

## 7. Complicaciones microvasculares de la DM

*Dr. Roberto Franco Vega  
Médico Endocrinólogo. Profesor Asociado del  
Departamento de Medicina Interna de la Universidad  
Nacional de Colombia. Miembro de Número de la  
Asociación Colombiana de Endocrinología. Bogotá.*

La DM1 y DM2 se asocian con múltiples complicaciones crónicas, éstas son las principales causantes de la mortalidad y la morbilidad de la población diabética. Se calcula que las complicaciones crónicas que se presentan en la población diabética consumen cerca del 10% del erario destinado a la salud en los diferentes países.

Tradicionalmente, las complicaciones crónicas se han dividido en macrovasculares (si afectan los grandes vasos, esto es la arteriosclerosis severa que afecta a los diabéticos) y microvasculares (o microangiopatías, si afectan los capilares).

Las complicaciones microvasculares como la retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía, causan gran discapacidad, y en el caso de la nefropatía diabética es una causa importante de muerte en estos pacientes. La retinopatía es la primera causa de ceguera en el mundo, la nefropatía diabética es la primera causa de riñón terminal, en tanto que el pie diabético es la primera causa de amputación no traumática. Por lo anterior, es fundamental que la comunidad médica tenga suficiente conocimiento acerca de la prevención, fisiopatología, presentación clínica y tratamiento de la enfermedad microvascular diabética.

**Prevención primaria:** debemos enfatizar que hay evidencia abundante y de muy buena calidad (estudios DCCT, UKPS, estudio Kumamoto, ACCORD, ADVANCE) que demuestra que el buen control metabólico (niveles de glucosa plasmática) previene en un porcentaje importante la aparición de las lesiones microangiopáticas. Sin embargo, hay que llamar la atención de que no previene en 100% la aparición de estas complicaciones, posiblemente porque hay otros factores implicados además de la hiperglucemia. De todas maneras, debemos enfatizar en que la hiperglucemia es una condición necesaria para la aparición de la microangiopatía diabética<sup>(72,73)</sup>.

**Fisiopatología:** se ha demostrado una relación directa entre la duración de la hiperglucemia y la magnitud de ésta con la aparición de la microangiopatía. La célula comprometida por esta hiperglucemia es la célula endotelial (de la retina, el glomérulo y los *vasa nervorum*), estas

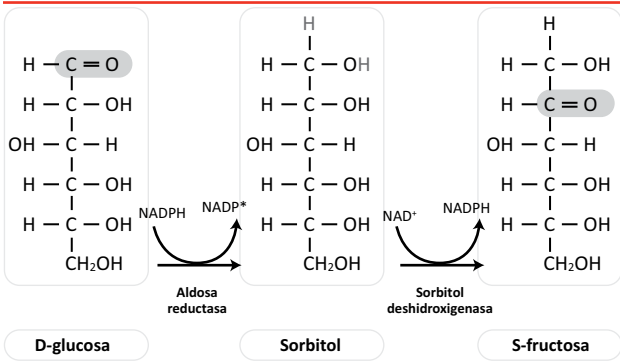
células son incapaces de impedir el ingreso masivo de glucosa a su interior. Los cambios iniciales, producto de esta hiperglucemia en estos capilares, son aumento de la permeabilidad, vasoconstricción, liberación de factores de crecimiento (causa de la microalbuminuria y de los exudados retinianos).

*Mecanismos de daño celular inducido por la hiperglucemia:* se han descrito al menos cuatro hipótesis que explican el daño que ocasiona la hiperglucemia en la célula endotelial. Existe abundante y sólida literatura que apoya estas teorías. Probablemente estos mecanismos ocurren ya sea en forma simultánea o escalonada al interior de la célula endotelial. Brevemente, describiremos estas hipótesis, aclarando que existen miles de publicaciones que tratan el tema, amplia y suficientemente:

- Aumento del flujo de polioles
- Incremento de los productos finales avanzados de glucosilación
- Activación de las isoformas de la proteína C cinasa
- Incremento del flujo de hexosaminas

*Hipótesis del flujo de polioles incrementado:* al aumentar los niveles intracelulares de glucosa, la célula endotelial convierte dicho exceso en sorbitol y fructosa, gracias a las enzimas aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa (**figura 5**).

