

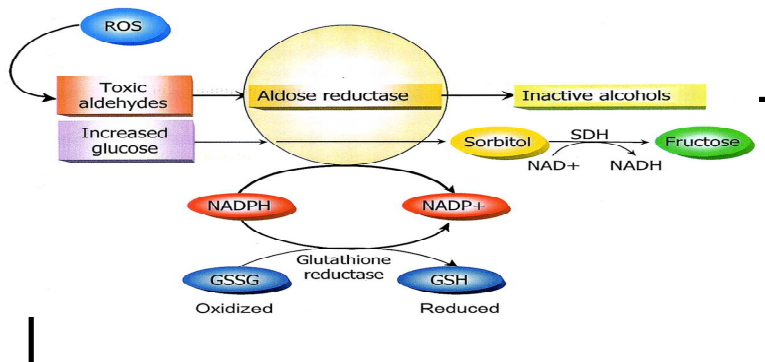
## Fisiopatología de las complicaciones crónicas: Neuropatía

El efecto del daño tisular de la hiperglucemia se presenta en las células endoteliales de la retina, mesangiales del glomérulo renal y en las células de Schwann y neuronas de nervios periféricos, que son muy vulnerables debido a que no pueden reducir el transporte de glucosa intracelular .(1)(2) . Las consecuencias son:

- 1- Aumento de la vía de los polioles.
- 2- Formación de AGEs.
- 3- Activación de la PKc.
- 4- Aumento de la vía de hexosamina y modificación de proteínas por la N-acetil glucosamina.

### **1- Aumento de la vía de los polioles. (3)**

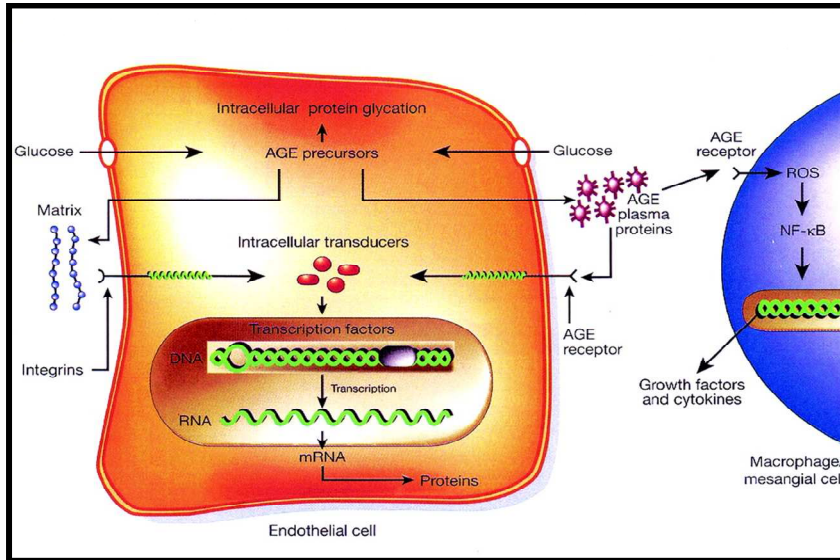
La enzima aldosa reductasa tiene la función de reducir, a nivel celular, los aldehídos tóxicos a alcoholes inactivos; pero cuando la concentración celular de glucosa es muy elevada, la aldosa reductasa reduce la glucosa a sorbitol que luego es oxidado a fructosa. En este proceso la enzima consume NADPH (4), aumenta el stress oxidativo intracelular, mientras que la fructosa aumenta la osmolaridad intracelular.



### **2-Producción intracelular de precursores de AGE**

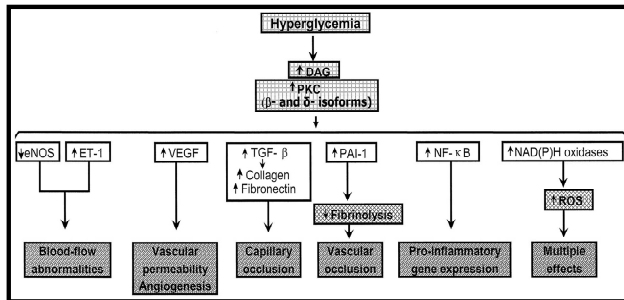
Los AGE dañan las células por 3 mecanismos :

- 1- modificación de proteínas intracelulares incluyendo proteínas involucradas en la regulación de genes de transcripción (5 )(6)
- 2- Los precursores de AGE pueden difundir fuera de la célula y modificar moléculas de la matriz extracelular (7), cambiando señales entre la matriz y las células, causando disfunción celular (8)
- 3- Precursores de AGE salen de la célula y modifican proteínas circulantes como la albúmina. Estas proteínas circulantes modificadas pueden unirse al receptor de AGE, activarlo y producir citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento, que causan patología vascular (9)

