

Hospital General Docente "Aleida Fernández Chardiet", Policlínico rural "Tamara Bunke Bider"

GLICACIÓN DE PROTEÍNAS COMO ELEMENTO ESENCIAL EN LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS.

Dr Richard A. Sera Blanco¹, Dra Moraima García Díaz², Dr. Ramón Moreira Cabrera³

1. Especialista de I grado en Medicina Interna.
2. Especialista de I grado en Medicina General Integral.
3. Especialista de II grado en Cardiología. Profesor Auxiliar de Medicina Interna.

RESUMEN.

La hiperglicemia es considerada en la actualidad como un factor causal clave en el desarrollo de las complicaciones vasculares diabéticas, pudiendo producir sus efectos nocivos por múltiples vías. Esto ha sido confirmado por el estudio Diabetes Control and Complication Trial de 1993, para la microangiopatía en el caso de la diabetes tipo 1 y corroborado por el United Kingdom Prospective Diabetes Study publicado a fines de 1998 para el caso de la diabetes tipo 2. En esta revisión se resumen las evidencias actuales en apoyo del rol de la hiperglicemia en las complicaciones vasculares del paciente con diabetes mellitus. Se profundiza en uno de los mecanismos bioquímicos protagónicos en esta enfermedad: la glicación o glicosilación no-enzimática y se hace énfasis en la acción deletérea directa de la glucosa y otros monosacáridos sobre las proteínas así como la evidencia obtenida en estudios en animales y en ensayos clínicos de fase III, en apoyo de que la aminoguanidina, un inhibidor de la glicación, que retarda la aparición y modifica el curso de estas complicaciones. Se describe como los AGEs se unen a los receptores correspondientes y desencadenan una serie de mecanismos que conllevan al trastorno de la coagulación, a la aterogénesis y a los cambios de la membrana basal glomerular, produciéndose como consecuencia la proteinuria, la esclerosis y la expansión mesangial características de la etapa final de la enfermedad renal diabética. Un estricto control de las cifras de glicemia en la actualidad y el uso de fármacos antagonistas de la formación de los compuestos AGEs permitirán una mejor profilaxis de las complicaciones vasculares en esta enfermedad.

Descriptores DeCS: DIABETES MELLITUS/complicaciones

La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada principalmente por una deficiencia cuantitativa en la secreción de insulina o una resistencia a la acción de la misma y se estima que

afecta al 4%-5% de la población. La microangiopatía es un trastorno de la microcirculación en la diabetes que incluye la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía¹. Se señala que la microangiopatía diabética emerge en un terreno de influencias genéticas sobre las cuales se yuxtaponen trastornos metabólicos y hemodinámicos². El sello anatómico clásico de la microangiopatía diabética es el engrosamiento de las membranas basales capilares que induce una angiopatía oclusiva, hipoxia y daño tisular³. La evolución de estas complicaciones crónicas de la diabetes mellitus se relaciona bien con la severidad y duración de la hiperglicemia. Se sabe que niveles posprandiales de glucosa superiores a 2 g/L (11 mMol/L) se asocian con las complicaciones renales, retinianas y neurológicas, que pueden comenzar cinco a diez años después del debut de la enfermedad⁴. Muchos pacientes a la hora del diagnóstico inicial de la diabetes tipo 2 tienen niveles posprandiales de glucosa superiores a 2 g/L y ya presentan un cierto grado de complicaciones. Esta evidencia sugiere que el diagnóstico precoz y el control más eficaz de los picos posprandiales de glicemia, pueden influenciar el desarrollo de las complicaciones crónicas. De ahí el consenso actual de la Asociación Americana de Diabetes, que a fines de 1999 preconizaba usar valores de glicemia de 1,26g/L (7mMol/l) en lugar de los previos de 1,40 g/L (7.8mMol/L) para establecer el diagnóstico. Por otra parte, estudios epidemiológicos recientes han revelado que los pacientes diabéticos con un mal control glicémico tienen un riesgo más alto de enfermedad cardiovascular que aquellos con un buen control⁴.

- Relación entre la hiperglicemia y las complicaciones microvasculares en la diabetes.

Existen dos estudios sobre las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus llevados a cabo en Estados Unidos en 1993(Diabetes Control and Complications Trials-DCCT) y en Inglaterra en 1998(United Kingdom Prospective Diabetes Study-UKPDS), que se detallan a continuación.

