

## Papel de los compuestos —SH en las lesiones de la diabetes

Alfredo Planchart

La diabetes mellitus es una enfermedad del metabolismo en general, cuyo trastorno más aparente es el del metabolismo de los hidratos de carbono, en especial de la glucosa. Se manifiesta en dos grandes formas clínicas: la insulino-dependiente (DMID y la no insulino-dependiente (DMNID). La DMID es la llamada diabetes infantil, preadolescente o juvenil, mientras que la DMNID es la del adulto. Las complicaciones características dependen del tiempo de duración, idénticas en los dos tipos de la afección, son: las oclusiones arteriales o arteropatías, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, que causan gran morbilidad. La acidosis diabética, que es una complicación aguda, parece ser menos frecuente en la DMNID. El hecho de la frecuencia de estas complicaciones y de que, sobre todo la retinopatía comienza con el inicio de la diabetes enfermedad, ha dado origen a la idea de que debe existir un período previo a la aparición de los síntomas característicos de la diabetes que se ha llamado prediabetes. Existe la esperanza de que estas lesiones, que comienzan en la prediabetes puedan ser atacadas y evitadas y que, por tanto, las de la diabetes-enfermedad puedan ser prevenidas.

Hace unas cuantas décadas (1) estudiamos la evolución de los compuestos —SH en la etiología de la diabetes mellitus. Pensábamos que el glutatión reducido (GSH), era el transportador de los grupos —S— que unen los polipéptidos A y B que forman la molécula de insulina.

Debido a que la cianocobalamina, que para aquella época sólo se conocía como vitamina B<sub>12</sub> y a que Du Vigneaud y col. (2) habían demostrado que el mecanismo de acción de esta vitamina consistía en el transporte de los grupos CH<sub>3</sub> en el metabolismo de la homocisteína-metionina, medimos la glutatíonemia de las ratas del laboratorio, por el método de Jaffé y Budowsky (3). Encontramos niveles de 35 mg/dl. Les administramos vitamina B<sub>12</sub> por vía

intramuscular. Se produjo un gran aumento de la glutatíonemia hasta niveles de 300 mg/dl (4).

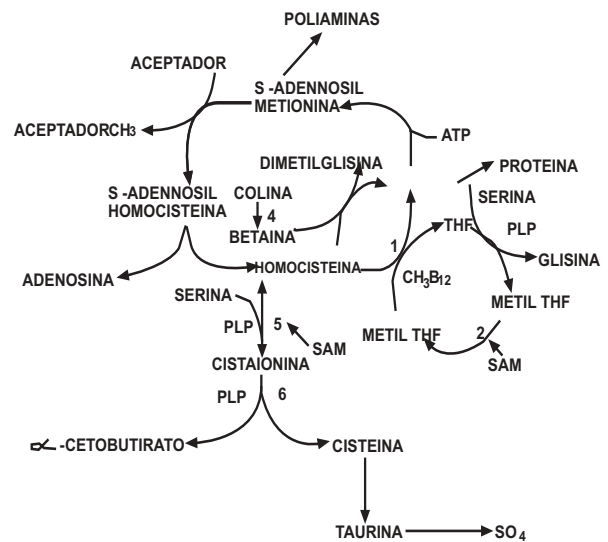


Figura 1

Metabolismo de la homocisteína. Papel de la B<sub>12</sub>

Decidimos estudiar la evolución de este tripéptido en diabéticos, obesos y embarazadas. Ya De Venanzi, Agüero y Roche (5) habían estudiado la curva de la evolución de la glucemia después de la sobrecarga con glucosa en embarazadas. Encontraron un descenso más lento de la glucemia en muchas de ellas. No descendía hasta lo normal a las dos horas. Nosotros estudiamos la evolución de esta curva de la glucemia después de la sobrecarga en obesos, encontrando que también presentaban este tipo de descenso lento (6) por lo cual, siguiendo a Labbé (7) denominamos a este grupo de obesos y embarazadas como diabetoides. Pudimos dividir entonces nuestros casos en tres grupos: normales, diabetoides y diabéticos (8):