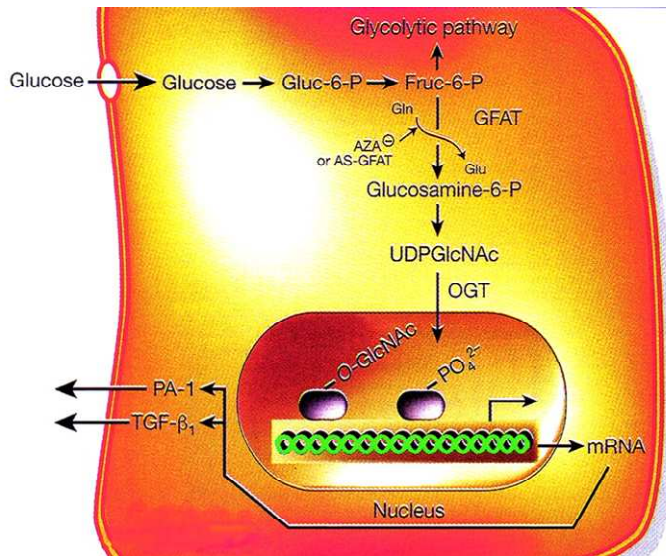


### 3- Activación de la PKC (proteín kinasa C)

Cuando la PKC es activada por la hiperglucemia tiene efectos sobre diversos genes de expresión: disminuyendo la eNOS de efecto vasodilatador y aumentando la endotelina -1, (vasoconstrictora), el factor de crecimiento transformador  $\beta$  (oclusión capilar) y PAI-1 (oclusión vascular), disminución del factor NFκB (proinflamación), aumento de NAD(P)H oxidasas ( $\uparrow$  ROS) (10,11).



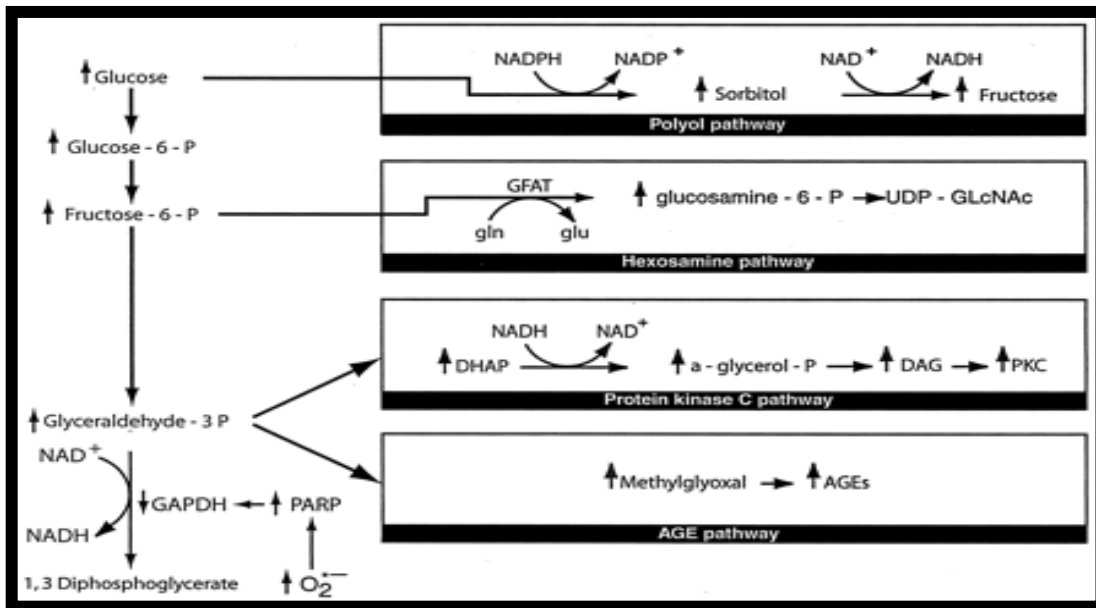
#### 4- Aumento de actividad de la vía de las hexosamina



Cuando la glucosa está elevada dentro de la célula es metabolizada por la vía glucolítica a glucosa 6P, fructosa 6P y luego continúa esta vía.

Parte de la fructosa 6 P sigue la vía en la cual la enzima glutamina-fructosa 6 fosfato aminotransferasa convierte la fructosa 6 P en glucosamina 6 P y finalmente a (UDP) uridín difosfato N acetil glucosamina. Ésta toma residuos de factores de transcripción de la serina y treonina, los fosforila ocasionando cambios en genes de expresión (11) dañinos para los vasos sanguíneos.

