

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular

LA HIPERGLICEMIA Y SUS EFECTOS TÓXICOS. UN CONCEPTO PATOGENICO PARA LA MICRO Y MACROANGIOPATÍA DIABÉTICA

Lic. María Eugenia Triana Mantilla¹

RESUMEN: La hiperglicemia es uno de los factores de riesgo reconocidos para la aparición y progresión de las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus. La elevación mantenida en las concentraciones de glucosa provoca cambios en las proteínas plasmáticas y tisulares con efectos indeseables sobre la salud del paciente diabético. El aumento en la vía del poliol, del proceso de glicosilación no enzimáticas, del estrés oxidativo y del estrés carbonílico son algunos de los mecanismos que tratan de explicar el daño vascular inducido por la glucosa. Los estudios sobre esta temática abrieron nuevos campos de investigación tratando de esclarecer algunos aspectos que no eran plenamente explicados por otras vías metabólicas. En esta actualización se tratará de abordar, de forma sintetizada, el papel que desempeñan los efectos citotóxicos de la hiperglicemia en la fisiopatología de las complicaciones vasculares del diabético.

DeCS: HIPERGLICEMIA/complicaciones; DIABETES MELLITUS; ANGIOPATIAS DIABETICAS; ESTRES OXIDATIVO.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de disfunción metabólica que se caracteriza por un aumento en las concentraciones de glucosa en sangre, por un déficit absoluto o relativo de insulina, y por alteraciones en los metabolismos de los carbohidratos, las proteínas y las grasas.¹

En las últimas décadas se ha reportado un aumento en la prevalencia de la diabetes, una tendencia al incremento de su incidencia y repercusiones nefastas sobre la

calidad de vida de las personas que la padecen, esto último es debido a que la DM constituye una causa importante de amputación e incapacidad laboral.^{2,3}

La Declaración de las Américas sobre la DM celebrada en San Juan, Puerto Rico en 1996⁴ enfatiza que son las complicaciones cardiovasculares de tipo aterosclerótico las responsables de la elevada tasa de morbimortalidad en la población diabética, muy especialmente en aquellos pacientes

¹ Licenciada en Bioquímica. Investigadora Titular. Responsable de los Laboratorios de Lípidos y Carbohidratos. INACV

con DM no insulino-dependiente (DMNID).

La hiperglicemia mantenida, cuando el paciente es no tratado o no está mal controlado, es asociada con la aparición y progresión de las diferentes formas clínicas de enfermedad vascular, pero el mecanismo por el cual se establece dicha asociación no es aún concluyente.^{5,7}

Papel de la hiperglicemia

La primera manifestación clínica que presenta una persona para ser diagnosticada como diabética es la elevación de los niveles de glucosa en sangre conocida también como hiperglicemia.

La glucosa puede dañar irreversiblemente el endotelio vascular por diferentes mecanismos:

1. Un incremento en la concentración de glucosa intracelular seguida de un flujo aumentado hacia el interior de la célula, que implica cambios cuantitativos y cualitativos a nivel de membrana,^{8,9}
2. Un aumento en el proceso de glicosilación no enzimática (GNE)^{10,11} y
3. Un incremento del estrés oxidativo (EO) causado por la glucooxidación y la autoxidación de la glucosa.^{12,13}

LA VÍA DEL POLIOL

Los tejidos que toman libremente glucosa y contiene enzima aldosa reductasa, el flujo de glucosa al interior de la célula está limitado en condiciones de normoglicemia, tanto por las concentraciones intracelulares de dicha azúcar como por la poca afinidad con la enzima.

La hiperglicemia tiene sobre las células un efecto tanto agudo (cambios

reversibles) como crónico (cambios irreversibles). El efecto agudo, que induce al daño vascular, está condicionado por el flujo excesivo de glucosa a través de varias vías metabólicas no dependientes de insulina para su transportación. Esto conlleva a que aumente la vía del poliol asociada a la disminución de la síntesis del diacilglicerol unida a la actividad de la *protein quinasa C* (PKC); al decremento del pool de miositol de los compartimentos subcelulares y a una elevación de productos tempranos de la GNE.

