

# Insuficiencia cardíaca y diabetes

JORGE THIERER<sup>MTSAC, 1</sup>

## *Dirección para separatas:*

Jorge Thierer  
Instituto Cardiovascular  
Buenos Aires  
Blanco Encalada 1543  
Tel: 4787-7500

## RESUMEN

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca y la diabetes continúa creciendo. Ambas están fuertemente asociadas. La diabetes es un fuerte predictor de aparición de insuficiencia cardíaca. Las razones son la presencia de enfermedad coronaria y los trastornos metabólicos vinculados con la resistencia a la insulina que generan disfunción contráctil. Los pacientes con insuficiencia cardíaca que son diabéticos tienen peor evolución. Los betabloqueantes vasodilatadores y los inhibidores de la enzima convertidora ejercen una influencia favorable, en tanto que el uso de glitazonas todavía es controversial. La insuficiencia cardíaca puede a su vez generar diabetes, debido a la activación del sistema nervioso simpático y al efecto del tratamiento. La comprensión adecuada de estos hechos es fundamental para tomar decisiones correctas y mejorar la suerte de los pacientes.

REV ARGENT CARDIOL 2006;74:60-67.

Palabras clave > Insuficiencia cardíaca - Diabetes - Resistencia a la insulina

## INTRODUCCIÓN

Diabetes e insuficiencia cardíaca, dos verdaderas plagas de la civilización occidental, amenazan con convertirse en epidemias en los próximos años.

La prevalencia de insuficiencia cardíaca en la población adulta oscila entre el 1% y el 2%, con un fuerte incremento con la edad, de manera que en mayores de 75 a 80 años ronda el 10%. (1) La mejora en la expectativa de vida y el progreso de la medicina aseguran en el futuro un aumento en dichas cifras.

La prevalencia de diabetes en la población adulta oscila entre el 4% y el 6%. Se considera, sin embargo, que hay subregistro de esta patología y que tal vez la verdadera prevalencia esté en alrededor del 8% al 10%. Para 2025 se pronostica una duplicación en el número de diabéticos. (2)

Ahora bien, diabetes e insuficiencia cardíaca guardan íntima asociación. De hecho, la prevalencia de diabetes en los pacientes con insuficiencia cardíaca supera largamente los guarismos mencionados. Sabemos que por cada incremento del 1% en la hemoglobina glicosilada la incidencia de insuficiencia cardíaca puede aumentar el 8% a 16%. (3) En los ensayos aleatorizados que exploraron el efecto de diversas drogas en insuficiencia cardíaca, la prevalencia de diabetes ha variado del 11% en el estudio CIBIS II (4) a casi el 40% en el estudio americano de carvedilol. (5) Y en diferentes registros de hospitalización por insuficiencia cardíaca, el 25% a 45% de los incluidos son diabéticos. (6-8)

Existe entonces una fuerte relación entre la diabetes y la insuficiencia cardíaca. Como ya sabemos, la diabetes es un factor de riesgo independiente para el

desarrollo de insuficiencia cardíaca y así lo reveló el estudio de Framingham, en el que la presencia de diabetes aumentó dos veces y media el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en los hombres y cinco veces en las mujeres. (9) Pero, además, los pacientes con insuficiencia cardíaca, si son diabéticos, tienen peor evolución y en numerosas series la diabetes es en ellos un predictor independiente de mal pronóstico. (10, 11)

Esta revisión intenta definir el porqué de esta asociación, revisar sus razones fisiopatológicas y, a la vez, hacer referencia a algunos hallazgos relativamente recientes que tienen que ver con el tratamiento de ambas patologías.

## ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE DIABETES

Bajo el nombre de diabetes se engloba una serie de trastornos que se caracterizan por hiperglucemia crónica, que, no obstante, no es la única característica distintiva. Los dos tipos mayores de diabetes son el tipo 1, insulinodependiente, y el tipo 2, o no insulinodependiente. La diabetes tipo 1 se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina y suele comenzar antes de la adultez. En la de tipo 2, en cambio, el déficit de insulina es relativo y una característica esencial es la insulinorresistencia. A nivel de los órganos periféricos, fundamentalmente músculo esquelético, tejido adiposo e hígado, hay resistencia al efecto de la insulina y, por lo tanto, el ingreso de glucosa en las células está disminuido. En este caso, la secreción de insulina aumenta para compensar el efecto disminuido y durante un tiempo en la evolución de los pacientes hay hiperinsulinemia con hiperglucemia asintomática.

mática. Finalmente se produce un déficit de insulina relativo y el paciente presenta entonces diabetes tipo 2, que involucra al 80%-90% de todos los pacientes diabéticos. (12).

