

La diabetes, una enfermedad que integra a la bioquímica y a la histología

*Rebeca Milán Chávez^a, Marcela Rojas Lemus^b, Eugenia Flores Robeles^a,
Silvana Cervantes Yépez^b, Edgar Gordillo Hernández^b, Diego
Cafaggi Padilla^{b,c}, Teresa I. Fortoul van der Goes^{b,c}*

Para integrar a las ciencias básicas con problemas clínicos, no tenemos más que voltear a la realidad de nuestra población. Las alteraciones metabólicas son una excelente oportunidad para hacerlo. En este caso, tomamos a la diabetes mellitus (DM) para integrar a dos de las asignaturas que en la mayor parte de los programas de las escuelas de medicina, se cursan en los primeros dos años de la licenciatura. Para entender la relación entre los cambios bioquímicos que ocurren por la hiperglicemia y los órganos que se afectan, tomamos al ojo como ejemplo, y recordaremos a los polioles y a la formación de sorbitol.

EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES

La principal fuente de energía que tienen las células son los carbohidratos; éstos se consumen ya sea

como disacáridos o polisacáridos, se digieren y se separan en sus unidades monoméricas más simples. Entre los principales carbohidratos que consumimos en la dieta se encuentran el almidón (homopolisacárido formado por unidades de glucosa), la sacarosa (azúcar de mesa que es un disacárido de glucosa y fructosa), la lactosa (presente en la leche, formada por glucosa y galactosa). Éstos son digeridos para obtener los monosacáridos correspondientes y de esta forma son absorbidos en el intestino y transportados a través del torrente sanguíneo a los diferentes tejidos para que éstos los empleen en el metabolismo celular con el fin de obtener energía en forma de adenosintrifosfato (ATP)¹.

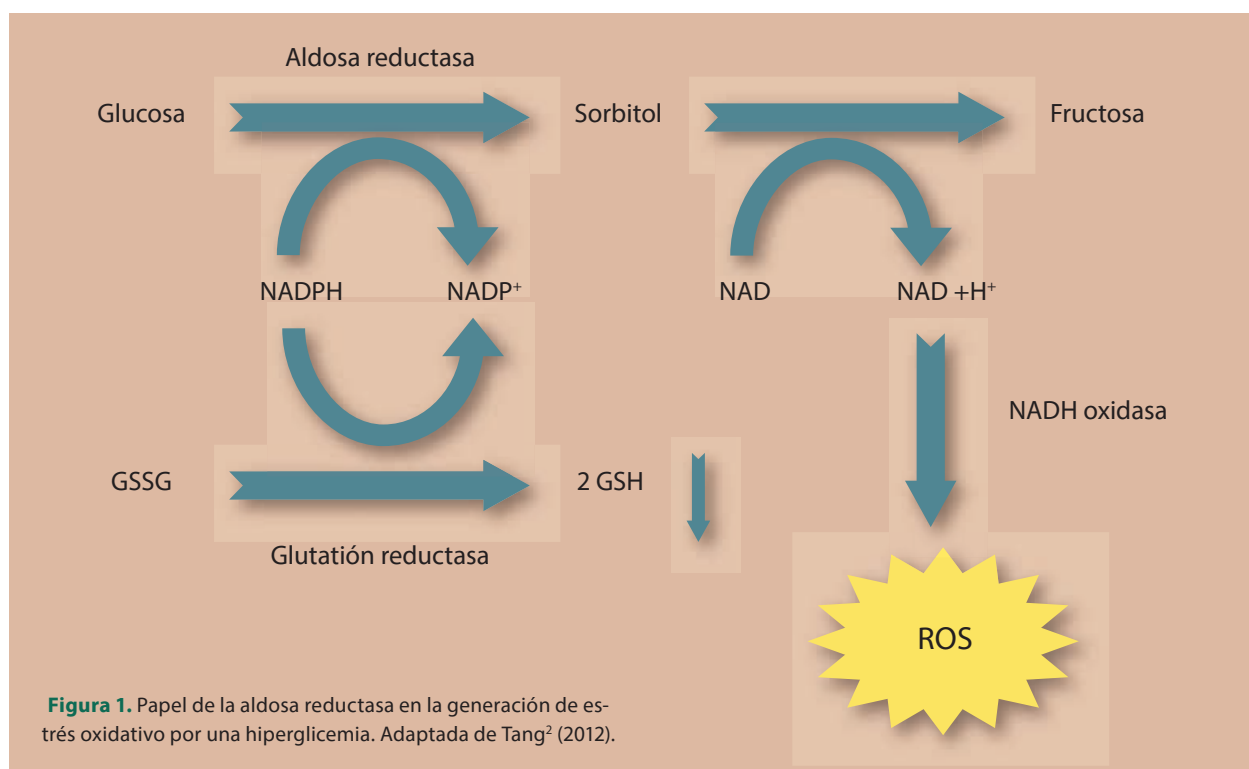
El valor de glicemia normal (normoglicemia) va desde 70 a 100 mg/dL (3.8-5.5 mmol/L), aunque después de comer, la concentración de glucosa en sangre alcanza valores de 130 a 150 mg/dL (7.2-8.3 mmol/L)². Todas las células cuentan con transportadores de glucosa (Gluts) y éstos se encuentran distribuidos de acuerdo con el tipo celular, además de éstos pueden ser dependientes o independientes de insulina. Los transportadores independientes de insulina se encuentran expuestos de forma permanente en la membrana celular, por lo cual transportan a la glucosa. Tanto en los transportadores dependien-

^aDepartamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México.

^bDepartamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México.

^cProfesor de la asignatura de Ingeniería en Sistemas Biomédicas. Facultad de Ingeniería. UNAM. Ciudad de México.

