

Panorámica actual de la diabetes mellitus

Académico Rolando Calderón Velasco*

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología y etiopatogenia de la diabetes mellitus y sus complicaciones han traído como consecuencia un aumento impresionante de la literatura médica sobre el particular. Estamos en una etapa de la medicina en que el estudio de cada enfermedad se convierte en un libro, lo que trae por consecuencia que al médico general le sea imposible manejar tan vasta información.

Por ello, es necesario periódicamente revisar los avances que se hacen en la investigación para definir cuales de ellos serán de aplicación en la práctica diaria en el futuro. Muchas veces la literatura médica es tan controversial que es necesario recurrir a los llamados meta-análisis, es decir, reunir estudios y examinar miles de casos que permitan llegar a una conclusión. Sin embargo hay que recordar que la medicina siempre es individual y que por ejemplo una reacción secundaria a un medicamento, con una bajísima incidencia, puede ser que, precisamente se presente en el paciente que estamos atendiendo.

En la diabetes mellitus se ha realizado también una transición epidemiológica. Al prolongarse el tiempo medio de vida, los pacientes tienen mayor oportunidad de presentar las llamadas complicaciones: nefropatía, retinopatía, neuropatía, vasculopatía. La desventaja para el paciente y para los sistemas de salud, sean estos últimos públicos o privados, es que estas complicaciones son incapacitantes. Así, la segunda causa de ceguera en el mundo es la diabetes mellitus, los servicios de diálisis atienden casi en el 50% a pacientes diabéticos, las amputaciones de miembros son tres o cuatro veces más frecuentes en pacientes diabéticos. Sin contar condiciones incapacitantes derivadas de la enfermedad cardiovascular, como el accidente cerebro vascular con sus secuelas o el infarto del miocardio con las limitaciones que deja.

Para este artículo hemos tenido que seleccionar sólo algunos de los aspectos más sobresalientes en la amplia gama de posibilidades a tratar.

Homenaje a Banting y Best

Cuando se escriba la historia del siglo XX no va a poder dejarse de mencionar el año 1921, el año del descubrimiento de la insulina, que ha salvado tantas vidas y rendir homenaje a Frederick Banting y Charles Best, sus descubridores.

Diabetes Mellitus: la epidemia que nos espera

La prevalencia de la diabetes en adultos en el mundo se estimó que era del 4% en 1995 y que subirá al 5,4 en el año 2025. El número de adultos con diabetes en el mundo subirá de 135 millones en 1995 a 300 millones en el 2025.

La mayor parte de este aumento se producirá en los países en desarrollo. Habrá un aumento del 42%, de 51 a 72 millones en los países desarrollados y un aumento del 170% de 84 a 228 millones en los países en desarrollo. Así en el año 2025 más del 75% de los diabéticos residirán en los países en desarrollo, la mayor parte de diabéticos estará en el rango de 45 a 64 años de edad, mientras que en los países desarrollados la mayor parte de los diabéticos serán mayores de 65 años. Hay más mujeres que hombres con diabetes y en el futuro los pacientes diabéticos se concentrarán en las áreas urbanas. (1)

Nuevos criterios para el diagnóstico de la Diabetes Mellitus

Tradicionalmente se aceptó que para formular el diagnóstico de diabetes mellitus la cifra de glicemia en ayunas tenía que ser mayor a 140 mg/dl.

Recientemente, el reporte del Comité de Expertos sobre la Clasificación y Diagnóstico de la diabetes

* Diabetólogo peruano. Trabajo presentado para su ingreso como Miembro Correspondiente Extranjero a la Academia Nacional de Medicina, el 4 de marzo de 1999.

mellitus de la Asociación Americana de Diabetes (2), basándose en estudios epidemiológicos ha rebajado esa cifra y propone que el tope para glicemia en ayunas sea de 126 mg/dl.

La primera conclusión es que, con esta modificación, aumentará súbitamente el número de diabéticos en el mundo. Sólo en Estados Unidos se calcula que aumentaría en dos millones y medio el número de diabéticos.

¿Qué implicación tiene esta modificación? Una muy importante, como todo diagnóstico basado en un análisis de laboratorio, hay que tener la garantía de que los resultados del análisis realmente reflejen la cifra de glicemia. Porque si no es así, estaríamos catalogando como diabéticos a personas que no lo son y a la inversa estaríamos catalogando como sanos a personas diabéticas. Por lo tanto es imprescindible un estricto control de los laboratorios tanto privados como de los servicios públicos.

Otro aspecto práctico son los criterios que van a aplicar las compañías de seguros para considerar como "diabéticos" a los solicitantes de pólizas y, dado el diagnóstico, aplicar los recargos correspondientes.

Sin embargo, esta cifra de 126 no define totalmente la situación, ya que el mismo comité ha creado una categoría denominada "glicemia en ayunas alterada", para aquellos pacientes con glicemias en ayunas entre 110 y 125 mg/dl y sólo considera como normales a aquellos con glicemias menores a 110 mg/dl.

Estas observaciones permiten afirmar que el diagnóstico de diabetes mellitus, basado en la glicemia en ayunas todavía no está definido y habrá que esperar la experiencia de la aplicación en grandes poblaciones de estos nuevos criterios.

¿Hay un nivel glicemia que se constituye en riesgo de mortalidad?

Hay acuerdo universal que la diabetes mellitus se asocia con un marcado aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La mayoría de los estudios han demostrado elevados niveles de los factores convencionales de riesgo. Por lo tanto se ha especulado que hay un factor intrínseco, propio de la diabetes mellitus, quizá la hiperglicemia en sí misma, que es responsable por el aumento del riesgo cardiovascular.

Se ha ido más allá y se piensa que la concentración de glucosa puede ser un factor de riesgo a cualquier nivel incluyendo la euglicemia. Este efecto nocivo de la glicemia podría darse a través de mecanismos como la glicosilación de las proteínas, incluyendo las lipoproteínas.

El estudio del Balkau y col. (3) que estudió la mortalidad en hombres de edad mediana, que no tenían diabetes al momento de iniciar la observación

y que fueron seguidos por 20 años demostró que niveles normales elevados de glucosa (percentil 97,5) estaban asociados con mayor mortalidad por enfermedad coronaria. O sea, aquellos que estaban "cerca" a ser diabéticos ya están en riesgo de ver aumentada la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

¿Es la etiopatogenia de la microangiopatía y de la macroangiopatía la misma?

Estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado y han establecido firmemente que la hiperglicemia está relacionada a las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía). El estudio denominado DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (4) demostró que el tratamiento intensivo con insulina, en pacientes tipo 1, puede prolongar el tiempo de aparición de las complicaciones y disminuir la progresión de la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía y el estudio de Okubo (5) demostró que pacientes con diabetes tipo 2 pueden también beneficiarse con el tratamiento intensivo de la diabetes.

A diferencia de la clara relación con la microangiopatía la relación con la macroangiopatía, fundamentalmente con la enfermedad coronaria no es tan clara.

La pregunta específica es: ¿está la hiperglicemia asociada en forma causal con la enfermedad coronaria o es meramente un marcador para un conjunto de factores genéticos y del medio ambiente y del comportamiento que en conjunto constituyen factores de riesgo que quizá causen ambas enfermedades: la diabetes y la enfermedad coronaria?

Uno de los problemas principales es que siempre coexisten los clásicos factores de riesgo: hipercolesterolemia, hipertensión arterial y el hábito de fumar, por lo que es difícil establecer el peso de cada uno. En el estudio de Framingham con un seguimiento de 16 años el aumento de la incidencia de la enfermedad coronaria se observó solamente en personas con niveles de glucosa superiores a los 120 mg/dl. En forma similar, el estudio de Whitehall el exceso de riesgo para enfermedad coronaria estaba en los niveles superiores de glicemia (6). Los estudios en pacientes diabéticos han demostrado que cuanto más alto es el nivel de glicemia mayor es el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El estudio DCCT

Las complicaciones a largo plazo en los pacientes dependientes de la insulina incluyen la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía y la enfermedad cardiovascular. El estudio "Diabetes Control and Complications Trial" fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, diseñado para comparar tratamiento intensivo con el

tratamiento convencional de la diabetes sobre el desarrollo y progreso de las complicaciones. (4)

El tratamiento intensivo fue diseñado para alcanzar niveles de glicemia lo más cerca de lo normal, con aplicación de tres o más inyecciones diarias de insulina o tratamiento con una bomba de infusión de insulina. El tratamiento convencional consistía de una a dos inyecciones diarias de insulina.

El objetivo era contestar a dos preguntas: ¿podrá la terapia intensiva prevenir el desarrollo de la retinopatía diabética en pacientes sin retinopatía (prevención primaria) y la segunda pregunta era, si la terapia intensiva afectaría el progreso de la retinopatía temprana (intervención secundaria).

Se estudiaron también los efectos sobre la función renal, las complicaciones neurológicas, cardiovasculares, y neuropsicológicas y los efectos adversos de los dos tratamientos.

Un total de 1441 pacientes con diabetes mellitus insulino-dependientes fueron estudiados 726 sin retinopatía y 715 con retinopatía moderada.

En el grupo de prevención primaria la terapia intensiva redujo el desarrollo de la retinopatía en el 76%; en el grupo de intervención secundaria se disminuyó la progresión de la retinopatía en el 54% y redujo el desarrollo de la retinopatía proliferativa en 47%.

La microalbuminuria se redujo en 39% y la macroalbuminuria (excreción urinaria de albúmina mayor a 300 mg en 24 horas) en 54%. La neuropatía clínica se redujo en un 60%.

Los efectos adversos en el grupo de terapia intensiva fueron un aumento, de dos a tres veces, de la hipoglicemia severa.

Es verdad que el tratamiento denominado intensivo es difícil de llevar a la práctica diaria, sobre todo por su elevado costo, pero la deducción es que el mejor control de la glicemia disminuye la incidencia y progresión de las complicaciones. (5,6)

Debido a la edad de los pacientes (de 20 a 34 años) no fue posible evaluar los efectos sobre las complicaciones cardiovasculares.

Es digno de anotar que el buen control de la enfermedad tiene gran efecto sobre la microangiopatía (retinopatía, nefropatía y neuropatía) más no así sobre las complicaciones cardiovasculares que responden a otros factores de la hiperglicemia.

ESTRICTO CONTROL DE LA GLICEMIA EN LA DIABETES TIPO 2. Implicaciones del estudio prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido (UKPDS) (7)

La diabetes es un desorden metabólico caracterizado, primariamente, por niveles elevados de glucosa en la sangre y por complicaciones microvascu-

lares y cardiovasculares que aumentan substancialmente la morbilidad y mortalidad asociada con la enfermedad y reducen la calidad de vida.

La diabetes tipo 1 se caracteriza por una total dependencia de la insulina para sobrevivir. La diabetes tipo 2 se caracteriza por deficiencia de insulina o resistencia a la insulina.

Desde los primeros años de este siglo se postuló la asociación entre las complicaciones de la diabetes y los niveles elevados de glucosa. En las últimas décadas, la experimentación en animales y la observación en humanos y ensayos clínicos han relacionado la hiperglicemia con las complicaciones de la diabetes. Algunos de estos estudios han demostrado que el tratamiento que disminuye los niveles de glucosa reduce los riesgos de la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía.

Son notables los resultados de la DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (4) Este estudio demostró inequívocamente, en la diabetes tipo 1, que bajando el nivel de glicemia postergaba el comienzo y disminuía la progresión de complicaciones micro vasculares. Las reducciones del riesgo variaron entre 35% a 75%. También se observó reducción en los eventos cardiovasculares pero sin significado estadístico.

Muchas observaciones han sugerido la correlación entre el control de la glicemia y las complicaciones de la diabetes en la diabetes tipo 2. El último ha sido el de Ohkubo (5). Este estudio, en 110 japoneses delgados, demostró que múltiples inyecciones de insulina las cuales dieron por resultado un mejor control de la glicemia, según los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c 17,1%) comparado con el tratamiento convencional (HbA1c 9,4%) reducían significativamente las complicaciones micro vasculares de la diabetes.