De acuerdo con los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes y de la Organización Mundial de la Salud, se consideran valores normales de glucemia menos de 110 mg/dl en ayunas y menos de 140 mg/dl en una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Los pacientes con una glucemia de 126 mg/dl o más en ayunas en determinaciones repetidas o que en una prueba de tolerancia oral a la glucosa es de 200 mg/dl o más se consideran diabéticos. Los pacientes con valores en ayunas de entre 110 y 126 mg/dl presentan glucemia alterada en ayunas y aquellos cuya glucemia se encuentra entre 140 y 200 mg/dl en una prueba de tolerancia oral a la glucosa presentan disminución de la tolerancia a la glucosa. (13)

Una serie de factores aumenta el riesgo de desarrollar diabetes. Además de factores de índole étnica y genética, la edad y la historia familiar, un índice de masa corporal aumentado, el tabaquismo, el sedentarismo, una dieta pobre en fibras y grasas poliinsaturadas y rica en hidratos de carbono, la obesidad abdominal y la presencia de resistencia a la insulina son marcadores de riesgo incrementado de tornarse diabético. (14, 15) De los pacientes con resistencia a la insulina presente, un 5% por año evoluciona a la diabetes tipo 2. (16) Las complicaciones microvasculares de la diabetes –nefropatía, retinopatía y neuropatía– se relacionan con el grado de hiperglucemia y se pueden manejar si se hace un control adecuado de la glucosa. Las complicaciones macrovasculares, fundamentalmente coronariopatía, accidente cerebrovascular y vasculopatía periférica, representan un desafío muy importante, ya que son las causas mayores de morbilidad. (12)

#### LA ASOCIACIÓN DE LA DIABETES CON LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

¿Por qué la relación tan fuerte entre insuficiencia cardíaca y diabetes?

Probablemente ello tiene que ver con una serie de hechos: (17, 18)

- Los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (hipertensión, hipertrofia ventricular) son más frecuentes en los diabéticos.
- Los diabéticos tienen mayor incidencia y prevalencia de enfermedad coronaria.
- Diabetes e insuficiencia cardíaca comparten procesos fisiopatológicos comunes, incluidos la activación neurohormonal, la disfunción endotelial y el aumento del estrés oxidativo.
- La diabetes es capaz de generar una cardiopatía específica independiente de la presencia de la enfermedad coronaria.
- Como ya sabemos, a peor control metabólico en los diabéticos, mayor insuficiencia cardíaca. (19)

- Los diabéticos suelen recibir menos tratamiento con betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora y en presencia de factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca este subtratamiento se traduce en mayor incidencia de ésta.

#### LA CORONARIOPATÍA DEL DIABÉTICO

La prevalencia aumentada de coronariopatía en los diabéticos explica en parte la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en esta población.

La diabetes y la enfermedad aterosclerótica comparten muchas características. Son trastornos típicamente occidentales; representan enfermedades crónicas de largo tiempo de evolución y, si bien la agresión inicial tiene lugar cuando los pacientes todavía son jóvenes, suelen manifestarse claramente en la edad media o avanzada de la vida. Muchos de los factores de riesgo para diabetes y enfermedad aterosclerótica son comunes. (12) Aunque la predisposición genética es diferente, hay múltiples factores que, actuando en forma conjunta, pueden producir las manifestaciones clínicas. Constituyen una excepción los niveles elevados de LDL, un factor de riesgo para enfermedad aterosclerótica, pero no para diabetes. Si, como ya dijimos, la prevalencia de diabetes en la población general oscila entre el 3% y el 5%, es mucho mayor en los pacientes coronarios. Aproximadamente el 20% de los pacientes coronarios son diabéticos y la enfermedad coronaria es dos veces más frecuente en los diabéticos tipo 2 que en los no diabéticos. Además, en los pacientes diabéticos la mortalidad por coronariopatía es dos a cuatro veces mayor que en los pacientes no diabéticos. Alrededor de la mitad de los pacientes diabéticos mueren por enfermedad coronaria. Los eventos coronarios en pacientes diabéticos se asocian con una mortalidad mucho mayor que en los pacientes no diabéticos. (13, 20)

¿Por qué está relación entre diabetes y enfermedad coronaria?

La mayor parte de los factores de riesgo para enfermedad coronaria están mucho más presentes en los diabéticos tipo 2 que en los pacientes no diabéticos, con excepción de la elevación de LDL y el tabaquismo. Sin embargo, los factores de riesgo tradicionales son responsables de sólo el 25% al 50% del aumento del riesgo de coronariopatía que se ve en los pacientes diabéticos.

