

## **DIABETES, HEMORREOLOGIA Y MICROCIRCULACIÓN**

Dr. Isaac Salama Benarroch

Asociación Médica de San Juan  
Facultad de Ciencias Médicas  
Entidad Científica Provincial  
Universidad Nacional de Cuyo  
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Católica de Cuyo  
Sociedad de Endocrinología y Diabetes de San Juan  
Salon de Actos Académicos

Agradezco la invitación que me ha hecho la sociedad de endocrinología y la Sociedad de Diabetes de San Juan para exponer sobre un tema vinculado a los problemas vasculares degenerativos de la diabetes.

En primer lugar una palabra de como se desarrolló la reología en nuestro país.

Fue a comienzos del año 1983 a partir de la inquietud del profesor Nestor Iribarren presidente honorario de la Asociación Argentina de Reología y del profesor Carlos Bregni, su primer presidente y actualmente profesor titular de la cátedra de la Facultad de Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

No olvido la cooperación de profesionales y docentes que han colaborado estos años en la tarea de trabajo que hemos hecho conjuntamente con la doctora Ana Rubinstein y su equipo en el servicio de Hematología del hospital israelita de Buenos

Aires. Comienza en nuestro país una ininterrumpida labor de integración con los reólogos argentinos y de estos con entidades extranjeras similares.

El primer congreso argentino de reología realizado en 1984 en la ciudad de Bahía Blanca marcó un hecho importante en el desarrollo entre nosotros. A partir de entonces se propagó el intercambio de criterios científicos y nuestra asociación fue consolidando su existencia.

En 1996 en la ciudad de Rosario organizamos el primer simposio internacional franco-argentino de bioreología y microcirculación del cual fui vicepresidente del comité organizador y declarado de interés nacional y provincial contando con el apoyo de las facultades de ciencias médicas de Santa Fé, Córdoba y Tucumán.

El comité organizador de Francia estuvo a cargo del profesor Stoltz, quien tuvo a su cargo una conferencia magistral titulada "Presente y futuro de

la bioreología clínica una joya de un maestro de la medicina moderna.

Surgieron como hechos destacables cursos de perfeccionamiento para graduados, elección de un boletín y la participación de delegados en eventos internacionales en Australia, Méjico, República Dominicana, España y Portugal. La asociación argentina y la Sociedad Médica de Méjico fueron entidades fundadoras del centro latinoamericano para la difusión de la bioreología con la presidencia de los profesores Carlos Bregni y Baltasar Mena. Este último titular del comité internacional de reología.

Quienes hemos impulsado y alentado desde un principio el cumplimiento de estos propósitos dio lugar en 1996 a la publicación del libro "Diabetes hemorreología y microcirculación" de nuestra autoría con el profesor Bregni y Rubinstein junto con un grupo de investigadores como coautores de diversos capítulos de Estados Unidos, Japón, Francia, Israel sin omitir al profesor Rodolfo Rasia de Rosario experto en reología eritrocitaria titular de la Facultad de Ciencias Exactas e Ingeniería y miembro investigador del CONICET (centro de investigaciones científicas y técnicas).

Todos los mencionados integran los nueve capítulos de la obra de trascendencia y reológica y su relación entre un área especializada de la clínica de la diabetes y sus complicaciones vasculares. Los grupos de investigadores que tratan de dilucidar los complejos mecanismos que provocan estas alteraciones a partir del momento que se llevó a la conclusión que la hiperglucemia no es la única alteración del paciente diabético y que el retorno a los niveles normales del metabolismo glucido no previene la aparición y el

subsiguiente desarrollo de lesiones vasculares degenerativas a la suma las retardan. La macro y microangiopatía en la diabetes tiene una etiología multifactorial que se debe investigar y tratar.

En una entrevista que se efectuó al profesor Shu Chien jefe del departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Columbia en Nueva York cuando recibió la medalla Faraheus durante la conferencia europea sobre hemorreología clínica en 1982. Expresó lo siguiente "tenemos que hacer un gran trabajo para atraer la atención de los clínicos y cirujanos docentes de todo el mundo, puesto que ellos serán capaces entonces de enseñar esta nueva ciencia en los principales centros médicos en los que tienen lugar la formación de médicos generales. A menos que los médicos y cirujanos incorporen la hemorreología a los programas de formación de los hospitales para médicos con la bagaje de los nuevos conceptos.

Actualmente tenemos un número creciente de investigadores competentes tanto en los aspectos básicos como clínicos. Estos investigadores han establecido firmemente los principios básicos en los que se basan los fenómenos hemorreológicos; hemos establecido caminos prometedores en relación con su importancia en clínica. Todo parece indicar que es necesario que los factores hemorreológicos sean cada vez mas tomados en consideración en los aspectos clínicos. Lo que tenemos que hacer a partir de ahora es identificar claramente el papel de los factores hemorreológicos en enfermedades específicas como es la diabetes y la enfermedad vascular.

