# Envejecimiento, diabetes mellitus y disfunción endotelial

**Dr. L. Rodríguez Mañas**
**Sº de Geriatría**
**Hospital Universitario de Getafe**

**XI Curso ALMA**
**Salamanca, 1-4 de abril de 2012**

Hospital Universitario de Getafe



**LA VIDA ES**

UNA ENFERMEDAD UNIVERSAL

DE TRANSMISION SEXUAL

CON UNA LARGA EVOLUCIÓN

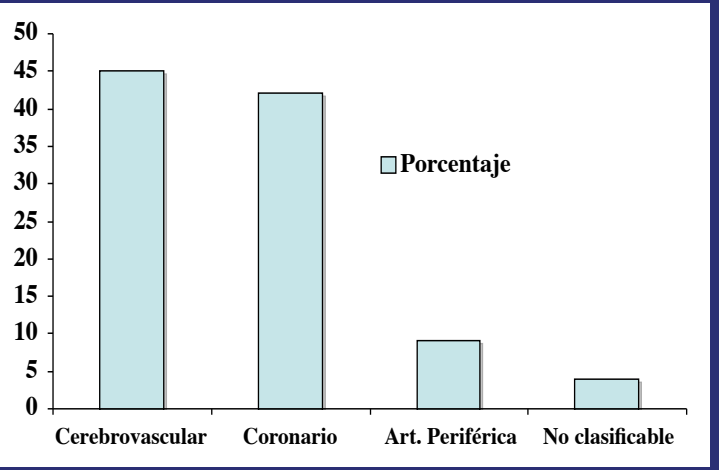
PERO CON UN PRONOSTICO FATAL…

**…con frecuentes manifestaciones de disfunción vascular durante el proceso de envejecimiento**

Hospital Universitario de Getafe

# OXFORD VASCULAR STUDY

Oxfordshire
2002-2005
91.106 individuos
Casos incidentes




| > 65 (14%) | | > 75 (6%) |
|---|---|---|
| 80 % | Cerebrovascular | 54 % |
| 73 % | Coronario | 47 % |
| 78 % | Arteriop. Periférica | 56 % |

Rothwell PM et al., Lancet 2005

•Vascular disease is the main cause of death and disability in old people.

## Mortality in Spain by cause and group of age. Rate per 100,000, Year 2004

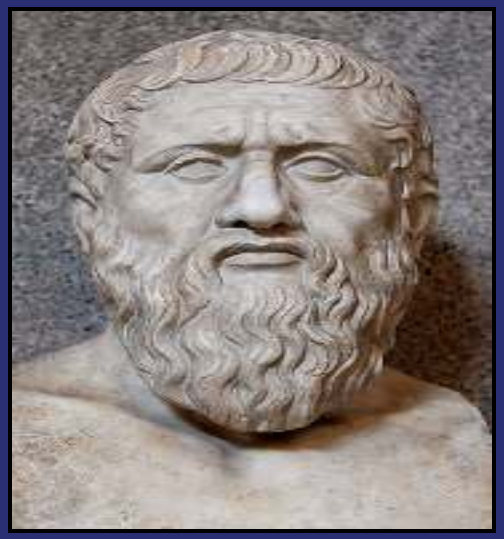
| | Total | | 65 y + | | Resto | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Absoluto | Tasa | Absoluto | Tasa | Absoluto | Tasa | Distribución 65+ | % 65+ /total |
| **I-XX.Todas las causas** | **371.934** | **861,0** | **306.965** | **4.204,4** | **64.969** | **181,0** | **1000,0** | **82,5** |
| I. Infecciosas | 7.218 | 16,7 | 4.645 | 63,6 | 2.573 | 7,2 | 15,1 | 64,4 |
| II. Tumores | 100.485 | 232,6 | 74.065 | 1.014,4 | 26.420 | 73,6 | 241,3 | 73,7 |
| III. Sangre | 1.291 | 3,0 | 1.101 | 15,1 | 190 | 0,5 | 3,6 | 85,3 |
| IV. Endocrinas | 11.918 | 27,6 | 10.774 | 147,6 | 1.144 | 3,2 | 35,1 | 90,4 |
| V. Mentales | 11.878 | 27,5 | 11.359 | 155,6 | 519 | 1,4 | 37,0 | 95,6 |
| VI-VIII. Nerviosas | 14.123 | 32,7 | 12.556 | 172,0 | 1.567 | 4,4 | 40,9 | 88,9 |
| IX. Circulatorias | 123.867 | 286,7 | 112.437 | 1.540,0 | 11.430 | 31,8 | 366,3 | 90,8 |
| X. Respiratorias | 39.149 | 90,6 | 36.527 | 500,3 | 2.622 | 7,3 | 119,0 | 93,3 |
| XI. Digestivas | 19.357 | 44,8 | 15.368 | 210,5 | 3.989 | 11,1 | 50,1 | 79,4 |
| XII. Piel | 994 | 2,3 | 942 | 12,9 | 52 | 0,1 | 3,1 | 94,8 |
| XIII. Osteomusculares | 3.546 | 8,2 | 3.349 | 45,9 | 197 | 0,5 | 10,9 | 94,4 |
| XIV. Genitourinarias | 8.534 | 19,8 | 8.049 | 110,2 | 485 | 1,4 | 26,2 | 94,3 |
| XV. Parto | 21 | 0,0 | 0 | 0,0 | 21 | 0,1 | 0,0 | 0,0 |
| XVI. Perinatales | 1.002 | 2,3 | 0 | 0,0 | 1.002 | 2,8 | 0,0 | 0,0 |
| XVII. Congénitas | 1.002 | 2,3 | 110 | 1,5 | 892 | 2,5 | 0,4 | 11,0 |
| XVIII. Otros síntomas | 10.505 | 24,3 | 8.767 | 120,1 | 1.738 | 4,8 | 28,6 | 83,5 |
| XX. Causas externas | 17.044 | 39,5 | 6.916 | 94,7 | 10.128 | 28,2 | 22,5 | 40,6 |
| | | | | | | | | |
| Población total | 43.197.684 | | 7.301.009 | | 35.896.675 | | | 16,9 |

Fuente: INE: **INEBASE:** ***Defunciones según la causa de muerte 2004. Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad.*** **INE, 10/04/2006.**

*Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte y de incapacidad en el grupo de población anciano*

**Los cambios que se producen en el Sistema Vascular durante el envejecimiento, así como sus mecanismos, son pobremente conocidos**

Hospital Universitario de Getafe



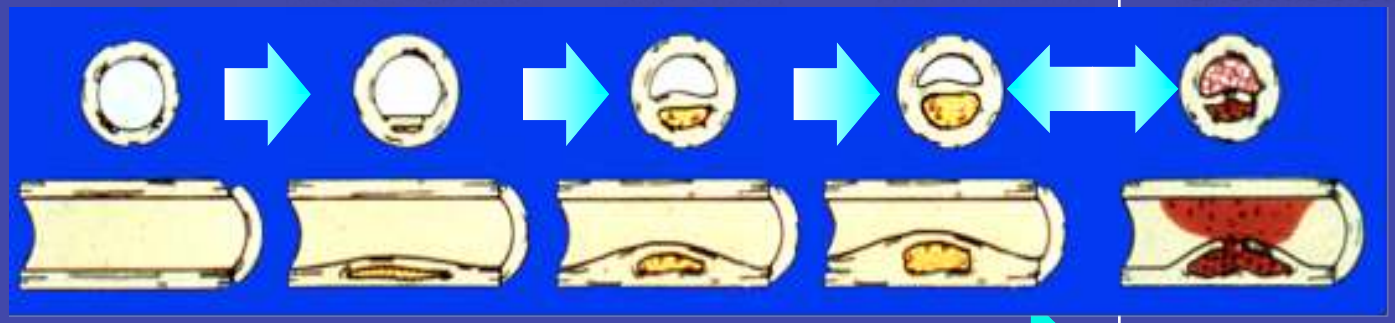
*"Be afraid of the old age, because it usually does not come alone."*

*Plato; 347 BC- 427 BC*

# *Ageing is the main cardiovascular risk factor*

Mean age for patients with Cardiac Failure is near 80 years old, 3 in 4 stroke patients are older than 65, more than 50% of all cases of incident Ischemic Heart Disease are observed in old people.

# Ateroesclerosis: un Proceso Silencioso, Generalizado y Progresivo




ANGINA

INFARTO

MUERTE

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Edad, Sexo , Antecedentes Familiares

*Colesterol Elevado*
*Tabaquismo*
*Hipertensión Arterial*
*Diabetes Mellitus*
*obesidad y sedentarismo*

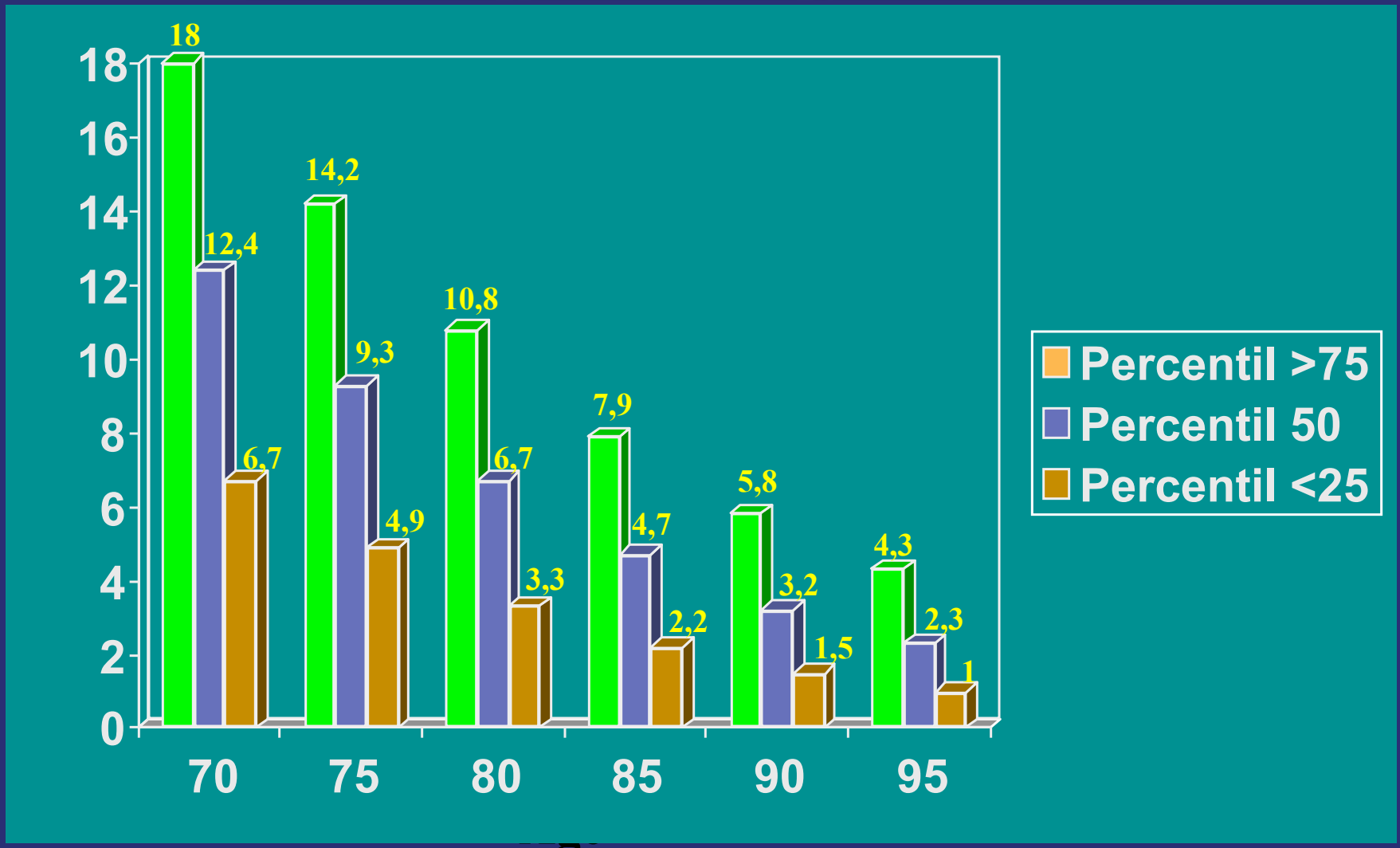
*Factores de riesgo coronario*

Hospital Universitario de Getafe

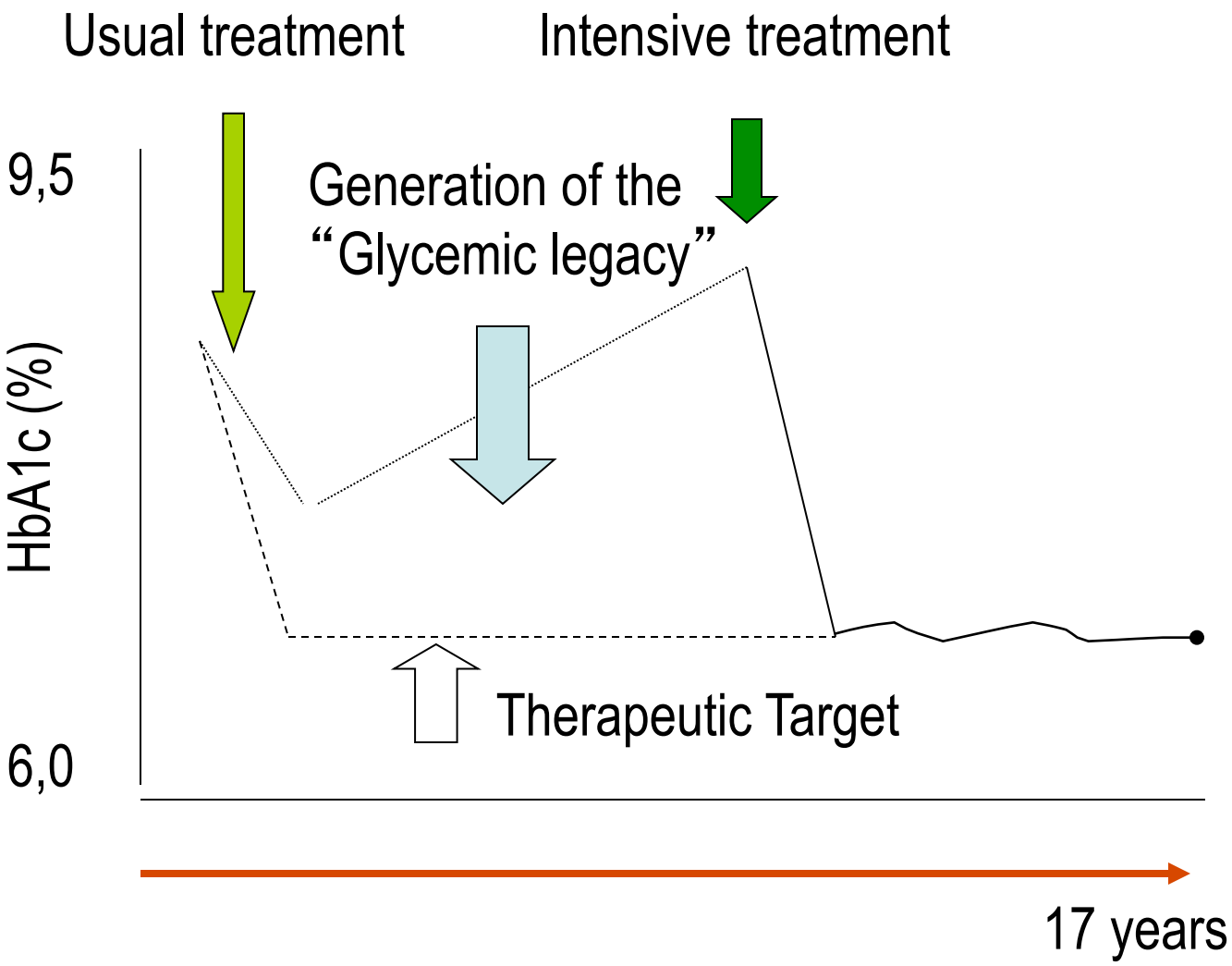
# Geriatricians: The doctors of time

Ann Intern Med 2005

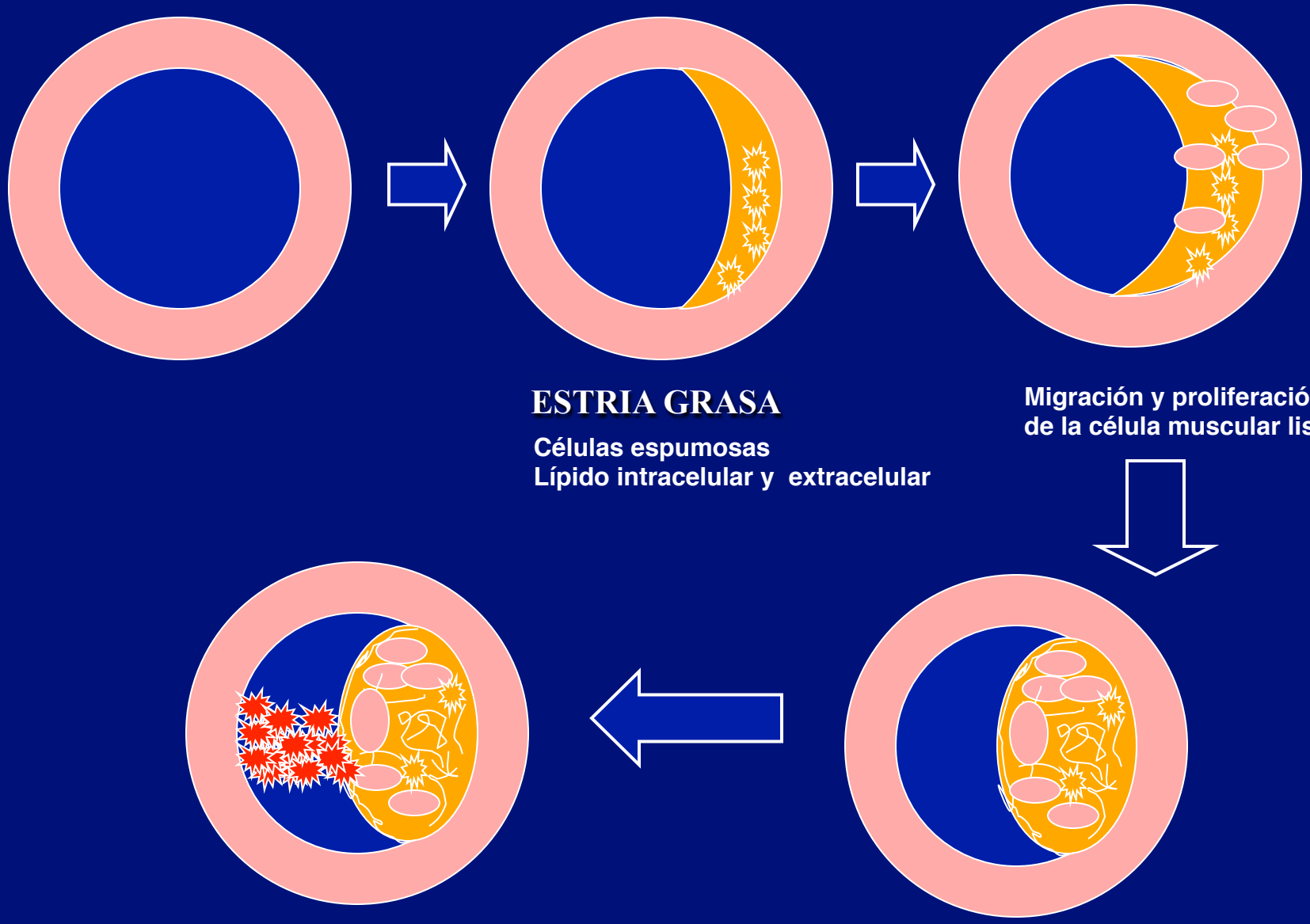
# Life Expectancy in Males




Walter LC. JAMA 2001;285:2750-2752




**Modificado de Del Prato S, Diabetologia 2009**



**ESTRIA GRASA**

Células espumosas
Lípido intracelular y extracelular

Migración y proliferación
de la célula muscular lisa

**PLACA FIBROSA**

Célula muscular lisa
Acumulación de matriz extracelular
Productos de desecho

Rotura de la placa
Formación de trombos

***DISFUNCION ENDOTELIAL*** ⟷ ***ENFERMEDAD VASCULAR***

# ENVEJECIMIENTO

**HTA** | **Dislipemia** | **Tabaco** | **Diabetes**

DISFUNCION ENDOTELIAL

↓

ATEROGENESIS

↓

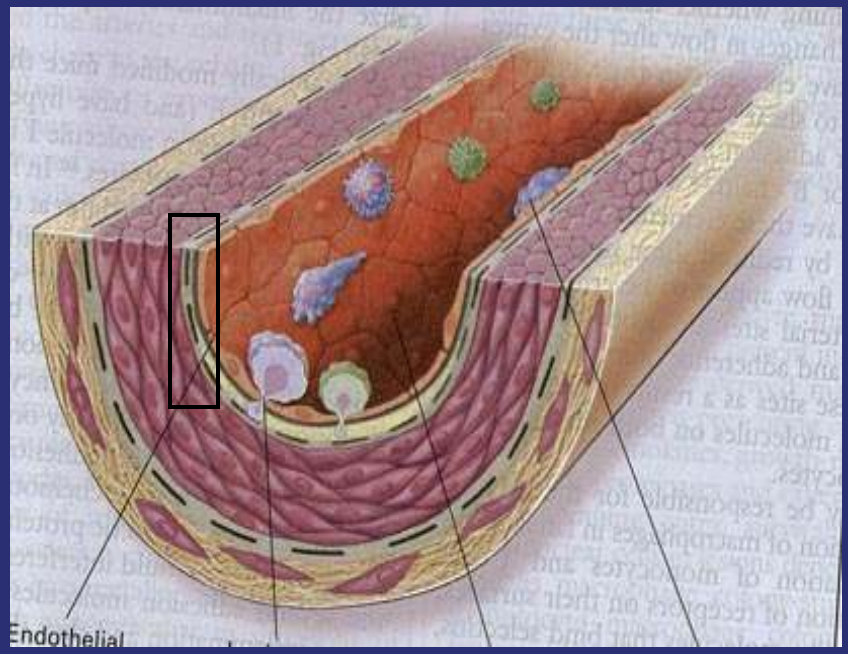
ENFERMEDAD VASCULAR

↓

MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

# Factores implicados en la RPT

- **Tono adrenérgico**
- **Colágeno de la pared**
- **Remodelamiento vascular**
- **Inervación perivascular**
- **Reparación**
- **Neovascularización**
- **……**

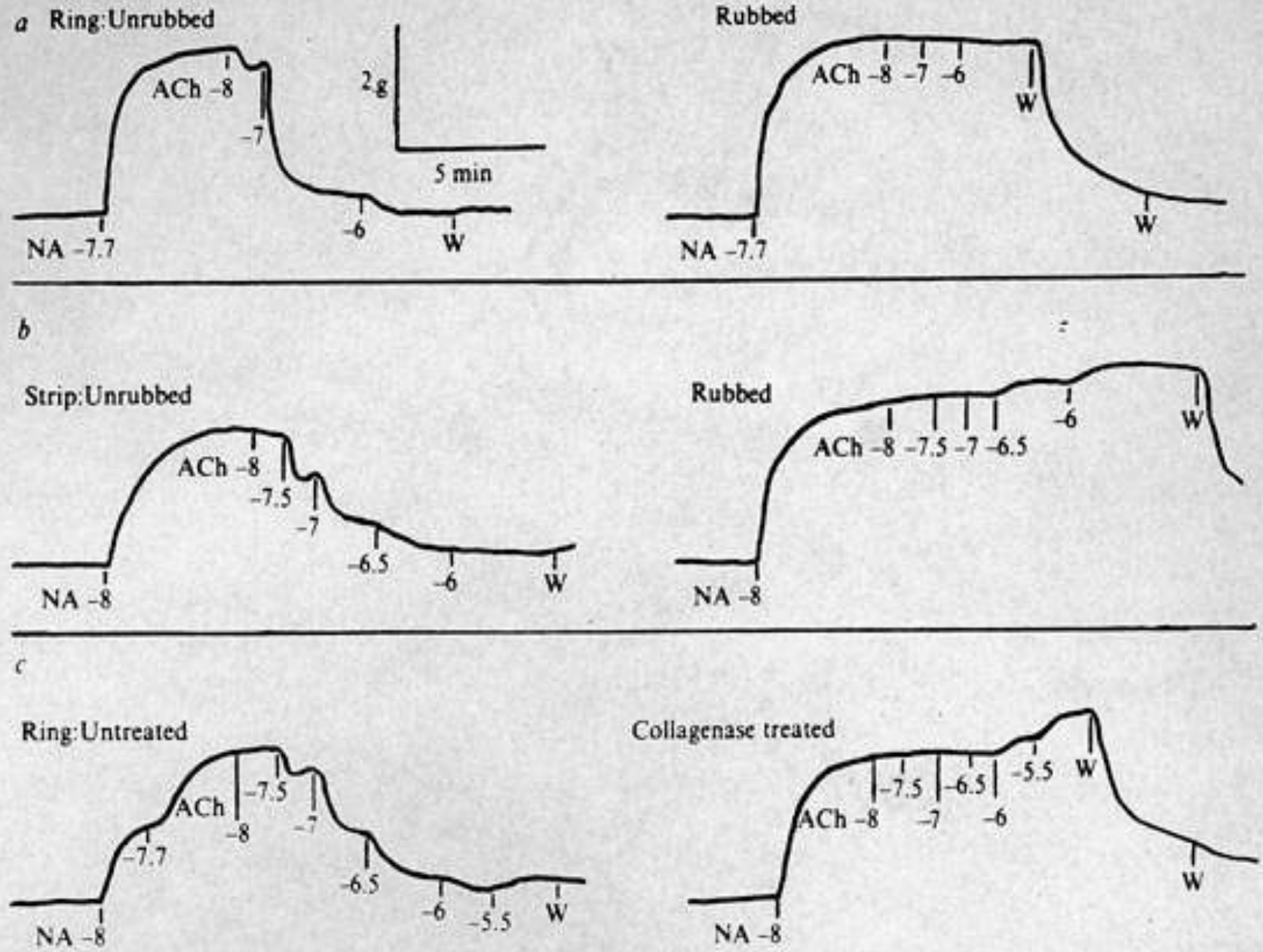


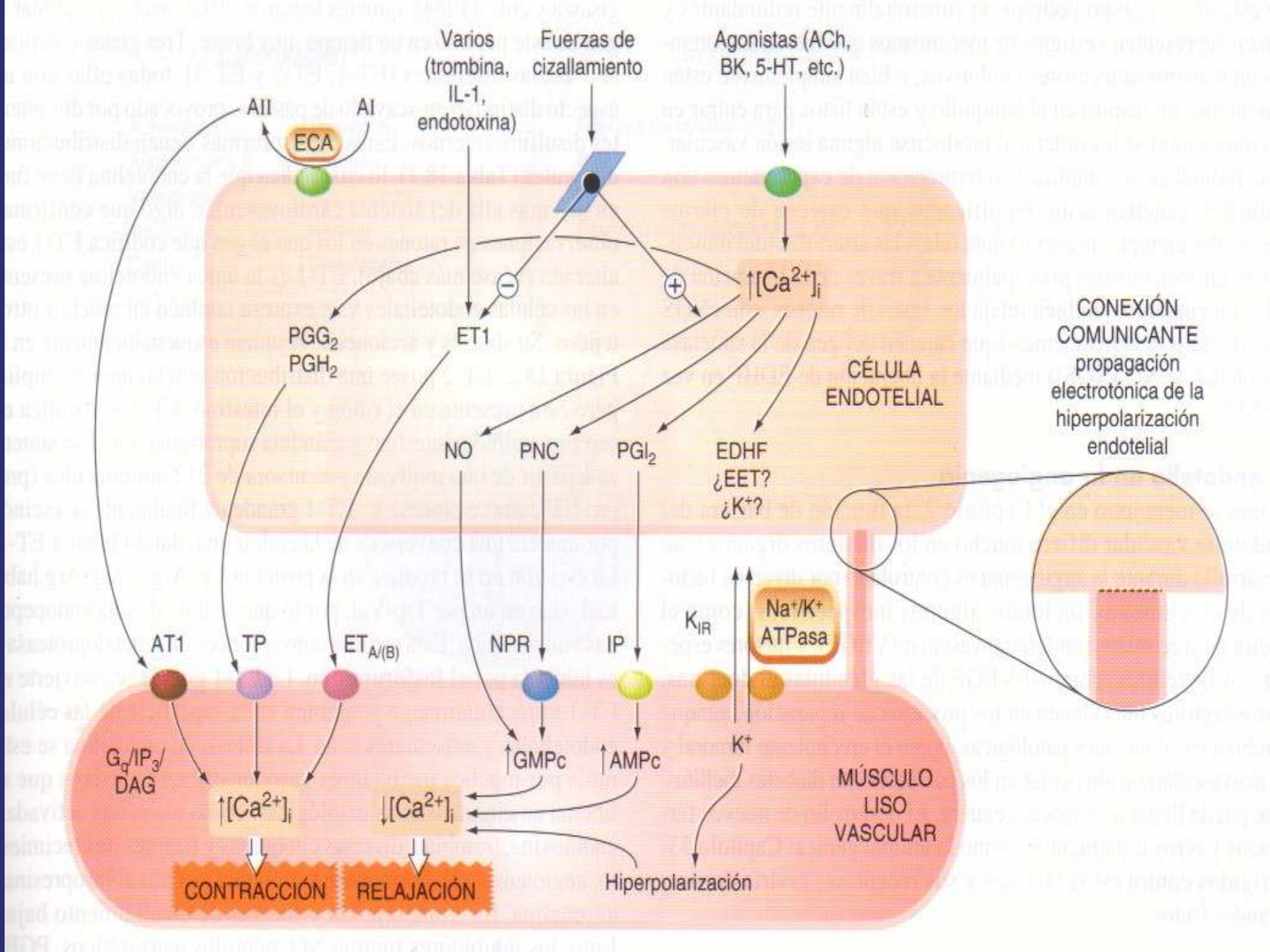
# Papel fisiológico del endotelio Vascular



Furchgott RF, Zawadki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288:373-376, 1980.