Correspondencia: fortoul@unam.mx



tes e independientes de glucosa el transporte está dado por diferencia del gradiente de concentración, por lo cual una vez que aumenta la concentración de glucosa en el interior de la célula, ésta podría salir a través del mismo transportador que la introdujo³. Para evitar este ciclo, la célula creó la estrategia de ‘fosforilar a la glucosa’ mediante la hexocinasa para formar a la glucosa-6-fosfato, y este metabolito no puede ser transportado fuera de la célula, lo que da lugar al inicio de la glucólisis. La glucólisis es la vía que permite obtener por cada molécula de glucosa 2 moléculas de ATP (ganancia neta), además de 2 equivalentes reductores en forma de nicotinamida adenindinucleótido reducido (NADH) + H⁺ y 2 moléculas de piruvato. El piruvato será descarboxilado para entrar al ciclo de Krebs en forma de acetil coenzima A (acetil-CoA). El ciclo de Krebs genera, por cada molécula de acetil-CoA, 3 de NADH + H⁺, una de flavín adenín dinucleótido (FADH₂) y una de trifosfato de guanosina (GTP).

Hay que recordar que cada molécula de NADH+H⁺ que alimenta a la cadena de transporte de electrones, da como resultado 2.5 moléculas de ATP, y

cada FADH₂, 1.5 moléculas de ATP. Una vez que se cubren las necesidades energéticas de la célula, la glucosa-6-fosfato empieza a utilizarse para formar glucógeno o bien ácidos grasos (como almacén de energía). Otra vía que emplea a la glucosa-6-fosfato es la de las ‘pentosas’; uno de sus metabolitos es el NAD(P)H+H⁺; éste equivalente reductor puede ser utilizado en la biosíntesis de los ácidos grasos, así como en los sistemas antioxidantes y por la vía de los ‘polioles’.

Del 100% de glucosa que ingresa a la célula, el 97% es fosforilada por la hexocinasa, y la vía de los polioles se alimenta por la glucosa que no fue fosforilada para ser utilizada en la glucólisis. En 1956, esta vía fue descrita por Hers en la vesícula seminal, él describió cómo la glucosa se convierte en fructosa, que es la fuente de energía de los espermatozoides. Esta vía también ocurre en el ojo, el hígado, el riñón, el eritrocito, los testículos y en los músculos esquelético y cardíaco. La enzima limitante de esta vía es la ‘aldosa reductasa’ que está localizada en el citoplasma y requiere de NAD(P)H+H⁺ para poder llevar a cabo su actividad² (**figura 1**).

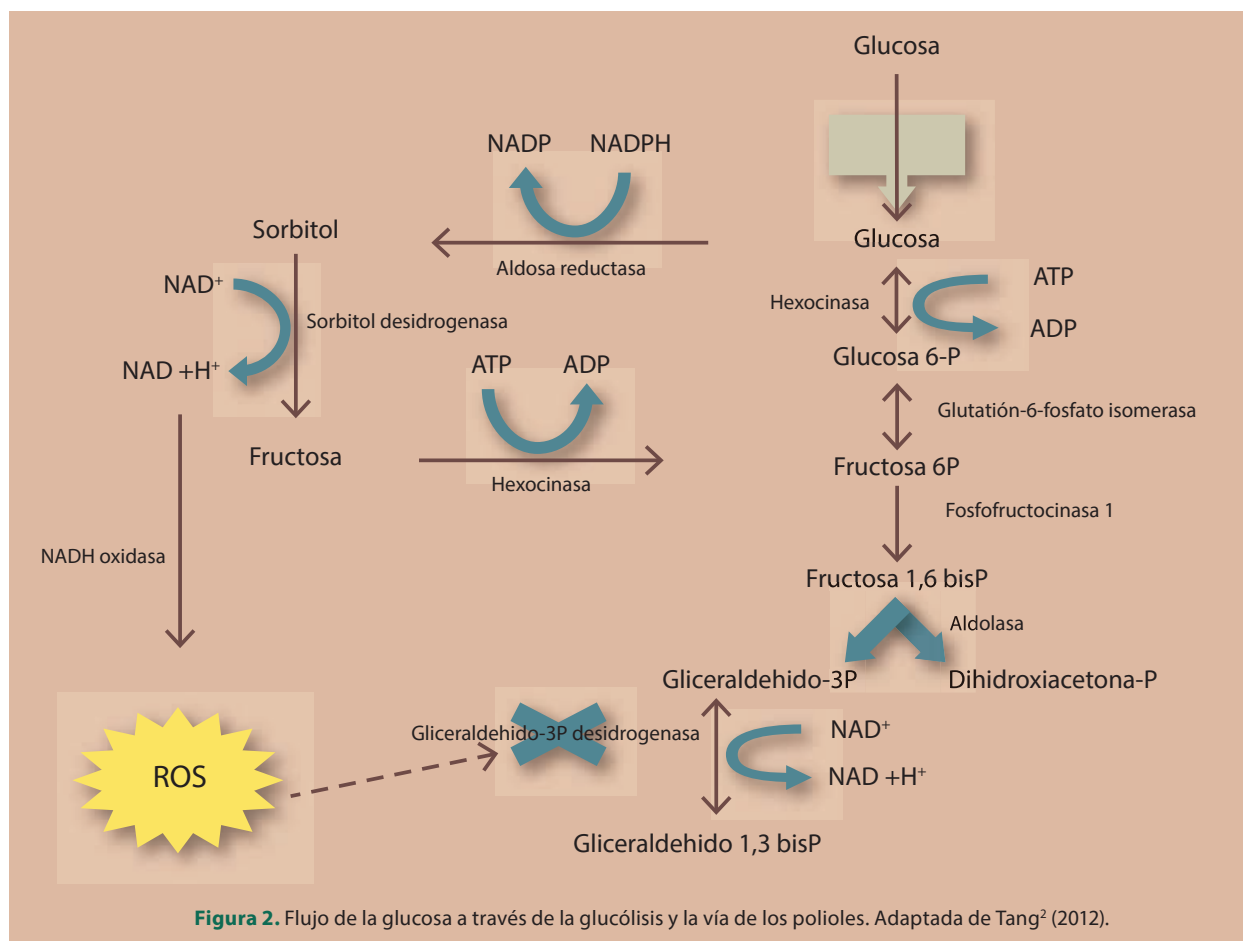


Figura 2. Flujo de la glucosa a través de la glucólisis y la vía de los polioles. Adaptada de Tang² (2012).

