

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



Vol. 27, No. 1, 1998 [ver índice]

PROTEINAS GLICOSILADAS EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA NEFROPATIA DIABETICA

Dr. Pablo Olmos Coelho
Profesor Auxiliar
Depto. de Nutrición,
Diabetes y Metabolismo
PUC

María Pía Gatica Gattamelati
Alumna de la carrera de
Medicin
PUC

Pablo Arriagada Oyarzo
Alumno de la carrera de
Medicina
PUC

La diabetes mellitus se conoce como enfermedad desde 2000 años antes de Cristo. Antes del descubrimiento de la insulina, en 1922, el diagnóstico de diabetes era una sentencia de muerte a corto plazo. Esto se debía a que la mayoría de los pacientes tenía lo que hoy llamamos diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente). En ese entonces la expectativa de vida de la población general era tan corta, que muy pocas personas llegaban a tener edad como para desarrollar una diabetes tipo 2 (no-insulinodependiente).

Si uno revisa los titulares de los diarios del año 1922, se encuentra con que una oleada de optimismo recorrió el mundo cuando ese año se descubrió la insulina y se dieron a conocer sus primeros éxitos en evitar la muerte de los diabéticos. Sin embargo, en los siguientes 75 años ocurrieron dos fenómenos interesantes. Por un lado los diabéticos que hoy llamamos tipo 1 (insulinodependientes) comenzaron por primera vez en la historia a sobrevivir por décadas. Por otro lado, la expectativa de vida de la población general aumentó hasta ser superior a los 70 años en extensas áreas del mundo.

Como consecuencia de lo anterior, sucedieron dos cosas. Primero, la diabetes mellitus constituye actualmente una epidemia global, ya que afecta a más del 2% de la población mundial, sumando en Chile 400 mil personas. En segundo lugar, la gran población de diabéticos (10% tipo 1 y 90% tipo 2) sufre con frecuencia de las complicaciones crónicas de la hiperglicemia, que se han constituido en graves problemas de salud pública.

La Figura 1 muestra que las tres complicaciones clásicas de pacientes diabéticos, retinopatía, nefropatía y neuropatía, ocurren a consecuencias de la hiperglicemia a través de tres mecanismos.

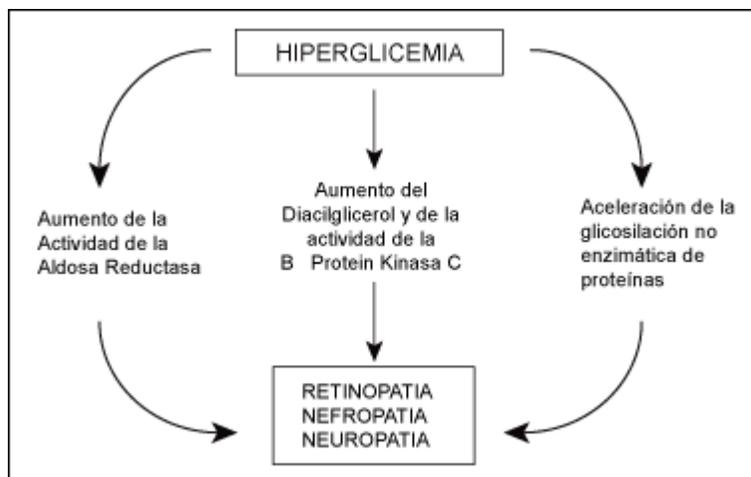


Figura 1. Vías metabólicas a través de las cuales la hiperglicemia lleva a las complicaciones crónicas en pacientes diabéticos.

El aumento de la actividad de la enzima aldosa reductasa produce acumulación de sorbitol intracelular, reduce la actividad de la ATPasa sodio/potasio y altera la proporción de NADH₂ y de NADPH. Esta vía es de especial importancia en la génesis de la neuropatía diabética, pero también influye en la retinopatía y la nefropatía.

En parte a consecuencia de la mayor actividad de la aldosa reductasa, la hiperglicemia activa otra enzima, la beta2-proteína kinasa-C, la cual, a través de la fosfolipasa A-2, produce cambios en la respuesta de las células a la angiotensina-II y alteración en las presiones hidrostáticas y permeabilidad de los capilares. Esta vía es de especial importancia en la retinopatía diabética, aunque también en la nefropatía.

El tercer mecanismo, el de la glicosilación de proteínas, es el que ha sido objeto de gran interés recientemente, en particular en lo que dice relación con su influencia en la génesis de la nefropatía diabética. A este aspecto nos dedicaremos en este artículo.