El estudio del control y las complicaciones diabéticas (DCCT) fue realizado en 1995y evaluó el efecto del tratamiento insulínico intensivo y el automonitoreo de la glicemia. Los resultados demostraron que la disminución de la HbA1c desde niveles de 9% hasta 7%, redujo la progresión, la aparición, o ambas, de todas las complicaciones microvasculares⁴.

El estudio prospectivo de la diabetes fué realizado en el Reino Unido (UKPDS) en 1998 y evaluó durante diez años, el efecto del tratamiento intensivo sobre 5.000 diabéticos tipo 2⁶. El resultado clave fue, que un control estricto de la glicemia también reducía el riesgo de complicaciones en la diabetes tipo 2. De este modo, la hipótesis por la cual se estima que la glucosa en sí es "tóxica" en la diabetes tipo 2 se confirma, y esto viene a corroborar los resultados previos del DCCT para la diabetes tipo I.⁴

Existen varias hipótesis que tratan de explicar el nexo entre la hiperglicemia y las complicaciones microvasculares entre las cuales se incluyen: la hipótesis de la aldosa reductasa⁷, la del estrés oxidativo⁸, la hipótesis de la glicación o de Maillard⁹, los trastornos de la actividad de la proteína kinasa C y la pseudo-hipoxia¹⁰, el estrés carbonílico¹¹, los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas¹² y los trastornos de actividad de las citoquinas¹³. La hipótesis de la glicación será el objeto principal de esta discusión.

- Hipótesis de la glicación:

La reacción de glicación fue descubierta por el químico francés L. Maillard en 1912 estudiando la pérdida de lisina (aminoácido esencial) en los alimentos conservados cuando éstos son ricos en

proteínas y en glúcidos⁹. Esta reacción no atrajo a médicos o investigadores en medicina hasta la década del 70.

La glicación implica una reacción en la cual los azúcares (glucosa en general, pero no exclusivamente) reaccionan no-enzimáticamente con las proteínas (y en menor grado con los lípidos y el DNA) para formar los productos de glicación precoz, también llamados de Amadori o fructosamina¹⁴. Este proceso fue primero demostrado para la hemoglobina¹⁵. En clínica, la medida de la fracción glicosilada de la hemoglobina, llamada HbA1c, ha revolucionado el monitoreo y el estudio de pacientes diabéticos, proporcionando una estimación promedial de las glicemias en los 2-3 meses previos.

La medida de las proteínas plasmáticas glicadas (generalmente llamadas "fructosamina") se utiliza como herramienta para supervisar el control glicémico obtenido durante un período de tres semanas¹⁶. Se ha propuesto la IgM y el fibrinógeno glicados como indicadores promediales de períodos más breves (cinco días), lo cual puede ser de utilidad en estudios clínicos de ajuste al tratamiento¹⁷.

Las reacciones antedichas se consideran "glicación precoz". Es así que en una segunda fase de la ruta de la glicación (que ahora en sí es independiente de la glicemia), una serie compleja de reordenamientos intramoleculares y reacciones oxidativas conduce a la formación de compuestos múltiples, muy reactivos, colectivamente conocidos como "productos de glicación avanzada" y que llamaremos compuestos AGE o AGEs¹⁸. Estas reacciones son virtualmente irreversibles, la modificación sólo desaparece con la proteína. Algunos de los AGEs se conocen en detalle pero en su mayoría las estructuras no han sido aún determinadas.

Los AGEs se pueden producir por la oxidación del producto de Amadori formando intermediarios dicarbonilo muy reactivos tales como la 3-deoxiglucosona^{14,19} y el compuesto carboximetil lisina (CML)²⁰. Estos son capaces de producir agregación de proteínas y se ha demostrado que exhiben diversas actividades biológicas deletéreas²¹.

Las proteínas modificadas por los AGEs pueden encontrarse en el plasma, en el compartimiento intracelular así como en la matriz extracelular, acumulándose de preferencia en la pared arterial, el mesangio glomerular, las membranas basales glomerulares y de otros capilares. La acumulación de AGEs se hace de preferencia en proteínas de larga vida; notables ejemplos los constituyen algunos tipos de colágeno y las cristalinas.