La vía del poliol o sorbitol es una cascada de reacciones químicas en la cual se obtiene fructosa a partir de la glucosa, pasando por el sorbitol con la ayuda de la enzima aldosa reductasa. El incremento de esta vía trae aparejado cambios severos que incluye la disminución en los niveles de NADPH, *Glutation* y miositol; cada uno con un papel importante en el desarrollo de la microangiopatía diabética.¹⁴

Dos ejemplos de tejidos que no requieren de insulina para tomar glucosa lo tenemos en las células del lente cristalino y las células nerviosas; en ambos casos la glucosa entra por difusión provocando una elevación intracelular de sorbitol. En el caso del lente, la membrana es impermeable al sorbitol lo que trae como consecuencia que el medio se vuelva más osmótico, permitiendo así la entrada de líquido al tejido. Esto causa una opacidad del lente y finalmente la retinopatía diabética. Por otra parte, en las células nerviosas, la toma no controlada de glucosa reduce la entrada de miositol por inhibición competitiva, al mismo tiempo que se produce un aumento del sorbitol intracelular que inhibe la síntesis de mioinositol. La disminución del mioinositol en el nervio trae aparejado el decremento de la velocidad de conducción

nerviosa y la aparición de la neuropatía diabética.

Es conocido por todos que el eritrocito del diabético presenta una disminución en su fluidez, en el potencial de membrana, en el sistema antioxidante y un incremento en la resistencia a los cambios térmicos características todas que lo distingue del eritrocito de las personas no diabéticas. Todo lo anterior trae como consecuencia una modificación en las propiedades reológicas de los hematíes relacionadas con los problemas microcirculatorio.¹⁵

Las alteraciones en la reología sanguínea juegan un papel importante en el desarrollo de la microangiopatía diabética. Un factor relevante es la reducción en la deformabilidad eritrocitaria, teniendo como antecedente que la misma es la capacidad del hematíe de pasar a través de los capilares. Se ha reportado la presencia de la aldosa reductasa y una acumulación de sorbitol en estas células, sin embargo, aún falta por esclarecer la relación existente entre el flujo exagerado de glucosa por la vía del poliol y las alteraciones reológicas del eritrocito en estos pacientes.¹⁴

El riñón es uno de los pocos órganos donde ha quedado bien establecido el papel fisiológico de la aldosa reductasa, ya que en él, el sorbitol es uno de los osmolitos orgánicos eléctricamente neutro, que se acumula para mantener el transporte de agua-soluto sin distorsionar el volumen celular. Un incremento en la vía del poliol conlleva a desórdenes en la hemodinámica renal; por otra parte se ha encontrado una relación directa entre los componentes de esta vía y la microalbuminuria.¹⁴⁻¹⁶

A pesar de todo lo antes expuesto, existen otros mecanismos que participan en la aparición y aceleración de las complicaciones vasculares tempranas y tardías de la DM.

LA GLICOSILACIÓN NO ENZIMÁTICA

La GNE ocurre en condiciones fisiológicas, pero en el caso de la DM se encuentra patológicamente acelerada, sobre todo en períodos de descompensación metabólica. Se define como el ataque directo de la glucosa sobre el grupo *épsilon amino* de la lisina de las proteínas plasmáticas y tisulares, o al grupo *alfa amino* terminal de la cadena polipeptídica, o a los grupos *amino de las bases* de los ácidos nucleicos. La glicosilación trae como consecuencia que las proteínas nativas modifiquen su estructura, sus propiedades físico-químicas y sus funciones biológicas. El grado de glicosilación dependerá de la concentración de glucosa en el medio y del tiempo de vida media de la proteína.¹⁷⁻¹⁹

Casi todas las proteínas del organismo se glicosilan y ejemplos de ellas tenemos: albumina,²⁰ hemoglobina,^{21,22} apolipoproteínas,^{23,24} colágeno,²⁵ AT-III,²⁶ fibrinógeno,²⁷ inmunoglobulinas,^{28,29} etc. Esta modificación trae aparejado cambios funcionales y modificación del tejido.

La hemoglobina fue la primera proteína glicosilada estudiada. Su modificación ocurre de forma lenta y continua, de ahí que la medición del porcentaje de glicosilación se utilice en la práctica médica como un índice, del control glicémico del paciente, a largo plazo (últimos 120 días antes de la prueba).^{21,22} También se puede medir el grado de glicosilación de las proteínas totales y utilizarlo como una medida del control metabólico a corto plazo (últimos 21 días antes de la prueba).^{17,18}

En la secuencia de reacciones químicas se producen en horas productos inestables (base de *Shiff*) y en días productos estables (productos de *Amadori*) que estarán en equilibrio en dependencia de los niveles de glucosa en el medio y del tiempo de vida media de la proteína.