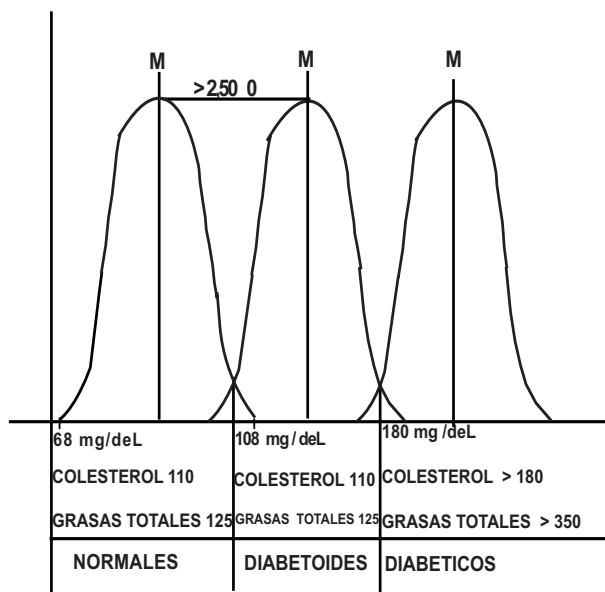


Figura 2

Niveles de la glucemia después de la sobrecarga (1g de glucosa por 1kg de peso corporal) en normales, diabetoides y diabéticos.

Determinamos también la concentración de GSH en el plasma de estos tres grupos. Encontramos que la glutatonemia de los normales y de los diabetoides, no variaba en ningún momento. La de los diabéticos aunque tampoco variaba entre una toma de sangre y otra, era muy baja en comparación con la de los otros dos grupos. Consideramos normal la del grupo de los normales y los diabetoides, que se mantenía en 350 mg por dl, mientras que en los diabéticos se mantenía en niveles muy inferiores, de 35 mg por dl.

A todos los individuos estudiados, se les administró una dosis, vía intramuscular, de 500 mg diarios de vitamina B<sub>12</sub> por 10 días consecutivos y se les volvió a repetir la prueba de sobrecarga. Se encontró que en el grupo de normales y diabetoides, el GSH tampoco variaba en ningún momento de la prueba. En los diabéticos aun cuando tampoco varió entre una muestra y otra, se encontró un gran aumento de la glutatonemia que alcanzó niveles normales y con frecuencia, por encima de esas cifras.

Con respecto a la glucemia, que se midió por el método de Somogyi modificado por Nelson (9), se encontró que la curva de sobrecarga se mantenía igual en los diabéticos y en los normales. En los diabetoides la curva se hizo normal es decir, con una caída, a los 120 minutos, por debajo del nivel inicial, lo cual corresponde al denominado efecto Staub (10). Este efecto se interpreta como la normalización

de la curva de glucemia después de la administración de la vitamina B<sub>12</sub>.

## DISCUSION

Uno de los problemas más indeterminados de la patogenia de la diabetes mellitus es el de la llamada prediabetes. Posiblemente el autor que más se ocupó de la prediabetes fue Camerini Dávalos (11) quien consideraba prediabéticos a los hijos de ambos padres diabéticos. La principal característica anatomopatológica de los prediabéticos, según este autor, sería el engrosamiento de la túnica media arterial, cuya biopsia se tomaba de las encías.

Cada vez se ha hecho menos preciso este síndrome, pues no se ha logrado determinar si existe un estado intermedio entre la aparición de la sintomatología de la enfermedad diabética, tal como la hiperglucemia y sus consecuencias sintomatológicas, poliuria y polidipsia y sus estados anteriores. No se sabe si existen lesiones celulares o bioquímicas que produzcan síntomas que permitieran una acción terapéutica útil que pudiera utilizarse en la prevención de la diabetes o hacer menos graves sus complicaciones.

Durante la reciente conferencia de aceptación del nombramiento de Miembro Correspondiente Extranjero de esta Academia Nacional de Medicina, el profesor argentino Virgilio Foglia (12) habló del "Síndrome prediabético experimental en la rata". Hizo notar que, por circunstancias extrañas a la docencia y a la investigación, tuvo que abandonar el laboratorio donde estaba llevando a cabo sus experimentos. Cuando pudo regresar, algunos meses después, encontró que sus ratas pancreatectomizadas previamente, presentaban intensa poliuria. Al examen más detenido, muchas presentaron cataratas. Pudo demostrar así, que la diabetes experimental de la rata sí se produce por la extirpación quirúrgica del páncreas, pero solamente después de un período de tiempo prolongado y no es que no se pueda producir por las dificultades anatómicas que presenta el páncreas de este animal para su extirpación quirúrgica. Este período prolongado, es lógicamente de prediabetes en la rata. El hecho que durante este período, la rata muestre síntomas notorios que hagan sospechar la presencia de la diabetes mellitus es una prueba más de que se trata de un período de prediabetes. Por lo tanto, este lapso tiene que ser estudiado y valorado con cierto detalle.