¿CUÁNDO SE VUELVE UN PROBLEMA LA VÍA DE LOS POLIOLES?

En condiciones de hiperglucemia (como en el caso de la diabetes mellitus), el 30% de la glucosa no es fosforilada por la hexocinasa y se dirige a la vía de los polioles, lo que genera sorbitol y posteriormente fructosa. En este paso se requiere a la sorbitol deshidrogenasa, que emplea como coenzima NAD^+ y produce $\text{NADH}+\text{H}^+$; la fructosa es fosforilada por la hexocinasa y genera fructosa-6-fosfato y debería seguir hacia la vía glucolítica, pero esto no sucede, ya que la glucólisis se encuentra inhibida a nivel de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, la inhibición se debe tanto a los altos niveles de $\text{NADH}+\text{H}^+$ como a que es una enzima sensible a la presencia de radicales libres.

La vía de los polioles contribuye a generar un exceso de radicales libres, ya que la primera enzima,

la 'aldosa reductasa', requiere de NAD(P)H para su actividad, pero esta coenzima reducida la emplea el sistema antioxidante del glutatión y si no se puede regenerar el glutatión reducido, el sistema deja de funcionar⁴. Por otro lado, ocurre la reacción de sorbitol a la fructosa y el $\text{NADH}+\text{H}^+$ producido es utilizado por la NADH oxidasa, que origina anión superóxido y por último, el exceso de fructosa puede transformarse en fructosa-3-fosfato y 3-deoxyglucosona, que resulta ser un metabolito no utilizable por la vía glucolítica, lo que da como resultado que se acumulen los metabolitos, mismos que ocasionan daño en diversos órganos y tejidos, uno de los primeros que se daña es el ojo. Para comprender cómo se lleva a cabo el daño en éste, daremos una rápida revisión a la estructura del ojo y haremos énfasis en la retina y el cristalino, que son las estructuras que más se afectan en la diabetes mellitus⁵ (**figura 2**).

DESCRIPCIÓN HISTOFISIOLÓGICA DEL OJO

Los ojos son órganos sensoriales y fotosensibles que proveen el sentido de la vista y, a través del nervio óptico, se transmiten los impulsos eléctricos al cerebro para un posterior procesamiento e interpretación^{6,7}. El ojo humano mide alrededor de 25 mm de diámetro y se encuentra dentro de la órbita ósea ocular rodeado parcialmente por una capa gruesa de tejido adiposo⁶. Seis músculos extrínsecos sujetan el ojo a la órbita ocular y controlan su movimiento⁶. Dado que los ojos son órganos pares, envían al cerebro 2 imágenes levemente diferentes y superpuestas, éste procesa la información y la proyecta hacia la corteza visual primaria situada en los lóbulos occipitales⁶.

El ojo está constituido por 3 capas estructurales dispuestas de manera concéntrica^{6,7}: 1) la capa externa o túnica fibrosa, 2) la capa media o túnica vascular, y 3) la capa interna o retina.

CAPA EXTERNA O TÚNICA FIBROSA

Es blanquecina y opaca en los 5/6 posteriores del globo ocular; esta región se denomina esclerótica. Está conformada por tejido conjuntivo rico en fibras de colágena que se entrecruzan y siguen direcciones paralelas a la superficie del ojo⁷. Junto con la presión del líquido intraocular, esta túnica mantiene la forma y consistencia del globo ocular⁷; además provee puntos de fijación para los músculos extrínsecos del ojo⁶. En el sexto anterior, la túnica fibrosa se llama córnea y presenta una convexidad; es transparente y avascular con fibras de colágena y fibroblastos inmersos en una sustancia fundamental gelatinosa con glicoproteínas y condroitín-sulfato⁷. La región de transición de la córnea a la esclerótica se denomina limbo esclerocorneal y se encuentra altamente vascularizado^{6,7}.

CAPA MEDIA O TÚNICA VASCULAR

Está integrada por 3 regiones que, vistas desde la parte posterior hacia la anterior, son: la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. La coroides abarca los 2/3 posteriores del ojo y es una capa muy rica en capilares sanguíneos, con un tejido conjuntivo laxo, células pigmentarias (melanina), fibras de colágena y elásticas^{6,7}; desempeña un papel muy importan-

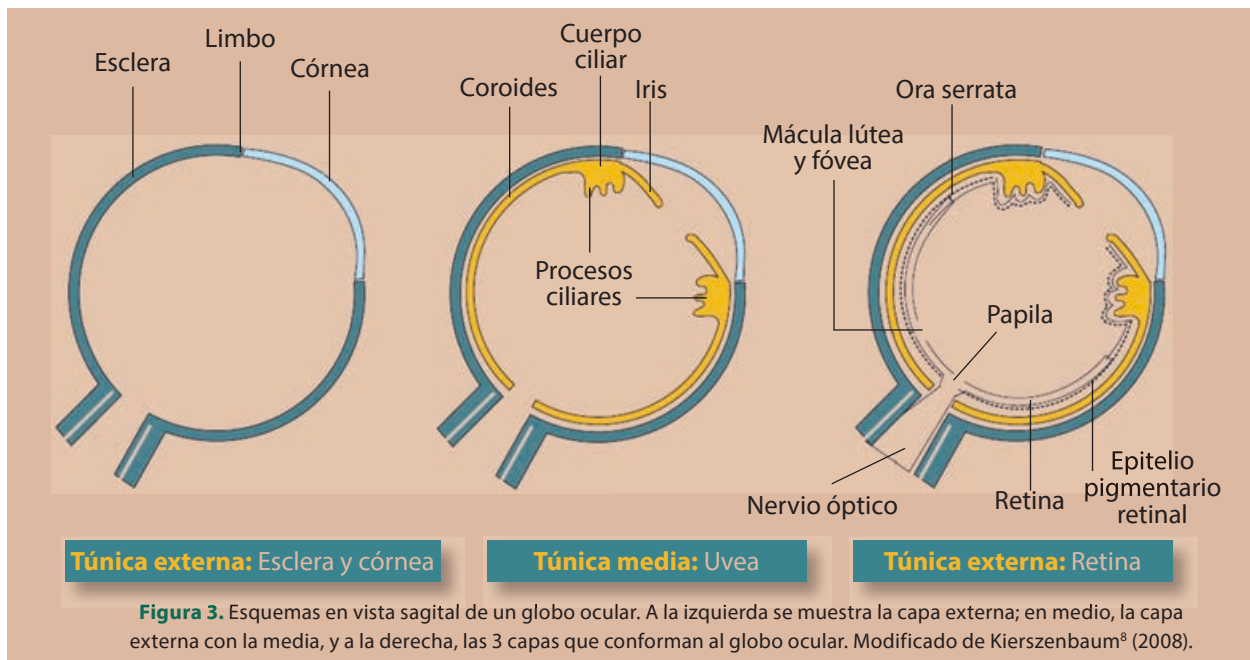
Del 100% de glucosa que ingresa a la célula, 97% es fosforilada por la hexocinasa, y la vía de los polioles se alimenta por la que no fue fosforilada para ser utilizada en la glucólisis. En 1956, esta vía fue descrita por Hers en la vesícula seminal, señaló cómo la glucosa se convierte en fructosa, que es la fuente de energía de los espermatozoides. Esta vía también ocurre en el ojo, el hígado, el riñón, el eritrocito, los testículos y en los músculos esquelético y cardíaco.