La aterosclerosis es, como sabemos, un proceso complejo que afecta el endotelio, el músculo liso vascular y las plaquetas. La diabetes es responsable de una serie de cambios en cada uno de estos componentes de la pared del vaso que favorece la aparición de enfermedad aterosclerótica. (21)

Los mecanismos por los cuales la diabetes potencia el fenómeno aterosclerótico tienen que ver con la alteración del perfil lipídico y el metabolismo hidrocarbonado. La insulinoresistencia, la hiperglucemia

y el aumento de los ácidos grasos libres en la diabetes tipo 2 generan disfunción endotelial, paso inicial de la aterosclerosis, al disminuir la producción de óxido nítrico y aumentar la formación de radicales libres, con incremento del estrés oxidativo. (22)

La hiperglucemia y la hiperinsulinemia aumentan la producción de endotelina 1. El activador tisular del plasminógeno está disminuido y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno, incrementado. Las plaquetas de los diabéticos tienen una expresión aumentada de receptores para la glicoproteína Ib y IIb-IIIa. (23)

En la diabetes tipo 2 y en la insulinoresistencia, al estar disminuido el efecto antilipolítico de la insulina, aumenta el acceso de ácidos grasos libres al músculo esquelético y el hígado, lo cual favorece la dislipemia. La disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa favorece la formación de partículas pequeñas y densas de LDL que están más propensas a ser oxidadas. Las LDL oxidadas generan la formación de moléculas proinflamatorias, incluidas moléculas de adhesión, disminuyen la formación de óxido nítrico y, por lo tanto, favorecen la disfunción endotelial. (12, 22)

La hiperglucemia y los productos glicosilados terminales también son responsables de la progresión de la enfermedad aterosclerótica. La hiperglucemia debe ser entendida como un agente inflamatorio. Genera disfunción endotelial, alteraciones en el perfil lipídico, en los factores de la coagulación, puede llevar al desarrollo de hipertensión y ejerce muchos de sus efectos perjudiciales a través de la formación de productos glicosilados terminales. (24) Estos últimos se forman a partir de la condensación de aminoácidos con glucosa que pasan por diferentes etapas, primero inestables y luego más estables. Terminan uniéndose en forma covalente con grupos aminoácidos de proteínas y formando entre éstas uniones cruzadas. Estas etapas finales en la formación de los productos glicosilados son irreversibles y llevan a su acumulación en proteínas de larga vida como, por ejemplo, el colágeno. Promueven la proliferación celular, el desarrollo de aterosclerosis, actúan como toxinas a nivel vascular uniéndose a proteoglicanos en la superficie endotelial, alteran las uniones de colágeno, incrementan la formación de radicales libres y de esta manera potencian la cascada inflamatoria. (25) Se han vinculado a la patogenia no sólo de la aterosclerosis, sino también del mal de Alzheimer, la cardiopatía diabética y diversos procesos de envejecimiento.

Debido a la disminución del óxido nítrico, el aumento de los niveles de endotelina 1, angiotensina II y activación simpática, los diabéticos presentan alteración en la función del músculo liso vascular. La angiotensina II genera incremento del estrés oxidativo y junto con la hipertensión arterial contribuye al desarrollo de lesiones fibrosas. (26) Finalmente, las LDL oxidadas y la hiperglucemia pueden favorecer el desarrollo de apoptosis en el músculo liso vascular y pro-

mover la aterosclerosis. Las placas ateroscleróticas de los diabéticos son más susceptibles a la ruptura y, por actividad plaquetaria y coagulabilidad de la sangre incrementadas, son más propensos a la formación de trombo.

De manera, entonces, que en los diabéticos hay una serie de factores que favorecen el desarrollo de aterosclerosis acelerada, placas más vulnerables y, por lo tanto, más propensas a accidentarse. De allí que estos pacientes estén más expuestos a presentar síndromes coronarios agudos.

#### EL MIOCARDIO DEL DIABÉTICO

Más allá de la enfermedad coronaria, a nivel del músculo cardíaco en el diabético hay alteraciones que contribuyen a explicar la mayor incidencia de falla de bomba.

En condiciones normales, el 70% a 80% del consumo de energía miocárdica proviene de la oxidación de los ácidos grasos libres y sólo el resto depende de la glucólisis y la oxidación del ácido pirúvico. Sin embargo, este 20% a 30% de aporte energético proveniente de los hidratos de carbono es fundamental, ya que requiere menos oxígeno por mol de ATP que la oxidación de los ácidos grasos. En condiciones de mayor demanda metabólica, como por ejemplo la isquemia, la sobrecarga de presión o la hipoxia, la glucosa y el lactato se hacen proporcionalmente más importantes. De allí que en el corazón hibernado haya consumo preferencial de glucosa.

