

11221

2EJ



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
The American British Cowdray Hospital

FALLA DE ORIGEN

**ATEROGENESIS Y GLICOSILACION DE
PROTEINAS EN DIABETES MELLITUS**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener la Especialidad en
PATOLOGIA CLINICA

p r e s e n t a:

DRA. LIDIA ELENA CANAHUATI ROCK

ASESOR DE TESIS:

DR. ARTURO TERRES SPEZIALE



MEXICO, D. F.

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
HOSPITAL

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION DE PROTEINAS EN DIABETES MELLITUS

TESIS DE GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO
DE ESPECIALISTA EN PATOLOGIA
CLINICA PRESENTA :

DRA. LIDIA ELENA CANAHUATI ROCK

DR. TERRES SPEZIALE ARTURO M.*
QFB. GONZALEZ SOLIS RODOLFO **

* PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS
JEFE DE LA DIVISION DE LABORATORIOS DEL HABC
** QUIMICO RESPONSABLE DE BIOQUIMICA HABC

MEXICO D.F. 1995

INDICE

	PAGINA
RESUMEN	2
INTRODUCCION	3
HIPOTESIS	9
OBJETIVOS	10
PACIENTES Y METODOS	11
RESULTADOS	17
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFIA	44

ATEROGENESIS
Y
GLICOSILACION DE
PROTEINAS
EN
DIABETES MELLITUS

DRA. LIDIA ELENA CANAHUATI ROCK

RESUMEN:

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION DE PROTEINAS EN DIABETES MELLITUS
DRA. LIDIA ELENA CANAHUATI ROCK. R. III PATOLOGIA CLINICA
DR. TERRES SPEZIALE ARTURO M. JEFE DE LA DIVISION DE LABORATORIOS
QFB. GONZALEZ SOLIS RODOLFO. QUIMICO RESPONSABLE DE BIOQUIMICA

ANTECEDENTES: Los pacientes diabéticos tienen un envejecimiento prematuro dependiente del aumento en la glicosilación de proteínas y del riesgo de desarrollar aterosclerosis por alteraciones en el metabolismo de lípidos y de las proteínas relacionadas con el grado de control de la glicemia.

HIPOTESIS: La aterosclerosis y la glicosilación de las proteínas son dos procesos fisiopatológicos que aunque están íntimamente relacionados son claramente diferenciables en los pacientes diabéticos.

OBJETIVO: Evaluación simultánea del metabolismo de los carbohidratos y del metabolismo lipídico para caracterizar la glicosilación de proteínas y la aterosclerosis.

TIPO DE ESTUDIO: Es un estudio prospectivo, clínico y experimental en el que se estudiaron todos los pacientes diabéticos, ambulatorios, consecutivos, bien controlados, que acudieron al Laboratorio del Hospital ABC para control de glucosa sanguínea, hasta alcanzar una muestra de 100 casos durante el período comprendido entre el 1 de Diciembre de 1993 y el 30 de Abril de 1994. En base a la información clínica obtenida se integraron 4 grupos: 1.- Antecedentes Heredofamiliares positivos, 2.- Diabetes tipo II controlada con dieta, 3.- Diabetes tipo II controlada con medicamentos, 4.- Diabético Juvenil. A todos los pacientes se les consignaron datos clínicos y se les determinó glucosa basal, hemoglobina glicosilada, fructosamina, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, LDL/HDL.

RESULTADOS: Los procesos de glicosilación de las proteínas fueron más evidentes en los pacientes con Diabetes Juvenil mientras que los de la hiperlipidemia fueron más claros en los Diabéticos tipo II. Conforme a lo esperado, la glucosa tuvo correlación positiva con la HbA1c y con la fructosamina. En contra de lo supuesto, los lípidos sanguíneos tuvieron correlaciones negativas con fructosamina y con hemoglobina glicosilada.

CONCLUSION: En el manejo moderno de los pacientes diabéticos además de vigilar las cifras de glucosa en ayuno, resulta indispensable vigilar y controlar la glicosilación de las proteínas, además de todos los factores de riesgo aterogénicos dentro de los que los lípidos sanguíneos juegan un papel central.

INTRODUCCION :

La diabetes mellitus [DM] es un importante trastorno metabólico de los carbohidratos, proteínas y grasas, con trascendencia en salud pública (1)(2).

En México, DM ocupa uno de los primeros lugares de morbi-mortalidad, su prevalencia en la edad adulta oscila entre un 2 a 5%, la coronariopatía aterosclerosa es diez veces más frecuente en diabéticos que en la población general (2). El infarto agudo del miocardio es casi tan frecuente en la mujer diabética como en el hombre diabético (1). La enfermedad cardiovascular, es la primera causa de muerte en el diabético (3). En el estudio de Framingham se demostró una prevalencia dos o tres veces mayor de enfermedad aterosclerosa en el individuo con diabetes mellitus con respecto al no diabético (4).

Las estadísticas hospitalarias indican que un paciente diabético tiene el doble de probabilidades de sufrir un infarto del miocardio (IAM) que una persona diabética en igual situación de riesgo. La oclusión vascular periférica es por lo menos cinco veces más frecuente en el paciente diabético (1).

En Estados Unidos, durante la última década, a pesar de la disminución de la incidencia de defunción debida a coronariopatía aterosclerótica, la enfermedad aún es la causa de más del 50% de todas las muertes (5)(6)(7).

Estudios en población mexicana encuentran una elevada prevalencia de DM (30-60%) en individuos sobrevivientes de IAM, lo cual sugiere en forma indirecta que la diabetes se acompaña de una afección macrovascular importante en coexistencia de otros factores de riesgo coronario como el tabaquismo, la hipertensión arterial, alcoholismo, historia familiar, sexo masculino y la hipercolesterolemia (8), aunque éstas últimas, no son suficientes para explicar la mayor prevalencia y severidad del proceso ateroscleroso en el paciente diabético, por lo que se ha postulado la existencia de un factor aterogénico intrínseco a la diabetes y se piensa que puede estar dado por uno o varios de los siguientes mecanismos : hiperinsulinemia temprana y/o resistencia a la insulina, hiperglicemia crónica y la consecuente glucosilación de proteínas y alteración en el metabolismo de lípidos, trastorno al cual actualmente se le brinda mayor importancia, a medida que conocemos con mayor profundidad el papel de las lipoproteínas en la génesis de la aterosclerosis (3).