Nefropatía diabética: El problema

Al cabo de 15 años de diabetes, esta complicación afecta severamente a los diabéticos con mal control crónico de la glicemia, llevando a la insuficiencia renal al 15% de los diabéticos tipo 1 y al 11% de los tipo 2. Como consecuencia de esto, entre el 25% y el 44% de todas las insuficiencias renales terminales ocurren a consecuencia de nefropatía diabética.

Aunque estas cifras son ampliamente conocidas en la comunidad médica, en los últimos años se ha enfatizado muy poco el hecho que la nefropatía diabética comienza muchos años antes de la aparición de la insuficiencia renal, y que el buen control de la glicemia puede prevenirla.

En la siguiente sección de este artículo veremos cómo la hiperglicemia crónica lleva silenciosamente al daño glomerular renal en los diabéticos mal controlados, en especial a través del mecanismo de la glicosilación de proteínas.

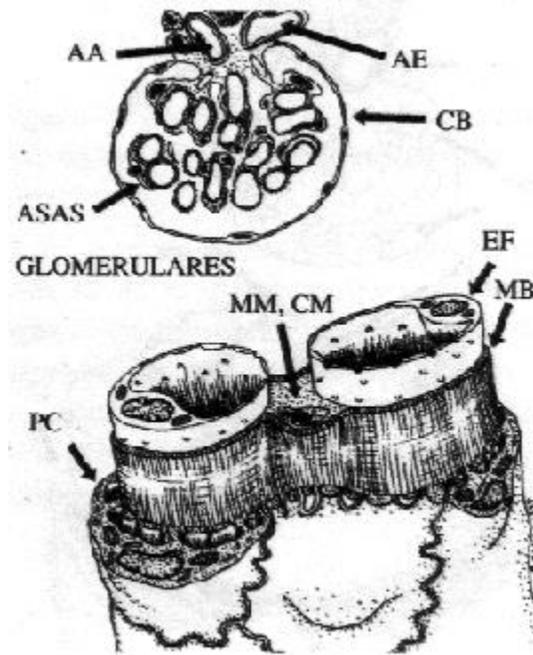


Figura 2.

Glomérulo normal: AA=arteriola aferente.
AE= arteriola eferente. CB= cápsula de
Bowman. Asa capilar glomerular normal:
EF= endotelio fenestrado. CM=célula
mesangial. MM= matriz mesangial.
PC=podocito.

Glicosilación proteica

En realidad, todos conocemos la glicosilación proteica. Cada vez que probamos el delicioso manjar blanco (dulce de leche), estamos ingiriendo caseína glicosilada. Es decir, al calentar la leche con azúcar, nuestras madres o esposas están acelerando una reacción química que normalmente es muy lenta: la combinación no enzimática de moléculas de glucosa con residuos épsilon-amino ($-NH_2$) de la proteína.

Cada vez que la glicemia se eleva, parte de la glucosa se combina con los grupos $-NH_2$ que están presentes en toda proteína. Se produce rápidamente un compuesto de proteína y glucosa llamado "producto Amadori". Aunque éste es reversible y puede "des-glicosilarse", en este proceso se produce un ketoaldehído altamente oxidante (3-deoxiglucosona), el cual al combinarse repetidas veces con productos Amadori sobrantes, lleva a la génesis irreversible

de los que se han llamado "productos de glicosilación avanzada " (AGE, por su siglas en inglés).

Lo importante de esto es que, tal como se ve en la Figura 3, tanto la producción de AGE, como la combinación de múltiples AGEs pueden llevar a la formación de enlaces anormales entre varias moléculas proteicas, fenómeno que puede seguir ocurriendo por algún tiempo aún después que la concentración de glucosa se ha normalizado. Este fenómeno se llama "inercia de glicosilación", y explica en parte por qué las complicaciones de la hiperglicemia, en particular la nefropatía, puede seguir avanzando 1-2 años después del comienzo de un control estricto de la glicemia.

