Artículos de revisión

Etiopatogenia de la microangiopatía diabética. Consideraciones bioquímicas y moleculares

Etiology and Pathogenesis of Diabetic Microangiopathy. Biochemical and Molecular Considerations

Milagros Lisset León Regal[1] Lázaro Hermes González Otero[1] Zoe Alina González Otero[1] José Omar de Armas García[1] Alexis Urquiza Hurtado[1] Gerardo Rodríguez Caña[1]

[1] Universidad de Ciencias Médicas, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

Cómo citar este artículo:
León-Regal M, González-Otero L, González-Otero Z, de-Armas-García J, Urquiza-Hurtado A, Rodríguez-Caña G. Etiopatogenia de la microangiopatía diabética. Consideraciones bioquímicas y moleculares. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2013 [citado 2026 Nov 10]; 3(4):[aprox. 13 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/242

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica ampliamente difundida en la actualidad, con elevados costos a la salud y la economía mundial. La microangiopatía es una de sus complicaciones tardías más importantes y la principal causa de lesiones incapacitantes en la diabetes avanzada. El presente trabajo tuvo como objetivo describir la etiopatogenia de la microangiopatía diabética teniendo en cuenta los actuales conocimientos sobre los acontecimientos moleculares implicados, así como su expresión particular en la nefropatía y la retinopatía diabética. Se concluyó que la causa metabólica fundamental de la microangiopatía diabética es la hiperglicemia crónica, capaz de modificar vías metabólicas intracelulares así como la estructura y composición proteica, además de que incrementa el estrés oxidativo.

Palabras clave: angiopatías diabéticas, complicaciones de la diabetes, hiperglucemia, metabolismo, estrés oxidativo

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease widely spread today, causing high costs to health and the global economy. Microangiopathy is one of its most significant late complications and the leading cause of disabling complications in advanced diabetes. This paper aimed at describing the etiology and pathogenesis of diabetic microangiopathy considering the current knowledge about the involved molecular events and their particular manifestation in diabetic nephropathy and retinopathy. It was concluded that the fundamental metabolic cause of diabetic microangiopathy is chronic hyperglycemia, which can modify intracellular metabolic pathways, as well as the protein structure and composition and increase the oxidative stress.

Key words: diabetic angiopathies, diabetes complications, hyperglycemia, metabolism, oxidative stress

Recibido: 2013-11-21 09:38:59
Aprobado: 2013-11-25 11:25:19

Correspondencia: Milagros Lisset León Regal. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. metdecanato@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

A 13 años del comienzo del milenio, la escalada en la incidencia de la diabetes mellitus (DM) en todo el mundo continúa. Hoy existen más de 347 millones de personas con diabetes y se calcula que en 2004 fallecieron 3,4 millones de personas como consecuencia de esta enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que estas muertes se multipliquen por dos hacia el 2030.[1]

En Cuba 45,7 personas por cada 1000 habitantes padecían de diabetes en el 2011, según reportes del Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública,[2] y en la provincia de Cienfuegos se informaron 67 nuevos casos durante el 2012, que integraron la población de 1499 cienfuegueros diabéticos, de los cuales 660 son del municipio cabecera.[3]

La DM es una enfermedad de disfunción metabólica que se caracteriza por un aumento en las concentraciones de glucosa en sangre, por una insuficiencia absoluta o relativa de insulina, y por alteraciones en los metabolismos de los carbohidratos, las proteínas y las grasas.[4]

Esta entidad nosológica es además la máxima responsable de amputaciones no traumáticas en todo el mundo, los pacientes con DM tienen 15 veces más riego de amputación de las extremidades inferiores que los pacientes no diabéticos. Además se encuentra ente las principales causas de ceguera y de enfermedad renal terminal, en el hemisferio occidental. Los primeros que investigaron la razón del incremento de las amputaciones en diabéticos sostenían que la arterioesclerosis y en menor medida los cambios de la microcirculación eran los principales responsables, sin embargo, en 1959 Goldenberg y col. analizaron 152 fragmentos de extremidades inferiores amputadas por diferentes enfermedades en pacientes diabéticos y no diabéticos y no encontraron diferencias en la intensidad de la arterioesclerosis entre individuos con DM y sin ella, en su lugar describieron deposiciones de un material positivo para el ácido peryódico de Schiff (PAS), aunque posteriores investigaciones pusieron en duda la selección de la muestra y el procedimiento para esta investigación. En décadas recientes, se han desarrollado estudios que corroboran lo expresado por Goldenberg, que demuestran que la arteriosclerosis en pacientes no diabéticos es similar a aquellos con DM, por lo que es la presencia de material PAS+ en pacientes diabéticos lo que provoca que las lesiones que más se distingan y predispongan al diabético sean las amputaciones por diversas causas.[5,6]

Hoy se conoce que las lesiones descritas por Goldenberg se verifican también en la microcirculación de numerosas regiones, que se destacan incluso más que en los miembros inferiores, el riñón y la retina, y se conocen como microangiopatía diabética (MD).

La MD forma parte de los cambios patológicos más frecuentes de la DM, consistente en el estrechamiento de los vasos sanguíneos arteriales pequeños y muy pequeños (estenosis de arteriolas, metarteriolas y capilares), asociados a deposiciones de material hialino PAS positivo y patrones aberrantes de neoformación vascular. La MD es un síndrome tardío típico de la DM tipo 2 y tipo 1, en conjunto con la macroangiopatía y la neuropatía. Con particular frecuencia afecta la retina (retinopatía diabética), los riñones (glomeruloesclerosis diabética) y los vasos pequeños periféricos con trastornos de la irrigación sanguínea y necrosis, como por ejemplo: la gangrena diabética en el pie.

Existen estudios que demuestran igual prevalencia en blancos y negros. El grado de la MD normalmente está relacionado directamente con la duración y el grado de trastorno del metabolismo de glucosa y de grasa.[7,8]

La mayoría de las pruebas experimentales y clínicas disponibles sugieren que esta y la mayoría de las complicaciones de la diabetes devienen de la primera manifestación clínica que presenta una persona para ser diagnosticada como diabética: la hiperglicemia.