Tenemos ahora los resultados del más grande y más largo estudio en pacientes tipo 2: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

El estudio reclutó 5102 pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticados. Los pacientes fueron seguidos por un promedio de 10 años, para determinar a) si el uso intensivo de la terapia farmacológica, para disminuir los niveles de glucosa, diese por resultado una reducción de las complicaciones micro vasculares y cardiovasculares y b) si el uso de diferentes drogas: sulfonilúreas, metformina, insulina, tenían ventajas o desventajas terapéuticas.

Además, los pacientes que eran hipertensos fueron aleatorizados en dos grupos, control estricto o menos estricto de la presión arterial, para observar si el uso de un inhibidor de la ECA (captopril) o un beta bloqueador (atenolol) ofrecían ventajas o desventajas terapéuticas.

Un resumen de los resultados y conclusiones del estudio podría ser el siguiente:

La retinopatía, nefropatía y posiblemente la neuropatía se benefician de la reducción de los niveles de glicemia con terapia intensiva para alcanzar una medida de Hb A1c de 7,0% comparada con terapia convencional con una media de Hb A1c de 7,9%. Las complicaciones micro vasculares se redujeron en 25%.

Por cada punto de reducción de la Hb A1c hubo una reducción del 35% en el riesgo de complicaciones.

No se observó efecto significativo sobre las complicaciones cardiovasculares. Una reducción del 16%, que no es estadísticamente significativa en el riesgo de infarto del miocardio (fatal y no fatal) y muerte súbita pudo observarse.

La incidencia de eventos hipoglicémicos fue de 2,3% de pacientes por año, en los que recibían insulina.

El estudio demostró que reduciendo la presión arterial a una media de 144/82 redujo la hemorragia cerebral, las muertes relacionadas a la diabetes, la insuficiencia cardíaca, las complicaciones micro vasculares y la pérdida de la visión.

Hiperinsulinismo como factor de riesgo cardiovascular

La posibilidad de que pudiera haber defectos en la sensibilidad a la insulina en diferentes tejidos en los pacientes diabéticos fue planteada hace muchos años por Himsworth (8).

Recién en los años sesenta cuando se contó con el radioinmunoanálisis para la determinación de insulina y gracias a los trabajos de Berson y Yalow (9) pudo probarse que en los diabéticos adultos y sobre todo en los obesos había un "exceso" de insulina en el plasma lo que demostraba que había un defecto periférico, es decir, de los tejidos en la diabetes mellitus y se creó el término de resistencia a la insulina para clasificar a este estadio en la diabetes.

Posteriormente, debido a los estudios de Reaven (10), se creó el concepto de síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, que es una constelación de hallazgos clínicos y de laboratorio que incluyen: intolerancia a la glucosa, obesidad central, dislipidemia (aumento de los triglicéridos, disminución de las HDL, aumento de las LDL pequeñas y densas) hipertensión arterial, aumento de los factores protrombóticos y antifibrinolíticos y propensión a la enfermedad aterosclerótica en los vasos sanguíneos.

Hay otras condiciones en las cuales también se presenta resistencia a la insulina como son los ovarios poliquísticos, el embarazo, y la terapia con glucocorticoides.

La respuesta a la insulina ha sido medida por diferentes métodos, tratando de cuantificar la resistencia a la misma.

Lamentablemente no hay una expresión numérica que pueda ser útil a los clínicos para definir el término de resistencia a la insulina.

Hay muchos mecanismos para explicar la resistencia a la insulina. Por razones de espacio no podemos entrar en detalles, lo que sí está claro después del Consenso sobre Resistencia a la Insulina (11) es que una medida aislada del nivel de insulina en ayunas no debe ser usada rutinariamente como medida de riesgo cardiovascular.

La pregunta de fondo y la que interesa realmente a los clínicos es: ¿realmente la hiperinsulinemia es un factor de riesgo cardiovascular? La respuesta es conflictiva.

Hay opiniones a favor (12) y otras en contra (13). En todo caso queda claro que la reducción de peso que mejora la resistencia a la insulina es mandatoria en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Para hacer más confusa la situación se ha reportado (14) que tanto el hiperinsulinismo como el hipoinsulinismo son factores de riesgo para enfermedad coronaria.

¿Qué papel juega la membrana celular en la resistencia a la insulina? Varias funciones celulares que pueden estar comprometidas en la acción de la insulina, son moduladas por las propiedades físicas de la membrana celular, por lo tanto la resistencia a la insulina podría estar determinada por cambios en las propiedades de la membrana celular (15).

Hay que recordar que las membranas celulares están compuestas por una doble capa de lípidos y estudios experimentales han demostrado que alterando la cantidad de ácidos grasos y fosfolípidos altera las propiedades de unión de los receptores a la insulina y además la actividad de las quinasas.

La observación (16) durante un periodo de diez años de que el riesgo de desarrollar diabetes no dependiente de la insulina se relaciona con el contenido inicial de ácidos grasos en los ésteres del colesterol indica que las alteraciones de los ácidos grasos preceden a la diabetes.

Otra posibilidad es que el aumento de los triglicéridos en plasma que es una de las características de la dislipidemia de la diabetes mellitus provoque aumento en la incorporación de triglicéridos a la membrana con la correspondiente alteración de sus propiedades.

Disfunción endotelial en la Diabetes Mellitus

El término Disfunción Endotelial se utiliza cada vez más en medicina para explicar la etiopatogenia

de numerosas enfermedades, aunque en realidad no hay una definición clara de qué se entiende por disfunción endotelial y sobretodo no hay una forma práctica de estudiarla.

Así en el caso de la aterosclerosis se ha sugerido que la oxidación y elevación de la LDL podría ser una de las causas; el aumento de los radicales libres, el hábito de fumar, la hipertensión arterial, alteraciones genéticas, elevación de la homocisteína, podrían ser otras.

La disfunción endotelial da lugar a respuestas compensatorias como el aumento en la adhesión de los leucocitos y plaquetas al endotelio. El aumento de las actividades pro coagulantes y anticoagulantes y la formación de moléculas vaso activas como las citoquinas y los factores de crecimiento.

La adhesión de los leucocitos monocelulares al endotelio representa la lesión más temprana de la aterosclerosis.