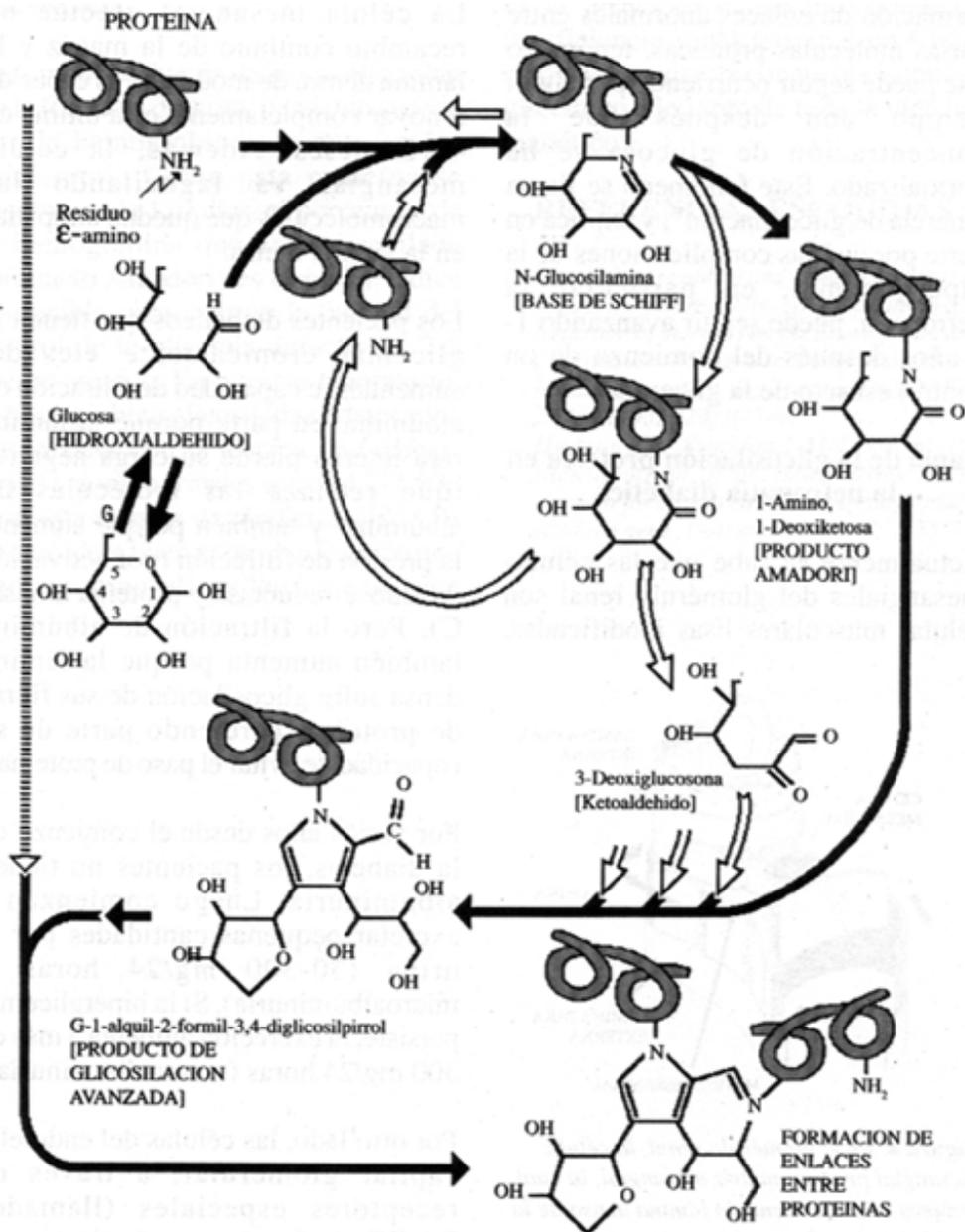


Figura 3. Glicosilación de proteínas a consecuencia de la hiperglicemia crónica. Ver texto. ^o

Papel de la glicosilación proteica en la nefropatía diabética

Actualmente se sabe que las células mesangiales del glomérulo renal son células musculares lisas modificadas, que tienen plena capacidad contráctil. Como se ve en la Figura 4, la célula mesangial no sólo sintetiza la matriz mesangial (material glicoproteico), sino que obliga a la matriz mesangial a moverse entremedio de las láminas rara interna y rara externa de la membrana basal, formando la capa intermedia de ésta, llamada 'lámina densa'. Esta lámina

densa tiene una parte importante de la responsabilidad de la membrana basal en impedir selectivamente el paso de albúmina y otras macromoléculas.

