

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 139

Número
Number 3

Mayo-Junio
May-June 2003

Artículo:

Fisiopatología de las complicaciones vasculares del pie diabético

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Fisiopatología de las complicaciones vasculares del pie diabético

Víctor Arana-Conejo,* José Domingo Méndez-F.

Recepción 22 de agosto del 2001; aceptación 26 de octubre del 2001

Resumen

Objetivo: Revisar la literatura sobre los avances de la investigación científica en el área de las complicaciones vasculares del pie diabético con especial atención en las lesiones ulcerativas y los enfoques de su prevención y tratamiento.

Materiales: Se hizo una revisión de los artículos más relevantes sobre este tema publicados entre 1980 y 2001, que se obtuvieron por una búsqueda en la base de datos MEDLINE.

Resultados: Los mecanismos fisiológicos y bioquímicos que regulan el funcionamiento coordinado de la circulación sanguínea y de la pared vascular se encuentran alterados en los vasos sanguíneos grandes y pequeños en la diabetes mellitus. Las alteraciones vasculares observadas en los pacientes diabéticos dan lugar a la enfermedad vascular periférica que en estos pacientes muestra características especiales y que condicionan una mayor predisposición a lesiones ulcerativas en el pie con tendencia a la cronicidad y una menor capacidad de reparación que en pacientes no diabéticos. Estas lesiones con frecuencia terminan en amputación de la extremidad inferior. No obstante los esfuerzos realizados para prevenir y tratar estas complicaciones, no se han obtenido resultados satisfactorios.

Conclusiones: Es necesario investigar nuevos enfoques de prevención y tratamiento de las complicaciones vasculares del pie diabético que den especial importancia a los mecanismos fisiológicos y bioquímicos alterados de la diabetes mellitus.

Palabras clave: Pie diabético, complicaciones vasculares, lesiones ulcerativas, reparación, prevención, tratamiento.

Summary

Objective: To review the literature on vascular complications of diabetic foot with special interest in ulcerative lesions and their prevention and treatment.

Materials: Representative papers were selected through a computer MEDLINE search from 1980 to 2001.

Results: In diabetes mellitus, physiologic and biochemical mechanisms that regulate coordinated behavior between blood circulation and vessel wall are damaged, both in small and large vessels. Vascular alterations observed in patients with diabetes result in peripheral vascular disease with special characteristics in these patients that produce a greater tendency in diabetic than non-diabetic patients for chronic ulcerative lesions of foot and lesser capacity for healing. These lesions frequently result in amputation of the lower limb. Nevertheless efforts made for preventing and healing ulcerative complications, results are unsatisfactory.

Conclusions: It is necessary to research new methods for preventing and healing vascular complications of diabetic foot with special attention to improving damaged physiologic and biochemical mechanisms in diabetes mellitus.

Key words: Diabetic foot, vascular complications, ulcerative lesions, repair, prevention, treatment.

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas 4º. Piso. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS. Tel. 56-27-69-00 ext. 1400.

Introducción

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por hiperglucemia provocada por defectos de la insulina en su secreción, acción o ambas.¹ La hiperglucemia crónica de la diabetes se acompaña de daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de diversos órganos, en especial ojos, nervios, corazón, piel y vasos sanguíneos. Aunque la deficiencia de insulina puede mejorarse por medio de dieta, inyección de insulina o hipoglucemiantes orales, el tratamiento estándar no ha evitado el desarrollo de las diversas complicaciones crónicas.²

Un gran número de personas en todo el mundo son afectadas por diabetes mellitus. Se considera que en nuestro país actualmente existen aproximadamente 4 654,000 diabéticos, y en el año 2,025 habrá un promedio de 17 684,000.³ Una causa frecuente por la que los pacientes diabéticos solicitan consulta médica se relaciona con problemas del pie diabético, particularmente con la presencia de úlceras, las cuales si no son tratadas adecuadamente llevarán a la amputación del miembro afectado.⁴⁻²¹

Existen diversos estudios estadísticos sobre aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus, en relación con la frecuencia de úlceras del pie diabético, amputaciones y morbi-mortalidad que muestran ciertas diferencias entre ellos. Sin embargo, en todos ellos resalta su importancia por las consecuencias en la calidad de vida del paciente, días de hospitalización, morbi-mortalidad y el impacto económico para la sociedad.²² Los datos epidemiológicos indican que la mayoría de los pacientes desarrollan problemas del pie después de los 40 años y que estos problemas se incrementan con la edad.⁴ Se ha calculado que alrededor de 15% de los individuos con diabetes mellitus desarrollará úlceras del pie, de las cuales 15-20% requerirán amputación de la extremidad inferior. Se ha estimado que de ellos hasta dos tercios experimentarán una segunda amputación ipsilateral o contralateral, dentro de los 12 meses posteriores a la primera amputación. De todas las amputaciones relacionadas con diabetes, 70-80% son precedidas por úlceras crónicas.^{5,23}

En un estudio de registro de autopsias, se encontró que la gangrena había sido la causa de muerte en el 21% de pacientes diabéticos y que esta causa de muerte fue de 53 a 71 veces más frecuente en diabéticos que en no diabéticos.¹⁷ En estudios hospitalarios, la enfermedad vascular periférica puede alcanzar hasta el 25% de las admisiones con estancias generalmente muy largas.¹⁷ Cinco años después de una amputación inicial, 28-51% de diabéticos amputados han sufrido una segunda amputación y hasta dos tercios de estos pacientes muere en ese lapso.²³

No obstante los esfuerzos educativos y preventivos realizados por diversos grupos de clínicos para reducir la frecuencia de presentación de úlceras del pie diabético y las amputaciones de extremidades inferiores,^{4,5,7,11,12,14,15,21} no se ha alcanzado la meta de disminuir en un 40% la frecuencia de amputaciones en los Estados Unidos para el año 2000 y la tendencia observada actualmente es hacia la mayor prevalencia de diabetes mellitus y hacia un aumento en las proporciones y costos de las amputaciones como consecuencia de las úlceras del pie diabético.²¹