Observaciones en pacientes diabéticos (17) han demostrado que los monocitos de pacientes diabéticos se ligan más ávidamente a las células endoteliales. Sin embargo, el mecanismo íntimo de esta adhesión aún no es muy claro.

Se piensa que en el endotelio se formarían moléculas específicas que son responsables de la adherencia, migración y acumulación y que éstas actuarían como receptores de las integrinas presentes en los monocitos. Estas moléculas de adhesión incluyen, entre otros, a las selectinas, las osteopontinas y las LDL modificadas.

En este punto hay que recordar que los macrófagos se derivan de los monocitos y que los macrófagos segregan una serie de sustancias que intervienen en el proceso de aterosclerosis.

Otro de los componentes sanguíneos que hay que mencionar son las plaquetas que cuando se activan liberan sus gránulos que llevan a la formación de ácido araquidónico libre que puede transformarse en el tromboxano A2 que es vasoconstrictor y agregante plaquetario. Esto último explicaría la terapia anti adhesión plaquetaria en la diabetes mellitus, como veremos a continuación.

¿Precede la endotelopatía a la Diabetes Tipo 2?

Se reconoce que el endotelio juega un papel importante en muchas enfermedades vasculares entre las que se incluyen la aterosclerosis y la diabetes mellitus. En sujetos normales se ha demostrado que la administración aguda de una sobrecarga de glucosa impide la vaso dilatación (18).

El disturbio de la función endotelial podría representar uno de los componentes de lo que denominamos resistencia a la insulina y que podría persistir aún en la

ausencia de hiperglicemia como ha sido demostrado en mujeres que presentaron diabetes gestacional (19). La hipertensión arterial que se asocia comúnmente con resistencia a la insulina también está asociada con la disfunción endotelial. Las alteraciones de los lípidos también pueden alterar la función endotelial, sobre todo las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas.

Antes de aceptar que la disfunción endotelial es totalmente secundaria a las anomalías antes mencionadas hay que considerar que la disfunción endotelial podría estar intrínsecamente relacionada al síndrome de resistencia a la insulina. Podría ser que el cambio se produzca en las propiedades biofísicas de la membrana celular que podrían alterar la presentación de los receptores a la insulina.

Nuevos factores de riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular en el diabético incluye: compromiso de las arterias coronarias, enfermedad cerebro vascular y enfermedad vascular periférica.

Los factores tradicionales de riesgo, además de la diabetes, incluyen: colesterol total mayor de 240 mg/dl. Presión arterial mayor de 140/90 mm Hg. Hábito de fumar. Historia familiar de enfermedad coronaria prematura y micro o macroalbuminuria.

La observación clínica de que hay pacientes que no teniendo estos factores de riesgo presentan enfermedad cardiovascular llevó a pensar en otros factores que ya se han planteado como nuevos factores de riesgo cardiovascular, entre otros, los siguientes: fibrinógeno, ferritina, homocisteína. Determinados factores de la coagulación. Nuevas lipoproteínas (Lpa). La pregunta que surge inmediatamente ya que tiene implicación en el manejo de los pacientes diabéticos, tanto en el ámbito privado como en el de los sistemas de salud pública es la siguiente: ¿Cómo debe ser estudiado el paciente diabético? ¿Es necesario determinar en todos los pacientes los nuevos factores de riesgo cardiovascular? ¿Cuál es el costo-beneficio de extender este estudio a todos los pacientes diabéticos?

Consideramos que por el momento no se puede dar una respuesta definitiva y que es necesario seguir concentrando los esfuerzos en mantener normales los tres clásicos factores de riesgo: la glicemia, el colesterol y sus fracciones y la presión arterial.

El problema no resuelto de la obesidad

A pesar de la estrecha relación que existe entre obesidad y diabetes y a pesar de los incesantes llamados a disminuir el número de personas obesas en la población general, hasta la fecha no se ha conseguido

absolutamente nada, por el contrario, ha aumentado la incidencia de la obesidad. Para mencionar una sola cita bibliográfica, Bronner, en un estudio publicado en 1995 sobre prevención primaria del accidente cerebrovascular (21) comparando cifras de 1990 con las de 1995 demostró que mientras que los otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, el hábito de fumar, los niveles de colesterol, la actividad física habían disminuido o se mantenían estables, la obesidad aumentó de 26% a 34%. Uno se pregunta: ¿por qué es tan difícil cambiar los estilos de vida?

Periódicamente se crean ilusiones sobre la situación del problema de la obesidad. Así, cuando en 1995 se descubrió la leptina (22) hormona que, producida en el tejido adiposo regularía la ingestión de alimentos a nivel del hipotálamo, se pensó que al fin se había resuelto el problema de la obesidad. La ilusión duró poco, pues en 1996 Considine (23) encontró que los pacientes obesos tenían leptina en exceso, en forma similar a lo que sucede con la insulina, por lo tanto el interés se trasladó, en forma similar también a lo que sucede con la insulina, a los receptores hipotalámicos a la leptina.

Digamos, de paso, con relación a leptina que nuevos estudios han demostrado que la leptina no sólo actúa sobre el hipotálamo sino también en la periferia contribuyendo al fenómeno de la resistencia a la insulina, que la leptina no sólo se produce en el tejido adiposo, sino también en otros tejidos como el estómago y los ovarios y últimamente se ha señalado que tiene propiedades angiogénicas (24). Esto último es muy importante porque el proceso de angiogénesis es muy importante en la diabetes, sobre todo en la génesis de la retinopatía proliferativa y actualmente se hacen numerosos esfuerzos por conseguir drogas anti-angiogénicas que servirían no sólo para la retinopatía diabética sino también en el tratamiento del cáncer.

Obesidad y diabetes: una complicada relación

La incidencia de la obesidad en la diabetes tipo 2 varía, pero puede llegar a ser tan alta como el 90%. Sin embargo no todas las personas con diabetes tipo 2 son obesas y no todos los individuos obesos desarrollan la diabetes tipo 2. Aquí surge la primera pregunta: ¿A qué se deben estas "excepciones?"

Tanto la diabetes tipo 2 como la obesidad son consideradas como desórdenes heterogéneos que obedecen a muchos factores etiológicos (25).