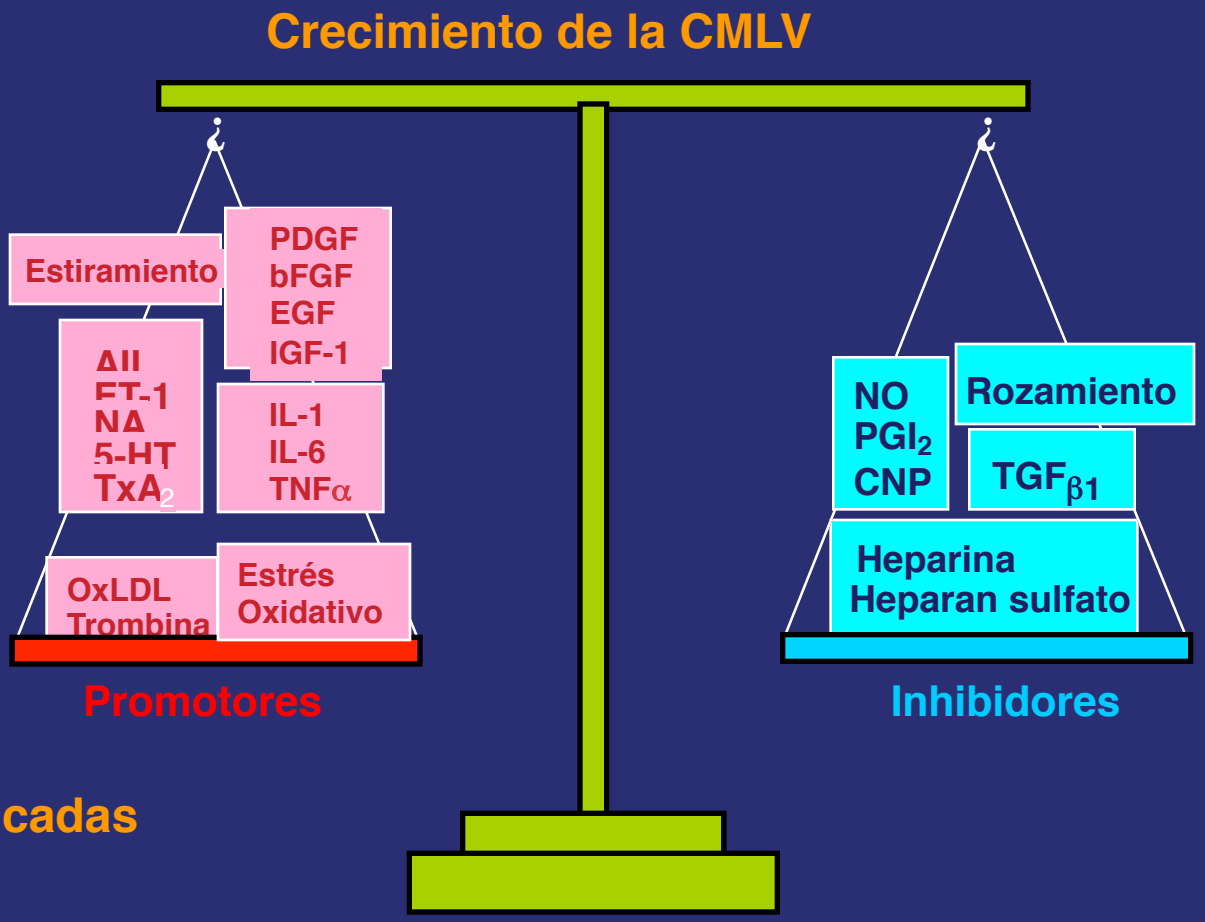
Se describe que la relajación vascular producida por aceticolina está mediada por la liberación de un factor endotelial (EDRF) que difunde y actua sobre el músculo liso vascular subyacente.


a Ring:Unrubbed
ACh -8
-7
2g
5 min
-6
W
NA -7.7
Rubbed
ACh -8 -7 -6
W
W
NA -7.7
b
Strip:Unrubbed
ACh -8
-7.5
-7
-6.5
-6
W
NA -8
Rubbed
-6
W
ACh -8 -7.5 -7 -6.5
NA -8
c
Ring:Untreated
ACh
-8
-7.5
-7
-7.7
-6.5
-6
-5.5
W
NA -8
Collagenase treated
-7.5
-6.5
-5.5
W
ACh -8
-7
-6
W
NA -8


Varios (trombina, IL-1, endotoxina)
Fuerzas de cizallamiento
Agonistas (ACh, BK, 5-HT, etc.)
AII
AI
ECA
↑[Ca2+]i
PGG2
PGH2
ET1
CÉLULA ENDOTELIAL
NO
PNC
PGI2
EDHF
¿EET?
¿K+?
CONEXIÓN COMUNICANTE
propagación electrotónica de la hiperpolarización endotelial
AT1
TP
ETA/(B)
NPR
IP
KIR
Na+/K+ ATPasa
Gq/IP3/DAG
↑[Ca2+]i
↓[Ca2+]i
↑GMPc
↑AMPc
K+
MÚSCULO LISO VASCULAR
CONTRACCIÓN
RELAJACIÓN
Hiperpolarización

Hospital Universitario de Getafe

# *REMODELAMIENTO VASCULAR*




## Células implicadas

Endotelio
Plaquetas
Macrófagos
Terminaciones nerviosas
Célula muscular lisa vascular

# *DISFUNCION ENDOTELIAL*

**ENDOTELIO NORMAL**

- Vasodilatación
- Controla la adhesión de plaquetas y leucocitos
- Barrera selectiva
- Inhibe la proliferación migración MLV

**ENDOTELIO ALTERADO**

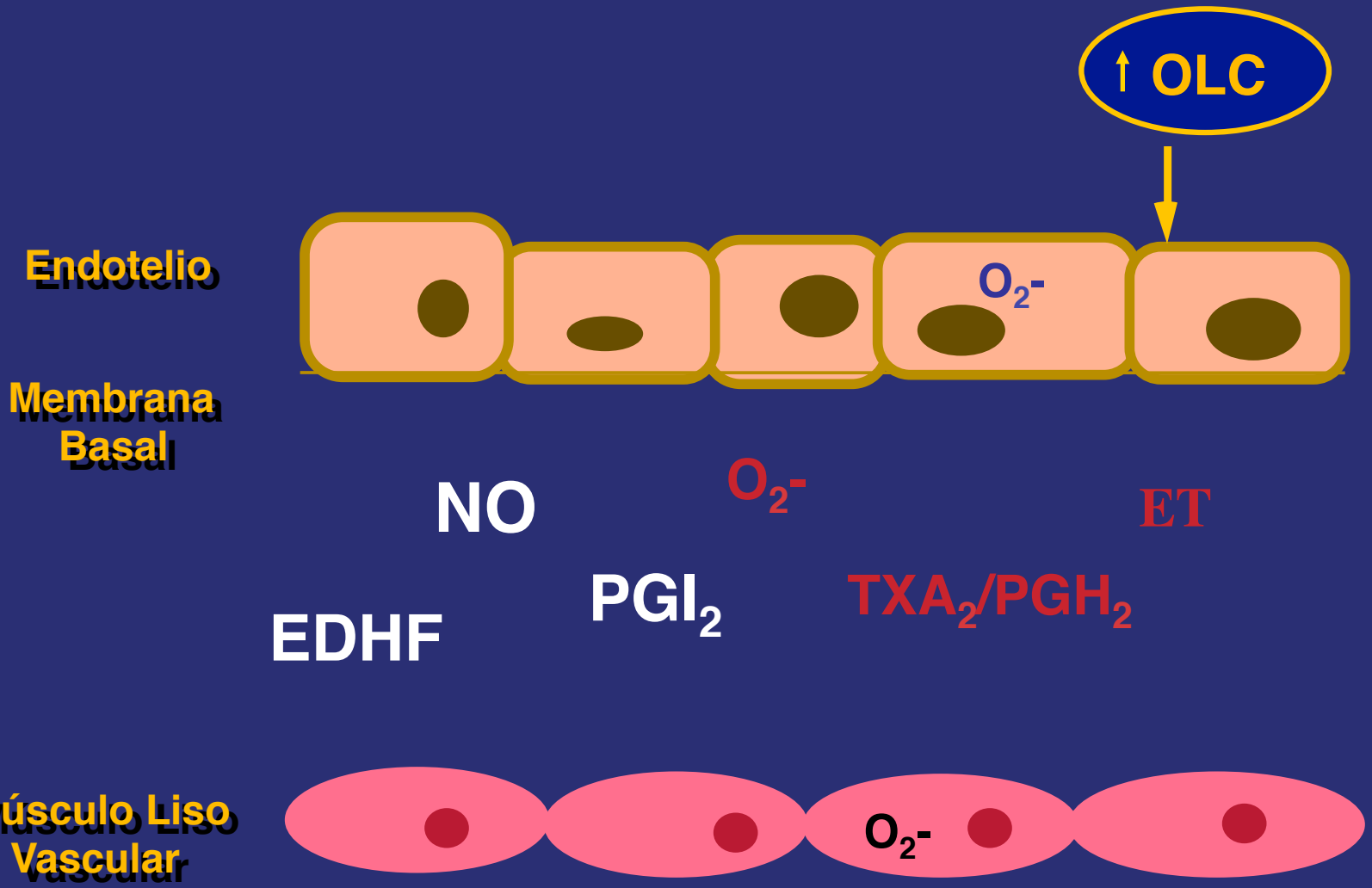
LDL-C Hipertensión Diabetes Tabaco

**DISFUNCION**

- Vasoconstricción
- Aumenta la adhesión de plaquetas y leucocitos
- Incrementa depósito de lípidos y reduce su eliminación
- Migración crecimiento MLV

Hospital Universitario de Getafe

# CAUSAS POTENCIALES

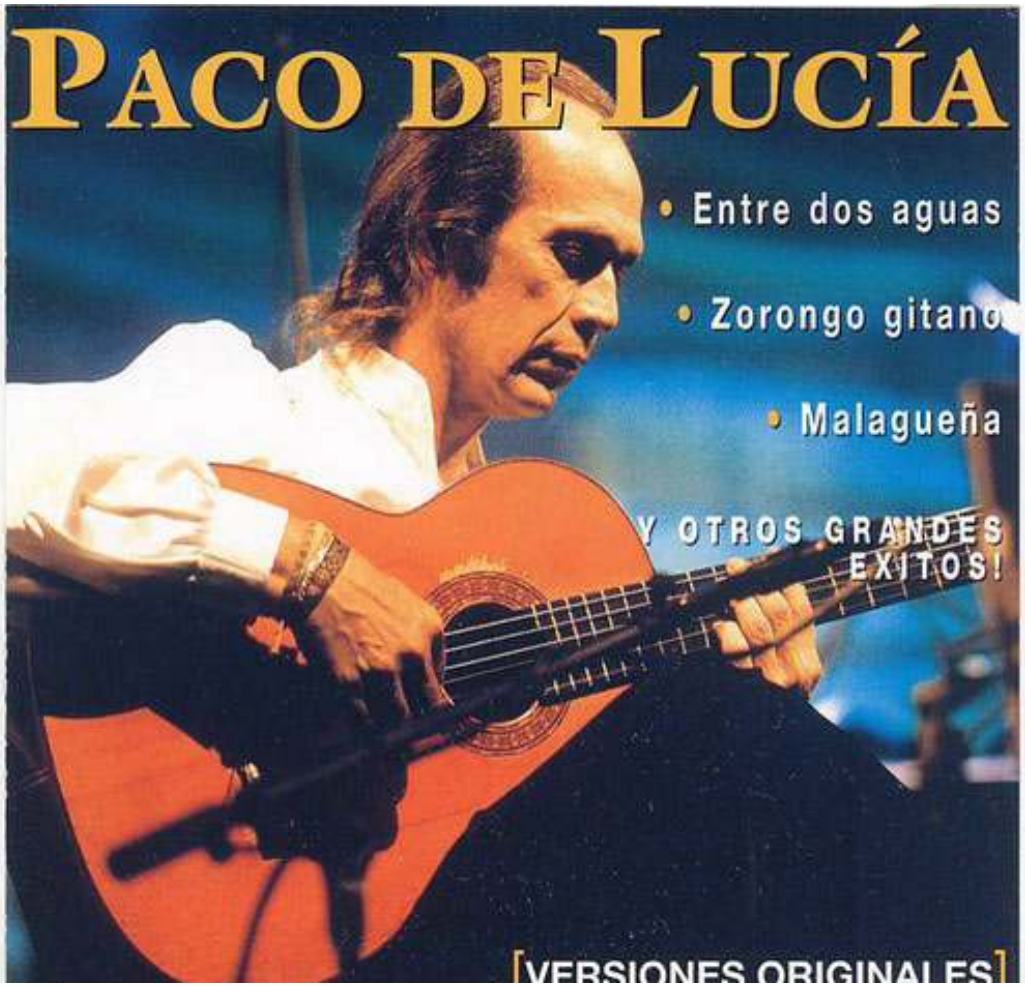


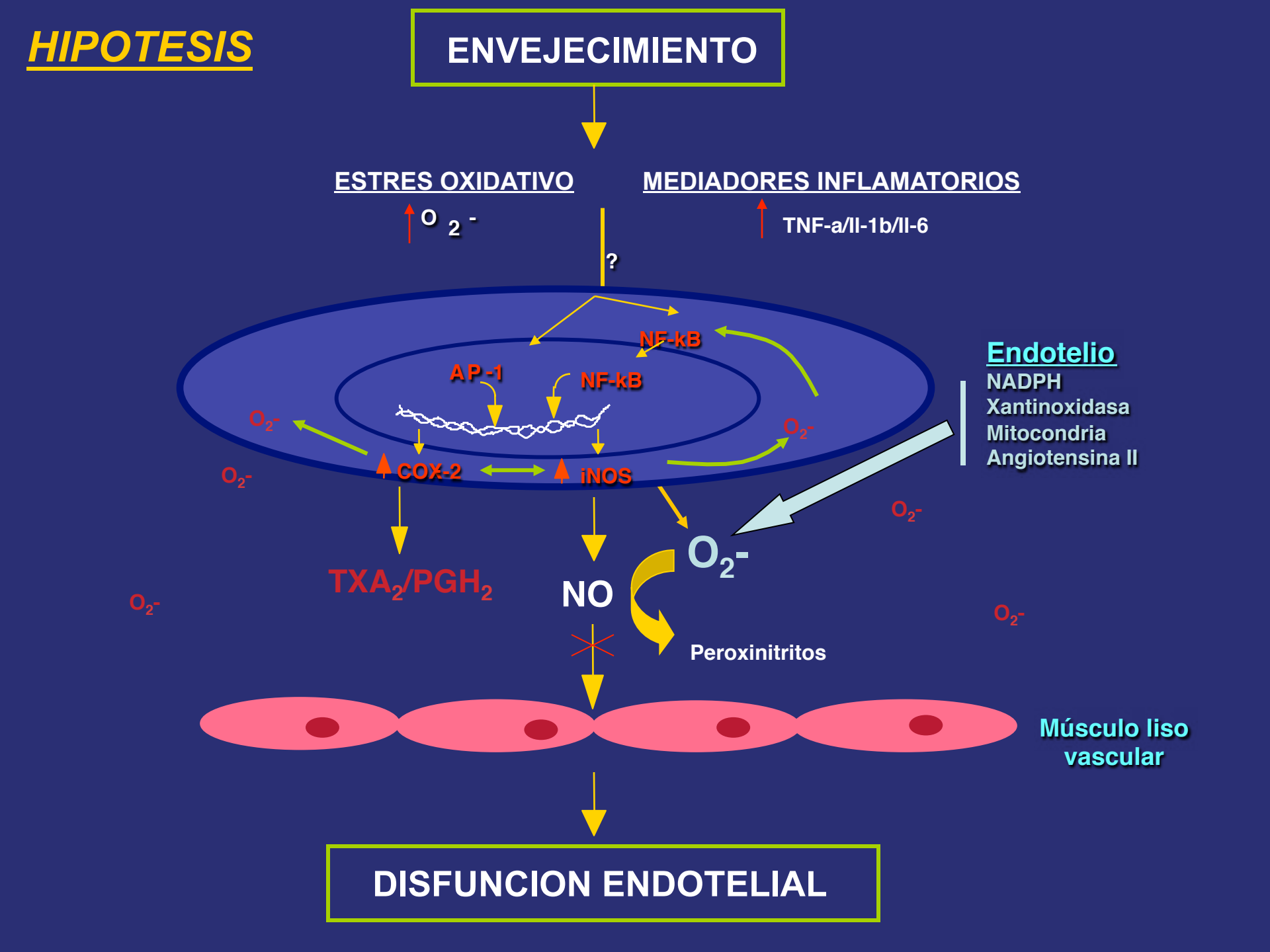
# ALLA RICERCA DEL MINOTAURO








PACO DE LUCÍA
• Entre dos aguas
• Zorongo gitano
• Malagueña
Y OTROS GRANDES EXITOS!
[VERSIONES ORIGINALES]


HIPOTESIS
ENVEJECIMIENTO
ESTRES OXIDATIVO
O 2 -
MEDIADORES INFLAMATORIOS
TNF-a/Il-1b/Il-6
?
NF-kB
AP-1
NF-kB
Endotelio
NADPH
Xantinoxidasa
Mitocondria
Angiotensina II
O2-
O2-
O2-
O2-
O2-
O2-
COX-2
iNOS
TXA2/PGH2
NO
O2-
Peroxinitritos
Músculo liso vascular
DISFUNCION ENDOTELIAL

# METHODS TO STUDY ENDOTHELIAL/VASCULAR FUNCTION IN OLD PEOPLE

TRUE IN LAB

IN VITRO

*CELL CULTURES*
*IMMUNOHYSTOCHEMISTRY*
*HPLC, ELISA*
*PCR, WESTERN BLOT*
*GENOMIC, METABOLOMIC*

VASCULAR TISSUE
VASCULAR CELLS
ADIPOSE TISSUE
ADIPOSE CELLS
BLOOD SAMPLES

*MICROVASCULAR REACTIVITY: MULVANY MYOGRAPH*

HUMAN MICROVESSELS

TRUE IN LIFE

IN VIVO

*MICROVASCULAR FUNCTION:*
*PLETHYSMOGRAPHY,*
ENDOPAT-2000

*MACROVASCULAR FUNCTION: ECHO-DOPPLER*

*BODY COMPOSITION: IMPEDANCIOMETER*

## METHODS TO STUDY IMPAIRED FUNCTION (FRAILTY/DISABILITY)

*GAIT-RITE,*
*POSTUROGRAPHY*
*ELASTOGRAPHY*
*DYNAMOMETER*

# MATERIAL BIOLOGICO



Epiplón de pacientes sometidos a intervención quirúrgica abdominal, sin enfermedad vascular conocida.

Microvasos mesentéricos

Estudios de Reactividad Vascular

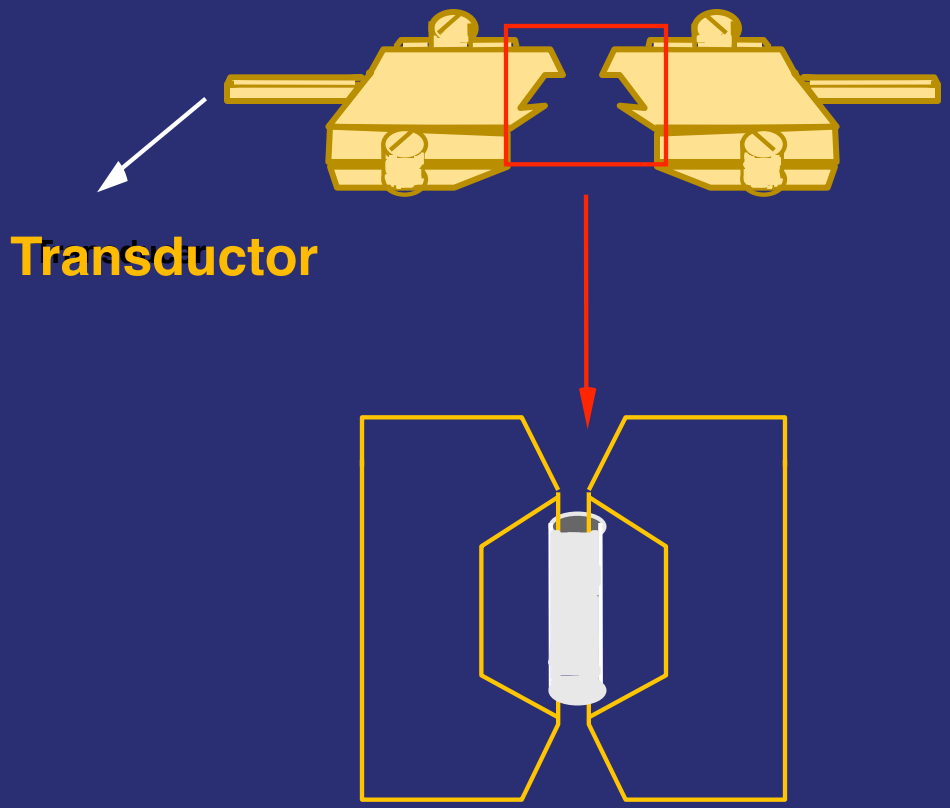
Homogeneizado vascular RNA

Inclusión en parafina Cortes Histológicos

CULTIVOS CELULARES

Hospital Universitario de Getafe

# Miógrafo para pequeños vasos

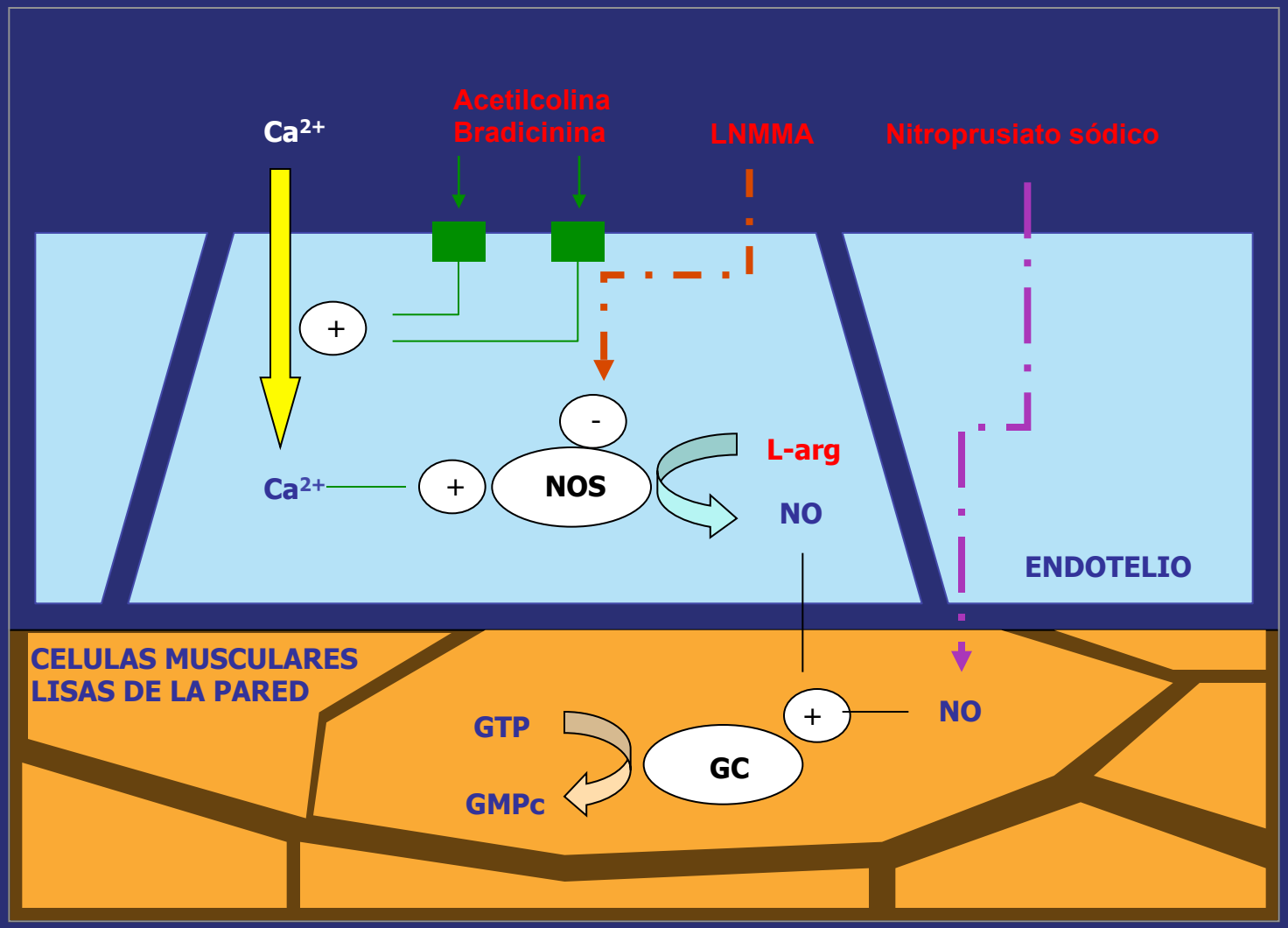




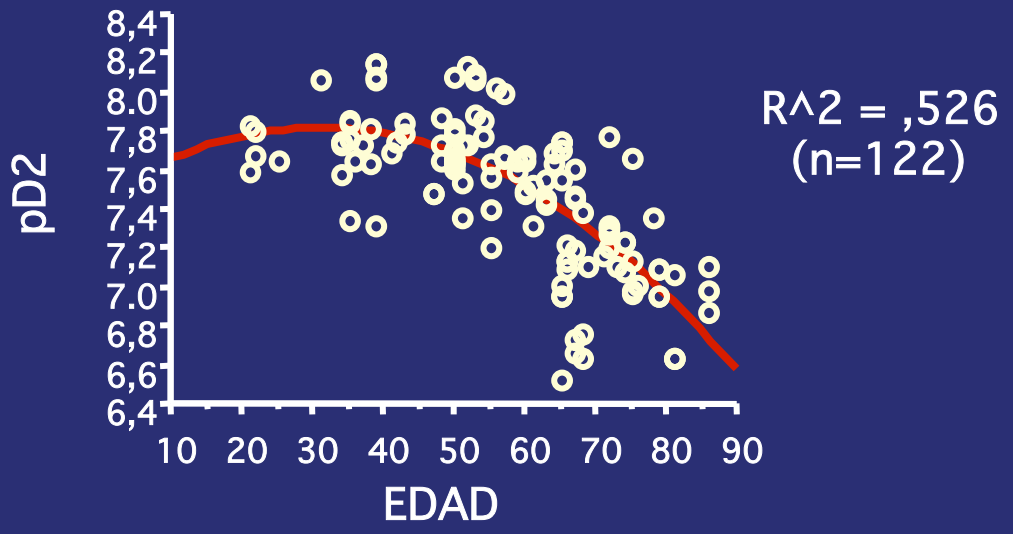

***MICROVASOS MESENTERICOS HUMANOS PROCEDENTES DEL EPIPLON DE PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCION QUIRURGICA ABDOMINAL.***

