vasorrelajantes, y la síntesis de bradiquinina, efecto último que está relacionado, sobre todo, con el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) para tratar la HTA en los diabéticos. Todas las alteraciones antes enunciadas contribuyen de alguna u otra forma a la aparición de HTA, estrés oxidativo y DE en los sujetos diabéticos.^{12-14,58,64,92-96}

En lo que respecta a la obesidad, esta se asocia frecuentemente con la DM 2 (diabetes) y la RI. Se ha relacionado su presencia en los diabéticos tipo 2 con un aumento de la frecuencia en estos de enfermedad coronaria, lo que se correlaciona con una RI e insulinemia basal elevadas. Se reconoce en la actualidad al tejido adiposo como un tejido hormonalmente activo, que produce citoquinas, como el TNF- α y la IL-6, y otros elementos, como PAI-1, resistina, leptina, adiponectina, angiotensinógeno, prostaglandinas y estrógeno, por lo que puede jugar un papel independiente al de la RI y la dislipidemia asociadas con la obesidad, en la generación de inflamación, DE, estado protrombótico y aterosclerosis. En los diabéticos obesos se han encontrado niveles aumentados de resistina, leptina y resistencia a la acción de esta hormona peptídica, E-selectina y otras MAC, y endotelina-1; así como una disminución de la adiponectina, la producción de ON dependiente de leptina y la vasodilatación dependiente del endotelio.^{22,24,58,60,71,97,98}

Finalmente, puede decirse que en los individuos con diabetes se presentan con mayor frecuencia todas las enfermedades vasculares relacionadas con el fenómeno aterosclerótico, y se sabe que la DE está asociada de forma importante con la aparición de la aterosclerosis.⁹⁹⁻¹⁰⁶

Medición y evaluación de la disfunción endotelial

Una forma de medir y evaluar la DE, lo constituye la búsqueda de marcadores bioquímicos que hablen en favor de su presencia como:^{35,58,107-111}

- MAC: son proteínas de superficie, en su mayoría, que actúan como moléculas de adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio, y entre ellas se encuentran, la

VCAM-1, la ICAM-1, la E-selectina y la P-selectina. Las 2 primeras pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, mientras que las 2 últimas, a la familia de las selectinas. A diferencia de las 2 primeras, las cuales no solo se expresan en las células endoteliales, la E-selectina se expresa exclusivamente en las células endoteliales activadas por la presencia de proteína C reactiva y citoquinas inflamatorias, como la IL-1 y el TNF- α . La ICAM-1 es una molécula constitutiva, es decir, que en condiciones normales está presente, aunque en concentraciones menos elevadas que en los estados patológicos que se asocian con la presencia de DE. Por el contrario, la VCAM-1 y la E-selectina son moléculas inducibles por la DE, lo cual significa que su expresión se hace manifiesta en la superficie luminal de la membrana de las células endoteliales ante la presencia de DE. Estas MAC son proteínas transmembranales que tienen un dominio extracelular, una región transmembranal y un corto extremo intracitoplasmático. Su dominio extracelular puede ser liberado al torrente sanguíneo, luego de sufrir una proteólisis, apareciendo así las formas circulantes o solubles. Los niveles circulantes se correlacionan bien con la expresión a nivel celular y reflejan el grado de activación e inflamación endoteliales, por lo que se consideran en la actualidad marcadores emergentes de aterosclerosis.

- Marcadores de inflamación: entre ellos se encuentran, la proteína C reactiva, el TNF- α , la IL-1 y la IL-6. La PCR es una globulina que habitualmente no se encuentra en el plasma, pero su síntesis puede ser estimulada por la infección/inflamación (reactante de fase aguda). Tiene la capacidad de activar el sistema de complemento, modular la función fagocítica de las células inflamatorias, y promover la síntesis de MAC y factores quimiotácticos y titulares, que activan el sistema de la coagulación. Se le considera un marcador de aterosclerosis y DE. Por su parte, los otros 3 marcadores son liberados en la pared celular por el macrófago activado, y estimulan la síntesis y liberación de los reactantes de fase aguda y de otras citoquinas.

- Marcadores de estrés oxidativo: determinación de malonildialdehído (MDA) usando el método del ácido tiobarbitúrico, de lipoperóxidos, de dienos conjugados y de nitrosaminas, entre otros compuestos.

- Marcadores de daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) e identificación daños: determinación de nitrosaminas y de oxidación de proteínas reparadoras, e identificación de rupturas de cadena, modificaciones de bases nitrogenadas y enlaces cruzados.

