

MÁS ALLÁ DE LA DIABETES MELLITUS: GLICACIÓN DE PROTEÍNAS

BEYOND DIABETES MELLITUS: PROTEIN GLYCOSYLATION

Dilia Aparicio Marengo¹, Marlene Durán Lengua²
Corporación Universitaria Rafael Núñez, Colombia

RESUMEN

Las evidencias que apoyan la hiperglucemia crónica como causante de una serie de complicaciones macro y microvasculares son abrumadoras. Las alteraciones fisiopatológicas que se derivan de esta patología van más allá del significado de niveles elevados de glucosa, como consecuencia de una secreción adecuada de insulina o una resistencia de los tejidos al ingreso de glucosa a las células. Las consecuencias de estos niveles elevados de glucosa por tiempo prolongado, en última instancia conducen a la glicación de las proteínas, cuyas consecuencias es un funcionamiento deficiente, además de la formación de productos finales de glicación avanzada. La evaluación de la hemoglobina glicosilada, o la albumina glicada son indicadores del tiempo que llevan las proteínas expuestas a altas concentraciones de glucosa o al estado glicémico del paciente, pero también intervienen en complicaciones a largo plazo como la nefropatía diabética. La consecuencia de estas proteínas glicadas y la formación de productos avanzados de glicación es el mal funcionamiento de órganos vitales, envejecimiento y desarrollo de enfermedades degenerativas como el Alzheimer.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Hiperglicemia, Productos finales de glicación avanzada.

ABSTRACT

The evidence supporting chronic hyperglycemia as the cause of a series of macro and microvascular complications are devastating. Pathophysiological changes that result from this condition go beyond the meaning of high levels of glucose, as a result of inadequate insulin secretion or tissue resistance to the entry of glucose into cells. The consequences of these high glucose levels for prolonged periods, ultimately lead to the glycation of proteins, the consequences of a malfunction, in addition to the formation of advanced glycation end products. The evaluation of glycated hemoglobin, glycated albumin or time are indicative proteins bearing exposed to high concentrations of glucose or glycemic condition of the patient, but also involved in long-term complications as diabetic nephropathy. The consequence of these glycated proteins and the formation of advanced glycation end products are the malfunction of vital organs aging and development of degenerative diseases like Alzheimer's.

Keywords: Diabetes mellitus, Hyperglycemia, Glycosylation end products advanced.

Recibido: Octubre 2 de 2015

Aceptado: Noviembre 19 de 2015



1. Microbióloga, Magíster en Microbiología, Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez. Grupo de Investigación GINUMED.
2. Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez. Bact, Especialista en Bioquímica Clínica, Magíster en Farmacología Ph.D en Ciencias Biomédicas. Grupo de Investigación GINUMED. marlene_duran@hotmail.es

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina, o ambos. La hiperglucemia crónica en la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diversos órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (1). Los productos finales de glicación avanzada (AGE) desempeñan un papel central en la génesis y progresión de las complicaciones de la diabetes mellitus tanto tipo 1 como tipo 2, y se han encontrado en pacientes no diabéticos como un marcador importante de enfermedad cardiovascular (2).

¿QUÉ SON LOS AGE? Son un grupo complejo y heterogéneo de compuestos formados por la reacción no enzimática de los azúcares reductores como la glucosa con aminoácidos, péptidos, proteínas y ácidos nucleicos. En particular algunos intermediarios reactivos como el metilgloxal, el cual modifica rápidamente las cadenas laterales de las proteínas, sobre todo a las que llevan arginina o lisina con grupos amino libres. Todas las proteínas pueden experimentar reacciones de glicación no enzimática, causando una alteración de su función. Estas reacciones generan diferentes tipos de especies reactivas de oxígeno (ERO) durante la formación de productos de Amadori y las reacciones que desembocan en productos avanzados de glicación (AGE). Carboximetil-lisina-proteína, carboxietil-lisina-proteína y arginin-pirimidina-proteína son algunos de los AGE estables identificados; sin embargo la cantidad y variedad de productos es muy grande y de muy diversas características químicas (3). La glicación no debe confundirse con glicosilación que supone la adición de carbohidrato a una proteína

con fines regulatorios, de señalización o identificación (4).

