

## Hiper glucemia y complicaciones microangiopáticas en la diabetes

Dieuzeide G<sup>1</sup>

Después del descubrimiento y uso masivo de la insulina<sup>1</sup> se pensó que la diabetes era una enfermedad que podía controlarse, pero ese optimismo inicial – atribuible mayormente a la mejor sobrevida en los casos de coma diabético cetoacidótico e hiperosmolar – se vio rápidamente empañado por la observación constante de lesiones microangiopáticas que afectaban el riñón, la retina, los nervios periféricos y la aceleración del fenómeno de aterosclerosis en múltiples lechos vasculares en edades tempranas de la vida en los pacientes afectados por esta enfermedad.

Si bien hubo intentos pioneros<sup>2</sup> para relacionar la hiper glucemia con las complicaciones microvasculares, fue recién en 1993 cuando se tuvo la primera evidencia clínica contundente de que la hiper glucemia desempeñaba un rol primordial en la generación de las mismas.

Sin embargo, esta interrelación es compleja y persisten en nuestra época algunas preguntas que ya fueron resueltas por la evidencia clínica y otras que están pendientes de resolución.

Las preguntas pueden resumirse de la siguiente manera.

- 1) ¿Existe evidencia de que la hiper glucemia es un factor determinante en el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes?
- 2) ¿Tenemos evidencia de la presencia de una memoria hiper glucémica?
- 3) ¿Contamos con una hipótesis unificadora que explique por que la hiper glucemia es causante de las complicaciones microvasculares en la diabetes?
- 4) ¿Hay un valor umbral de glucemia plasmática a partir del cual se observe un franco incremento del desarrollo de complicaciones microvasculares?
- 5) ¿Cuál es el rol de la glucemia postprandial en la aparición de complicaciones microvasculares?
- 6) ¿Lo importante es el valor de la glucemia media o mas bien el grado de variabilidad glucémica?

- 1) La primera pregunta fue contestada suficientemente por el trabajo DCCT en 1993 en donde a un grupo de pacientes diabéticos se les asignó aleatoriamente un tratamiento intensivo con bomba o mediante la inyección de 3 o más dosis diarias de insulina y a un grupo control se le asignó un tratamiento convencional con dos dosis de insulina diarias. Al cabo de 9 años de tratamiento, el grupo de tratamiento intensivo había reducido el riesgo de aparición de retinopatía en 76%, la progresión de retinopatía subyacente en 54% y la aparición de retinopatía proliferativa grave en 47% con respecto al grupo de tratamiento convencional. Al mismo tiempo el tratamiento intensivo redujo la aparición de microalbuminuria en 39% y la de macroalbuminuria en 54%. La aparición de neuropatía diabética se redujo un 60% en el grupo de tratamiento intensivo vs el convencional.

El estudio UKPDS4 realizado en pacientes diabéticos tipo 2 del Reino Unido a quienes se colocó aleatoriamente en un tratamiento intensivo con drogas hipoglucemiantes y/o insulina versus un tratamiento convencional con dieta y ejercicio obtuvo una reducción del orden del 37% de las complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo en relación con el grupo de tratamiento convencional. En un análisis más reciente de este trabajo, se observó un efecto aditivo del control de la Tensión Arterial y el control de la glucemia en la reducción de todas las causas de mortalidad por diabetes en el grupo intensivo versus el grupo control. No obstante, en el ámbito de las complicaciones microvasculares, la reducción de 1% de la HbA<sub>1c</sub> se asoció a una reducción del 37% de las complicaciones microvasculares mientras que el descenso de 10 mmHg de Tensión Arterial redujo en una magnitud menor (10%) la aparición de las mismas<sup>5</sup>.

Trabajo recibido el 5/11/08 y aprobado el 13/7/09

<sup>1</sup> Doctor en Medicina U.B.A. - Especialista en Endocrinología. Colegio Medico de la Pcia de Bs.As. - Consejo de Recertificación Profesional. Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. - Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Diabetes.