La correlación entre lesiones microvasculares e hiperglicemia ha sido ampliamente probada, por ejemplo, al trasplantar un riñón procedente de un donante no diabético a un diabético, las lesiones de la nefropatía diabética se pueden desarrollar en un plazo de 3 a 5 años después del trasplante; por el contrario, los riñones con lesiones de nefropatía diabética experimentan una regresión de las lesiones cuando se trasplantan a receptores no diabéticos.[4,5]

Dos estudios de gran magnitud en los que participaron numerosas instituciones del Reino Unido publicados en 1993 y 1998 respectivamente, demostraron que cuando se controlaba intensamente la glicemia en

pacientes diabéticos, las complicaciones vasculares de esta enfermedad tardaban extraordinariamente en aparecer, lo que contribuyó a validar la hipótesis de que era la persistencia de cifras elevadas de glucosa en sangre las que producían tales trastornos.[9,10]

Actualmente y gracias al uso de la insulina y otros recursos (antibióticos, soluciones parenterales), estas complicaciones han desplazado a las agudas y ocupan el primer lugar como causas de morbilidad y mortalidad de la enfermedad. La mayoría de diabéticos las padecen, algunos en forma manifiesta y otros sin sintomatología, aunque diagnosticables por diversos métodos.[8,11]

Por estas razones ha devenido en demanda para la comunidad científica mundial la continua investigación sobre la manera en que la hiperglicemia desencadena los nefastos mecanismos que dan al traste con la vida del paciente diabético en la actualidad, precisamente porque las nuevas estrategias terapéuticas se enrumban a frenarlo, pero no a impedirlo. La producción intelectual al respecto, ha sido copiosa en los últimos años, y continúa siendo una exigencia disponer de un artículo que partiendo del análisis profundo, sea capaz de integrar y sistematizar los últimos descubrimientos sobre una materia que impacta cada año con más fuerza en el cuadro de salud mundial. Atendiendo a ello permanece la interrogante, ¿cómo causan las elevadas concentraciones de glucosa a la microangiopatía diabética? además, ¿qué repercusiones fisiopatológicas locales y sistémicas posee la microangiopatía?. El presente trabajo pretende responder estas interrogantes a la luz de los conocimientos más actuales, por lo que contempla como objetivo: describir la etiopatogenia de la microangiopatía diabética teniendo en cuenta los acontecimientos moleculares implicados en esta patología, de manera que quede a disposición del estudiante de las Ciencias Médicas, y de todo profesional interesado, un conjunto de documentos que contengan información sumamente detallada acerca de este tema que permitan explicar; desde la fisiopatología molecular, el espectro de manifestaciones anatomopatológicas, clínicas y epidemiológicas de las complicaciones del diabético asociadas a la lesión microvascular, que contribuya a la vinculación básica y clínica del estudiante de Medicina y a la formación integral del futuro egresado, para lo cual fue consultada la literatura nacional e internacional renovada, relacionada con esta temática.

DESARROLLO

El control glicémico y la duración de la diabetes son considerados como los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la microangiopatía; aunque deben incluirse otras entidades que aceleran la aparición y desarrollo de este proceso, que en la mayoría de los casos también están presentes en la DM, como la hipertensión y la dislipidemia. También existen referencias en igual sentido al hábito de fumar e investigaciones recientes corroboran que la predisposición genética también influye de manera notable en la susceptibilidad a la complicación microvascular.[12, 13] Precisamente la terapia génica ha mostrado resultados sumamente alentadores, pues el uso del gen de la calicreína tisular humana ha sido capaz de detener la progresión del daño vascular en modelos animales.[14]

Para comprender cómo la hiperglicemia conduce al daño vascular, es necesario abordar la dinámica molecular de los procesos por los cuales la hiperglicemia crónica del diabético tiene efectos nefastos a nivel tisular, estos son:

- Trastornos asociados a la vía metabólica del poliol provocados por la entrada excesiva al medio intracelular.
- La formación de productos finales de glicosilación avanzada (*Advanced Glycosylation End Product* (AGE) (por sus siglas en inglés).
- Un incremento del estrés oxidativo (EO) causado por la glucoxidación y la autoxidación de la glucosa.

Primero se ha considerado necesario abordar las características estructurales y propiedades químicas más importantes de la glucosa, que sientan las bases al estudio de las reacciones químicas en las que se encuentra involucrada durante el fenómeno de glicosilación no enzimática de proteínas, y luego serán abordados los efectos de estos productos en el paciente diabético, y las manifestaciones particulares de todo el proceso en órganos diana como la retina y el riñón.

La glucosa

La molécula de glucosa es un monosacárido, forma más sencilla de los carbohidratos o glúcidos, algunos de los cuales son componentes

de los dulces, de ahí el término sacárido, que deriva del latino, saccharum (dulce).

Los monosacáridos son compuestos polihidroxilados (todos los carbonos se encuentran unidos a un grupo hidroxilo) con un grupo carbonilo que en dependencia de su posición pueden ser aldehídos (cuando el grupo carbonilo se encuentra en posición extrema en la cadena) o cetonas (cuando el grupo carbonilo se encuentran en porciones intermedias). Además estos compuestos pueden diferir en cuanto al número de carbonos y de esta forma pueden ser triosas (3 carbonos), tetrosas (4), pentosas (5), hexosas (6) o más. Por último, estos compuestos pueden pertenecer a la serie D, cuando debido a la posición del grupo hidroxilo unido al carbono asimétrico (el más alejado del grupo carbonilo) desvían el plano de vibración de la luz polarizada a la derecha (dextrógiros) o a la serie L, cuando el carbono asimétrico desvía el plano de la luz polarizada hacia la izquierda (levógiros); la serie D es la que prevalece en los seres vivos.

La glucosa es una D-aldohexosa que al igual que las pentosas y otras hexosas puede adoptar una conformación cíclica a partir de la interacción que es capaz de establecer el carbonilo de la función aldehído con un grupo hidroxilo situado 3 o 4 carbonos de aquel, formándose un enlace hemiacetal, dicha interacción es posible gracias a los ángulos que forman los carbonos de la cadena. El anillo conformado por las aldosas es primordialmente la forma piranósica (anillo de 5 carbonos y 1 oxígeno) aunque es posible la reacción de formación de anillos de furanósicos (4 carbonos y 1 oxígeno), y en dependencia de la posición en que se oriente el hidroxilo interactuante, puede ser una α-D-glucosa o β-D-glucosa, estas formas son interconvertibles a través de la estructura lineal y en disolución prevalece la conformación β que ocupa el 67 % de la disolución.[15]

Las reacciones de glicosilación no enzimática que se describen en los siguientes apartados, requieren de la forma lineal que se encuentra en mínimas concentraciones en la disolución, lo que explica parcialmente que, para que esta se lleve a cabo, requieren que persistan elevadas las concentraciones de glicemia.[16]

Trastornos asociados a la vía metabólica del poliol provocados por la entrada excesiva de glucosa al medio intracelular

La vía del poliol o sorbitol es una cascada de reacciones químicas en la cual se obtiene fructosa a partir de la glucosa, que pasa por el sorbitol y en la que participa la enzima aldosa reductasa. El incremento de esta vía trae aparejado cambios severos que incluyen: la disminución en los niveles de NADPH, glutatión y miositol, cada uno con un papel importante en el desarrollo de la microangiopatía diabética.[4]