El surgimiento de la teoría de los lípidos como un modelo fisiopatogénico de la aterosclerosis y las evidencias obtenidas en estudios de tipo genético, epidemiológico y en animales de laboratorio, de que la elevación del colesterol sanguíneo tiene una asociación directa y causal con el desarrollo de aterosclerosis, han sido fundamentales (9).

A partir del trabajo pionero de Atschnikow en 1913, en el que se encontró que una dieta alta en colesterol producía hipercolesterolemia y aterosclerosis aórtica y coronaria en conejos; diversos estudios en animales han confirmado que la ingestión elevada de colesterol y grasas saturadas, favorece el desarrollo acelerado de hipercolesterolemia y aterosclerosis (9).

De los numerosos y diferentes lípidos conocidos en humanos, sólo un número limitado son de importancia clínica y analítica.

Diversos estudios muestran que la alteración más frecuente en el patrón lipoproteico de pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente es la elevación de los triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se ha mostrado que la LDL de los sueros hipercolesterolémicos conduce a una acumulación intracelular de lípidos y estimula el crecimiento del

músculo liso, mientras que la HDL ejerce un efecto mínimo, lo cual le da efecto protector. Un mecanismo posible para la función protectora de las HDL, podría ser la competencia de éstas con las LDL a nivel de los receptores celulares de superficie y las HDL serían internalizadas tan ampliamente como las LDL, lo que reduciría la incorporación de colesterol y su acumulación en la célula muscular lisa. También es posible que la HDL, favorezca la remoción de colesterol de los tejidos con alto contenido de colesterol como la interna arterial (5).

Los pacientes diabéticos mal controlados, tienen un patrón anormal de lipoproteínas, particularmente hipertrigliceridemia, conocido como Dislipidemia Diabética (10), el cual puede ser causado o exacerbado, por el descontrol metabólico del paciente, lo que fundamenta el proceso aterosclerótico (11), y secundario tanto a sobreproducción como a defecto de remoción en sangre de triglicéridos y colesterol (12)(13), por deficiencia de Lipoprotein-Lipasa por deficiente producción de insulina, ya que la disponibilidad de insulina parece ser necesaria para la función normal de la Lipoprotein-Lipasa (LPL), y así vemos que en los pacientes diabéticos la actividad de la LPL, valorada en tejido adiposo y músculo, ésta disminuye, lo que a su vez es dependiente del grado de insuficiencia de insulina, lo cual revierte al controlarse la enfermedad.

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION EN DM CANAHUATI/TERRES [7]

En vista de que la insulina aumenta la degradación de LDL mediada por receptores, la deficiencia de insulina puede alterar el catabolismo de LDL produciendo hipercolesterolemia con una mayor frecuencia de aterosclerosis en pacientes con diabetes mellitus en forma prematura, por lo que es necesaria la valoración del riesgo aterogénico y su relación con el control metabólico del paciente diabético (14)(15)(16)(17).

La importancia del control metabólico adecuado del paciente diabético radica en la posibilidad de prevenir la presentación de complicaciones bioquímicas, tales como: la glicosilación acelerada de las proteínas y la presentación de la hiperlipoproteïnemia, de las que depende la aparición de manifestaciones clínicas capaces de incrementar la morbi-mortalidad como la aparición de ceguera por cataratas en el primer caso y aterogénesis en el segundo (18)(19)

Los individuos diabéticos tienen un envejecimiento prematuro dependiente del aumento en el riesgo de glicosilar proteínas además de desarrollar enfermedad aterosclerótica, por alteraciones en los glúcidos, prótidos y lípidos relacionados con el grado de control de la glicemia (20)(21)

Para el control metabólico de los pacientes diabéticos, la evaluación de la glucosilación NO enzimática de las proteínas sanguíneas se lleva a cabo por medio de la medición de la hemoglobina glicosilada Hb-A1 la cual brinda al clínico un índice objetivo del control de la glucosa sanguínea a lo largo de un período de tiempo prolongado (aproximadamente 8 a 12 semanas) (18)(22). Aunque la medición de Hb-A1, ha sido la más ampliamente usada, existen otras metodologías más rápidas, simples y económicas; En 1983, Johnson y cols. desarrollaron un método colorimétrico confiable para la determinación de proteínas séricas glucosiladas a través de la cuantificación de la fructosamina (2 a 3 semanas), la cual es más práctica y económica (23)(24). Aunque algunos investigadores han recomendado reemplazar Hb-A1 por fructosamina, en la actualidad se considera que ambas brindan una información diferente en cuanto al tiempo de control estimado.

HIPOTESIS:

La aterogénesis y la glicosilación de las proteínas son dos procesos fisiopatológicos que aunque están íntimamente relacionados son claramente diferenciables en los pacientes diabéticos.

OBJETIVOS:

- 1.- Evaluación simultánea de dos procesos en el paciente con DM :
 - Glicosilación de Proteínas: Metabolismo de carbohidratos
 - Aterogénesis: Metabolismo lipídico
- 2.- Investigar si existe alguna relación significativa entre ambos.
- 3.- Determinar el efecto de ambos procesos metabólicos en los pacientes dependiendo del tipo de DM que padecen.

PACIENTES Y METODOS

Es un estudio prospectivo, clínico y experimental en el que se estudiaron todos los pacientes diabéticos, ambulatorios, consecutivos, que acudieron al Laboratorio del Hospital ABC para control de glucosa sanguínea, hasta alcanzar una muestra de 100 casos durante el período comprendido entre el 1 de Diciembre de 1993 y el 30 de Abril de 1994.

A todos los pacientes se les formuló un cuestionario donde se consignó: edad, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, antecedentes heredo-familiares, tabaquismo, alcoholismo, empleo de medicamentos además de presencia enfermedades sistémicas subyacentes.

En base a la información clínica obtenida se integraron 4 grupos :

GRUPO 1 : AHF

Sujetos con antecedentes heredofamiliares positivos de diabetes mellitus y que clínicamente se encuentran completamente sanos.

GRUPO 2 : DIETA

Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo II, con o sin antecedentes heredofamiliares positivos, que no emplean medicamentos, y que se controlan exclusivamente con dieta y ejercicio.