te en la nutrición de la retina¹. El cuerpo ciliar, es un engrosamiento de la coroides a la altura del cristalino con forma de anillo grueso y continuo. La región del cuerpo ciliar que se encuentra entre el cristalino y la cámara posterior del ojo, presenta contornos irregulares que forman salientes y reciben el nombre de procesos ciliares, los cuales producen el humor acuoso^{6,7}. Esta zona presenta abundantes fibras elásticas, células pigmentarias y capilares fenestrados, además aquí se encuentra el músculo ciliar. La contracción del músculo ciliar es importante en el mecanismo de acomodación visual, ya que cambia la forma del cristalino y permite que los rayos de luz provenientes de distintas distancias tengan su foco sobre la retina¹. El iris es una prolongación de la coroides que cubre parte del cristalino y el orificio circular central se denomina pupila. El iris está conformado de tejido conjuntivo con gran cantidad de fibroblastos y células pigmentarias, así como el esfínter de la pupila y el músculo dilatador de la pupila^{6,7}.

CAPA INTERNA O RETINA

Es la capa fotosensible del ojo, en donde al recibir un fotón, se genera una respuesta nerviosa en las células fotorreceptoras y a través del nervio óptico, se transmite la información a la corteza visual del cerebro⁸.

La retina está constituida por 2 tipos de células: neuronas y células gliales. En conjunto, se pueden clasificar en células fotorreceptoras (conos y bastones), neuronas de conducción (células bipolares y ganglionares), de asociación (células amacrinas



y horizontales) y células de sostén (célula glial de Müller, astrocitos y microglia)^{6,7,9}. Las células fotorreceptoras detectan la intensidad y el color de la luz y codifican estos parámetros en impulsos eléctricos para su transmisión al cerebro a través del nervio óptico¹⁰.

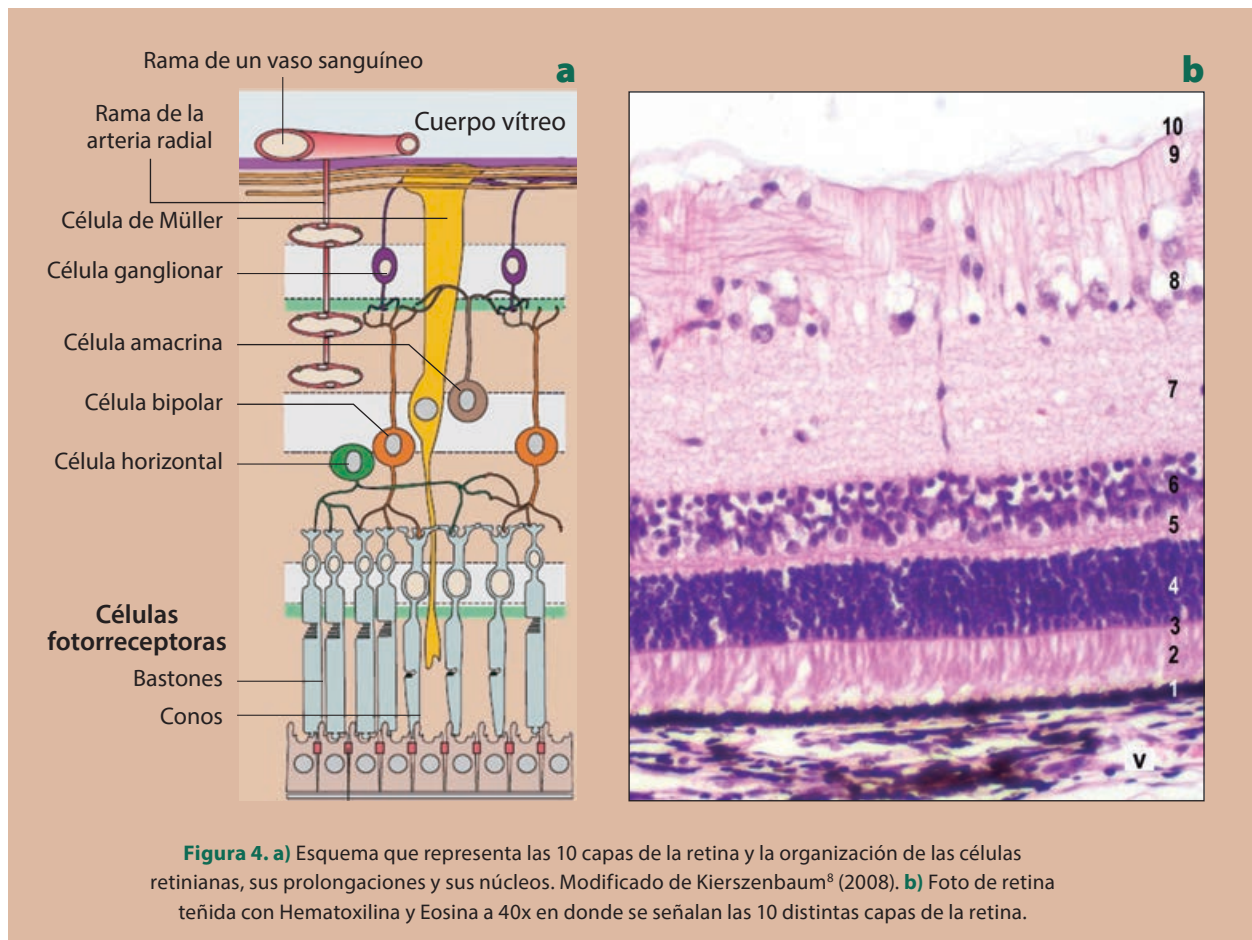
Dado que los ojos son órganos pares, envían al cerebro 2 imágenes levemente diferentes y superpuestas. Éste procesa la información y la proyecta hacia la corteza visual primaria situada en los lóbulos occipitales^{6,10} (**figura 3**).

