

Revisión Clínica

Medwave 2013;13(3):e5657 doi: 10.5867/medwave.2013.03.5657

Insulinorresistencia y generación de productos finales de la glucosilación avanzada

Insulin resistance and generation of advanced glycation end products

Autores: Alvaro Gudiño Gomezjurado⁽¹⁾, María Cristina Chediak Terán⁽²⁾

Filiación:

⁽¹⁾Médico Internista, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

⁽²⁾Médico General, Hospital de Yaruqui, Quito, Ecuador

E-mail: alvaro1983@outlook.com

Citación: Gudiño A, Chediak MC. Insulin resistance and generation of advanced glycation end products. *Medwave* 2013;13(3):e5657 doi: 10.5867/medwave.2013.03.5657

Fecha de envío: 3/2/2013

Fecha de aceptación: 26/3/2013

Fecha de publicación: 16/4/2013

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión externa por dos pares revisores, a doble ciego

Palabras clave: insulin resistance, advanced glycation end products, receptor for advanced glycation end products (RAGE)

Abreviaturas:

DM: Diabetes *mellitus*

AGE: Advanced Glycation End products

RAGE: Receptor for Advanced Glycation End products

GLUT-1: Transportadores de Glucosa tipo 1

GLUT-2: Transportadores de Glucosa tipo 2

GLUT-4: Transportadores de Glucosa tipo 4

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1

IL-1: Interleukin 1

IL-6: Interleukin 6

IL-18: Interleukin 18

NADPH oxidasa: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa

TNF- α : Tumoral Necrosis Factor alpha

PCR: proteína C reactiva

RBP-4: Retinol Binding Protein 4

HbA1C: Hemoglobina glucosilada A1C

Resumen

La diabetes *mellitus* tipo 2 constituye una de las enfermedades más comúnmente diagnosticadas y a largo plazo lleva a diferentes complicaciones. Uno de los mecanismos por el cual se desarrollan estas alteraciones es la insulinorresistencia que impide que la glucosa sea utilizada por los diferentes órganos y tejidos, determinando alteraciones estructurales y funcionales a nivel celular. Dentro de este espectro la formación de los productos finales de la glucosilación avanzada ha alcanzado singular importancia, ya que han sido implicados en varios procesos degenerativos. Ello vuelve imperativa la necesidad de investigar potenciales blancos terapéuticos que permitan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados por estas enfermedades.

Abstract

Diabetes *mellitus* type 2 is one of the most frequently diagnosed diseases and in the long-term leads to a variety of complications. One of the mechanisms involved in these effects is insulin resistance which prevents glucose from being used by the different target organs and tissues, which in turn leads

to structural and functional changes at the cellular level. In this context, the formation of advanced glycation end products has attained special importance as they have been implicated in several degenerative processes. It thus becomes necessary to look into potential therapeutic targets with the purpose of improving prognosis and quality of life of patients suffering from these diseases.

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 es un conjunto heterogéneo de alteraciones metabólicas caracterizadas por la disminución de la síntesis de insulina o por resistencia periférica a la acción de ésta. Actualmente se calcula que hay 246 millones de personas afectadas con diabetes *mellitus* tipo 2 y se espera que para el año 2025 aumente a 380 millones de casos. Es más frecuente en personas mayores de 60 años de edad; 11,8% son varones y el 10,8% son mujeres. La mayor parte de los casos se presenta en personas afrodescendientes (12,6%) con un costo anual de 174 mil millones de dólares¹.

El control inadecuado de la diabetes *mellitus* tipo 2 lleva a múltiples complicaciones, las cuales han sido clasificadas como microvasculares (retinopatía, nefropatía y disfunción endotelial) y macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebral vascular y enfermedad vascular periférica)². Varios estudios (UGDP, UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) han demostrado que el mal control de la diabetes se asocia entre tres y cuatro veces más al riesgo de presentar eventos cardiovasculares. También aumenta en 10 veces la posibilidad de presentar enfermedad vascular periférica, con una mortalidad acumulada cinco veces mayor si se compara con personas sin diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2^{2,3,4}.

Métodos

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre el mecanismo de insulinoresistencia y su relación con la generación de productos finales de la glucosilación avanzada.