Para que se altere esta vía, es necesario que el medio intracelular se exponga a la carga de glucosa proveniente del líquido extracelular. La incorporación intracelular de glucosa depende de la presencia de transportadores específicos, las proteínas transmembranales GLUT1 a la GLUT5. A excepción de la GLUT4 que requiere de insulina y se encuentra en el músculo y tejido adiposo, el resto de los tejidos utiliza proteínas transmembranales no dependientes de la insulina, por lo que la glucosa fluye a través de él siguiendo el gradiente de concentración.[17]

Dos ejemplos de tejidos que no requieren de insulina para tomar glucosa lo tenemos en las células del lente cristalino y las células nerviosas, en ambos casos la glucosa entra por difusión y provoca una elevación intracelular de sorbitol. En el caso del lente, la membrana es impermeable al sorbitol lo que trae como consecuencia que el medio se vuelva más osmótico, lo que permite la entrada de líquido al tejido.

En los tejidos que toman libremente glucosa y contienen enzima aldosa reductasa, el flujo de glucosa al interior de la célula, está limitado en condiciones de normoglicemia, tanto por las concentraciones intracelulares de dicha azúcar como por la poca afinidad con la enzima.[4]

Sin embargo, ¿cómo la hiperglicemia incide sobre la vía del sorbitol para la producción de daño vascular?. La respuesta no está del todo clara, pero sí se han evidenciado desviaciones de la normalidad, sobre todo en tejidos como la retina y el riñón, por lo que dichas alteraciones serán abordadas con mayor detalle al referirnos a la retinopatía y nefropatía del diabético. Ahora solo se expondrán consideraciones generales.

En presencia de hiperglicemia, la enzima aldosa reductasa (ALR) produce sorbitol a partir de glucosa, y otra enzima, la sorbitol deshidrogenasa, transforma el sorbitol en fructosa. El $NADP^+$ y el NADH procedentes de estas reacciones, desvían el metabolismo de la glucosa hacia una vía aparte, llamada síntesis de Novo de diacilglicerol (DAG). El DAG es un

segundo mensajero intracelular, activador natural de la proteína quinasa C (PKC-f_{in}) que interviene en la regulación de numerosas enzimas por fosforilación.[18] La expresión de endotelina-1, una citoquina que hace disminuir el flujo capilar, constituye el resultado de la activación de la PKC-f_{in} que mayores implicaciones parece tener en la aparición de la microangiopatía, al producirse una isquemia local por constricción de la microvasculatura, lo que se supone, constituye el inicio de otros cambios aberrantes.[16]

Otros efectos de la activación de la PKC por la hiperglicemia se han observado en animales de experimentación e incluyen la disminución de los niveles de la enzima convertidora de angiotensina, por inducción de metabolitos como la subunidad Nox1 de la NADPH oxidasa que deprimen la activación de enzimas necesarias para la producción de la convertidora. La depleción de angiotensina podría estar implicada en la hiperfiltración inicial de la nefropatía diabética.[19]

También se conoce que el eritrocito presenta disminución en su fluidez, en el potencial de membrana, en el sistema antioxidante y un incremento en la resistencia a los cambios térmicos, características todas que lo distinguen del eritrocito de las personas no diabéticas. Todo lo anterior trae como consecuencia una modificación en las propiedades reológicas de los hematíes (propiedades asociadas al flujo de elementos formes que incluyen elasticidad, resistencia a la ruptura al deformarse, entre otras) relacionadas con los problemas microcirculatorios.[4] Las alteraciones en la reología sanguínea juegan un papel importante en el desarrollo de la microangiopatía diabética. Un factor relevante es la reducción en la deformabilidad eritrocitaria, con tendencia elevada a la estasis y aumento del hematocrito local. Se ha reportado la presencia de la aldosa reductasa y una acumulación de sorbitol en estas células, sin embargo, aún falta por esclarecer la relación que existe entre el flujo exagerado de glucosa por la vía del poliol y las alteraciones reológicas del eritrocito en estos pacientes. [4, 20]

Resulta interesante además, que las alteraciones asociadas a la vía del poliol constituyen el mecanismo de producción de otras complicaciones de la diabetes además de la microangiopatía, como la neuropatía, cuya etiología se explica brevemente.

En las células nerviosas, la toma no controlada de glucosa reduce la entrada de miositol por inhibición competitiva, al mismo tiempo que se produce un aumento del sorbitol intracelular que inhibe la síntesis de mioinositol. La disminución del mioinositol en el nervio trae aparejado el decremento de la velocidad de conducción nerviosa y la aparición de la neuropatía diabética.

El riñón es otro de los pocos órganos donde ha quedado bien establecido el papel fisiológico de la aldolasa reductasa, ya que en él, el sorbitol es uno de los osmolitos orgánicos eléctricamente neutro, que se acumula para mantener el transporte de agua-soluto sin distorsionar el volumen celular. Un incremento en la vía del poliol conlleva a desórdenes en la hemodinámica renal; por otra parte se ha encontrado una relación directa entre los componentes de esta vía y la microalbuminuria, pero estas alteraciones se abordarán posteriormente.[4]

La glicosilación no enzimática de las proteínas

El primero en reportar la formación de sustancias de color marrón por la reacción no enzimática entre azúcares y aminoácidos fue Maillard en 1912, quien denominó a los productos finales como melanoidinas, productos que adquirieron gran importancia en la industria alimentaria, pues se demostró que constituían un componente esencial de los colores, olores, sabores y texturas de muchas comidas.

En 1981, Monnier y Ceram descubrieron que este fenómeno también tiene lugar en el cuerpo humano, donde después de décadas llevan a la síntesis de proteínas irreversiblemente glicosiladas similares a las melanoidinas, denominadas productos de glicosilación avanzada.[16]

En la actualidad se sabe que los AGE se forman en personas diabéticas (y en mucho menor medida en no diabéticas con edad avanzada) en presencia de hiperglicemia crónica, y pueden acumularse en proteínas con poco recambio como las que constituyen el cristalino del ojo, en el colágeno de las membranas básales de los capilares de la retina y el glomérulo renal, y también en el componente proteico de la mielina en el sistema nervioso periférico.[4] Al realizar el presente artículo se consultaron fuentes donde se categorizaba este fenómeno como un proceso que ocurre fisiológicamente y se acelera en la diabetes, y aunque no es menos cierto que la glucosa es capaz de interactuar con proteínas en

condiciones fisiológicas, los autores consideran necesario precisar que, tal como lo refieren González y col.[21] para que se verifique este fenómeno se precisa de condiciones de hiperglicemia.