En el corazón diabético está disminuida la capacidad para transportar glucosa al interior de las fibras. (27) Ello favorece el desarrollo de glucólisis anaeróbica con aumento en la formación de ácido láctico, lo cual lleva a acidosis intracelular con alteración en el manejo del calcio. Se ha descrito disminución en los niveles de la ATPasa sarcoplasmática y alteraciones en la cadena pesada de miosina, con pasaje de la isoforma V1 a la V3. Todos estos factores pueden deprimir la función ventricular aun en ausencia de isquemia. (28)

Las alteraciones en el metabolismo lipídico no son menos importantes. La utilización de glucosa no sólo depende de la insulina, sino también de la competencia con los metabolitos de los ácidos grasos libres. En la diabetes, los niveles de ácidos grasos libres están aumentados, ya que la glucosa induce lipólisis al activar a la lipoproteína lipasa. Hay entonces en la diabetes lipólisis incrementada y un aumento en la producción hepática de triglicéridos. El aporte incrementado de lípidos al corazón aumenta la utilización de éste de ácidos grasos y a su vez disminuye la utilización de glucosa a través del llamado ciclo de Randle. La captación celular de glucosa disminuye porque su transportador es translocado de la membrana al citosol. Los ácidos grasos libres estimulan la expresión de receptores PPAR alfa y ello genera aumento en la captación de ácidos grasos libres en el miocardio, un aumento en la betaoxidación mitocondrial de los ácidos

grasos que, sin embargo, no llega a compensar el aumento en su captación y un aumento en la actividad de la piruvato deshidrogenasa cinasa que disminuye la acción de la piruvatodeshidrogenasa y la utilización de glucosa. Todo esto lleva a acumulación de lípidos intracelulares, lipotoxicidad, aumento de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, disminución de la fosforilación oxidativa y, por lo tanto, disfunción contráctil. (29, 30)

Por último, más allá de glucosa y ácidos grasos, parece desempeñar un papel importante lo que sucede con el metabolismo de los aminoácidos. En la diabetes hay un incremento del catabolismo proteico, un aumento en la diferencia arteriovenosa de aminoácidos ramificados a través del miocardio y una disminución de la síntesis proteica. La utilización de aminoácidos se transforma en una fuente adicional de energía. En pacientes diabéticos añosos, los aminoácidos necesarios para producir proteína muscular después del ejercicio derivan justamente del catabolismo proteico. (31) De allí entonces que haya experimentación acerca del soporte con diferentes aminoácidos en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca para lograr efecto anabólico y proteger el corazón contra la injuria isquémica. (32)

Ahora bien, por efecto de la resistencia a la insulina hay disminución de la entrada de glucosa, pero no todos los efectos de la insulina están disminuidos y es posible que la acción mitogénica de la insulina esté mantenida. El resultado será una exageración de estos efectos, que favorecen la proliferación de las células de la pared vascular y la hipertrofia miocítica. (33)

Por diferentes mecanismos, en la diabetes se produce un aumento de la actividad de la proteincinasa C. Ésta es activada a partir de diferentes neurohormonas, entre ellas angiotensina II y endotelina, pero también por factores de crecimiento endotelial y LDL, que estimulan a la fosfolipasa C que forma inositol trifosfato y diacilglicerol. El diacilglicerol a su vez activa a la proteincinasa C, que, como otras cinasas, genera efecto biológico al fosforilar diferentes estructuras. La proteincinasa C parece responsable de muchos de los efectos perjudiciales de la diabetes: disfunción endotelial y formación de radicales libres. La glucosa, a través del proceso de glucólisis, es capaz de generar diacilglicerol de *novo*, sin requerir la activación de la fosfolipasa C. (27)

Un estatus metabólico caracterizado entonces por hiperglucemia y aumento de los ácidos grasos libres puede generar por lo tanto un fenómeno de remodelación similar al que produce la activación neurohormonal, con alteraciones a nivel de las proteínas estructurales y enzimáticas, hipertrofia, reducción de la función contráctil, disminución del almacenamiento de energía y alteración en el manejo del calcio. (29)

Más allá de estas alteraciones metabólicas, en la génesis de la insuficiencia cardíaca en el paciente diabético también intervienen la disminución de la sensibilidad barorrepleja, lo cual se traduce en un incre-

mento de la actividad simpática, la disfunción endotelial que genera hipertensión arterial, aterosclerosis y alteración de la microcirculación, y otras consecuencias ligadas a la resistencia a la insulina: el incremento del colágeno y fibrosis, el aumento en el número de receptores AT1 con incremento de la actividad del sistema-renina angiotensina y del factor de necrosis tumoral. (28)

Mucha de la información presentada hasta aquí proviene de estudios en animales y no se ha confirmado en corazones humanos. Es más, algunos discuten si verdaderamente hay resistencia a la insulina a nivel cardíaco en los pacientes con diabetes. (34, 35) Los resultados de los estudios son contradictorios. El otro punto conflictivo es si realmente existe la llamada cardiopatía diabética, esto es, una miocardiopatía específica de los diabéticos que se presente en ausencia de enfermedad coronaria. (36) Ello se debe a que muchas veces en los pacientes coexisten diabetes e hipertensión y, en consecuencia, es difícil definir un riesgo de cardiopatía debido exclusivamente a la diabetes.