Cuando las concentraciones de glucosa se mantienen altas durante varias semanas, ya sea porque el paciente no ha sido tratado, o no ha logrado un buen control metabólico, o han fallado los mecanismos enzimáticos de detoxificación, los productos inestables que se producen en la cascada de reacciones se estabilizan y se transforman en los llamados productos finales de glicosilación internacionalmente reconocidos como AGE (Advanced Glycosylation End Product), que no retornan a sus sustratos de origen después de haber logrado que disminuyan los niveles de glucosa.^{17,19}

Las complicaciones vasculares son asociadas precisamente con los AGE, formados lentamente durante meses y años sobre las proteínas estructurales de vida media larga por ejemplo, colágeno y lente cristalino, antes de que se observen sus efectos acumulativos.³⁰⁻³⁴

Fuentes alternativas de obtención de AGE

En 1987 los productos de *Amadori* se consideraban intermediarios esenciales para la formación de los AGE,^{18,35} actualmente se reconocen otras condiciones metabólicas tales como la dislipidemia, el estrés oxidativo (EO), que contribuyen a la presencia y aumento de los mismos.^{36,37}

La formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) favorece el incremento del EO, que condiciona por sí mismo toda una serie de cambios celulares y tisulares, que unido a la hiperglicemia, dislipidemia y la hemostasia, desencadena toda una serie de eventos que conllevan al daño vascular.

La hiperglicemia *per se* tiene un efecto nocivo sobre las enzimas que participan en el sistema antioxidante de defensa (superóxido dismutasa, catalasa y *glutathion*

peroxidasa dependiente de selenio) conllevando así a un aumento de radicales libres, incremento que se ve favorecido también por el propio proceso de GNE. Se ha reportado un aumento del EO en los diabéticos, que conduce a la peroxidación y oxidación de lípidos, lipoproteínas, y carbohidratos.

En 1991 se introduce la hipótesis del estrés carbonílico (EC) la cual pone de manifiesto que el EO puede incrementar la formación de subclases de AGE y que este proceso es una fuente permanente y acumulativa de daño oxidativo sobre las proteínas de larga vida.³¹

El EC consiste en la producción de especies reactivas de carbonilo formadas a partir de pequeñas moléculas de carbono tanto por vía enzimática o metabólica (EO) como por vía no enzimática sin participación del oxígeno. La concentración del estado estacionario de estas especies va a estar determinada por las velocidades relativas de producción y de detoxificación. El aumento de ellas conduce de manera acelerada a la modificación química de las biomoléculas y a toda una serie de eventos relacionados con el daño vascular tales como: crecimiento celular, reparación y remodelación de tejido, apoptosis y necrosis^{38,39} (Fig. 1).

La diferencia entre EO y EC dependerá precisamente de la naturaleza de los compuestos carbonilos. Si son derivados exclusivamente de reacciones de oxidación tendremos presente el EO, pero si lo son en su totalidad o en parte de procesos no oxidativos estaremos en presencia del EC. Entre los AGE oxidativos se encuentran la pentosidina y la carboximetil-lisina (CML), y entre los no oxidativos tenemos las 3 deoxiglucosonas (3DG) y el metilglioxal (MGO). Cabe señalar que la CML también es obtenida en la peroxidación de los ácidos grasos poli-insaturados durante la peroxidación lipídica, así vemos que la DM