Existen otras pruebas para medir la DE *in vivo*, algunas de las cuales son invasivas y otras no, que tienen como principio la identificación de la respuesta vasodilatadora como respuesta a un estímulo. Entre ellas se encuentran:^{52,60,112-114}

- Dilatación de arterias coronarias inducida por dipiridamol: es una de las primeras pruebas de este tipo que se puso en práctica y ya apenas usada en la actualidad. En los sujetos portadores de angina microvascular, aparecía una alteración de la respuesta vasodilatadora. También se demostró una vasodilatación alterada cuando se evaluó la respuesta a la isquemia en la arteria braquial.

- Arteriografía con administración intraarterial (intracoronaria) de acetilcolina: considerada el patrón de oro de este grupo de pruebas para el estudio de la DE o el método de referencia. Mediante ella se determina la respuesta vascular ante la administración de acetilcolina, por medio de una angiografía coronaria cuantitativa, lo que permite evaluar la función endotelial de los vasos epicárdicos de conductancia, mientras que para evaluar la función de los vasos de resistencia, se usa el doppler intracoronario. Pueden utilizarse para su realización otras sustancias vasorrelajantes, como adenosina, papaverina, metacolina o carbacol. Constituye una prueba invasiva y costosa, que requiere para su realización de la presencia de

personal especializado. En los sujetos normales se produce una vasodilatación arterial, mientras que si existe aterosclerosis o presencia de factores que alteran la biología endotelial (sujetos diabéticos), ocurre una respuesta paradójica tras la infusión de acetilcolina, debido a la existencia de una disminución de la disponibilidad de ON. Este efecto paradójico puede ocurrir antes de que se evidencie por ecografía intravascular algún tipo de lesión arterial.

- Dilatación mediada por flujo en la arteria braquial: mediante ella se mide el diámetro de la arteria braquial, por medio de ultrasonido de alta resolución, luego de haber provocado una hiperemia reactiva con el uso de la acetilcolina como vasorrelajante. Para su realización, se coloca el manguito del esfigmomanómetro proximalmente a la arteria braquial, se insufla hasta los 200 mmHg y se mantiene así durante 5 minutos. Cuando se desinsufla, se registra la dilatación dependiente de flujo en la arteria braquial. La magnitud de la dilatación refleja la función endotelial y la biodisponibilidad vascular de ON. Se puede evaluar luego la capacidad total de dilatación del vaso, para lo cual se administran 0,8 mg de nitroglicerina. Constituye una prueba invasiva y poco práctica por su complejidad y alto costo. En los individuos diabéticos la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina está disminuida.

- Pletismografía del antebrazo: mediante ella se cuantifica la variación del flujo sanguíneo en el antebrazo o la función endotelial de las arteriolas, luego de la infusión intrabraquial de vasodilatadores como, acetilcolina, metacolina, sustancia P o bradiquinina. A nivel braquial, la infusión de acetilcolina produce vasodilatación en los individuos sin DE, mientras que en los sujetos con DE, provoca el efecto contrario. La magnitud de la vasoconstricción refleja la cantidad de ON liberado.

- Pletismografía del pulso digital (ENDO-PAT): mediante ella se mide la variación de la amplitud de la onda de pulso por medio de la pletismografía digital durante una hiperemia reactiva. La baja amplitud de las ondas de pulso, se asocian con la aterosclerosis y sirven para pronosticar la presencia de cardiopatía isquémica y muerte. En los pacientes con un índice de tono arterial periférico por hiperemia reactiva $< 1,35$, tienen una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 85 % para identificar la presencia de DE.

- Análisis de la curva de pulso o tonometría vascular: se basa en la correlación entre los cambios de la curva del pulso y la presencia de enfermedad cardiovascular. El índice de reflexión mide el tono de los vasos, por lo que también se puede utilizar para evaluar la DE. Es una prueba no invasiva. Está alterada en los pacientes diabéticos.

- Dilatación arterial flujo-dependiente estudiada por ultrasonido: constituye en la actualidad el método no invasivo de referencia para evaluar la DE. Se puede realizar tanto en la arteria braquial como en la humeral, la femoral o la poplítea, y se hace uso de la ultrasonografía de alta resolución (ultrasonido doppler vascular) para medir la dilatación arterial mediada por flujo. Se ha demostrado una buena correlación entre esta prueba no invasiva con las invasivas. Cuando se realiza en la arteria humeral, se puede sensibilizar la prueba si a la compresión externa del vaso (durante 5 minutos) se le agrega la realización de un ejercicio físico isométrico (*handgrip*) del miembro en estudio. De la vasodilatación posisquémica de la arteria es responsable el ON liberado por el endotelio sometido a la presión de rozamiento (*shear stress*) de la corriente sanguínea, y su magnitud expresa el estado funcional endotelial. Este método de evaluación de la DE es incruento y de bajo costo, y tiene adecuadas sensibilidad y especificidad. Un valor normal para vasos con un diámetro ≤ 6 mm, sería la presencia de una dilatación ≥ 10 % posterior a la compresión externa con un manguito inflable, que suprima la circulación durante 5 minutos. Esta prueba está alterada en los diabéticos.