Sin embargo, muchos autores sostienen su presencia. La primera manifestación es la disfunción diastólica. La otra manifestación inicial es una respuesta anormal al ejercicio isométrico o isotónico con disminución del incremento normal de la fracción de eyección y ello se puede ver en hasta el 40% de los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2. La respuesta del corazón diabético al ejercicio muestra una disminución de la eyección en respuesta a un incremento de la poscarga. (32)

#### INFLUENCIA DE LA DIABETES EN EL PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA. CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

La presencia de diabetes es una condición que implica menor expectativa de vida. Tiene por lo tanto valor pronóstico al coexistir con otras patologías. La insuficiencia cardíaca no es la excepción y el peso pronóstico se da tanto en pacientes ambulatorios (10) como internados. (38) Las publicaciones iniciales no discriminaron la importancia de esta condición según la etiología de la falla de bomba. Sin embargo, más recientemente se ha hecho hincapié en el hecho de que el peso pronóstico adverso radicaría esencialmente en los pacientes coronarios. En el estudio SOLVD Prevención se evidenció que sólo en los coronarios la diabetes se asocia con empeoramiento clínico y pasaje a formas sintomáticas de insuficiencia cardíaca. (39) En los estudios SOLVD Tratamiento y BEST se confirmó que el efecto perjudicial de la diabetes se concentra en los pacientes de etiología isquémica y que la diabetes no parece ejercer un efecto perjudicial notable en los pacientes no coronarios. (40, 41) En los estudios SOLVD, la diabetes impuso un riesgo incrementado de mortalidad, fundamentalmente en los pacientes de etiología coronaria, de alrededor del 40%. Todos estos

análisis han sido retrospectivos y en todos ellos debe criticarse el hecho de que la cantidad de pacientes no coronarios diabéticos es escasa, por lo que los datos definitivos aún deben esperarse.

Respecto del tratamiento usual de la insuficiencia cardíaca, en los diabéticos debe evitarse el empleo de aquellos medicamentos que alteran el metabolismo hidrocarbonado, como las tiazidas. Los inhibidores de la enzima convertidora demostraron en el estudio SOLVD que disminuyen la incidencia de diabetes (42) y en el estudio HOPE demostraron en el grueso de los pacientes, especialmente en los diabéticos, que reducen la incidencia de insuficiencia cardíaca. (43) Ha habido temor acerca de la utilización de betabloqueantes en los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en ninguno de los estudios aleatorizados llevados a cabo con betabloqueantes se dio que la suerte de los diabéticos fuera diferente de la de los pacientes no diabéticos. Si bien puede existir cierto reparo respecto del uso de betabloqueantes cardiosselectivos en pacientes diabéticos, el uso de aquellos con propiedades vasodilatadoras puede asociarse con mejor evolución si consideramos que por vasodilatación son capaces de aumentar el flujo muscular y disminuir, por lo tanto, la resistencia a la insulina. (44-46) Además, este tipo de drogas puede modificar el perfil lipídico, mejorar el flujo renal al disminuir la microalbuminuria y aumentar la sensibilidad a la insulina. Más allá de las especulaciones fisiopatológicas, en el estudio COMET el carvedilol redujo la incidencia de nueva diabetes respecto del metoprolol en un 22% (47) en un seguimiento a casi 5 años.

Si nos referimos al tratamiento específico de la diabetes en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca, además de la sugerencia de no emplear metformina por el mayor riesgo de acidosis láctica, (48) el uso de glitazonas genera controversia. (49, 50) Desde un punto de vista teórico, estas drogas, que actúan sobre receptores PPAR gamma y aumentan la sensibilidad a la insulina, podrían producir mejoría de la función vascular, disminución de la disfunción endotelial, del estado inflamatorio y en las concentraciones de proteína C reactiva junto con mejoría del perfil lipídico. (51) El tratamiento de la insulinoresistencia puede generar también disminución de la tensión arterial. Todas estas razones explican por qué el tratamiento con glitazonas podría asociarse con una tasa significativamente menor de complicaciones vasculares respecto de la insulina. Pero, paralelamente, se ha visto con ellas un incremento de peso. Éste puede ser por adipogénesis estimulada por receptores PPAR gamma, pero también por verdadera retención hídrica que parece ser mayor cuando las glitazonas se emplean combinadas con insulina. (52) El riesgo de insuficiencia cardíaca es mayor en los pacientes tratados con glitazonas e insulina que en los que sólo reciben insulina. Pero en estos últimos es mayor que en los que reciben otro tipo de hipoglucemiantes. El uso