El proceso de glicosilación de las proteínas o como se prefiere llamarle glucasión, se ha dividido convencionalmente en dos etapas: inicial o temprana y tardía o avanzada, y la diferencia fundamental entre ambas, radica en la reversibilidad de la primera (al contrario de la segunda), pues una vez que este proceso se encuentra en un estadio avanzado se van produciendo reacciones en cascadas que involucran y afectan de modo permanente a la gran mayoría de las moléculas orgánicas conocidas. Por eso los factores que condicionan la intensidad y el grado de reversibilidad de este proceso son exclusivamente: la concentración de glucosa y el tiempo de contacto de este monosacárido con las proteínas, determinado por la vida media de cada proteína en particular. La idea anterior es trascendental pues las proteínas que se recambian con frecuencia no suelen verse involucradas en etapas irreversibles de glucasión y por tanto no intervienen en la patogenia asociada a este proceso, aun cuando casi todas las proteínas del organismo son glicosilables (albúmina, hemoglobina, apolipoproteínas, colágeno, fibrinógeno, inmunoglobulinas, entre otras). [21, 22]

1. Etapa temprana (iniciación)

La glicosilación no enzimática de las proteínas comienza con la interacción no catalizada enzimáticamente de la glucosa en conformación lineal con los grupos amino (NH_2) de las proteínas ubicados en el carbono terminal – ε (épsilon)- del aminoácido lisina o en el extremo α-amino de la proteína. Este tipo de interacción puede ocurrir con otras macromoléculas como las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos.

Durante la reacción se enfrenta el grupo carbonilo de la glucosa en conformación lineal (función aldehído) con los grupos aminos ya mencionados, formándose la base de Schiff: aldimina, en un proceso que resulta fácilmente reversible.

De no revertirse, ocurre un reordenamiento intramolecular lento que trasforma la base de Schiff en fructosamina (1-amino-1-desoxicetona) o compuesto de Amadori, un producto más estable que surge cuando el grupo glucosil de la base de Schiff se transforma en fructosil, por el desplazamiento del grupo carbonilo del carbono 1 al 2 durante el reordenamiento.

Hasta este momento ambas reacciones; la formación de la base de Schiff y la conversión en el compuesto de Amadori, son reversibles si se interrumpe el contacto de la glucosa con la proteína, lo que evita la progresión hacia los estadios de irreversibilidad. No obstante, debe precisarse que la desglicosilación de la fructosamina no libera glucosa, sino intermediarios dicarbonilos muy reactivos (glicotoxinas) como la 3-desoxiglucosona y la carboximetil-lisina que tienen la capacidad de oxidar a otras proteínas dañándolas.

Si se tiene en cuenta el tiempo de exposición que requiere la formación de productos de Amadori, esta es la etapa de glicosilación que alcanzan las proteínas de vida media en pacientes con hiperglicemia, y es el ejemplo más estudiado la hemoglobina. La determinación de las concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) permite evaluar el progreso de la glicosilación no enzimática. Esta fue la primera proteína glicosilada estudiada. Su modificación ocurre de forma lenta y continua, de ahí que la medición del porcentaje de glicosilación se utilice en la práctica médica como un índice del control glicémico del paciente a largo plazo (últimos 120 días antes de la prueba). También se puede medir el grado de glicosilación de las proteínas totales y utilizarlo como una medida del control metabólico a corto plazo (últimos 21 días antes de la prueba) y un importante indicador de riesgo de eventos asociados a las lesiones microvasculares. [4,21-23]

2. Etapa tardía (propagación y formación de productos de glicosilación avanzada)

Cuando las concentraciones de glucosa se mantienen altas durante varias semanas, ya sea porque el paciente no ha sido tratado, o no ha logrado un buen control metabólico, o han fallado los mecanismos enzimáticos de destoxificación, los productos inestables que se producen en la cascada de reacciones se estabilizan y se transforman en los llamados productos finales de glicosilación, internacionalmente reconocidos como AGE que no retornan a sus sustratos de origen después de haber logrado que disminuyan los niveles de glucosa.[4]

La conversión del compuesto de Amadori en AGE

es un proceso que ocurre como se ha mencionado en proteínas estructurales, muy abundantes en el organismo, y de vida media-larga como: colágeno, elastina, mielina, actina, miosina y proteínas del cristalino; aunque también puede afectar a proteínas de vida media-corta, como las lipoproteínas, especialmente cuando estas son retenidas por períodos prolongados en la pared arterial. La formación de fructosamina es un prerrequisito para que ocurra la glucosilación avanzada.

Una vez formados los compuestos de Amadori, se inicia con el tiempo la fase de propagación que parte con la formación de dicarbonilos oxidantes (glioxal y de 3-desoxiglucosona) que provienen de la oxidación de los residuos de fructosamina. Estos se desprenden de la proteína y actúan como potentes agentes glicantes, capaces de catalizar nuevas reacciones de unión de glucosa a proteínas. En esta fase ocurren varias reacciones de glicooxidación proteica, todas ellas tendientes a formar productos de glicosilación que, como están unidos a una sola proteína, no forman puente entre dos de ellas (pirralina y N-carboximetil-lisina). La N-carboximetil-lisina puede formarse tanto a partir de la combinación de glioxal con proteína, como a partir de la acción oxidativa del glioxal y otros radicales libres sobre el producto Amadori que ha persistido de la fase anterior.[16,22]

La fase de AGE comienza en presencia de hiperglicemia persistente por años, precisamente con la unión de la pirralina y de la N-carboximetil-lisina con una segunda proteína, formando AGE no-fluorescentes pero que forman puente, llamados puente DOLD y puente GOLD. Al formarse estos puentes, se alteran irreversiblemente las estructuras terciaria y cuaternaria de las proteínas.

Los puentes DOLD y GOLD no son los únicos AGE que se forman luego de décadas de hiperglicemia. También se generan AGE que forman puentes entre la lisina de una proteína con la arginina de otra. Entre ellos están puente gluco-sespano y el puente pentosidina. Este último es además fluorescente, ya que emite luz visible al ser iluminado con luz ultravioleta.

Tanto en hombres como en animales de experimentación, se ha observado una asociación entre el nivel de acumulación de proteínas modificadas por los AGE y la severidad de las complicaciones microangiopáticas. La inyección de proteínas modificadas por AGE en animales de experimentación no diabéticos, ocasiona el desarrollo de complicaciones microvasculares en estos.