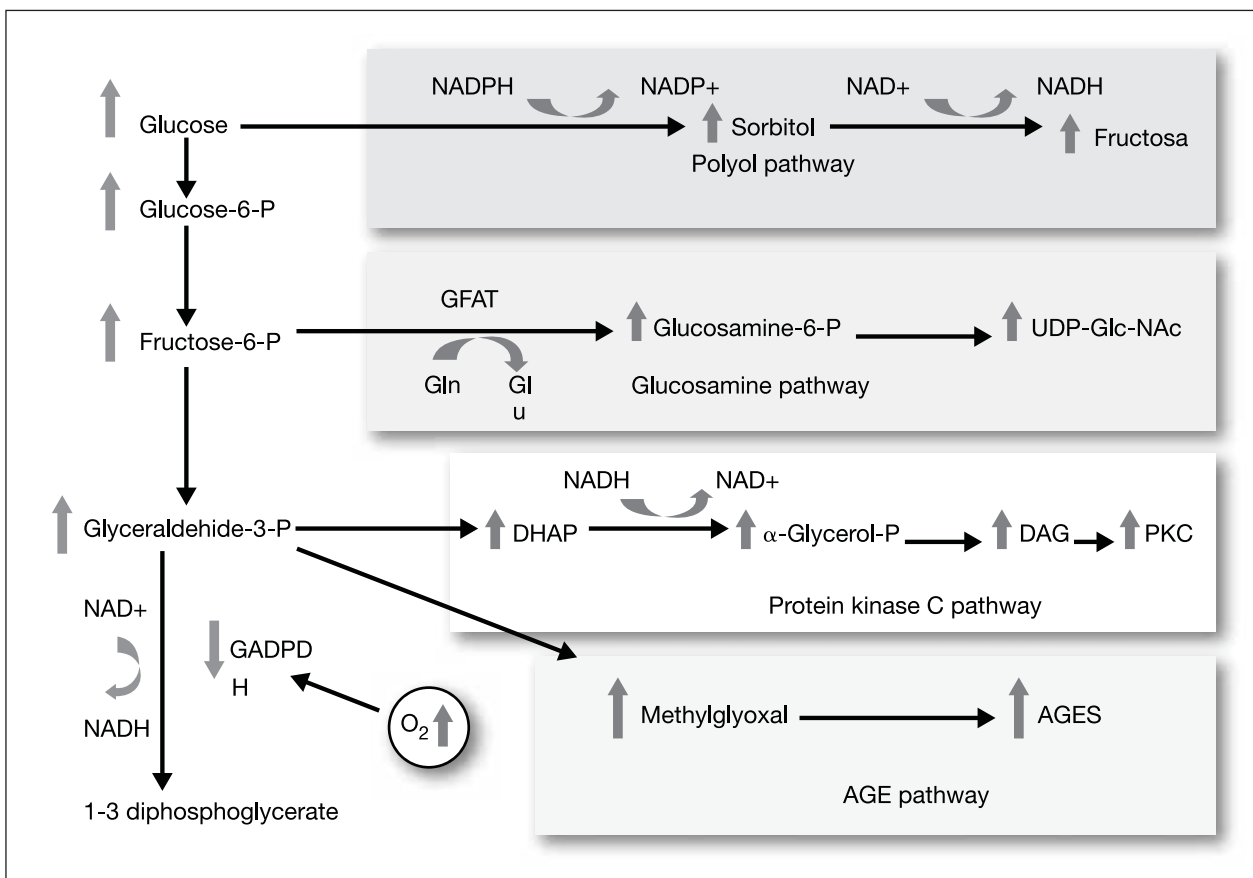
**Dirección Postal.** Dr. Guillermo Dieuzeide. Centro de Atención Integral en Diabetes, Endocrinología y Metabolismo. R.E. San Martin 280. Chacabuco. (6740) Pcia de Buenos Aires. Argentina. E-mail: dieuzeideg@speedy.com.ar