- Prueba presora con frío: mediante esta prueba indirecta y no invasiva se pueden medir los cambios en el diámetro del tronco de la arteria coronaria izquierda por

ecografía cuando se expone al paciente a una prueba de frío, la cual consiste en sumergirle la mano al individuo en agua a 4-6°C de temperatura durante 1-2 minutos. A través de la nocicepción se activa el sistema simpático y esto eleva la demanda de oxígeno por el miocardio, lo cual provoca un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Al incrementarse la necesidad miocárdica de oxígeno, se produce una vasodilatación de las arterias coronarias y este efecto está mediado por la liberación endotelial de ON, lo cual evidencia el estado de la función endotelial. En las coronarias ateroscleróticas y en los sujetos diabéticos, se produce vasoconstricción, lo cual indica que existe una DE.

- Determinación del grosor íntima-media carotídeo mediante ecografía: prueba no invasiva que mide indirectamente el grado de DE. Mientras mayor es el engrosamiento medio-intimal carotídeo, menor es la dilatación mediada por flujo en la arteria humeral.
- Determinación de las modificaciones del flujo de la arteria cerebral media derecha: para su realización se utiliza la infusión de L-arginina (500 mg/kg) en 30 minutos.
- Estudio de la función endotelial durante el estrés mental.

Tratamiento de la DE en la DM

Existen evidencias que permiten afirmar que no hay mejor medida terapéutica para evitar la aparición de DE y/o disminuir sus efectos adversos en los diabéticos, que el logro de un control metabólico óptimo,¹¹⁵⁻¹¹⁷ lo cual puede obtenerse mediante terapéutica no farmacológica o combinando esta con el uso de drogas.

Existe actualmente gran controversia en relación con la utilidad de la prescripción de compuestos antioxidantes en las enfermedades en las cuales se ha demostrado la presencia de un aumento del estrés oxidativo y una disminución de las defensas antioxidantes, incluida la DM. Se han usado múltiples compuestos antioxidantes para tratar el estrés oxidativo y la DE que se asocian con la DM, entre los que tenemos vitaminas hidrosolubles, como la C, y liposolubles, como la E y la A, y el ácido α -lipoico.¹¹⁸⁻¹²⁵ También se han suplementado vitaminas B6 y B12 y ácido fólico a los diabéticos en los que se ha detectado una hiperhomocisteinemia.⁵⁴

Se han obtenido diferentes respuestas a los compuestos antioxidantes en la diabetes experimental, en lo que respecta a la prevención de la enfermedad cardiovascular, aunque con la mayoría de este tipo de estudios, así como con la mayor parte de los estudios observacionales realizados en diabéticos con este objetivo, se ha demostrado que el uso de antioxidantes es efectivo para alcanzarlo. Sin embargo, cuando de hacer conclusiones generales se trata, hay que ser cautelosos, ya que los modelos experimentales de diabetes, la duración, el tipo de tratamiento antioxidante y los marcadores de estrés oxidativo analizados no son los mismos en estos estudios. Por otra parte, aunque los estudios experimentales y observacionales constituyen la base para los estudios de intervención, se sabe que no siempre se obtienen resultados similares en los últimos a los encontrados en los primeros, lo cual ha ocurrido con el tema del uso de antioxidantes en la DM.^{126,127}

Los ensayos clínicos con antioxidantes en la DM son limitados y en la mayoría de estos estudios se han usado las vitamina E y/o C y, últimamente, el ácido α -lipoico. Con los estudios de intervención en los que se han usado compuestos antioxidantes convencionales como las vitaminas E y C, no se ha demostrado un efecto beneficioso de estas sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular y global en los pacientes con DM. Tampoco se ha demostrado con estos estudios un efecto beneficioso de estas sustancias en la prevención de la diabetes. Existe evidencia

científica actual de que estos compuestos pueden disminuir la peroxidación lipídica y la oxidación de las LDL, y mejorar la función endotelial y la vasodilatación dependiente del endotelio, sin mejorar de forma significativa el control metabólico en los individuos diabéticos.^{126,127} Por su parte, el compuesto antioxidante ácido α -lipoico ha demostrado ser beneficioso para aliviar los síntomas neuropáticos y mejorar la función nerviosa en la neuropatía diabética periférica, y mejorar el funcionamiento cardiovascular en la neuropatía autonómica cardiovascular.^{126,128}

Asimismo, se le reconocen efectos antioxidantes y antidisfunción endotelial, además de su principal acción farmacológica, a medicamentos inhibidores de la formación de productos finales de la glicosilación, como la aminoguanidina;²⁷ a antidiabéticos orales, como la gliclazida, la glimepirida, la metformina, las tiazolindinedionas y la acarbosa;^{27,62,92,129-131} a las insulinas clásicas y a los análogos de insulina;^{130,132} a los hipolipemiantes, como las estatinas;^{77,92,133} a antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II;^{92,94} y hasta al trasplante de islotes pancreáticos.¹³⁴ En los casos de los medicamentos antes mencionados, sus propiedades antioxidantes y antidisfunción endotelial pueden ser factores que contribuyan a garantizar su eficacia terapéutica.¹²⁶