La glicación es un fenómeno importante en el desgaste tisular y junto con el estrés oxidativo forman la base de las teorías estocásticas del envejecimiento. Estos procesos están incrementados en pacientes diabéticos. La relación cualitativa entre el nivel de glicemia, la acumulación tisular de AGEs y los diferentes matices de la patología microvascular diabética han sido objeto de extensos estudios en modelos animales. Una primera manifestación, es que la formación de AGEs aumenta en un grado mucho mayor que el aumento de la glicemia, este hecho sugiere que incluso elevaciones moderadas de la glicemia en los diabéticos resultan en aumentos sustanciales, no lineales, en la acumulación de AGEs²²

- Afectación de la microcirculación por la acumulación de AGEs:

Realizaremos una exposición de lo más significativo clínicamente, que podríamos dividir en dos grandes grupos: I) Los efectos directos de los AGEs sobre las proteínas y II) los efectos mediados a través de receptores específicos.

Efectos directos de AGEs sobre las proteínas

La presencia de AGEs en la matriz extracelular (MEC) modifica las características funcionales de diversas moléculas claves. El colágeno fue la primera de dichas proteínas en las que se demostró la existencia de enlaces intermoleculares covalentes producidos por los AGEs. En el colágeno tipo I, la agregación molecular resultante induce una distorsión del edificio molecular de la fibrilla²³. El estrechamiento luminal, una característica importante en los vasos diabéticos, puede deberse en parte a la acumulación en el subendotelio de proteínas del plasma tales como albúmina, lipoproteína de baja densidad (LDL) e inmunoglobulina G (IgG).

Dichas moléculas pueden quedar atrapadas por los AGEs en el colágeno de las membranas basales por agregación covalente²⁴. Por otra parte, la formación de AGEs en el colágeno de tipo IV, de la membrana basal dificulta la asociación lateral de estas moléculas en una estructura tridimensional sutil y compleja y tiende a la reticulación de las fibras en forma anárquica, todo lo cual redundaría en aumentos de permeabilidad.^{23,25}

Las características principales de la glomerulopatía diabética son: la proteinuria, la expansión mesangial y la esclerosis focal. La formación de AGEs en la laminina (una proteína estructural dominante de la MEC), causa también trastornos en el autoensamblaje de la membrana basal glomerular (MBG). Lo cual compromete la integración en esta superestructura de los otros componentes principales del andamiaje molecular que la componen, el colágeno tipo IV y los proteoglicanos tales como el heparán sulfato²⁶ que es precisamente la molécula clave que proporciona la carga negativa de la MBG; su pérdida es el factor dominante que facilita el filtrado de las proteínas del plasma y la proteinuria resultante²⁷. En pocas palabras, la modificación por AGEs de las proteínas de la membrana basal glomerular²⁶ podría explicar la disminución observada de HSPG en los glomérulos del diabético, que no sólo resulta en proteinuria, sino que se ha demostrado que estimula la superproducción compensatoria de otros componentes de la matriz en la pared del vaso. Esto proporciona un sustento molecular a la patogenia de la clásica nefropatía diabética de Kimmelstiel-Wilson²⁷. Estas alteraciones inducidas por los AGEs en la matriz extracelular de la microcirculación renal no se ven restringidas solamente a estos capilares, sino que estarían implicadas además en los trastornos a nivel del capilar retiniano. Incluso se cree que dichos trastornos estarían vinculados indirectamente con la pérdida de los pericitos en esos vasos, que da sello anatómico a la retinopatía diabética²⁸.

Los AGEs tienen un efecto dosis-dependiente de inactivación del óxido nítrico (NO), el más potente vasodilatador fisiológico. En animales diabéticos, los trastornos en la respuesta vasodilatadora al NO se correlacionan bien con el nivel de AGEs acumulados en los vasos²⁸.

- Efectos mediados por receptores.

Los receptores de AGEs han sido descritos en numerosas células. La lista creciente de los receptores capaces de ligar los AGEs incluye: los receptores "scavenger" I y II; el receptor de AGEs (R-AGE); el oligosacaril transferasa-48 (OST-48, AGE-R1); la fosfoproteína 80K-H (AGE-R2) y la galectina-3 (AGE-R3)²⁹. Los receptores de AGEs se encuentran en monocitos, macrófagos, células endoteliales, células mesangiales, pericitos, podocitos, astrocitos y microglía³⁰. Esbozaremos brevemente el rol de la activación del receptor AGE en sólo tres tipos clave de células: macrófagos, células endoteliales y células mesangiales.