Para este fin se realizó la búsqueda bibliográfica de artículos científicos publicados en MEDLINE desde el año 2002 hasta el año 2013. La filiación de los artículos se basó en términos MeSH individuales como Insulin Resistance, Advanced Glycation End Products, Receptor For Advanced Glycation End Products. En el proceso de selección se incluyeron artículos originales y de revisión cuyo texto completo haya estado disponible y que hayan sido publicados en idioma inglés.

Fisiología del páncreas endocrino

La insulina es una hormona proteica secretada por las células β de los islotes pancreáticos. Se encuentra formada por dos cadenas peptídicas A y B de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente unidas mediante enlaces covalentes, dos puentes disulfuros y un puente intracatenario. La insulina se origina a partir de un péptido precursor denominado preproinsulina la cual penetra en el retículo endoplasmático rugoso y por acción de una peptidasa se transforma en proinsulina. La proinsulina es

transportada al aparato de Golgi donde es almacenada en gránulos de secreción. Durante la maduración de estos gránulos actúan dos endopeptidasas (PC1 y PC2) y una carboxipeptidasa que escinde la proinsulina en insulina y péptido C⁵.

La secreción de insulina es un proceso complejo y se produce a partir del estímulo de varios compuestos como diversos nutrientes, hormonas, neurotransmisores o drogas. Sin embargo, el más importante de éstos es la glucosa. Este metabolito es transportado dentro de la célula β por intermedio de los transportadores denominados GLUT, especialmente el GLUT-2. Una vez que la glucosa ingresa dentro de la célula β esta sufre un proceso de oxidación vía ciclo de Krebs para generar adenosina trifosfato, lo que hace que se eleve la relación adenosina trifosfato/adenosina difosfato. Este aumento de adenosina trifosfato sobre el adenosina difosfato permite la salida de potasio del espacio intracelular a través de los canales de potasio adenosina trifosfato dependientes permitiendo que la membrana se despolarice dejando que el calcio extracelular ingrese dentro de la célula por intermedio de canales de calcio ++ produciéndose finalmente la liberación de insulina a partir de los gránulos almacenadores^{5,6,7}.

Durante el proceso de secreción de la insulina se produce la liberación de amilina, la cual bajo condiciones fisiológicas inhibe la síntesis de glucagon y ayuda a mantener la homeostasis de la glucosa⁵.

En el nivel periférico la insulina es una potente hormona inhibitoria de neoglucogénesis: aumenta la captación de glucosa en el nivel periférico (tejido esplácnico, tejido muscular), aumenta la síntesis de lípidos y disminuye la liberación de ácidos grasos libres a partir de los triglicéridos^{5,6,8}.

El 50% de la glucosa proveniente de los alimentos es usada a nivel cerebral y el 25% a nivel del tejido esplácnico mediante mecanismos independientes de la acción de la insulina, mientras que el restante 25% se usa en tejidos dependientes de insulina como los músculos (80% a 85%) y tejido adiposo (4% a 5%)⁵.

En cambio, durante el ayuno el 85% de la glucosa endógena es producida en el nivel hepático y el 15% restante en el nivel renal mediante los procesos de glucogenólisis y la neoglucogénesis. La glucosa que es producida a una tasa 2 mg/kg/min permite cubrir la necesidad de órganos vitales como el cerebro que necesita de un flujo constante de glucosa de aproximadamente 1 a 2 mg/kg/min⁸.

La insulina actúa a través del receptor de insulina que es una glucoproteína formada por dos subunidades α y dos subunidades β ligadas por enlaces disulfuro. Las dos subunidades α son enteramente extracelulares y contienen el sitio de unión a la insulina. La subunidad β tiene un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular el cual posee actividad de tipo tirosina cinasa y su activación es el primer paso en la acción de la insulina sobre su receptor. Posterior a la fosforilación y activación de la tirosina cinasa se activan varias proteínas a nivel intracelular, siendo la más importante la IRS-1 (Insulin Receptor Substrate 1) que actúa como proteína de acoplamiento con una subunidad de 85 KDa dependiente de la fosfatidilinositol 3 cinasa lo que lleva a la activación de esta enzima permitiendo el transporte de glucosa al interior celular⁸.