Hospital Universitario de Getafe

# Evaluación de la función endotelial



# • DISFUNCION ENDOTELIAL ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO:



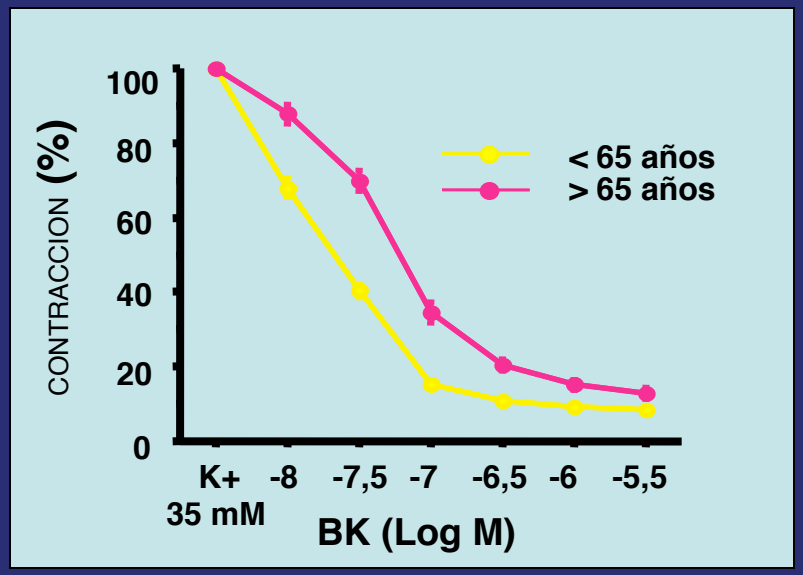


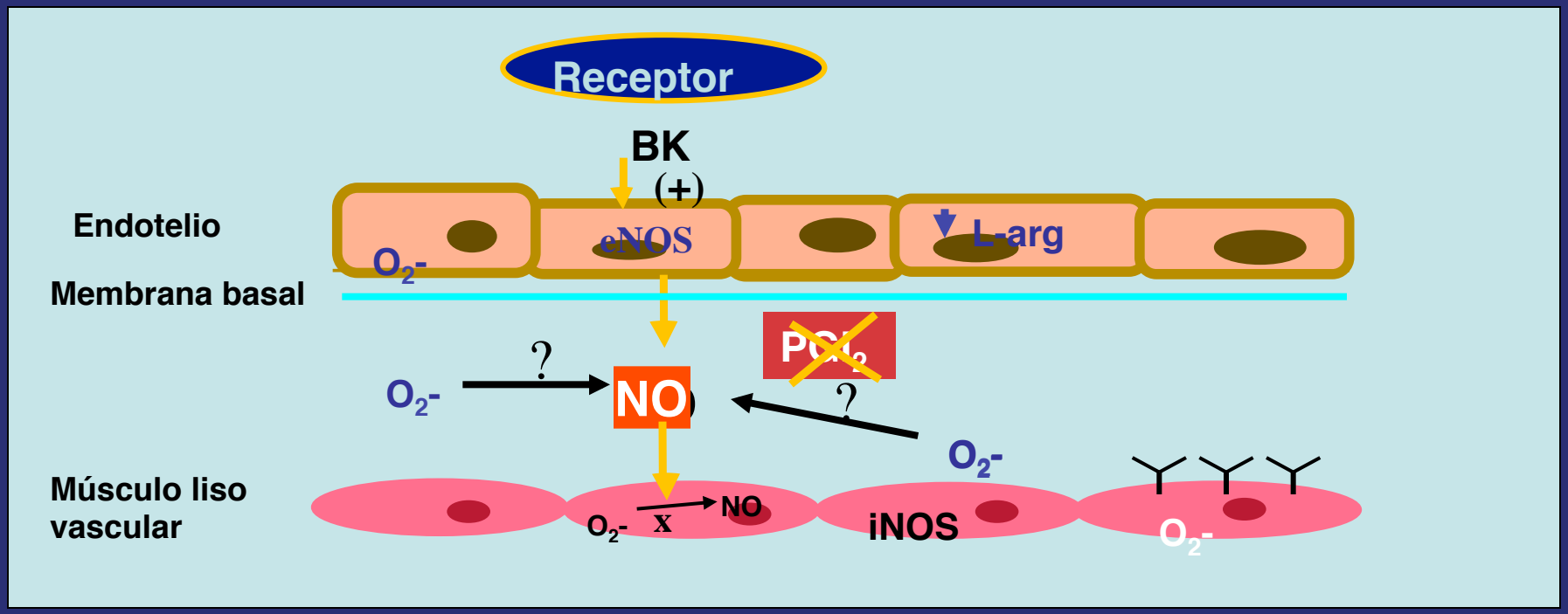


Rodríguez-Mañas et al.
Ageing Cell, 2009

# ENVEJECIMIENTO

EXITE UN CLARO DETERIORO EN LAS RESPUESTA ENDOTELIO DEPENDIENTES A BK ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO



Hospital Universitario de Getafe

Existe una disfunción endotelial asociada al envejecimiento, en la que están implicadas dos vías:

Ciclo-oxigenasa

- Pérdida de un factor vasodilatador
- Aparición de un factor contráctil.

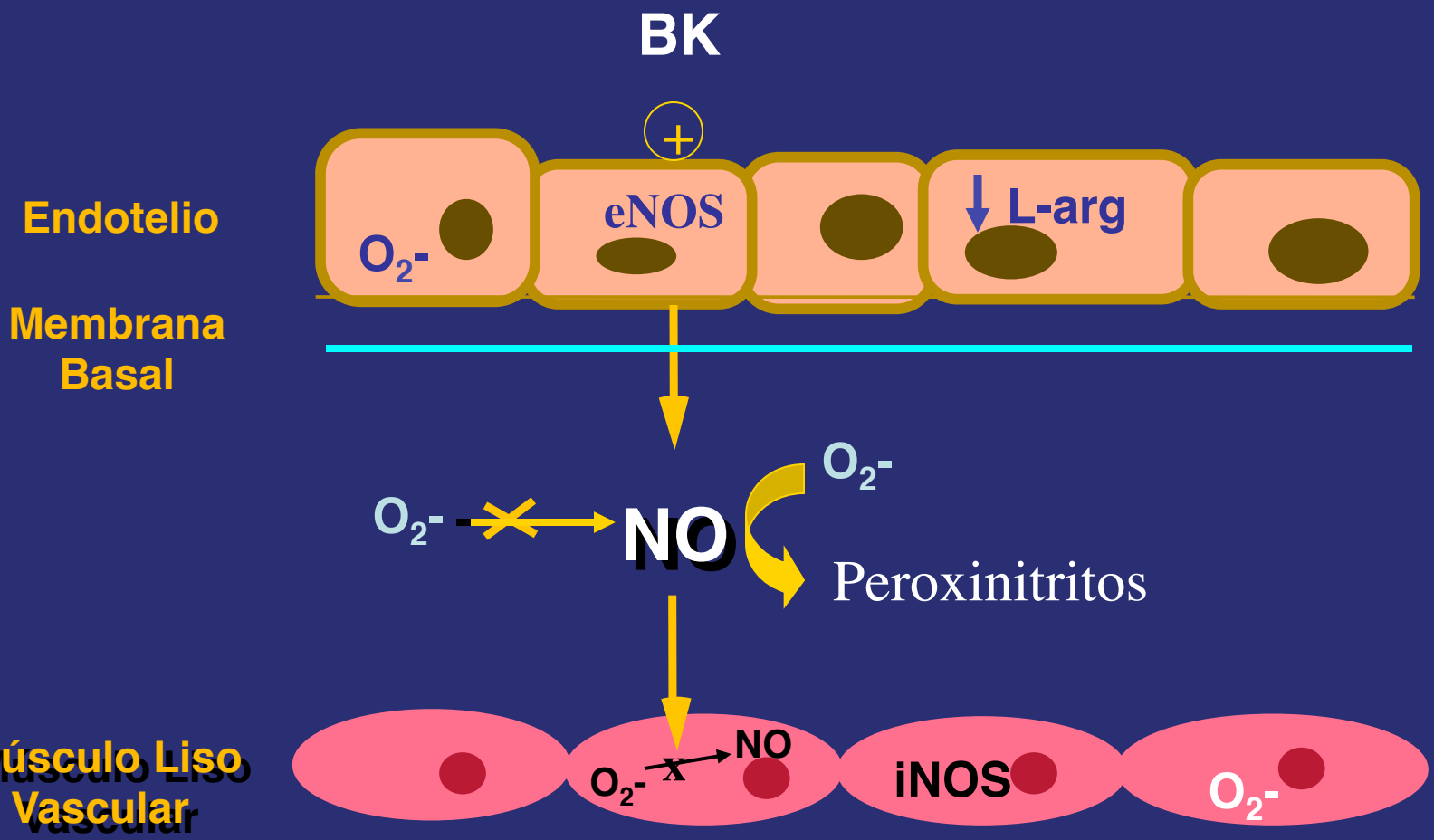
↓ Oxido Nítrico ← ¿Desacoplamiento NADPH XO Angiotensina II?

Radicales Libres.

¿ ↑ $O_2^-$ ?

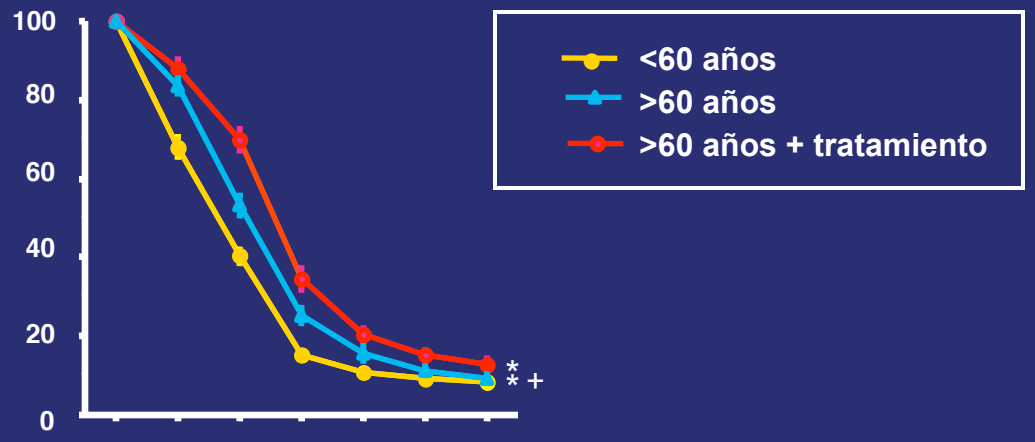
Hospital Universitario de Getafe

# OXIDO NITRICO

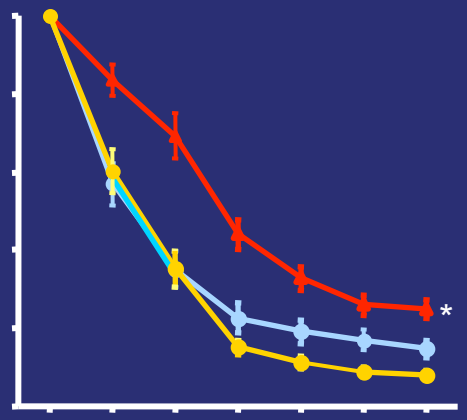


# Tratamiento con antioxidantes:

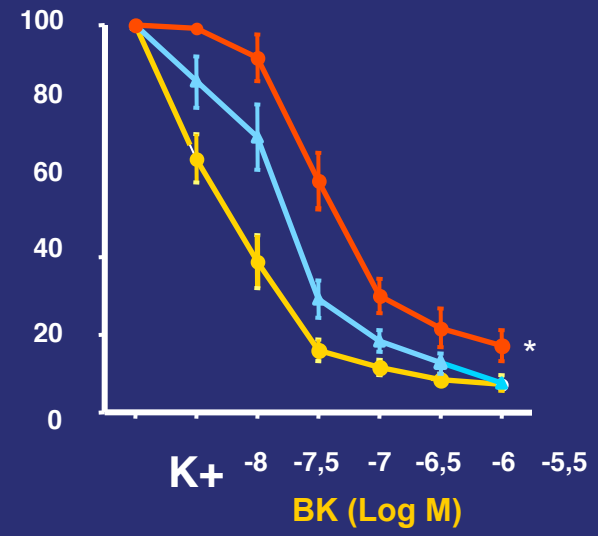
## SOD (100 U/ml)



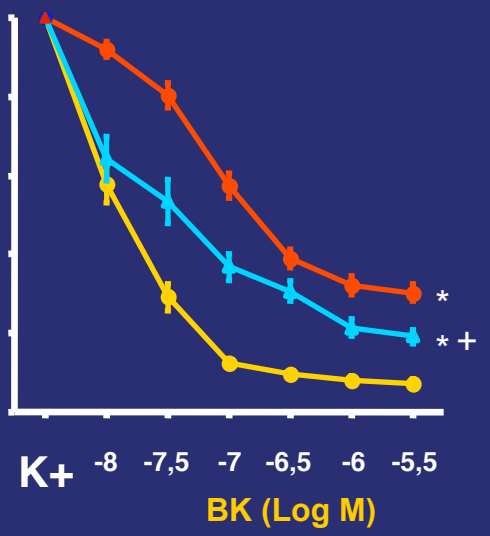

## TEMPOL (100 µM)




## CATALASA (600 U/ml)

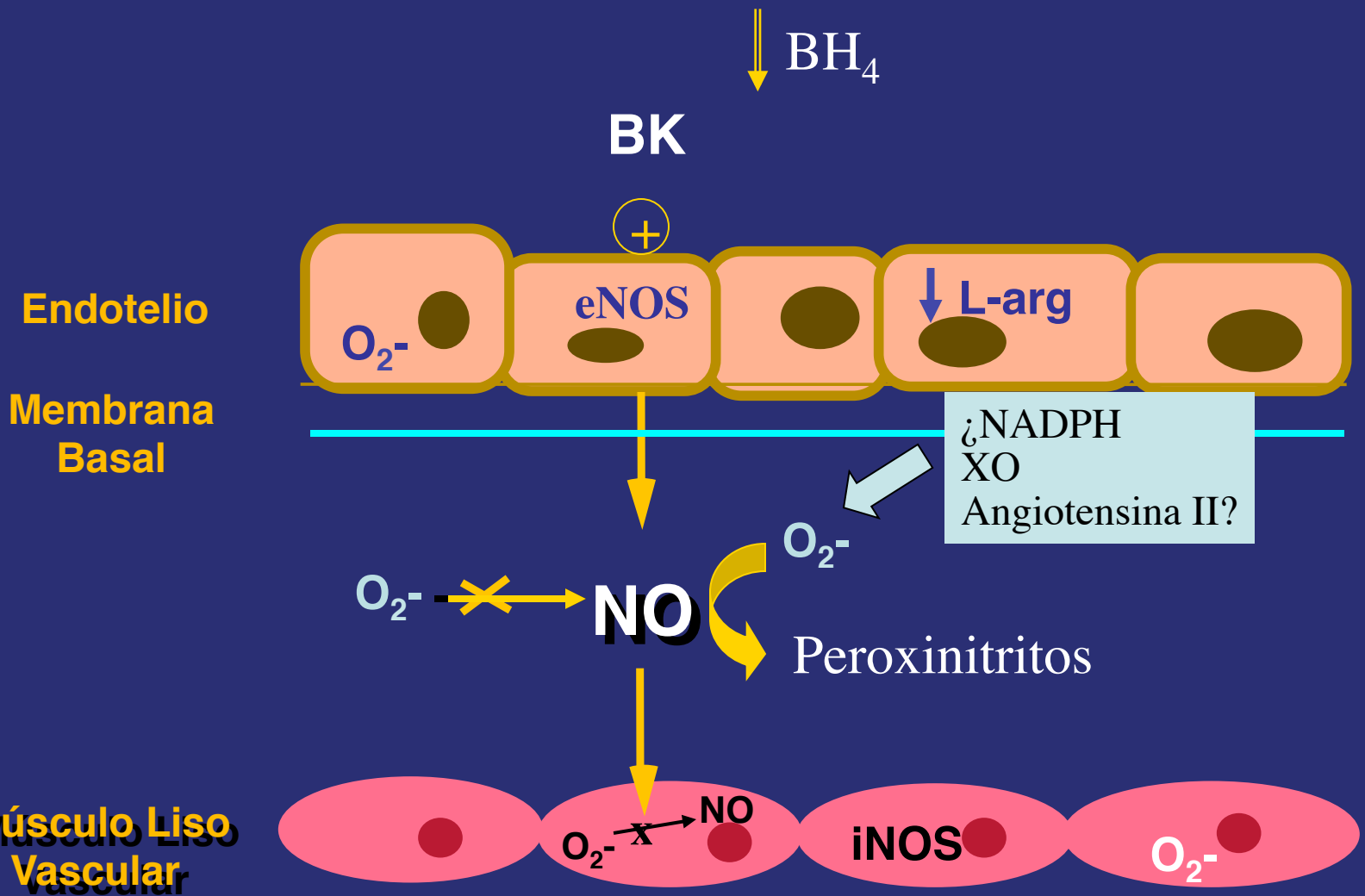


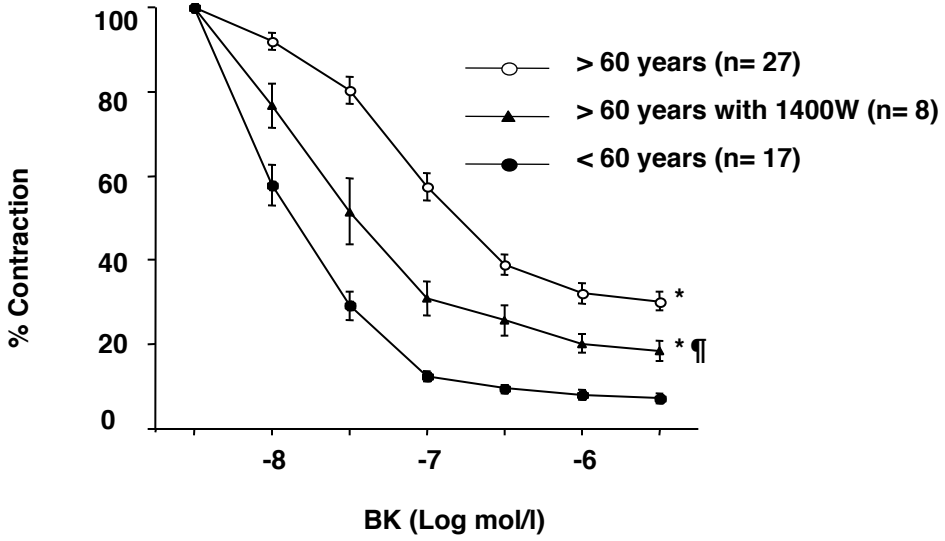

## Ac. Urico (10 µM)

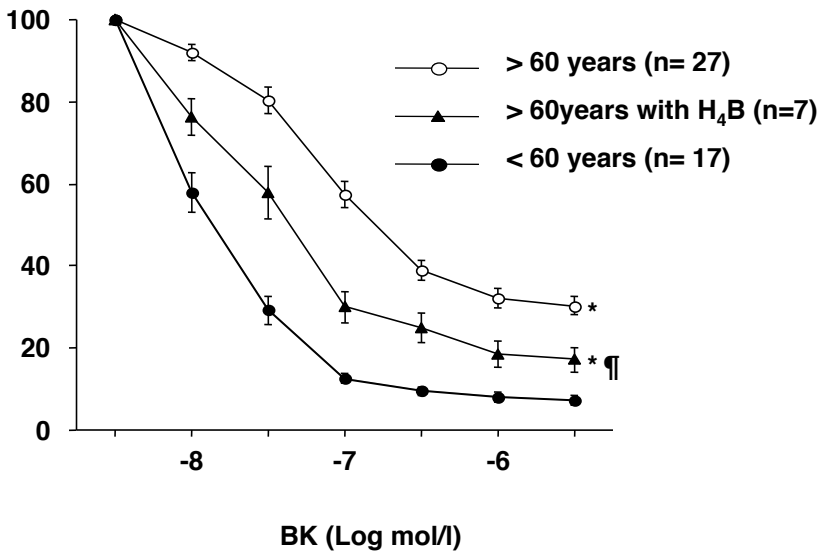


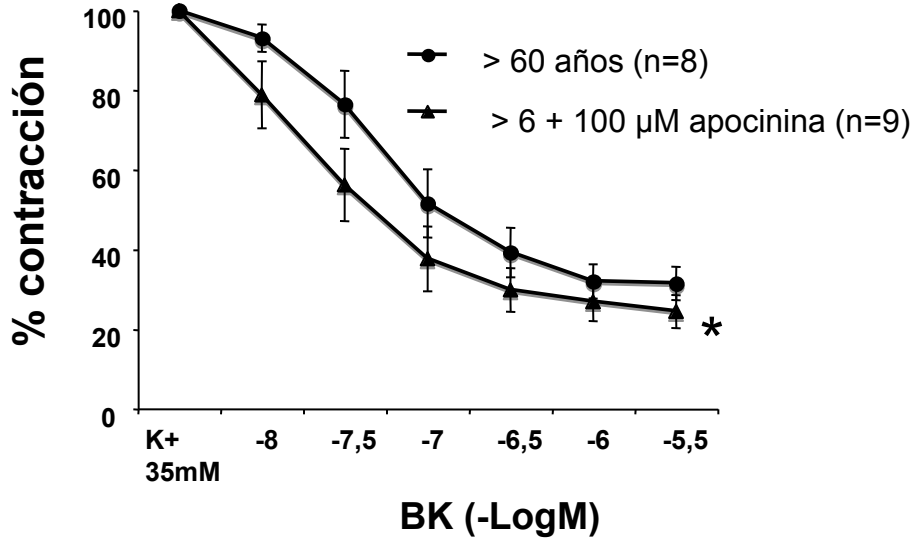
Hospital Universitario de Getafe

# OXIDO NITRICO




% Contraction
100
80
60
40
20
0
-8
-7
-6
BK (Log mol/l)
> 60 years (n= 27)
> 60 years with 1400W (n= 8)
< 60 years (n= 17)
*
* ¶


100
80
60
40
20
0
-8
-7
-6
BK (Log mol/l)
> 60 years (n= 27)
> 60years with $H_4B$ (n=7)
< 60 years (n= 17)
*
* ¶

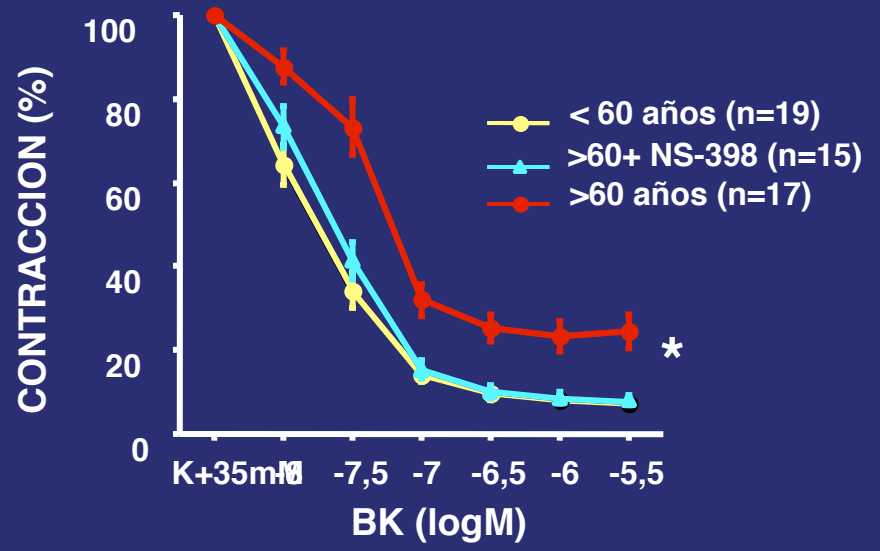

% contracción
100
80
60
40
20
0
K+
35mM
-8
-7,5
-7
-6,5
-6
-5,5
BK (-LogM)
> 60 años (n=8)
> 6 + 100 µM apocinina (n=9)
*