Es poco frecuente que la enfermedad vascular periférica sea el evento precipitante de las úlceras del pie diabético; sin embargo, juega un papel primordial en la curación de la herida y el desarrollo de la gangrena y es un factor contribuyente para la mitad de las amputaciones.⁷ No obstante que el evento fundamental o desencadenante de la úlcera es frecuentemente el trauma, la enfermedad vascular periférica es la base subyacente de la fisiopatología de esta complicación del pie diabético. Incluso cuando la patogénesis de la úlcera es la neuropatía, se ha postulado una etiología vascular para la neuropatía.²⁴

La reparación de las úlceras del pie diabético implica una secuencia de acontecimientos que van desde la inflamación inicial, la llegada de las plaquetas al sitio de la herida y la consiguiente liberación de factores plaquetarios, el reclutamiento de los macrófagos que también liberan factores de crecimiento que causan migración de células endoteliales y su proliferación en el sitio de la herida, estimulando la angiogénesis, hasta la síntesis de fibroblastos y colágena.²⁵

Aunque ha habido avances en el tratamiento para la diabetes mellitus, el estado actual de las investigaciones parece indicar que debido a la heterogeneidad de las enfermedades que están asociadas en la diabetes, tendremos que enfrentarnos todavía durante mucho tiempo con las complicaciones del pie diabético. Se han intentado diversos tipos de tratamientos y estrategias para la prevención de las complicaciones con resultados no concluyentes. En este artículo describimos los procesos vasculares alterados en la diabetes mellitus, los mecanismos fisiológicos y bioquímicos implicados en estos procesos, y su importancia para la patogénesis de las complicaciones del pie diabético.

Se describe brevemente sobre los tratamientos actuales y sobre los estudios que a este respecto estamos realizando en nuestro laboratorio.

Mecanismos fisiológicos y bioquímicos

Los mecanismos fisiológicos y bioquímicos implicados en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes mellitus incluyen anomalías hematológicas que

podrían conducir a una deficiente oxigenación tisular. Entre éstas están: agregación eritrocitaria incrementada con aumento de la microviscosidad y deformabilidad disminuida; niveles incrementados de hemoglobinas glicadas cuya afinidad por el oxígeno se ve alterada y niveles de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) disminuidos;² anormalidades en la función de las plaquetas, incluyendo adhesividad aumentada y producción acelerada de derivados trombogénicos de prostaglandinas²; y anormalidades en las proteínas plasmáticas y en los factores de la coagulación.^{2,17,26}

Se ha observado incremento de la agregación eritrocítica en la sangre de pacientes diabéticos y se ha postulado que este fenómeno puede contribuir a los cambios microvasculares obliterativos en la retina. La deformabilidad de los eritrocitos medida por su capacidad para pasar a través de poros de 5 micras está notablemente disminuida en la diabetes. Puesto que los eritrocitos deben atravesar capilares mucho más pequeños que su propio diámetro, esta deformabilidad disminuida puede perjudicar la perfusión rápida y homogénea dentro de la microcirculación.²

En hemolisados normales se ha observado que contienen varios componentes menores de hemoglobina además del componente mayor Hb Ao. Las hemoglobinas menores juntas constituyen un 5-10 % del total en eritrocitos de adultos normales. En pacientes diabéticos se han observado elevaciones del doble al triple de estos componentes menores: Hb A1a, Hb A1b y Hb A1c. La Hb A1a se ha separado en dos componentes: Hb A1a1 y Hb A1a2. Se ha postulado que estas cuatro hemoglobinas cargadas negativamente están glicadas con un carbohidrato presente en la cadena beta. Adicionalmente al carbohidrato, la Hb A1a1 y la Hb A1a2 contienen fosfato.²

Comparadas a la Hb Ao, la Hb A1a1 y la Hb A1a2 tienen afinidad baja por el oxígeno, la Hb A1b tiene una afinidad elevada mientras que la Hb A1c tiene una afinidad moderadamente alta. La remoción del fosfato incrementa las afinidades de Hb A1b, Hb A1c y Hb Ao, mientras que las afinidades de Hb A1a1 y Hb A1a2 permanecen bajas. Se piensa que el 2,3-DPG (derivado del metabolismo de la glucosa en los glóbulos rojos) juega un papel regulatorio importante en el intercambio de oxígeno por la hemoglobina. Los niveles elevados de 2,3-DPG disminuyen la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, incrementando así la liberación de oxígeno hacia los tejidos. Sin embargo, aún en presencia de altas concentraciones de fosfato orgánico todas las glicohemoglobinas están saturadas al 50% con oxígeno a presiones parciales en las que la Hb Ao ya ha cedido la mayor parte de su oxígeno. En diabéticos, puede coexistir una deficiencia relativa de 2,3-DPG con niveles elevados de glicohemoglobina durante periodos de concentración

cambiante de glucosa sanguínea y esto puede resultar en una liberación disminuida de oxígeno hacia tejidos críticos.² Se ha calculado que por cada 1% de reducción en la concentración de la Hb A1c hay un 35% de reducción en la enfermedad microvascular.²⁷

Respecto a las proteínas plasmáticas y factores de la coagulación se han encontrado en pacientes diabéticos niveles elevados de glicoproteínas, fibrinógeno, haptoglobina, lipoproteína(a), lipoproteína beta, ceruloplasmina y macroglobulina alfa 2. Estos cambios, particularmente el fibrinógeno y la haptoglobina elevadas aumentan la viscosidad plasmática hasta en 16% incrementando así la resistencia al flujo sanguíneo. También se ha informado el incremento de los factores de la coagulación V, VII, VIII, IX, X y XI, así como un aumento en el complejo trombina-antitrombina (TAT) en el plasma y niveles disminuidos de activador del plasminógeno con activación del sistema fibrinolítico en pacientes diabéticos, lo cual propicia la especulación de que un estado de hipercoagulabilidad podría estar implicado en la evolución de las complicaciones vasculares.^{2,17,26}