La administración de aminoguanidina es capaz de inhibir el desarrollo y la progresión de las complicaciones microvasculares en la DM. La vasodilatación, el incremento del flujo sanguíneo y el aumento de la permeabilidad capilar, constituyen las manifestaciones típicas del comienzo de la microangiopatía diabética. Es conocido que las proteínas modificadas por los AGE son capaces de producir estos cambios y además, alteran el enlace del heparán sulfato con otros componentes de la matriz extracelular, lo que influye también en el incremento de la permeabilidad capilar debido a la pérdida de los sitios aniónicos.[4,16,22]

Efectos de los AGE que desencadenan la microangiopatía diabética: [5,16,24,25]

- Sobre los componentes de la matriz extracelular: el colágeno o la laminina la formación de AGE establece enlaces cruzados entre los polipéptidos, lo que provoca interacciones anormales matriz-matriz y matriz-célula, el caso más representativo lo constituyen los enlaces cruzados establecidos por los AGE entre las moléculas de colágeno tipo IV (el predominante en la membrana basal) que disminuye la adhesión de las células endoteliales e incrementan la filtración de líquidos.
- Además se ha demostrado que las proteínas que establecen enlaces con los AGE son resistentes a la digestión proteolítica, por los que las proteínas afectadas ven reducida su tasa de eliminación y se facilita su depósito.
- Las proteínas con enlaces cruzados a través de los AGE atrapan proteínas plasmáticas no glicadas o proteínas intersticiales, esto es de gran importancia pues ayuda a explicar el engrosamiento de la membrana basal de los capilares, que incluye los glomerulares, característico de la microangiopatía diabética, al quedar atrapadas proteínas plasmáticas como la albúmina que se fija a la membrana basal glicada.
- La circulación de proteínas plasmáticas a las que se le ha adicionado residuos AGE, permite la puesta en marcha de señalizaciones intracelulares que parten de receptores AGE de

diversos tipos celulares (células endoteliales, mesangiales, macrófagos). La unión AGE-receptores produce translocación del factor transcripcional NF-κB, que genera diversas citosinas, factores de crecimiento y otras moléculas proinflamatorias:

a) Liberación de citocinas y factores de crecimiento por los macrófagos y células mesangiales – factor de necrosis tumoral (FNT-α), factor de crecimiento insulinoide tipo 1, factor transformador del crecimiento (TGF-β), factor de crecimiento derivado de plaquetas (DPFG), factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF).
b) Incremento de la permeabilidad vascular probablemente por disrupción de la barrera endotelial al inducir reordenamientos de las fibras contráctiles del endoteliocito con trastornos funcionales.
c) Incremento de la actividad procoagulante sobre las células endoteliales y los macrófagos.
d) Aumento de la proliferación y síntesis de matriz extracelular por los fibroblastos y células musculares.

Los autores, luego de revisar y exponer las ideas más importantes de la producción teórica que existe sobre el tema estiman conveniente sintetizar lo que indican las últimas investigaciones: los AGE contribuyen a la microangiopatía al conjugar cuatro mecanismos:

- Afectaciones estructurales de las proteínas que conforman la matriz extracelular.
- Atrapamiento y depósito de proteínas no glicadas.
- Inducción de la síntesis de mediadores químicos proinflamatorios, procaogulantes y factores de crecimiento.
- Obstrucción progresiva del área luminal en los pequeños, medianos y grandes vasos.

De esta forma se patentiza una disfunción endotelial caracterizada en su comienzo por vasodilatación, incremento del flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad vascular, estado protrombótico y zonas de exudado, lo que evoluciona progresivamente a una marcada vasoconstricción, reparación aberrante de los vasos y la matriz perivascular con depósito de proteínas.

Incremento del estrés oxidativo (EO) causado por la glucoxidación y la autoxidación de la glucosa

En el organismo se producen constantemente radicales de oxígeno altamente reactivos como el anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) e iones hidroxilo (OH^-), productos del uso del oxígeno en el metabolismo celular especialmente como aceptor final de electrones en la cadena transportadora mitocondrial. Estos pueden lesionar severamente a la célula mediante la peroxidación lipídica de las membranas, la modificación oxidativa de proteínas que estimula la degradación de proteínas críticas mediante el complejo multicatalítico proteosoma, y lesiones en el ADN al reaccionar con la timina nuclear y mitocondrial que produce roturas de una cadena del ADN, lo que tiene además, implicaciones en el envejecimiento celular.[4,5]

Las células han desarrollado múltiples mecanismos para eliminar los radicales libres y por lo tanto, minimizar la lesión aun cuando algunos de estos radicales son inherentemente inestables y se degradan espontáneamente.

Dentro de los sistemas enzimáticos más notables se encuentran algunos que son afectados por la incorporación excesiva de glucosa al medio intracelular, tal es el caso del sistema glutatión peroxidasa, que descompone radicales libres superóxido e hidroxilo por las reacciones:

$H_2O_2 + 2\ GSH \rightarrow GSSG$ [homodímero glutatión] + $2H_2O$
$2OH^- + 2GSH \rightarrow GSSG + H_2O$.[5]

Cuando el flujo masivo de glucosa al citoplasma estimula la vía del poliol, se consumen como resultado las reservas de glutatión, disminuyendo las defensas celulares al daño por radicales libres, o lo que es lo mismo, se incrementa el estrés oxidativo.

También se ha demostrado que la hiperglicemia per se, tiene un efecto nocivo sobre otras enzimas que participan en el sistema antioxidante de defensa (superóxido dismutasa y catalasa), efecto que se ve favorecido también por el propio proceso de glucosilación no enzimática.[4]

Otro efecto probado recientemente y que según algunos explica una buena parte del incremento de radicales superóxido durante la hiperglicemia lo constituye el aumento de la tasa de metabolismo mitocondrial de la glucosa al aumentar su disponibilidad en el citoplasma.