Hospital Universitario de Getafe

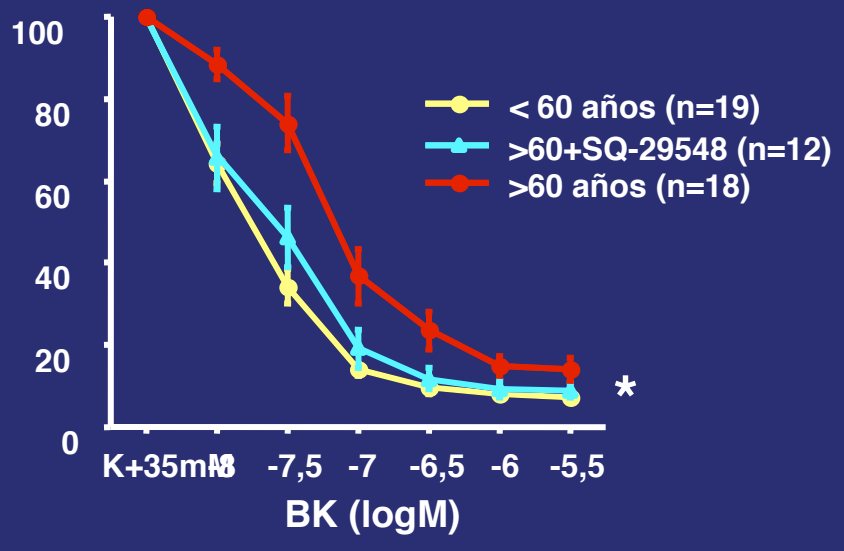
Existe una disfunción endotelial asociada al envejecimiento, en la que están implicadas dos vías:



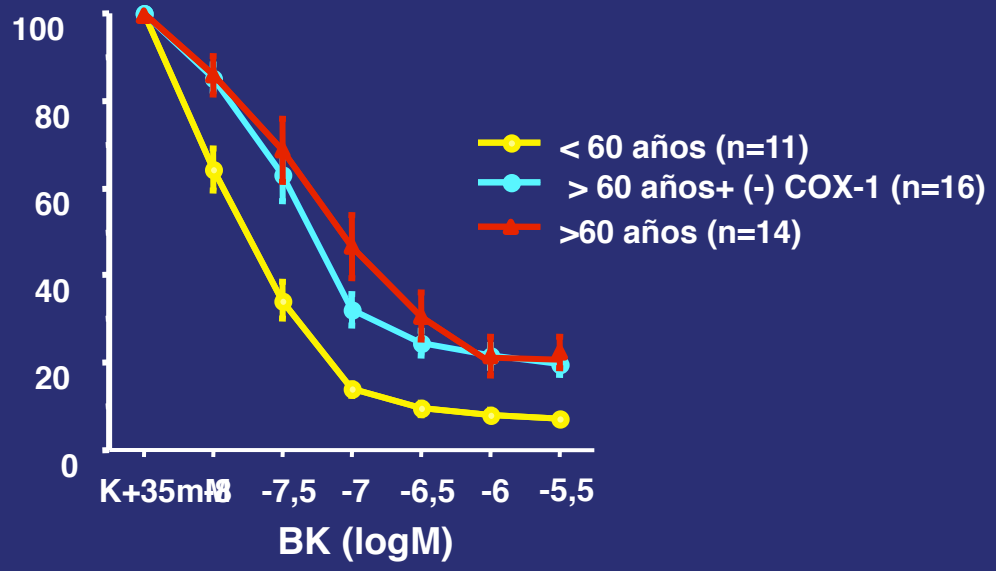
## (-) COX-2




## (-) R-TXA

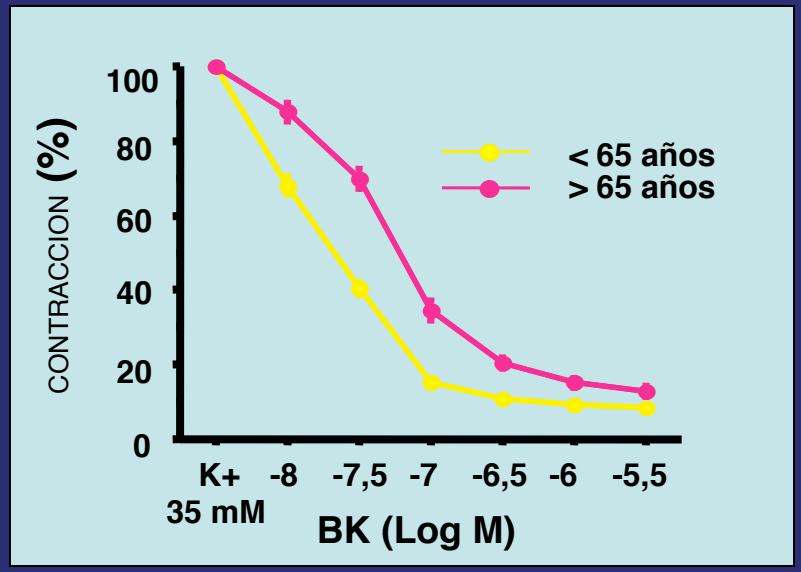


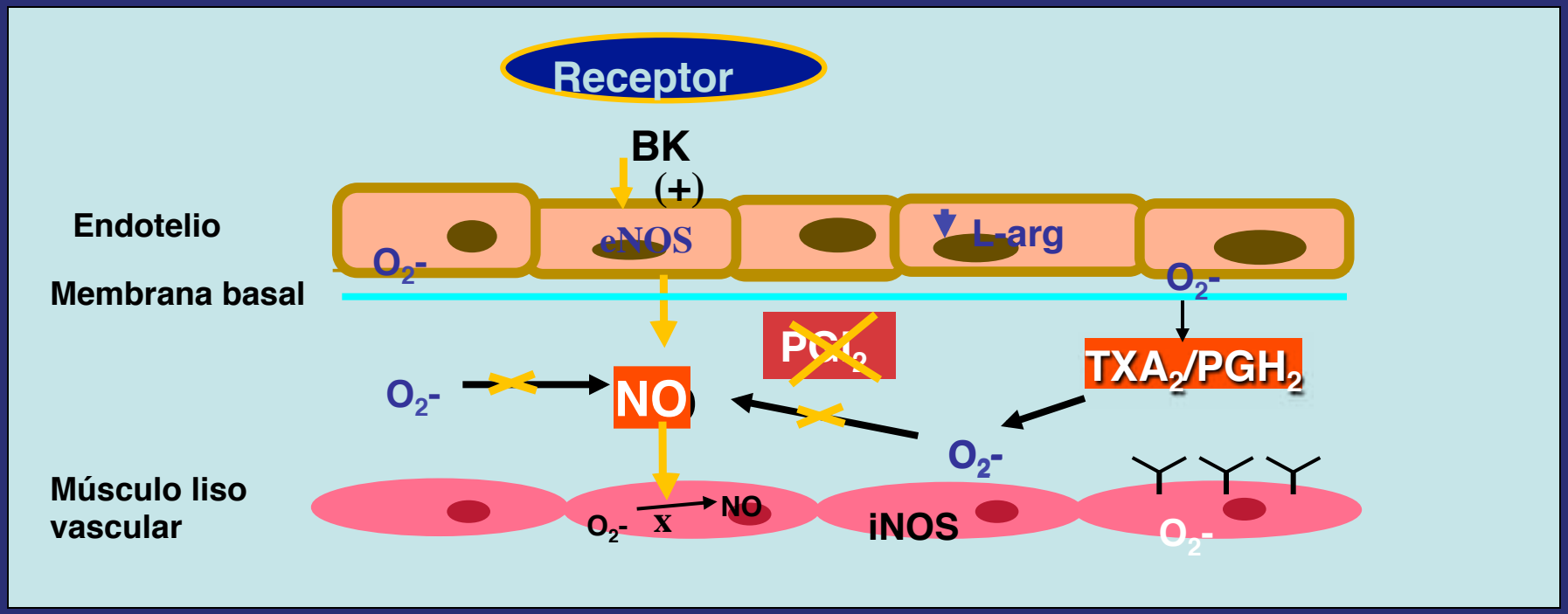

## (-) COX-1



# ENVEJECIMIENTO

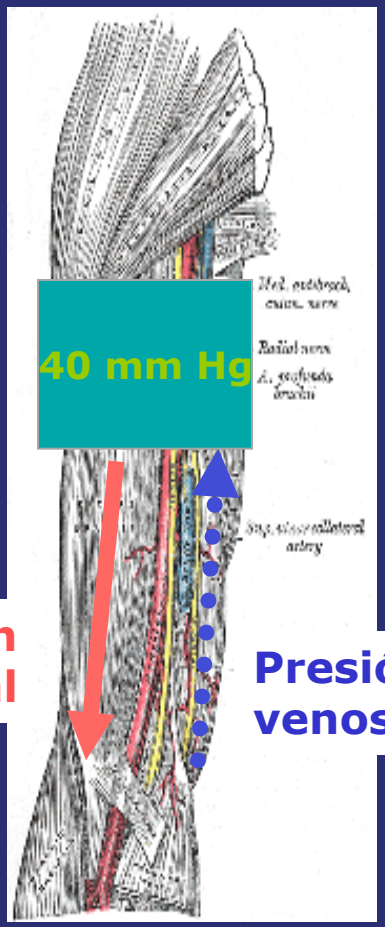
EXISTE UN CLARO DETERIORO EN LAS RESPUESTA ENDOTELIO DEPENDIENTES A BK ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO



# Métodos

- El Flujo del antebrazo se midió por pletismografía de oclusión venosa en tres grupos de sujetos de edades diferentes (< 40 años, n=22;, 40-60 años, n=22; y > 60 años, n=18) libres de enfermedad y factores de riesgo cardiovascular



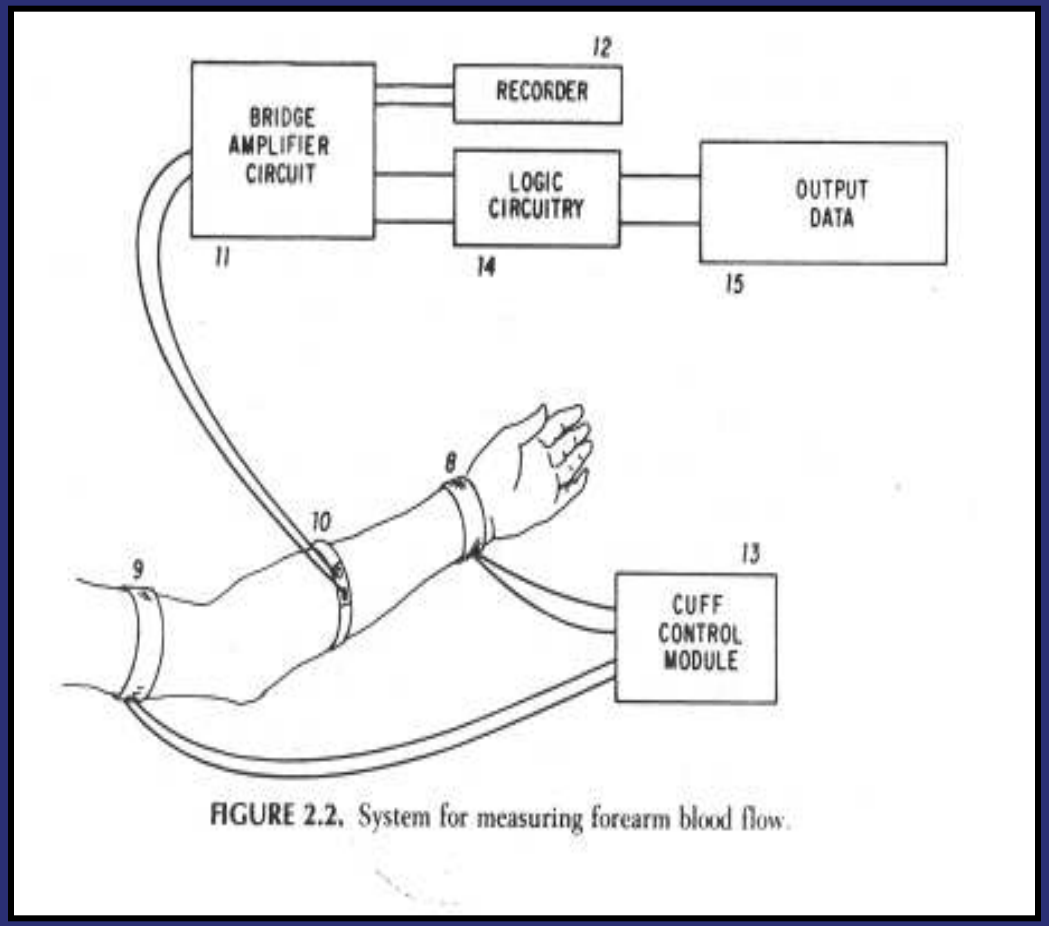
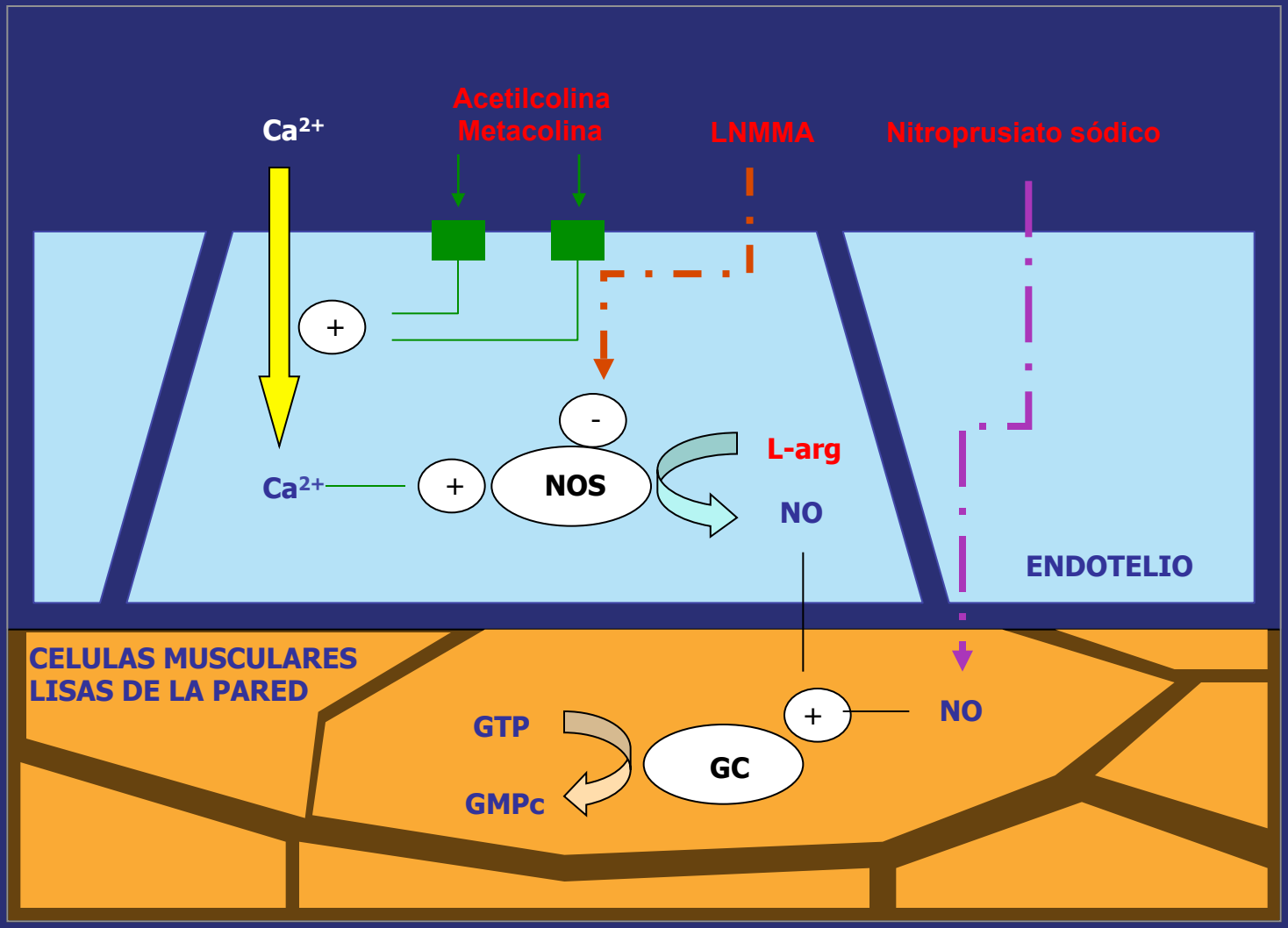




FIGURE 2.2. System for measuring forearm blood flow.

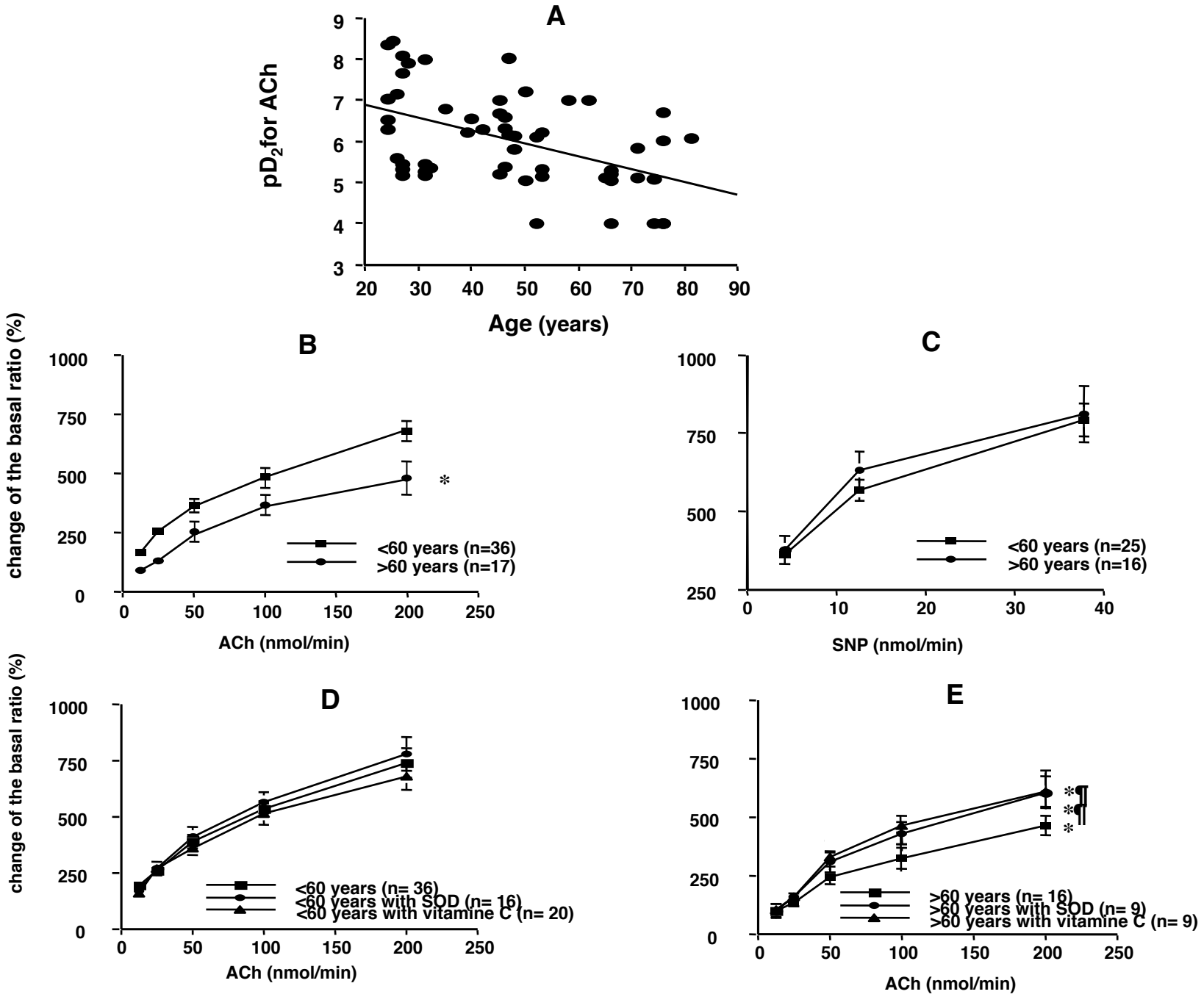


Hospital Universitario de Getafe

# Evaluación de la función endotelial

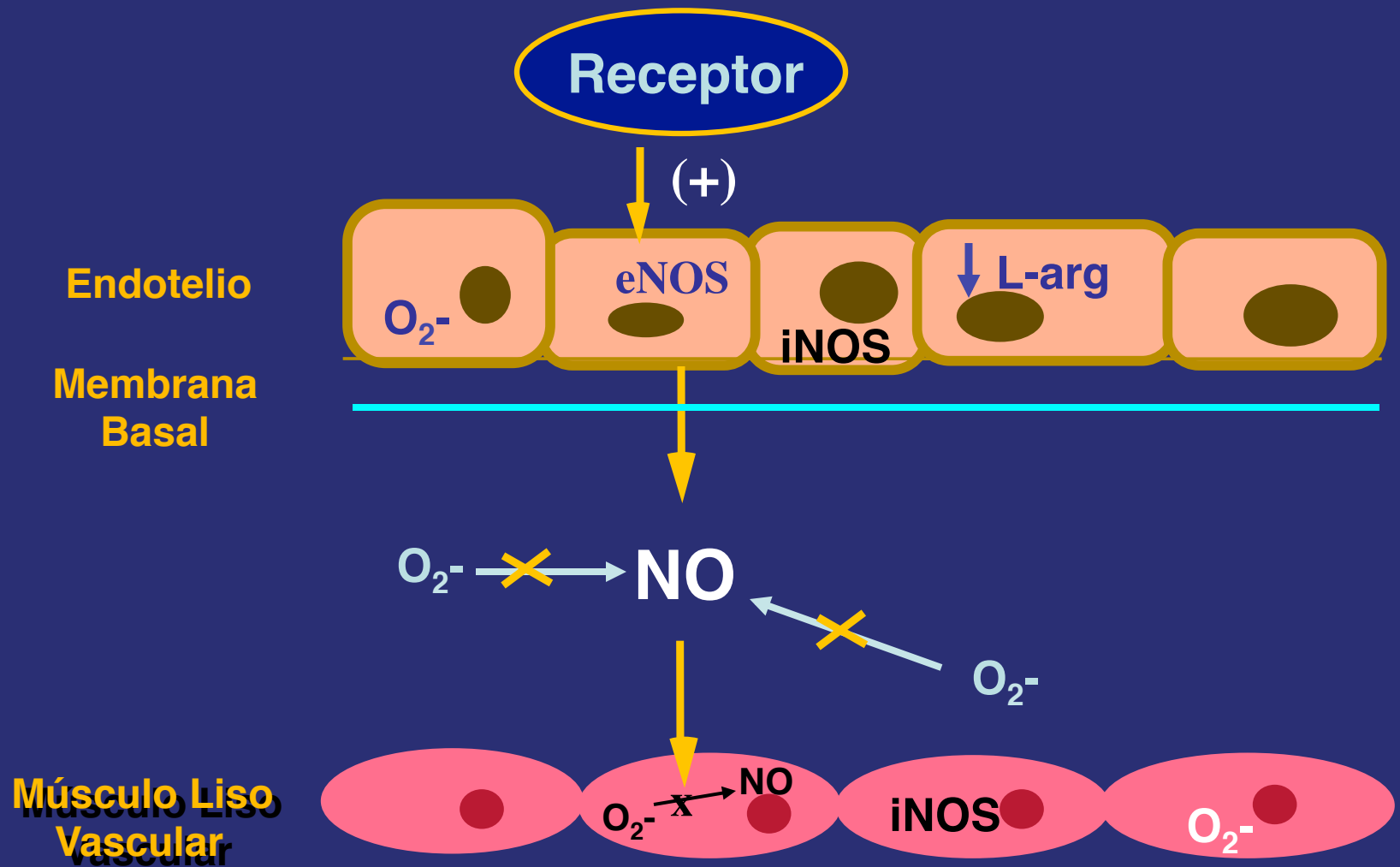





A
pD2for ACh
Age (years)
B
change of the basal ratio (%)
ACh (nmol/min)
<60 years (n=36)
>60 years (n=17)
*
C
SNP (nmol/min)
<60 years (n=25)
>60 years (n=16)
D
change of the basal ratio (%)
ACh (nmol/min)
<60 years (n= 36)
<60 years with SOD (n= 16)
<60 years with vitamine C (n= 20)
E
ACh (nmol/min)
>60 years (n= 16)
>60 years with SOD (n= 9)
>60 years with vitamine C (n= 9)
*
¶
‖

Hospital Universitario de Getafe

# OXIDO NITRICO



# CORTES HISTOLOGICOS



MICROVASOS MESENTERICOS HUMANOS (200-500 µm)

INCLUSION EN PARAFINA

CORTES HISTOLOGICOS (5 µm)

**ESTRUCTURA DEL VASO**
TINCION DE HEMATOXILINA/EOSINA

**INMUNOFLUORESCENCIA**
- ESTRÉS OXIDATIVO
- PROTEINAS

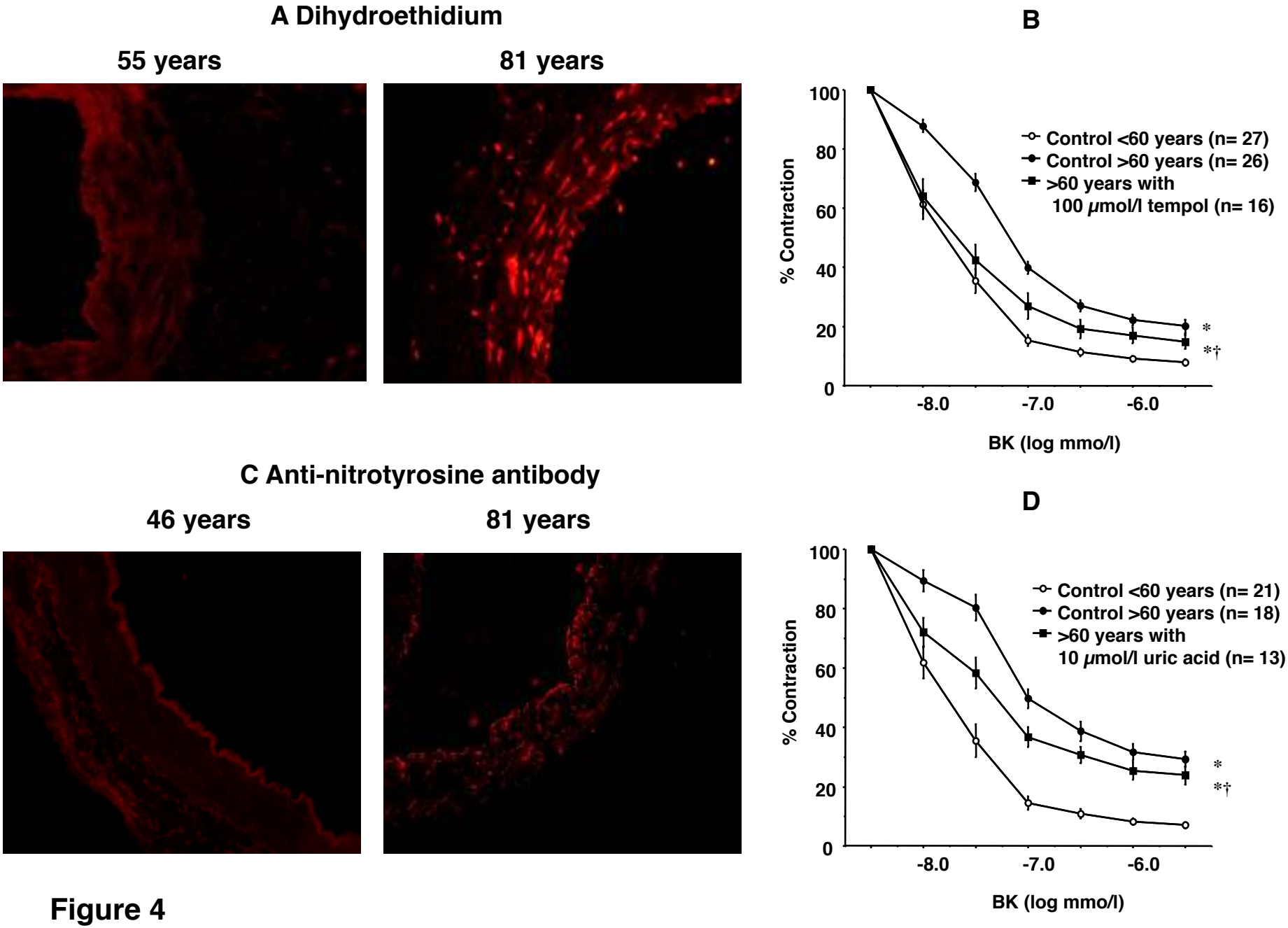

A Dihydroethidium
55 years
81 years
B
100
80
60
40
20
0
% Contraction
Control <60 years (n= 27)
Control >60 years (n= 26)
>60 years with
100 μmol/l tempol (n= 16)
*
*†
-8.0
-7.0
-6.0
BK (log mmo/l)
C Anti-nitrotyrosine antibody
46 years
81 years
D
100
80
60
40
20
0
% Contraction
Control <60 years (n= 21)
Control >60 years (n= 18)
>60 years with
10 μmol/l uric acid (n= 13)
*
*†
-8.0
-7.0
-6.0
BK (log mmo/l)