Los mecanismos que relacionan la diabetes tipo 2 con la obesidad están todavía por ser claramente identificados, hay, sin embargo, una fuerte asociación entre la presencia de obesidad y el desarrollo de la diabetes tipo 2.

Si definimos la obesidad como un índice de masa corporal mayor de 27,8 en los hombres y de 27,3 en mujeres, hay estudios que indican que la incidencia de diabetes es 3,8 veces más alta en los pacientes con sobrepeso.

En numerosos países se ha demostrado el aumento en el riesgo de presentar diabetes con el aumento de peso, sobre todo cuando el aumento de peso ha sido de larga duración y se ha presentado después de los 18 años.

Se ha observado también que una distribución central de la grasa corporal es un factor de riesgo para diabetes tipo 2, independientemente del grado de obesidad. (25)

La obesidad no sólo aumenta el riesgo de desarrollar diabetes sino que complica su manejo. La presencia de obesidad exacerba las anomalías metabólicas de la diabetes tipo 2, incluyendo la hiperglicemia, la hiperinsulinemia y la dislipidemia. Aumenta la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. La obesidad puede contribuir a una excesiva morbilidad y mortalidad en los diabéticos.

La obesidad es un factor de riesgo para la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular. La coexistencia de obesidad y diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de presentar estos desórdenes asociados.

La mortalidad de individuos con diabetes cuyo peso está 20 a 30% por encima del ideal, es 2,5 a 3,3 veces mayor que en aquellos que tienen peso normal.

Para aquellos con más del 40% sobre lo ideal el aumento es la mortalidad es 5,2 a 7,9 veces mayor.

Los beneficios de la pérdida de peso en el control de la diabetes tipo 2 se han reconocido desde hace muchos años.

Incluso una dieta estricta mejora el nivel de glicemia, antes de que se haya producido pérdida de peso. En más largo plazo una pérdida de peso sostenida mejora el control de la diabetes, lo que se comprueba con los niveles de hemoglobina glicosilada.

Varios estudios han documentado la mejoría en el control metabólico, aun con moderadas pérdidas de peso. Sin embargo, no todos los pacientes muestran una mejoría en el control metabólico con la pérdida de peso. Estos pacientes pueden estar en un estado avanzado de deficiencia de insulina.

La pérdida de peso mejora la resistencia a la insulina que es característica tanto de la obesidad como de la diabetes Tipo 2. Los mecanismos precisos de esta mejoría no han sido todavía definidos.

La pérdida de peso disminuye los niveles de insulina en ayunas. Sobre la secreción de insulina los resultados varían. La pérdida de peso no sólo mejora el control de la glicemia sino también mejora los desór-

denes coexistentes como la dislipidemia y la hipertensión. La mayoría de los diabéticos tipo 2 exhiben una dislipidemia mixta con triglicéridos elevados y disminución de los niveles de HDL. Las dos anomalías aumentan el riesgo de enfermedad coronaria.

Se reducen también los niveles de LDL y a través de la reducción en triglicéridos promueven la reducción de las llamadas partículas pequeñas y densas de LDL que son altamente aterogénicas.

La coexistencia de hipertensión acelera la progresión de las complicaciones micro y macro vasculares en la diabetes. La asociación de las dos entidades multiplica los riesgos. Numerosos estudios han documentado el hecho de que la pérdida de peso mejora tanto la presión diastólica como la presión sistólica. (26)

La distribución del tejido adiposo, en la parte superior del cuerpo, lo que es frecuente en los diabéticos aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad, independientemente del grado de obesidad. La relación cintura-cadera disminuye con el tratamiento lo que disminuye la resistencia a la insulina y mejora el perfil de lípidos.

Hay pocos estudios confiables sobre la relación entre pérdida de peso y mortalidad. Se ha observado que la mortalidad en diabéticos es mayor en la población general. Con la pérdida de peso el nivel de mortalidad vuelve a las cifras existentes en la población general.

Nuevos conceptos sobre aterosclerosis

Tradicionalmente se ha considerado que la aterosclerosis es un simple proceso de acumulación de lípidos en la pared arterial. El hecho de que los niveles de colesterol elevado y sobre todo del LDL fueran considerados como los principales factores de riesgo, mantuvo esta creencia. Ahora la situación está cambiando.

En primer lugar, el hecho de que la lesión más temprana de la aterosclerosis, la estria grasa, pueda estar presente en infantes y niños (26) lleva a pensar que la aterosclerosis es un proceso que se inicia muy temprano en la vida y que se agravaría debido a otros factores aparte de los lípidos.

Se ha mencionado la presencia de gérmenes, como la *Chlamydia pneumoniae* en las placas ateroscleróticas. Otros estudios han sugerido que el *Helicobacter pylori* podría estar también implicado.

Estos hallazgos han dado lugar a estudios clínicos sobre el uso de antibióticos en pacientes con aterosclerosis para observar los resultados a largo plazo.

Recientemente se ha propuesto (27) que la aterosclerosis es una enfermedad netamente inflamatoria. Una serie de agentes como las citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 y factor de creci-

miento transformador beta), enzimas proteolíticas (metaloproteinasas) y factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento similar a la insulina I) pueden jugar un papel crítico en la producción de las lesiones en la aterosclerosis.

Se calcula que sólo en el 50% de los casos es la hipercolesterolemia importante y que por tanto, si podemos modificar los componentes inflamatorios de la lesión, podría obtenerse beneficios a largo plazo como el infarto del miocardio y la hemorragia cerebral.

Dado que el proceso de la aterosclerosis es tan frecuente en el diabético, todo lo que contribuya a su manejo es de importancia para el futuro de los pacientes.

Aspirina como preventivo de las enfermedades cardiovasculares en la diabetes mellitus

Los diabéticos tienen un aumento del riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. La aterosclerosis y la trombosis son los mayores contribuyentes a la presentación de la enfermedad cardiovascular e incluso el riesgo puede estar presente aun antes de que se detecte la hiperglicemia en ayunas.