de glitazonas solas o combinadas con biguanidas o sulfonilureas no ha incrementado el riesgo de eventos cardíacos serios. Por lo tanto, si bien no están contraindicadas en la insuficiencia cardíaca, no se recomienda su uso en los pacientes en clase funcional III-IV. (48) En el estudio PROACTIVE, las glitazonas aumentaron el riesgo de insuficiencia cardíaca, pero no el de muerte por esa causa. (53) Y en otras publicaciones, los datos son completamente distintos. Así, en un análisis retrospectivo, donde se compararon 1.668 pacientes diabéticos equiparados por puntaje de propensión para el tratamiento con estas drogas y tratados con glitazonas o insulina, se evidencia que la incidencia de la insuficiencia cardíaca a dos años y de internación por insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con insulina. (54) En otro estudio retrospectivo, tanto las glitazonas como la metformina se asociaron con mejor evolución respecto de otros tratamientos hipoglucemiantes. (55) Es más, en algunos estudios pareciera que el pronóstico adverso de los diabéticos se concentra fundamentalmente en los tratados con insulina, mientras que el pronóstico de los diabéticos con insuficiencia cardíaca tratados con hipoglucemiantes orales no parece significativamente diferente del de los no diabéticos. (56) ¿Significa esto que la insulina es responsable de la peor evolución o que los diabéticos que necesitan insulina están más enfermos? Harán falta entonces estudios prospectivos y aleatorizados para demostrar si efectivamente las glitazonas son mejores que la insulina en el tratamiento de los pacientes.

Más allá del tratamiento convencional, han surgido nuevas líneas orientadas a aumentar la utilización miocárdica de glucosa, incrementar la sensibilidad a la insulina en el miocardio, reducir la utilización de ácidos grasos libres y, por último, disminuir la formación de radicales libres. (57)

La utilización de glitazonas cumple varios de estos objetivos con los reparos que ya hemos mencionado. Otros agentes potencialmente beneficiosos serían el fenofibrato, la leptina, ambos capaces de disminuir el aporte de ácidos grasos libres al corazón, y drogas como la trimetazidina y la ranolacina, capaces de aumentar la utilización de glucosa. Con ninguno de estos agentes hay todavía información definitiva en el campo de la cardiopatía diabética.

Se ha postulado que medidas dirigidas contra los productos glicosilados terminales podrían ser beneficiosas en el tratamiento de la diabetes. Así, por ejemplo, se ha utilizado aminoguanidina para prevenir la formación de estos productos. La aminoguanidina se evaluó en dos estudios aleatorizados en pacientes con nefropatía diabética, pero el exceso de toxicidad hepática limita por ahora su utilización. Otras medidas, como el antagonismo de los receptores de los productos glicosilados terminales, así como la ruptura de las uniones cruzadas entre estos productos y proteínas estructurales, todavía están en etapa experimental.

Lo mismo sucede con el uso de inhibidores de la proteínasa C, que podría disminuir o atenuar la cascada inflamatoria y la formación de radicales libres, de los que es responsable esta enzima. Estos estudios también se encuentran en etapa inicial. (57)

#### LA INSUFICIENCIA CARDÍACA PREDICE LA APARICIÓN DE DIABETES

Nos referiremos por último a la relación bidireccional que existe entre insuficiencia cardíaca y diabetes. Hace mucho que se sabe que la diabetes es causa de insuficiencia cardíaca; sin embargo, la insuficiencia cardíaca puede generar con el tiempo la aparición de diabetes. (58) Ello tiene que ver con una serie de factores.

En muchos pacientes con insuficiencia cardíaca se verifica un incremento de la resistencia a la insulina. (59) Este aumento en algunos casos puede ir seguido a largo plazo por una disminución de células beta de los islotes pancreáticos. La hiperglucemia y la hiperlipidemia generadas por el incremento de la resistencia a la insulina terminarán deprimiendo la capacidad de las células beta para secretar insulina y favoreciendo la aparición de fenómenos de apoptosis a nivel de dichas células. En la transición de la resistencia a la insulina en la diabetes, el 20% a 40% de células de los islotes pancreáticos pueden perderse por apoptosis. (60)

En los pacientes con insuficiencia cardíaca hay un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático. La hiperactividad del sistema nervioso simpático, evidenciada por aumento de la frecuencia cardíaca, es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes con el paso del tiempo. (61) En el estudio ARIC, con más de 8.000 adultos de mediana edad sin diabetes, la hiperactividad simpática duplicó el riesgo de desarrollar diabetes en los siguientes 8 años de seguimiento. Los mecanismos por los cuales esto sucede tienen que ver con la acción a nivel de los receptores alfa y beta. Por efecto alfa se genera vasoconstricción con disminución del aporte de glucosa al músculo e incremento de la resistencia a la insulina. El estímulo a nivel de los receptores beta aumenta la lipólisis, con elevación de los niveles de ácidos grasos libres. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, los niveles aumentados de noradrenalina se correlacionan con los niveles de ácidos grasos libres. Y, a su vez, los ácidos grasos libres generan mayor activación del sistema nervioso simpático. La hiperactividad simpática puede además incrementar el estrés oxidativo. Si bien la insulina normalmente genera vasodilatación al aumentar la producción local de óxido nítrico, la hiperactividad simpática puede generar un incremento de radicales libres que, a su vez, bloquean la vasodilatación mediada por insulina. (60) A mayor severidad de la insuficiencia cardíaca, mayor es la resistencia a la insulina y mayor el riesgo de desarrollar diabetes; (62) en algunas series, la CF III-IV es un predictor