Enfermedad vascular periférica

La enfermedad vascular de los grandes vasos puede ser debida en parte a anormalidades en los lípidos plasmáticos y quizá también a cambios en la composición y metabolismo de la pared arterial. La deficiencia de insulina puede influenciar el avance de la aterosclerosis a través de mecanismos patológicos sinérgicos que involucran dislipidemia, productos finales de glicación avanzada (AGEs), disfunción endotelial, función plaquetaria alterada y anormalidades en la función arterial.^{2,4,17,28-32}

Dislipidemia

Las anormalidades en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas se asocian con aterosclerosis en no diabéticos, y la presencia de elevaciones, aún moderadas, de lípidos plasmáticos por muchos años podría ser un factor contribuyente importante para el desarrollo de macroangiopatía diabética.² Desde hace tiempo se ha reconocido que los niveles de colesterol y triglicéridos plasmáticos se encuentran elevados en pacientes diabéticos, particularmente cuando hay un pobre control metabólico. Recientemente se estableció que los niveles plasmáticos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) están elevados, mientras que los de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) están disminuidos.¹⁷ Se ha puesto particular énfasis en el estudio de las LDL y el papel que juegan en la aterogénesis acelerada en el paciente

diabético tanto en la forma de LDL glicada como en la de LDL oxidada.^{17,28,29,31}

AGEs. Se ha propuesto que estos productos de glicación avanzada contribuyen a la patogénesis de las complicaciones diabéticas.³³ Se ha sugerido que pueden inducir disfunción endotelial^{30,32} y que pueden ser un factor contribuyente en la patogénesis de la aterosclerosis acelerada en los pacientes diabéticos interactuando con receptores de los macrófagos y las células endoteliales e induciendo cambios que promueven sobreproducción de matriz y trombosis focal.⁴

Disfunción endotelial

Se caracteriza por niveles elevados de factor de Von Willebran, disminución de la síntesis de prostaciclina y de inhibidores del activador de plasminógeno y disminución de la liberación de lipoprotein lipasa por las células endoteliales. Es muy probable que estos cambios conduzcan al desarrollo de la macroangiopatía diabética.^{17,34}

Función plaquetaria alterada

Las plaquetas de los pacientes diabéticos liberan cantidades elevadas de prostanoides estimulantes de agregabilidad como el tromboxano. Además ocurren interacciones plaquetas-plasma con proteínas plasmáticas, incluyendo LDL glicada, complejos inmunes y fibrinógeno. La sobrevivencia de las plaquetas está acortada y la velocidad de recambio es rápida. Las plaquetas liberan factor de crecimiento derivado de plaquetas que promueve la proliferación de células musculares lisas.¹⁷ También se ha sugerido que una organización alterada de la membrana plasmática de las plaquetas caracterizada por una composición anómala de los lípidos podría alterar la respuesta plaquetaria a los estímulos involucrados en la patogénesis de la macroangiopatía diabética.³⁵

Anormalidades en la función arterial

Observaciones secuenciales de la patología de la pared arterial en el desarrollo de aterosclerosis experimental han proporcionado un modelo conceptual para la patogénesis de la macroangiopatía, la hipótesis de respuesta al daño. En este modelo, el evento inicial es el daño al endotelio de la íntima arterial. El incremento resultante en la permeabilidad de la barrera endotelial permite a los componentes sanguíneos entrar al espacio subendotelial, lo cual crea un área de descamación focal. La descamación focal permite a las plaquetas circulantes contactar con el subendotelio. Estas plaquetas adherentes liberan factores que estimulan la proliferación focal de células musculares lisas. El depósito excesivo de lípidos y la formación de tejido conectivo da como

resultado final una placa ateromatosa madura. Sin embargo, en individuos normales, el proceso probablemente es reversible en una etapa temprana. En hiperlipidemia y quizá en diabetes, sin embargo, la reversión de las lesiones tempranas es impedida por el daño continuo o repetido. Las interacciones de las plaquetas con las estructuras subendoteliales pueden ser aumentadas por la adhesividad elevada, la hiperagregabilidad y la producción acelerada de derivados trombogénicos de las prostaglandinas. La actividad disminuida de prostaciclina en la pared arterial diabética puede ser un factor contribuyente posterior.² Además, puede ocurrir acumulación de AGEs en la pared vascular dándole mayor rigidez y comprometiendo su capacidad de adaptación a los cambios en el flujo sanguíneo.¹⁷ Aunado a lo anterior, los vasos sanguíneos de los pacientes diabéticos se caracterizan por la presencia de cantidades elevadas de tejido conectivo como fibronectina, colágena y glucoproteínas así como cantidades elevadas de calcio en la túnica media de la pared vascular. Estos cambios conducen a la pérdida de la elasticidad de la pared arterial. Las grandes arterias responden a los cambios en el flujo sanguíneo ajustando su diámetro interno para el suministro sanguíneo a los tejidos. El principal mediador de este mecanismo dependiente del flujo es el óxido nítrico. El paciente diabético se caracteriza por alteración de la vasodilatación mediada por la insulina y este mecanismo puede contribuir a la acción disminuida de la insulina en estas condiciones clínicas. La calcificación de la túnica media de la pared arterial se ha utilizado como predictor de riesgo para amputación de extremidad inferior en pacientes diabéticos.³⁶

Aspectos clínicos de la enfermedad vascular periférica

Los factores de riesgo para la presentación de la enfermedad vascular periférica se mencionan a continuación: edad, factores genéticos, tiempo de duración de la diabetes, tabaquismo, presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, niveles de colesterol y de triglicéridos, control de la hiperglucemia, hiperinsulinemia y obesidad.¹⁹ Además, existen diferencias en la forma de presentación entre los pacientes diabéticos y no diabéticos como se muestra en el cuadro I.