Como consideraciones finales se pueden mencionar que la DE se presenta con frecuencia en los sujetos con DM, incluso, puede detectarse en algunos de estos individuos al comienzo de la enfermedad metabólica. En los diabéticos, la hiperglucemia crónica y la existencia frecuente de comorbilidades asociadas con la DM, favorecen la aparición de la DE. Asimismo, su búsqueda en estos enfermos es necesaria y conveniente, porque su presencia demuestra que existen condiciones metabólicas para la aparición de la micro y la macroangiopatía (aterosclerosis) diabéticas, y, por otro lado, su valoración permite monitorizar cuán útiles resultan las acciones terapéuticas que le estamos aplicando a un paciente con un importante riesgo vascular. En cuanto a tratamiento, se le reconoce una acción antidisfunción endotelial a disímiles medidas terapéuticas medicamentosas y no medicamentosas, y entre las últimas es esencial el alcance de un control metabólico óptimo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arpa A, González O, Roldós E, Borges A, Acosta R. El síndrome metabólico como factor de riesgo para la disfunción endotelial. Rev Cubana Med Milit [serie en Internet]. 2007 [citado 12 de octubre de 2011]; 36(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572007000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Esteller A. Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. Nutr Hosp. 2005;XX(1):5-17.
3. Valdés EF. Disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular. Rev Asoc Méd Argent. 1997;110(3):51-6.
4. Ceballos G, Ramírez I, Calzada CC, Olivares IM. Disfunción endotelial y estrés oxidativo. Rev Endoc Nutr. 2006;14(4):233-6.
5. López A. Disfunción endotelial y metabolismo del corazón en la insuficiencia cardíaca. Haematológica. 2008;93(Extra 1):333-6.

6. Acosta AG, Añez J, Andara CV, Bermúdez V, Bermúdez F. Mecanismos moleculares de la disfunción endotelial: de la síntesis a la acción del óxido nítrico. Arch Venez Farmacol Terap. 2006;25(2):54-9.
7. Thomas SR, Chen K, Keaney JF. Oxidative stress and endothelial nitric oxide bioactivity. Antioxid Redox Signal. 2003;5(2):181-94.
8. Jeremy JY, Yim AP, Wan S, Angelini GD. Oxidative stress, nitric oxide, and vascular disease. J Card Surg. 2002;17(4):324-7.
9. Cohen RA. Role of nitric oxide in diabetic complications. Am J Ther. 2005;12(6):499-502.
10. Eisenberg S, Berk BC. The endothelial cell: physiologic dysfunction and pathologic consequences. Resident Staff Phys. 1995;41(7):13-23.
11. Esper RJ, Nordaby R, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol. 2006;5:4.
12. Strawn WB, Ferrairo CM. Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis. Curr Opin Lipidol. 2002;13(5):505-12.
13. Kintscher U, Lyon CJ, Law RE. Angiotensin II, PPAR-gamma and atherosclerosis. Front Biosci. 2004;9:359-69.
14. Deinum J, Chaturvedi N. The Renin-Angiotensin system and vascular disease in diabetes. Semin Vasc Med. 2002;2(2):149-56.
15. Shaw SG, Boden PJ. Insulin resistance, obesity and the metabolic syndrome. Is there a therapeutic role for endothelin-1 antagonists? Curr Vasc Pharmacol. 2005;3(4):359-63.
16. Simón A, Castro A, Kaski JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. Rev Cubana Med. 2001;40(3):212-22.
17. Salama I, Rubinstein A. Hemorreología. En: Salama I, Rubinstein A, Bregni C. Diabetes, hemorreología y microcirculación. Buenos Aires: Editorial AKADIA; 1996. p. 39-67.
18. De la Viga VM, Rodríguez MG, Quintana MG. La disfunción endotelial: una propuesta hacia el cambio [monografía en Internet]. Argentina Intermedicina; 2007 [citado 12 de octubre de 2011]. Disponible en: <http://www.intermedicina.com/Publicaciones/Pub-08.htm>
19. Alexánderson E, Calleja R, Martínez A, Lamothe PA, Ochoa JM, Meléndez G, et al. El impacto de la detección de disfunción endotelial en la aterosclerosis: estudio mediante tomografía por emisión de positrones. Arch Cardiol Méx. 2010;80(1):36-40.
20. Tyagi SC, Hayden MR. Role of nitric oxide in matrix remodeling in diabetes and heart failure. Heart Fail Rev. 2003;8(1):23-8.
21. Huijberts MS, Becker A, Stehouwer CD. Homocysteine and vascular disease in diabetes: a double hit? Clin Chem Lab Med. 2005;43(10):993-1000.