independiente de ésta. (63) La incidencia de diabetes en pacientes con insuficiencia cardíaca oscila entre el 1% y el 3% anual. (47, 63)

En condiciones normales, los betabloqueantes aumentan el riesgo de desarrollar diabetes, fundamentalmente los no selectivos, como el propranolol y el timolol. Los beta-1 selectivos, como el atenolol y el metoprolol, generan reducciones menores que los anteriores en la resistencia a la insulina, mientras que los vasodilatadores pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir entonces los cambios ateroscleróticos. La diferencia entre el carvedilol, que es vasodilatador, y el metoprolol, beta-1 selectivo, en lo que tiene que ver con la mayor resistencia a la insulina generada por este último, quedó evidenciada en los estudios COMET y GEMINI, (64) en diferentes contextos clínicos. Las distintas respuestas lipídicas a ambos betabloqueantes pueden tener que ver con el hecho de que los bloqueantes betaselectivos disminuyen la actividad de la lipoproteína lipasa y de la lecitilcolesteriltransferasa, con la que la lipólisis disminuye, mientras que los bloqueantes que tienen además efecto alfabloqueante, aumentan la actividad de ambas enzimas.

La relación entre insuficiencia cardíaca y diabetes tiene que ver no sólo con la hiperactividad simpática, sino también con los efectos de ambos sobre la hipertrofia y la disfunción sistólica y diastólica, la disminución de la masa muscular que aumenta la resistencia a la insulina y la activación del sistema renina-angiotensina. (65) Todos estos factores, así como el empleo de drogas para tratar a pacientes con hipertensión y coronariopatía, como las tiazidas y los betabloqueantes, pueden favorecer el desarrollo de diabetes en el seguimiento. El tratamiento adecuado de la insuficiencia cardíaca, el empleo de inhibidores de enzima convertidora y de betabloqueantes no selectivos podrá disminuir el riesgo de presentar diabetes en el seguimiento.

#### CONCLUSIÓN

Diabetes e insuficiencia cardíaca no son compartimientos estancos ni la relación entre ambas es un camino de una sola vía. El progreso del conocimiento fisiopatológico ilumina mecanismos comunes y, por ende, posibilidades terapéuticas compartidas. Bastantes lejanas parecen la visión mecanicista de la insuficiencia cardíaca de hace un par de décadas y la consideración de la diabetes como una mera comorbilidad de la enfermedad cardiovascular. La comprensión profunda del interjuego entre factores hormonales, metabólicos e inflamatorios es fundamental para vislumbrar las conductas adecuadas en pacientes cada vez más complejos. Los cardiólogos deberemos internarnos más profundamente en la espesura de la clínica médica si queremos seguir siendo exitosos en el tratamiento de nuestros enfermos.

## SUMMARY

## Heart Failure and Diabetes

The prevalence of heart failure and diabetes is in constant increase. Both are strongly associated. Diabetes is a strong predictor of heart failure, due to the coronary artery disease and metabolic disorders related to insulin resistance that cause contractile dysfunction. Patients with heart failure and diabetes have a poor evolution. Vasodilator beta-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors exert favorable influence; the use of glitazones is still controversial. Heart failure can indeed generate diabetes, because of sympathetic nervous system activation and medical treatment side effects. An adequate understanding of these facts is fundamental to make correct decisions and improve the outcome of patients.