**Figure 4**

# HOMOGENEIZADO VASCULAR



MICROVASOS MESENTERICOS

HOMOGENEIZADO VASCULAR

EXTRACCION RNA

RT-PCR

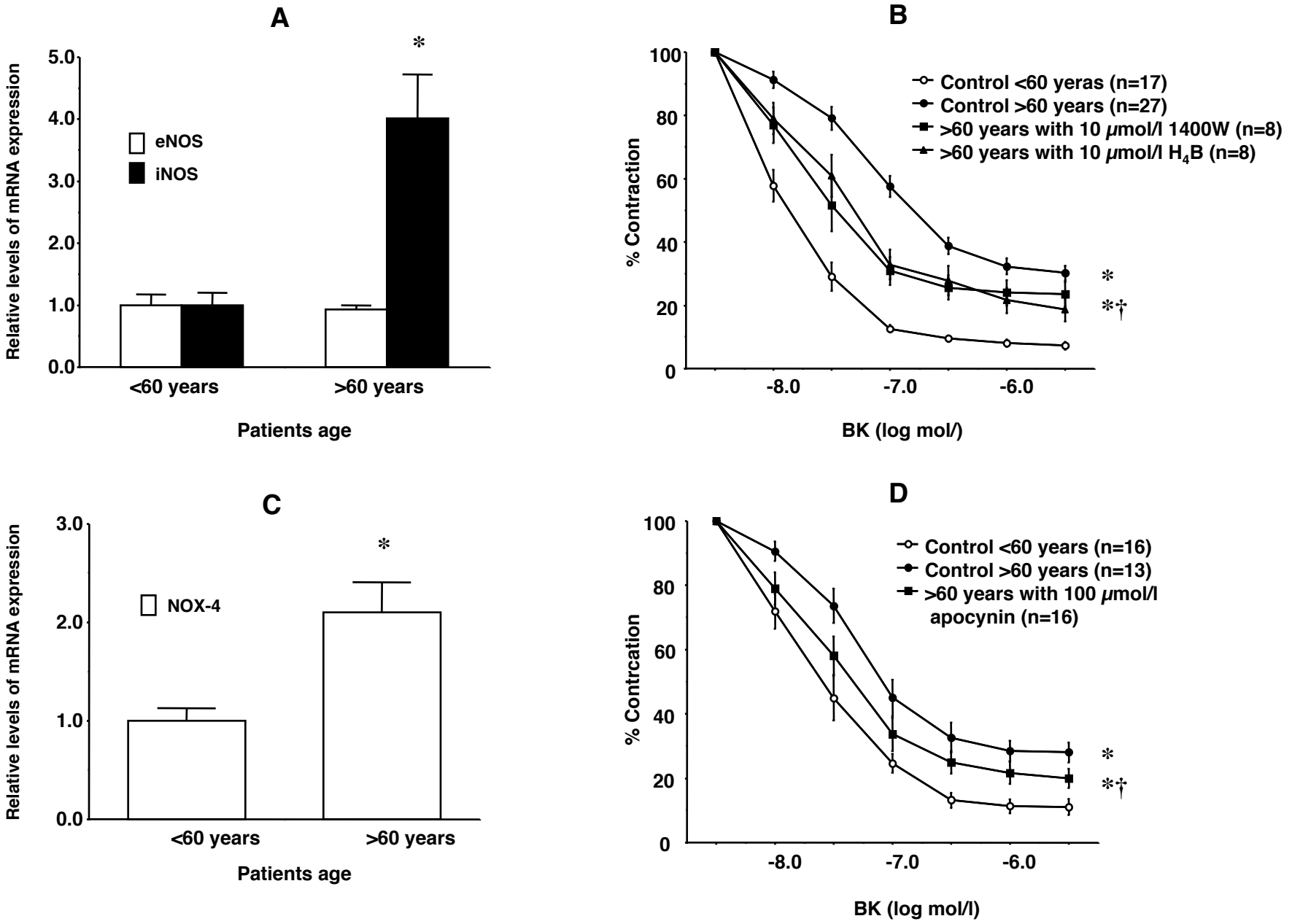
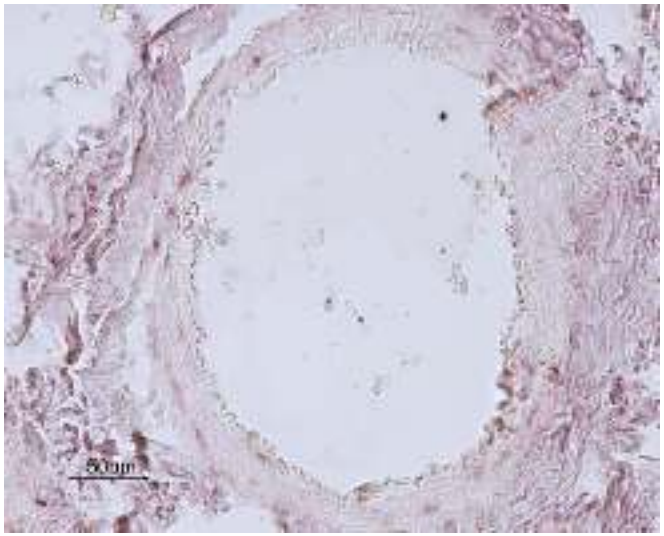

A
Relative levels of mRNA expression
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
eNOS
iNOS
*
<60 years
>60 years
Patients age
B
% Contraction
100
80
60
40
20
0
Control <60 yeras (n=17)
Control >60 years (n=27)
>60 years with 10 μmol/l 1400W (n=8)
>60 years with 10 μmol/l H4B (n=8)
*
*†
-8.0
-7.0
-6.0
BK (log mol/)
C
Relative levels of mRNA expression
3.0
2.0
1.0
0.0
NOX-4
*
<60 years
>60 years
Patients age
D
% Contrcation
100
80
60
40
20
0
Control <60 years (n=16)
Control >60 years (n=13)
>60 years with 100 μmol/l apocynin (n=16)
*
*†
-8.0
-7.0
-6.0
BK (log mol/l)

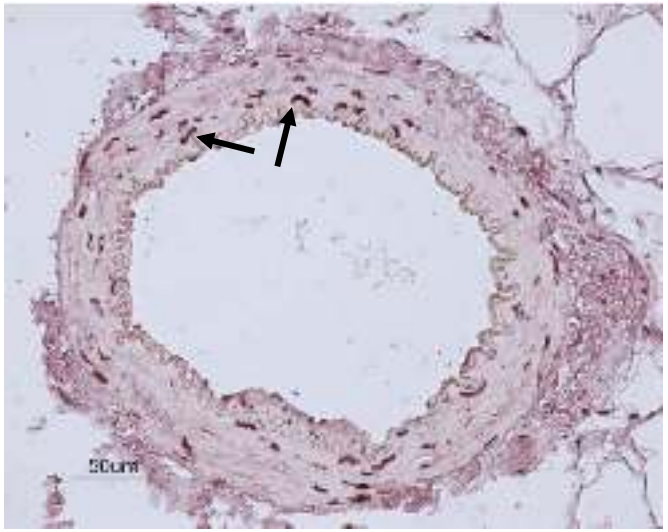
**Figure 5**

A

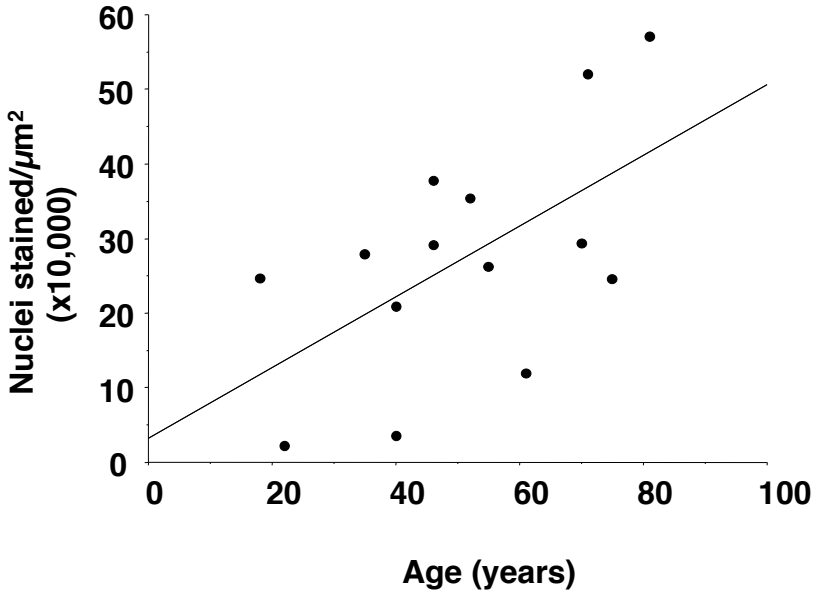
40 years

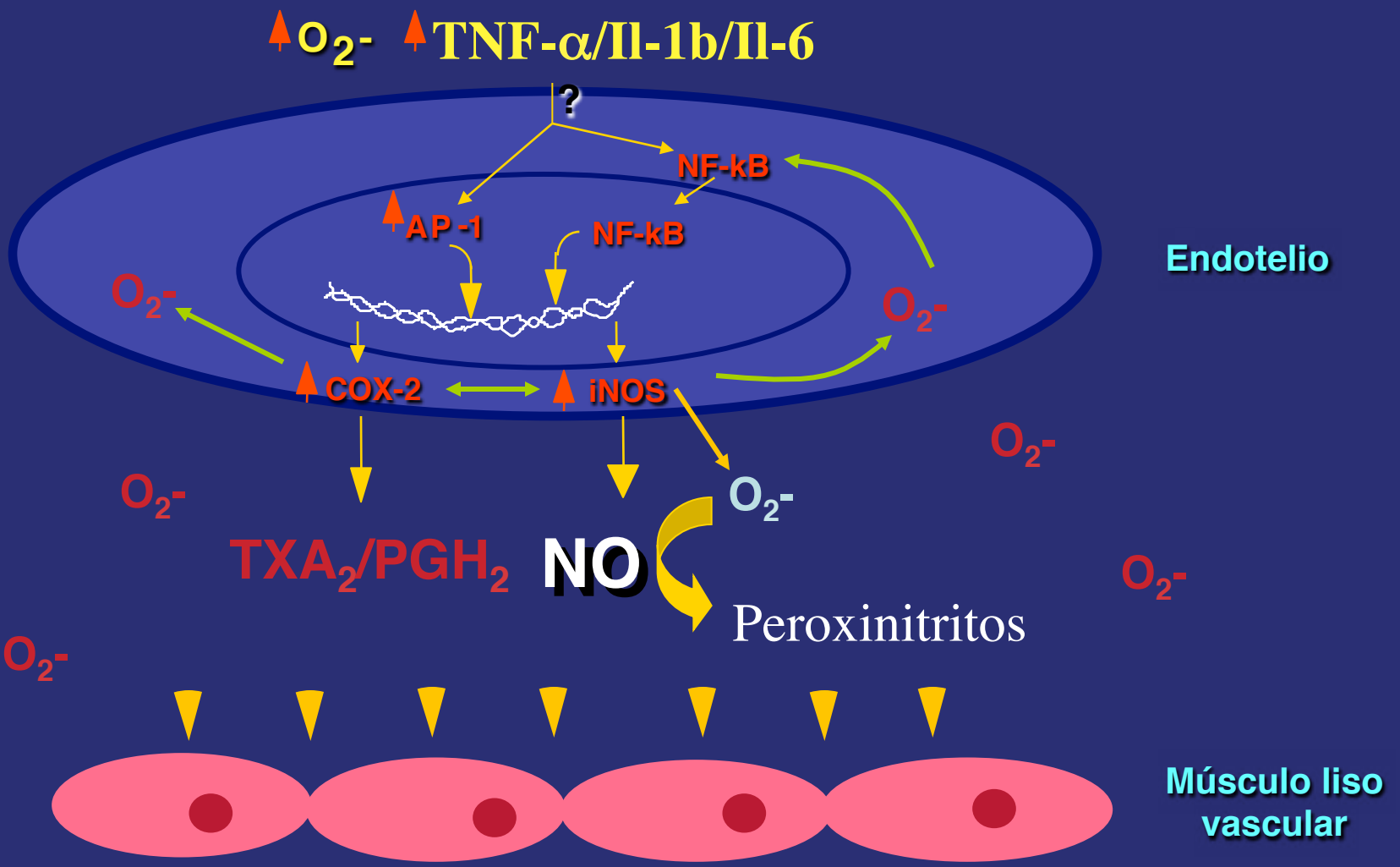


70 years



B






Cambios estructurales de la pared vascular asociados al envejecimiento

# HIPOTESIS

ENVEJECIMIENTO

Rodriguez-Mañas et al.
Aging Cell, 2010

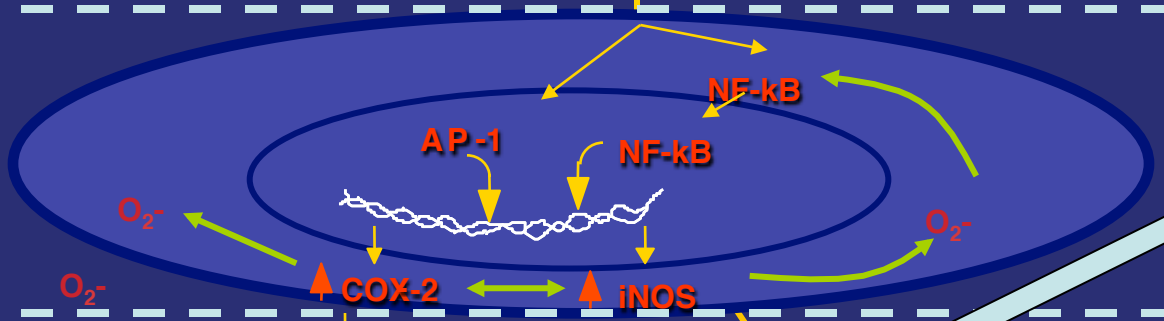
¿Origen?

ESTRES OXIDATIVO

$O_2^-$

MEDIADORES INFLAMATORIOS

TNF-a/Il-1b/Il-6




¿Pared vascular?
¿Endotelio?

NADPH
Xantinoxidasa
Mitocondria
Angiotensina II

$O_2^-$

$O_2^-$

$O_2^-$

$O_2^-$

$O_2^-$

$TXA_2/PGH_2$

NO

Peroxinitritos

DISFUNCION ENDOTELIAL



Músculo liso vascular

Cambios estructurales de la pared vascular asociados al envejecimiento

+

INFLAMACION

ATEROSCLEROSIS

Hospital Universitario de Getafe

# CONCLUSIONES

√ El envejecimiento se acompaña de disfunción endotelial

√ Los principales factores endoteliales afectados son el óxido nítrico y los derivados de ciclo-oxigenasa

√ Son varios los mecanismos que pueden estar implicados:

- Desacoplamiento de NOS
- Interferencia por ROS
- Modificación en la actividad o expresión de las NOS
- Modificación en la actividad o expresión de las COX

Hospital Universitario de Getafe

# CONCLUSIONES

**La presencia concomitante de un microambiente pro-inflamatorio y de una alteración en los sistemas de reparación, favorecen la existencia del remodelamiento vascular y predispone al padecimiento de las enfermedades vasculares**

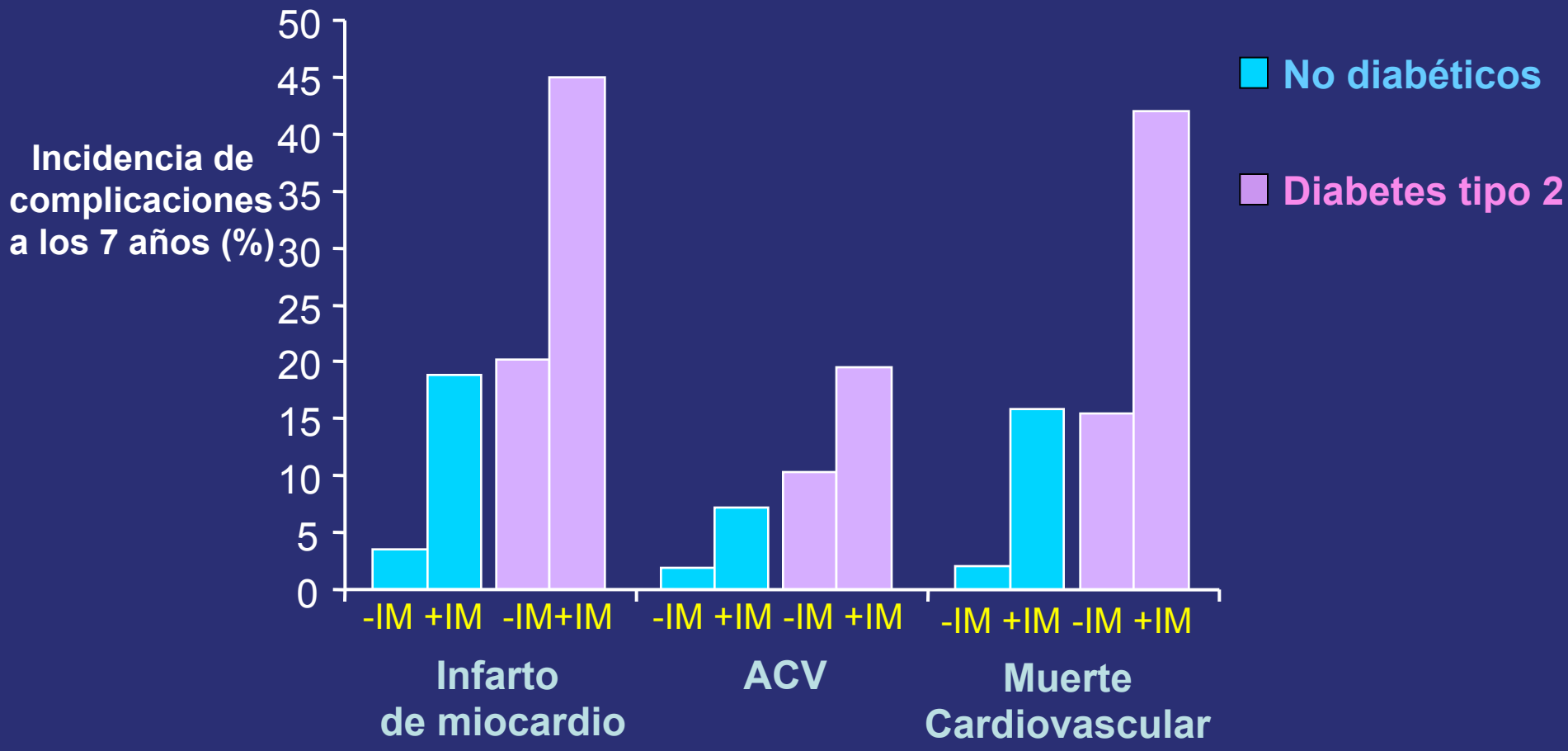
# Diabetes mellitus

- Grupo de trastornos metabólicos caracterizados por una infrautilización de la glucosa y unos niveles elevados de glucosa plasmática.
- Enfermedad crónica con una elevada morbimorbilidad a largo plazo secundaria al desarrollo de complicaciones vasculares crónicas
- Las alteraciones vasculares se han dividido en microangiopatía y macroangiopatía



Hospital Universitario de Getafe

# Riesgo Cardiovascular en la Diabetes Tipo 2




- IM = Sin infarto de miocardio previo
+ MI = Con infarto de miocardio previo

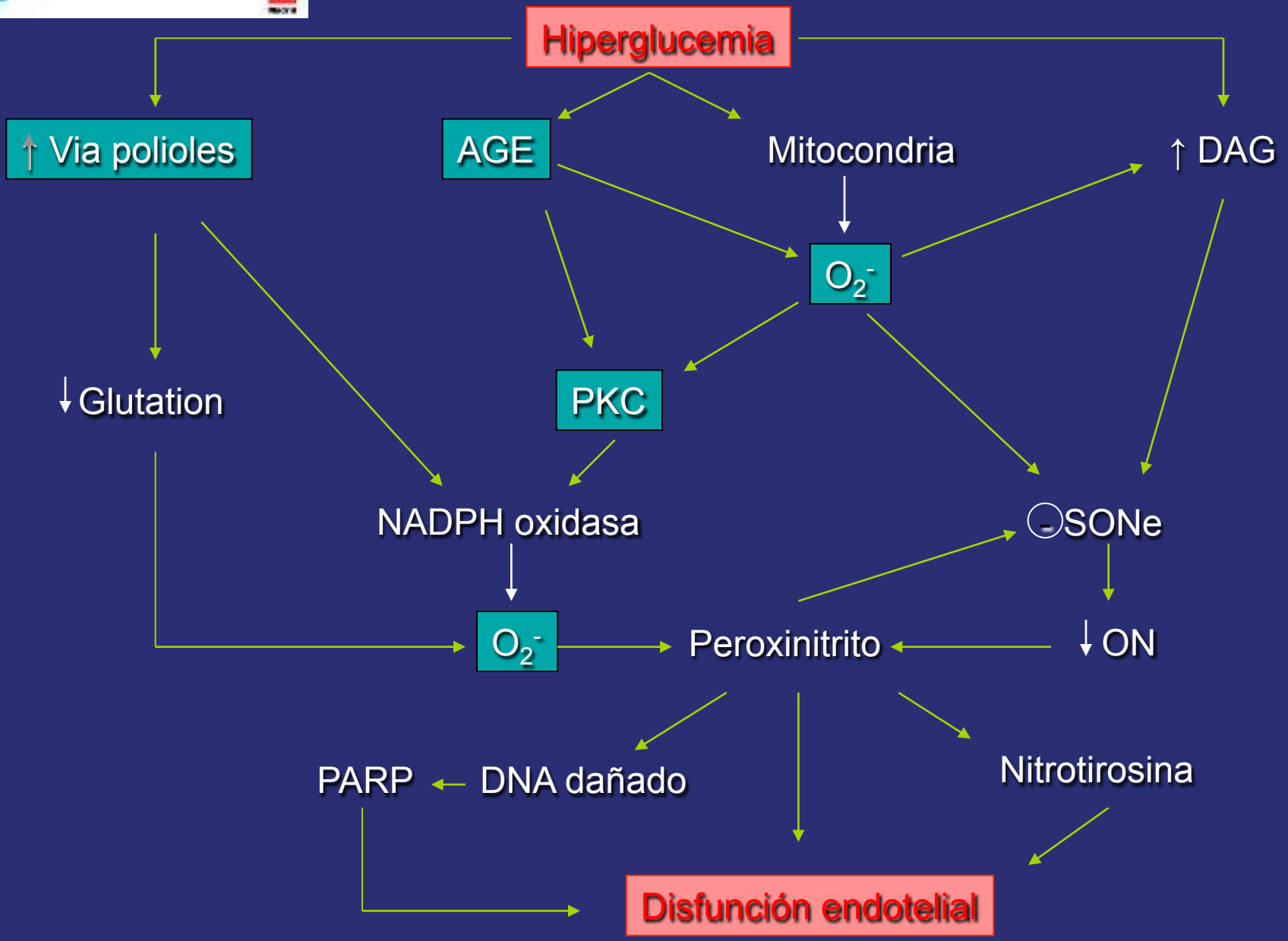
Haffner SM et al.
*N Engl J Med* 1998;339:229-234.