Las células retinianas están organizadas de tal modo, que sus núcleos y prolongaciones forman 10 distintas capas (descritas de la capa más externa a la más interna)^{6,7}:

1. **Epitelio pigmentario:** es un epitelio cúbico simple con un núcleo en posición basal que sintetiza melanina, transporta y esterifica a la vitamina A utilizada por los fotorreceptores y fagocita los segmentos externos de los bastones, entre otras funciones. Se encuentra adherido con firmeza a la coroides.
2. **Capa de fotorreceptores:** se refiere a los segmentos internos y externos de los fotorreceptores. En los segmentos externos se encuentran vesículas

aplanadas que contienen al fotopigmento, ya sea rodopsina en los bastones o yodopsina en los conos, que capta al fotón incidente.

3. **Membrana limitante externa:** formada por una serie de complejos de unión entre los fotorreceptores y la célula de Müller.
4. **Capa nuclear externa:** en esta capa se encuentran los núcleos de los fotorreceptores.
5. **Capa plexiforme externa:** es el lugar donde se lleva a cabo la sinapsis entre los fotorreceptores y las células bipolares, horizontales y amacrinas.
6. **Capa nuclear interna:** en esta capa se encuentran los núcleos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y los de las células de Müller.
7. **Capa plexiforme interna:** es en donde se lleva a cabo la sinapsis entre las células bipolares y las células ganglionares.
8. **Capa ganglionar:** en esta capa se encuentran los núcleos de las células ganglionares.
9. **Capa de fibras del nervio óptico:** está formada por el conjunto de axones de las células ganglionares que posteriormente darán lugar al nervio óptico.
10. **Membrana limitante interna:** esta capa está formada por la unión de la parte basal de las células de Müller, y delimita la retina del cuerpo vítreo (**figura 4**).

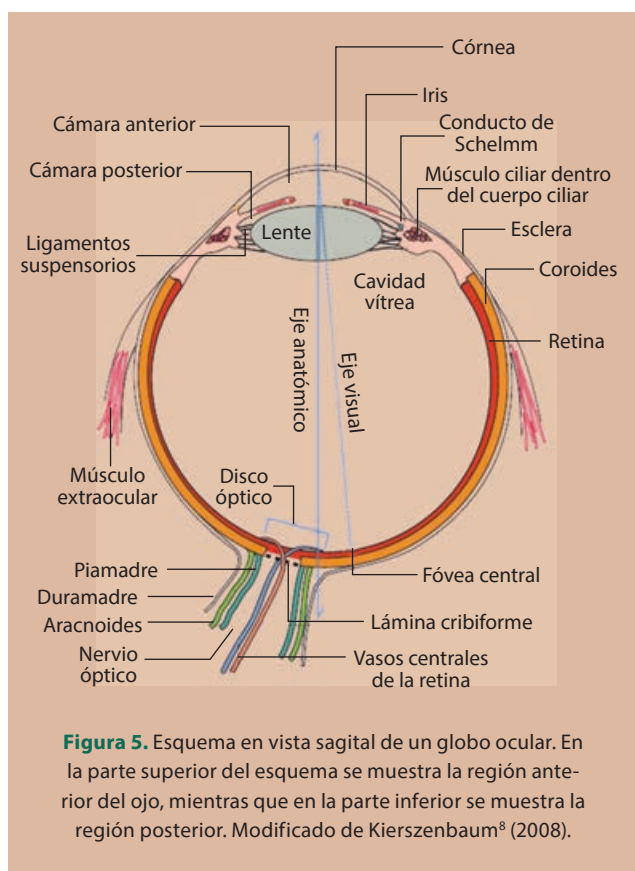


La retina se puede dividir en 2, la no nerviosa y la nerviosa^{6,7}. La primera se refiere al epitelio pigmentario de la retina, ya que no conduce ningún estímulo neuronal, y la segunda contiene los receptores fotosensibles y redes neuronales complejas. Respecto a la retina nerviosa, se distinguen 2 regiones con función diferente divididas por la *ora serrata*^{6,7}: la región fotosensible que reviste la superficie interna del ojo, y la región no fotosensible que reviste la superficie interna del cuerpo ciliar y la superficie posterior del iris.