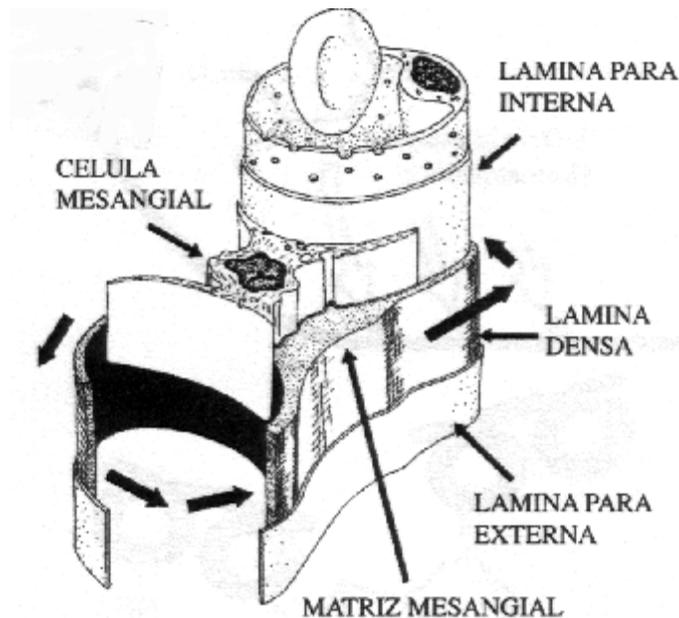


Figura 4.

En el glomérulo renal, la célula mesangial produce matriz mesangial, la cual renueva continuamente la lámina densa de la membrana basal.

La célula mesangial efectúa un recambio continuo de la matriz y la lámina densa, de modo que es capaz de renovar completamente esta última en 4-12 meses. Además, la célula mesangial va fagocitando las macromoléculas que quedan atrapadas en la lámina densa.

Los pacientes diabéticos que tienen la glicemia crónicamente elevada, aumentan su capacidad de filtración de albúmina, en parte porque la lámina rara interna pierde su carga negativa (que rechaza las moléculas de albúmina) y también porque aumenta la presión de filtración (por activación de aldosa-reductasa y proteína quinasa-C). Pero la filtración de albúmina también aumenta porque la lámina densa sufre glicosilación de sus fibras de proteína, perdiendo parte de su capacidad de evitar el paso de proteínas.

Por varios años desde el comienzo de la diabetes, los pacientes no tienen albuminuria. Luego comienzan a excretar pequeñas cantidades por la orina (30-300 mg/24 horas = microalbuminuria). Si la hiperglicemia persiste, la excreción aumenta a más de 300 mg/24 horas (macroalbuminuria).

Por otro lado, las células del endotelio capilar glomerular, a través de receptores especiales (llamados RAGE), efectúan endocitosis de productos de glicosilación avanzada (AGE), particularmente albúmina glicosilada, transfiriéndola hacia la célula mesangial, donde los

AGE alteran profundamente la capacidad contráctil y de fagocitosis de esta célula. A consecuencia de esto, el diabético, que ya tenía albuminuria por aumento de permeabilidad de la membrana basal, ahora comienza a sufrir un lento 'estrangulamiento' de los capilares glomerulares debido al engrosamiento de la membrana basal y a la acumulación de matriz mesangial (Figura 5). Es en ese momento cuando comienza la insuficiencia renal.

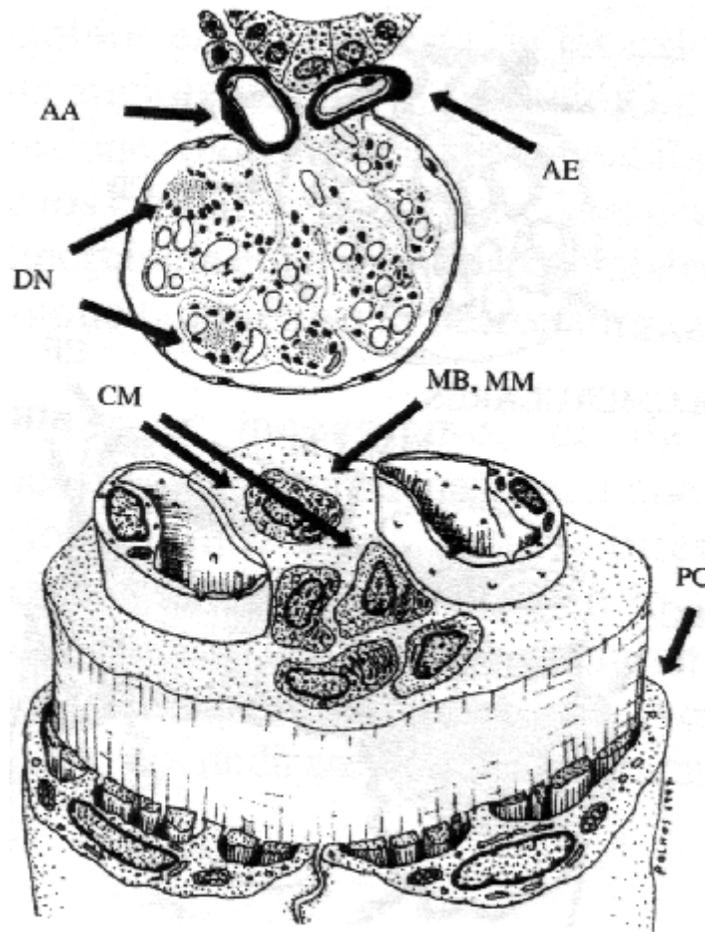


Figura 5.