Las plaquetas de los pacientes con diabetes tienen tendencia tener una mayor facilidad para agregarse. El mecanismo es la mayor producción de tromboxano que es un potente vasoconstrictor y agregante antiplaquetario. (28)

La aspirina que bloquea la síntesis del tromboxano al acetilar la ciclooxigenasa de las plaquetas ha sido utilizada como primaria o secundaria estrategia para prevenir los eventos cardiovasculares tanto en diabéticos como en no diabéticos.

Hay numerosos estudios que han demostrado el valor de la aspirina. Uno de ellos, el estudio de salud de los médicos (29) con 22,071 participantes seguidos por cinco años demostró una reducción del 44% en el riesgo de infarto del miocardio.

En el caso de los diabéticos (533), el infarto se presentó en 11/275 (4%) de los diabéticos en terapia con aspirina y en 26/258 (10.1%) en aquellos que solo recibían placebo.

En los estudios de prevención secundaria, es decir en pacientes con enfermedad cardiovascular, la terapia con aspirina fue definitivamente protectora sobre todo en pacientes de alto riesgo.

Las dosis utilizadas varían entre 75 y 325 mg. Parece ser que las dosis menores 75 o 100 mg son igualmente efectivas. Como prevención de la injuria a la mucosa gástrica deben utilizarse tabletas con cubierta entérica.

En los casos en que no se pueda utilizar aspirina por sangrado, alergia u otra causa puede utilizarse la ticlopidina, aunque tiene efectos secundarios mayores a los de la aspirina.

Actualmente hay ensayos clínicos con dos sustancias, el ridogrel y la picotramida que combinan el bloqueo de la sintasa del tromboxano y el bloqueo de los receptores del tromboxano. Dado que la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son pacientes de alto riesgo para enfermedad cardiovascular es conveniente considerar la posibilidad de administrar aspirina como preventivo en los pacientes diabéticos.

Glicosilación de las proteínas y diabetes

El conocimiento de la fisiopatología de las complicaciones de la diabetes ha avanzado mucho con el conocimiento de los aspectos químicos y biológicos la glicosilación de las proteínas en la diabetes, sea en forma reversible como es el caso de la hemoglobina glicosilada (HBA_{1C}) o en forma irreversible como es el caso de los llamados productos finales de la glicosilación avanzada (AGES, "advanced glycosilation end-products", en la literatura en inglés).

La cantidad de los productos de la glicosilación temprana, como es el caso de la hemoglobina glicosilada aumenta cuando los niveles de la glucosa son elevados y retornan a lo normal cuando, debido al tratamiento, el nivel de glucosa retorna a lo normal. (30)

De ahí que el nivel de hemoglobina glicosilada se utilice como medida del control de la diabetes.

Aquí hay que hacer una observación. Cuando se tiene un resultado de hemoglobina glicosilada hay que saber que método se ha empleado para su determinación, ya que los niveles varían según el método empleado. Así en el estudio de DCTT, ya mencionado se ha utilizado para las determinaciones de la hemoglobina glicosilada el HPLC ("high power liquid chromatography") método costoso que no está al alcance de muchos laboratorios que utilizan el sistema de columnas que no da resultados tan exactos.

Hay una correlación casi lineal entre presencia de complicaciones y niveles de hemoglobina glucosilada.

Los dos efectos principales del acumulo de AGES son el aumento en la permeabilidad vascular y el engrosamiento e inelasticidad de las paredes de los vasos. (31)

En vista de esto se busca intensamente productos que impidan la formación de los AGES. Actualmente se estudia la aminoguanidina aunque todavía en fase I en humanos voluntarios.

Una observación a tener en cuenta es el hecho que hay diferencias entre los pacientes en el daño tisular mediado por la hiperglicemia, lo que indica que hay otros factores, quizá genéticos que expliquen esta diferente susceptibilidad y explica también la aparente paradoja de pacientes con glicemias normales que presentan complicaciones.

Antioxidantes y diabetes

No hay duda de que una mejor comprensión de los mecanismos celulares y moleculares a través de los cuales la hiperglicemia puede realizar su efecto tóxico sobre los vasos sanguíneos, es de la mayor importancia para desarrollar terapéuticas apropiadas.

La noción de que los llamados radicales libres (átomos o moléculas que tienen uno o más electrones no apareados en su estructura) están asociados a una serie de enfermedades como el cáncer, la diabetes (32) y procesos normales como el envejecimiento ha despertado el interés en lo que se ha llamado el estrés oxidativo.

El origen de los radicales libres en los sistemas biológicos incluye las radiaciones, sustancias químicas del medio ambiente y muchos estresantes biológicos, paralelamente el organismo produce una serie de proteínas antioxidantes como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y proteínas que ligan a metales como el hierro y el cobre. Hay también una serie de sustancias en la dieta como la vitamina C, la vitamina E, los carotenoides, los flavonoides, el selenio, que constituyen la red antioxidante, lo que indica que el daño oxidativo se produce cuando se altera el balance entre los oxidantes y los antioxidantes.

En el caso de la diabetes tiene particular importancia el aumento en la susceptibilidad de las lipoproteínas LDL a la oxidación, que inducirían las transformación de los macrófagos en células espumosas, iniciando el proceso de aterosclerosis.

Debe señalarse que es muy difícil medir, in vivo, los niveles de radicales libres debido a su vida media muy corta, su gran reactividad y su baja concentración, por lo que usa medidas indirectas como la determinación de los TBARS (sustancias reactivas al ácido barbitúrico).

Estudios más sofisticados como el de Dandona (33) han demostrado que el daño en el DNA en los diabéticos es cuatro veces mayor que en los controles y que los mecanismos de reparación del DNA están disminuidos, similar a lo que sucede en otros procesos como el cáncer.

Por lo anteriormente expuesto surge la pregunta: ¿Deben los diabéticos recibir suplementos de antioxidantes? La respuesta no es clara todavía. Si la dieta es balanceada no sería necesario.

Insulina en el cerebro: ¿por qué? y ¿para qué?

La atención sobre las acciones de la insulina se ha concentrado en el músculo, el hígado y el tejido adiposo. Ahora hay evidencia de que la insulina es vital para el cerebro y que influencia dos de las más apreciadas funciones del cerebro: la capacidad de aprender y la memoria. (34).