Hospital Universitario de Getafe

Diabetes → ? → Disfunción Endotelial

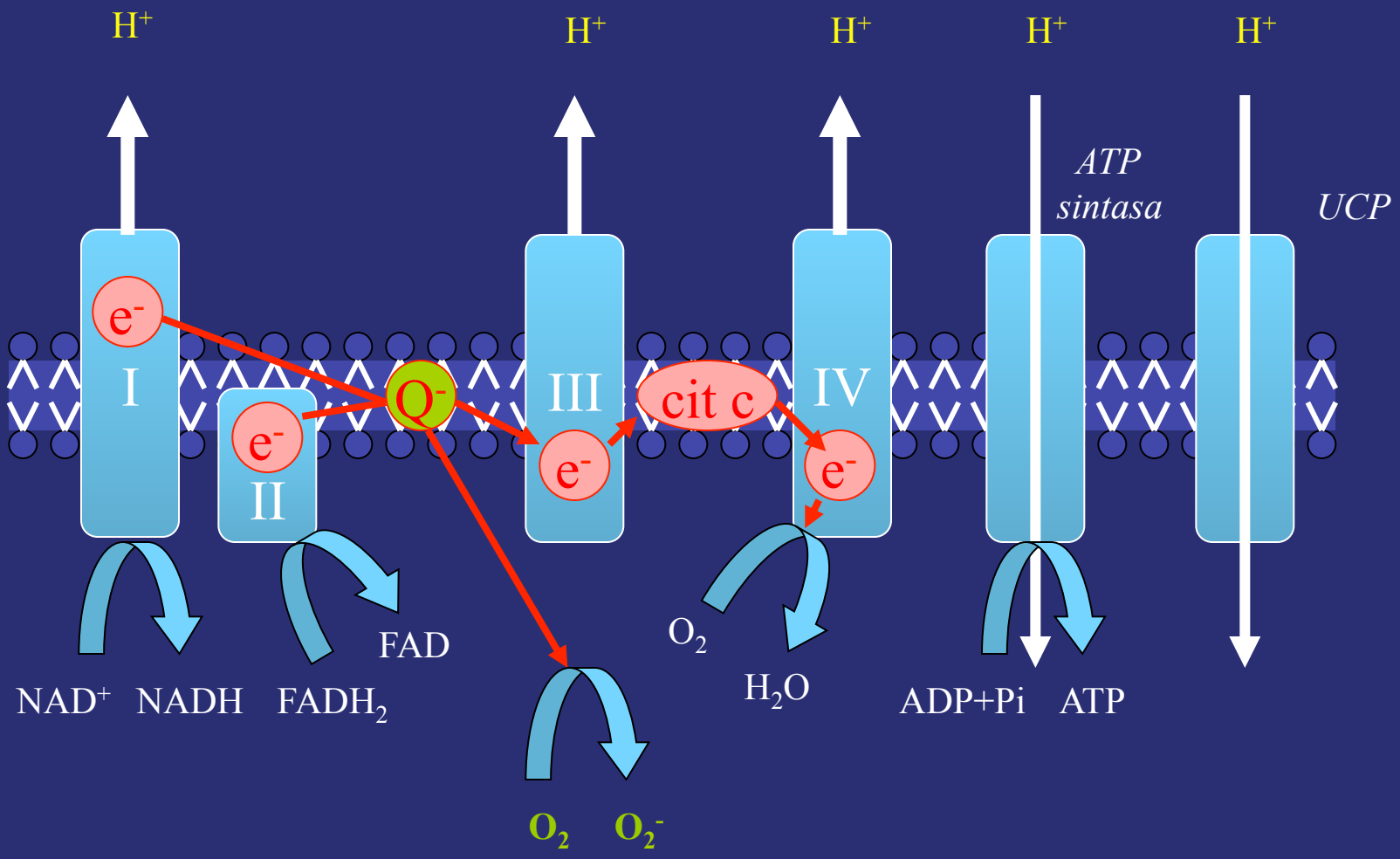
-. Inhibición de las relajaciones dependientes de endotelio

-. Aumento de la permeabilidad vascular


Hiperglucemia
↑ Via polioles
AGE
Mitocondria
↑ DAG
$O_2^-$
↓ Glutation
PKC
NADPH oxidasa
ONOO⁻
$O_2^-$
Peroxinitrito
↓ ON
PARP
DNA dañado
Nitrotirosina
Disfunción endotelial

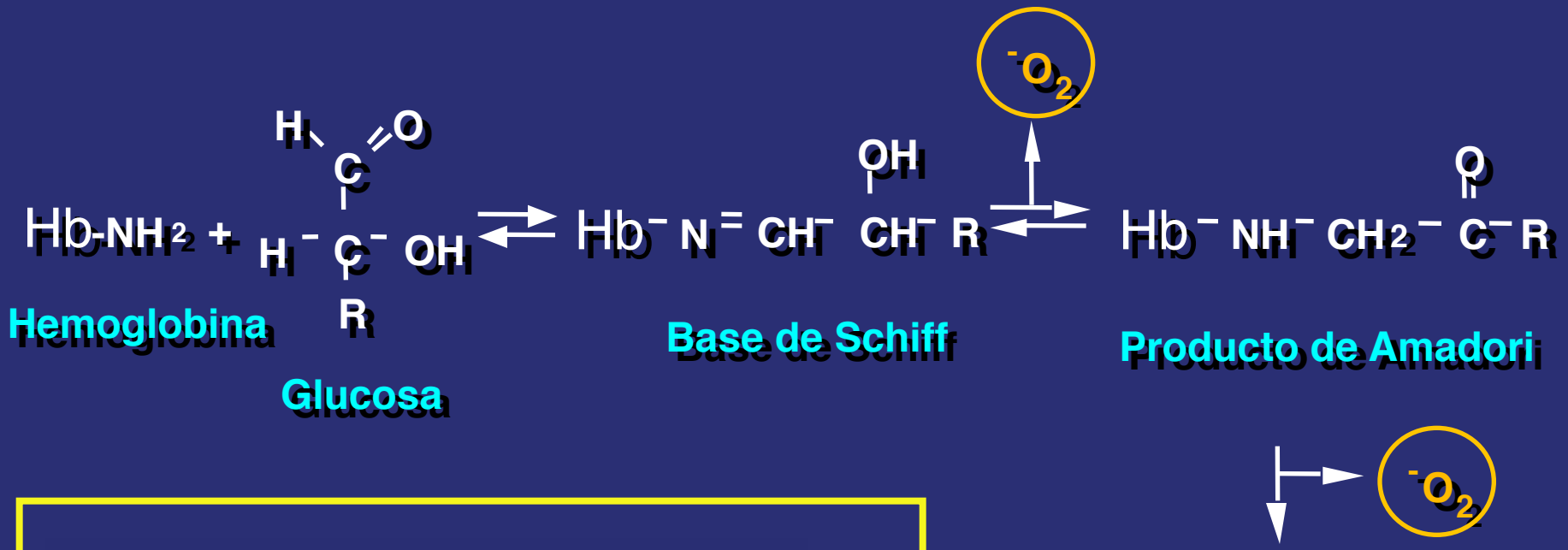
Hospital Universitario de Getafe

# Formación de radicales libres



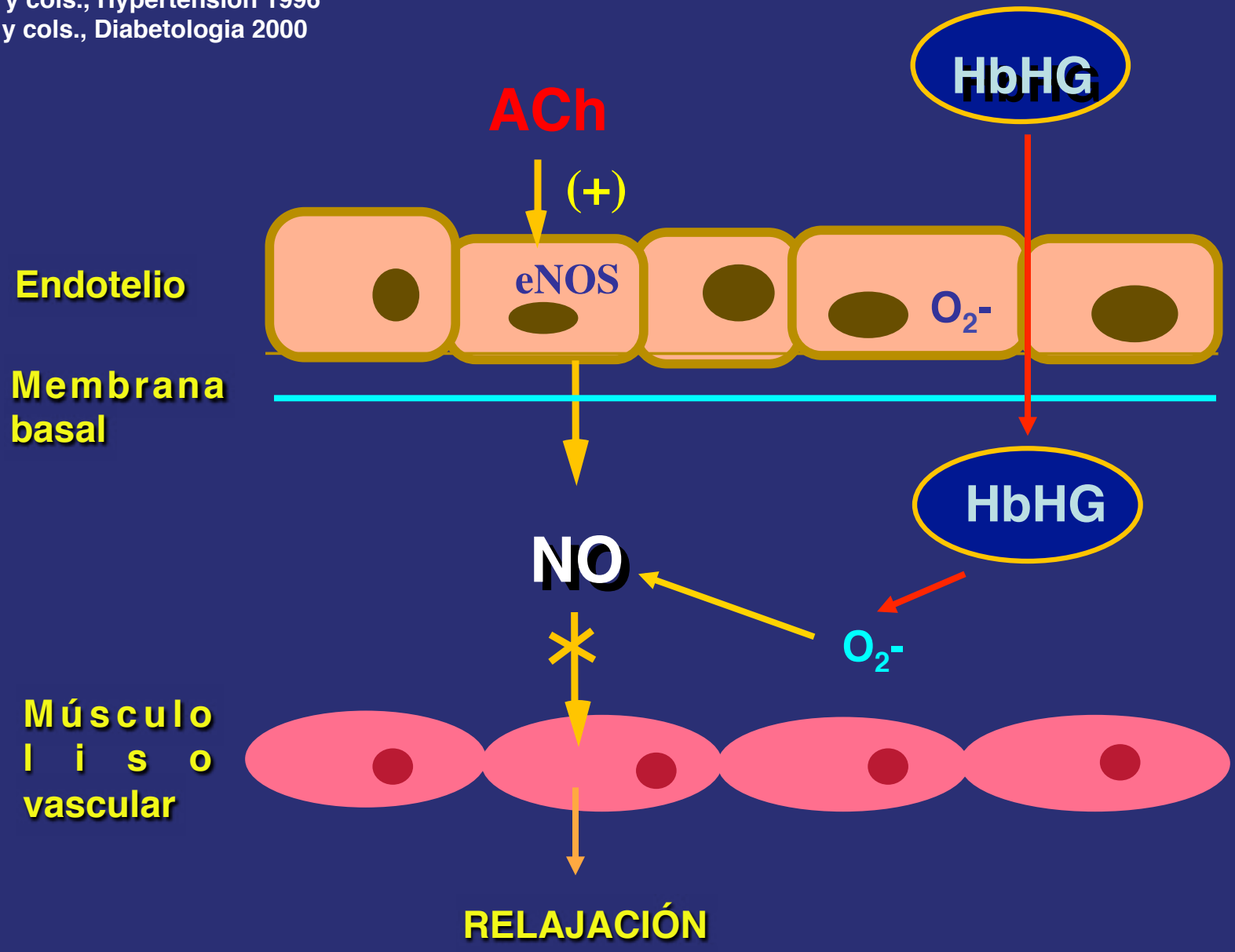

*Brownlee M. Nature 2001; 414: 813-820*

# Generación de anión superoxido por la hemoglobina glicada




- refleja el control glucémico
- circula libre en plasma (nM)
- penetra en la pared vascular
- tiene una vida biológica larga

L. Rodriguez-Mañas y cols., Circulation 1993
J. Angulo y cols., Hypertension 1996
S. Vallejo y cols., Diabetologia 2000

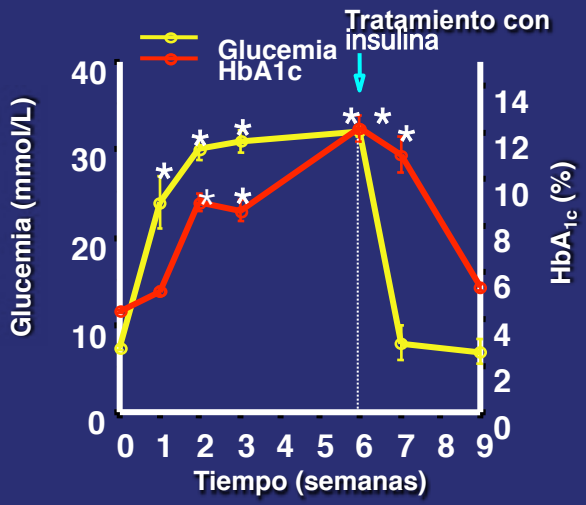




Ratas SD
(4 meses)



Grupo Control
(grupo 1)




Inducción de la diabetes mediante inyección con STZ (60 mg/Kg).



Ratas diabéticas
( glucemia > 200 mg/dl)

Tratamiento con insulina

1s (grupo 2)
2s (grupo 3)
3s (grupo 4)
6s (grupo 5)
7s (grupo 6)
9s (grupo 7)

Tiempo de evolución de la diabetes (semanas).

Rodríguez-Mañas y cols.
Diabetologia, 2003; 46: 556-566

Hospital Universitario de Getafe

| Perfil Metabólico | | | Disfunción Endotelial |
|---|---|---|---|
| Glucemia | $HbA_{1c}$ | AGEs | No |
| **Glucemia** | $HbA_{1c}$ | AGEs | No |
| **Glucemia** | **$HbA_{1c}$** | AGEs | Si |
| **Glucemia** | **$HbA_{1c}$** | **AGEs** | Si |
| Glucemia | **$HbA_{1c}$** | **AGEs** | Si |
| Glucemia | $HbA_{1c}$ | **AGEs** | No |

Rodríguez-Mañas y cols.
Diabetologia, 2003; 46: 556-566

# Valores de $pD_2$ para ACh en microvasos mesentéricos. Efecto de la preincubación con SOD.

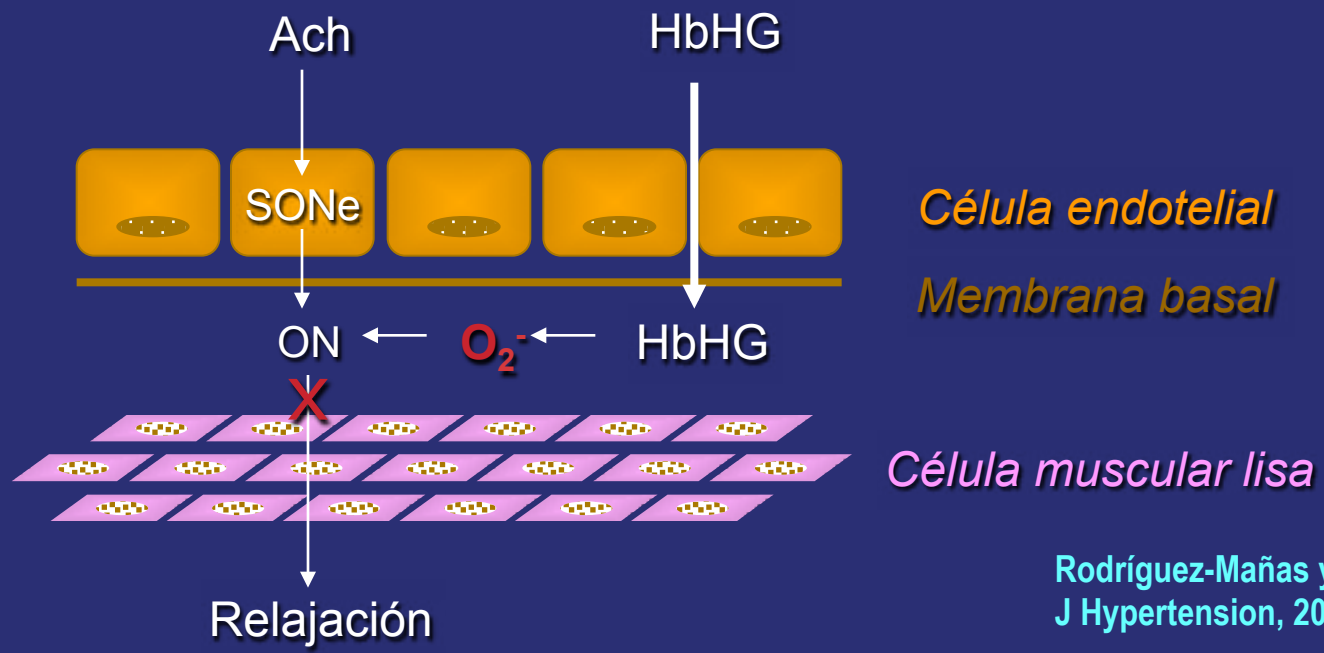
| Perfil metabólico | Control | SOD (100 U/ml) |
|---|---|---|
| Gluc HbA1c AGEs | 7.75 ± 0.14 (35) | 7.65 ± 0.19 (10) |
| **Gluc** HbA1c AGEs | 7.76 ± 0.14 (10) | 7.65 ± 0.09 (7) |
| **Gluc HbA1c** AGEs | 6.59 ± 0.13 * (9) | 7.08 ± 0.09 *† (8) |
| **Gluc HbA1c AGEs** | 6.27 ± 0.11 * (22) | 7.21 ± 0.04 *† (12) |
| Gluc **HbA1c AGEs** | 6.44 ± 0.17 * (7) | 7.14 ± 0.14 *† (7) |
| Gluc HbA1c **AGEs** | 7.70 ± 0.15 (12) | 7.68 ± 0.14 (9) |

Los resultados se expresan como la media ± ES. Entre paréntesis se indica el número de segmentos vasculares. Utilizados. * $p<0.05$ respecto al valor obtenido de ratas no diabéticas. † $p<0.05$ frente al valor de su correspondiente control.



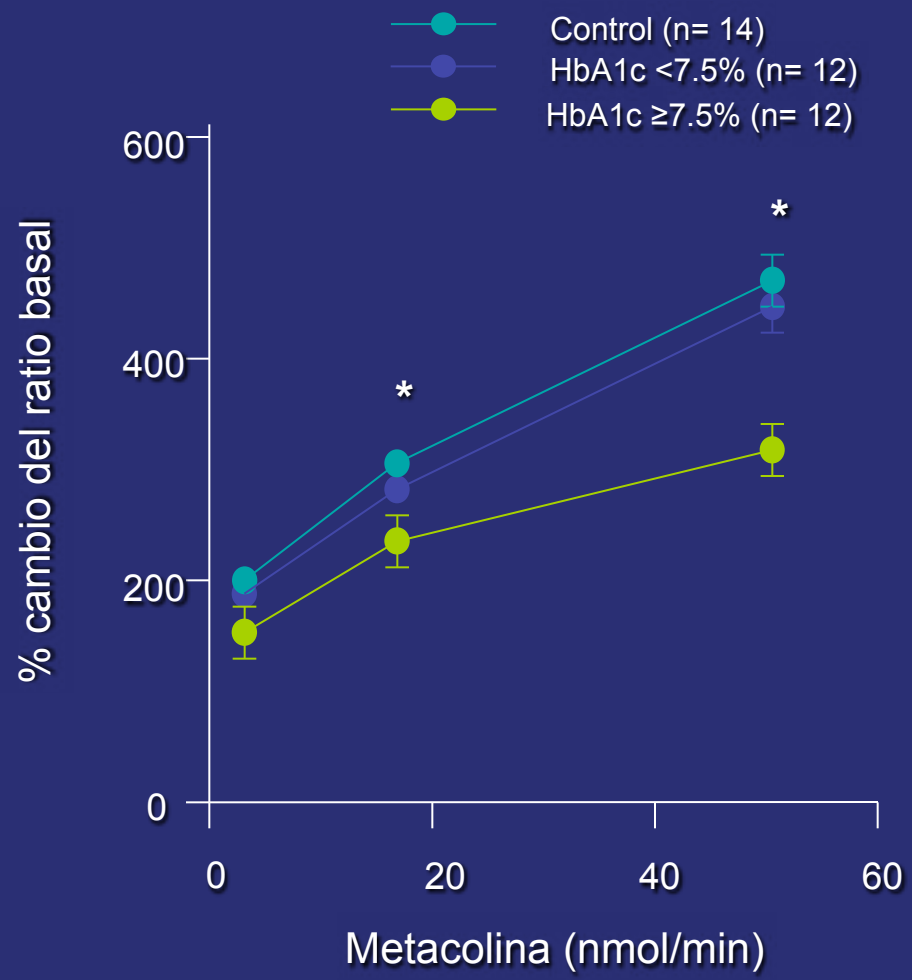
**Estudios *en pacientes*.**

- Evaluar si existen diferencias en las respuestas vasoactivas entre sujetos sanos y sujetos con DM tipo 1.
- Evaluar si la intensidad del deterioro se relaciona con el grado de control metabólico.
- Evaluar el efecto del ión superóxido en las respuestas vasodilatadoras endotelio-dependientes.

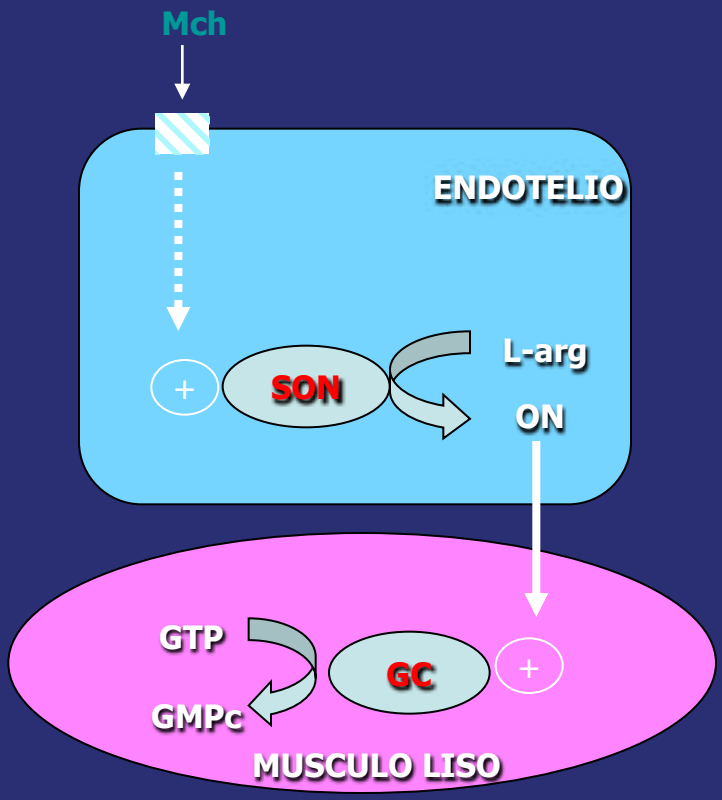



Rodríguez-Mañas y cols.
J Hypertension, 2003; 21: 1137-1143

# Infusión de metacolina

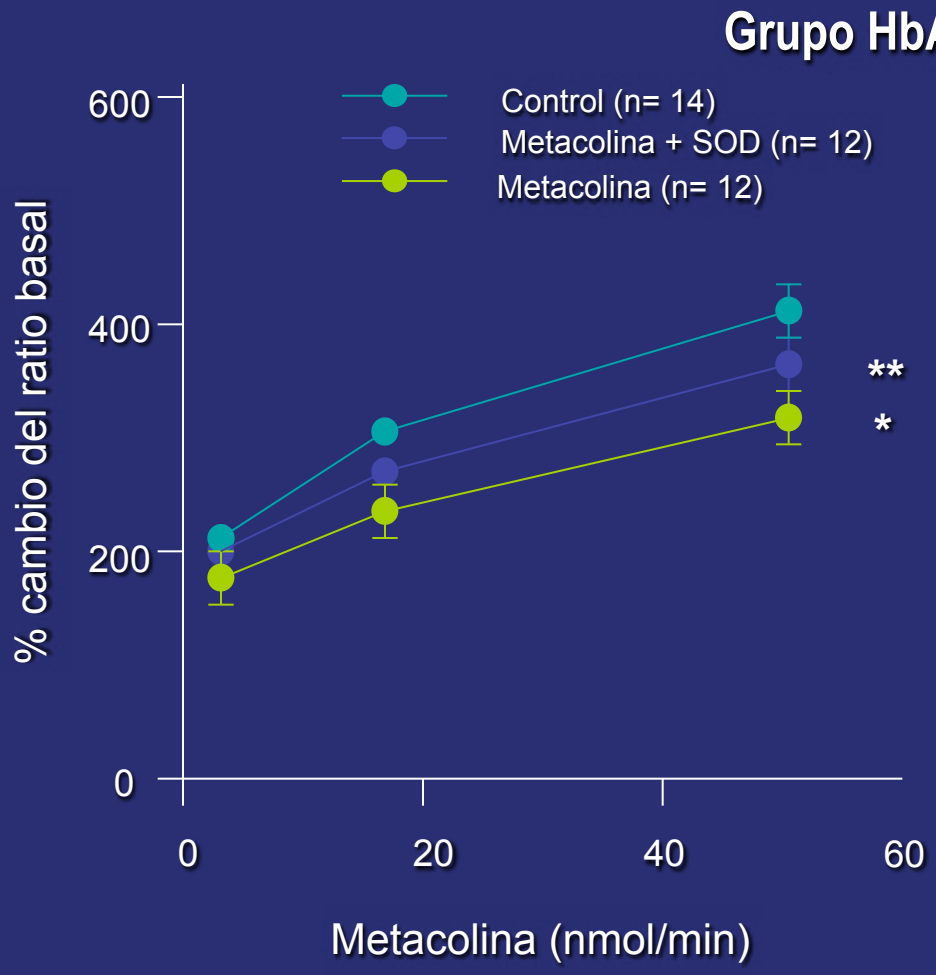



*: p< 0.05 respecto a los sujetos control y los diabéticos con buen control para cada dosis