Se ha demostrado que el incremento del

superóxido intracelular deprime los niveles de óxido nítrico en arteriolas del músculo liso, lo que disminuye la capacidad de dilatación de la microvasculatura, y contribuye a la aparición de los trastornos vasomotores asociados al inicio de la microangiopatía.[26]

En 1991 se introdujo además la hipótesis del estrés carbonílico (EC) consistente en la producción de especies reactivas de carbonilo formadas a partir de pequeñas moléculas de carbono, tanto por vía enzimática o metabólica (EO) como por vía no enzimática sin participación del oxígeno. La concentración del estado estacionario de estas especies va a estar determinada por las velocidades relativas de producción y de destoxificación. El aumento de ellas conduce de manera acelerada a la modificación química de las biomoléculas y a toda una serie de eventos relacionados con el daño vascular, tales como: crecimiento celular, reparación y remodelación de tejido, apoptosis y necrosis, lo que se le suma a las lesiones provocadas por las especies altamente reactivas de oxígeno.[4]

Varios productos obtenidos durante la glicosilación no enzimática tienen un elevado potencial glico-oxidativo, dentro de ello encontramos: la pentosidina, la carboximetil-lisina, las 3-desoxiglucosonas y el glioxal. Cabe señalar que la carboximetil-lisina también es obtenida en la peroxidación de los ácidos grasos poli-insaturados durante la peroxidación lipídica, interconectando los efectos del estrés oxidativo con la génesis de la oxidación carbonílica. Como se comentó al explicar la fase de propagación de la glicosilación no enzimática de las proteínas, estas formas tienen alta reactividad con proteínas y residuos amino de otras macromoléculas que producen variadas lesiones en la estructura y el funcionamiento celular, por lo que se denominan glicotoxinas y se suponen medulares en la génesis de la disfunción endotelial.[16]

Esta disfunción endotelial provoca en el vaso un incremento en la permeabilidad, una disminución en la antitrombogenicidad, una disminución en la actividad fibrinolítica y el incremento de la adhesión de plaquetas y monocitos, todo lo cual provoca una superficie endotelial permeable y trombogénica. Se ha descrito que la disfunción endotelial precede al comienzo de las lesiones tanto micro como macrovasculares.[26]

Flujo de calcio al interior celular, otra probable fuente de lesión endotelial

Además de los efectos hasta ahora abordados, cada día se descubren nuevos factores que potencialmente contribuyen a la aparición de las lesiones microvasculares, tal es el caso del aumento del flujo de calcio al interior celular inducido por la hiperglicemia.

Se ha demostrado que la hiperglicemia induce la expresión de una proteína que forma canales iónicos de potenciales transitorios tipo 1(TRPC 1) en las células endoteliales, lo que incrementa a largo plazo la entrada del calcio con los conocidos efectos tóxicos que produce la hipercalcemia sostenida en el interior celular, lo que en teoría podría contribuir al daño microvascular.[27]

Visión global de la patogenia del daño microvascular

Los aspectos analizados contribuyen a explicar en su conjunto la microangiopatía, sin embargo, a juicio de los autores y en concordancia con los objetivos del presente trabajo, se hace necesario sintetizar cómo se produce dicho fenómeno para un entendimiento cronológico y ordenado donde se concierten los factores etiopatogénicos hasta aquí tratados.

En primer lugar se conoce que, incluso antes de manifestarse los hallazgos morfológicos comunes (reducción de la luz, engrosamiento de la membrana basal capilar, etc.) es posible detectar una disfunción vasomotora de la vasculatura, que afecta mecanismos mediados, tanto por el endotelio como por el músculo liso, que de manera general se caracteriza por un aumento de la presión inducido por constricción miogénica, un deterioro de la dilatación y un aumento de flujo mediado por el endotelio, aunque algunos estudios demuestran que ello no ocurre sino en períodos de hiperglicemia local al menos mayores de 24 horas. Estos primeros cambios ocurren como consecuencia fundamentalmente, de la producción elevada de endotelinas, por el incremento del sorbitol intracelular y la reducción del óxido nítrico provocado por el incremento del estrés oxidativo.[26, 28, 29]

Seguidamente se produce un aumento de la permeabilidad capilar en lo que median diversos factores como: las alteraciones estructurales de la matriz extracelular inducidas por los AGE, la remodelación vascular causada por la liberación de factores de crecimiento (ya sea por el

estímulo isquémico inicial o mediada por los receptores celulares para proteínas AGE), la muerte de pericitos y células endoteliales resultado de la isquemia, el estrés oxidativo, la acumulación de sorbitol, intracelular, etc.

En la medida en que progresan las alteraciones funcionales se observa un engrosamiento de la membrana basal de los capilares con depósito de material PAS+ perivascular, resultado de la filtración y depósito de proteínas y su atrapamiento en la matriz rica en AGE; se observan zonas exudativas, y en determinadas regiones, patrones de intensa neovascularización, con un compromiso marcado de la irrigación sanguínea local. [5, 30]

Retinopatía diabética

Las alteraciones de la retinopatía diabética representan la causa más frecuente de ceguera en los pacientes menores de 60 años. Puede llegar a involucrar hasta el 90 % de los diabéticos tipo I, cuando la enfermedad tiene más de 20 años de antigüedad. Es mucho menos frecuente en los diabéticos tipo II.[11]

La hiperglicemia produce alteraciones del metabolismo intracelular que llevan como resultado, a un aumento del sorbitol. Esto produce el engrosamiento de la membrana basal endotelial y la pérdida de los pericitos, los cuales son células que envuelven a los capilares retinianos, proporcionándoles soporte y que actúan como parte de la barrera hematorretinal. La pérdida de pericitos produciría, a su vez, dos secuencias de eventos paralelos:

1. Alteración de la barrera hematorretinal, filtración al espacio extravascular, edema retinal, exudados lipídicos o céreos formados por lipoproteínas.
2. Formación de microaneurismas por debilidad estructural de la pared de los capilares retinales, activación de la coagulación en los microaneurismas, trombosis intracapilar, obstrucción y cierre capilar.[31]

Lo anterior será responsable de la producción de isquemia retinal con el consecuente desarrollo de manchas algodonosas (que corresponden a infartos de la capa de fibras nerviosas), neovascularización, hemorragias, desarrollo de tejido conectivo fibroso (de aspecto blanquecino que se dirigen hacia delante), al humor vítreo, (que crea adherencias entre él y la retina, sobre la cual ejerce tracción), todo lo cual conlleva a complicaciones tales como: desprendimiento de retina traccional, glaucoma, y en definitiva, ceguera. El crecimiento de neovasos, tanto a nivel retinal como en el iris, se produciría debido a la liberación de factores de crecimiento: factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) junto al factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF)- que ya han sido discutidos al abordarse los efectos de los AGE sobre sus receptores endoteliales y en macrófagos, además existen trabajos que demuestran la existencia de una mayor cantidad de precursores de células endoteliales circulantes (células mononucleares CD34+ y c-Kit+) así como moduladores de la neovascularización (eritropoyetina, sustancia P, VEGF) en la sangre periférica de pacientes con retinopatía diabética.[22, 23] Esto parece indicar, a juicio de los autores de esta revisión, que los fenómenos locales están potenciados por un estado proangiogénico sistémico que deviene de la microangiopatía en múltiples regiones de la economía.

A pesar de la gama de detalles histopatológicos que han sido expuestos, debe considerarse siempre que la retinopatía diabética constituye una expresión particular de la microangiopatía, y resulta en esencia de la manifestación en la microcirculación retiniana de uno de los factores etiopatogénicos generales al daño microvascular: la estimulación de la vía metabólica del poliol provocada por la entrada excesiva de glucosa a la célula.