Las proteínas AGE que se ligan a estos receptores³¹ estimulan la producción por los macrófagos de la interleuquina-1, el factor de crecimiento I, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y el factor estimulante de colonias de granulocitos. Dicha estimulación alcanza los niveles que se ha

demostrado aumentan la síntesis glomerular del colágeno tipo IV y la proliferación de macrófagos y células de músculo liso arterial²⁹ Otra clase de receptores de AGE existen en las células endoteliales que pueden activar mecanismos procoagulantes³². Uno de ellos, la disminución rápida de la actividad de la trombomodulina impide la activación de la vía de la proteína C (un agente anticoagulante). El otro cambio procoagulante inducido por la ocupación del receptor de AGE es un aumento en la actividad del factor tisular (vía extrínseca), que activa los factores de la coagulación IX y X y la agregación directa del factor VIIa. En conjunto, estas alteraciones en la función de la célula endotelial, provocadas por los AGEs, favorecerían la formación de trombos en los sitios de acumulación extracelular de dichos AGEs(32)favoreciendo la oclusión de los vasos, la hipoxia y la necrosis tisular local.

Los receptores de AGE también se han descrito en las células mesangiales glomerulares. Al ser activados, estos receptores estimulan la secreción del factor de crecimiento plaquetario que seguidamente media la producción de colágeno tipo IV, laminina y HSPG ^{26,33}. Es de destacar que en la experimentación animal, la administración crónica de AGEs a ratas sanas y euglicémicas conduce a la glomerulosclerosis focal, a la expansión mesangial y a la proteinuria³⁴, en una palabra reproduce la nefropatía diabética pero en normoglicemia.

- Los AGEs afectan también las proteínas dentro de la célula.

Durante varios años se pensó que los productos de glicación avanzada se formaban solamente en las macromoléculas extracelulares de larga vida media. Dado que la tasa de formación de AGEs por la glucosa es lenta (Las proteínas intracelulares tienen una velocidad de recambio que se mide en minutos u horas), no existiría el tiempo suficiente como para acumular AGEs. Más recientemente se ha demostrado que los AGEs se forman también en las proteínas de la célula in vivo^{21,35}. También se forman sobre el DNA in vitro³⁶ y si los AGEs también se acumularan sobre el DNA in vivo, podrían producir efectos deletéreos sobre la expresión de los genes, con efecto teratogénico importante.

Existe una acumulación rápida de AGEs en las histonas de los hepatocitos. Las histonas son proteínas básicas que constituyen el 50% de la masa del cromosoma y juegan un rol importante en el funcionamiento del gen. En modelos de diabetes experimental, las histonas del hepatocito de rata demostraron niveles de AGEs tres veces superiores a los de sus controles y la acumulación de AGEs en las histonas aumentaba con la duración de la enfermedad y con la edad de los animales^{22,37}. Esto refuerza el concepto de que la glicación avanzada ocurre realmente en las proteínas intracelulares. Resultados análogos fueron encontrados por otros autores en cultivos de células beta de los islotes de Langerhans, que comparten con los hepatocitos el mismo transportador de glucosa (GLUT II), que no depende de la insulina. Esta glicación intracelular refleja probablemente los aumentos inducidos por la hiperglicemia en metabolitos intermediarios intracelulares (por ejemplo, glucosa-6-fosfato, gliceraldehido-3-fosfato), que son mucho más reactivos que la glucosa^{21,35,38}. Finalmente, otro ejemplo de glicación avanzada intracelular que merece ser destacado ocurre en los eritrocitos. Aparte de la HbA1c, los eritrocitos también contienen la hemoglobina-AGE que representa 0,24% de la hemoglobina total en sujetos normales y es tres veces mayor en los diabéticos³⁹.

Recientemente la evidencia experimental sugiere que la glicación y el estrés oxidativo se pueden vincular a la vía del sorbitol potenciándose y contribuyendo así al desarrollo de complicaciones diabéticas. Debe ser señalado que la fructosa producida por la vía del sorbitol es extremadamente potente como agente de glicación, superando ampliamente a la glucosa⁴⁰.