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus se caracteriza por deficiencia en la secreción, o resistencia a la acción de la insulina. Se estima que esta enfermedad afecta entre 4-6 % de la población mundial (5). La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la diabetes, como un problema de salud pública. La frecuencia de diabetes se ha incrementado en los últimos 40 años dejando de lado que existe un subregistro en países del tercer y primer mundo. La Federación Internacional de Diabetes estima que 366 millones de personas alrededor del mundo tienen DM y se espera que para el 2030 estas cifras aumenten a 552 millones de personas, lo cual equivale aproximadamente a 14 millones de casos nuevos cada año (4,6).

En 2014 la prevalencia mundial de la diabetes fue del 9 % entre los adultos mayores de 18 años. Se calcula que en 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencia directa de esta enfermedad (7). Más del 80 % de las muertes por diabetes se registra en países de ingresos bajos y medios. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030 (8).

En Colombia la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 oscila entre el 4 y el 8 %. En las zonas rurales es menor del 2 %. El mestizaje, el envejecimiento y los factores asociados a la urbanización son los principales determinantes de la epidemia de diabetes que se observa en el país. Entre estos últimos destaca la alta frecuencia de sobrepeso (más del 30 %) y de síndrome metabólico (entre 20 y 35 %). La intolerancia a la glucosa es casi tan frecuente como la

diabetes. Esta enfermedad se encuentra entre las primeras cinco causas de muerte en Colombia y su morbilidad también es considerable (9).

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS Y LA HIPERGLICEMIA. Las complicaciones más comunes en pacientes con diabetes mellitus son la nefropatía diabética y la enfermedad cardiovascular, estas son responsables del 50-80 % del total de muertes por esta patología. La retinopatía, nefropatía y neuropatía son consideradas complicaciones microvasculares o microangiopatía. Mientras que la arterosclerosis, infarto agudo al miocardio, accidente cerebro-vascular y vascular periférico, con gangrena son denominadas complicaciones macrovasculares o macroangiopatía. También existen complicaciones mixtas como es el caso del pie diabético (10).

La hiperglicemia conduce a una mayor formación y acumulación de productos finales de glicación avanzada. Estos incluyen diversos compuestos formados por la reacción de Maillard, que es una glicación no enzimática de grupos amino libres por azúcares y aldehídos, y estas moléculas desempeñan un papel importante en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares en diabetes mellitus (11,12). Las manifestaciones clínicas resultantes incluyen alteración microvascular en las extremidades, el miocardio, los riñones y la médula ósea, provocando la pérdida de la extremidad y disfunción del órgano afectado, la alteración del proceso de cicatrización en heridas y la hematopoyesis alterada. Disfunción macrovascular aumentando el riesgo de infarto, eventos oclusivos cerebrales o periféricos a través de la remodelación vascular aterosclerótica, y la erosión endotelial (13).

Las complicaciones crónicas se correlacionan con la

severidad de la hiperglicemia. Existen algunas hipótesis que intentan explicar la correlación asociada a las complicaciones de la hiperglicemia, entre las que se cuentan las siguientes: La hipótesis de la glicación, (14) aldosa reductasa (15). Trastornos en la actividad de la proteína quinasa C y la pseudohipoxia (16). El estrés oxidativo (17) trastornos del metabolismo de las lipoproteínas (18) y alteraciones en el funcionamiento de las citoquinas (19).