Necesitamos incrementar nuestras

posibilidades de mejorar terapéuticamente los factores hemorreológicos en estos pacientes.

Mucho se ha adelantado en este camino especialmente en las áreas de diabetes, cardiología, angiología, neurología y hematología hasta nuestros días”.

En Argentina muchas personas ignoran que están afectadas por la diabetes. Es la diabetes la llamada “epidemia silenciosa” como la nombró la Organización Mundial de la Salud (OMS) admitiendo que esta fuera de control. Que las cifras mundiales triplican las previsiones. Que hay 171 millones de diabéticos con más de tres millones de muertes por año y que si esta situación no se revierte la diabetes atacará a 366 millones de personas en el año 2030. Además que son otros 130 mil no hacen los controles específicos que les garantizarían prevenir las complicaciones, especialmente las cardiovasculares que llevan a la invalidez. La OMS informa que es una amenaza que empeora rápidamente y su mayor impacto se produce sobre adultos en edad laborar en los países en desarrollo

Según la OMS seis muertes por minuto en el mundo deben atribuirse a la diabetes acompañando a la angiopatía. Los factores de riesgo son los mismos que hacen crecer las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, y de hecho el 80% de las personas con diabetes tipo 2 muere por enfermedad cardiovascular ya que el exceso de glucosa en sangre lesiona directamente a las arterias. Muestro una diapositiva el título del primer congreso sobre prediabetes y síndrome metabólico a realizarse en Berlín Abril del 2005. Un hecho auspicioso pues ya se habla de prediabetes y síndrome metabólico asociado.

La diabetes es un síndrome de gran importancia médica, social y económica en todo el mundo. Su incidencia varía según la localización geográfica, raza y características económicas del grupo humano que estudiamos. Se estima que el 5% de la población de un país industrializado será sometido a riesgo diabético. El daño progresivo que se produce en la diabetes sobre el ojo, riñón, nervios y arterias son las principales causas de quebranto de la salud. Klein en Estados Unidos en pacientes diagnosticados antes de los 30 años encontró una incidencia de ceguera económica (agudeza inferior a 2/10 en el mejor ojo) ; que alcanzó al 12,8% entre los 15 a 54 años de edad. Los grupos de investigadores tratan de dilucidar los mecanismos que provocan estas alteraciones a partir del momento en que se llegó a la conclusión que la hiperglucemia por falta o mal aprovechamiento de la insulina no es la única alteración del paciente diabético y que el retorno a los niveles normales del dismetabolismo glucídico previenen y el subsiguiente desarrollo de las lesiones degenerativas a lo sumo las retardan. También se desconoce si la menor frecuencia de estas lesiones en los diabéticos controlados se debe a una baja agresividad del síndrome diabético.

Actualmente todos los investigadores que trabajan en este tema están de acuerdo en afirmar que la micro y la macroangiopatía tienen una etiología multifactorial. Todos los factores que contribuyen a la hipoxia de los tejidos pueden contribuir a ella y a su vez la hipoxia contribuye a las lesiones vasculares.

Cada vez que me toca a hablar del tema que nos ocupa no dejo de rendir homenaje al profesor Leopold Din-

tenfas director de hemorreología y bioreologia del hospital Rachel Forstern de Sydney Australia quien ha publicado 265 trabajos y seis libros sobre la especialidad que nos ocupa. Fui convidado por él al simposio internacional sobre aspectos hemorreológicos en la diabetes integrando el comité internacional. Su libro "Reologia de la sangre en el diagnóstico y prevención de enfermedades" publicado en Londres es de consulta internacional.

Si bien en el siglo 19 fue bien conocida la existencia de problemas vasculares en la diabetes de larga data. El estudio de Lunbaek en pacientes de 15 a 20 años de duración realizado en Dinamarca en 1953 reconoció formalmente esta asociación mediante la introducción del término angiopatía diabética. Más de 1/3 de diabéticos con diabetes tipo 1 (insulino dependiente) desarrollara insuficiencia renal costosa y con riesgo de vida mientras dure la enfermedad.

No menos del 40% de los enfermos padece pérdida visual severa la mayoría tendrá daño nervioso periférico. Muchos del tipo 1 padecerá cardiopatía isquémica prematura. Todos estos problemas costaran con inicio de la diabetes en la juventud un promedio de 10 años de su vida.

Como ha informado la Organización Mundial de la Salud (OMS), las complicaciones vasculares son actualmente el principal problema de salud para los diabéticos.

Hay clara evidencia que los problemas vasculares de la diabetes prolongada estan asociados a cambios hemorreológicos.