Estos estudios sobre los efectos de la insulina sobre la memoria son muy importantes por cuanto podrían llevar a contar con drogas que reduzcan la pérdida de la memoria en la enfermedad del Alzheimer y aún el proceso de envejecimiento normal.

Los estudios sugieren que la insulina realiza en el cerebro las mismas acciones que en los tejidos periféricos, es decir, permitir la entrada de glucosa a las neuronas, y manteniendo así su producción energética. Hay indicaciones que la insulina en el cerebro podría tener otros efectos benéficos como favorecer el desarrollo neuronal o inhibir la formación de las lesiones cerebrales constituidas por redes de neurofibrillas, características de la enfermedad de Alzheimer.

Algunos estudios sugieren que el metabolismo inadecuado de la glucosa puede crear un déficit del neurotransmisor acetil colina implicado en la mejoría de la memoria, a través de un déficit de acetil coenzima a que se requiere para la síntesis de la acetil colina y que se produce en el metabolismo de la glucosa.

Se ha encontrado en algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer aumento del nivel de insulina en el líquido cefalorraquídeo en comparación con los niveles plasmáticos lo que sugiere la posibilidad de un estado de resistencia a la insulina en el cerebro que podría ser tratado con las nuevas drogas que se están utilizando para el tratamiento de la resistencia a la insulina. Es pertinente recordar que la diabetes mellitus tipo 2 se acompaña con frecuencia de problemas con la memoria. (33)

Bibliografía

1. King H, Aubert, R.E., Hernández, W.H. Global burden of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
2. Informe del Comité de Expertos sobre el diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
3. Balkau, B., Shipley, M, Jarrett, R.J. et al High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged diabetic men *Diabetes Care* 1998; 21: 360-367.
4. 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; 329:977-986.
5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 years study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28:103-117.
6. Fuller JH, Shipley MJ, Rose GA, et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The White Hall Study *Br Med J* 1983; 287: 867-870.
7. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1999; Supplement 1, S27-S31.
8. Hinshaw HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci.* 1939; 4: 119-152.
9. Yallow RS, Berson S.A. Plasma insulin concentrations in non-diabetic and early diabetic subjects *Diabetes.* 1960; 9:254.

10. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
11. Consensus Development Conference on Insulin Resistance American Diabetes Association *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314.
12. Laakso M, Koovisto J. Epidemiological evidence for association of hyperglycemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Med.* 1996; 28:415-418.
13. Barrett-Connor E. Does hyperglycemia really cause coronary heart disease? *Diabetes Care* 1997; 20: 1620-1623.
14. Bonora E., Willet J, Kiechl S, et al. U-shaped and J-shaped relationships between serum insulin and coronary heart disease in the General Population. The Bruneck Study *Diabetes Care* 1998; 21: 221-230.
15. Tong P, Thomas T, Berrish T, et al. Cell membrane dynamics and insulin resistance in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1995; 345:357-358.
16. Vessby B, Aro A, Skarfors E, et al. The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes* 1994; 43:1353-1357.
17. Carantoni M, Abbasi F, Chu L, et al. Adherence of mononuclear cells to endothelium in vitro is increased in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1462-1464.
18. Tooke JE, Goh KL. Endotheliopathy precedes type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2047-2049.
19. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes *Diabetes Care* 1998; 21: 2111-2115.
20. Tong P, Thomas T, Berrish T, et al. Cell membrane dynamics and insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1995; 345: 357-358.
21. Bronner, L.L., Kantor D.S., Manson, J.E. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1392-1400.
22. Lindpaintner K. Finding obesity gene. A tale of mice and men *N Engl J Med* 1995; 332: 679-680.
23. Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiran, M.L. et al. Serum immunoreactive leptin in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
24. Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami Ch. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor *Science* 1998; 281: 1683-1686.
25. Maggio CA, Pi Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1744-1766.
26. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
27. Ross, R. Atherosclerosis. An inflammatory disease *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
28. Colwell, J.A. Aspirin therapy in diabetes *Diabetes Care* 1997; 20: 1767-1771.
29. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group final report on the aspirin component of the outgoing Physicians Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
30. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications length. *N Eng J Med* 1988; 318: 1315-1321.
31. Nakagami T, Kawahara R, Hori S, Omori Y. Glycemic control and prevention of retinopathy in Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 621-623.
32. Giuliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267.
33. Dandona P, Thusu K, Cook S, et al. Oxidative damage to deoxyribonucleic acid (DNA) in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1994; 43: Sppl.1. 35A.
34. Wickegren I. Tracking insulin to the mind. *Science* 1998; 280: 517-519.

Comentario a la presentación del doctor Rolando Calderón Velasco

Académico **Mario Sánchez Medina**

Se unen hoy dos circunstancias muy especiales en este período de mi vida, la primera, que uno de los profesionales más sobresalientes de América Latina vinculado a la misma especialidad, y la segunda, que un amigo quien entregó su afecto a mí madre con sentimientos filiales extraordinarios, hecho poco común en esta época, reciba hoy solemnemente el mayor galardón de la medicina colombiana, el ingreso a la Academia Nacional de Medicina.

Llega el doctor Rolando Calderón Velasco a nuestra Institución lleno de méritos científicos, académicos, humanísticos, con una inteligencia excepcional, a presentarnos un panorama concatenado, cimentado en hechos y en experiencias corroboradas y reproducidas por investigadores de su talla, de lo que a la luz de nuestros más recientes conocimientos, es la diabetes *mellitus*.

La visión epidemiológica que nos presenta es impresionante, si la actitud de las nuevas generaciones de diabetólogos y de las autoridades sanitarias es cruzarse de brazos y, peor aún, si la función del médico general se limita a la acción rutinaria de un tratamiento convencional, desconociendo que la diabetes *mellitus* no es una enfermedad, sino un gran conjunto de alteraciones genéticas, vasculares, metabólicas, etc. que llevan a la hiperglicemia. Por ello, está escrito, que si a un individuo infectado con el bacilo de Hansen se le denomina leproso, a quien tenga una hiperglicemia no se le puede llamar diabético.