El incremento en la vía de los polioles, en los tejidos que toman libremente la glucosa de la sangre, que no requieren de insulina para su captación y que contienen la enzima aldosa reductasa (riñón, tejido nervioso y vascular, y cristalino), el flujo de este monosacárido al interior de sus células está limitado en condiciones de normoglicemia, tanto por las concentraciones intracelulares de este azúcar como por su poca afinidad con la enzima. La vía de los polioles o del sorbitol es una cascada de reacciones químicas en la cual se obtiene fructosa a partir de la glucosa, pasando por el sorbitol, jugando un papel protagónico en este proceso la enzima aldosa reductasa (20). Esta enzima está presente en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), el riñón (podocitos, células mesangiales y epitelio tubular) y los nervios periféricos (axones y células de Schwann) (21). El sorbitol no difunde fácilmente a través de las membranas, por lo que su aumento dentro de la célula contribuye a incrementar la presión osmótica intracelular y los tejidos se dañan por el edema celular (22).

La proteína quinasa C (PKC) pertenece a la familia de las serinas/treoninas fosfocinasas (enzimas con capacidad de fosforilar proteínas) presenta, por lo menos, 11 isoformas codificadas por 10 genes diferentes, de los cuales la b y la d son las que se activan esencialmente por la hiperglicemia (23). Las

alteraciones celulares estructurales y funcionales atribuidas a la activación de la PKC son muy variadas, y dependen de la afectación de la función de esta enzima en los mecanismos de transducción de señales y en su participación en la regulación de la expresión de diversos genes, incluyendo a los que codifican la síntesis de proteínas de matriz extracelular (fibronectina y colágeno tipo IV), del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del factor de crecimiento-transformación b1 (TGF-b1) y su receptor (20). Como consecuencia de la hiperactivación de PKC se presenta, entre otras, disminución de la actividad de la NOS endotelial y, por lo tanto de la producción de óxido nítrico (ON), e incremento de la producción de la endotelina-1, lo cual provoca vasoconstricción e hipoxia tisular, induce la agregación promoviendo la hipertensión y la aterogénesis (24).

La exposición a la glucosa, a los ácidos grasos libres en el tejido arterial induce la producción de aniones superóxido y disminuye la biodisponibilidad del óxido nítrico en la pared vascular, el tratamiento antioxidante actúa recuperando la función endotelial bajo estas condiciones. Una producción normal de ROS es necesaria para el buen funcionamiento de las células endoteliales, pero en la diabetes, un incremento en la producción de estas especies lleva a la disfunción (25).

GLICACIÓN. La reacción de glicación no enzimática fue descubierta por el químico francés L. Maillard en 1912. Las glicaciones no enzimáticas consisten en una serie de reacciones en los grupos amino libres de las proteínas (como por ejemplo, residuos de la lisina) con los grupos carbonilo de los azúcares aldehídos, como la glucosa acíclica, a través de una adición nucleofílica formándose de este modo una aldimina, conocida como base de Schiff. Este

producto temprano de la glicación aumenta rápidamente unas pocas horas después de la incubación de proteína y glucosa, la reacción de glicación ocurre en menor grado en lípidos y DNA para formar los productos de glicación precoz, también llamados de Amadori o fructosamina (26). Este proceso fue demostrado primeramente en la hemoglobina (27). La albúmina glicada supone el 80 % de las proteínas glicadas circulantes y la albúmina modificada con Amadori es la forma predominante *in vivo*. En la albúmina *in vivo*, los principales residuos sujetos a glicación son lisinas en las posiciones 525, 439, 281 y 199, siendo la más importante la modificación en la posición 525 (28).

MECANISMO DE ACCIÓN. La unión de AGE a las proteínas circulantes e intracelulares conduce a alteraciones en el funcionamiento celular. Bajo condiciones de hiperglicemia las células endoteliales, los factores de crecimiento fibroblásticos, (bFGF) sufren aumento de glicación que resulta en reducción de la actividad mitogénica. Este proceso interfiere con la formación de óxido nítrico, produciendo vasoconstricción en pacientes diabéticos, la unión a proteínas mitocondriales se asocia a mayor producción de superóxido en las mitocondrias, y por lo tanto aumento del estrés oxidativo (2). Los AGE en circulación se unen a varias proteínas entre las que se han identificado receptores de macrófagos AGE-R1, AGE-R2 y RAGE (29).