GRUPO 3 : HGO

Pacientes con diabetes mellitus tipo II, adulto, con o sin antecedentes heredofamiliares positivos, que se controlan a base de dieta, ejercicio e hipoglicemiantes orales.

GRUPO 4 : INSULINA

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo I, juvenil, con o sin antecedentes heredofamiliares positivos, que se controlan a base de dieta, ejercicio e insulina.

CRITERIOS DE PARTICIPACION:

- INCLUSION: Sujetos ambulatorios, con DM aparentemente controlada.
- EXCLUSION: Pacientes con datos clínicos de inflamación,
trombosis, embolia, IAM, hepatopatías.

A todos los pacientes incluidos en el estudio, en condiciones asépticas, se les tomaron dos muestras sanguíneas de 3 ml cada una en tubos Vacutainer (BD,NJ,USA) estériles, uno sin aditivo y otro con EDTA-K3. El primero se dejó coagular y luego se separó el suero por centrifugación, el segundo se mezcló por inversión suave.

Todas las determinaciones se llevaron a cabo el mismo día de la toma de la muestra en un lapso menor a 3 horas. En un analizador automatizado Spectrum-ABBOTT, se determinaron los niveles séricos de glucosa con método enzimático empleando hexocinasa. Las mediciones de colesterol total y triglicéridos también se realizaron por métodos enzimáticos: Colesterol esterasa-oxidasa y lipasa respectivamente. La determinación de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se realizó por precipitación selectiva de VLDL-LDL empleando

Sulfato-Dextran-Mg₂, seguida de medición enzimática. Los valores de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se estimaron a partir de los valores de HDL-C empleando la fórmula de Friedewald. Posteriormente se calcularon los índices de riesgo aterogénico (LDL/HDL) (COL/HDL).

La hemoglobina glucosilada se determinó en un hemolizado de sangre total, el cual se mezcló para fijar con una resina de intercambio catiónico amortiguada a un pH de 6.9, el cual finalmente se filtró para ser cuantificado por espectrofotometría. Eagle Diagnostics Tx, USA.

La fructosamina se cuantificó por el método espectrofotométrico de reducción con azul nitrotetrazolio pH 10.3, Boheringer Mannheim.

ANALISIS DE DATOS

La información se obtuvo en formas diseñadas de expofeso y se acumuló en una base de datos computarizada (Microsoft Works) (ANEXOS). El análisis se realizó con un programa HP-41C empleando estadística descriptiva e inferencial utilizando la Chi Cuadrada (X²) y el Coeficiente de Correlación de Pearson (R).

1.- TABLA DE CAPTACION DE LA INFORMACION

PACIENTE No.
NOMBRE:
EDAD:
SEXO:

ANTECEDENTES

DM		
TABAQUISMO	Si	No
ALCOHOLISMO	Si	No
MEDICAMENTOS		
OTRAS ENF. SISTEMICAS		

PRUEBA RESULTADOS
GLUCOSA
COLESTEROL
TRIGLICERIDOS
HDL
LDL
INDICE 1
INDICE 2

-CONCLUSION:

RIESGO ALTO
RIESGO NORMAL
RIESGO BAJO
HIPERTRIGLICERIDEMIA

-Hb-A1

-FRUCTOSAMINA

2.- EVALUACION CLINICA

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Tiempo de evolución de DM
- d) Alcoholismo
- e) Tabaquismo

3.-EVALUACION ANALITICA

- Evaluación de glucosa, colesterol, triglicéridos en ayuno
- Cálculo de los "Indices de Riesgo Aterogénico"

LDL/HDL	Alto	> 4	Col/HDL	Alto	> 7
	Normal	3 a 4		Normal	5 a 7
	Bajo	< 3		Bajo	< 5

RESULTADOS:

De un total de 100 pacientes que acudieron al Laboratorio, 67 cumplieron los criterios de inclusión habiéndose rechazado un total de 33 pacientes por referir sintomatología o presentar datos clínicos de enfermedades subyacentes.

Los 67 pacientes aceptados, todos ellos ambulatorios y sin manifestaciones de DM descontrolada, se distribuyeron en 4 grupos
CUADRO No.1 :

Grupo I .- AHF	: n = 10 = 15 %
Grupo II.- Dieta	: n = 9 = 13 %
Grupo III.- HGO	: n = 38 = 57 %
Grupo IV.- Insulina	: n = 10 = 15 %

Evaluación de factores de riesgo CUADRO No.2 :

a) Edad:

El promedio de los cuatro grupos incluidos fue de 47 [+/- 15] años, siendo el grupo mas joven el insulino dependiente (grupo IV) .

b) Sexo

En general existió un predominio del sexo masculino 51.7 [+/- 11.4] %
En los grupo I y II predominó el sexo femenino (58 %) mientras que en
los grupos III y IV predominó el sexo masculino (61.5 %) (p ns)

c) Tiempo de evolución de la DM.

La evolución promedio de los cuatro grupos fue de 5 años con un rango
de 0 a 10 años los cuales correspondieron a los (AHF) grupo I e
insulinodependiente (grupo IV) respectivamente

d) Alcoholismo

Se encontraron antecedentes positivos en el 26 [+/- 13] % , siendo
mas frecuente en el grupo AHF. (I) con 40 %

e) Tabaquismo

Existieron antecedentes positivos en un 21 [+/- 9] % de los
pacientes. El grupo con el mayor porcentaje de tabaquismo fue el III
HGO con 32 %

El grupo con menores porcentajes de tabaquismo y alcoholismo fue el de los pacientes insulino dependientes con un 70 % de antecedentes negativos. CUADRO No.3

Evaluación de glucosa, colesterol, triglicéridos en ayuno.

CUADRO 4.