El transporte de la glucosa al interior de la célula se produce a través de cinco clases de receptores facilitadores de la entrada de glucosa, distribuidos ampliamente en los diferentes órganos. El tipo GLUT-4 está distribuido en los tejidos insulinosensibles cuya expresión es dependiente de la concentración de insulina; en cambio el tipo GLUT-1 está ampliamente distribuido en los tejidos insulino-independientes como cerebro, eritrocitos, tejido esplácnico y, en menor proporción, en el músculo y tejido adiposo. Su expresión es independiente de la concentración de insulina. En cambio, el tipo GLUT-2 predomina a nivel hepático y pancreático, a nivel de las células β su función es únicamente como sensor de los niveles de glucosa⁸.

Una vez transportada la glucosa al interior celular es metabolizada a glucosa 6-fosfato por acción de la hexocinasa. Las hexocinasas de tipo I, II, III tienen alta afinidad por la glucosa y actúan como reguladores de la generación de glucosa-6-fosfato. En cambio la de tipo IV, también denominada glucocinasa, tiene baja afinidad por la glucosa y no inhibe la producción de glucosa-6-fosfato⁸. Una vez que la glucosa es fosforilada por acción de la hexocinasa, ésta puede tomar dos caminos: convertirse en glucógeno o ser metabolizada por la vía glucolítica. De la glucosa que ingresa a la vía glucolítica el 90% es oxidada y el 10% restante es liberado como lactato. La síntesis de glucógeno es mediada por la acción de la glucógeno sintasa, la cual es regulada por procesos de fosforilación y desfosforilación. En cambio si ingresa a la vía glucolítica, la acción de la fosfofructocinasa y de la fosfatodeshidrogenasa son esenciales para regular este proceso⁸.

Después de la infusión de glucosa los niveles de insulina se elevan rápidamente dentro de los 10 primeros minutos y luego se mantiene la secreción basal mientras los niveles de glucosa se mantienen elevados. Sin embargo, cuando la glucosa es administrada por vía oral la secreción de insulina es mucho mayor y se debe principalmente al efecto de los péptidos denominados incretinas: glucagon-like-peptide-1 y glucose dependent-insulinotropic polypeptide, los cuales se sintetizan en las células L neuroendocrinas del yeyuno y solamente se secretan en respuesta a la elevada concentración de

carbohidratos a nivel intraintestinal. La cantidad secretada de glucagon-like-peptide-1 es menor que la de glucose dependent-insulinotropic polypeptide. Sin embargo, la glucagon-like-peptide-1 es más potente en su acción por lo que es la incretina más importante a nivel funcional^{6,8,9}. Por otro lado, el glucagón es otra hormona producida a nivel de las células α de los islotes pancreáticos. Éste actúa como una hormona antinsular promoviendo la glucogenólisis y la neoglucogénesis, permitiendo que en el ayuno se mantengan los niveles basales de glucosa a través de la producción hepática, la que es clave para el funcionamiento de ciertos órganos como el cerebro. Sin embargo, durante el estado post absortivo su secreción es limitada por los altos niveles de insulina disminuyendo la producción hepática de glucosa y manteniendo la homeostasis de los valores de glucemia post prandial⁸.

Mecanismos de insulinoresistencia

La diabetes *mellitus* tipo 2 es una enfermedad caracterizada por la presencia de hiperglucemia, insulinoresistencia, disfunción de las células β pancreáticas, aumento de la síntesis de glucagón y disfunción de las incretinas^{6,10,11,12}.

Varios factores ambientales como la inactividad física, una dieta rica en grasa, el hábito tabáquico, cambios antropométricos de la distribución de la grasa corporal, alteración neurohormonal e incremento del estrés oxidativo, disminuyen la secreción de insulina y alteran la sensibilidad periférica^{11,13}. Así también, existe evidencia de que varios genes estarían implicados en el desarrollo de la enfermedad dentro de los cuales podemos identificar a los genes TCF7L2, MTNR1B, GCK, GCKR, G6PC2 y PPARGC1A^{6,11,14,15,16}.

Sin embargo, la obesidad constituye el principal factor predisponente para el desarrollo de insulinoresistencia, la cual está presente hasta en 35% de personas adultas no diabéticas y en el 90% a 95% de las personas diabéticas. El tejido adiposo tiene la capacidad de almacenar importantes cantidades de energía en forma de triglicéridos con alta capacidad de lipólisis y baja sensibilidad a la insulina. Varios estudios han demostrado que el antecedente de macrosomía fetal y de obesidad materna durante el embarazo predispone al desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2 en la descendencia, ya que el exceso de ingesta calórica de la madre induce a una mayor producción fetal de insulina y de factor de crecimiento tipo insulina 1 lo que promueve el depósito de tejido adiposo en el feto^{3,8,10,11,17,18,19}.