HISTOFISIOLOGÍA DE LA RETINA

Los rayos de luz entran al globo ocular a través de la pupila, llegan al cristalino y éste los difracta hacia la retina fotosensible. Los haces de luz tienen que atravesar las distintas capas de la retina hasta llegar a los conos y a los bastones en donde se inicia

la fototransducción; el exceso de luz es absorbida por la melanina del epitelio pigmentario y de la coroides⁷. Un fotón es suficiente para ocasionar el cambio conformacional del fotorreceptor y así desencadenar la producción de potenciales eléctricos en un fotorreceptor⁷. Los fotorreceptores localizados en las vesículas aplanadas del segmento exterior de los fotorreceptores están constituidos por retinol, un aldehído de la vitamina A unido a proteínas específicas. Por las abundantes mitocondrias que se encuentran cerca de la zona fotosensible de los fotorreceptores, se ha sugerido que el proceso de fototransducción consume grandes cantidades de energía⁷. Los conos y los bastones transmiten el estímulo nervioso a las células bipolares, que a su vez, lo transmiten a las células ganglionares cuyos axones que no se ramifican forman al nervio óptico. En la zona donde nace el nervio óptico, también es



el punto de entrada al globo ocular de la arteria y vena centrales de la retina, por lo cual no hay fotorreceptores y se considera que es el punto ciego de la retina, también llamado ‘papila del nervio óptico’⁹. La fóvea central es una depresión poco profunda que contiene la mayor concentración de conos por lo que es la zona de mayor agudeza visual. Una zona con pigmentación amarillenta llamada mácula lútea rodea la fóvea⁹.

Los escasos capilares presentes en la retina se encuentran distribuidos principalmente en la capa nuclear interna y en la capa de las células ganglionares², sin embargo, en la capa de fotorreceptores no hay¹⁰. Los conos y bastones obtienen los nutrientes a partir de la coroides; éstos difunden hasta la capa de células fotosensibles y dada la escasa vascularización de la retina, el metabolismo glucolítico es el que predomina⁷.

Además de estas capas, el ojo presenta una lente, también llamada cristalino. Es una estructura

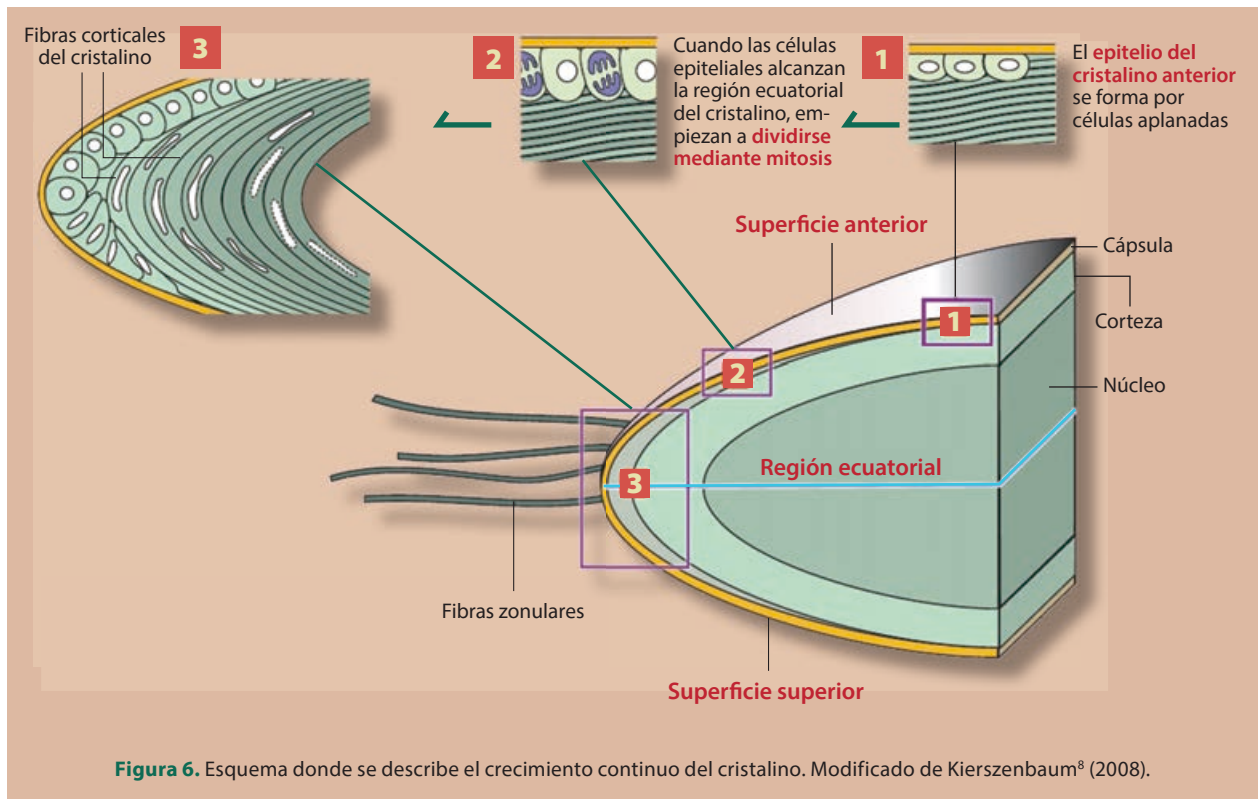
biconvexa transparente sostenida por un ligamento circular denominado zónula ciliar o fibra zonular, la cual se inserta en el cuerpo ciliar^{7,9}. Frente al cristalino se encuentra el iris, el cual recubre parcialmente a dicha lente. El ojo posee 3 compartimentos: la cámara anterior, situada entre el iris y la córnea; la cámara posterior, situada entre el iris y el cristalino; y el espacio vítreo, situado por detrás del cristalino y rodeado por la retina⁷. Las 2 cámaras contienen un líquido con proteínas llamado humor acuoso, mientras que el espacio vítreo contiene una sustancia viscosa y gelatinosa denominada cuerpo vítreo⁷ (figura 5).

CRISTALINO

La córnea, el humor acuoso, el cristalino y el cuerpo vítreo son los 4 medios ópticos de difracción transparentes que alteran el trayecto de los rayos luminosos^{6,9}. Como ya se refirió con anterioridad, el cristalino es una lente avascular, transparente, biconvexa y elástica que se mantiene en su posición por las fibras zonulares adheridas a la parte ecuatorial de la cápsula^{6,7}.