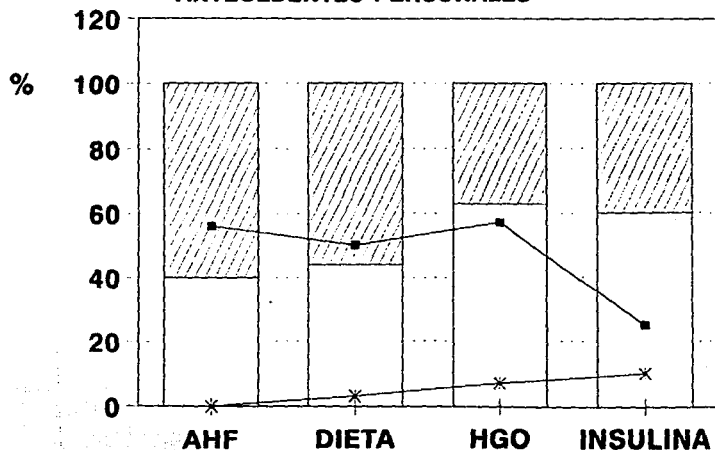
GLUCOSA : El promedio de los 4 grupos fue de 173.5 mg/dl [+/- 37.6] los niveles mas elevados se observaron en el grupo insulino dependiente (IV).

COLESTEROL : La media fue de 195 mg/dl [+/- 18]. Se observó una correlación negativa con las cifras de glucosa (R = 0.86)

TRIGLICERIDOS : La media fue de 152 mg/dl [+/- 41]. Se observó una correlación negativa con las cifras de glucosa (R = 0.68)

Las cifras de colesterol y triglicéridos guardaron una correlación positiva entre sí (R = 0.83).

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION DE PROTEINAS EN DM ANTECEDENTES PERSONALES

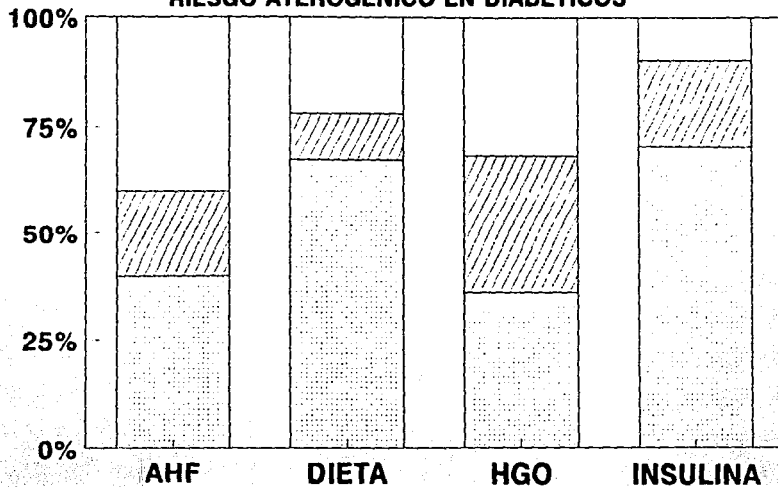


EDAD	56	50	57	25
EVOLUCION	0	3	7	10
SEXO FEMENINO	60	56	37	40
SEXO MASCULINO	40	44	63	60

SEXO MASCULINO
 SEXO FEMENINO
 EVOLUCION
 EDAD

CUADRO No. 2

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION DE PROTEINAS EN DM RIESGO ATEROGENICO EN DIABETICOS



	AHF	DIETA	HGO	INSULINA
ALCOHOL	40	22	32	10
TABACO	20	11	32	20
NEGATIVO	40	67	36	70

CUADRO No. 3

NEGATIVO
 TABACO
 ALCOHOL

Evaluación del riesgo aterogénico:

a) INDICES DE RIESGO :

Con el cálculo de los índices (LDL/HDL , COL/HDL) se encontró que el grupo que emplea hipoglucemiantes orales (III) fue el que tuvo el mayor riesgo (21%). CUADRO No.5

EVALUACION DEL RIESGO ATEROGENICO DE LOS 31 PACIENTES
DEPENDIENDO DE ANTECEDENTES CLINICOS. (FRECUENCIA OBSERVADA)

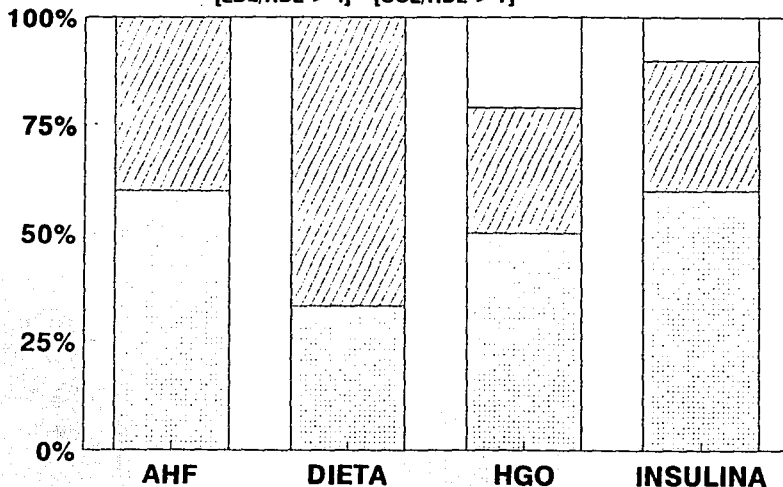
LDL/HDL	< 3	3 - 4	> 4	
RIESGO	BAJO	NORMAL	ALTO	
I AHF	60	40	0	%
II DIETA	33	67	0	%
III HGO	50	29	21	%
IV INSULINA	60	30	10	%
Promedio	59	31	8	%

Chi 2 = 43.53

GL = 6 p < 0.000 1

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION DE PROTEINAS EN DM

[LDL/HDL > 4] [COL/HDL > 7]



ALTO	0	0	21	10
NORMAL	40	67	29	30
BAJO	60	33	50	60

BAJO
 NORMAL
 ALTO

CUADRO No. 5

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION EN DM CANAHUATI/TERRAS [25]

Estadísticamente se encontró que los grupo I y II son diferentes a los grupos III y IV

EVALUACION DE LAS DIFERENCIAS EN BASE A CHI CUADRADA

P	I	II	III	IV
Chi 2	AHF	DIETA	HGO	INSULINA
I AHF	X	> 0.05 1.06	< 0.001 20.7	< 0.025 8.8
II DIETA	> 0.05 1.06	X	< 0.001 20.6	< 0.025 7.8
III HGO	< 0.001 20.7	< 0.001 20.6	X	> 0.05 4.8
IV INSULINA	< 0.025 8.8	< 0.025 7.8	> 0.05 4.8	X