22. Bastarrachea RA, López JC, Comuzzie AG. El eje adipovascular: entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo. *Rev Mex Cardiol*. 2005;16(3):112-20.
23. Tellez J. Adiponectina y disfunción endotelial. *RESPYN* [serie en Internet]. 2005 [citado 12 de octubre de 2011];16. Disponible en: <http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2005/ee-16-2005/documentos/12.htm>
24. Cachofeiro V, Miana M, Martín B, De los Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes*. 2006;4(4):195-204.
25. López A. Disfunción endotelial y proteína inductora de disfunción endotelial (EDIP): un nuevo marcador de esta patología. *Nefrología*. 2003;XXIII (supl 4):21-6.
26. Aschner P. Disfunción endotelial en diabetes mellitus. *Rev Colomb Cardiol*. 1998;6(5):287-92.
27. Triana ME. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2001;2(2):131-41.
28. Yamagichi S, Nakamura K, Takeuchi M, Imaizumi T. Molecular mechanism for accelerated atherosclerosis in diabetes and its potential therapeutic intervention. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2004;24(4):129-34.
29. Woodman RJ, Chew GT, Watts GF. Mechanisms, significance and treatment of vascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus: focus on lipid-regulating therapy. *Drugs*. 2005;65(1):31-74.
30. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(5):816-23.
31. Boutati EI, Raptis SA. Postprandial hiperglycaemia in type 2 diabetes: pathophysiological aspects, teleological notions and flags for clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl:S13-23.
32. Pisabarro R. Disfunción endotelial en diabetes. *Diabetes Hoy* [serie en Internet]. 2001 [citado 12 de octubre de 2011];18. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=27080&pagina=1>
33. Sánchez CF, Angulo J, Vallejo S, Peiro C, Llergo L, Sánchez A, et al. Relación entre control metabólico y disfunción endotelial en ratas diabéticas. *Nefrología*. 1995;XIX(supl 1):53-8.
34. Loomans CI, De Koning EJ, Staal FJ, Rabelink TJ, Zonneveld AJ. Endothelial progenitor cell dysfunction in type 1 diabetes: another consequence of oxidative stress? *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(11-12):1468-75.
35. Costacou T, Lopes-Virella MF, Zgibor JC, Virella G, Otvos J, Walsh H, et al. Markers of endothelial dysfunction in the prediction of coronary artery disease in type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes. Complications Study. *Diabetes Complications*. 2005;19(4):183-93.

36. Moldoveanu E, Tanaseanu C, Tanaseanu S, Kosaka T, Manea G, Marta DS, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in type 2 diabetics. *Eur J Intern Med.* 2006;17(1):38-42.
37. Moussavi N, Renier G, Roussin A, Mamputu JC, Buithieu J, Serri O. Lack of concordance between plasma markers of cardiovascular risk and intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6(1):69-77.
38. Charvat J, Michalova K, Chlumsky J, Valenta Z, Kvapil M. The association between left ventricle diastolic dysfunction and endothelial dysfunction and the results of myocardial SPECT in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Int Med Res.* 2005;33(5):473-82.
39. Karasik A. Glycaemic control is essential for effective cardiovascular risk reduction across the type 2 diabetes continuum. *Ann Med.* 2005;37(4):250-8.
40. Poveda J, Núñez S, Arauz G. Disfunción endotelial en el paciente diabético Tipo 2. *Rev Costarric Cardiol.* 2003;5(3):19-23.
41. Maejima K, Nakano S, Himeno M, Tsuda S, Makiiski H, Ito T, et al. Increased basal levels of plasma nitric oxide in Type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications. *Diabetes Complications.* 2001;15(3):135-43.
42. Rodríguez L, López 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(6):1137-43.
43. Endemann DH, Schiffrin EL. Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6(2):85-9.
44. Rodríguez L. Diabetes, hemoglobina glicosilada y disfunción endotelial. *Nefrología.* 2000;XX(supl 1):31.
45. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2002;45(4):461-75.
46. Home P. Contributions of basal and post-prandial hyperglycaemia to micro and macrovascular complications in people with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(7):989-98.
47. Verges B. The impact of prandial glucose regulation in practice. *Diabetes Nutr Metab.* 2002;15(6 Suppl):28-32.
48. Segal P. Postprandial dysmetabolism and large-vessel disease. *Diabetes Nutr Metab.* 2002;15(6 Suppl):3-8.
49. Hopfner RC, Gopalakrishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia.* 1999;42:1383-94.
50. Sármán B, Tóth M, Somogyi A. Role of endothelin-1 in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.* 1998;14:171-5.
51. Farhangkhoe H, Khan ZA, Barbin Y, Chakrabarti S. Glucose-induced up-regulation of CD36 mediates oxidative stress and microvascular endothelial cell dysfunction. *Diabetologia.* 2005;48(7):1401-10.