- Agentes glicantes de "segunda generación":

La glicación por glucosa es muy lenta si se compara con la producida por muchos otros monosacáridos. Se piensa que la aparición de la glucosa como el principal monosacárido circulante constituye una ventaja evolutiva de las formas más complejas de vida, por lo que tenemos el azúcar menos tóxico en nuestra circulación⁴¹. Existen otros compuestos que median la glicación, como ciertos péptidos de bajo peso molecular que contienen, en forma concentrada, los intermediarios dicarbonilo de la reacción de Maillard que son mucho más reactivos que la glucosa⁴². Se cree que estos péptidos AGE circulantes son probablemente el resultado del catabolismo incompleto de proteínas AGE, a cargo de los macrófagos y otras células. Estos compuestos circulan en niveles altos en el plasma de pacientes diabéticos, así como de pacientes con insuficiencia renal⁴³. Dichos péptidos AGE serían así fragmentos catabólicos en vías de ser excretados por el riñón, de ahí su aumento en la uremia. Algunos investigadores sugieren que estos péptidos AGE circulantes, que dializan mal, son algunas de las toxinas urémicas "medias". Utilizando técnicas bioquímicas e inmunocitoquímica a nivel de microscopía electrónica se ha demostrado que los péptidos AGEs circulantes son filtrados y catabolizados en parte por el sistema endolisosomal del túbulo contorneado proximal. Los datos sugieren que esta reabsorción podría estar mediada por receptores AGE. La activación de estos receptores acciona varias respuestas celulares incluyendo la secreción de citoquinas y las reacciones de oxidación⁴⁴. En la diabetes, un aumento en estos procesos, podría participar en la reacción intersticial de fibrosis que acompaña la glomerulosclerosis característica de la última etapa de la enfermedad renal⁴⁵. El sitio final de los péptidos AGE circulantes sigue sin ser determinado, puesto que no se ha descubierto ninguna enzima que podría mediar su catabolismo una vez que la hidrólisis lisosomal de los enlaces peptídicos ha ocurrido⁴⁶.

Finalmente, los péptidos AGE circulantes pueden no sólo ligarse a las proteínas, sino también a los fosfolípidos⁴⁶. Es razonable pensar que los péptidos AGE reaccionan con los fosfolípidos de las membranas. Una acumulación de estos compuestos en los lisosomas tubulares podría constituir una agresión más a las membranas contribuyendo de esta manera a la toxicidad global⁴⁵.

Las proteínas del plasma y de la matriz extracelular pueden ser "atacadas" por la glucosa en sí o por estos agentes más potentes o de "segunda generación". Esto ha sido demostrado en el caso de varias proteínas del plasma, incluyendo las LDL⁴⁷. Usando un modelo de diabetes experimental en animales, se ha demostrado que los péptidos AGE circulantes modifican las IgG, en particular las cadenas livianas. Estas modificaciones estructurales de la IgG podrían conducir a la alteración funcional de las moléculas del anticuerpo y estar vinculadas al bien conocido aumento en la susceptibilidad a la infección característica en la diabetes mellitus⁴⁷.

Hiperglicemia y complicaciones macrovasculares

Con la medida de los niveles de HbA1c, el DCCT encontró una reducción del 41% en el riesgo de accidentes macrovasculares, que no fue estadísticamente significativa debido a la baja frecuencia de estos episodios en esa población relativamente joven de diabéticos tipo 1^{4,5}. Sin embargo, estos datos sugieren ciertamente un papel posible de la hiperglicemia en la aceleración del proceso aterosclerótico en pacientes con diabetes tipo I. Resultados similares fueron obtenidos en el UKPDS que se publicó a fines de 1998.

Mecanismos propuestos para explicar el vínculo entre la hiperglicemia y la aterosclerosis

Los AGEs del colágeno de la pared arterial pueden atrapar las partículas de LDL que se acumularían en la íntima. De esta manera, la LDL sería más propensa a la oxidación y a la captación local por los monocitos-macrófagos. Al mismo tiempo, la LDL oxidada causaría la activación de la célula endotelial⁴⁸. Dicha activación podría mediar la secreción de matriz extracelular favoreciendo la formación de la base fibrótica del ateroma. Por otra parte, la activación de los receptores de los monocitos por las proteínas AGE en la pared vascular, tales como el colágeno y la elastina, desencadenaría la secuencia ya mencionada de reacciones inflamatorias mediadas por citoquinas⁴⁹. Sin embargo, algunos mecanismos de la activación de la célula endotelial se han observado solamente in vitro o en animales.

Una extensa literatura demuestra el rol de la glicación de las lipoproteínas en la aterogénesis⁵⁰. Se ha descrito la glicación precoz de la apoB, de las apoAs y de las apoEs⁵¹, y se tienen datos que prueban un metabolismo alterado de las formas glicadas de LDL y HDL⁵². Ha sido demostrado por varios autores, que la glicación no sólo aumenta la susceptibilidad de la LDL a la oxidación⁵³, sino que intensifica la propensión de las proteínas estructurales de la pared vascular a ligar las proteínas del plasma, incluyendo la LDL, contribuyendo así a una modificación oxidativa más marcada de dichas partículas. Las LDL glicadas y oxidadas inducen la acumulación de ésteres de colesterol en macrófagos humanos y pueden también promover la disfunción plaquetaria y endotelial⁵⁴.