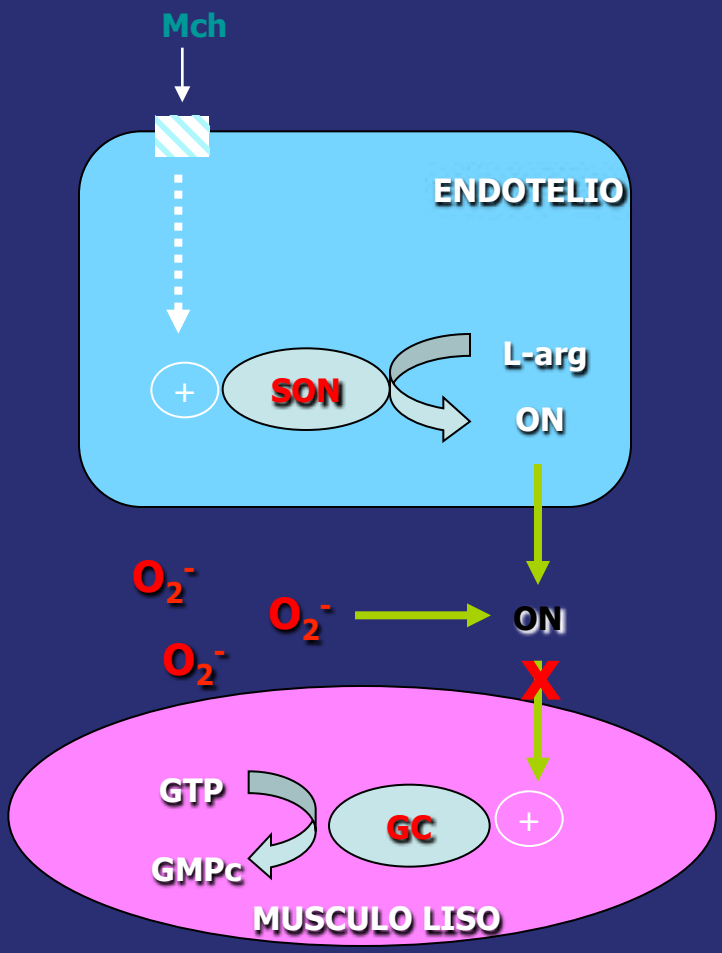



Rodríguez-Mañas y cols.
J Hypertension, 2003; 21: 1137-1143

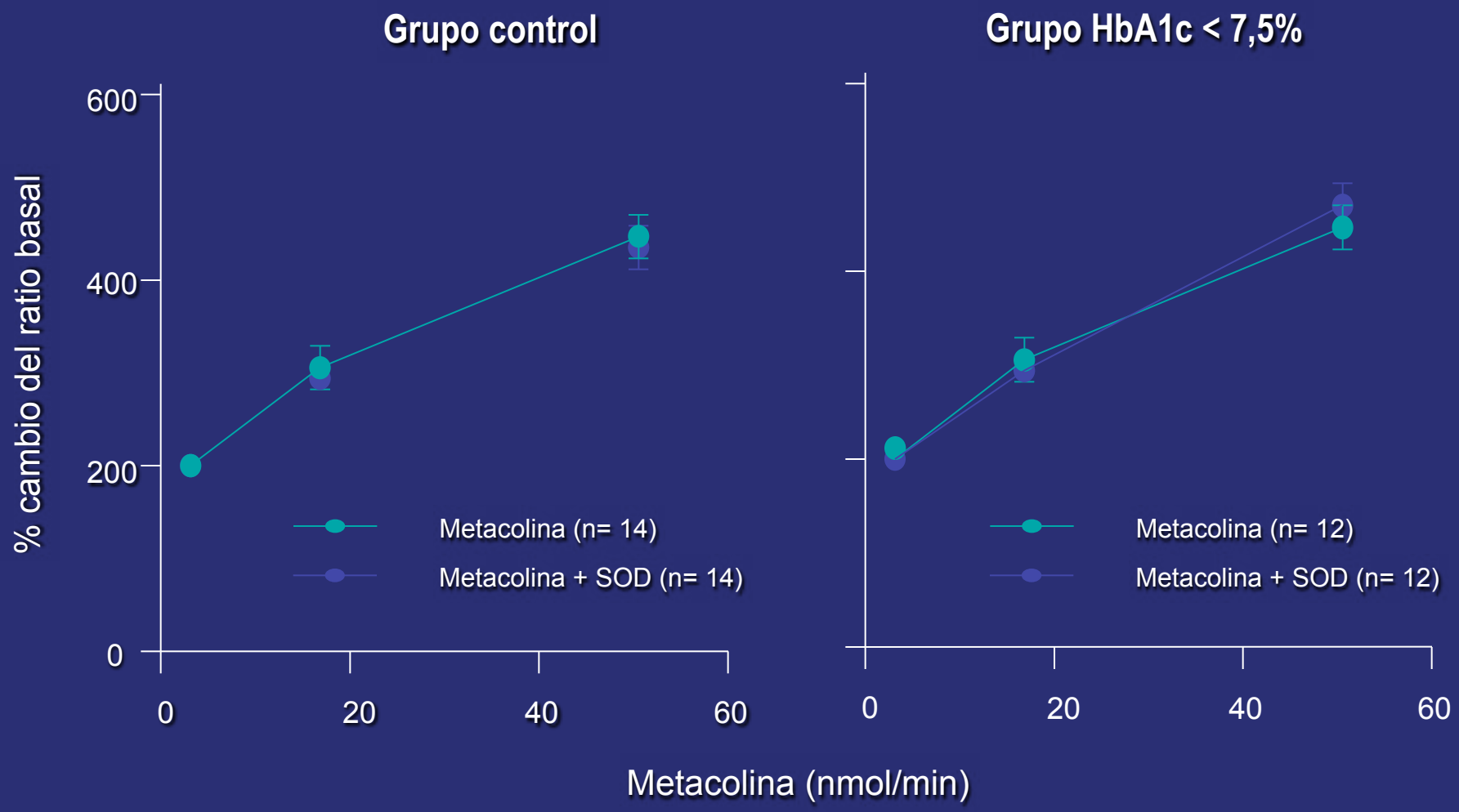
# Infusión de metacolina + SOD



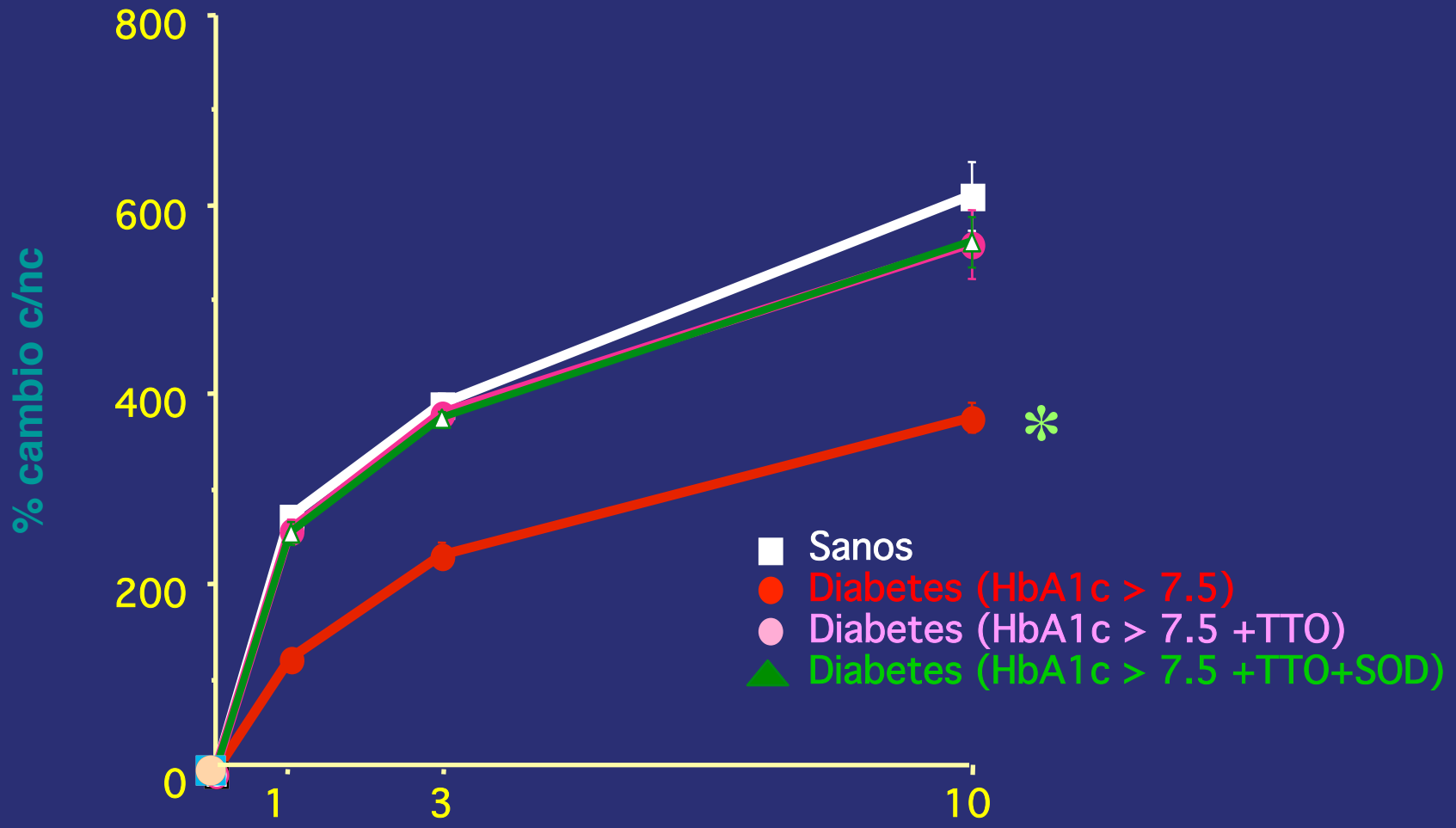

*: p< 0.05 respecto a metacolina + SOD;
**: p< 0.05 respecto al grupo control



# Infusión de metacolina + SOD



# Diabetes tipo I

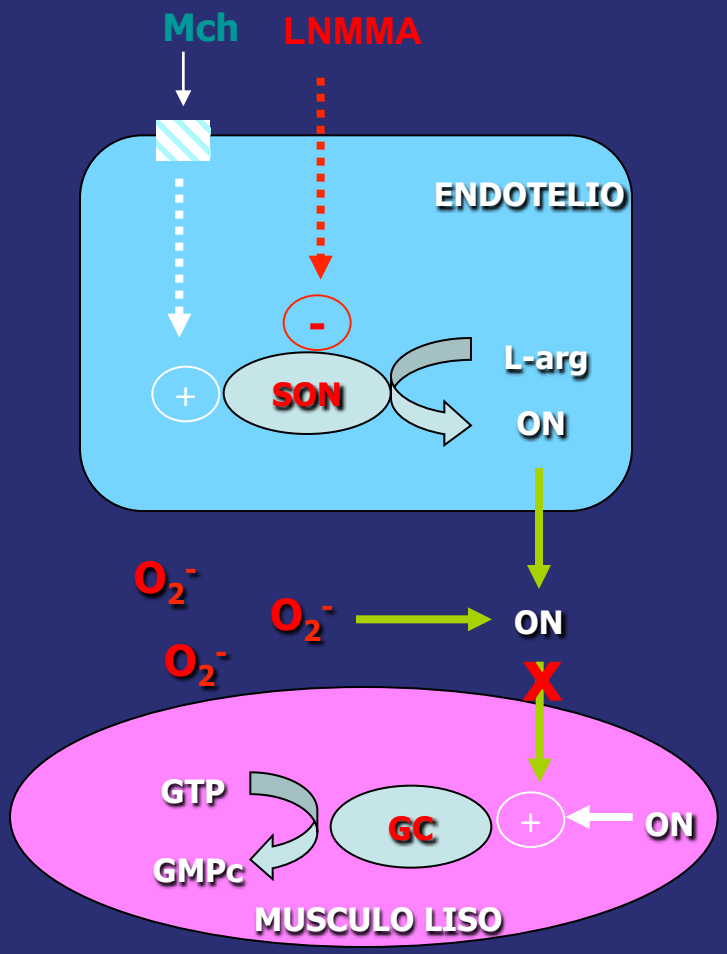



Rodríguez-Mañas y cols.
J Hypertension, 2003; 21: 1137-1143

Hospital Universitario de Getafe

Rodríguez-Mañas y cols.
J Hypertension, 2003; 21: 1137-1143

Diabetes
(mal control
glucémico)




Mejoría de
control glucémico

**A**

**Enzimas pro-inflamatorias**

| Efector | Actividad NOS (Nox. µmol/L) | Actividad COX (Units/mL) |
|---|---|---|
| None | 3.98±2.0 | 4.88±2.9 |
| NHb | 4.01±1.8 | 3.78±0.9 |
| HHb | 15.30±2.5* | 22.25±10.3* |
| HHb+ L-NAME | 3.72±0.3** | N.D. |
| HHb+ NS-398 | N.D. | 8.23±2.1** |
| BSA | 4.2±0.3 | 4.5±1.2 |
| gBSA | 12.39±4.2 | 13.41±3.2* |
| CKm | 11.30±2.9* | 28.30±2.8* |

HPMC

N.D., No Determinado

CKm: TNF-α + IL-1β

**B**

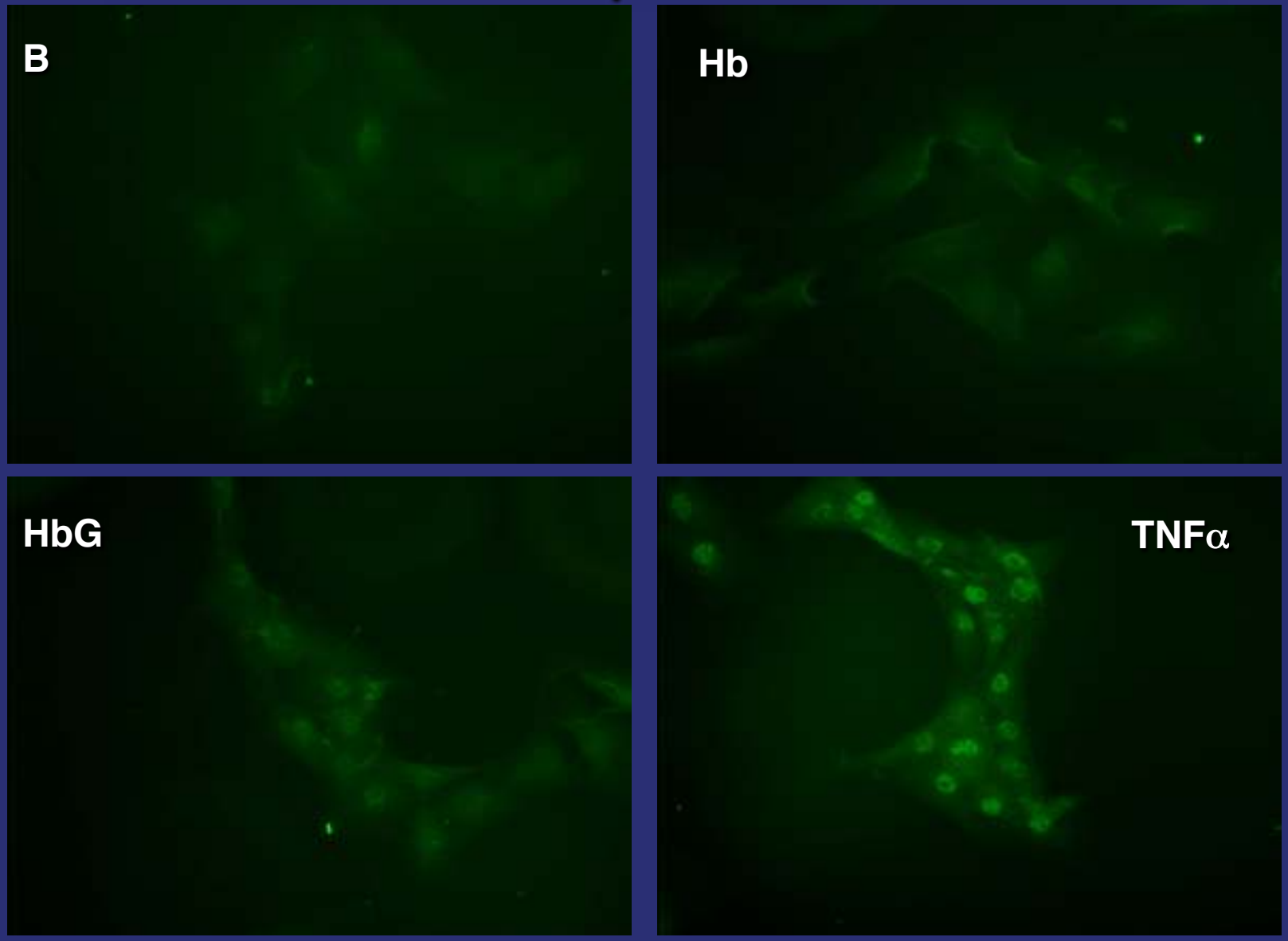
**citocinas pro-inflamatorias**

| Efector | IL-6 (pg/mL) | TNF-α (pg/mL) | IL-1β (pg/mL) |
|---|---|---|---|
| None | 1.83±0.2 | 55.00±5.5 | 4.30±3.2 |
| NHb | 1.10±1.8 | 57.10±4.0 | 4.40±0.6 |
| HHb | 4.98±2.6* | 118.00±15.1* | 12.50±3.1* |
| Glucosa [22 mM] | 4.76±0.6* | 120.20±14.8* | 7.76±3.1* |

***Productos de Amadori inducen la producción y actividad de distintos marcadores pro-inflamatorios .***

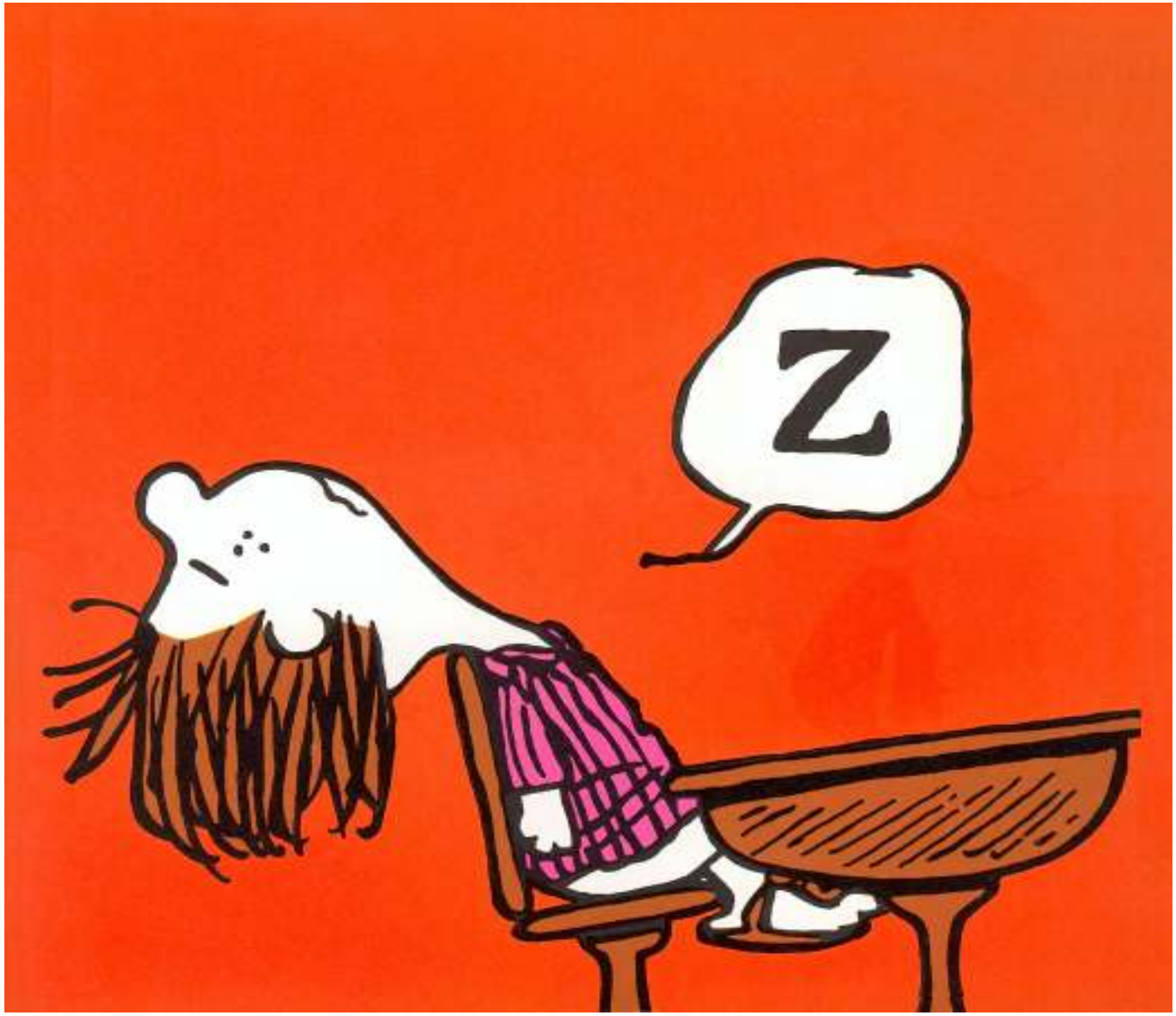
**Nevado y cols., Br. J. Pharmacol 2005**

# Detección de NF-kB por inmunofluorescencia




Peiró y cols.
Br J Pharmacol 2003; 140: 681-690

# CORAJE…… ESTAMOS ACABANDO !!!



Hospital Universitario de Getafe

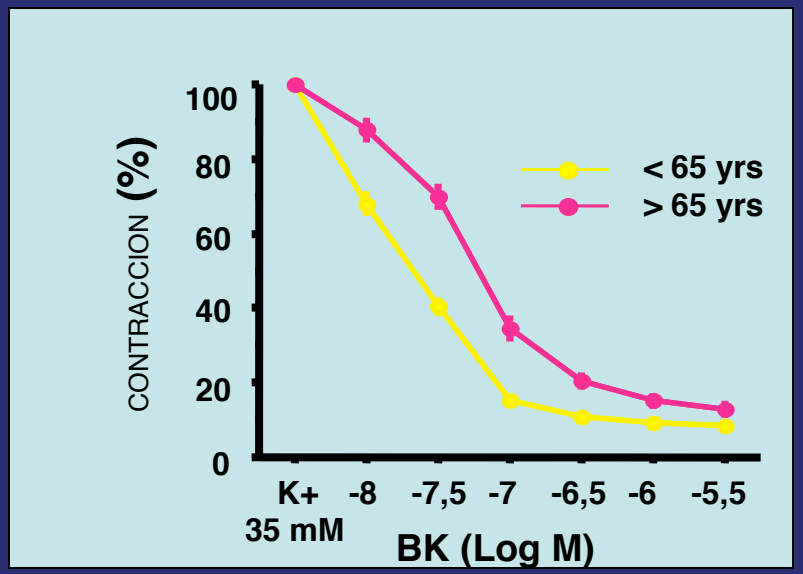
Madrid

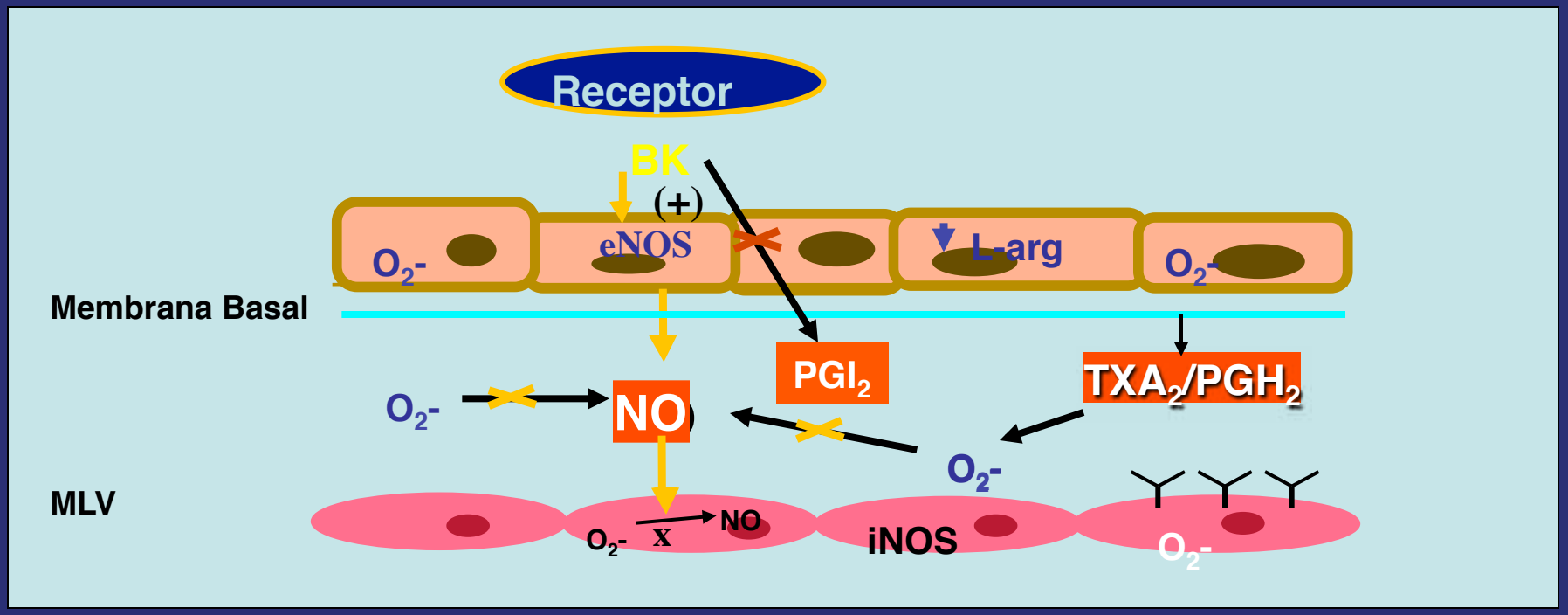
# ¿PUEDEN INTERACTUAR ESTOS FACTORES?