Pie diabético

Dentro de las complicaciones de la diabetes, la prevención y el cuidado de las complicaciones diabéticas del pie representan un desafío mayor para el médico. La neuropatía, la infección, la deformidad y la isquemia son graves amenazas para el pie diabético y para la calidad funcional total del paciente diabético. Los costos asociados con el cuidado adecuado de estos problemas repre-

sentan un impacto económico significativo para los sistemas de salud.²² El manejo del pie diabético requiere un acercamiento multidisciplinario que se dirija a los problemas componentes de los sistemas nervioso, vascular, esquelético, inmune y tegumentario.³⁷

En presencia de neuropatía o isquemia, la secuencia de un trauma menor (evento desencadenante) que conduce a ulceración cutánea y falla de la curación de la herida es una causa frecuente de amputaciones de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos.³⁸ Tanto la neuropatía como la vasculopatía son importantes factores de riesgo para el desarrollo de úlceras de pie diabético.³⁹ La ausencia del reflejo del tendón de Aquiles, insensibilidad del pie y tensión de oxígeno transcutánea de menos de 30 mm de Hg son predictores independientes de úlceras del pie.³⁹

Cuadro I. Diferencias de la enfermedad vascular periférica en diabéticos y en no diabéticos

	Diabético	No diabético
Clínica	Más común Más jóvenes Más rápida	Menos común De más edad Menos rápida
Hombre/Mujer	H=M	H>M
Oclusión	Multisegmentaria	Segmentaria
Vasos adyacentes	Involucrados	No involucrados
Vasos colaterales	Involucrados	Normales
Extremidades inferiores	Ambas	Unilateral
Vasos afectados	Tibiales Perineos	Aorta Iliaca Femoral

Úlceras

La isquemia puede ser la causa de úlceras y gangrena en el paciente diabético, y la incidencia de enfermedad vascular periférica aterosclerótica está incrementada en pacientes con diabetes. La enfermedad vascular en pacientes diabéticos ocurre a una edad más joven y tiene patrones más difusos a través de la extremidad inferior.^{37,40} Aunque mucho se ha avanzado acerca del concepto de enfermedad de los vasos pequeños,^{41,42} no se ha identificado de manera concluyente una lesión que en el nivel subarteriolar correlacione con niveles disminuidos de flujo y ulceración.³⁷

El pie debe resistir de manera cotidiana una tremenda cantidad de fuerzas repetitivas, compresivas y de roce. La ulceración resulta de la presión repetitiva que excede el umbral de tolerancia de los tejidos blandos y conduce a la destrucción mecánica de los tejidos.⁴³ Las ulceraciones plantares son secundarias a la presión de

soporte del peso al permanecer en pie o caminar, mientras que las ulceraciones laterales, mediales o dorsales casi siempre son resultado de presión del zapato. Las ulceraciones no ocurren con un patrón aleatorio sobre o bajo el pie, más bien se encuentran en áreas de distribución de alta presión. El pie diabético responde a la presión excesiva con la formación de callos, los cuales pueden incrementar la presión hasta en un 30%.⁴⁴ La mayoría de las úlceras plantares del pie diabético se localizan bajo las cabezas metatarsales.^{44,45} Las ulceraciones del antepié ocurren frecuentemente sobre la parte plantar media del dedo grueso, bajo las cabezas metatarsales y sobre el dorso de los dedos de garra. Otras localizaciones comunes incluyen las prominencias del dedo medio.⁴⁰

Existe un sistema de clasificación desarrollado por Wagner⁴⁶ para la estadificación de las úlceras del pie diabético, que ha sido ampliamente aceptado (Cuadro II).

Cuadro II. Estadificación de úlceras de piel

Grado 0:	las úlceras tienen la piel intacta.
Grado 1:	las úlceras son superficiales con tejido subcutáneo expuesto.
Grado 2:	las úlceras tienen una extensión más profunda.
Grado 3:	la ulceración implica la formación de absceso u osteomielitis.
Grado 4:	las úlceras involucran gangrena parcial del antepié.
Grado 5:	las úlceras involucran gangrena extensa.

Angiogénesis

La formación de vasos sanguíneos involucra dos procesos: 1. La vasculogénesis, en la que los precursores de las células endoteliales, llamados angioblastos, forman la red vascular primitiva durante el desarrollo embrionario, y 2. La angiogénesis, en la que los vasos preformados generan brotes o retoños capaces de formar nuevos vasos.⁴⁷ Como la angiogénesis es un proceso importante y esencial para la inflamación crónica y la fibrosis, para el crecimiento tumoral y para la formación de una circulación colateral, se han realizado muchos trabajos dirigidos a descubrir los mecanismos que regulan la formación de nuevos vasos sanguíneos.⁴⁸ Actualmente se ensayan tratamientos proangiogénicos y antiangiogénicos.

El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos durante la angiogénesis requiere de varias etapas:⁴⁹

1. La degradación proteolítica de la membrana basal del vaso progenitor, para que pueda formarse un retoño capilar y la consecutiva migración celular.
2. Migración de las células endoteliales hacia el estímulo angiogénico.

3. Proliferación de las células endoteliales, inmediatamente detrás del borde de avance de las células que migran.
4. Maduración de las células endoteliales, que incluye también a la inhibición del crecimiento y la remodelación en forma de tubos capilares.
5. Reclutamiento de las células periendotheliales (incluidos los pericitos de los pequeños capilares y las fibras musculares lisas de los vasos más gruesos) que habrán de servir de sostén a los tubos endoteliales.

Factores de crecimiento y sus receptores

Aunque hay muchos factores de crecimiento que poseen capacidad angiogénica, la mayoría de las pruebas indican que el factor de crecimiento vascular derivado de endotelio (VEGF) y las angiopoyetinas son las que desempeñan un papel especial en la vasculogénesis y la angiogénesis. Estos factores son secretados por muchas células mesenquimatosas y del estroma, sus receptores están en gran parte circunscritos al endotelio y contribuyen al desarrollo de los vasos durante la embriogénesis y la angiogénesis durante la vida adulta. Los estudios con embriones sugieren que al comienzo del desarrollo vascular, el VEGF se fija a uno de sus receptores (VEGF-R2) situado en los angioblastos y estimula la formación y proliferación de las células endoteliales.^{47,50} Después, la unión del VEGF a un segundo receptor (VEGF-R1) provoca la formación característica de los capilares. Las fases posteriores de la angiogénesis parecen estar reguladas por las angiopoyetinas (Ang1 y Ang2). La Ang1 interactúa con un receptor de las células endoteliales llamado Tie2 favoreciendo el reclutamiento de una serie de células periendotheliales que sirven para estabilizar o consolidar los vasos recién formados.⁵¹ La interacción Ang1/Tie2 sirve como mediadora del desarrollo vascular, haciendo que los tubos endoteliales elementales se conviertan en estructuras vasculares más elaboradas, y ayuda a mantener el endotelio en estado quiescente. En cambio, la Ang2 actúa también sobre la Tie2 y despliega un efecto opuesto dejando libres a las células endoteliales y volviéndolas más capaces de responder al estímulo de los factores de crecimiento como el VEGF o, si falta éste, los inhibidores de la angiogénesis.⁵²

El factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) es un potente factor angiogénico, pero el VEGF destaca por ser el factor de crecimiento más importante de los tejidos del adulto que experimenta una angiogénesis fisiológica (por ejemplo la del endometrio en proliferación), y de la angiogénesis patológica que se observa en la inflamación crónica, la curación de las heridas, los tumores y en procesos como la retinopatía de la prema-

urez. La expresión del VEGF es estimulada por algunas citocinas y factores de crecimiento (como TGF- β , PDGF, TGF- α) y especialmente por la hipoxia tisular que, desde hace mucho tiempo se ha asociado a la angiogénesis.⁵³

Proteínas de la matriz extracelular como reguladoras de la angiogénesis

Un elemento esencial de la angiogénesis es la movilidad y la migración dirigida de las células endoteliales. Estos procesos son controlados por varias clases de proteínas, entre las que destacan: las integrinas, especialmente la $\alpha v \beta_3$ que es esencial para la formación y mantenimiento de los vasos sanguíneos recién formados;⁵⁴ las proteínas de la matriz celular como la trombospodina 1, la SPARC y la tenascina C que desestabiliza las interacciones célula-matriz y por lo tanto favorece la angiogénesis⁵⁵ y las proteasas, como los activadores del plasminógeno y las metaloproteasas de la matriz que tienen importancia en los fenómenos de remodelación que ocurren durante la invasión endotelial.⁵⁶

Angiogénesis y diabetes mellitus

En los pacientes diabéticos está severamente alterado el desarrollo de la formación de vasos colaterales en respuesta a la isquemia. La respuesta de los monocitos en respuesta al factor endotelial de crecimiento vascular está atenuada. Existe evidencia de que la insulina juega un papel importante en la función del angioblasto o de la célula endotelial derivada del angioblasto. Podrían utilizarse angioblastos exógenos para aumentar la vascularización en pacientes diabéticos.⁵⁷⁻⁶⁰

Manejo y tratamiento del pie diabético

Las manifestaciones clínicas del pie diabético guardan relación con las alteraciones neuropáticas y vasculares. Las manifestaciones de insuficiencia arterial en las extremidades inferiores se clasifican en cuatro grados: 1. asintomático, 2. claudicación intermitente, 3. claudicación intermitente grave, además de dolor isquémico de reposo y 4. además de lo anterior, gangrena. Otros hallazgos son: hipotermia distal, llenado capilar retardado, atrofia de masas musculares en pierna, pérdida del vello, uñas gruesas e hiperemia reactiva. Es básico corroborar a la exploración física la ausencia de pulsos distales para establecer el probable sitio anatómico de obstrucción arterial. Esto puede ser determinado por métodos no invasivos tales como oscilometría y toma de presiones segmentarias con Doppler. De manera secundaria, puede agregarse una infección en el pie afectado, por lo que antes de iniciar el tratamiento conviene consi-

derar algunos factores que favorecen la infección en las extremidades inferiores del paciente diabético tales como: cambios en el pH cutáneo, alteración en la concentración de ácidos grasos, disminución o aumento en la humedad de la piel y lesiones micóticas en uñas, ortijos y espacios interortijos que son vía de entrada de las infecciones bacterianas, así como la isquemia (macrocirculación y microcirculación) que es el principal factor predisponente de infección.⁶¹

Para el manejo y tratamiento del pie diabético deben tomarse en consideración las siguientes medidas que serán individualizadas según el paciente:¹⁹

1. Evaluación del paciente: apariencia clínica, estadificación de las lesiones.
2. Laboratorio y gabinete: cultivo, biopsia, rayos X, presencia de gas subcutáneo, descartar osteomielitis, evaluar el flujo sanguíneo.
3. Desbridación radical.
4. Control metabólico.
5. Antibioticoterapia temprana.
6. No mojar los pies.
7. Disminuir el edema.
8. No ejercer peso sobre la extremidad: inmovilización y reposo.
9. Mejorar la circulación: medicamentos hemorreológicos.

El efecto fundamental de los medicamentos hemorreológicos es favorecer la deformabilidad eritrocitaria en el capilar, disminuir la viscosidad sanguínea y tener un efecto antiagregante plaquetario. Su acción es sistémica y tienen como desventaja su costo elevado. Los de mayor uso son la pentoxifilina y el blufomedilo.⁶¹ Otros tratamientos que se han usado de forma experimental son: terapia de oxígeno hiperbárico,^{62,63} tratamiento con gusanos,⁶⁴ radiación láser de baja intensidad,⁶⁵ sustituto equivalente de piel humana,²⁵ líquido de silicón inyectado⁶⁶ y cirugía vascular reconstructiva de tipo bypass.⁶⁷

Investigaciones recientes han mostrado la existencia de sustancias que son eficaces antiagregantes plaquetarios,^{3,68,69} funcionan como secretagogos³ y tienen potentes efectos vasodilatadores, además de normalizar la dislipidemia y disminuir la glucemia en modelos experimentales de diabetes.^{3,70} Estas sustancias son la L-arginina y las poliaminas, de las cuales describiremos algunos antecedentes.