En lo que respecta a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), se ha demostrado que la activación in vitro de la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) por la apolipoproteína A-I glicada (apoA-I es la apolipoproteína principal en la HDL), es inferior a la activación por la apolipoproteína A-I nativa⁵⁵. Siendo la LCAT una fuerza impulsora clave en el transporte inverso del colesterol, se puede decir que esta activación anormal estaría asociada a una reducción en el retorno del colesterol al hígado y contribuiría a la aceleración de la aterosclerosis en pacientes diabéticos. Otras evidencias han demostrado que la modificación de la LDL por AGEs deteriora los mecanismos de captación de LDL y contribuye a explicar los niveles elevados de LDL en pacientes diabéticos⁵⁶.

Agentes farmacológicos contra los AGEs

El principal inhibidor de los AGEs que se ha estudiado en animales, es la aminoguanidina. La aminoguanidina reacciona principalmente con los intermediarios dicarbonilo tales como la 3-deoxiglucosona y bloquea la secuencia reaccional que conduce a los AGEs⁵⁷. La prevención de la formación de AGEs por el tratamiento con aminoguanidina retrasa la evolución de las lesiones microvasculares encontradas en la retina o los glomérulos de animales diabéticos, así como podría también tener un potencial terapéutico en el control de la neuropatía periférica diabética⁵⁷. La gran pregunta ante estos resultados tan alentadores es si los inhibidores de la producción de AGEs también podrían prevenir las complicaciones diabéticas en humanos. Para contestarla, los efectos de la aminoguanidina sobre varios indicadores de nefropatía diabética están siendo analizados en un estudio multicéntrico, randomizado y doble-ciego en Estados Unidos y Europa que está actualmente en su fase III. Por otra parte, la industria farmacéutica está sintetizando y probando cientos de compuestos posibles de efectuar la lisis de los AGEs.

CONCLUSIÓN

Existe una clara evidencia a favor de que un riguroso control en los valores de glicemia en el paciente diabético, disminuyen las complicaciones crónicas vasculares, sobretudo la microangiopatía. La base de todo el proceso descansa en la formación de compuestos de glicación avanzada (AGEs) que dañan el colágeno de las membranas basales capilares, alterando la permeabilidad y el flujo sanguíneo. Estos se forman al elevarse los niveles de glicemia por encima de 1.26g/L(7mMol/L), y comenzar la glicación no enzimática de todas las proteínas del organismo. Teniendo lugar la formación de compuestos muy reactivos como la deoxiglucosona y la carboximetil-lisina.

Es por todos conocido que la microangiopatía diabética no puede explicarse simplísticamente, muchos factores están implicados. Sin embargo, el estudio DCCT demostró indiscutiblemente en 1993 que el control glicémico estricto es capaz de retrasar dramáticamente el inicio de las complicaciones microangiopáticas o retardar su evolución. Esto fue corroborado para la diabetes tipo 2 por el UKPDS publicado en 1998. La prevención de las complicaciones diabéticas requiere de este modo, por lo menos el control de la glicemia. La hiperglicemia es considerada hoy como un factor protagónico en el desarrollo de las complicaciones vasculares diabéticas, pudiendo mediar sus efectos nocivos por múltiples mecanismos, entre los cuales la glicación parece jugar un rol preponderante. Estudios en animales demuestran que la aminoguanidina, un inhibidor de este proceso, atenúa el desarrollo de las complicaciones vasculares diabéticas. La meta glicémica recomendada para la mayoría de los pacientes es por lo menos mantener la HbA1c menos de 2% por encima del límite superior de los valores de referencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stern M. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-74.
2. Bodansky HJ, Cudworth AG, Drury PL, Kohner EM. Risk factors associated with severe proliferative retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982; 5: 97-100.
3. Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diabetes/Metab Rev* 1992; 8: 85-103.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Data Group. The effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Data Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-83.
6. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Data Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
7. Gabbay K. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1973; 288: 831-6.
8. Boel E, Selmer J, Flodgaard H, Jensen T. Diabetic late complications: will aldose reductase inhibitors or inhibitors of advanced glycosylation endproduct formation hold promise? *J Diabetes Compl* 1995; 9: 104-29.
9. Maillard LC. Condensation des acides aminés sur les sucres; formation de melanoidines par voie méthodique. *CR Acad Sci Paris* 1912; 154: 66-8.