Ya se ha expuesto cómo el pericito juega un papel desencadenante de las lesiones patológicas retinianas; en primer lugar, cuando en este se estimula la vía del poliol se induce la liberación de endotelina-1 un potente vasoconstrictor local que conlleva a la isquemia, estado que dispone al propio pericito a la producción de factores de crecimiento inductores de la proliferación del endotelio. Seguidamente el pericito muere al persistir la isquemia y sobre todo al acumularse en su interior sorbitol, que produce el debilitamiento de la barrera hematorretinal con sus consabidas consecuencias.

Debe señalarse que los AGE contribuyen también a la aparición de estos trastornos retinales pues se han comprobado sus efectos letales sobre el pericito, además facilitan la aparición de trombos y el aumento de la permeabilidad vascular

mediada por citoquinas y monoquinas, como se refiriera con anterioridad.[16]

El estrés oxidativo probablemente también favorece la lesión endotelial y la muerte de los pericitos.

Nefropatía diabética

Aparece en un tercio de los pacientes que han padecido DM tipo I durante 20 años por lo menos. Es menos frecuente en la DM tipo II. Librada a su evolución o tratada tardíamente, conduce a la insuficiencia renal crónica. Representa el 25 % de todos los diabéticos con diversas enfermedades renales que requieren sustitución de la función renal (diálisis-trasplante) para sobrevivir. La lesión del glomérulo renal llamada glomeruloesclerosis o síndrome de Kimmelstiel Wilson es específica de la diabetes.[11]

El trastorno desencadenante es funcional y consiste en aumento del flujo sanguíneo renal con hipertrofia de los corpúsculos de Malpighi y aumento de la filtración glomerular. Estas son alteraciones precoces que se pueden revertir. La hiperfiltración renal continúa con engrosamiento de la membrana basal y del mesangio de los capilares glomerulares en forma difusa y por depósito de las proteínas plasmáticas filtradas (glomeruloesclerosis difusa). Estas manifestaciones estructurales aumentan la fuga de las proteínas del plasma.

A medida que avanzan las lesiones renales aparecen nódulos hialinos de una sustancia proteica similar a la membrana basal en sectores del glomérulo que anulan en segmentos todas las estructuras (glomeruloesclerosis nodular) de algunos glomérulos respetando otros y luego comprometen su totalidad, para luego generalizarse a todos ellos reemplazándolos por acúmulos de sustancia acidófila sin ninguna arquitectura.

Hay cilindruria pero no hematuria ni leucocituria. La tensión arterial comienza a elevarse así como la creatininemia y uremia y se llega a la insuficiencia renal terminal. [5,11]

Al analizar detenidamente este nefasto cuadro, llama la atención el papel detonante que juega la hiperfiltración renal al comienzo de la nefropatía, un hecho que al comenzar su estudio devino en misterio para los investigadores; hoy se han dilucidado en parte los factores que pudieran propiciarlo y resultan protagónicos aquellos asociados a la etiopatogenia de la microangiopatía diabética, no solo en el comienzo de la disfunción, sino también de forma determinante en su progreso, por lo que en última instancia la disfunción renal del diabético constituye una expresión particular del daño microvascular.

Contribución de los productos finales de glicosilación avanzada a la nefropatía

Los AGE resultantes de la hiperglicemia inducen un aumento de la permeabilidad vascular y por tanto a la hiperfiltración. Dentro de los mecanismos que lo propician se encuentra la liberación de mediadores vasoactivos y proliferativos al actuar sobre receptores para proteína-AGE de las células mesangiales.

Se ha demostrado el papel del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I), cuya infusión en sujetos sanos consigue replicar parte de los fenómenos observados en la nefropatía diabética (vasodilatación e hiperfiltración). Este es uno de los factores de crecimiento que son inducidos por la interacción de las proteínas glicosiladas con sus receptores.[34]

Por otro lado, el depósito de proteínas glicadas contribuye al engrosamiento de la membrana basal y a los cambios en la permeabilidad glomerular que en conjunto con la expansión mesangial explican la glomeruloesclerosis difusa y nodular.

Papel del aumento del sorbitol

El aumento del sorbitol intracelular generado por la acción de la enzima aldosa reductasa sobre la glucosa juega un papel determinante en la hiperfiltración, pues se ha descrito una disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) tras la administración prolongada de tolrestat (inhibidor de la aldosa reductasa). Este efecto se ha tratado de explicar por diversos mecanismos, en un primer momento, se atribuye a la reducción de los niveles de angiotensina producto de la reducción de la enzima convertidora, según investigaciones recientes[19] la entrada profusa de glucosa a la célula mesangial produce alteraciones claves en la patogenia de la nefropatía diabética. En ella, también ocurre la activación de la PKC, como efecto de la estimulación de la vía del poliol. En el núcleo, la PKC (y las MAP-kinasas activadas por esta) estimulan la expresión de los genes de proteínas de matriz mesangial y de TGF-β. Lo

primero contribuye a la acumulación de matriz mesangial ya mencionada. En cambio, el TGF-β activa dos proteínas reguladoras (p21 y p27), las que detienen el ciclo reproductivo de la célula mesangial en la transición Gj/S. Se bloquea así la síntesis de ADN, y la célula mesangial duplica una y otra vez su volumen citoplasmático sin que se produzca la mitosis, entonces, esta hipertrofia celular se suma a la acumulación de matriz mesangial, resultando en la expansión mesangial, que si no es detenida a tiempo, termina estrangulando los capilares glomerulares y conlleva a la insuficiencia renal. Se cree que la activación mesangial también se favorece por la presencia de macromoléculas glicadas (AGE) en esta región, y que las células del mesangio son cruciales para la estimulación fibroblástica y la fibrosis.[16]

Otros factores coadyuvantes en el desarrollo de la nefropatía diabética lo constituyen las condiciones de hiperinsulinemia e hiperglicemia que aumentan, per se, la reabsorción tubular de sodio, lo que produce la disminución del flujo distal y la expansión del volumen extracelular que causan un aumento de la TFG.[34]

El abordaje de la retinopatía y la nefropatía diabética exponen nuevos elementos que enriquecen el análisis de la microangiopatía, pues se expresa localmente en virtud de los mismos mecanismos básicos pero manifiestos en tipos celulares diferentes.