52. Rigla M, Pérez A, De Leiva A. Disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación e hiperhomocisteinemia en la diabetes mellitus. *Cardiovas Risk Factors*. 2001;10(5):296-302.
53. Millán I, De Alvaro F. Homocisteína y disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante. *Nefrología*. 1998;XVIII(3):186-95.
54. Hernández V, Toledo I, Sánchez F, López G, Vadillo M. Homocisteína y enfermedad vascular en diabetes mellitus tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr*. 2001;9(4):170-5.
55. Tilton RG. Diabetes vascular dysfunction: links to glucose-induced reductive stress and VEGF. *Microsc Res Tech*. 2002;57(5):390-407.
56. Rosenson RS. Evaluación del riesgo en distintos espectros de síndrome metabólico. *Am J Cardiol*. 2005;96(Suppl):8E-10E.
57. Rubio AF, Vargas H, Medina R, Escalante BA. Niveles de moléculas de adhesión solubles en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos e hipertensos. *Gac Méd Méx*. 2008;144(1):11-4.
58. Velarde MS, Prado MM, Carrizo TR, Abregú AV, Sánchez SS. Evaluación de disfunción endotelial en pacientes con diabetes tipo 2. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2007;41(4):491-7.
59. Velarde MS, Carrizo TR, Pardo MM, Díaz EI, Fonio MC, Bazán MC et al. Marcadores de inflamación y disfunción endotelial en niños con diabetes tipo 1. *Medicina*. 2010;70(1):44-8.
60. Fouilloux C, Contreras F, Lares M, Magaldi L, La Mayda C, Pacheco B, et al. Variables hemodinámicas versus hormonas endoteliales en hipertensos y diabéticos tipo 2 con disfunción endotelial. *Arch Venez Farmacol Ter*. 2008;27(1):65-75.
61. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trend Immunol*. 2004;25(1):4-7.
62. Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002;90(5A):27G-33G.
63. Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction in type 2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1621-7.
64. Museteanu P, Dumitrache C. Update on the metabolic syndrome possible therapeutic targets. *Rom J Endocrinol*. 2004;42(1-4):3-10.
65. Inserra F. Microalbuminuria como marcador de disfunción endotelial, riesgo renal y cardiovascular [monografía en Internet]. Buenos Aires. Instituto de Investigaciones Cardiológicas (ININCA). 2001 [citado 12 de octubre de 2011]. Disponible en: <http://www.renal.org.ar/rn/h/h01.htm>
66. Petit Y, Contreras F, Lara A, Díaz G, Verde O. Microalbuminuria como indicador precoz de Hipertrofia Ventricular Izquierda en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, no

hipertensos. Arch Venez Farmacol Terap [serie en Internet]. 2004 [citado 12 de octubre de 2011]; 23(1). Disponible en:

http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-02642004000100007&script=sci_arttext

67. Rosa F, Romero E, Lea E, Antequera R, Vásquez J, Uzcátegui M. Ácido úrico: componente del riesgo cardiovascular en el Síndrome Metabólico. VITAE Academia Biomédica Digital [serie en Internet]. 2006 [citado 12 de octubre de 2011]; 27. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/abstract?id=va06010&lang=es>

68. Deintenfass L. Estudio de la viscosidad sanguínea como factor etiológico de la microangiopatía diabética. En: Salama I, Rubinstein A, Bregni C. Diabetes, hemorreología y microcirculación. Buenos Aires: Editorial AKADIA; 1996. p. 86-96.

69. De Cristofaro R, Rocca B, Vitacolonna E, Falco A, Marchesani P, Ciabattini G, et al. Lipid and protein oxidation contribute to a prothrombotic state in patient with type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost. 2003; 1(2):250-6.

70. Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the framingham offspring study. Diabetes. 2006;55(2):530-7.

71. Vericel E, Januel C, Carreras M, Moulin P, Lagarde M. Diabetic patients without vascular complications display enhanced basal platelet activation and decreased antioxidant status. Diabetes. 2004; 53(4):1046-51.

72. Kassab E, McFarlane SI, Sower JR. Vascular complications in diabetes and their prevention. Vasc Med. 2001; 6(4):249-55.

73. Schrön K. Blood vessel wall interactions in diabetes. Diabetes. 1997; 46(Suppl 2):S115-8.

74. Esmatjes E, Vidal J. Patología del corazón de origen extracardíaco (XI). Repercusión cardíaca de la diabetes mellitus. Rev Esp Cardiol. 1998; 51(8):661-70.