L-arginina

La L-arginina es un aminoácido básico que está implicado en varias vías metabólicas: La L-arginina es el precursor en la síntesis de poliaminas, moléculas que se sintetizan a partir de la ornitina, la cual a su vez se

produce por hidrólisis de la arginina catalizada por arginasa tanto en el hígado como en tejidos extrahepáticos.⁷¹ La L-arginina es también el precursor de la síntesis de óxido nítrico, el cual participa entre otros múltiples procesos fisiológicos en la regulación funcional de los vasos sanguíneos y tiene efectos sobre la función plaquetaria.³ Las poliaminas son un grupo de pequeñas moléculas alifáticas (no cíclicas) que poseen dos o más grupos amino en su estructura y juegan un papel muy importante en la regulación del crecimiento, proliferación y diferenciación celulares.³ La biosíntesis de las poliaminas se lleva a cabo a partir de la ornitina a través de la enzima ornitina descarboxilasa (ODC).⁷² Es posible que el factor 1 de crecimiento parecido a la insulina juegue un papel en la activación de la ODC.⁷³ Las citocinas como el factor de crecimiento transformante b1 (TGF- β 1) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la interleucina-4 (IL-4) son inhibidores potentes de la síntesis de óxido nítrico (NO), sin embargo, poco se sabe de sus efectos sobre la expresión o actividad de arginasa.⁷³ Se ha observado en ratas Sprague-Dawley, a las que se les ha inducido diabetes con aloxana, que el tratamiento diario con L-arginina causa una normalización de la hiperglucemia y la dislipidemia del cuadro diabético inducido.⁷⁰

Se ha demostrado que las poliaminas putrescina, espermidina y espermina inhiben la agregación plaquetaria en sueros de conejos hipercolesterolémicos^{68,69} y restablecen también el nivel de glucosa y de lípidos séricos en ratas diabéticas.³ También se ha discutido el papel fisiológico de las poliaminas en el sistema reproductor⁷⁴ y se ha observado que la administración de poliaminas a ratas diabéticas gestantes previene parcialmente los efectos embriotóxicos de la diabetes mellitus.⁷⁵

Metabolismo de la L-arginina y citocinas en la reparación de heridas

Mucho del conocimiento actual sobre la regulación de citocinas, así como del metabolismo de la L-arginina se ha derivado de estudios sobre curación de heridas.⁷³

El TGF- β y el PDGF son promotores importantes de la curación normal de heridas. Ambas citocinas son liberadas inicialmente por desgranulación de plaquetas en sitios de daño tisular. Ya liberado el TGF- β es capaz de inducir su propia expresión y la de PDGF en las células residentes en el sitio del daño. Tanto el TGF- β como el PDGF son quimiotácticos potentes que posibilitan el flujo de macrófagos, neutrófilos y fibroblastos. Mientras que el PDGF promueve predominantemente la mitogénesis, el TGF- β es fibrogénico. El TGF- β induce la expresión de fibronectina, colágena y proteoglicanos *in vivo* e *in vitro*.

La aplicación exógena de TGF- β mejora significativamente la curación de la herida. Esto puede observarse usando aplicación tanto tópica como sistémica. La mejoría se refleja por aumento de la fuerza tensil, aumento en el contenido de colágena y formación de nuevos vasos sanguíneos en el tejido afectado. La aplicación de TGF- β también mejora la curación de la herida en una variedad de modelos animales tratados con glucocorticoides y expuestos a radiación.

La suplementación con L-arginina mejora la curación de la herida tanto en modelos animales como humanos. El aminoácido L-arginina el cual puede ser sintetizado a partir de la L-citrulina y L-aspartato, fue clasificado como "semi-esencial" hace más de 65 años. La base para esta clasificación fue la observación de que la L-arginina de la dieta es necesaria para el crecimiento óptimo en animales. La L-arginina también es crítica en situaciones de ayuno, daño o estrés.

Estudios realizados en animales, en pacientes y en voluntarios sanos han confirmado que la suplementación con L-arginina conduce a mayor resistencia de la herida y a aumento de contenido de hidroxiprolina y de colágena, características similares a las logradas con la administración de TGF- β . Se ha informado que las respuestas linfocitarias y la mitogénesis mejoraron con la suplementación con L-arginina. Es posible que los efectos benéficos de la suplementación con L-arginina en la curación de la herida estén asociados con la expresión alterada de citocinas.

La L-arginina ha sido investigada en modelos experimentales de curación de la herida. Las concentraciones del aminoácido y las actividades de las enzimas que lo metabolizan han sido medidas en el líquido de la herida. Los resultados han mostrado activación temprana de la vía generadora de NO y L-citrulina después de la herida, seguida por activación de la arginasa que se asocia con un descenso significativo en la concentración de L-arginina local y un aumento en la concentración de L-ornitina en el fluido de la herida. Se piensa que la actividad aumentada de arginasa en la curación de la herida proporciona L-ornitina que es el sustrato para la síntesis de poliamina y de L-prolina, y depleta la L-arginina del microambiente, suprimiendo de esa manera la vía L-arginina-NO potencialmente dañina. Así, es probable que los efectos benéficos de la suplementación con L-arginina en la reparación de la herida resulte de la disponibilidad aumentada de sustrato para la síntesis de poliaminas y colágena.⁷³

Otro mecanismo por el cual la L-arginina favorece la curación de la herida puede ser porque estimule la liberación de hormona del crecimiento. Estudios recientes sugieren que la vía de la L-arginina-NO está involucrada en la regulación de la liberación de la hormona hipofisiaria. La liberación aumentada de hormona del crecimiento puede conducir a la activación de la ODC. La

suplementación con L-arginina en la dieta falla para mejorar la curación de la herida en ratas hipofisectomizadas. Sin embargo, la infusión de una mezcla control de aminoácidos da como resultado niveles más altos de hormona del crecimiento pero disminuye la mejoría en la curación de la herida en comparación con la infusión de L-arginina. Así, la liberación aumentada de la hormona del crecimiento puede contribuir a los efectos benéficos de la suplementación con L-arginina en la reparación de la herida.⁷³

En conclusión, existe información sobre el efecto benéfico de la L-arginina en la reparación de heridas. Esta información ha sido obtenida fundamentalmente en animales sanos. Con base en los resultados que hemos obtenido de estudios previos sobre el efecto de la L-arginina en algunas de las complicaciones de la diabetes utilizando modelos experimentales, estamos en posibilidades de iniciar estudios sobre la reparación de lesiones ulcerativas, así como sobre su prevención en humanos.