CONCLUSIONES

Luego de una profunda revisión sobre los últimos conocimientos de los complicados mecanismos fisiopatológicos que conducen a la microangiopatía diabética, se puede afirmar que la microangiopatía diabética tiene su origen en el estado de hiperglicemia crónica y que los mecanismos fisiopatológicos por los que la hiperglicemia desencadena las lesiones microvasculares son: la estimulación de la vía metabólica del poliol (que conduce a la hipertrofia celular), liberación de sustancias vasoconstrictoras, trastornos en la reología sanguínea, depleción de las defensas enzimáticas contra el estrés oxidativo en células sanguíneas y endoteliales. La formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE) causantes de afectaciones estructurales de las proteínas que conforman la matriz extracelular son: el atrapamiento y depósito de proteínas no glicadas, inducción de la síntesis de mediadores químicos proinflamatorios, procaogulantes y factores de crecimiento, obstrucción progresiva del área luminal en los vasos y al incremento del estrés oxidativo y carbonilo, producido por la depleción de los sistemas antioxidantes de la célula y la producción de intermediarios glicados altamente reactivos responsables de catalizar y producir lesiones endoteliales.

El estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la retinopatía y la nefropatía diabética enriquecen el análisis de la microangiopatía, pero manifiestos en tipos celulares diferentes. Las lesiones de la retinopatía diabética se producen al dañarse los pericitos retinianos por el incremento del sorbitol intracelular en la barrera hematorretinal y favorece la proliferación. Las lesiones de la nefropatía se producen por el engrosamiento de la membrana basal y a los cambios en la permeabilidad glomerular que en conjunto con la expansión mesangial explican la glomeruloesclerosis difusa y nodular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 [citado 13 Abr 2013]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html

2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2011 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2011 [citado Sep 2012]. Disponible en: http://www.sld.cu/sitios/dne

3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2012 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2012 [citado Sep 2013]. Disponible en: http://www.sld.cu/sitios/dne

4. Triana ME. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2001;2(2):131-41

5. Maitra AK, Abbas A. El sistema endocrino. En: Robins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 7ma. ed. Madrid: Elsevier SA; 2005: p. 1201-9

6. Santos VP, Caffaro RA, Pozzan G, Saieg MA, Castelli V. Comparative histological study of artherosclerotic lesions and microvascular changes in amputed lower mibs of diabetic and non-diabetic patients. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(7):1115-23

7. Kramer Ck, Leitao CB, Pinto LC, Bolson P, Boza J, Silveiro SP, et al. Risk factors for micro and macrovascular disease in black and white patients with type 2 Diabetes mellitus. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(3):308-14

8. Figuerola D, Reynals E. Diabetes mellitus. En: Farreras Valentí P, Rozman C. Medicina Interna. 13ra. ed. Madrid: Mosbi; 1995: p. 1933-68

9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86

10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatments and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-53

11. Villanueva V. Enfoque práctico de las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus. Rev Pos Via Cát Med. 2003;1(130):1-18

12. Mahía M, Pérez L. La diabetes mellitus y sus complicaciones vasculares: un problema social de salud. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2000;1(1):68-73

13. Corrêa ML, Vieira SM. A predisposiçao genética para o desenvolvimento da microangiopatia no DM1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(2):375-86

14. Emanueli C, Salis MB, Pinna A, Stacca T, Milia AF, Spano A, et al. Prevention of diabetes-induced microangiopathy by human tissue kallikrein gene transfer. Circulation. 2002;106(8):993-9

15. Cardellá L, Hernández R. Estructura y función de las biomoléculas. Bioquímica Médica. La Habana: ECIMED; 1999; : p. 105-12

16. Olmos P, Araya-Del-Pino A, González C, Laso P, Irribarra V, Rubio L. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. Rev méd Chile. 2009;137(10):1375-84

17. Cardellá L, Hernández R. Digestión y absorción de los glúcidos. Bioquímica Médica. La Habana: ECIMED; 1999; : p. 715

18. Das Evcimen ND, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. Pharmacol Res. 2007;55(6):498-510

19. Lavrentyev EN, Malik KU. High glucose-induced Nox1-derived superoxides downregulate PKC-βII, which subsequently decreases ACE2 expression and ANG(1-7) formation in rat VSMCs. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;296(1):H106-18

20. Sutera SP, Chang K, Marvel J, Williamson JR. Concurrent increases in regional hematocrit and blood flow in diabetic rats: prevention by sorbinil. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1992;263(3 Pt 2):H945-50

21. González R, Buchaca E, Licea ME. Fisiopatología y progresión de las personas con prediabetes. Rev Cubana Endocrinol. 2011;22(1):1-7

22. Cruz J, Licea ME. Glucosilación no enzimática y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Rev Cubana Endocrinol. 2010;21(2):223-55

23. Janghorbani M, Amini M. Patterns and predictors of long-term glycemic control in patients with type 2 diabetes. Endocrinol. 2012; 526824. doi: 10.5402/2012/526824

24. Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. Physiol Res. 2004;53(2):131-42

25. Guo X, Wang L, Chen B, Li Q, Wang J, Zhao M, et al. ERM protein moesin is phosphorylated by advanced glycation end products and modulates endothelial permeability. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;297(1):H238-46

26. Bagi Z, Toth E, Koller A, Kaley G. Microvascular dysfunction after transient high glucose is caused by superoxide-dependent reduction in the bioavailability of NO and BH(4). Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(2):H626-33

27. Bishara NB, Ding H. Glucose enhances expression of TRPC1 and calcium entry in endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;298(1):H171-8

28. Abi-Chahin TC, Hausen Mde A, Mansano CM, Halfoun VL. Microvascular reactivity in type 1

diabetics. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(6):741-6

29. Houben AJ, Schaper NC, Haan CH, Huvers FC, Slaaf DW, Leeuw PW, et al. Local 24-h hyperglycemia does not affect endothelium-dependent or -independent vasoreactivity in humans. Am J Physiol. 1996;270(6 Pt 2):H2014-20

30. Padilla DJ, McDonough P, Behnke BJ, Kano Y, Hageman KS, Musch TI, et al. Effects of Type II diabetes on capillary hemodynamics in skeletal muscle. J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291(5):H2439-44

31. Álvarez N. Retinopatía Diabética. Bol Esc Med. 2006;31(2):1-90

32. Lee IG, Chae SL, Kim JC. Involvement of circulating endothelial progenitor cells and vasculogenic factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Eye. 2006;20(5):546-52

33. Fadini GP, Mancuso P, Bertolini F, de Kreutzenberg S, Avogaro A. Amelioration of Glucose Control Mobilizes Circulating Pericyte Progenitor Cells in Type 2 Diabetic Patients with Microangiopathy. Exp Diab Res. 2012;12(1):1-8

34. Macía Heras M, Macía Jerez M, Coronel F. Nefropatía diabética: fisiopatología y curso clínico. Nefrología. 2001;21(3):1-10