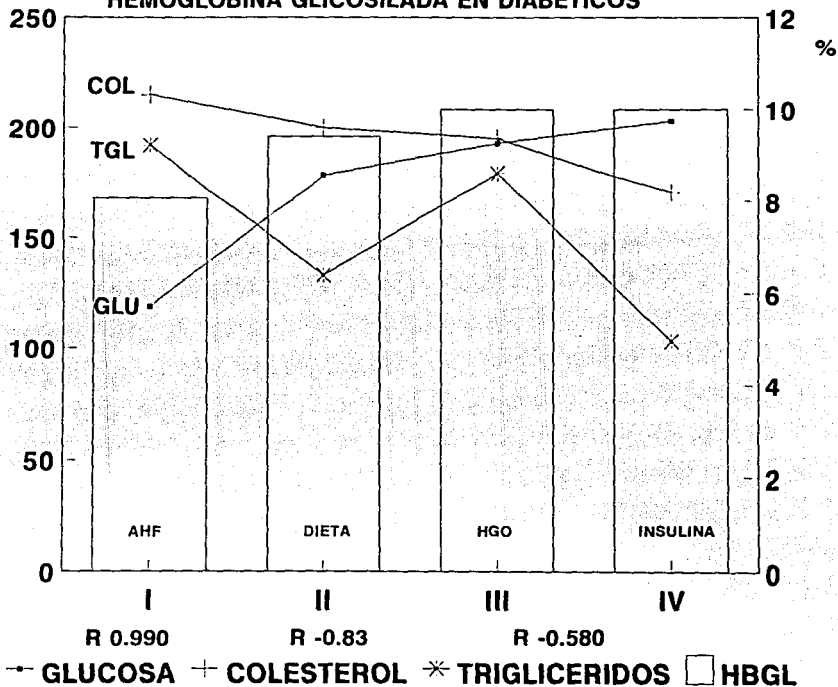
EVALUACION DE LA GLICOSILACION DE LAS PROTEINAS:

La evaluación de la Hemoglobina Glicosilada: Hb A1 en los cuatro grupos clínicos (CUADRO No.6) Mostró una fuerte correlación positiva con los niveles de glucosa ($R=0.99$) y correlaciones negativas de menor potencia con colesterol y triglicéridos (-0.83 y $- 0.58$) respectivamente.

Paralelamente, la evaluación de la Fructosamina en los mismos cuatro grupos clínicos mostró una menor correlación positiva con los niveles de glucosa ($R=0.69$) y correlaciones negativas de mayor potencia con colesterol y triglicéridos (-0.96 y $- 0.83$) respectivamente (CUADRO No.7)

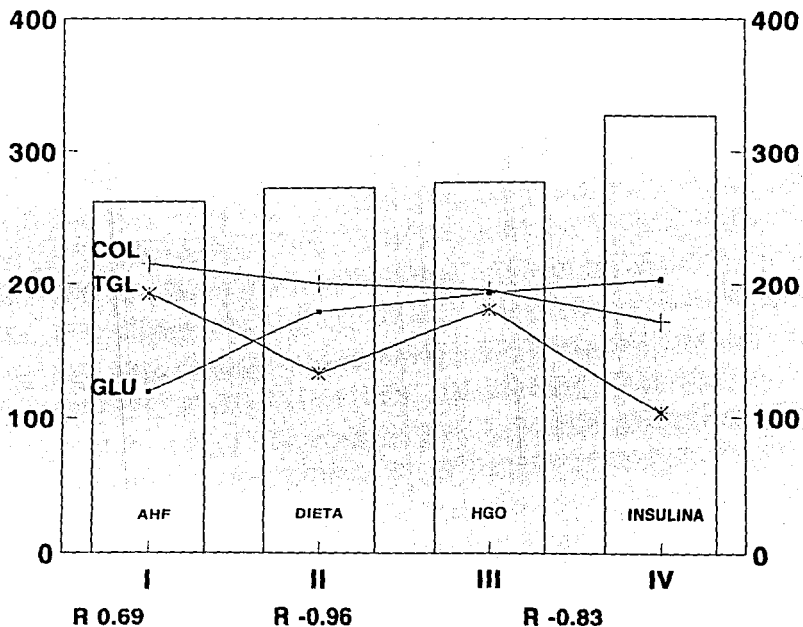
ATEROGENESIS Y GLICOSILACION DE PROTEINAS EN DM

HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN DIABETICOS



CUADRO No. 6

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION DE PROTEINAS EN DM FRUCTOSAMINA EN DIABETICOS



-- GLUCOSA + COLESTEROL * TRIGLICERIDOS □ FRUCTOSAMINA

CUADRO No. 7

CORRELACION DE LA GLICOSILACION DE LAS PROTEINAS
CON EL RIESGO ATEROGENICO.

GRUPO	AHF	DIETA	HGO	INSULINA
1.- COL/HDL	4.3	4.4	4.8	3.6
2.- LDL/HDL	2.5	2.8	2.8	2.1
3.- HBa1	8.1	9.4	10.0	10.0 %
4.- FRUCTOSAMINA	261	272	276	327 mmol/l

COEFICIENTES DE CORRELACION [R]

[1:3 = 0.01] , [2:3 = 0.001]

[1:4 = 0.80] , [2:4 = 0.79]

DISCUSION:

La muestra estudiada es un grupo heterogéneo de pacientes ambulatorios, bien controlados y sin problemas subyacentes severos en los que se pueden evidenciar una serie de fenómenos interesantes.

En los grupos I y II, es decir aquellos que solo tenían antecedentes heredofamiliares positivos o intolerancia a la glucosa controlada por medio de dieta sin requerir medicamentos; se encontraron lípidos sanguíneos dentro de límites normales, índices (LDL/HDL) bajos y pronósticos de riesgo bajos o normales.

En los grupos de Diabéticos tipo II y I se encontró riesgo aterogénico elevado en el 21% y en el 10% respectivamente, lo cual explica hasta cierto punto la razón por la cual la frecuencia de IAM en los diabéticos puede ser mayor que la de la población general. Conviene puntualizar que existen reportes que indican que la frecuencia de IAM en diabéticos es mayor, aun en ausencia de hiperlipidemia.

Previamente hemos documentado que la evaluación de aterogénesis por métodos bioquímicos en los pacientes diabéticos puede estar subestimando el riesgo. En un trabajo realizado por nuestro grupo (ref.), encontramos que el índice LDL/HDL a diferencia del índice ApoB-100 / ApoA-1 puede subestimar el riesgo aterogénico de los pacientes diabéticos en forma significativa ($p < 0.001$).