Hospital Universitario de Getafe

# ENVEJECIMIENTO

**HAY UN DETERIORO DE LAS RESPUESTAS ENDOTELIO-DEPENDIENTES A BK ASOCIADAS A LA EDAD**

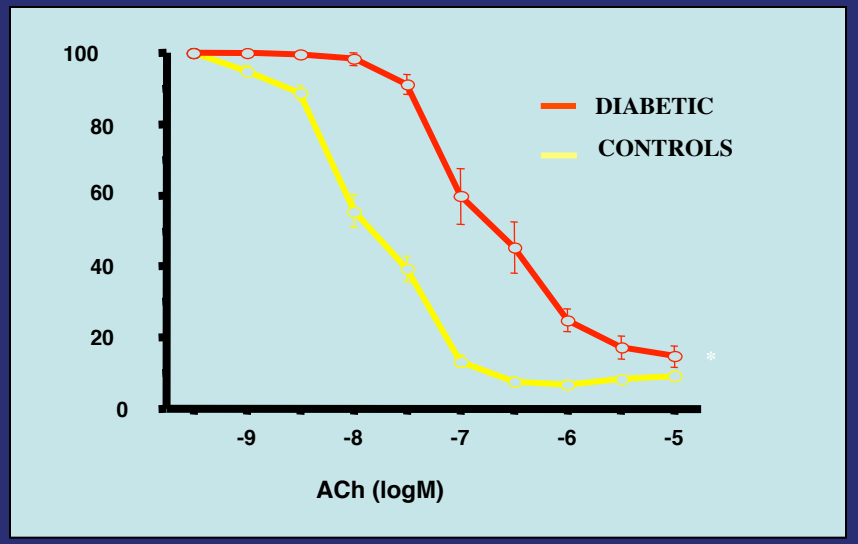


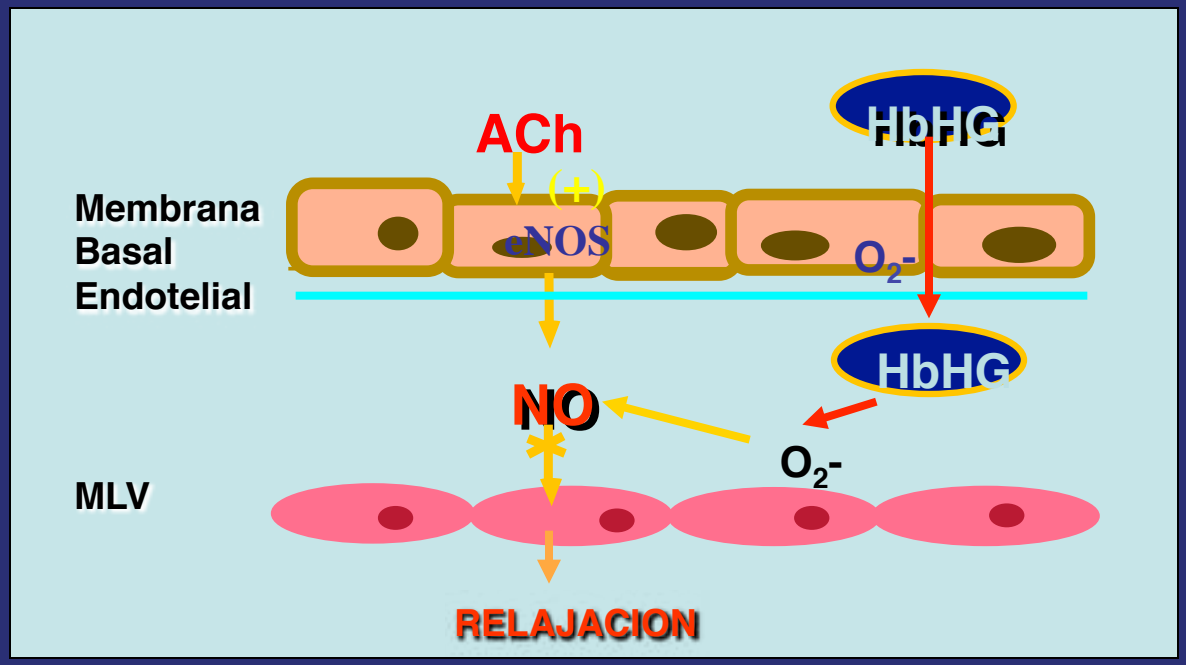



Hospital Universitario de Getafe

# DIABETES

HAY UN DETERIORO DE LAS RESPUESTAS ENDOTELIO-DEPENDIENTES A ACh ASOCIADA A LA DIABETES

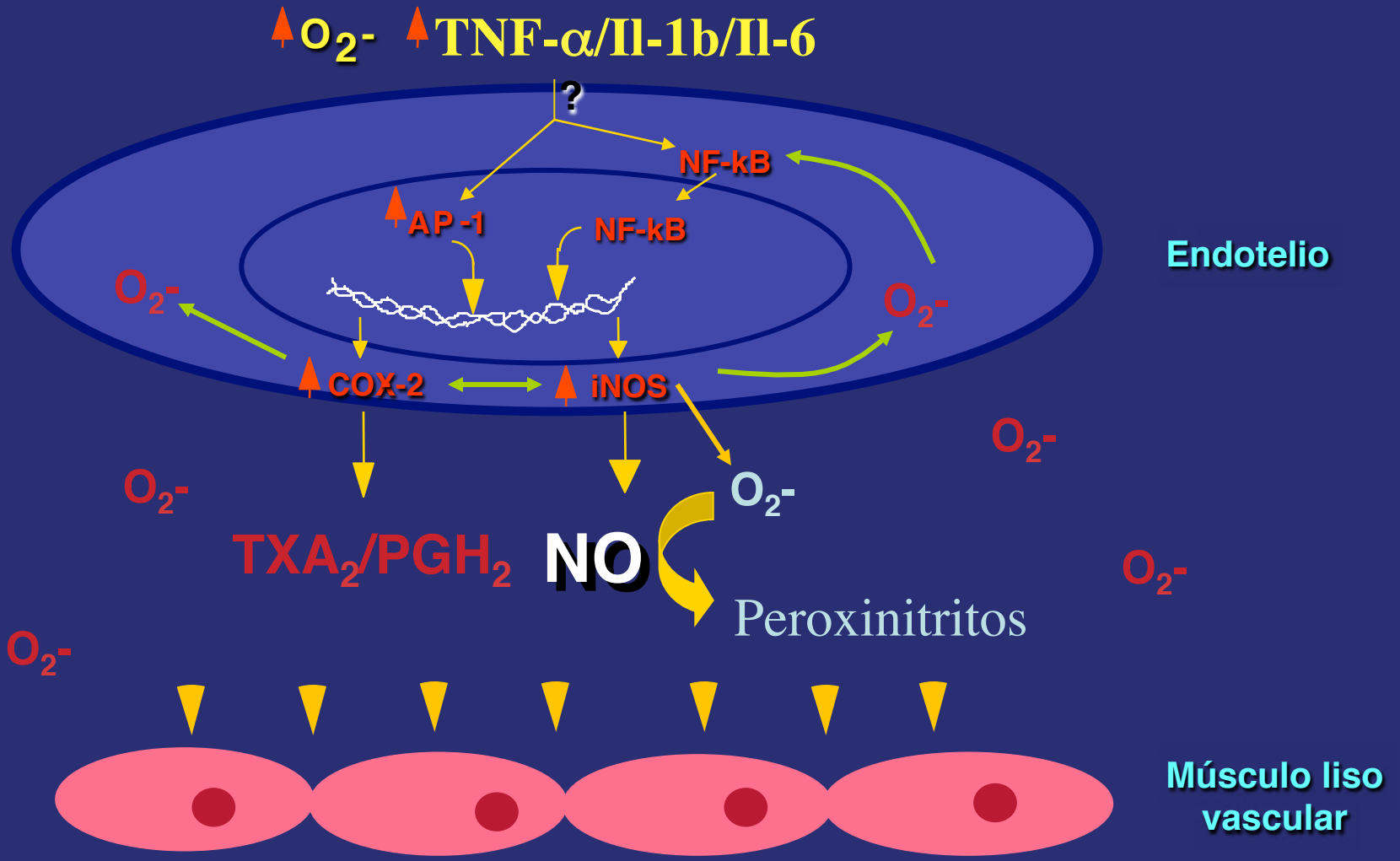


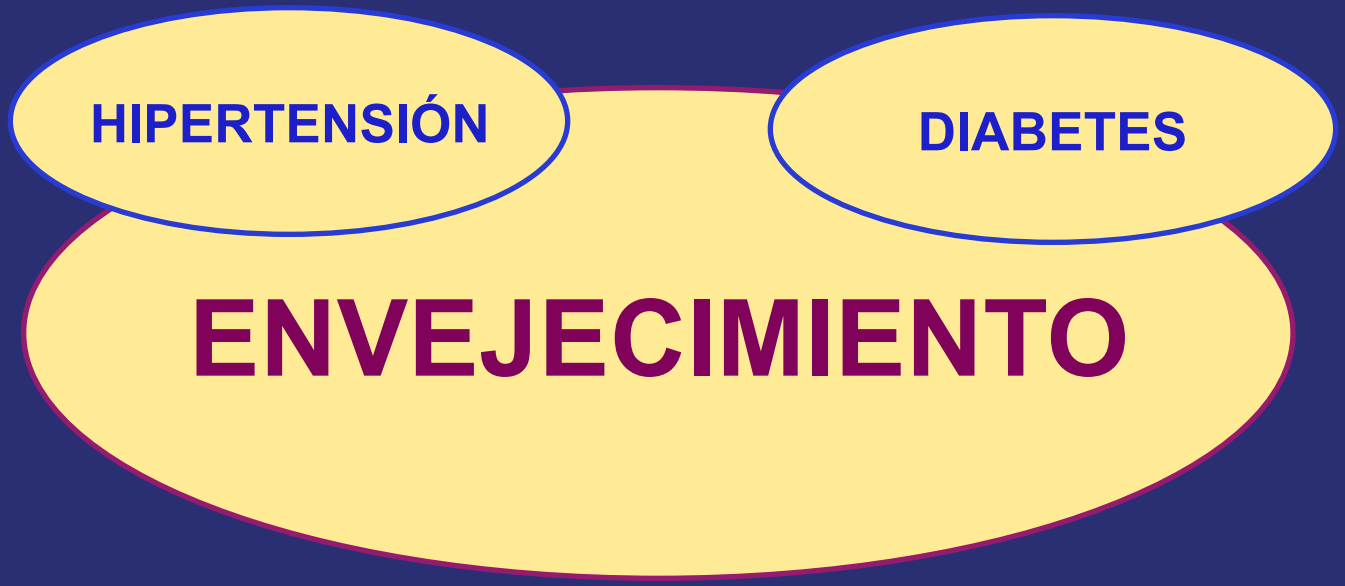
| | ENVEJECIMIENTO | HIPERTENSIÓN | DIABETES |
|---|---|---|---|
| Empeoramiento de la vasodilatación endotelio-dependiente | + | + | + |
| Empeoramiento de la vasodilatación no endotelio-dependiente | - | - | + |
| ↓ Biodisponibilidad del NO | + | + | + |
| ↓ Prostaciclina | + | + | + |
| ↑ Vasoconstrictores derivados de COX | + | + | + |
| ↑ Estrés oxidativo | + | + | + |
| ↑ Inflamación | + | + | + |
| ↑ Rigidez arterial | + | + | ± |
| ↑ Expresión, síntesis y niveles plasmáticos de ET-1 | + | + | + |
| ↑ ANGII-ACE | + | + | + |
| ↑ Actividad procuagulante endotelial | + | + | + |
| ↑ AGE | + | + | + |

Hospital Universitario de Getafe

# ¿+ Diabetes?



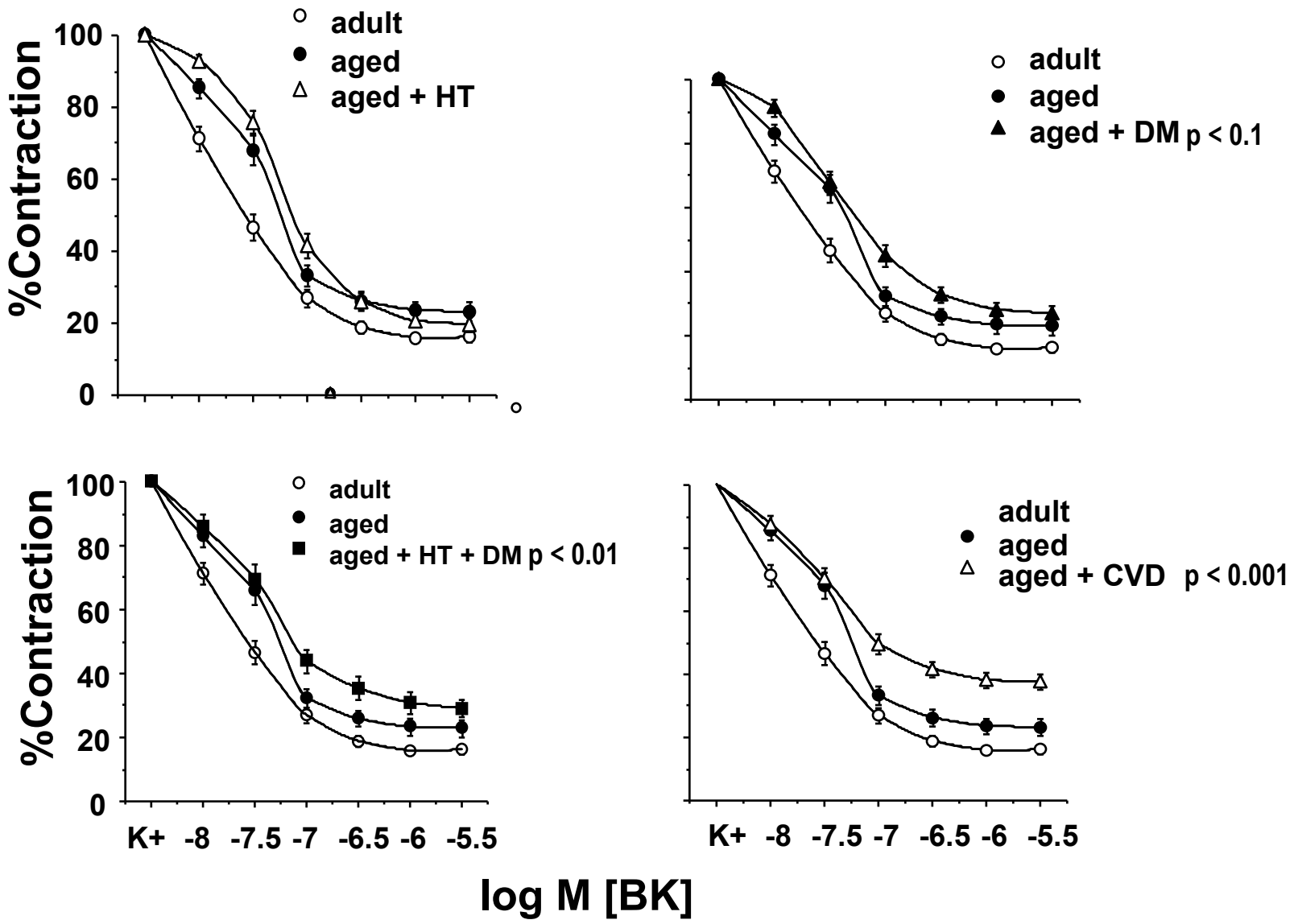

**Cambios estructurales de la pared vascular asociados al envejecimiento**

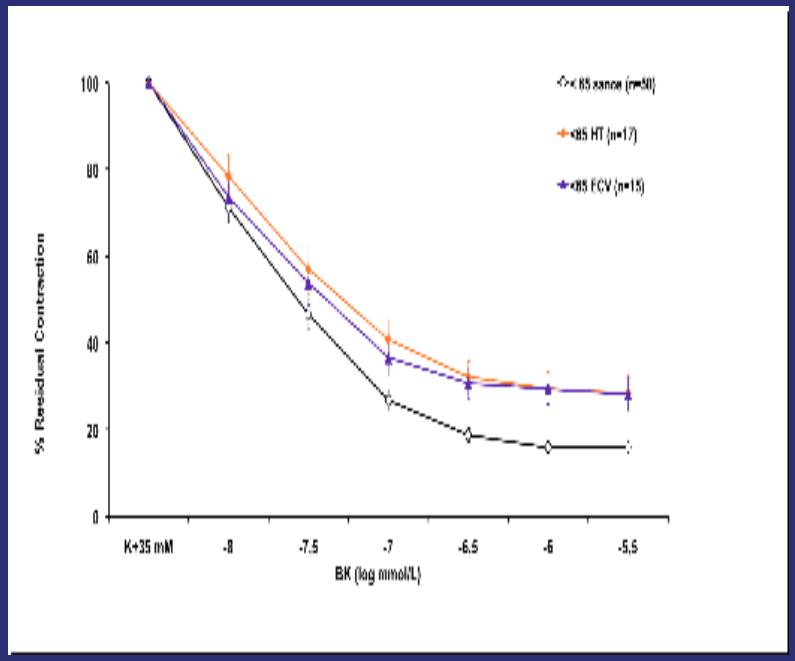


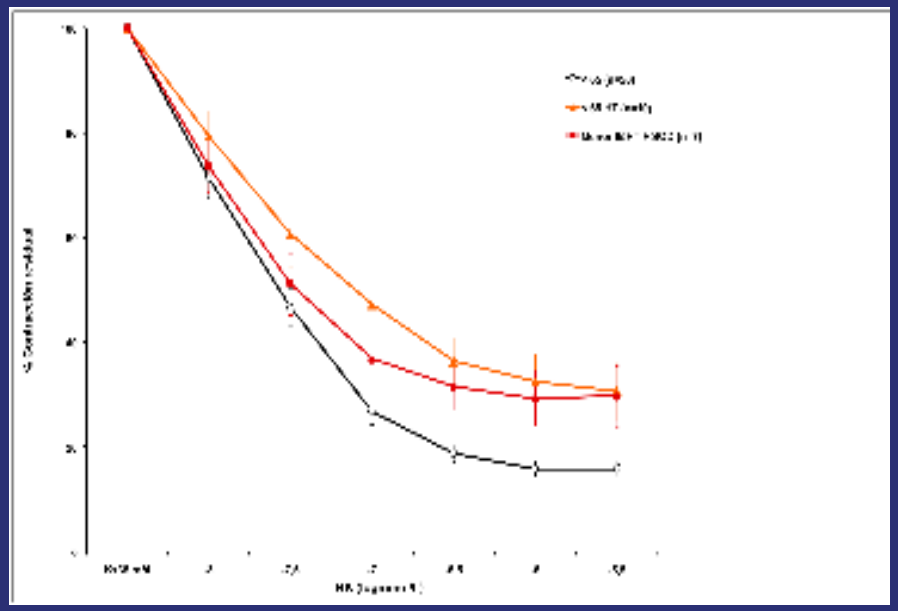

***El envejecimiento es el principal factor de riesgo cardiovascular***

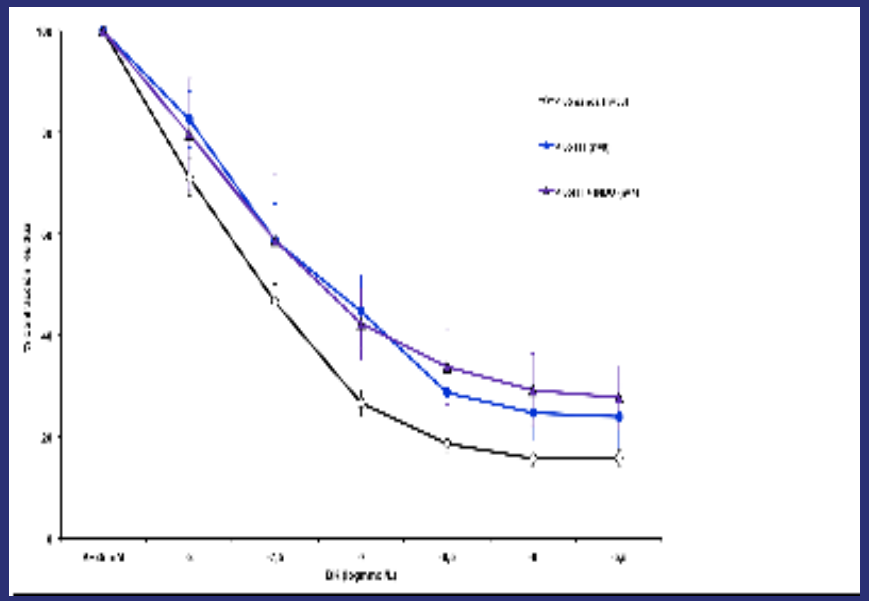
**La edad media de los pacientes con insuficiencia cardiaca se aproxima a los 80 años, además 3 de cada 4 pacientes con ictus es mayor de 65 años y más del 50% de la cardiopatía isquémica se centra en los mayores de 65 años.**

**El Riesgo Relativo de enfermedad cardiovascular en presencia de FRCV en el anciano es mucho menor que en el adulto.**

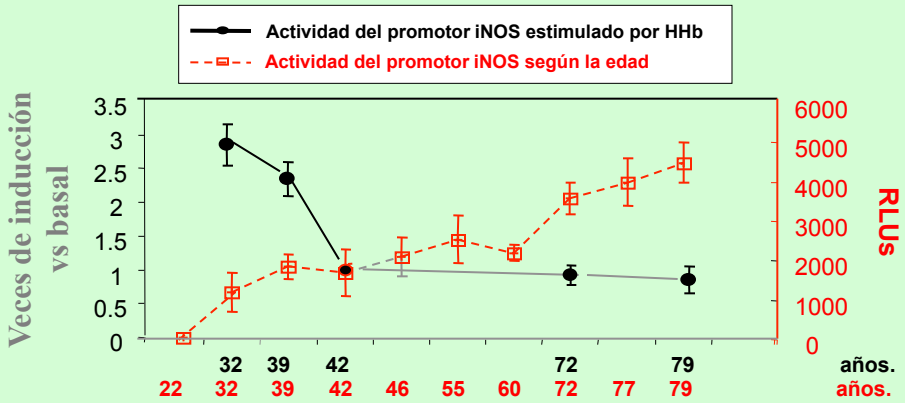

Human mesenteric microvessels
%Contraction
100
80
60
40
20
0
adult
aged
aged + HT
adult
aged
aged + DM p < 0.1
adult
aged
aged + HT + DM p < 0.01
adult
aged
aged + CVD p < 0.001
K+ -8 -7.5 -7 -6.5 -6 -5.5
log M [BK]

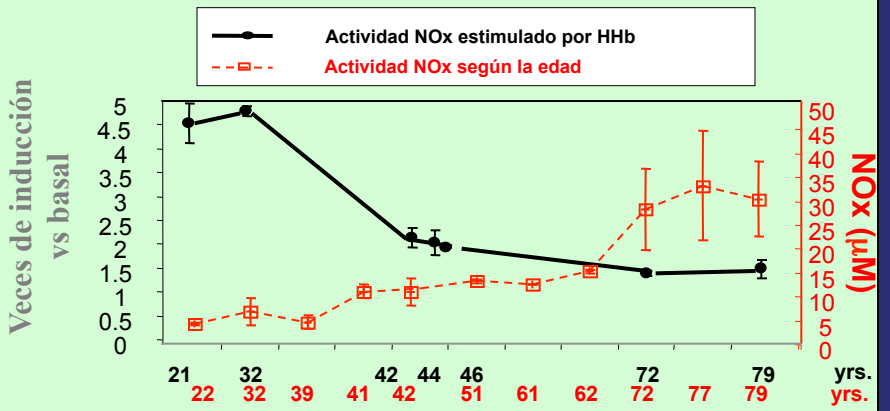

100
80
60
40
20
0
% Residual Contraction
K+35 mM
-8
-7.5
-7
-6.5
-6
-5.5
BK (log mmol/L)
<85 FCV (n=15)

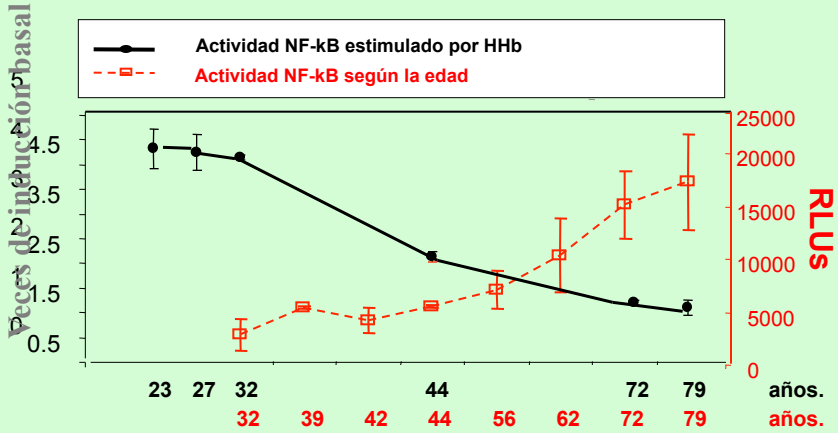


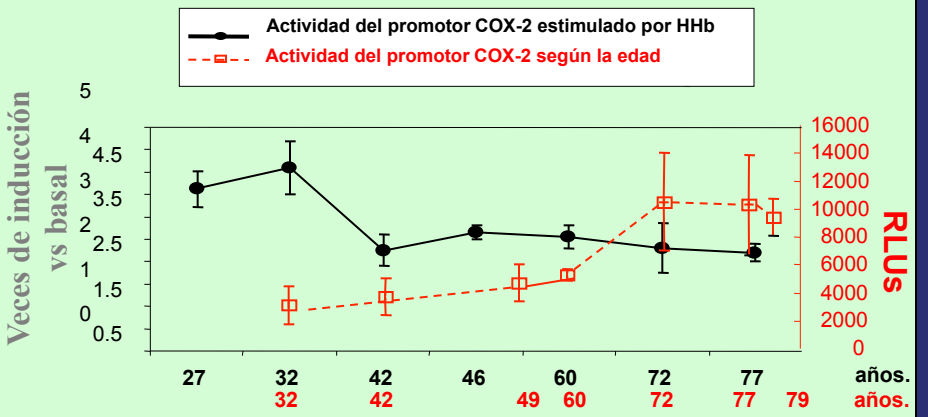


Hospital Universitario de Getafe



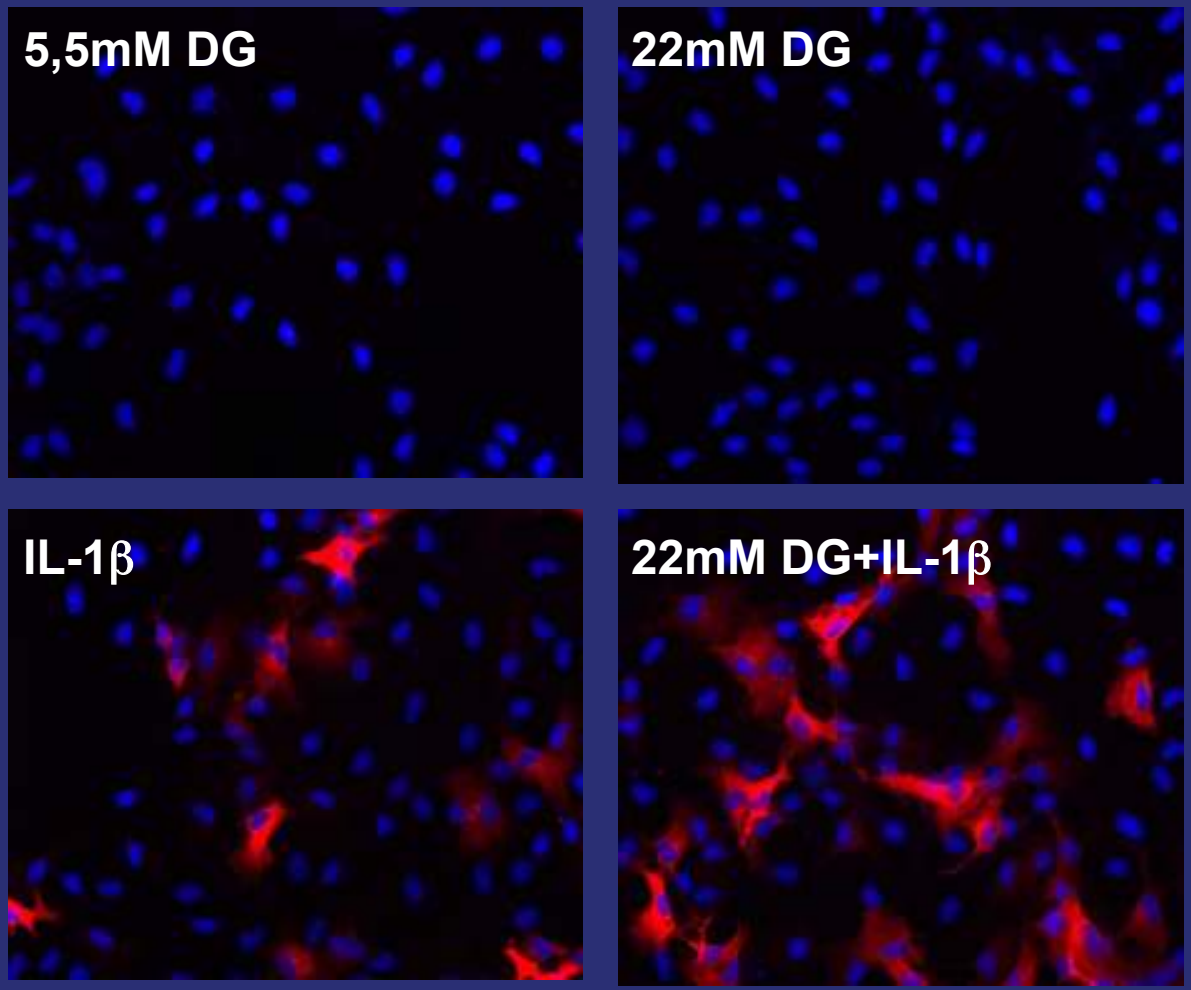




Rodríguez-Mañas y cols., Br J Pharmacol, 2006

# Inmunolocalización de iNOS

**TRAT 18h**




Lafuente N et al. J Hypertension, 2009

*DISFUNCION ENDOTELIAL* ⟷ *ENFERMEDAD VASCULAR*

**ENVEJECIMIENTO**

**HTA** **DIABETES** **DISLIPEMIA**

**MECANISMOS**
**DIFERENTES/EDAD DEPENDIENTES**
**COMPLEMENTARIOS**

↓

**ATEROGENESIS**

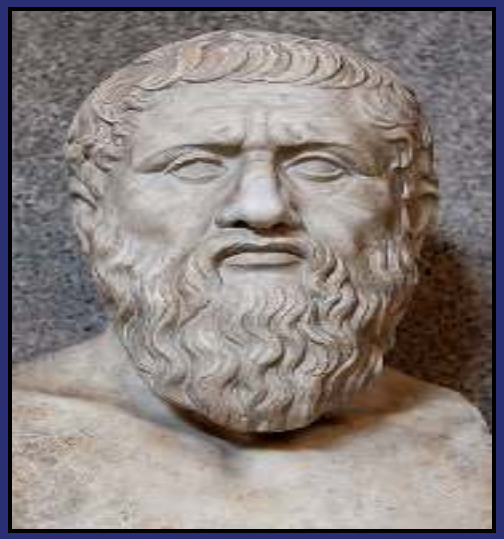
↓

**ENFERMEDAD VASCULAR**

↓

**MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR**

Pathogenic mechanisms leading from diabetes to vascular disease are different in old people. 25% of old people have diabetes.



*"Be afraid of the old age, because it usually does not come alone."*

*Plato; 347 BC- 427 BC*

***Ageing is the main cardiovascular risk factor***

**CARDIOVASCULAR DISEASE** ⟷ **FRAILTY**

**DEATH AND DISABILITY**

# Arterial Aging. Is It an Immutable Cardiovascular Risk Factor?

Samer S. Najjar, Angelo Scuteri, Edward G. Lakatta
Hypertension. 2005;46:454-462

... Therefore, the notion that aging is a chronological process and that its risky components cannot be modulated is no longer tenable. It is our hope that a greater appreciation of the links between arterial aging and cardiovascular diseases will stimulate further investigation into strategies aimed at preventing or retarding arterial aging.



Nombre de los autores de la conferencia

Hospital Universitario de Getafe

Madrid



Sº de Geriatría y Unidad de Investigación
Hospital Universitario de Getafe

Leocadio Rodríguez Mañas
Mariam El-Assar de la Fuente
Pedro López-Dóriga
Susana Vallejo
Roberto Petidier
Julián Nevado
Joaquín Solís Jiménez
Manuel Montes Lluch
Marta Castro Rodríguez
Cristina Alonso Bouzón
Carolina Rodríguez Sánchez
Alberto Sánchez Ferrer

Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid

Carlos F. Sánchez Ferrer
Concepción Peiró
Nuria Lafuente
Nuria Matesanz
Verónica Azcutia
Elena Cercas




# ¡¡¡MUCHAS GRACIAS!!!