- 2) Con referencia a la segunda pregunta, ésta fue una hipótesis planteada durante bastante tiempo en el ámbito experimental<sup>6</sup> pero que sólo tuvo una respuesta efectiva en el marco de la evidencia clínica en el estudio de seguimiento de los pacientes del protocolo DCCT luego de 4 años (el DCCT/EDIC trial)<sup>7</sup>. Luego de finalizado el DCCT los valores de HbA<sub>1c</sub> tendieron a homogeneizarse entre el grupo de tratamiento intensivo y el grupo de tratamiento control (8.2% vs. 7,9%), sin embargo la tasa de progresión de enfermedad renal (nuevos casos de microalbuminuria) fue del 11% en el grupo de tratamiento convencional y del 5% en el grupo de tratamiento intensivo. Asimismo, se observó una reducción de la progresión de la retinopatía severa no proliferativa del orden del 76% en el grupo de tratamiento intensivo vs. el convencional.
- 3) Con respecto a la tercera pregunta, durante varios años existieron cuatro hipótesis competitivas relativas a la explicación fisiopatológica de las complicaciones de ocasionadas por la hiperglucemia en los tejidos susceptibles.
- a) La activación de vía de la enzima aldosa reduc-

tasa y la derivación del metabolismo de la glucosa hacia la formación de sorbitol fructosa<sup>8</sup>

- b) La activación de la vía de la glucosamina<sup>9</sup> a través de la fructosa-6 fosfato intracelular.
- c) El incremento de la producción de productos avanzados de glicosilación (AGE) a nivel intracelular a partir de dicarbonilos intracelulares<sup>10</sup>
- d) La activación de la vía de la protein kinase C<sup>11</sup>

Hacia fines del 2001, Michael Brownlee, basándose en investigaciones propias y de otro autores<sup>12</sup>, concluyó que la vía común que conducía a todas las complicaciones restantes conocidas era la excesiva producción de radicales libres de oxígeno en la cadena respiratoria mitocondrial la que se veía sobresaturada por el aflujo masivo de precursores de oxido reducción NADH y FADH. Cuando el potencial electroquímico de la membrana interna mitocondrial generado por el gradiente de protones es excesivamente alto, la vida media de complejos intermedios de transferencia de electrones como la ubisemiquinona se prolonga demasiado tiempo dando lugar a una desviación de la vía hacia la generación de anión superóxido. Este



anión difunde rápidamente a través de la membrana mitocondrial e inhibe la acción de la enzima gliceraldehído 3 fosfato dehidrogenasa bloqueando de esta manera toda la vía metabólica anterograda y aumentando la concentración intracelular de los productos intermedios de la degradación de la glucosa con la consiguiente activación de las vías descriptas<sup>13</sup>.

- 4) En relación a la pregunta de si existe un umbral glucémico para el desarrollo de complicaciones microvasculares, su respuesta se desprende de la misma definición de diabetes ya que establecer un límite de 126 mg/dl de glucemia en ayunas para su diagnóstico fue el resultado de importantes estudios observacionales epidemiológicos como el estudio de El Cairo, los estudios sobre Indios Pima y los relevamientos epidemiológicos del Centro Nacional de Estadísticas y Salud (NHANES III) quienes establecieron que a partir de esa cifra aumenta significativamente la prevalencia de retinopatía en los pacientes diabéticos<sup>14</sup>. Sin embargo, un seguimiento de varios años de pacientes que habían participado en el estudio DCCT, permitió observar que parte de los pacientes tratados en el grupo intensivo (58%) presentaban una regresión de la microalbuminuria a cifras normales de albuminuria urinaria y que uno de los factores predictivos de esa regresión era el alcanzar una meta de HbA<sub>1c</sub> menor a 8%<sup>15</sup>. Esto se sumaba