Como nosotros habíamos encontrado que en las

ratas se produce una intensa elevación del glutatión reducido después de la administración de la cianocobalamina, fenómeno que también se presentó en nuestro grupo de diabéticos (8), pensamos que debería existir alguna relación de orden bioquímico entre las lesiones de la diabetes y el GSH. Además existe el fenómeno de la normalización de la curva diabetoide en nuestro grupo de obesos y embarazadas, así como la gran elevación de las cifras de GSH con la misma dosificación de B<sub>12</sub>.

La falta de elevación de las cifras de glucemia previa a la aparición de la poliuria y la polidipsia, no es una señal de que en el hombre no exista un período de prediabetes, ni tampoco de que en éste se estén produciendo las lesiones bioquímicas que van a dar lugar a la aparición de los síntomas de la enfermedad diabetes. El hecho de que la glucosa no tenga acción farmacológica (13) hace difícil pensar que la sola hiperglucemia, que por demás no se encuentra en este período, fuese la causa de las alteraciones que producen los síntomas de la enfermedad. Creemos que mecanismos como la falta de detoxificación de radicales libres, producida por disminución de enzimas y agentes químicos que como el GSH, están disminuidos en la afección, son la causa de las lesiones. Es posible que durante el período de prediabetes, la inapreciable disminución inicial de la producción de insulina, sea capaz de afectar el funcionamiento de enzimas que producen la síntesis de agentes, que como el GSH, encontramos tan disminuidos en los diabéticos y cuya producción y acción se aumenta tan notablemente con la administración de cianocobalamina a dosis farmacológicas. La normalización de la curva de tolerancia a la glucosa en los diabetoideos, es una prueba de esta afirmación. La hemoglobina glicosilada es aun una prueba más del defecto de oxidación que se hace presente en los diabéticos.

El hecho de la frecuente aparición de las lesiones del cristalino, de la catarata diabética, las cataratas comunes en las ratas de Foglia, las lesiones de las arterias de la retina, así como las microangiopatías en todo el organismo, comprueban aún más esta afirmación.

Según Taylor y col. (14) la etiología de la opacificación del cristalino que se denomina catarata, es común a la mayor parte de estos casos. Cerca del 98% del cristalino, está formado por materia proteica. Tratándose de un órgano vascular, la renovación de estas proteínas es difícil. En el cristalino del anciano, la mayoría de ellas están lesionadas. Se opacifican

y se reúnen para formar la catarata senil.

Estudios experimentales y clínicos han demostrado que los factores etiológicos más importantes en la producción de las cataratas son la luz y una forma de oxígeno de alta energía que se denomina O<sub>2</sub> activado (15), como puede verse en personas que trabajan en medios iluminados con intensa radiación ultravioleta (UV). La acción de la luz, sobre todo UV se ha demostrado in vitro sobre las proteínas del cristalino.

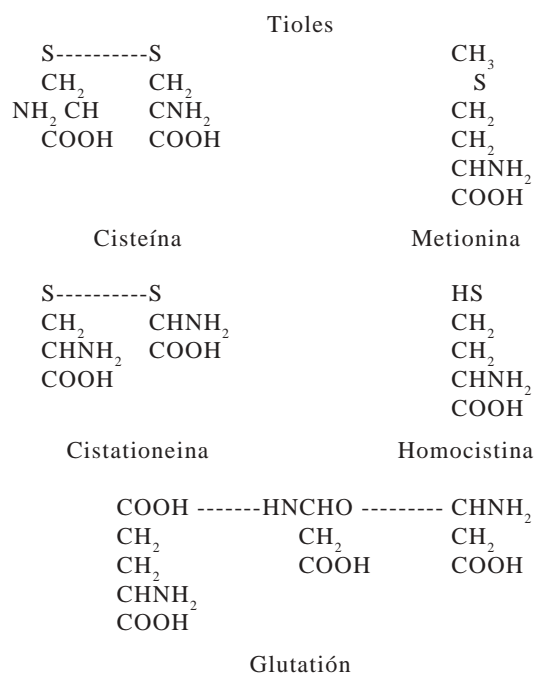


Figura 3

Interacción entre proteínas y antioxidantes en el cristalino

Durante el tiempo en que se utilizó la terapéutica con oxígeno hiperbárico, se pudo observar la frecuente aparición de cataratas nucleares concomitantemente con el aumento de la concentración de glutatión oxidado GS (16). En los fumadores se ha visto una disminución del ascorbato y los carotenoides, lo cual significa un aumento del “estrés oxidativo”, así como la aparición precoz de cataratas (17). La concentración de GSH en el cristalino en sujetos normales, es de varios órdenes de magnitud mayor que en su propio plasma. Es posible que la larga permanencia de las proteínas del cristalino avascular en estado normal, se deba a la presencia de antioxidantes biológicos. En el caso de la diabetes,

como hemos demostrado, la intensa disminución de los niveles de GSH y posiblemente de otros antioxidantes como los tocoferoles, el ascorbato y los carotenoides sean los principales factores en la producción de la catarata diabética y quizás de las otras lesiones que, afirmamos, es difícil de pensar que farmacológica o bioquímicamente, puedan ser producidas por la hiperglucemia, la cual no puede actuar sino como factor osmótico. Es bien claro que estas lesiones tienen su origen durante el período prediabético.