Cuando existe un desbalance entre la ingesta y el gasto energético se producen varios cambios adaptativos a nivel del tejido adiposo, haciendo que las células grasas puedan incrementar en número y en tamaño: 20 veces más en su diámetro y cientos de veces más en su volumen. Ello facilita que este exceso de lípidos se deposite tanto intercelularmente como intracelularmente. Los depósitos intercelulares secretan una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, mientras que los depósitos intracelulares son metabólicamente más activos ya que se transforman

a acil coenzima A a través de la enzima palmitoil-carnitin-transferasa que luego es captada por la mitocondria y metabolizada por la β - oxidación. Sin embargo, cuando la cantidad de ácidos grasos es mayor se producen compuestos intermedios como las ceramidas y el diacilglicerol que son productos citotóxicos e inducen la liberación de citocinas inflamatorias como interleucina 1, interleucina 6, interleucina 18 y la activación de varias cinasas como serina/treonina cinasa, proteincinasa C, IKB-cinasa- β , JunN-terminal cinasa. También, altera la relación adiponectina/resistina-visfatina, aumenta la síntesis de selectina P, factor de necrosis tumoral-alfa, de proteína C reactiva, proteína ligadora de retinol 4, leptina, angiotensinógeno y factor de crecimiento tipo insulina 1. Todo esto se traduce en disminución del número y la sensibilidad de los receptores de insulina y de los transportadores de glucosa GLUT-4 favoreciendo la insulinoresistencia, lo que clínicamente se manifestará como eventos aterotrombóticos^{2,5,7,8,17,19,20}.

Cuando una persona se encuentra en ayuno los ácidos grasos libres son fuente primaria de energía y en ausencia de glucosa, estimulan al páncreas para permitir la liberación de insulina, la cual por retroalimentación negativa impide la exagerada liberación de ácidos grasos libres dado su efecto antilipolítico. Sin embargo, en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad, la exagerada liberación de ácidos grasos libres hace que las células β se vuelvan insensibles a este mecanismo de autorregulación, permitiendo el aumento de su síntesis así como el incremento de la producción de glucosa a nivel hepático, lo que lleva a un mayor depósito de triglicéridos a nivel muscular, hepático y pancreático aumentando la insulinoresistencia y disminuyendo la captación de glucosa a nivel muscular^{10,11,21,22,23}.

En las primeras fases de la insulinoresistencia, cuando existe una leve elevación de los niveles de glucemia (120 mg/d a 140 mg/d), clínicamente se produce hiperinsulinismo compensatorio. No obstante a medida que progresa la enfermedad, la producción de insulina decae aumentando la producción hepática de glucosa traduciéndose en el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2^{7,8,11}.

El segundo mecanismo implicado en la patogénesis de la diabetes *mellitus* tipo 2 es la destrucción de las células β pancreáticas. Este fenómeno se reporta hasta en un 60% de los pacientes^{5,6}.

En los primeros años de vida las células β sufren un proceso de expansión mediante un fenómeno de autorreplicación que se encuentra bajo el equilibrio de mecanismos de proliferación y apoptosis. Sin embargo, ciertos factores como la edad, la hiperglucemia sostenida o el exceso de ácidos grasos libres, hacen que este equilibrio se altere aumentando la apoptosis celular: se incrementa la producción de interleucina 1 β , aumenta la generación de Fas y disminuye la concentración de la proteína inhibitoria de la caspasa 8^{10,11,12}.

Bajo condiciones fisiológicas tanto la glucosa como los ácidos grasos libres estimulan la síntesis y liberación de insulina en el páncreas. No obstante, cuando las células β pancreáticas están expuestas crónicamente a niveles elevados de ácidos grasos pierden esta capacidad ya que al existir una relación competitiva entre estos dos sustratos, hace que los ácidos grasos sean utilizados como fuente principal de energía disminuyendo la oxidación de la glucosa lo que va en detrimento de la capacidad de secretar insulina⁸.