Los lípidos sanguíneos del paciente diabético pueden o no estar elevados dependiendo del control metabólico, del tipo de diabetes (juvenil o del adulto) y del tiempo de evolución.

TIPO	HbA1c		Lípidos		STATUS
	Glicemia	Fructosamina	Triglicéridos	Insulina Colesterol	
I	[+]	[+]	[-]	[-]	Catabólico
II	[+]	[+]	[+]	[+]	Aterogénico

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION EN DM CANAHUATI/TERRES [32]

TIPO DE DIABETES	I = JUVENIL	II = ADULTO
Frecuencia	< 5 %	> 75 %
AHF	Raros	Frecuentes
Edad (años)	< 15	> 40
Peso	Bajo	Obesos
Inicio	Súbito	Lento
Estabilidad	Poca	Alta
Cetoacidosis	Frecuente	Rara
Insulina	Disminuida	Aumentada
Resistencia Insulina	Ausente	Presente
Cetoacidosis	Frecuente	Rara
Hiperlipidemia	Rara	Frecuente

En ausencia de glucosa intracelular, ya sea por inanición o por DM, las células utilizan las grasas para generar energía (lipólisis). Este fenómeno se ve acompañado por un incremento de los ácidos grasos libres los cuales se pueden incrementar mas de diez veces sobre su valor de referencia (15 mg/dl). El grado de utilización de las grasas como fuente de energía se manifiesta directamente por la cantidad de triglicéridos hepáticos disponibles. El metabolismo oxidativo de las grasas para generar energía resulta en cetosis.

Las acciones anabólicas de la insulina se pueden resumir en :

Aumento de disponibilidad de glucosa intracelular

Regula la glicólisis aeróbica oxidativa de la glucosa

Mayor síntesis de glucógeno

Mayor lipogénesis (colesterol y triglicéridos)

Menor utilización de lípidos

Menor utilización de proteínas.

Las cuales en suma resultan en la conservación del peso corporal.

Es importante recordar que en condiciones normales, en prácticamente todas las células del cuerpo humano, existen receptores de insulina exceptuando neuronas, eritrocitos, células renales e intestinales.

Como se mencionó previamente, la disminución en la utilización de la glucosa produce un incremento escalonado de los lípidos sanguíneos.:

- Acidos grasos libres
- Triglicéridos
- Fosfolípidos
- Colesterol

Las alteraciones lipídicas mejor conocidas en el paciente diabético son:

Menor oxidación de la glucosa

Menor disponibilidad de piruvato

Menor disponibilidad de oxaloacetato

Cambios cualitativos y cuantitativos en el ciclo de Krebs

Mayor oxidación de las grasas (lipólisis)

Mayor disponibilidad de ácidos grasos libres

Incremento en la relación Acetil-Co-A / Acido oxaloacético

Cetogénesis (Acetona , acetoacético y Beta hidroxibutírico)

Lipogénesis (triglicéridos y colesterol)

Cuando la producción de cetonas es mas rápida que la síntesis de colesterol y triglicéridos se presenta el cuadro de acidosis metabólica.

En la actualidad se considera a la Diabetes Mellitus como un padecimiento en el que existen fenómenos fisiopatológicos similares a los del envejecimiento aunque de presentación mas temprana:

FENOMENOS CELULARES Y TISULARES ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO

Al envejecer las personas, sus células y tejidos cambian en forma que llevan al deterioro del cuerpo y muerte. La célula se torna menos eficiente y menos capaz de reponer los materiales dañados, al mismo tiempo, los tejidos, por ejemplo, los pulmones y el músculo cardíaco, se expanden con menos éxito; los vasos sanguíneos se tornan progresivamente mas rígidos y los ligamentos y tendones mas tensos. Las personas mayores son también mas propensas a desarrollar cataratas, aterosclerosis, y cáncer entre otras enfermedades.

MECANISMOS ASOCIADOS MULTIFACTORIALMENTE

En base a estudios recientes in vitro e in vivo en el Laboratorio de la Universidad de Rockefeller propusieron que una "Glicosilación" no enzimática de ciertas proteínas en el cuerpo desencadena una serie de reacciones químicas que culminan con la formación y eventual acumulación, de uniones cruzadas irreversibles moléculas proteicas adyacentes. Si esta hipótesis es correcta ayudaría a explicar porque varias proteínas, particularmente las que dan estructuración a tejidos y órganos, se tornan en forma progresiva interconectados a medida que la gente envejece, aunque nadie a descrito en forma satisfactoria hasta el momento el origen de todos estos puentes o conexiones, muchos investigadores están de acuerdo que la interconexión extensa de proteínas probablemente contribuye al endurecimiento y perdida de elasticidad, característica del tejido en envejecimiento. También propusieron que la adición no enzimática de la glucosa a ácidos nucleicos podría gradualmente dañar el DNA.

MECANISMO DE GLICOSILACION:

La reacción no enzimática entre la glucosa y las proteínas conocida colectivamente como la "Reacción Maillard" o "browning=bronceado" parece complicada pero no lo es en relación con muchas reacciones bioquímicas.

Ellas comienzan cuando el grupo aldehído [CHO] de la glucosa y el grupo amino [NH₂] de la proteína se atraen uno a otro. La molécula se combina, formando lo que es llamado Base de Schiff. Esta combinación es inestable y rápidamente se reordena en una sustancia estable, pero aun reversible conocida como el "Producto Amadori".

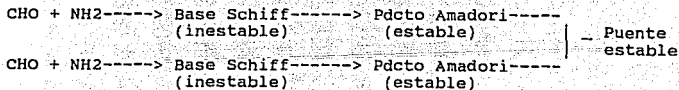
Si la proteína persiste en el cuerpo por meses o años, algunos de sus productos Amadori se deshidratan lentamente y se reacomodan de nuevo, transformándose en nuevas estructuras derivadas de la glucosa, las cuales pueden combinarse con varios tipos de moléculas para formar estructuras irreversibles llamadas Productos Finales de la Glicosilación Avanzada "AGE". La mayoría de los productos AGE, son capaces de interconectarse proteínas adyacentes.