El cristalino tiene 3 componentes^{6,9}: 1) la cápsula, 2) el epitelio y 3) la sustancia del cristalino, que consiste en las fibras celulares corticales y nucleares del cristalino.

1. La ‘cápsula del cristalino’ es una estructura elástica⁶ que funciona como un membrana basal gruesa y transparente que lo rodea. Está compuesta principalmente por colágena de tipo IV y proteoglicanos⁶.
2. Por debajo de su parte anterior se encuentra una capa de ‘células epiteliales cúbicas’ que se extienden en sentido posterior hasta la región ecuatorial, sin embargo, debajo de la parte posterior no hay⁹.
3. En la región cortical del cristalino se encuentran las ‘fibras celulares corticales’ que son células elongadas y dispuestas de forma concéntrica originadas en el epitelio anterior de la región del ecuador. Dichas fibras pierden el núcleo y los organelos conforme se acercan al centro del cristalino, el cual se denomina región de las ‘fibras nucleares del cristalino’⁹.



El cristalino aumenta de tamaño durante el crecimiento normal y después continúa con la producción de nuevas fibras a un ritmo cada vez menor durante toda la vida⁶. Cuando las células epiteliales del cristalino alcanzan la región ecuatorial del cristalino, empiezan a dividirse por mitosis⁹. En la región ecuatorial del cristalino, las células empiezan a alargarse y rotar, de forma que sus ejes longitudinales quedan paralelos a la superficie cortical. En estas células se producen proteínas citoplasmáticas específicas del cristalino como: la filensina y las cristalinas alfa, beta y gamma. El núcleo celular empieza a desaparecer cerca de la región del núcleo del cristalino. Con el tiempo, las células más antiguas se desplazan hacia el centro o núcleo del cristalino⁹.

Las proteínas filensina y cristalinas permanecen solubles en el citoplasma de las fibras celulares del cristalino, sin embargo, cuando estas proteínas se hacen insolubles, el cristalino se opaca y a esta alteración se le denomina ‘catarata’⁹. El cristalino carece de vasos sanguíneos pero tiene actividad metabólica, ya que los nutrientes proceden del humor

acuoso; la glucosa es el principal metabolito del cristalino⁹. Cuando la concentración de glucosa aumenta en el cristalino, por ejemplo en la diabetes, se acumula sorbitol y el exceso de este intermediario reduce la solubilidad de las cristalinas, opacando al cristalino⁹ (figura 6).

Es importante notar que cuando se habla de los términos ‘interno’ y ‘externo’ en el globo ocular, ‘interno’ se refiere a una estructura que está más próxima al centro del globo y ‘externo’ a una estructura más cercana a la periferia⁷.

Dos de las alteraciones más frecuentes asociadas a la diabetes mellitus son la catarata y la retinopatía diabética, y en ambas patologías, la alteración en el metabolismo de la glucosa tiene un papel predominante.

EL CRISTALINO COMO BLANCO DE LOS POLIOLES

Ya que revisamos la estructura del ojo, ahora comentaremos algunos cambios que afectan al cristalino. Es de interés recordar que esta estructura le confiere

al ojo un tercio de su poder de refracción que ocurre por su capacidad de acomodarse para mejorar este poder¹¹. Como se mencionó en la sección anterior, el cristalino continúa produciendo fibras, sin perder tejido, y las alteraciones que ocurran a lo largo de la vida se van acumulando, disminuye la transparencia por la opacidad de las estructuras, lo que puede conducir a la ceguera. A este cambio se le conoce como ‘catarata’, que se define como “la opacificación parcial o total del cristalino o la capsula de uno o ambos ojos que condiciona disminución de agudeza visual o ceguera”¹². La catarata asociada a la diabetes mellitus se inicia al elevarse la glucosa en el humor acuoso en presencia de hiperglucemia, esta glucosa difunde al interior del cristalino en donde se metaboliza a ‘sorbitol’ por la ‘aldosa reductasa’; éste se acumula en el interior del lente y como no puede difundir con facilidad fuera de las células y es altamente osmótico, se sobrehidrata el cristalino, lo que dará alteraciones en el índice de refracción de esta estructura de acuerdo con las cifras de glucemia (hiperglucemia que causa miopía y viceversa).

EL DAÑO ENDOTELIAL Y LA RETINOPATÍA DIABÉTICA, COMO LA MANERA DE ENTENDER LA INTEGRACIÓN ENTRE EL METABOLISMO ALTERADO DE LA GLUCOSA Y LAS ALTERACIONES EN LA RETINA

Las complicaciones secundarias a la hiperglucemia ocurren por cambios bioquímicos en las proteínas, alteración en la expresión de genes y daño endotelial. La principal causa de las complicaciones vasculares es generada por el ‘daño endotelial’, en el cual existe un desequilibrio en la producción de sustancias vasoactivas; disminuye la síntesis de vasodiladores como el óxido nítrico (NO) y aumento de los vasoconstrictores como la endotelina-1 (ET-1). A su vez, existe un incremento en la liberación de factores procoagulantes como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, laminina y colágena tipo IV)¹³. Todas estas alteraciones están involucradas en el ‘engrosamiento de la membrana basal de los vasos capilares sanguíneos’ en los glomérulos y la retina, y en la expansión de la matriz mesangial en

el riñón, responsables en parte de la ‘retinopatía’ y la nefropatía diabéticas¹⁴. La disminución en la degradación de la matriz extracelular en el paciente diabético se debe en gran medida a la ‘sobrepresión del PAI-1’, el cual inhibe la activación de las metaloproteinasas. La sobreproducción del VEGF en la retina, facilita la ruptura de la barrera de permeabilidad vascular, la migración de leucocitos, la inflamación y la neovascularización patológica, lo que propicia la aparición de la ‘retinopatía diabética proliferativa’, una de las causas principales de ceguera en los países industrializados^{14,15}.