Referencias

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
2. **Brownlee M, Cerami A.** The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem* 1981;50:385-432.
3. **Méndez JD, Balderas FG, Corona de la Peña N, Morales ME, Palomar MM, De Haro HR.** La investigación en diabetes mellitus y aterosclerosis. Efecto de la L-arginina y las poliaminas. En: Aguirre GH (ed): *Actualidades Médico-Quirúrgicas Vol II*. Editorial Prado, S.A. de C.V. México, D.F. 2000 pp 277-298. ISBN -968-6899-34-0.
4. **Levin ME.** Preventing amputation in the patient with diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(10):1383-1394.
5. **Ollendorf, DA, Kotsanos J, James G, Wishner WJ, Friedman M, Cooper, T, Bittoni, M, Oster G.** Potential economic benefits of lower-extremity amputation prevention strategies in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(8):1240-1245.
6. **Potter PJ.** Watch your step! *Can Med Ass J* 1998;159(3):218-219.
7. **Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM.** Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(12):2161-2177.
8. American Diabetes Association. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(12): 2178-2179.
9. **Hill SL, Holtzman GI, Buse R.** The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. *Am J Surg* 1999;177 (4):282-286.
10. **Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD.** Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow up. *Arch Intern Med* 1999;159(8):851-856.
11. **Armstrong DG, Stacpoole-Shea SB, Nguyen H, Harkless LB.** Lengthening of the Achilles tendon in diabetic patients who are at high risk for ulceration of the foot. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81-A(4):535-538.

12. **Van Gils CC, Wheeler LA, Mellstrom M, Brinton EA, Mason S, Wheeler CG.** Amputation prevention by vascular surgery and podiatry collaboration in high-risk diabetic and nondiabetic patients: the operation desert foot experience. *Diabetes Care* 1999;22(5):678-683.
13. **Ahroni JH, Boyko EJ, Forsberg RC.** Clinical correlates of plantar pressure among diabetic veterans. *Diabetes Care* 1999;22(6):965-972.
14. **Bloomgarden ZT.** The European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, 1998: Complications of diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(8):1364-1370.
15. **Dargis V, Olga P, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ.** Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: A prospective study. *Diabetes Care* 1999;22(9):1428-1431.
16. **Pinzur MS.** American Orthopedic Foot and Ankle Society Diabetic Shoe Survey. *Diabetes Care* 1999;22(12):2099-2100.
17. **Colwell JA.** Peripheral vascular disease in diabetes mellitus. In: *Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-oriented Approach.* John KD (Edit) Thieme, Third Edition, 2000, Chapter 30, pp 561-570.
18. **Coleman WC.** The diabetic foot. In: *Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-oriented Approach.* John KD (Edit) Thieme, Third Edition, 2000, Chapter 31, pp 571-580.
19. **Levin ME.** Pathophysiology of diabetic foot lesions In: *Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-oriented Approach.* John KD (Edit) Thieme, Third Edition, 2000, Chapter 31, pp 581-598.
20. **Hobgood E.** Conservative therapy of foot abnormalities, infections, and vascular insufficiency. In: *Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-oriented Approach.* John KD (Edit) Thieme, Third Edition, 2000, Chapter 31, pp 599-609.
21. **Bloomgarden ZT.** American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000: The diabetic foot. *Diabetes Care* 2001;24(5):946-951.
22. **Metha SS, Suzuki S, Glick HA, Schulman KA.** Determining an episode of care using claims data: diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1999;22(7):1110-1115.
23. **Reiber GE, Bokyo EJ, Smith DG.** Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In Harris M.L., Cowie C.C., Stern, M.P., et al (eds): *Diabetes in America*, ed. (DHHS Publication No. 95-1468). Washington, DC, US Government Printing Office, 1995, pp 409-428.
24. **Bloomgarden ZT.** European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, 1999: Complications of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(4):1423-1428.
25. **Brem H, Balledux J, Bloom T, Kerstein M, Hollier L.** Healing of diabetic foot ulcers and pressure ulcers with human skin equivalent: A new paradigm in wound healing. *Arch Surg* 2000;135(6):627-634.
26. **Matsuda T, Morishita E, Jokaji H, Asakura H, Saito M, Yoshida T, Takemoto K.** Mechanism on disorders of coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes* 1996;45(3S):109S-110S.
27. **Donnelly R, Emslie-Smith A, Alistaer M, Gardner I, Morris AD.** Vascular complications of diabetes. *Br Med J* 2000;320(7241):1062-1066.
28. **Sobening IA, Tertov VV, Orekhov AN.** Atherogenic modified LDL in diabetes. *Diabetes* 1996;45(3S):35S-39S.
29. **Bloomgarden ZT.** The 32nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Macrovascular disease. *Diabetes Care* 1997;20(7):1198-1201.
30. **Bloomgarden ZT.** American European Association Annual Meeting, 1997: Endothelial dysfunction, neuropathy and the diabetic foot, diabetic mastopathy, and erectile dysfunction. *Diabetes Care* 1998;21(1):183-189.
31. **Devaraj S.** Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: The effect of tocopherol supplementation. *Circulation* 2000;102(2):191-196.
32. **Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG, Bornfeldt KE.** Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: Lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels. *Diabetes* 2001;50(4):851-860.
33. **Méndez JD.** Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gaceta Médica de México.* 2003;139(1):49-55.
34. **Sekiguchi N, Sano T, Ono Y, Hashimoto T, Kuroki T, Iwashinge K, Sako Y, Nawata H, Umeda F.** Reduced prostacyclin-stimulating factor expression by vascular smooth muscle cells in diabetes. *Diabetes* 1996;45(2S):126A.
35. **Mazzanti L, Rabini RA, Fumelli P, Martarelli D, Staffolani R, Salvolini E, Curatola G.** Altered platelet membrane dynamic properties in type I diabetes. *Diabetes* 1997;46(12):2069-2074.
36. **Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M.** Medial artery calcification: A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Biol* 1996;16(8):978-983.
37. **Laughlin RT, Calhoun JH, Mader JT.** The diabetic foot. *Am Acad Orthop Surg* 1995;3:218-225.
38. **Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM.** Pathways to diabetic limb amputation: Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13:513-521.
39. **McNeely MJ, Bokyo EJ, Ahroni JH.** The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration: How great are the risks? *Diabetes Care* 1995;18:216-219.
40. **Brodsky JW.** Outpatient diagnosis and care of the diabetic foot. In Heckman J.D. (ed): *Instructional Course Lectures.* Park Ridge, Ill., American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1993, pp 121-131.
41. **Irwin ST, Gilmore J, McGrann S.** Blood flow in diabetics with lesions due to small vessel disease. *Br J Surg* 1988;75:1201-1206.
42. **LoGerfo FW, Coffman JD.** Current concepts: Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes: Implications for foot care. *N Engl J Med* 1984;311:1615-1619.
43. **Brodsky J.** The diabetic foot. In Mann R.A., Coughlin M.J. (eds): *Surgery of the foot and Ankle*, 6th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1993, pp 877-958.
44. **Young MJ, Cavanagh PR, Thomas G.** The affect of callus removal on dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. *Diabet Med* 1992;9:55-57.
45. **Veves A, Murray HJ, Young MJ.** The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: A prospective study. *Diabetologia* 1992;35:660-663.
46. **Wagner FW Jr.** A classification and treatment program for diabetic, neuropathic, and dysvascular foot problems. In *Instructional Course Lectures.* St. Louis, CV Mosby, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1979, pp 143-165.
47. **Risau W.** Mechanism of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-674.
48. **Folkman J, D'Amore PA.** Blood vessel formation: What is its molecular basis. *Cell* 1996;87:1153.