La estructura química precisa de los productos finales de la glicosilación avanzada y muchas de sus interconexiones son aun desconocidas, sin embargo, algunas evidencias sugieren que los AGE son a menudo creados por la unión de un producto Amadori a una glucosa o a otro azúcar. Tal producto final formara puentes con otras proteínas uniéndose a grupos amino disponibles.

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION EN DM CANAHUATI/TERRES [38]

La idea de que la reacción "browning" podía ocurrir [y potencialmente dañar] en el cuerpo surgió de estudios de diabetes, que es una enfermedad caracterizada por niveles elevados de glucosa. A mediados de 1970 se examinó un reporte en el que se afirmaba que la sangre del paciente diabético, contenía niveles más altos de hemoglobina glicosilada [HbA1c], la cual es una variante de la proteína llamada Hb, la cual es el componente transportador de O₂ de los glóbulos rojos. Curiosos acerca del hecho que los niveles eran más elevados, ciertos investigadores intentaron determinar su estructura molecular, y se vio que la HbA1c es un producto Amadori. La cantidad de HbA1c formada en el organismo es influenciada por los niveles de glucosa en la sangre : cuando los niveles de glucosa son altos, la cantidad de productos Amadori también es alta. Se han identificado más de 20 proteínas Amadori en los humanos y se han encontrado de manera persistente 2 a 3 veces mayor en pacientes diabéticos que en no diabéticos.

Aldehído del carbohidrato + amino de la proteína



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION EN DM CANAHUATI/TERRES [39]

PAPEL DE LA GLUCOSA EN EL ENVEJECIMIENTO

Aunque alguna vez considerada biológicamente inerte, el azúcar mas abundante del cuerpo puede en forma permanente alterar algunas proteínas. Al hacerlo, podría contribuir a la declinación del funcionamiento asociado con la edad, en la función de las células y tejidos.

Los hallazgos de Hb revelan que la glucosa no es la molécula biológicamente inerte que la mayoría de los biólogos pensaron que era. La glucosa aun es el azúcar menos reactivo en el cuerpo, sin embargo tiene el mayor efecto potencial sobre las proteínas, ya que es la variedad mas abundante. El hecho de que la glucosa sea reactiva, sugiere que el exceso de esta en la sangre en personas con diabetes descontrolada podría ser mas que un marcador de la enfermedad. Si el azúcar se puede unir de forma no enzimática a las proteínas en el cuerpo es razonable pensar que cantidades excesivas podrían potencialmente contribuir a complicaciones de diabetes, tales como alteraciones en la sensibilidad, hasta falla renal que a menudo acorta la vida del paciente diabético. Tales hallazgos pronto llevaron a la sospecha que la glucosa podría también jugar un papel en los cambios de los tejidos asociados con el envejecimiento normal. El efecto de la diabetes en muchos órganos y tejidos es a menudo descrito como envejecimiento acelerado, ya que muchas de las

ATEROGENESIS Y GLICOSILACION EN DM CANAHUATI/TERRES [40]

complicaciones que afectan a la gente con diabetes. [incluyendo catarata senil, rigidez de las articulaciones y aterosclerosis] son idénticos a los desordenes que se desarrollan con la vejez, pero que en el diabético se desarrollan mas temprano. Si el exceso de glucosa, de hecho acelera el inicio de estas alteraciones en la gente con diabetes, cantidades normales de glucosa en sangre podrían jugar un papel en el retraso del inicio de estas alteraciones que se aprecia en los pacientes no diabéticos en la medida que envejecen.

Los factores críticos en la magnitud del daño son esencialmente el Tiempo de incubación y el nivel de glucosa los cuales tendrán un efecto diferente dependiendo de que el enlace el covalente sea a las proteínas tisulares (de vida larga) o a las proteínas séricas (de vida corta).

Dentro del primer grupo destacan la colágena , la fibrina y el cristalino mientras que dentro de las proteínas plasmáticas destacan la hemoglobina en primer lugar, seguidas por la albúmina, las lipoproteínas (LDL) , las inmunoglobulinas y los factores de la coagulación.

PLACA ATEROSCLEROSA :

En el momento actual aun existen dudas sobre el proceso exacto que conduce a la aterosclerosis de los pacientes con diabetes mellitus. Es probable que la glucosa contribuya a la formación de la placa [la cual incluye células de músculo liso, colágena y lipoproteínas], al causar el desarrollo de productos finales de la glicosilación avanzada, sobre el colágeno, en la pared de los vasos sanguíneos.

Una vez que se han formado estas sustancias, el colágeno atrapa lipoproteínas de baja densidad de la sangre [LDL] que a su vez se convierten en sitios de unión para otras lipoproteínas. En teoría, el colágeno alterado por la glucosa, también podría atrapar al Factor de Von Willebrand, una proteína que se cree promueve la agregación de plaquetas. Las plaquetas pueden liberar un factor que estimule la proliferación de células de músculo liso, las cuales producen colágeno adicional.

GLICOSILACION DEL DNA :

Está bien demostrado en modelos bacterianos (plásmidos) que la glicosilación del DNA induce mutaciones (resistencia a antibióticos) por medio de deleciones e inserciones. Lo cual probablemente sea un mecanismo fisiopatológico de alteraciones inmunológicas y de problemas neoplásicos.

TRATAMIENTO:

La meta final de toda investigación sobre envejecimiento y diabetes es encontrar la manera de prevenir o retrasar sus efectos debilitantes. Tales efectos podrían ser mitigados ya sea por la prevención de la formación de uniones cruzadas de los derivados de la glucosa o aumentando la actividad del proceso biológico encargado de remover los productos finales de la glicosilación el cual depende de la actividad del sistema mononuclear fagocítico, para lo cual se ha desarrollado una droga experimental llamada Aminoguanidina.

Esta pequeña molécula de la clase de los compuestos llamados Hidrazinas reacciona con los productos Amadori. Al unirse al grupo carbonilo previene la formación de productos Amadori como productos finales de la glicosilación avanzada.

CONCLUSIONES :

Nuestros resultados confirman que la aterogénesis mediada por lípidos y la glicosilación de las proteínas son dos procesos fisiopatológicos, que aunque íntimamente relacionados son claramente diferenciables en los pacientes diabéticos.

Aparentemente, el proceso de glicosilación es mas importante en los pacientes con Diabetes Juvenil mientras que el de la hiperlipidemia es mas evidente en los Diabéticos tipo II.