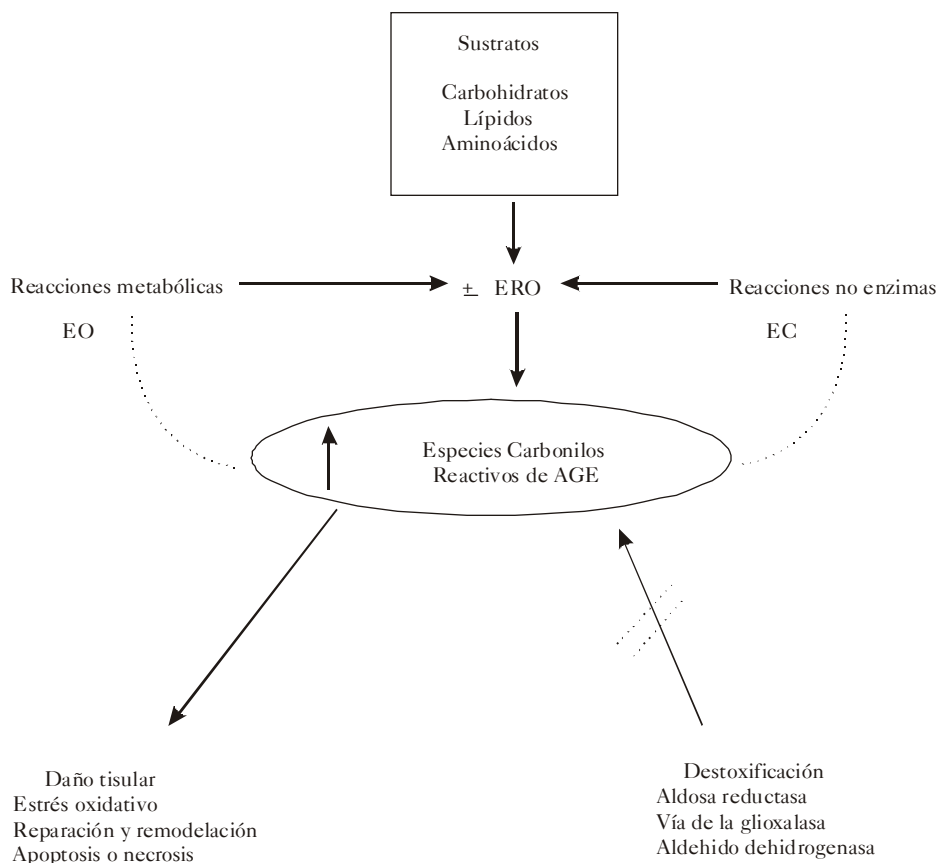


Fig. 1. Vías alternativas de producción de AGE.

es no sólo una enfermedad de disfunción metabólica, sino que está asociada también con la alteración química de los carbohidratos, proteínas y lipoproteínas.^{38,39}

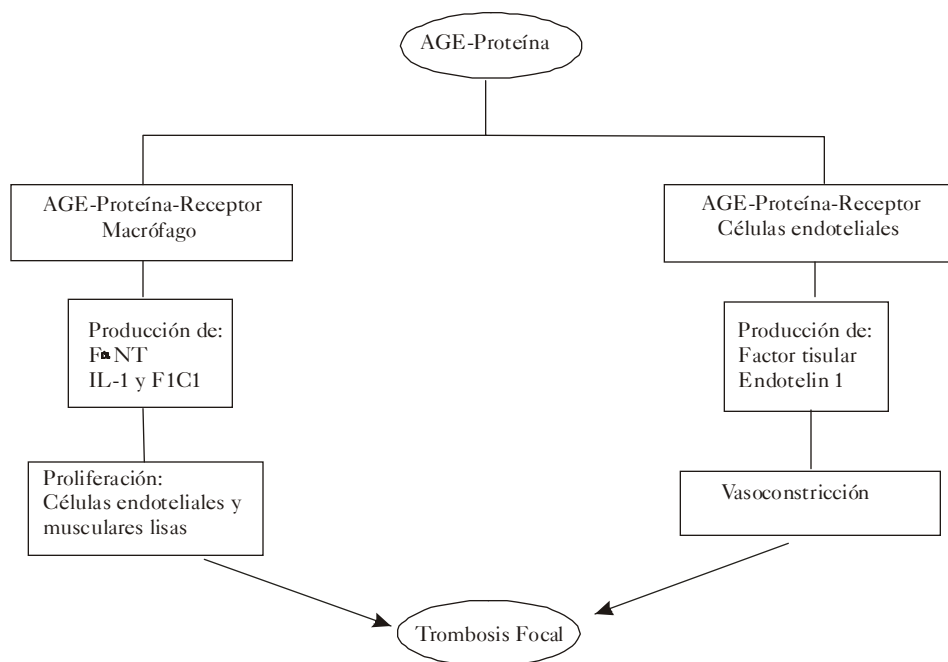
Se ha señalado que otra vía alternativa de obtención de AGE, en los tejidos que toman glucosa de forma no controlada, es la glicosilación de la fructosa. Durante la cascada de reacciones en lugar de un producto de *Amadori* se obtiene el llamado producto de Heyns que deriva finalmente, de mantenerse la hiperglicemia, en un AGE.³⁴