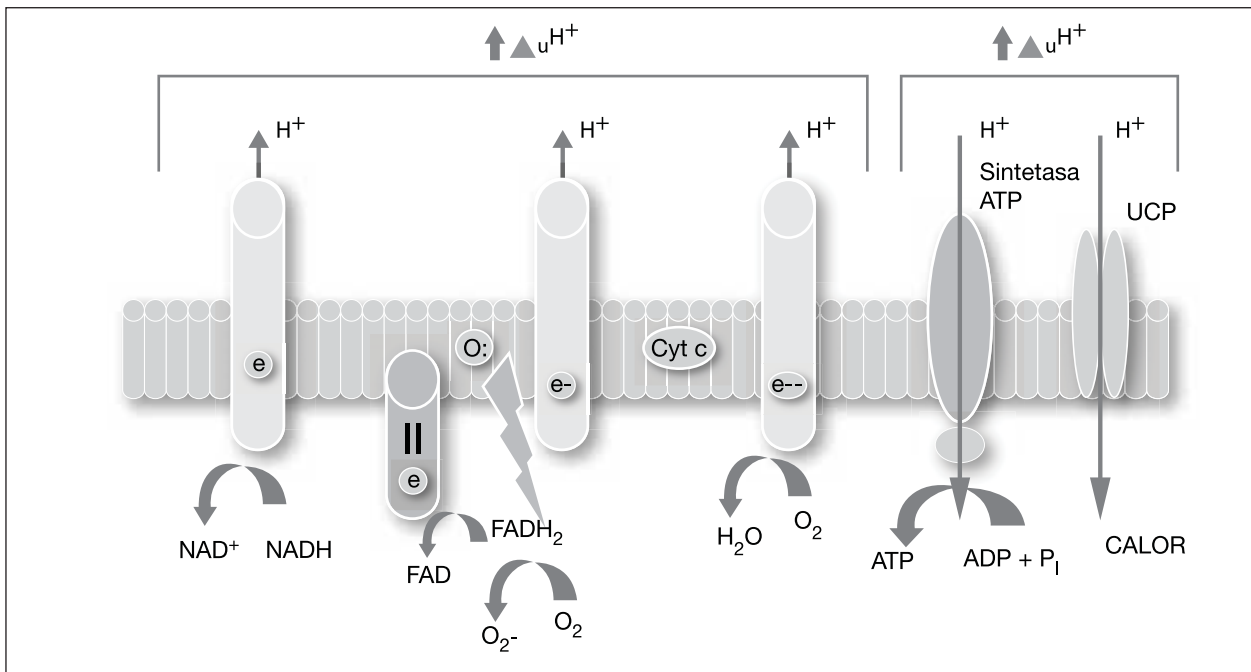
a observaciones previas realizadas por el mismo grupo en donde habían encontrado que la aparición de microalbuminuria tenía relación con un valor umbral de HbA<sub>1c</sub> de 8%<sup>16</sup>.

Esto llevó a la pregunta ¿Existe un umbral terapéutico seguro en donde debemos llevar a nuestros pacientes a fin de evitar al máximo el riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares disminuyendo al mismo tiempo el riesgo de hipoglucemias severas?<sup>17</sup>

A partir de éstas y otras observaciones se establecieron las guías de las distintas sociedades científicas para un valor de control deseable de HbA<sub>1c</sub> observándose una diferencia entre lo recomendado por la Asociación Americana de Diabetes<sup>18</sup> y la Federación Internacional de Diabetes<sup>19</sup> y otras sociedades. En el primer caso se establece un nivel de HbA<sub>1c</sub> de 7% y en las segundas un nivel de HbA<sub>1c</sub> de 6,5%.

Desde el año 2008 volvió a resurgir la problemática del umbral terapéutico deseable a partir de dos trabajos clínicos internacionales de envergadura que se propusieron precisamente determinar si era posible reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 comparando aquellos que alcanzaban un nivel medio de HbA<sub>1c</sub> menor a 6,0% vs. aquellos que alcanzaban un nivel de HbA<sub>1c</sub> igual o cercano 7%. Entre ambos trabajos, se suma una observación de 21.391 pacientes, de forma tal que son investigaciones altamente relevantes.