**FIGURA 5. HIPÓTESIS DEL FLUJO DE POLIOLES INCREMENTADO.**



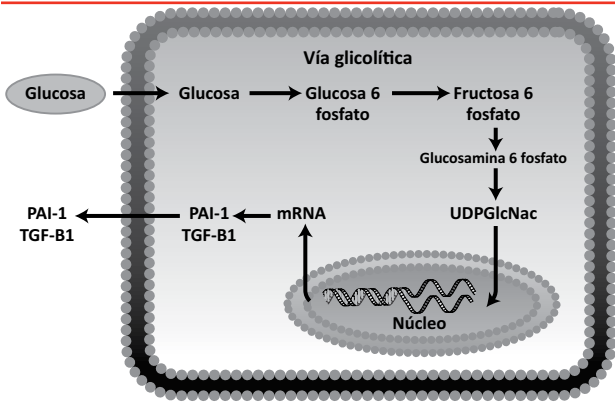
Se ha propuesto que la reducción de la glucosa a sorbitol por NADPH consume el cofactor NADPH. Puesto que el NADPH es necesario para la regeneración de glutatión reducido (GSH), ésto agravaría el estrés oxidativo intracelular. El GSH reducido ha sido encontrado en el cristalino con cataratas de ratones transgénicos que sobreexpresan la aldosa reductasa.

*Incremento de los productos finales avanzados de glucosilación:* la glucosilación no enzimática consiste en la reacción química de la glucosa con los grupos amino-NH<sub>2</sub> de las proteínas, formando **bases de Schiff**. La generación de estos aductos es proporcional a la concentración de glucosa en sangre y, en cuestión de horas, se reorganizan para formar los **compuestos de Amadori**, más estables, alcanzándose equilibrio en unas semanas. Un ejemplo de esta reacción de glucosilación no enzimática es la experimentada por la hemoglobina HbA<sub>1c</sub>. La glucosilación de algunas proteínas puede comprometer su funcionalidad, como en el caso de las proteínas de las paredes vasculares que pueden aumentar la captación de LDL favoreciendo la aterogénesis. Además, los productos finales de la glucosilación de algunas proteínas pueden experimentar reacciones de autoxidación, conduciendo a la formación de radicales libres, fenómeno asociado con el daño celular del capilar del paciente diabético.

*Activación de las isoformas de la proteína C cinasa:* la proteína cinasa C (PKC) comprende una familia de más de 11 isoformas de enzimas y se ha encontrado muy aumentada en cultivos de células endoteliales de retina y riñón de animales diabéticos. La hiperglucemia aumenta la síntesis de diacilglicerol, ésta a su vez activa las isoformas beta y épsilon de la proteína cinasa C. La activación anormal de PKC ha sido implicada en la disminución de la producción glomerular de óxido nítrico (NO) inducida en la diabetes experimental. La activación de la PKC produce además múltiples efectos en la célula endotelial: afecta la expresión de la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS), aumenta la síntesis de la endotelina-1 (ET-1), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), y la activación del factor nuclear kB (NFkB) y NAD (P) H oxidasa. Además de los cambios en el flujo sanguíneo y la permeabilidad, producidos por la hiperglucemia *per se*, la activación de la PKC contribuye al aumento de la acumulación microvascular de proteína de la matriz, mediante la inducción de la expresión de TGF- $\beta$ 1, fibronectina y del colágeno, tanto en las células mesangiales cultivadas como en glomérulos de ratas diabéticas.