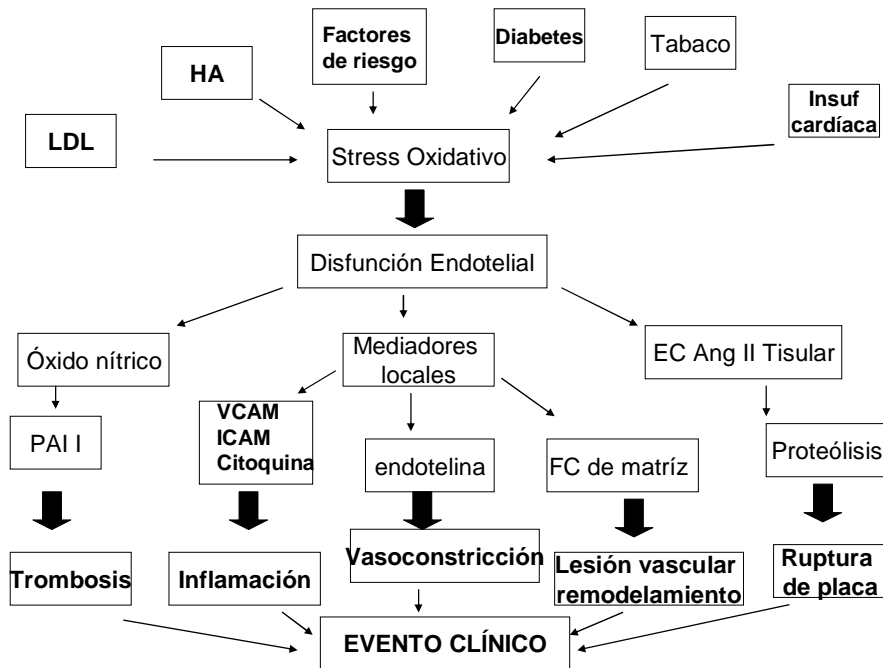
Brownlee descubrió algo en común a todas los tipos de células que están dañadas por la hiperglucemia y es un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Señaló una relación directa entre el exceso de anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) en la mitocondria de las células endoteliales y las complicaciones crónicas de la diabetes. (12).



## VASCULOPATÍA PERIFÉRICA(13)

<p><b>Factor desencadenante</b></p>	<p><b>Disfunción endotelial</b> desequilibrio en la producción de sustancias vasodilatadores y vasoconstrictoras, protrombóticas y antitrombóticas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión que generan aumento del tono vascular, activación plaquetaria, inflamación, trombogénesis , entrada de monocitos, macrófagos y linfocitos T a la íntima arterial y proliferación de células musculares lisas en depósitos de la matriz extracelular.  <b>Alta producción de radicales libres oxígeno y Stress Oxidativo</b></p>
-------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## La progresión desde los factores de riesgo cardiovascular hasta la lesión endotelial y eventos clínicos (14)



El evento clínico puede manifestarse de tres formas diferentes:

- 1)- Obstrucción arterial de miembros inferiores.
- 2)- Ruptura de placa y embolización a distancia.
- 3)- Internalización y calcificación de la túnica media (enfermedad de Monckeberg).

## .Bibliografía

- 1- Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, Davidheiser S, Przybylski RJ, King GL: Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 42: 80–89, 1993
- 2-Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P: Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 96: 1802–1814, 1995
- 3- Gabbay KH, Merola LO, Field RA: Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science* 151: 209–210, 1966
- 4- Lee AY, Chung SS: Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 13: 23–30, 1999
- 5-Giardino I, Edelstein D, Brownlee M: Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity: a model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest* 94: 110–117, 1994
- 6- Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, Beisswenger P, Thorpe SR, Onorato J, Brownlee M: Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest* 101: 1142–1147, 1998
- 7-McLellan AC, Thornalley PJ, Benn J, Sonksen PH: Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clin Sci (Lond)* 87: 21–29, 1994
- 8- Charonis AS, Reger LA, Dege JE, Kouzi-Koliakos K, Furcht LT, Wohlhueter RM, Tsilibary EC: Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 39: 807–814, 1990
- 9- Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR, Dinarello CA, Pasagian A: Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 240: 1546–1548, 1988
- 10-Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL: Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes* 43: 1122–1129, 1994
- 11- Studer RK, Craven PA, Derubertis FR: Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. *Diabetes* 42: 118–126, 1993
- 12 - Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404: 787–790, 2000
- 13- Viles- Gonzalez J. y col. *Update in Atherothrombotic Disease. The Mount Sinai Journal of Medicine* Vol. 71, No 3: 197-208, May 2004.
- 14- Gibbons GH, Dzau V.N. *Engl. Journal of Medicine* 1994;330:1431-38.