El tercer mecanismo implicado es el efecto que tiene la amilina la cual se sintetiza a nivel de los islotes pancreáticos y es cosecretada con la insulina. En ciertas circunstancias, como la obesidad o la diabetes *mellitus* tipo 2, existe una elevada tasa de producción de amilina, la cual se deposita en los espacios sinusoidales en proximidad de las células pancreáticas β . Ello supondría un efecto tóxico a ese nivel⁸.

Finalmente, otras condiciones que podrían llevar a este estado es el antecedente de pancreatitis, trauma, infecciones (rubéola congénita, virus coxaquie, citomegalovirus, entre otros), antecedente de pancreatectomía, cáncer pancreático, glucagonoma (producción aumentada de glucagón) feocromocitoma (producción aumentada de epinefrina) o por el incremento de la síntesis de cortisol como en la enfermedad de Cushing¹.

Glucosilación no enzimática de las proteínas

Uno de los efectos que ha suscitado interés es la capacidad que tiene la glucosa de reaccionar con otros elementos como las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos y formar productos finales de la glucosilación avanzada en un proceso descrito originalmente por Maillard en 1916¹³.

Los productos finales de la glucosilación avanzada son moléculas bioactivas implicadas en el proceso de envejecimiento celular, aterosclerosis y daño vascular. Los productos finales de la glucosilación avanzada se generan a partir de dos fuentes. La primera es exógena a través de los alimentos, especialmente de origen animal cuando son procesados a altas temperaturas. La fuente endógena se produce en aquellas personas sometidas a niveles de glucosa crónicamente elevados, como es el caso de la diabetes *mellitus* tipo 2¹³. La formación de productos finales de la glucosilación avanzada es un proceso que tarda varios años e inicia con la reacción de la glucosa y varios productos derivados de las proteínas (las proteínas de matriz extracelular, mielina, cartílago y lente de cristalino), lípidos o aminoácidos conocidos como productos de Amadori (por ejemplo hemoglobina glucosilada A1C o fructosamina), posteriormente estos productos sufren un reordenamiento y fragmentación de sus cadenas por múltiples reacciones de oxidación y deshidratación, lo que a la larga llevará a la formación de productos finales de la glucosilación avanzada²⁴.

Los productos finales de la glucosilación avanzada actúan a través de su receptor denominado receptor para

productos finales de la glucosilación avanzada, el cual es un receptor multiligando que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se expresa sobre varias células incluyendo el endotelio vascular, el sistema mononuclear fagocítico, linfocitos, y neuronas^{13,16,20,24,25}.

Este receptor está formado por un dominio extracelular, un complejo transmembrana y una porción citoplasmática de 43 aminoácidos. La estimulación de este receptor permite la activación de varios mediadores inflamatorios como el NF- κ B, ERK (cinasa regulada por señales extracelulares) MAPK, SAPK (proteína cinasa activada por estrés), JNK, Rho, GTPasas, P13K, JAK/STAT. Al activarse cualquiera de estos mediadores se produce un efecto de retroalimentación positiva ya que inducen la formación de nuevos receptores para productos finales de la glucosilación avanzada, lo que a su vez permitirá la activación de más mediadores inflamatorios^{16,24}.

La generación del factor nuclear potenciador de las Cadenas Ligeras κ de las Células β activadas (NF- κ B) estimulará la formación de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa (NADPH oxidasa) y ésta a su vez estimulará la síntesis de mediadores como CDC42, RAC-1 (Ras-related C3 Botulinum Toxin Substrate 1), MAPKs (Mitogen-Activated Protein Kinases signals), p21, ERKs (Extracellular signal-Regulated Kinases signals), p38, MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases), y PKC (Protein Kinasa C). Ello permitirá la liberación de factores de crecimiento y citocinas como Vascular Cell Adhesion Protein 1 (VCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), E-selectina (receptor de adhesión celular), TGF- β 1 (factor de crecimiento transformador β 1), CTGF (factor de crecimiento derivado del tejido conectivo), factor de necrosis tumoral α , radicales libres, eicosanoides, interleucina 1 e interleucina 6, lo que llevará a un aumento de la apoptosis celular^{3,24}.

Existe evidencia de que los productos finales de la glucosilación avanzada y los receptores para productos finales de la glucosilación avanzada están implicados en la patogénesis de varios desórdenes como alteraciones cardiovasculares, cáncer, esteatosis hepática no alcohólica, envejecimiento, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades reumatológicas, enfermedad pulmonar crónica y falla renal^{26,27}.