#### Producción de superóxido por la cadena de transporte de electrones. Brownlee M. Nature 414:813:2001



En el primero de ellos (ADVANCE) se asignó aleatoriamente un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 a un tratamiento standard alcanzándose un nivel de HbA<sub>1c</sub> de 7,3% vs. un grupo al que se le asignó un tratamiento intensivo con drogas hipoglucemiantes e insulina que debían incluir la glicazida a fin de alcanzar un nivel de HbA<sub>1c</sub> menor a 6,5%. Al cabo de 5 años de seguimiento se observó que el grupo de tratamiento intensivo obtuvo una reducción del punto final de eventos combinados micro y macrovasculares del orden del 10% fundamentalmente a partir de una reducción del 21% del desarrollo de nuevos casos de nefropatía<sup>20</sup>.

Sin embargo, la segunda investigación, publicada en el mismo número de la misma revista (estudio ACCORD) se preguntó: ¿es seguro alcanzar este umbral terapéutico?. En esta investigación también se asignaron aleatoriamente 10526 pacientes diabéticos tipo 2 a recibir un tratamiento intensivo a fin de obtener una HbA<sub>1c</sub> debajo del 6% (HbA<sub>1c</sub> media obtenida: 6,4%) y a un grupo control con tratamiento convencional a fin de obtener una meta de HbA<sub>1c</sub> entre 7 a 7,9% (HbA<sub>1c</sub> media obtenida 7,5%).

Al cabo de 3,5 años y medio el trabajo fue suspendido por el Comité de Seguridad ya que no sólo no se habían obtenido las metas previstas de una reducción de eventos macrovasculares compuestos (infarto de miocardio fatal y no fatal, muerte por causa cardiovascular y accidente cerebrovascular) sino que por el contrario, en el grupo de tratamiento intensivo se observaba un aumento de la mortalidad global sumados a un aumento del triple de la tasa de riesgo de hipoglucemias severas y de la necesidad de hospitalización de los pacientes por esta causa<sup>21</sup>. Esta es hoy una discusión central en la medicina diabetológica.

Por otra parte, ¿es fácil obtener una HbA<sub>1c</sub> menor al 6,5%? En un grupo de trabajo altamente motivado y entrenado como el del Hospital Steno, quienes siguieron a un grupo de diabéticos tipo 2 tratados de manera intensiva vs. un grupo control durante 13 años, la meta de HbA<sub>1c</sub> menor a 6,5% fue alcanzada en menos del 20% de los pacientes del grupo de tratamiento intensivo, siendo este el objetivo menos alcanzado al compararlo con las restantes metas propuestas de disminución de lípidos y tensión arterial<sup>22</sup>.

- 5) En cuanto a la quinta pregunta, es conocido el efecto de la hiperglucemia postprandial en relación a los efectos macrovasculares en la diabetes<sup>23,24</sup>. Sin embargo, existen datos más limitados respecto a si la hiperglucemia postprandial puede asociarse a mayor grado de complicaciones microvasculares en la diabetes. Uno de los pocos estudios existentes fue el estudio

de Kumamoto<sup>25</sup>. Si bien éste fue un estudio de un número escaso de pacientes tipo 2, los mismos fueron seguidos durante 6 años comparando dos ramas con tratamiento intensivo o convencional con insulina. En el mismo se observó que por encima del nivel umbral de glucemia postprandial de 180 mg /dl de glucemia se incrementaba 10 veces el riesgo de nefropatía y 6 veces el riesgo de retinopatía. Otro grupo de trabajo en Japón ha publicado recientemente que la hiperglucemia postprandial es mejor predictor del riesgo de retinopatía diabética que el valor de HbA<sub>1c</sub> en un seguimiento de 151 pacientes<sup>26</sup>.