10. Ziyadeh F. Mediators of hyperglycemia and the pathogenesis of matrix accumulation in diabetic renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 292-302.
11. Baynes J, Thorpe S. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48:1-9.
12. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress?. *Metabolism* 1995; 44: 363-8.
13. Lopes-Virella M, Virella G. Cytokines, modified lipo-proteins, and arteriosclerosis in diabetes. *Diabetes* 1996; 45 (Suppl 3): S40-4.
14. Monnier V. Toward a Maillard reaction theory of aging. En: Baynes JW, Monnier VM, ed. *Proceedings of the NIH Conference on the Maillard Reaction in Aging, Diabetes and Nutrition*. New York: Liss; 1989.p. 1-22.
15. Stevens VJ, Vlassara H, Abati A, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. *J Biol Chem* 1977; 252: 2988-3002.
16. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis and clinical usefulness. *Clin Chem* 1987; 33: 2157-63.
17. Menini T, Gugliucci A, Sodahlon YK, Stahl AJC, Blickle JF, Brogard JM. Glycated immunoglobulin M in diabetic patients. *Ann Biol Clin* 1993; 51: 887-91.
18. Njoroge FG, Monnier VM. The chemistry of the Maillard reaction under physiological conditions: a review. *Prog Clin Biol Res* 1989; 304: 85-91.
19. Hunt JV, Smith CT, Wolfe SP. Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990; 39: 1420-4.
20. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. *J Clin Invest* 1994; 94:110-7.
21. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end products in bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 97: 1422-8.
22. Fujii E, Iwase H, Ishii-Karakasa I, Yajima Y, Hotta K. The presence of 2-keto-3-deoxygluconic acid and oxoaldehyde dehydrogenase activity in human erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 210(3): 852-7.
23. Monnier VM, Kohn RR, Cerami A. Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *P Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 583-9.
24. Brownlee M, Pongor S, Cerami A. Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen: role in the in situ formation of immune complexes. *J Exp Med* 1983; 158: 1739-44.
25. Bailey A, Sims TJ, Avery NC, Miles CA. Chemistry of collagen cross-links: glucose-mediated covalent cross-linking of type-IV collagen in lens capsules. *Biochem J* 1993; 296: 489-97.
26. Haitoglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS. Altered cellular interactions between endothelial cells and non enzymatic glycosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem* 1992; 267: 12404-7.
27. Lloyd-Jones D, Bloch K. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Ann Rev Med* 1996; 47: 365-75.
28. Darley-Usmar V, Wiseman H, Halliweli B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Letters* 1995; 369: 131-5.
29. Thornalley P. Cell activation by glycated proteins: AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol* 1998; 44: 1013-23.
30. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/

binding proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 9889-97.