Respecto a la retinopatía diabética, específicamente no existen datos que muestren su verdadero comienzo o mejor, su precomienzo. Se afirma que su iniciación depende sólo de la duración de la enfermedad. Se inicia con la aparición de microaneurismas y con salida de eritrocitos que ocasionan las llamadas "lesiones de fondo" que son comunes en todos los diabéticos, pero no existe ninguna observación de lesión previa a ellas. Se trata siempre de lesiones vasculares que provocan los trastornos retinianos que conducen a la amaurosis y cuya patogenia puede ser aclarada con las recientes investigaciones del papel de la homocisteína en la etiopatogenia de las oclusiones vasculares (18) que, en los diabéticos, pueden estar relacionadas con su baja concentración del glutatión reducido (GSH), como reportamos más arriba.

La relación entre la homocisteinemia y la enfermedad arterial oclusiva fue descrita por primera vez en pacientes con homocisteinuria (19). Se trata de un trastorno genético del metabolismo que aumenta la homocisteína en el plasma. Los sujetos afectados por este error congénito del metabolismo sufren de severa arterioesclerosis prematura y tromboembolismos múltiples tanto cerebrales como periféricos, infartos del miocardio y embolías pulmonares, generalmente entre la segunda y tercera década de la vida. En los pacientes con insuficiencia coronaria sin la alteración metabólica, se han encontrado niveles de homocisteína significativamente más altos que en los sanos de su misma edad, pero aún inferiores a los pacientes con homocisteinuria congénita. Estas investigaciones muestran que un aumento del riesgo de la enfermedad coronaria aparece con niveles de homocisteinemia elevados. Trabajos epidemiológicos más recientes (20) señalan que niveles de homocisteinemia elevados (normal, 10,9 nmol por ml) no sólo son un riesgo para la enfermedad vascular oclusiva, sino que el riesgo es aún mayor que el de los factores tradicionales, como

el cigarrillo, la hipertensión, la diabetes, los triglicéridos o para los que muestran cifras elevadas de LDL. Estos estudios permiten sugerir que la disminuida presencia de GSH en los diabéticos, además de ser un factor etiológico de las complicaciones de la enfermedad por el defecto de detoxificación de los radicales libres que acarrea, es un síntoma que señala que se ha iniciado la lesión vascular debido al trastorno del metabolismo de los tioaminoácidos que esta alteración demuestra. Esto explica así, los beneficios que encontramos con la administración de dosis altas de B<sub>12</sub> y las ventajas terapéuticas que ella produce.

Creemos que como por razones científicas, la simple hiperglucemia no puede ser la causa de las lesiones vasculares de la diabetes mellitus y que el hecho, aparentemente secundario, de la alteración del metabolismo de los tioaminoácidos que hemos encontrado en ellos, sí son la causa de estas lesiones tardías. Por tanto, la vasculopatía retiniana, la vasculopatía general y la nefropatía diabéticas, son causadas por esta alteración del metabolismo tiólico, por la posible acción directa de la homocisteína sobre la pared vascular, común a los casos recientemente descritos.

La cianocobalamina, los folatos y la vitamina B<sub>6</sub> entran en el metabolismo de los tioaminoácidos, como puede verse en el esquema pero en diversas posiciones del ciclo metabólico. Estos mecanismos pueden resumirse en la siguiente forma: a) la homocisteína se transforma en cistationeína por acción del fosfato de piridoxal en colaboración con la B<sub>12</sub>, en reacción de transmetilación y b) remetilarse y transformarse en metionina, por acción de la colina y de la jetaína. Se ha comprobado que el bloqueo de cualquiera de estas dos vías metabólicas, provoca una gran elevación de la homocisteinemia. Es muy posible que la lesión metabólica ocasionada por la disminución de la acción insulínica de comienzo en la prediabetes, provoque la alteración de estas vías metabólicas y además, ocasione la disminución del glutatión reducido y la de los radicales libres y la consecuente aparición del aumento de la homocisteinemia, que directamente ocasiona las lesiones vasculares que son la causa universal de las complicaciones de la diabetes mellitus.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

1) Nuestras investigaciones clínicas en seres humanos en los cuales se observa tanto una alteración

de la curva de tolerancia glucosada y deficiencia de GSH, así como las de Foglia en ratas, indican que existe un período de prediabetes.