VÍAS CATABÓLICAS DE LOS AGE

Las proteínas modificadas por los AGE se unen a receptores específicos en las células endoteliales y en los macrófagos para ser catabolizada^{40,41} (Fig. 2).

A) *Los macrófagos*

Cuando la Prot-AGE se une al receptor localizado en el macrófago, estimula la síntesis y secreción del factor de crecimiento unido a la insulina (FIC1), del factor de necrosis tumoral (F α NT) y de la *Interlukin-1* (IL-1)



Factor de crecimiento tumoral (FcNT), Interlukin 1 (IL 1), Factor de crecimiento unido a la insulina (F1C1).

Fig. 2. Esquema del catabolismo de los productos finales de la GNE.

en concentraciones tales que inducen la proliferación de las células endoteliales y de las musculares lisas.

Estas sustancias pueden además aumentar, en las células endoteliales, la expresión de moléculas de adhesión, la inducción de la síntesis y expresión de células de superficie con actividad procoagulante y de la liberación de IL-1, la que a su vez es capaz a este nivel de células endoteliales de aumentar la permeabilidad vascular y promover la liberación de cantidades elevadas de factores activantes de las plaquetas e indirectamente puede ser la responsable de la proliferación de las células musculares lisas y de los fibroblastos.

B) Las células endoteliales

Cuando la Prot-AGE se une al receptor sobre las células endoteliales se estimula la

liberación del factor tisular (FT). Este desencadena la vía extrínseca de la coagulación creándose así una situación procoagulante ya que al mismo tiempo se produce una inhibición de la proteína C, conocido anticoagulante fisiológico. Por otra parte hay un incremento en la producción de la *Endotelin 1* que induce un aumento en la vasoconstricción del vaso.

La unión de la Prot-AGE a cualquiera de los dos receptores trae como consecuencia una trombosis focal cuyo resultado final es la obstrucción progresiva del área luminal.

Lo referido hasta aquí demuestra de forma muy sintetizada cómo la GNE favorece la aparición de una disfunción endotelial al unirse la Prot-AGE a sus receptores específicos, con la consecuente liberación de

citoquinas y monoquinas adversas para las células endoteliales. Esta disfunción endotelial provoca en el vaso un incremento en la permeabilidad, una disminución en la antitrombogenicidad, una disminución en la actividad fibrinolítica y el incremento de la adhesión de plaquetas y monocitos, todo lo cual provoca una superficie endotelial permeable y trombogénica.

Se ha descrito que la disfunción endotelial precede al debut de las lesiones tanto micro como macrovasculares.

EFFECTOS INDESEABLES DE LOS AGE QUE CONTRIBUYEN AL DAÑO VASCULAR

- . Promueve la oxidación mediada por radicales libres y la ruptura molecular,
- . Provoca cambios en la carga de superficie y formación irreversible de enlaces cruzados entre proteínas,
- . Estimula inapropiadamente la actividad celular a través de la endocitosis mediada por receptor,
- . Acumula proteínas glicosiladas a nivel tisular que favorece el entrecruzamiento con proteínas de larga vida del tejido y
- . Obstruye progresivamente el área luminal en los pequeños, medianos y grandes vasos.

PROT-AGE Y COMPLICACIONES VASCULARES DEL DIABÉTICO

Complicaciones vasculares de la DM

Se conoce que la fisiopatología de las enfermedades vasculares es compleja, por ser multifactorial, de ahí que abordar un solo aspecto del problema es en ocasiones algo difícil a la hora de interpretar el mismo.

Las complicaciones vasculares del diabético se dividen en microvasculares, cuando se afectan los pequeños vasos (retino-

patía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares, cuando están involucrados capilares, vénulas y arterias (macroangiopatía).