En órganos y tejidos que no requieren insulina para la captación de la glucosa se presentan las principales complicaciones crónicas en condiciones de hiperglucemia, debido a que la glucosa intracelular se transforma en fructosa por la vía del sorbitol (vía de los polioles), en la cual se utilizan 2 enzimas: la primera es la ‘aldosa reductasa’ (AR) que se activa cuando existen altos niveles de glucosa, y que reduce de forma irreversible este monosacárido formando sorbitol, para que esto ocurra se utiliza como coenzima la nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH); la segunda enzima es la ‘sorbitol deshidrogenasa’ (SDH), que cataliza la transformación del sorbitol a fructosa con la formación de nicotinamida adenindinucleótido reducido (NADH).

Las complicaciones diabéticas por esta vía están dadas debido a^{13,14}:

1. *Excesivo consumo de NADPH.* Esta coenzima también la utiliza la óxido nítrico sintasa (NOS), la glutatión reductasa (GR) y la catalasa, enzimas que participan en mecanismos antioxidantes. Al estar agotadas las reservas de NADPH los pacientes diabéticos pueden entrar en un estado de estrés oxidante.
2. *Acumulación de NADH, fructosa y sorbitol.* La vía de los polioles y la glucólisis se acoplan debido a que la fructosa formada en la primera se metaboliza en la vía glucolítica, ruta en la cual se forman 2 NADH por molécula, lo cual altera la relación intracelular NADH/NAD⁺. Al aumentar la concentración de NADH se inhibe la actividad de la gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa

(G3PDH), enzima utilizada durante la glucólisis, al frenar la vía metabólica en este punto existe un acúmulo de triosas fosfato, los cuales son altamente reactivos y tienen la capacidad de glicar a las proteínas.

CONCLUSIÓN

Una de las quejas del estudiante de los primeros años de la licenciatura de medicina es que no le encuentran utilidad a los conocimientos de las ciencias que conocemos como biomédicas o básicas. Las razones pueden ser tema de una revisión, pero una de las principales es que quien imparte la asignatura no le da la orientación clínica que el estudiante espera, porque “a fin de cuentas está estudiando medicina”, y por lo menos espera que se le explique por qué le será importante su estudio. Aquí reunimos un tema de bioquímica, metabolismo de carbohidratos, repasamos la estructura del ojo, en especial de la retina y el cristalino, y le dimos un contexto: la diabetes y sus efectos en el ojo.

¿Qué relevancia tiene esta integración? La diabetes mellitus es un problema de salud nacional. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y las Organización Mundial de la Salud (OMS) la diabetes mellitus es la principal causa de muerte y discapacidad en la región de las Américas. En México, de cada 100,000 personas que fallecen, 70 murieron por diabetes mellitus, y las tasas de mortalidad más altas se reportan en la Ciudad de México, Veracruz y Puebla¹⁶. Los datos por esta enfermedad y sus complicaciones son noticia frecuente y el conocer la bioquímica normal de los carbohidratos y la histología normal del ojo, nos ayudará a entender mejor la fisiopatología. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aller EE, Abete I, Astrup A, Martinez JA, van Baak MA. Starches, sugars and obesity. *Nutrients*. 2011;3(3):341-69.
2. Tang WH, Martin KA, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress and diabetic mellitus. *Front Pharmacol*. 2012;3:87.
3. Mueckler M, Thorens B. Glucose transporters in the 21st Century. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2010;298(2):E141-E145.
4. Ottum MS, Mistry AM. Advanced glycation end-products: modifiable environmental factors profoundly mediate insulin resistance. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;57(1):1-12.
5. Yang Y, Hayden MR, Sowers S, Bagree SV, Sowers JR. Reti-

Las complicaciones secundarias a la hiperglucemia ocurren por cambios bioquímicos en las proteínas, alteración en la expresión de genes y daño endotelial. La principal causa de las complicaciones vasculares es generada por el daño endotelial, donde hay un desequilibrio en la producción de sustancias vasoactivas; disminuye la síntesis de vasodilatadores como el óxido nítrico (NO) y aumentan los vasoconstrictores como la endotelina-1 (ET-1).

- nal redox stress and remodeling in cardiometabolic syndrome and diabetes. *Oxid Med and Cell Longev*. 2010; 3:392-403.
6. Ross M, Kaye G, Pawlina W. *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular*. 5ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2015. 1052 p.
7. Junqueira L, Carneiro J. *Histología básica, texto y atlas*. 6 ed. España: Editorial Masson; 2005. 488 p.
8. Kierszenbaum A. *Histología y biología celular. Introducción a la anatomía patológica*. 2ed. España: Editorial Elsevier; 2008. 671 p.
9. Moyes C, Schulte P. *Principios de Fisiología Animal*. España: Pearson Educación; 2007. 804 p.
10. Abdelkader H, Alany RG, Pierscionek B. Age-related cataract and drug therapy: opportunities and challenges for topical antioxidant delivery to the lens. *J of Pharm and Pharmacol*. 2015;67(4):537-50.
11. Li YJ, Jiang Q, Cao GF, Yao J, Yan B. Repertoires of autophagy in the pathogenesis of ocular diseases. *Cellular and physiology and biochemistry*. 2015;35:1663-76.
12. *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Catarata sin co-morbilidades de segmento anterior*. México. Secretaría de Salud. 2013.
13. Díaz-Flores M, Baiza-Gutman LA, Ibáñez-Hernández MA, Pascoe-Lira D, Guzmán-Greenfel AM, Kumate-Rodríguez J. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por hiperglucemia crónica. *Gac Med Méx*. 2004;140(4):437-48.
14. León-Regal M, González-Otero L, González-Otero Z, de-Armas-García J, Urquiza-Hurtado A, Rodríguez-Cañá G. Etiology and Pathogenesis of Diabetic Microangiopathy. *Biochemical and Molecular Considerations*. *Revista Finlay*. 2013;3(4):241-54.
15. Olmos P, Araya-Del Pino A, González C, Laso P, Irribarra V, Rubio L. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. *Rev Méd Chile*. 2009;137:1375-84.
16. Estadísticas a propósito del día mundial de la Diabetes. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. [Consultado el 19 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://fmdiababetes.org/wp-content/uploads/2014/11/diabetes2013INEGI.pdf>