La glicosilación de las proteínas y la hiperlipidemia se relacionan significativamente de la siguiente manera :

Conforme a lo esperado, la glucosa tuvo correlación positiva con la HbA1 y con la fructosamina.

En contra de lo supuesto, los lípidos sanguíneos tuvieron correlaciones negativas con fructosamina y con la hemoglobina glicosilada.

En el manejo moderno de los pacientes diabéticos además de vigilar las cifras de glucosa en ayuno, resulta indispensable vigilar y controlar la glicosilación de las proteínas, además de todos los factores de riesgo aterogénicos dentro de los que los lípidos sanguíneos juegan un papel central.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Robbins S, Angell M : PATOLOGIA BASICA. 1ra Edición, México, Editorial Latinoamericana. 1973, Pág 206-207.
- 2.- Lerman Garber I, Sienna Pérez J. C., Lira Menendez y Cols. DIABETES MELLITUS Y CARDIOPATIA ISQUEMICA : SU RELACION CON ALTERACIONES EN LOS LIPIDOS PLASMATICOS Y OTROS FACTORES DE RIESGO CORONARIO. Rev Invest Clin 1990;42:257-264.
- 3.- Kaplan L, y Cols. : QUIMICA CLINICA. 6ta Reimpresión de la 1ra edición, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana S.A. 1992 Pág 611.
- 4.- Garcia M.I., Mc Namara P.M., Gordon T. y Cols. MORBIDITY AND MORTALITY IN DIABETICS IN THE FRAMINGHAM POPULATION. Diabetes 1974, 23:105-111.
- 5.- Kaplan L. y Cols. : QUIMICA CLINICA. 6ta Reimpresión de la 1ra edición, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana S.A. 1992 Pág 695-696.

- 6.- Tietz : TEXT BOOK OF CLINICAL CHEMISTRY, 2da Edición. Saunders.
1994. Pág 1002-1030.
- 7.- Henry J.B. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO CLINICOS POR EL LABORATORIO
9na Edición, México, Editorial Salvat, 1993, Pág 211.
- 8.- Terrés-Speziale A.M. PATOLOGIA CLINICA : CIENCIA Y TECNOLOGIA.
1ra Edición, México, Editorial Obsidiana 1993, Pág 150-151.
- 9.- Sierra Pérez I.C., Posadas Romero C. CONCEPTOS ACTUALES SOBRE
COLESTEROL Y SU IMPORTANCIA EN LA CLINICA. Gaceta Médica de
México 1989; Vol. 125, No.5-6. Mayo-Junio : 165-172.
- 10.- O'Brien K., Chaitt A. THE BIOLOGY OF THE ARTERY WALL IN ATHERO-
GENESIS. Lipid Disorders Medical Clinics of N.A. Vol.78, No.1
Enero 1994, Pág 56.
- 11.- Robins J., Leon A. THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE
Lipid Disorders Medical Clinics of N.A. Vol.78, No.1. Enero 1994
Pág 76
- 12.- Stone N. SECONDARY CAUSE OF HYPERLIPIDEMIA. Lipid Disorders
Medical Clinics of N.A. Vol.78, No.1. Enero 1994, Pág 129.

- 13.- Wilson, Foster. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. 8va Edición
Editorial Saunders 1992. Pág 1367-1398.
- 14.- Brown V.M. LIPOPROTEIN DISORDERS IN DIABETES MELLITUS. Lipid
Disorders Medical Clinics of N.A. Vol.78, No.1. Enero 1994,
Pág 144
- 15.- Gotto A. Phil D. HIPERTRIGLYCERIDEMIA : RISKS AND PERSPECTIVES
1992; 70:19-25.
- 16.- Brewer H.B. CLINICAL SIGNIFICANCE OF PLASMA LIPIDS LEVELS
Am J Cardiol 1989; 64:3-9.
- 17.- Pearson T. THERAPEUTIC MANAGEMENT OF TRIGLYCERIDES : AN INTER-
NATIONAL PERSPECTIVE. An J Cardiol 1992;72, 14:26-31.
- 18.- Malone J.I. PATHOPHYSIOLOGY OF BIOCHEMICAL ABNORMALITIES OF
DIABETES MELLITUS : RELATION TO COMPLICATIONS. Diabetes 1976;
25 (suppl): 832-8.
- 20.- Cerami A, Vlassara H, Brownlee M: GLUCOSE AND AGING. Scientific
American 1987;5,82-88

- 19.- Winocour P. H. y Col. : RELATIVE CLINICAL USEFULNESS OF GLYCOSYLATED SERUM ALBUMIN AND FRUCTOSAMINE DURING SHORT-TERM CHANGES IN GLYCEMIC CONTROL IN IDDM. Diabetes Care 1989, 12: 665-672.
- 21.- Ramirez L. C. y Col. : LIPOPROTEIN (a) LEVELS IN DIABETES MELLITUS : RELATIONSHIP TO METABOLIC CONTROL. Ann. Int. Med. 1992, 117: 42-47.
- 23.- Sacks D, CARBOHYDRATES. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2da Edición. Saunders. 1994. Pág 980-986.
- 22.- Henrichs H. R. y Col. : AN IMPROVED FRUCTOSAMINE ASSAY FOR MONITORING BLOOD GLUCOSE CONTROL. Diabetic Medicine. 1991, 8: 580-584.
- 24.- Watts G. F. y Col. : COMPARISON OF THE REAL-TIME USE OF GLYCOSYLATED HAEMOGLOBIN AND PLASMA FRUCTOSAMINE IN THE DIABETIC CLINIC. Diabetic Medicine. 1991, 8 : 573-579.

- 25.- Guthrow C.E. et al : ENHANCED NON ENZYMIC GLUCOSYLATION OF HUMAN SERUM ALBUMIN IN DIABETES MELLITUS. Proc Natl Acad Sci USA 76:4258, 1979
- 26.- Goldstein D.E. et al : CLINICAL APPLICATIONS OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN MEASUREMENTS. Diabetes 31:70, 1982
- 27.- Bunn N.F. et al : HEMOGLOBIN : MOLECULAR, GENETIC, AND CLINICAL ASPECTS. Philadelphia WB. Saunders Co. 1986.



Tel. 658 - 73 - 44