La macroangiopatía diabética (MAD) tiene una base aterosclerótica pero con características propias, que la distingue de la aterosclerosis en cuanto a aspectos clínicos, topográficos, radiológicos, hemodinámicos y bioquímicos.

Los estudios realizados hasta el presente han planteado que la GNE y en particular los AGE pueden ser la unión bioquímica entre la hiperglicemia y los cambios patofisiológicos involucrados en el inicio y desarrollo de las complicaciones vasculares tempranas y tardías de la DM.^{11,32-34}

Se ha planteado que todos estos cambios están presentes cuando existe un mal control glicémico, sin embargo, se sabe que con sólo la disminución de los niveles de glucosa no se puede prevenir la progresión del daño vascular. En la práctica se ha observado que hay pacientes con un pobre control que no desarrollan complicaciones vasculares, sin embargo, otros con un adecuado control sí la desarrollan de forma severa y grave. Esto pudiera ser explicado con el propio proceso de GNE donde al fallar los mecanismos enzimáticos de detoxificación (enzimas reductasas) se producen más AGE (Fig. 3).

Se ha demostrado que en los diabéticos existe una variabilidad genéticamente determinada para la detoxificación de los AGE. Existen referencias que plantean que son los AGE y no los productos tempranos de la GNE los que tienen un papel central en la etiopatogenia de las complicaciones vasculares. De hecho se ha reportado una correlación directa entre sus concentraciones con la duración de la diabetes y con la severidad del daño vascular.³⁴⁻⁴¹

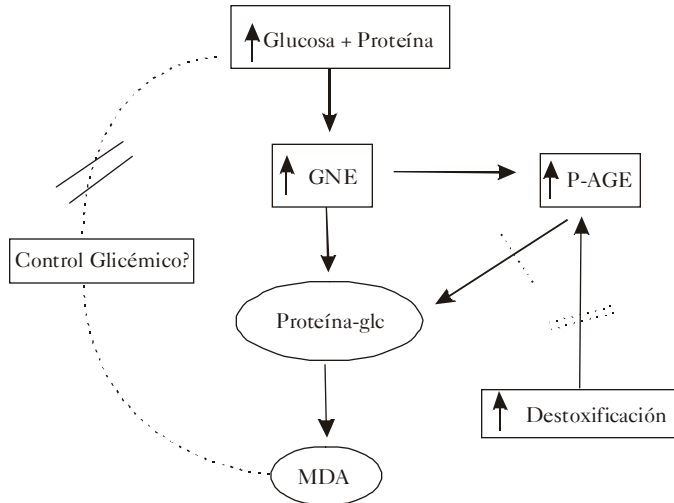


Fig. 3. Mecanismo esquemático que relaciona la GNE con la angiopatía diabética.

¿CÓMO DISMINUIR LOS EFECTOS NEGATIVOS DE LA HIPERGLICEMIA?

La industria farmacéutica ha trabajado en aras de obtener fármacos que satisfagan tanto los intereses de los médicos como de los pacientes. La finalidad de las drogas hipoglicemiantes que se fabrican es la de disminuir y/o mantener dentro de los límites deseados las concentraciones de glucosa, además de prevenir la aparición o progresión de las complicaciones vasculares. Entre los hipoglicemiantes orales más utilizados se encuentran la tolbutamida, la biguanida, el metformin, la glibenclamida y la glicazida cada uno con diferentes mecanismos de acción.

La glicazida es una potente sulfonilurea de segunda generación ampliamente utilizada en los últimos tiempos que además de su efecto hipoglicemiante actúa sobre otros sistemas biológicos preservando el endotelio vascular.⁴² *Guillansea*⁴³ encontró en su trabajo una disminución significativa en el valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1) cuando los pacientes fueron tratados a largo plazo, lo que hace pensar que el medica-

mento pudiera actuar de igual forma sobre los productos tempranos y tardíos de la GNE; de otras proteínas.

Algunos medicamentos han sido utilizados para tratar de inhibir el proceso de GNE, entre ellos se encuentran la aminoguanidina. La aminoguanidina tiene una estructura similar a la α -hidrazinohistidina considerándose un inhibidor prototipo en la formación de los AGE. Es químicamente más reactiva que el grupo beta amino (β -NH₂) del residuo de lisina de las proteínas, por lo que compite con ellas produciéndose la formación de un producto de *Amadori* sustituido y no reactivo, impidiendo así la formación de los AGE⁴⁴⁻⁴⁶ (Fig. 4). Los efectos de la aminoguanidina en el proceso de GNE se han estudiado en algunos órganos y tejidos.