Al igual que la medida de la cantidad de hemoglobina glicada (HbA1c) en eritrocitos, la determinación de la concentración en el suero de la albúmina glicada evalúa la glicemia de una manera retrospectiva, abarcando un periodo de entre 2-3 semanas en humanos. La hemoglobina glicada (HbA1c) es otro producto de Amadori y sirve como marcador del estado glicémico durante el mismo periodo

mencionado; sin embargo, se ha encontrado que la albúmina glicada tiene sus propios efectos biológicos relacionados con la nefropatía diabética y otras complicaciones (30). Además de la albúmina, existen muchas otras proteínas abundantes en el plasma en las que se identificaron modificaciones de Amadori como en la transferrina, la α -1-antitripsina, la α -2-macroglobulina, la apolipoproteína A-I y Ha-II, el fibrinógeno y la α -1-glicoproteína ácida, así como otras proteínas moderadamente abundantes (31).

La hemoglobina glicosilada (HbA1C) tiene una menor afinidad por el oxígeno; cuando la albúmina se glica se reduce su afinidad por la bilirrubina en un 50 % y en un 95 % por los ácidos grasos. La glicación de la LDL conduce a una menor captación por los fibroblastos y por tanto, a un menor clearance plasmático. La glicación de la fibrina reduce su degradación por la plasmina. En el caso de la antitrombina III, su glicación disminuye su afinidad por la heparina, con lo cual se reduce su capacidad para inhibir a la trombina. Una gran parte de la investigación sobre la glicación no enzimática *in vivo*, se ha centrado en proteínas con un recambio metabólico muy lento, tales como las proteínas del cristalino, la mielina de los nervios y el colágeno de la matriz extracelular. Todas estas proteínas pertenecen a tejidos insulino-independientes, se glican *in vivo*, y acumulan productos de Amadori a un ritmo acelerado en la diabetes. Los tejidos que las contienen (cristalino, nervios y pared vascular), son los que se afectan más en procesos como la diabetes y el envejecimiento (32).

La glicación de las proteínas conduce a una modificación de las mismas, las cuales juegan un papel importante en las complicaciones de la patogénesis de la diabetes. Esto se asocia al mayor daño

presentado en aquellos tejidos cuya utilización de glucosa no es regulada por la insulina como ocurre en tejidos ricos en colágeno como el riñón, retina y endotelio vascular, lo cual apoya fuertemente la hipótesis de la influencia de la glicación en estas complicaciones (33).

CONCLUSIONES

La diabetes mal controlada es capaz de desencadenar complicaciones graves con desenlaces fatales. Aunque no está demostrado cómo la hiperglicemia contribuye específicamente a estas complicaciones existen algunas hipótesis, entre las que se tejen el papel que juega el estrés oxidativo junto con la glicación proteica. Actualmente se están realizando investigaciones sobre la función que juegan los receptores de estos AGE, conocidos como RAGE y el posible efecto en la disminución de estas complicaciones en la intervención de su funcionalidad, aunado al mantenimiento de unos niveles de glicemia cercanos a los valores normales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Association. AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2005; 28:S37.
2. Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Ulianich L, Chello M, Nappi F. Basic and clinical research against Advanced Glycation End Products (AGEs): new compounds to tackle cardiovascular disease and diabetic complications. *Recent patents on cardiovascular drug discovery*; 2015.
3. Thornalley P, Langborg A, Minhas H. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem J*. 1999; 344:109-16.