49. **Cotran RS, Kumar V, Collins T.** Reparación de los tejidos: proliferación celular, fibrosis y curación de las heridas. En: Robbins Patología estructural y funcional, capítulo 4, sexta edición, McGraw-Hill Interamericana, México, 2000, pp 110-120.
50. **Hanahan D.** Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science* 1997;277:48.
51. **Davis S.** Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor by secretion-trap expression cloning. *Cell* 1996;87:1161.
52. **Maisonpierre PC.** Angiopoietin-2, a natural antagonist for TIE2 that disrupts *in vivo* angiogenesis. *Science* 1997;277:55.
53. **Dvorak HF.** Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hypermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029.
54. **Brooks PC.** Requirement of vascular integrin $\alpha v \beta_3$ for angiogenesis. *Science* 1994;264:569.
55. **Bornstein P.** Diversity of function is inherent in matricellular proteins: an appraisal of thrombospondin 1. *J Cell Biol* 1995;130:503.
56. **Sage EH.** Pieces of eight: bioactive fragments of extracellular proteins as regulators of angiogenesis. *Trends Cell Biol* 1997;7:182.
57. **Rivard A, Silver M, Fabre JE, Magner M, Kearney M, Isner JM.** Diabetes impairs angiogenesis in limb ischemia. *Circulation* 1997;96(8S):175-L.
58. **Shaper W, Buschmann I.** Collateral circulation and diabetes. *Circulation* 1999;99(17):2224-2226.
59. **Waltenberg J, Lange J, Kranz A.** Vascular endothelial growth factor a induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: a potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 2000;102(2):185-190.
60. **Schatteman GC, Hanlon HD, Jiao C, Dodds SG, Christy BA.** Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice. *J Clin Invest* 2000;106(4):571-578.
61. **Sánchez CJE, Islas AS.** Pie del diabético. En: Islas AS, Lifshitz, GA (eds): Diabetes mellitus, 2a. Ed. McGraw-Hill Interamericana 2000 pp 277-293.
62. **Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A.** Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1338-1343
63. **Cianci P.** Consensus development conference on diabetic foot wound care: A randomized controlled trial does support use of adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Care* 2000;23(6):873
64. **Muncuoglu KY, Ingber A, Gilead L, Stessman J, Friedman R, Schulman H, Bichucher H, Ioffe-Uspensky I, Miller J, Galun R, Raz I.** Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1998;21(11):2030-2031-65. **Schindl A, Schindl M, Schon H, Knobler R, Havelec L, Schindl L.** Low-intensity laser irradiation improves skin circulation in patients with diabetic microangiopathy. *Diabetes Care* 1998;21(4):580-584.
66. **Van Schie C, Whalley A, Vileikyte L, Wignall T, Hollis S, Boulton A.** Efficacy of injected liquid silicone in the diabetic foot to reduce risk factors for ulceration: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000;23(5):634-638.
67. **Salam AA.** The role of vascular surgery in the management of arterial insufficiency in diabetes. In: Davidson JK (ed): *Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-Oriented Approach*, 3rd ed. Thieme 2000. pp. 611-620.
68. **Corona de la Peña N, Sosa-Melgarejo JA, Méndez JD.** Atherosclerosis experimental. Cambios bioquímicos y vasculares. *Rev Med IMSS*, 1999;37(5):337-338.
69. **Méndez JD, Zarzoza E.** Inhibition of platelet aggregation by L-arginine and polyamines in alloxan treated rats. *Biochem Mol Biol Int*, 1997;43:311-318.
70. **Méndez JD, Balderas F.** Regulation of hyperglucemia and dyslipidemia by exogenous L-arginine in diabetic rats. *Biochimie* 2001 May; 83(5):453-458.
71. **Méndez JD, Arreola MA.** Effect of L-arginine on pancreatic arginase activity and polyamines in alloxan treated rats. *Biochem Int*, 1992;28:569-575.
72. **Méndez JD.** Poliaminas. En: *Bioquímica e Inmunología*. Vol. II Hicks JJ y Díaz Zagoya CC (Eds) Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; 1989 pp 365-85.
73. **Ketteler M, Border WA, Noble NA.** Cytokines and L-arginine in renal injury and repair. *Am J Physiol* 1994;267(36):F197-F207.
74. **Méndez JD.** Polyamines and human reproduction. In: *The Physiology of Polyamines*. Vol.1. Bachrach, U and Heimer Y (eds). C.R.C. Press, Inc., Florida, U.S.A. 1989 pp 23-36.
75. **Méndez JD, Ramos HG.** Animal models in diabetes research. *Arch Med Res*, 1994;25:367-75.