2) Se ha demostrado que las lesiones vasculares de la diabetes son dependientes del factor tiempo y que se inician antes de la aparición de los síntomas característicos de la enfermedad. Si se lograra demostrar la aparición de síntomas típicos de la prediabetes, existe la posibilidad de prevenir estos trastornos. La concentración disminuida de los niveles de la glutacionemia en sangre puede ser uno de estos síntomas.

3) La demostración de que la administración de la vitamina B<sub>12</sub> produce el aumento del GSH en los diabéticos y la normalización de la curva diabetoide, así como aumento del mismo en los animales de experimentación, es una prueba de la relación de los derivados tiólicos con la patogenia de las lesiones de la diabetes.

4) Las recientes investigaciones sobre la relación entre la homocisteinemia con los síndromes de oclusión vascular y el papel de la B<sub>12</sub> en el metabolismo de los tioaminoácidos, permiten concluir que existe una relación directa entre la alteración del metabolismo de estos compuestos y las lesiones vasculares de la diabetes.

5) La administración de la vitamina B<sub>12</sub> a dosis farmacológicamente elevadas durante la prediabetes puede prevenir las lesiones vasculares, oftalmológicas, generales y renales de la diabetes mellitus. Consideramos favorable la administración de esta vitamina durante el tratamiento de la diabetes mellitus ya establecida.

6) Las lesiones de la diabetes enfermedad, no son producidas directamente por la hiperglucemia.

#### REFERENCIAS

1. Planchart A. Papel de los compuestos-SH en la etiología de la diabetes. *Acta Cient Venez* 1953;19:51-55.
2. Du Vigneaud V, Spander J M, Buck D, Kensler LJ, Suguiura K, Rhods DP. Thiol compounds metabolism. *Science* 1942;95:174-177.
3. Jaffé W, Budowsky H. Influencia de la dieta sobre la concentración de GSH en ratones. *Acta Cient Venez* 1954;5:131-133.
4. Planchart A, Villalba, R. Acción de la vitamina B<sub>12</sub> sobre los niveles de glutación reducido de la sangre de la rata. *Arch Venez Nutr* 1952;3:46-50.
5. De Venanzi F, Agüero O, Roche, M. La glucemia de las embarazadas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1966;15:897-901.
6. Planchart A, Villalba R, Páez Pumar JI. Evolución de la tolerancia a la glucosa y de la glutacionemia en obesos, embarazadas y diabéticos después de la administración de B<sub>12</sub>. *Arch Venez Nutr* 1962;11:221-229.
7. Labbé A. (citado en Nóvoa Santos R. *Manual de patología General*. Tipografía "El Eco de Santiago" Santiago de Compostela, España, 1934.
8. Planchart A. Consideraciones dietéticas y farmacoterapéuticas sobre diabetes mellitus. *Acta Med Venez* 1973; 20:39-47.
9. Mathews AP. *Physiological chemistry*. Filadelfia, Williams and Wilkins, 1939.
10. Duncan G G. *Diseases of metabolism* Filadelfia, W Saunders Co. 1942.
11. Camerini Dávalos RA. Prediabetes. *New York J Med* 1966;636-640.
12. Foglia V. La pancreatectomía 95% en la rata. *Gac Méd Caracas* 1993;101:311-316.
13. Bacq Z. *Pharmacodinamie biochimique*, Paris, Masson et Co. 1957.
14. Taylor A, West S k, Roenthal F, et al. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *New Engl J Med* 1988; 319:1429-1943.
15. Zigler JS, Goosey JD. Singlet oxygen as a possible factor in human senile nuclear cataract development. *Current. Eye Res* 1984;3:59-65.
16. Giblin J, Schrispani L, Chakrapani B, Reddy VN. Exposure of rabbit lens to hyperbaric oxygen in vitro: regional effects on GSH levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1312-1319.
17. Palmquist B, Philipson B, Barr P. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric therapy. *Ophthalm* 1984; 669:113-117.
18. Taylor A. Role of nutrients in delaying cataracts. En: Sauberlich H E, Machlin L J. *Beyond deficiency*. New York Academy of Sciences 1992: 669:111-114.
19. Mason JB, Miller JW. The effect of vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> and folate on blood homocystein levels. En: Sauberlich HE, Machlin; New York Academy of Sciences 1992; 669:197-202.
20. Clark R, Daley L, Robinson K, Naughten S, Chalane S, Fowler B, Graham I. Homocystein and oclussive arterial disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155.