4. Calderón Salinas JV, Muñoz Reyes EG, Quintanar Escorza MA. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB Revista de Educación Bioquímica*. 2013; 32(2):53-66.
5. Gugliucci A. Glicación de proteínas: rol pro-tagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Med Uruguay*. 2000; 16:58-75.
6. Atlas ID. International Diabetes Federation (2012). ISBN 2930229853. 2012:7.
7. Organization WH. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva: WHO; 2014.
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos med*. 2006; 3(11):e442.
9. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Avances en diabetología*. 2010; 26(2):95-100.
10. Mantilla MET. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2001; 2(2):131-41.
11. Wiwanitkit V. Myoglobin glycosylation process in poorly controlled diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2010; 4(1):3-4.
12. Nenna A, Nappi F, Avtaar Singh SS, Sutherland FW, Di Domenico F, Chello M, et al. Pharmacologic Approaches Against Advanced Glycation End Products (AGEs) in Diabetic Cardiovascular Disease. *Research in cardiovascular medicine*. 2015; 4(2).
13. Kuschnerus K, Landmesser U, Kräinkel N. Vascular repair strategies in type 2 diabetes: novel insights. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2015; 5(5):374.
14. Njoroge FG, Monnier VM. The chemistry of the Maillard reaction under physiological conditions: a review. *Progress in clinical and biological research*. 1988; 304:85-107.
15. Steinmetz PR, Balko C, Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *New England Journal of Medicine*. 1973; 288(16):831-6.
16. Ziyadeh F. Mediators of hyperglycemia and the pathogenesis of matrix accumulation in diabetic renal disease. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1994; 21(4-5):292-302.
17. Boel E, Selmer J, Flodgaard HJ, Jensen T. Diabetic late complications: will aldose reductase inhibitors or inhibitors of advanced glycosylation endproduct formation hold promise? *Journal of Diabetes and its Complications*. 1995; 9(2):104-29.
18. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism*. 1995; 44(3):363-8.
19. Lopes-Virella MF, Virella G. Cytokines, modified lipoproteins, and arteriosclerosis in diabetes. *Diabetes*. 1996; 45(Supplement 3):S40-S4.
20. Cruz Hernández J, Licea Puig M, Hernández García P, Abraham Marcel E, Yanes Quesada M. Aldosa reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin [Internet]*. 2012; 58(2):102-7.
21. Díaz-Flores M, Baiza-Gutman LA, Ibáñez-Hernández MÁ, Pascoe-Lira D, Guzmán-Greenfel AM, Kumate-Rodríguez J. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gaceta médica de México*. 2004; 140(4):437-47.
22. Chung S, Chung S. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Current drug targets*. 2005; 6(4):475-86.

23. Mellor H, Parker P. The extended protein kinase C superfamily. *Biochem J.* 1998; 332:281-92.
24. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Bangstad H-J, Hanssen K. Blood glucose control and microvascular complications- what do we do now? *Diabetologia.* 1994; 37(12):1172-7.
25. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2010; 11(1):61-74.
26. Brownlee M. Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes mellitus: theory and practice.* 1990; 1:279.
27. Stevens VJ, Vlassara H, Abati A, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. *Journal of Biological Chemistry.* 1977; 252(9):2998-3002.
28. Shaklai N, Garlick RL, Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of human serum albumin alters its conformation and function. *Journal of Biological Chemistry.* 1984; 259(6):3812-7.
29. Vlassara H, Bucala R. Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes.* 1996; 45(Supplement 3):S65-S6.
30. Cohen MP. Intervention strategies to prevent pathogenetic effects of glycated albumin. *Archives of biochemistry and biophysics.* 2003; 419(1):25-30.
31. Jaleel A, Halvatsiotis P, Williamson B, Juhasz P, Martin S, Nair KS. Identification of Amadori-modified plasma proteins in type 2 diabetes and the effect of short-term intensive insulin treatment. *Diabetes care.* 2005; 28(3):645-52.
32. Takeuchi M, Takino J-I, Yamagishi S-I. Involvement of TAGE-RAGE system in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Journal of Ophthalmology.* 2010; 2010:1-12.
33. Méndez JD. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gac Med Mex.* 2003; 139(1):49-55.