31. Wautier J, Zoukourian C, Chappey O, Wautier M, Guillausseau P, Cao R et al. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 1996; 97: 238-43.
32. Bierhaus A, Illmer T, Kasper M, Luther T, Quehenberger P, Tritschler H, et al. Advanced glycation end product (AGE) mediated induction of tissue factor in cultured endothelial cells is dependent on RAGE. *Circulation* 1997; 96: 2262-71.
33. Skolnik EY, Yang Z, Makita Z, Radoff S, Kirstein M, Vlassara H. Human and rat mesangial cell receptors for glucose-modified proteins: potential role in kidney tissue remodeling and diabetic nephropathy. *J Exp Med* 1991; 174: 931-9.
34. Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M. Amino-guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation, and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes* 1998; 47(7): 1114-20.
35. Bucala R, Model P, Cerami A. Modification of DNA by reducing sugars: a possible mechanism for nucleic acid aging and age-related dysfunction in gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 105-9.
36. Bucala R, Model P, Russel M, Cerami A. Modification of DNA by glucose-6-phosphate induces DNA rearrangements in an *E. coli* plasmid. *Proc Natl Acad Sel USA* 1985; 82: 8439-42.
37. Kaneto H, Fujii J, Myint T, Miyazawa N, Islam KN, Kawasaki Y, Suzuki K et al. Reducing sugars trigger oxidative modification and apoptosis in pancreatic beta-cells by provoking oxidative stress through the glycation reaction. *Biochem J* 1996; 320(3): 855-63.
38. Makita Z, Vlassara H, Rayfield E, Cartwright K, Friedman E, Rodby R, et al. Hemoglobin-AGE: a circulating marker for advanced glycosylation. *Science* 1992; 258: 651-3.
39. McPherson J, Shilton B, Walton D. Role of fructose in glycation and cross-linking of proteins. *Biochemistry* 1988; 27: 1901-7.
40. Takagi Y, Kashiwagi A, Tanaka Y, Asahina T, Kikkawa RYS. Significance of fructose-induced protein oxidation and formation of advanced glycation end product. *J Diabetes Complications* 1995; 9: 87-91.
41. Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, Friedman EA, Kaufman AM, Korbet SM, et al. Reactive glycosylation end products in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet*. 1994; 343: 1519-22.
42. Bucala R, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease. *A J Kidney Dis* 1995; 26: 875-88.
43. Fuh H, Yang D, Striker L, Striker G, Vlassara H. In vivo AGE peptide injection induces kidney enlargement and glomerular hypertrophy in rabbits: prevention by aminoguanidine. *Diabetes*. 1992; 41: 9A.
44. Gugliucci A, Bendayan M. Renal fate of advanced glycation products: evidence for reabsorption and catabolism of advanced glycation peptides by renal proximal tubular cells. *Diabetologia*. 1996; 39: 149-60.
45. Sell DR, Monnier VM. End-stage renal disease and diabetes catalyze the formation of a pentose-derived crosslink from aging human collagen. *J Clin Invest* 1990; 85(2): 380-4.
46. Bucala R, Cerami A. Phospholipids react with glucose to initiate advanced glycosylation and fatty acid oxidation: inhibition of lipid advanced glycosylation and oxydation by aminoguanidine. *Diabetes*. 1992;41(23A):91.
47. Gugliucci A, Menini T, Stahl AJC, Brogard JM. Advanced glycation of immunoglobulin G abd albumin in type 2 diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2000 (En prensa).

48. Bierman E. Atherogenesis in diabetes. *Atheroscler Thromb* 1992; 12: 647-56.
49. Berliner J, Heinecke J. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 707-27.
50. Lyons T. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes* 1992; 41: 67-73.
51. Kobayashi K, Watanabe J, Umeda F, Nawata H. Glycation accelerates the oxidation of low density lipoprotein by copper ions. *Endocr J* 1995; 42: 461-5.
52. Gugliucci A, Menini T, Stahl AJC. Susceptibility to copper-enhanced autoxidation of VLDL +LDL fractions from diabetic patients. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 32: 139-47.
53. Gugliucci A, Dumont S, Siffert JC, Stahl AJC. Comparative interaction of glycated and oxidized low density lipoproteins with human monocyte-derived macrophages. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1993; 6: 51-7.
54. Calvo C, Ulloa N, Del Pozo R, Verdugo C. Decreased activation of lecithin: cholesterol acyltransferase by glycated apolipoprotein A-I. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 217-20.
55. Brownlee M, Vlassara H, Kooney T, Ulrich P, Cerami A. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science*. 1986; 232: 1629-32.
56. Huijberts MSP, Wolffenbuttel BHR, Crijns FRL, Nieuwenhuijsen Kruseman AC, Bemelmans MHA, Struijker Boudier HAJ. Aminoguanidine reduces regional albumin clearance but not urinary albumin excretion in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 1994; 37: 10-4.
57. Hammes HP, Brownlee M, Edelstein D, Saleck M, Federlin MK. Aminoguanidine inhibits the development of accelerated diabetic retinopathy in the spontaneous hypertensive rat. *Diabetologia*. 1994; 37: 32-5.

SUMMARY

The hyperglycemia is considered a key factor in the development of the diabetic vascular complications and produces its noxious effects by multiple ways. This has been confirmed by The Studies Diabetes Control and United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) published at the end of 1998. The actual evidences in support to the role of the hyperglycemia and its vascular complications of the patient with Diabetes Mellitus were resumed in this revision. It was deepened in one of biochemistry mechanism: The non-enzymatic glycation one series of mechanism which share to the upset of the coagulation to the atherosclerosis and the changes in the glomerular basement membrane which produces as a consequence the proteinuria, the sclerosis and the mesangial expansion characteristic of the diabetic renal terminal illness. A severe control of the glycemia scores and the use of the antagonist drugs in the formation of the compounds AGEs will allow a better prophylaxis of the vascular complications in this illness.

Subject headings: DIABETES MELLITUS / complications

[Indice Anterior Siguiente](#)