**Key words** > Heart Failure, Congestive - Diabetes - Insuline resistance

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 update. Dallas, Tex; American Heart Association; 2005.
2. Gerstein HA. Disturbed glucose metabolism state (dysglycaemia) is a key risk factor for cardiovascular events. *Eur Heart J Supplements* 2003;5:B1-B2.
3. 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.
4. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:469-79.
5. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershbeger R, et al. Effect of carvedilol on left ventricular dysfunction and mortality in diabetic versus nondiabetic patients with ischaemic or non ischaemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:1-664.
6. Kamalesh M, Nair G. Disproportionate increase in prevalence of diabetes among patients with congestive heart failure due to systolic dysfunction. *Int J Cardiol* 2005;99:125-7.
7. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-9.
8. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
10. Croft JB, Giles WH, Pollard RA, Keenan NL, Casper ML, Anda RF. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med* 1999;159:505-10.
11. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijnc MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318-27.
12. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
13. Laakso M, Kuusisto J. Understanding patient needs. *Diabetology for cardiologists. Eur Heart J Supplements* 2003;5:B5-B13.
14. Mykkanen L, Laakso M, Uusitupa M, Pyorala K. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1099-105.
15. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.
16. Yudkin JS, Alberti KG, McLarty DG, Swai AB. Impaired glucose tolerance. *BMJ* 1990;301:397-402.
17. Fonarow GC. An approach to heart failure and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96:47E-52E.
18. Giles TD. The patient with diabetes mellitus and heart failure: at-risk issues. *Am J Med* 2003;115:107S-110S.
19. Iribarren C, Karter A, Go A, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103: 2668-73.
20. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001;249:225-35.
21. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5:294-315.
22. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963-74.
23. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-85.
24. Abel E. Metabolic perturbations in the diabetic heart: mechanisms and molecular targets. *Drug Discovery Today* 2005;1:115-22.
25. Basta G, Lazzarini G, Massaro M, Simoncini T, Tanganelli P, Fu C, et al. Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation* 2002;105:816-22.
26. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al; Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:233-46.
27. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 2002;105:1727-33.
28. Fonarow GC. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 2004;116:76S-88S.
29. Ferrara R, Guardigli G, Ferrari R. Understanding patient needs. Myocardial metabolism: the diabetic heart. *Eur Heart J Supplements* 2003;5:B15-B18.
30. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms. *Circulation* 2002;105:1861-70.
31. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Tiengo A, Scognamiglio R. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective. *Am J Cardiol* 2004;93:13A-16A.
32. Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, Piccolotto R, Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A. Early myocardial dysfunction in the diabetic heart: current research and clinical applications. *Am J Cardiol* 2004;93:17A-20A.
33. Parsonage W, Hetmanski D, Cowley A. Differentiation of the metabolic and vascular effects of insulin in insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:696-703.
34. Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Managing heart disease. Diabetes and the heart: compromised myocardial function- a common challenge. *Eur Heart J Supplements* 2003;5:B33-B41.
35. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999;20: 789-95.
36. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 1995;18:708-14.

37. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017-20.
38. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Kober L, et al; Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:771-7.
39. Das SR, Drazner MH, Yancy CW, Stevenson LW, Gersh BJ, Dries DL. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial. *Am Heart J* 2004;148:883-8.
40. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:421-8.
41. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al; BEST Investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:914-22.
42. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC; Studies Of Left Ventricular Dysfunction. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291-6.
43. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
44. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996;14:489-94.
45. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955-9.
46. Refsgaard J, Thomsen C, Andreasen F, Gotzsche O. Carvedilol does not alter the insulin sensitivity in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:445-53.
47. Torp-Pedersen C, Cleland J, DiLenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lutiger B, et al. Effect of long term treatment with carvedilol compared to metoprolol on heart failure morbidity and diabetes in COMET. *Eur J Heart Fail Suppl* 2004;3:38-9.
48. Bristol-Meyers Squibb Company. Glucophage and Glucophage XR prescribing information, 2002. Accessible en <http://www.bms.com>.
49. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287:360-72.
50. Wang CH, Weisel RD, Liu PP, Fedak PW, Verma S. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;107:1350-4.
51. Ishibashi M, Egashira K, Hiasa K, Inoue S, Ni W, Zhao Q, et al. Antiinflammatory and antiarteriosclerotic effects of pioglitazone. *Hypertension* 2002;40:687-93.
52. Hirsch IB, Kelly J, Cooper S. Pulmonary edema associated with troglitazone therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:1811.
53. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
54. Rajagopalan R, Rosenson RS, Fernandes AW, Khan M, Murray FT. Association between congestive heart failure and hospitalization in patients with type 2 diabetes mellitus receiving treatment with insulin or pioglitazone: a retrospective data analysis. *Clin Ther* 2004;26:1400-10.
55. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583-90.
56. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149:168-74.
57. Connely K, Kelly D, Langham R, Krum H, Gilbert R. Drug therapy for the cardiac complications of diabetes. *Drug Discov Today: Therapeutic Strategies* 2004;2:195-200.
58. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 1997;23:213-8.
59. Coats A, Anker S. Insulin resistance in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:S9-S14.
60. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2005;18:731-7.
61. Festa A, D'Agostino R Jr, Hales CN, Mykkanen L, Haffner SM. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2000;23:624-8.
62. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:527-32.
63. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Freimark D, Boyko V, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med* 2003;114:271-5.
64. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
65. Vijayaraghavan K, Deedwania PC. The renin angiotensin system as a therapeutic target to prevent diabetes and its complications. *Cardiol Clin* 2005;23:165-83.