- 6) Con respecto a la sexta pregunta, en los últimos años se tuvieron avances muy interesantes. Hacia 1970 fue descrito el Índice MAGE por Service y cols como una medida del grado de variabilidad glucémica en los pacientes diabéticos<sup>27</sup>. En fecha más reciente, Monnier y colaboradores<sup>28</sup> utilizando un sistema de monitoreo continuo de la glucemia, observó que dicho índice MAGE presentaba una correlación fuertemente positiva con la excreción urinaria de 24hs de 8-iso prostaglandina F<sub>2α</sub>, un derivado de la oxidación del ácido araquidónico planteando de esta manera que la oscilación glucémica diaria esta directamente relacionada a la magnitud del stress oxidativo sufrido por los tejidos. Este hallazgo fue apoyado enfáticamente por opiniones de peso como las del mismo Brownle<sup>29</sup>.

En contra de esta opinión, un grupo británico, realizando un análisis retrospectivo de los datos del estudio DCCT, observó que la variabilidad glucémica diaria y día a día de la glucemia en este grupo de pacientes no tuvo influencia en el desarrollo de la progresión de retinopatía o nefropatía<sup>30</sup> a diferencia de la glucemia media.

Sin embargo, este mismo grupo revisando nuevamente los datos del DCCT observó que la variabilidad del desvío standard de la HbA<sub>1c</sub> sumado al valor medio de la HbA<sub>1c</sub> tenía una relación fuertemente positiva con la mayor frecuencia de retinopatía y nefropatía diabética concluyendo que no es la variabilidad día a día de la glucemia la que ocasiona las complicaciones sino una variabilidad del status metabólico glucémico que abarca un mayor lapso de tiempo (mensual o bimensual)<sup>31,32</sup>.

En conclusión:

- 1) Existe suficiente evidencia (clase A) de que la hiperglucemia es un factor determinante en la aparición de complicaciones microvasculares en la diabetes.
- 2) Los efectos del mal control metabólico se mantendrían en el largo plazo configurando una "memoria hiperglucémica"

- 3) Contamos con una teoría unificadora de los efectos de la hiperglucemia en las complicaciones microvasculares
- 4) Una meta terapéutica de HbA<sub>1c</sub> menor a 6,5% lograría una reducción adicional del riesgo de microangiopatía, especialmente nefropatía, que una HbA<sub>1c</sub> del 7% pero deberá evaluarse cuidadosamente la factibilidad de lograrla y el riesgo de mayor mortalidad y necesidad de hospitalizaciones por hipoglucemia al que se expone a los pacientes. Este es un punto crítico que requiere mayores investigaciones.
- 5) La hiperglucemia postprandial pareciera tener importancia en el desarrollo de complicaciones microvasculares, pero se necesitan un mayor número de estudios al respecto
- 6) La variabilidad del perfil glucémico pareciera tener mayor importancia que el valor medio de la glucemia, y aún más la variabilidad en el largo plazo de la HbA<sub>1c</sub>, pero se necesitan ulteriores estudios que confirmen esta observación.