Para finalizar queremos señalar que no es suficiente la elevación del conocimiento científico sobre los mecanismos por los cuales la hiperglicemia daña el endotelio vascular, si no se trata al menos de impedir o retardar las consecuencias nefastas que el incremento de la glucosa provoca en los pacientes diabéticos.

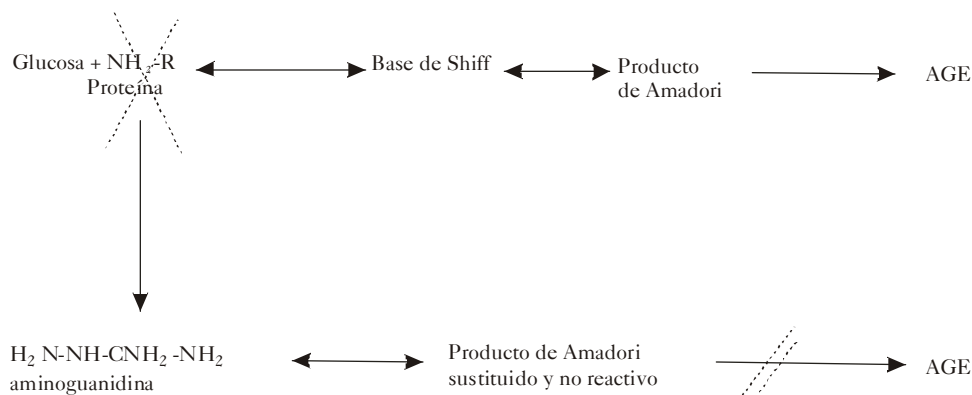


Fig. 4. Mecanismo esquemático por el cual la aminoguanidina inhibe la formación de AGE.

SUMMARY: Hyperglycemia is one of the risk factors recognized for the appearance and progression of vascular complications of diabetes mellitus. The maintained elevation of the concentrations of glucose brings about changes in the plasma and tissue proteins with undesirable effects on the diabetic patient's health. The increase in the way of polyol, the process of non-enzymatic glycosilation, the oxidative stress and the carbonylic stress are some of the mechanisms that try to explain the vascular damage induced by glucose. The studies on this topic opened new fields of research in an effort to clarify some aspects that were not fully explained by other metabolic ways. In this updating paper we'll try to explain in a synthetized way the role played by the citotoxic effects of hyperglycemia in the physiopathology of the vascular complications in the diabetic patient.

Subject headings: **HYPERGLYCEMIA/complications; DIABETES MELLITUS; DIABETIC ANGIOPATHIES; OXIDATIVE STRESS.**

Referencias bibliográficas

- González L. Diabetes mellitus. En: Manejo nutricional del diabético. Barcelona: Prensa-Médica, 1993:37-42.
- García MJ, Mc Namara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen years follow up study. Diabetes 1974;23:105-11.
- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadística. Anuario Estadístico. 1999. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1998.
- Alleine SG. La Diabetes: una declaración para las Américas. Bol Of Sanit Panam 1996;121(5):461-6.
- Kien H, Janett J, Fuller JK, Mc Cartney P. Hyperglycaemia and arterial disease. Diabetes 1981;30(Suppl 2):44-53.
- Rios M de los, Durruty P. Relación entre la hiperglicemia y las complicaciones crónicas. En: Diabetes mellitus. México, DF: Editorial Interamericana 1994:28-49.
- Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996;124(1 pt 2):127-30.
- Klein R, Klein BEK, Mass SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996;124(1 pt 2):90-6.
- Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? Ann Intern Med 1996;124 (1 pt 2):36-9.
- Henry RR. Glucose control and insulin resistance in non insulin dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996;124 (1 pt 2):97-103.