En las personas diabéticas existe una alteración en el sistema de transporte de glucosa por disminución de los transportadores GLUT-1 y GLUT-4 en la célula cardíaca, por lo que la única fuente de energía es a partir de la β oxidación de ácidos grasos. Este cambio en la vía metabólica hace que la enzima piruvato deshidrogenasa se inhiba permitiendo que varios productos intermedios de la vía glucolítica se acumulen en las células miocárdicas provocando la activación de varias isoformas de la proteincinasa C. Esto conlleva al incremento de la actividad de las enzimas hexosamina y aldosa reductasa que catalizan la reducción de los grupos carbonilo dependientes de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa y la conversión de glucosa a sorbitol, que por acción de la enzima sorbitol deshidrogenasa es

oxidado a fructosa a cambio de una molécula de NAD⁺. Lo anterior induce la generación de mediadores proinflamatorios y productos finales de la glucosilación avanzada, que a la larga terminarán provocando daño a nivel estructural en la musculatura cardíaca^{2,16,28,29,30}.

Dichos fenómenos se correlacionan inversamente con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por lo que se abre la posibilidad de que los productos finales de la glucosilación avanzada sirvan como biomarcadores de severidad de la enfermedad coronaria y de insuficiencia cardíaca en personas diabéticas, independiente de otros factores como la hipertensión, hiperlipidemia y tabaquismo. Esto ha sido demostrado en estudios como el de Framingham, que determinó que el riesgo de desarrollar falla cardíaca en pacientes diabéticos tipo 2 fue 4,4 veces mayor en varones y 5 veces mayor en mujeres independientemente de otros factores de riesgo; o el de Willemsen et al, que demostró que los niveles incrementados de productos finales de la glucosilación avanzada en pacientes diabéticos se asociaron con mayor riesgo de disfunción diastólica y menor capacidad de tolerancia al ejercicio^{22,26,31}.

También se ha encontrado niveles aumentados de productos finales de la glucosilación avanzada en alteraciones macrovasculares (estenosis carotídea y enfermedad vascular periférica) y microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética)²⁶.

En relación a la retinopatía diabética se ha encontrado aumento de los depósitos de productos finales de la glucosilación avanzada a nivel de los vasos retinianos, lo que se asocia con el aumento de la severidad y empeoramiento del pronóstico. Así también, en los nervios periféricos la acumulación de los receptores para productos finales de la glucosilación avanzada sobre el endoneuro, perineuro y epineuro se ha asociado con agravamiento de la sintomatología ligada a la neuropatía periférica del paciente diabético²⁶.

Los riñones son los órganos donde se produce la mayor acumulación y aclaramiento de productos finales de la glucosilación avanzada, lo que conduce a diferentes cambios como el engrosamiento progresivo de la membrana basal, glomeruloesclerosis, expansión mesangial y fibrosis tubulointerstitial. Esta situación fue demostrada por Genuth et al quien identificó por primera vez que los niveles aumentados de productos finales de la glucosilación avanzada a nivel del colágeno de la piel se asociaron con mayor riesgo de complicaciones microvasculares como la nefropatía diabética²⁶. En los pacientes con nefropatía diabética en tratamiento con terapia sustitutiva con hemodiálisis, existe un incremento de los niveles de productos finales de la glucosilación avanzada lo que se asocia a mayor riesgo de presentar calcificaciones coronarias secundaria ante el aumento de la concentración de LDL glucosilado. Este se oxida con mayor facilidad incrementando el proceso aterosclerótico coronario, tal como lo demostraron estudios como el de Tanaka et al el cual fue realizado en 128 pacientes

diabéticos en hemodiálisis, donde se evidenció que los niveles incrementados de productos finales de la glucosilación avanzada se asoció con un mayor engrosamiento miointimal de la arteria carótida. De igual forma, en el trabajo de Meerwaldt R. et al sobre 109 pacientes diabéticos en hemodiálisis se comprobó que el aumento de productos finales de la glucosilación avanzada tenía una relación directamente proporcional con el aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares^{26,32}.

Otra de las enfermedades donde se ha relacionado los productos finales de la glucosilación avanzada es la esteatosis hepática no alcohólica, ya que se ha demostrado que el aumento en la generación de estos productos promueve la fibrosis hepática por la activación de los miofibroblastos secundario a la mayor generación de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa oxidasa³³.