75. Wägner AM, Sánchez JL, Pérez A. Diabetes mellitus y lipemia posprandial. Endroc Nutr. 2000; 47(10):311-9.

76. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Diabetes Care. 1991; 14(9):839-55.

77. Woodman RJ, Chew GT, Walts GF. Mechanisms, significance and treatment of vascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus: focus on lipid regulating therapy. Drugs. 2005; 65(1):31-74.

78. Januszewski AS, Alderson NL, Metz TO, Thorpe SR, Baynes JW. Role of lipids in chemical modification of protein and development of complications in diabetes. Biochem Soc Trans. 2003; 31(Pt 6):1413-6.

79. Deedwania PC. Mechanisms of endothelial dysfunction in the metabolic syndrome. Curr Diab Rep. 2003; 3(4):289-92.

80. Lee IK, Kim HS, Bae JH. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipemia. Int J Clin Pract. Suppl. 2002; 129:59-64.

81. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskinen MR. What does postprandial hyperglycaemia mean? *Diabet Med.* 2004;21(3):208-13.
82. Tushuizen ME, Diamant M, Heine RJ. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med J.* 2005;81(951):1-6.
83. Saxena R, Madhu SV, Shukla R, Prabhu KM, Gambhir JK. Postprandial hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications. *Clin Chim Acta.* 2005;359(1-2):101-8.
84. Rebolledo OR, Actis Dato SM. Postprandial hyperglycemia and hyperlipidemia-generated glycoxidative stress: its contribution to the pathogenesis of diabetes complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9(4):191-208.
85. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short and long-term simvastatin treatment. *Circulation.* 2002;106(10):1211-8.
86. Lankin VZ, Lisina MO, Arzamastseva NE, Konovalova GG, Nedosugova LV, Kaminniyi AI, et al. Oxidative stress in atherosclerosis and diabetes. *Bull Exp Biol Med.* 2005;140(1):41-3.
87. Skrha J. Pathogenesis of angiopathy in diabetes. *Acta Diabetol.* 2003;40(Suppl 2):S324-9.
88. Hernández C, Simó R. Lipoproteína (a) y diabetes mellitus. *Endocrinología.* 1994;41(1):20-4.
89. Pupo LM. Drogas antihipertensivas y "nuevo diagnóstico de diabetes". *Bol Consejo Argent H.T.A.* 2006;7:11-4.
90. Gress TW, Nieto FJ, Chahar 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.
91. García JA, Gonseski VC, González TP, Franco FF. Renoprotección en diabetes e hipertensión: Revisión bibliográfica de la conducta actual. *Rev Postgr VIa Cáted Med.* 2005;144:11-5.
92. Contreras F, Rivera M, Vázquez J, Yáñez CI, De la Parte MS, Velasco M. Diabetes e hipertensión. Aspectos clínicos y terapéuticos. *Arch Venez Farmacol Terap [serie en Internet].* 2000 [citado 12 de octubre de 2011];19(1). Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-02642000000100003&script=sci_arttext
93. Dixon LJ, Hughes SM, Rooney K, Madden A, Devine A, Leahey W, et al. Increased superoxide production in hypertensive patients with diabetes mellitus: role of nitric oxide synthase. *Am J Hypertens.* 2005;18(6):839-43.
94. Nolly H. Respuesta del endotelio ante la injuria en diabéticos. *Rev Postgr VIa Cáted Med [serie en Internet].* 2000 [citado 12 de octubre de 2011];97. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista97/respuesta_endotelio_diabeticos.html

95. Rodríguez Y. Interpretaciones recientes sobre el metabolismo lipídico en la resistencia a la insulina. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2003;9(4):193-8.
96. Friedman J, Peleg E, Kagan T, Shnizer S, Rosenthal T. Oxidative stress in hypertensive, diabetic, and diabetic hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2003;16(12):1049-52.
97. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2001;27(4Pt 1):436-47.
98. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-5.
99. Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1997;80(3A):94A-101A.
100. Alfonso L, Di Carli MF. Regulación del flujo coronario en diabetes. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2001;30:448-56.
101. Huidobro A, Cuevas A, Chamorro G, Maiz A, Rosowski J, Villarroel L, et al. Resistencia insulínica y cardiopatía coronaria. *Arterioesclerosis*. 2000;12(3):153-9.
102. Rivera JJ, De la Llata M. Enfermedad arterial coronaria y diabetes mellitus. *Rev Med IMSS*. 2000;38(1):17-22.
103. Botla CE. Insuficiencia cardíaca y diabetes. Una combinación de alto riesgo. *Rev Insuf Cardíaca*. 2009;4(3):107-13.
104. Savigne W, Fernández JI, Fernández-Brito JE, Aldama A. Descripción aterométrica de las lesiones en extremidades inferiores en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2001;2(1):22-6.
105. De la Torre W, Figueroa J, Chicaiza M, Maldonado G. Aterosclerosis carotídea asintomática en la diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidad y postmenopausia. *Rev ALAD*. 2002;X(2):43-50.
106. Santos S, López J, Íñiguez C, Ortells M, Escalza I, Navas I. Diabetes mellitus e ictus. *Rev Neurol*. 2000;31(1):14-6.
107. Gandolfo MC, Noguera A. Marcadores bioquímicos e disfunción endotelial en diabetes mellitas. *Actual Nutr*. 2007;8(1):62-7.
108. Rubio AF, Vargas H, Medina R, Escalante BA. Niveles de moléculas de adhesión solubles en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos e hipertensos. *Gac Méd Méx*. 2008;144(1):11-4.
109. Badimón L, Martínez J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol*. 2002;15(Supl 1):17-26.
110. Corbatón A, Cuervo R, Serrano M. La diabetes mellitus tipo 2 como enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7(Supl A):9-22.