11. Schwartz CJ. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: implication for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1156-67.
12. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1992;40:405-12.
13. Rösen P, Zink S, Tschöpe D. Vascular damage due to oxidative stress: a pathogenic concept for diabetic macro- and microangiopathy? *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1992;22:23-31.
14. Tomlinson DR, Willars GB, Carrington AL. Aldose reductase inhibitors and diabetic complications. *Pharmac Ther* 1992;54:151-94.
15. Bryszwska M, Zawodnik IB, Niekurzak A, Szosland K. Oxidative processes in red blood cells from normal and diabetic individuals. *Biochem Molec Biol Intern* 1995;37(2):345-54.
16. Bain SC, Chowdhury TA. Genetics of diabetic nephropathy and microalbuminuria. *J R Soc Med* 2000;93:62-6.
17. Kennedy L, Mehl TD, Elder E, Varghese M, Merimee TJ. Non enzymatic glycosylation of serum and plasma proteins. *Diabetes* 1982;31(Suppl 3):52-6.
18. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis and clinical usefulness. *Clin Chim* 1987;33(12):2153-63.
19. Bunn HF. Non enzymatic glycosylation of proteins. Relevance to diabetes. *Ann J Med* 1981;70:325-30.
20. Jones IR, Owens DR, Williams S, Ryder REJ, Birtwell AJ, Jones MK, et al. Glycosylated serum albumin: an intermediate index of diabetic control. *Diabetes Care* 1983;6(5):501-3.
21. Gabbay KH. Glycosylated hemoglobin and diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1982;66(6):1309-15.
22. Rabbar S. Hemoglobin studies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1969;1 (Suppl 1):332-9.
23. Soberin IA, Tertov VV, Orekhov AN. Atherogenic modified LDL in Diabetes. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:55-9.
24. Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes* 1991;40(3):377-84.
25. Kohn RR, Schneider SL. Glucosylation of human collagen. *Diabetes* 1982;31(Suppl 3):47-51.
26. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Inhibition of heparin-catalyzed anti-thrombin III activity by non-enzymatic glycosylation: Possible role in fibrin deposition in diabetes. *Diabetes* 1984;33:532-5.
27. McVerry VA, Thorpe S, Gaffny JP. Non enzymatic glycosylation of fibrinogen. *Haemostasis* 1981;10:261-70.
28. Kaneshige H. Nonenzymatic glycosylation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1987;36:822-8.
29. Manini T, Gugliuci A, Sodahlon YK, Stahl AJ, Blickle JF, Brogard JM. Glycated immunoglobulin M in diabetic patients. *Ann Biol Clin* 1993;51(10-11):887-91.
30. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *New Engl J Med* 1988;318(20):1315-21.
31. Brownlee M. Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Ann Rev Med* 1991;42:159-66.
32. Capron L. Mechanisms of diabetic macrovascular lesions. *Diabete Metab* 1994;20:357-61.
33. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Non enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984;101:527-37.
34. Brownlee M. Glycations products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15:1835-43.
35. Wolff SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of "autooxidative glycosylation" in diabetes. *Biochem J* 1987;245:243-50.
36. Furth AJ. Glycated proteins in diabetes. *Br J Biomed Sci* 1997;54:192-200.
37. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complication in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-12.
38. Kennedy AL, Lyons TJ. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of diabetic complications. *Metabolism* 1997;46(12):14-21.
39. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48:1-9.
40. Hanssen KF. Making sense of advanced glycation end products (AGE). *International Diabetes Monitor* 1998;10(4):1-5.
41. Brownlee M. Glycation and diabetes complications. *Diabetes* 1994;43:836-41.
42. Rifkin H. Current status of non insulin dependent diabetes mellitus (type II): management with Glicazide. *Am J Med* 1991;90(Suppl 6A):3-7.

43. Guillausseau PJ. An evaluation of long term glycemic control in non insulin dependent diabetes mellitus: the relevance of glycated haemoglobin. *Am J Med* 1991;90(Suppl 6A): 46-9.
44. Oimoni M, Igaki N. Aminoguanidina inhibits 3-deoxyglucosone during the advanced Maillard reaction. *Diabet Res Clin Pract* 1989;6:311-3.
45. Edelstein D, Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* 1992;41:26-9.
46. Requena JR. The main mechanism of action aminoguanidine. *Diabetologia* 1991;34(Suppl 2):A162. [Abstract].

Recibido: 23 de febrero del 2001. Aprobado: 30 de marzo del 2001.

Lic. *María Eugenia Triana Mantilla*. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro No. 1551 esq. Domínguez, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba. CP. 12000.