- 1) la viscosidad sanguínea aumentada
- 2) la flexibilidad de los eritrocitos disminuída

3) la agregación eritrocitaria alterada

4) el fibrinógeno plasmático y la aptoglobulina alterada

La hiperglucemia no es la única causa de las complicaciones microangiopaticas. El factor hereditario desempeña una función importante independiente de la hiperglucemia. El curso individual de la microangiopatía es incalculable. A veces la diabetes se acompaña de lesiones mínimas y la diabetes mínimas de lesiones severas.

Ditzel en 1955 fue el primero que encontró marcada agregación de los glóbulos rojos en arteriolas conjuntivales de diabéticos. Cuatro años después atribuye el incremento de la agregación a un aumento de las proteínas séricas. En 1966 junto con Skoborg encuentran aumento de la viscosidad.

Hay clara evidencia que los problemas vasculares de la diabetes

Son actualmente el principal problema de salud para los diabéticos. Los problemas ocasionados por la microangiopatía diabética son numerosos y conseguir los niveles de glucosa mediante los clásicos tratamientos no evitan el posterior desarrollo de las lesiones vasculares degenerativas. Con respecto a los cambios de las proteínas reológicas de la sangre de la diabetes se ha observado:

1) aumento de la viscosidad del plasma

2) aumento de la viscosidad de sangre entera junto a los niveles elevados de fibrinógeno, alfa 1 y alfa 2

3) cambio de la flexibilidad de los eritrocitos

4) aumento de la agregación de los hematíes conectado con el aumento de las globulinas y el fibrinógeno plasmático y los niveles de las lipoproteínas.

5) las células endoteliales son una fuente de producción del factor VIII de Von Willenbrandt que es una glicoproteína plasmática generalmente elevada en los diabéticos con microangiopatía y que favorece la agregación y adhesividad plaquetaria. Las altas tasas del factor VIII es un índice de daño endotelial

6) disfunción de las prostaglandinas secretada normalmente por las células endoteliales y que tienen una actividad antiagregante plaquetaria (recordar que este déficit es un índice de disfunción endotelial.

Ahora una pregunta clave. A que se debe el cambio del tono microvascular? Ditzel dice que es una respuesta autoreguladora de los tejidos a la hipoxia. Esta hipótesis se funda que el diabético mal controlado presenta un elevado porcentaje de hemoglobina glicosilada lo que tiene una alta afinidad por el oxígeno y que al mismo tiempo no es capaz de aumentar el 2-3 DIFLRFO glicerato de los glóbulos rojos para contrarrestar el efecto negativo de la hemoglobina glicosilada elevada y por consiguiente la hipoxia tisular. Que pasa con los niños diabéticos estudiados reológicamente?

En 1983 Sarno y colaboradores en Italia estudiaron la reología de niños diabéticos sin vasculopatía. Edad promedio  $8 \pm 3,34$  comparados con niños normales de  $8 \pm 3,12$ . Parámetros reológicos se encontró aumentada la viscosidad de la sangre entera. Lo

demás fue normal. También elevado el hematócrito. Concluye diciendo que es probable que la microangiopatía fuese tardía.

Respecto al tratamiento me remito al trabajo de los Dres J. Martins e Silva y la Dra. Carlota Saldanha que incluyó en los datos bibliográficos (boletín da SPHM de marzo de 1994.

Agradezco la atención dispensada. Gracias.

## BIBLIOGRAFIA

- J. Martins e Silva, Carlota Saldanha (Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal). *Âmbito de Acção e Intervenção Clínica da Hemorreologia. Boletim da SPHM*, vol. 4 (1) Janeiro, Fevereiro, Março 1994
- Craighead J. E. Current Views on the Etiology of Insulindependent Diabetes Mellitus. *New Engl. J. Med.*, vol. 299 nº 26, 1978
- Elliot F. A. Conjunctival microangiopathy. And Early Sign of Degenerative Vascular Disease? *American Journal of Medicine*, vol. 63, 1977
- Chazan B. I. and cols. Resistance Capilar Medical Outpatients Clinic "C" the Capillary Research Laboratory and the Obstetric Department Rothschild Hadassa-Hebrew. University Jerusalem Israel. May-June 1964
- Chazan and cols. Small Blood Changes and the Chylomicron Count in Mothers of Big Babies. *Diabetes* 1964
- Diabetes Hemorreologia y Microcirculación (book). Librería Akadia editorial, 1996 Buenos Aires. Argentina Salama Benarroch I., Bregni C. and Rubinstein A. 1996
- Elliot F.A., Stanley C. Seonberg Jr. Conjunctival Microangiopathy an Early Sign of Degenerative Vascular Disease? Philadelphia, Pennsylvania (USA) August 1977 *The American Journal of Medicine* Vol. 63