*Incremento del flujo de hexosaminas:* al aumentar la concentración de glucosa en la célula endotelial, un porcentaje importante de la fructosa 6 fosfato de la glicólisis se desvía hacia la síntesis de UDP-N-acetilglucosamina, la cual es un factor promotor de factores de crecimiento y de PAI-1<sup>(74,75)</sup> (**figura 6**).

**FIGURA 6. INCREMENTO DEL FLUJO DE HEXOSAMINAS.**



Como epílogo de este capítulo, deben quedar en la mente los siguientes elementos etiológicos, sin los cuales no se presentaría la microangiopatía diabética: 1-) hiperglucemia sostenida en el tiempo. 2-) cambios hemodinámicos asociados a la hiperglucemia *per se*. 3-) estado de óxido reducción alterado. 4-) aumento de factores de crecimiento que generan proliferación vascular. 5-) Liberación de factores inflamatorios. 6-) hipercoagulabilidad. Todos confluyen a nivel de la célula endotelial simultáneamente o de manera escalonada, ocasionando “un desastre” a nivel de los órganos afectados.

**Cuadro clínico:** a manera de ejemplo, mencionaremos brevemente el comportamiento clínico de la nefropatía diabética:

**Nefropatía diabética:** es la primera causa de riñón terminal en las unidades de diálisis, puede ser la tercera causa de muerte en los pacientes diabéticos. En el transcurso de la enfermedad presenta cinco estadios clínicos:

1. Hipertrofia renal e hiperfiltración glomerular: presente al inicio del diagnóstico. Está asociada con cambios hemodinámicos producidos por la hiperglucemia (acción de la hiperglucemia *per se*). Es reversible con buen control de ésta.
2. Normoalbuminuria: se presenta durante los primeros cinco años de aparición de la hiperglucemia, se caracteriza por una excreción urinaria de albúmina (EUA) menor de 20  $\mu\text{g}/\text{min}$ . (< 30  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ ; < 30  $\text{mg}/\text{g}$  de creatinina). La biopsia renal muestra signos de aumento de la membrana basal (ver como mecanismo activación de isoformas de proteína cinasa C). Adicionalmente, puede encontrarse hiperfiltración (tasa de filtración aumentada entre 20 y 50%) todos estos

cambios pueden revertirse con un control diabético estricto. Suele presentarse con TA normal.

3. Nefropatía diabética incipiente: se presenta después de los cinco años del diagnóstico de diabetes, suele persistir durante diez años, se caracteriza por EUA de 20-200  $\mu\text{g}/\text{min}$ . (30-300 mg/24 h; 30-300 mg/g de creatinina). La membrana basal glomerular tiene mayor grosor, hay cambios en la polaridad de los podocitos (ver mecanismo activación de isoformas de proteína cinasa C). El filtrado glomerular disminuye al aumentar la EUA. Reversible con control glucémico y con uso concomitante IECA o ARA II. Puede presentarse hipertensión.
4. Nefropatía establecida: aparece entre los 15 y 25 años de establecido el diagnóstico de diabetes, se diagnostica por la presencia de albuminuria  $>200 \mu\text{g}/\text{min}$  ( $>300 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ;  $> 300 \text{ mg}/\text{g}$  de creatinina). Se observa además del engrosamiento de la membrana basal, proliferación mesangial (confluyen todos los elementos fisiopatológicos de la microangiopatía diabética). Se asocia con presión arterial elevada y otros síntomas de nefropatía. La tasa de filtración glomerular desciende un 10% al año. El control estricto de la PA frena su progresión. Su avance es mayor si la diabetes no está bien controlada.
5. Insuficiencia renal terminal (IRT): pérdida progresiva de la función renal, hasta requerir terapia dialítica. Hipertensión arterial. El daño es irreversible a pesar del control de la hiperglucemia. Están involucrados todos los mecanismos fisiopatológicos, especialmente los procesos de inflamación y fibrosis descritos previamente<sup>(72-74)</sup>.