## Bibliografía

1. **Marti Luis Historia de la Diabetes.** Capítulo 1 Diabetes Mellitus Prof Maximino Ruiz. Editorial Akadia Segunda Edición 1994
2. **Pirart J.** Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1:168-188
3. **The DCCT research Group** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progresión of long term complications in insulin- dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1993; 329: 977-986
4. **UK prospective Diabetes Study Group.** Intensive blood glucose control with sulfonyl ureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes *Lancet* 1998; 352: 854-853
5. **Stratton I.M, Cull C., Adler I, Matthews DR, Neil H.A, Holman RR** Additive effects of glycemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study. *Diabetologia* 2006; 49: 1761-1769
6. **Ido Y, Mc Howat M, Chang KC** Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl carnitine. *Diabetes* 1994; 43:1469-1477
7. **The DCCT –EDIC group** Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four year after a trial of intensive therapy. *NEJM* 2000; 342: 381-389
8. **Williamson JR ,Chag K, Frangos M.** Hyperglucemic pseudohypoxia and diabetes complications *Diabetes* 1993; 42: 801-813
9. **Spiro RG** Role of insulin in two pathways of glucose metabolism: in vivo glucosamine and glycogen synthesis *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1959; 82:366-374
10. **Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW:** Chemical modifications of proteins by methylglyoxal. *Cell Mol. Biol.* 1998; 44:1139-11451
11. **De Rubertis FR, Craven PA.** Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes: mechanism and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1994; 43:1-8
12. **Du Xi, Edelstein D, Rosetti L.:** Hyperglycemia induced mitochondrial superoxide over produccion activates hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor 1 expression by increasing Spl Glycosilation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2000; 97: 12222-12226
13. **Brownlee M.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-820
14. **The Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
15. **Perkins B.,Fiocco L., Silva K., Finkelsein Ph, Krolewsky A.** Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes . *NEJM* 2003; 23:2285-2293
16. **Krolewsky A, Laffel LMB, Krolewsky M, Quinn M,Warrant JH.** Glycosilated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus *NEJM* 1995; 332:1251-5
17. **Viberti GC:** ¿ A glycemic threshold for diabetic complications? *NEJM* 1995; 19: 1293
18. **American Diabetes Association.** Clinical practice recommendations :*Diabetes Care* 2007; 30 (suppl 1) S4- 41
19. **Clinical guidelines Task Force:** International Diabetes Federation:Global Guidelines for treatment of type 2 diabetes 2005
20. **The ADVANCE collaborative Group.** Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 24:2560-72
21. **The ACCORD Study Group.** Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM*:2008; 24: 2545-59
22. **Gaede P, Andersen H, Parving H, Pedersen:** Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes *NEJM* 2008; 6:580-591
23. **The DECODE Study Group.** The Diabetes Epidemiological: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161:397-405.
24. **Bonora E, Kiechi S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, Willeit J:** Impaired glucose tolerance, type II diabetes and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000; 43: 156-164.
25. **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Myata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N,Shichiri M.** Intensive insulina therapy prevent the progresión of diabetic microvascular complications in Japanese diabetics with non insulin dependent diabetes mellitas: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 3:68
26. **Toshihiko Shiraiwa, MD, Hideaki Kaneto, MD, PHD, Takeshi Miyatsuka, MD, PHD, Ken Kato, MD, Kaoru Yamamoto, MD, Ayaha Kawashima, MD, Tsutomu Kanda, MD, PHD, Masaaki Suzuki, MD, PHD, Eiichi**

- Imano, MD, PHD, Munehide Matsuhisa, MD, PHD, Masatsugu Hori, MD, PHD and Yoshimitsu Yamasaki, MD, PHD** Postprandial Hyperglycemia. Is a Better Predictor of the Progression of Diabetic Retinopathy Than HbA<sub>1c</sub> in Japanese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 2806-2807.
27. **Service F.J, Molnar G.D., Roseverrar J.W., Ackerman E., Gatewood L.C, Taylor W.F.** Mean amplitude of glycemic excursion, a measure of diabetic inestability. *Diabetes* 1970; 19:644-655
28. **Monnier L, Mas E, Ginet Ch, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette PhD.** Activation of oxidative stress by acute fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *J.A.M.A* 2006; 14:1681-1687
29. **Brownlee M, Hirch I.** Glycemic variability: a HbA<sub>1c</sub> independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006; 14:1707
30. **Kilpatrick E, Rigby A, Atkin S:** The effect of glucose variability in the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1486-1490
31. **Kilpatrick E., Rigby A, Atkins S:** HbA<sub>1c</sub> variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:2198-2202.
32. **Kilpatric E., Rigby A, Atkins S.** Hull United Kingdom. HbA<sub>1c</sub> variability and the risk of microvascular complications in Type 1 Diabetes-Data from the DCCT Poster N° 817-P 68th Sientific Session of the American Diabetes Association San Francisco California. *Diabetes Supplement* 2008; 1:1-A944