No obstante, también se ha evidenciado que niveles disminuidos del receptor para productos finales de la glucosilación avanzada puede relacionarse con otros tipos de cáncer como el de pulmón, mama e hígado. Sin embargo, la evidencia al respecto aun es contradictoria³⁴.

Enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico o la fibrosis pulmonar también han sido relacionadas con alteraciones en la expresión del receptor para productos finales de la glucosilación avanzada, aunque esta relación aún no ha sido dilucidada claramente^{35,36}.

Varias son las estrategias terapéuticas que se han propuestos como probables alternativas para contrarrestar el efecto de los productos finales de la glucosilación avanzada. Dentro de estas podemos citar:

1. Inhibidores específicos de los productos finales de la glucosilación avanzada como la aminoguanidina y el alagebrium.
2. El uso de vitamina B1 y vitamina B6.
3. Inhibidores de la aldosa reductasa como el epalrestat.
4. Hipoglucemiantes orales como la metformina, rosiglitazona, sulfonilureas y acarbosa.
5. Medicación antihipertensiva como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina 2 o bloqueadores de los canales de calcio.
6. Hipolipemiantes como atorvastatina, cerivastatina y simvastatina dado por sus propiedades antioxidantes.
7. Antireumáticos especialmente los inhibidores del factor de necrosis tumoral α como el infliximab o etarnecept
8. Reducción de peso (orlistat, dieta baja en calorías o ejercicio)
9. Dieta con restricción de alimentos ricos en productos finales de la glucosilación avanzada evitando los alimentos fritos o cocidos a la parrilla;
10. El uso de estrógenos, suplementos de hierro que permiten disminuir los niveles de fructosamina, dehidroepiandrosterona, aspirina, sevelamer y vitamina E.

Sin embargo, se necesitarán más estudios para determinar si una o varias de estas posibilidades terapéuticas tienen verdadero efecto sobre el pronóstico clínico de los pacientes³⁷.

Discusión/Conclusiones

La insulinoresistencia constituye uno de los principales mecanismos por el cual los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 desarrollan complicaciones especialmente asociadas a fenómenos cardiovasculares.

La generación de productos finales de la glucosilación avanzada es más común en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y son capaces de desencadenar diversos eventos inflamatorios con el consecuente daño estructural y funcional de la célula.

Existen varias posibilidades terapéuticas capaces de neutralizar el efecto citotóxico de los productos finales de la glucosilación avanzada. Sin embargo, los inhibidores de la aldosa reductasa como el epalrestat han sido los más estudiados y han logrado demostrar su eficacia en pacientes con neuropatía o retinopatía diabética. No obstante, se necesitarán mayores estudios que sean capaces de confirmar a largo plazo el verdadero efecto de esta asociación.

La diabetes *mellitus* tipo 2 constituye una de las enfermedades más comúnmente diagnosticadas y a largo plazo lleva a diferentes complicaciones. Uno de los mecanismos por el cual se desarrollan estas alteraciones es la insulinoresistencia que impide que la glucosa sea utilizada por los diferentes órganos y tejidos, determinando alteraciones estructurales y funcionales a nivel celular. Dentro de este espectro la formación de los productos finales de la glucosilación avanzada ha alcanzado singular importancia, ya que han sido implicados en varios procesos degenerativos. Ello vuelve imperativa la necesidad de investigar potenciales blancos terapéuticos que permitan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados por estas enfermedades.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo/investigación; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable.

Referencias

1. American Diabetes Association .Position Statement: American Diabetes Association Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):64-71. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

2. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, Gallagher A, Miranda-Peats L, Whitcomb B, et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May; 41(9):1547-53. | [PubMed](#) |
3. Basha B, Samuel SM, Triggler CR, Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus : possible involvement of endoplasmic reticulum stress? *Exp Diabetes Res.* 2012;(2012):1-14. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
4. Kishore P, Kim SH, Crandall JP. Glycemic control and cardiovascular disease: what's a doctor to do? *Curr Diab Rep.* 2012 Jun;12(3):255-64. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
5. Gong Z, Muzumdar RH. Pancreatic function, type 2 diabetes, and metabolism in aging. *Int J Endocrinol.* 2012;(2012):1-13. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
6. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. *Cell.* 2012 Mar;148(6):1160-71. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Sep;95(5):855-73. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus . *Med Clin North Am.* 2004 Jul;88(4):787-835. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Cho LW. Metabolic syndrome. *Singapore Med J.* 2011 Nov;52(11):779-785. | [PubMed](#) |
10. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes.* 2004 Dec; 53(3):34-38. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2009 Sep;52(9):1714-23. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Ismail-Beigi F. Pathogenesis and glycemic management of type 2 diabetes mellitus: a physiological approach. *Arch Iran Med.* 2012 Apr;15(4):239-46. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Dec;1498(2-3):99-111. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Badaru A, Pihoker C. Type 2 diabetes in childhood: clinical characteristics and role of β -cell autoimmunity. *Curr Diab Rep.* 2012 Feb;12(1):75-81 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Franks PW. Gene \times environment interactions in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2011 Dec;11(6):552-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H, et al. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol.* 2012;(2012):1-18. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
17. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002 Apr;23(2):201-29. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Jan-Feb;21(1):3-14. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Vrachnis N, Augoulea A, Iliodromiti Z, Lambrinoudaki I, Sifakis S, Creatsas G. Previous gestational diabetes mellitus and markers of cardiovascular risk. *Int J Endocrinol.* 2012;(2012):1-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
20. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, Hitman G, Neil A, Livingstone S, et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes.* 2011 Sep;60(9):2379-2385. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
21. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, Bray GA, Evans G, Gregg EW, et al. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Mar;366(13):1209-17. | [CrossRef](#) |
22. Ren J, Ceylan-Isik AF. Diabetic cardiomyopathy: do women differ from men? *Endocrine.* 2004 Nov;25(2):73-83. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Sinclair A, Viljoen A. The metabolic syndrome in older persons. *Clin Geriatr Med.* 2010 May;26(2):261-74. | [CrossRef](#) |
24. Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2011 Jul;121(2):43-55. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
25. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I, Schalkwijk CG, Prins MH, Parvings HH, et al. Higher plasma soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) levels are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Feb;34(2):442-47. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
26. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2012 Apr;4(4):90-102. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
27. Song F, Schmidt AM. Glycation and insulin resistance: novel mechanisms and unique targets? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Aug;32(8):1760-1765. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. Fukushima Y, Daida H, Morimoto T, Kasai T, Miyauchi K, Yamagishi SI, et al. Relationship between Advanced Glycation End Products and Plaque Progression in Patients with Acute Coronary Syndrome: The JAPAN-ACS Sub-study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Jan 7;12(1):5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
29. Teupe C, Rosak C. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure - Difficulties with relaxation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Aug; 97(2):185-94. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Zakliczynski M, Nozynski J, Konecka-Mrowka D, Lange D, Zakliczynska H, Szygula-Jurkiewicz B, et al. Paradox of advanced glycation end-products in late cardiac biopsies of heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011 Oct;43(8):3058-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

31. Del Turco S, Basta G. An update on advanced glycation endproducts and atherosclerosis. *Biofactors*. 2012 Jul;38(4):266-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Mallipattu SK, He JC, Uribarri J. Role of advanced glycation endproducts and potential therapeutic interventions in dialysis patients. *Semin Dial*. 2012 Sep-Oct;25(5):529-38. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
33. Goodwin M, Herath C, Jia Z, Leung C, Coughlan MT, Forbes J, et al. Advanced glycation end products augment experimental hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;28(2):369-76. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Moy KA, Jiao L, Freedman ND, Weinstein SJ, Sinha R, Virtamo J, Albanes D, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and risk of liver cancer. *Hepatology*. 2013 Jan. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
35. Martens HA, Nienhuis HL, Gross S, van der Steege G, Brouwer E, Berden JH, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus and disease severity in lupus nephritis. *Lupus*. 2012 Aug; 21(9):959-68. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
36. Miniati M, Monti S, Basta G, Cocci F, Fornai E, Bottai M. Soluble receptor for advanced glycation end products in COPD: relationship with emphysema and chronic cor pulmonale: a case-control study. *Respir Res*. 2011 Mar;12(1):3. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
37. Engelen L, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Current therapeutic interventions in the glycation pathway: evidence from clinical studies. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Dec. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

⁽¹⁾Av. 12 de Octubre
Quito, Cantón Quito,
Pichincha, Ecuador



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.