Los 18 tópicos de la conferencia del doctor Calderón abarcan una concepción realista, vivida en 40 años de experiencia docente, de investigación, de intensa práctica profesional, de labor por 3 lustros en las directivas internacionales de la diabetología, de asesor en múltiples entidades y grupos investigativos de estudio y de difusión, de lo que ha sido en cada

período, en el curso de los años, el avance en todas las áreas etiopatogénicas de la diabetes, en un panorama que se vislumbraba a través de un cristal minúsculo hace 7 décadas, pero que cada día crece en amplitud y profundidad.

Cuando en los congresos de la Federación Internacional de la Diabetes y de la *American Diabetes Association*, de las cuales ha sido respectivamente su Vicepresidente y su Asesor nato para Latinoamérica, lo vi y escuché en el podium comentando y cuestionando ante milenaria audiencia, afirmaciones que asistentes quienes entendían el tema no osaban discutir. Entonces, no sólo mucho pude aprender, sino que en esos momentos vibró en mí el orgullo latino, al oír la respuesta evasiva de su interlocutor.

En el ámbito latinoamericano, sigue brillando en la madurez de su vida. Con él fundamos y también presidimos la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) quien realizó con su asesoría científica, hace 1 año en Cartagena, su XIII Congreso, la reunión más importante en ciencia y logros en la historia de la ALAD. No hay proyecto, acción o programa en América Latina que no lleve el sello del doctor Calderón, o pase por su consulta y comentario. El verdadero, sincero y auténtico respeto por su personalidad es envidiable. Su sencillez y comunicación es excepcional. Recuerdo hace años cuando tuvimos el honor de que el Presidente del Jurado Médico de la Fundación Nobel nos visitara en Colombia, el profesor sueco doctor Rolf Luft, ante el doctor Efraim Otero, Ex-presidente de nuestra Academia, y el que les habla, calificó a Rolando como el diabetólogo para juicios en nuestro continente. Que de este testimonio grabado para la historia médica de su patria.

El comentario a la conferencia del doctor Calderón requeriría otros tantos seminarios para aprovechar

y aplicar conceptos que presenta magistralmente. De todas sus afirmaciones se confirma a plenitud, que la diabetes *mellitus* es incurable y devastadora en sus complicaciones. Sin embargo, tiene tratamiento y las complicaciones específicas pueden detenerse largo tiempo. Por otras razones me limito a comentar, por cierto muy brevemente un solo aspecto de su presentación, que considero trascendental, cual es ni más ni menos la prevención de las complicaciones vasculares de la enfermedad.

Hace 35 años el signo específico de la microangiopatía diabética era el espesamiento de la membrana basal del capilar, pero la composición del material no estaba definida. Se llegó a postular que el daño vascular era genético sin relación con la hiperglicemia, puesto que se presentaba en gemelos idénticos normales hijos de progenitores con diabetes. Pero a partir de la década de los 80 se estableció el valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como indicador del buen y mal control de la noxa. Hoy es un examen de rutina, sin embargo en 1976 en esta Academia tuve la oportunidad de presentar las primeras experiencias colombianas particularmente relacionadas con la altura.

Así se avanzó rápidamente y quedó demostrado que el material depositado eran productos de glicosilación avanzada (AGE) esto en moléculas de glucosa circulante por largos períodos y en exceso, que se unen al NH₂ terminal de un aminoácido, productos algunos de ellos reversibles en su depósito, pero también en gran proporción irreversibles, que tenían su depósito en el capilar y por lo tanto responsables del daño vascular.

Los productos AGE se ligan en forma cruzada con algunos componentes de la matriz vascular, tales como el colágeno, dando lugar a puentes covalentes que no pueden degradarse enzimáticamente y se quedan depositados en las paredes y en la matriz endotelial de los capilares y arteriolas del enfermo con diabetes. Todo este cortejo patológico conduce a la acumulación de colágeno y proteínas plasmáticas que ocasionan el estrechamiento paulatino, lento e irreversible de la luz vascular.

Los cambios agudos reversibles, como son entre otros el aumento progresivo de la glicosilación hemoglobínica, la disminución del mioinositol, el au-

mento de la síntesis del glicerolaldehído, etc. de por sí se corrigen mediante un estricto control de la glicemia.

Pero los productos metabólicos de glicosilación avanzada como son la fructoso-lisina, carboximetil-lisina, pentosidina, furoil-furanil-imidazol (FFI), alquil-formil-diglicosil-pirrol (AFGP), galectina, etc., que se producen por ligadura cruzada y por condensación heterocíclica de dos moléculas de glucosa con dos grupos amino, son muy estables y son los que se depositan irreversiblemente en el capilar. Se les denomina productos Amadori y por fortuna pueden ser intervenidos farmacológicamente reemplazándolos por un producto no reactivo ni depositable en los tejidos.

El proceso de glicosilación es continuo dentro y fuera de la célula por acción no enzimática de reducción de los azúcares con grupos NH₂ libres, deshidratación, ciclización, reordenación y polimerización, cuyo objetivo es que el receptor forme los llamados "aductos" o bases de Schiff, los cuales en horas se nivelan con las concentraciones de glucosa y luego se reorganizan para formar en término de semanas los productos Amadori mucho más estables.

Entonces, si el buen control metabólico de la diabetes permite que no haya gran incremento de la glicosilación, en cambio la hiperglicemia y la hiperlipidemia permanentes, consecuencia de un profundo desajuste terapéutico, llevan al incremento y depósito no reversible de los productos AGE en la membrana basal capilar, arteriolar, etc. y al daño irreversible del glomérulo renal, de la retina y del sistema cardiovascular.

Todos estos hechos dieron margen para investigar un fármaco que se interpone en la formación de los siete productos mencionados. Se investigan no menos de 10 compuestos, uno de ellos con varios años en las tres fases de estudio, la aminoguanidina que se liga a uno de los precursores de los productos AGE, la ketoamina y da lugar a un nuevo producto, que no es reactivo y que sustituye al producto FFI y que impide ligaduras cruzadas responsables de tanta acción letal.

Si con un buen control terapéutico, una educación persistente del enfermo y la acción farmacológica se logra la prevención de las complicaciones vasculares de la diabetes, estoy seguro de que hemos dado un paso adelante y firme en el tratamiento de la enfermedad.