111. Colectivo de autores. Interacción de las especies reactivas de oxígeno con los componentes celulares. Daño oxidativo. En: Balance antioxidante/pro-oxidante: salud y enfermedad. La Habana: Editorial Palcograf; 2004. p. 30-47.
112. Dalli E. Evaluación de la disfunción endotelial en pacientes con diabetes. Av Diabetol. 2005;21(4):292-301.
113. Münzel T, Sinning C, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. Ann Med. 2008;40(3):180-96.
114. Irribarra V, Germain A, Cuevas A, Eaúndez L, Valdés G. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. Rev Méd Chil. 2000;128(6):659-70.
115. Esposito K, Gulgliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2004;110(2):214-9.
116. Beisswenger P, Heine RI, Leiten LA, Moses A, Toumiletho J. Prandial glucose regulation in the glucose triad: emerging evidence and insight. Endocrine. 2004;25(3):195-202.
117. Richards RJ. Postprandial hyperglycemia. J La State Med Soc. 2003;155(5):260-5.
118. Obregón O, Vecchionacce H, Brito S, Lares M, Castro J, Ramírez X, et al. Efecto antiglicosilante de las vitaminas E y C. Arch Venez Farmacol Terap [serie en Internet]. 2005 [citado 12 de octubre de 2011];24(1). Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-02642005000100010&script=sci_arttext
119. Vega S, Devaraj S, Jialal I. Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. J Invest Med. 2004;52(1):24-32.
120. Antoniades C, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouzas P, Stefanadis C. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice. Herz. 2003;28(7):628-38.
121. Penckofer S, Schwertz D, Florczak K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants. Cardiovasc Nurs. 2002;16(2):68-85.
122. Jakus V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. Bratisl Lek Listy. 2000;101(10):541-51.
123. Núñez AJ. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. Rev Cubana Salud Pública. 2011;37(Supl):644-60.
124. Elejalde JI. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. An Med Interna. 2001;18(6):326-35.
125. Reyes MP, Morales JA, Madrigal EO. Diabetes. Tratamiento nutricional. Med Int Méx. 2009;25(6):454-60.

126. Schultz J, Harris AK, Rychly DJ, Ergui A. El estrés oxidativo y el uso de antioxidantes en la diabetes: La vinculación de la ciencia básica a la práctica clínica. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:5.
127. Cuerda C, Luengo LM, Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo FL, et al. Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):68-78.
128. Díaz D. Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. *Rev Cubana Invest Biomed* [serie en internet]. 2006 [citado 12 de octubre de 2011];25(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
129. Rosas EA, Martínez AJ, Ochoa JM, Calleja R, Sierra C, Iñarra F, et al. Efecto del tratamiento combinado con metformina/glimepirida sobre la función endotelial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evaluados mediante PET. *Arch Cardiol Méx*. 2004;79(4):249-56.
130. Vinocour MV. El cardiólogo tratando la hiperglicemia de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev Costarric Cardiol*. 2003;5(2):27-34.
131. Yamagishi S, Nakamura K, Takeuchi M. Inhibition of postprandial hyperglycemia by acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with the metabolic syndrome. *Med Hypothesis*. 2005;65(1):152-4.
132. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, et al. The post-prandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med*. 2004;21(2):171-5.
133. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. Effect of posprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*. 2004;53(3):701-10.
134. Ordóñez A, Hernández A, Borrego JM, Gutiérrez E, Prieto MF, Vilorio MM, et al. Estudio de la reversibilidad de la disfunción endotelial en un modelo de diabetes mellitus. Tratamiento experimental mediante trasplante de islotes pancreáticos. *Endocrinol Nutr*. 2000;47:152-5.

Recibido: 23 de diciembre de 2011.

Aprobado: 13 de febrero de 2012.

Jeddú Cruz Hernández. Hospital Ginecoobstétrico Docente "América Arias". Calle Línea, esquina G, Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: celsocruz@infomed.sld.cu