Nefropatía diabética avanzada en fase de insuficiencia renal: "Estrangulamiento capilar".

La glicosilación (y la Nefropatía) son evitables

En 1993, terminó un estudio de seguimiento por 10 años, de 1440 diabéticos tipo 1, el que demostró que aquellos que habían tenido un muy buen control de la glicemia (tratamiento intensivo) mostraban una reducción de 44 a 56% en la aparición de nefropatía diabética en comparación con los que habían tenido un control apenas suficiente (tratamiento

convencional, Figura 6). Algo similar sucedió con la retinopatía (54-76% de reducción) y la neuropatía (57-69% de reducción).

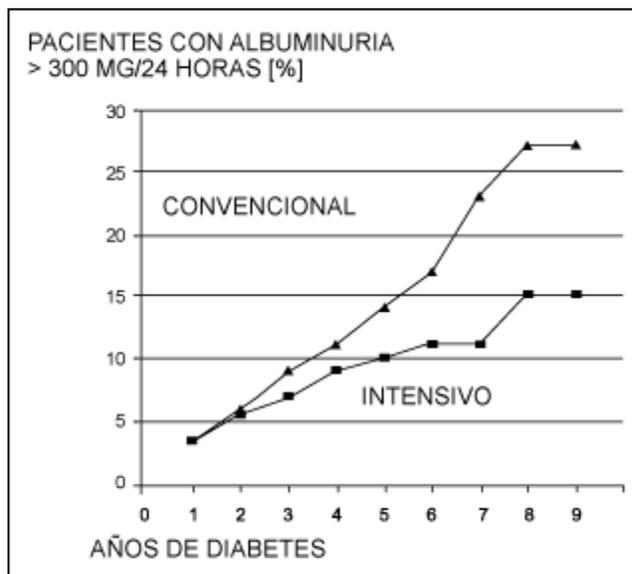


Figura 6. El tratamiento intensivo de la diabetes logra reducir la aparición de nefropatía diabética (1).

El mensaje de este estudio es que el buen control de la glicemia sí es capaz de reducir drásticamente las complicaciones crónicas de la diabetes. Más aún, el estudio demostró que mientras más cerca de lo normal estuviera la glicemia, mayor sería la reducción en la aparición de estas complicaciones, que se deben en gran parte a la glicosilación de proteínas aquí descrita.

Hemoglobina glicosilada: asegurando un buen control

Al final de la lectura, la pregunta que surge probablemente es: ¿Cómo asegurarnos que el paciente diabético tenga glicemias cercanas a lo normal todo el tiempo, y no solamente cuando viene a control?. La respuesta está en la hemoglobina glicosilada.

Así como muchas proteínas se glicosilan en la forma ya descrita, lo mismo sucede con la hemoglobina presente en los eritrocitos. Como esta proteína se renueva cada 120 días, el porcentaje de la hemoglobina que está glicosilada (producto Amadori) es el mejor índice disponible para estimar la calidad del control de la glicemia durante los 2-3 meses previos. En nuestro laboratorio, la hemoglobina glicosilada se determina desde 1982 con la técnica de Gabbay, cuyos valores normales son de 4,2-7,5%. Con esta técnica de medición (HbA1), se considera buen control glicémico una hemoglobina glicosilada menor que 10,2%. Con otras técnicas de medición (HbA1c), se considera buen control un valor inferior a 8,0%. Una vez que el diabético tiene una hemoglobina glicosilada bajo estos valores, los esfuerzos deben continuar para que ésta se acerque lo más posible al rango normal.

Podemos prevenir la nefropatía diabética con un buen control

Este es , sin dudas, el mensaje de este artículo. La nefropatía diabética no sólo es la principal causa individual de insuficiencia renal terminal en Chile, sino que es evitable con un buen control glicémico a lo largo de toda la vida del diabético.

Referencias escogidas

1. 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 Eng J Med* 1993; 329: 977-86
2. Hudson BI, Stickland MH, Grant PJ. Identification of polymorphisms in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene. *Diabetes* 1998; 47: 1155-7