



## REVISIÓN

# El papel de la mitocondria en el dolor de la neuropatía diabética

Natalia Hernández-Beltrán<sup>a</sup>, Carlos B. Moreno<sup>a</sup> y Ángela María Gutiérrez-Álvarez<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Neurociencias (NEUROS), Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital Santa Bárbara, Soria, España

Recibido el 6 de diciembre de 2011; aceptado el 19 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 15 de mayo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Complicaciones de la diabetes;  
Mitocondria;  
Dolor;  
Neuropatía diabética

### KEYWORDS

Diabetes complications;  
Mitochondrion;  
Pain;  
Diabetic neuropathy

**Resumen** La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que afecta a algo más de 300 millones de individuos en el mundo. Entre sus complicaciones, la neuropatía es frecuente y puede afectar nervios sensitivos, motores y autonómicos. Su fisiopatología no está totalmente esclarecida, se han propuesto varias hipótesis y el papel de la mitocondria ocupa un lugar importante. En este artículo, se revisan los mecanismos implicados en la disfunción mitocondrial y el desarrollo de la neuropatía diabética, que involucran principalmente el estrés oxidativo e inflamatorio, las alteraciones de la regulación del calcio intracelular, los procesos de apoptosis, y los cambios en la estructura y función de dicha organela que pueden llevar a la producción de neuropatía diabética.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Contribution of mitochondria to pain in diabetic neuropathy

**Abstract** Diabetes is a metabolic disease affecting approximately 300 million people worldwide. Neuropathy is one of its frequent complications, and may affect sensory, motor, and autonomic nerves. Its pathophysiology has not fully been elucidated. Several hypotheses have been proposed, and mitochondria have been suggested to play a significant role. This article reviews the mechanisms involved in mitochondrial dysfunction and development of diabetic neuropathy, consisting mainly of oxidative and inflammatory stress, changes in intracellular calcium regulation, apoptotic processes, and changes in mitochondrial structure and function that may lead to development of diabetic neuropathy.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia con déficit de insulina o resistencia a la misma. La hiperglucemia crónica afecta principalmente a la retina, el riñón, el nervio periférico y el sistema

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [angelam.gutierrez@gmail.com](mailto:angelam.gutierrez@gmail.com)  
(Á.M. Gutiérrez-Álvarez).

cardiovascular. En la neuropatía se afectan los nervios sensitivos, motores y autonómicos, tanto en sus porciones proximales como distales. Se puede manifestar con dolor de tipo neuropático, caracterizado por sensaciones parestésicas y de descarga eléctrica, hormigueos, dolor quemante, y lancinante de predominio distal y simétrico, acompañado de alodinia térmica y mecánica; también puede producir alteraciones del tracto digestivo como gastroparesia y pseudo-obstrucción intestinal, disfunción eréctil, arritmia cardíaca de predominio auricular; también puede originar úlceras de origen neuropático en los pies que son causa de amputación<sup>1</sup>.

Se estima que la prevalencia de la diabetes en la población mundial es de 300 millones de individuos<sup>2</sup>. Actualmente, en los Estados Unidos el 6,2% de la población tiene diabetes<sup>3</sup> y cerca del 50% presenta algún tipo de neuropatía. El riesgo de desarrollar neuropatía sintomática en el grupo de pacientes diabéticos es aproximadamente del 4 al 10% a los 5 años del diagnóstico y mayor del 15% a los 20 años<sup>4</sup>.

Los mecanismos que conducen a la neuropatía diabética no están aún bien definidos; se propone que son consecuencia de la hiperglucemia o de la pérdida de la regulación dependiente de la insulina. Se han planteado diferentes mecanismos fisiopatológicos. Uno de ellos es el que implica a la vía de los polioles, en la que el incremento en la glucosa lleva a un aumento en la actividad de la enzima aldosa reductasa y con ello a la producción de polioles que ocasionan disminución de la actividad de la bomba sodio/potasio (Na/K) y una depleción de los equivalentes reductores como el NADPH (dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato, reducido) con un descenso secundario de la producción de glutatión y, por consiguiente, inducción de estrés oxidativo intracelular<sup>5</sup>. Otro potencial mecanismo implica a la glucosilación de las proteínas que ocasiona un funcionamiento anormal en el nervio y la activación de los receptores de productos de glucosilación final avanzada (AGE), que se relacionan con la expresión de mediadores inflamatorios<sup>6</sup>. También se ha implicado la existencia de una reducción de factores neurotróficos y de hormonas circulantes, como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y la neurotrofina-3 (NT-3), encargados de mantener el fenotipo normal de las neuronas sensitivas<sup>7</sup>. Además, se ha planteado que la disfunción mitocondrial puede ser un mediador central en la neuropatía diabética. La mitocondria, organela encargada de la fosforilación oxidativa, cuyo fin es la producción de adenosina trifosfato (ATP), está implicada en diferentes vías para la generación de la neuropatía periférica, principalmente, en relación con su papel en los axones de mayor longitud y de tipo sensitivo<sup>8</sup>. El objetivo de este artículo es revisar estos mecanismos, discutir y comprender cómo influyen en el desarrollo de la neuropatía, cómo interactúan y sus posibles implicaciones terapéuticas.

## Estructura y función mitocondrial

La mitocondria es una organela celular que, al parecer, se originó de una relación simbiótica entre una bacteria y una célula eucariota hace aproximadamente mil millones de años<sup>9</sup>. Miden entre 0,5 y 10 micras, y su ubicación en los distintos grupos celulares varía según las necesidades energéticas, teniendo gran importancia en músculo,

cerebro y nervio<sup>10</sup>. Está conformada por la membrana mitocondrial externa (permeable a moléculas pequeñas), el espacio intermembranal, la membrana mitocondrial interna (que solo es permeable a iones específicos), las crestas y la matriz mitocondrial, en la que se encuentran iones, metabolitos y el ácido desoxiribonucleico (ADN) mitocondrial.

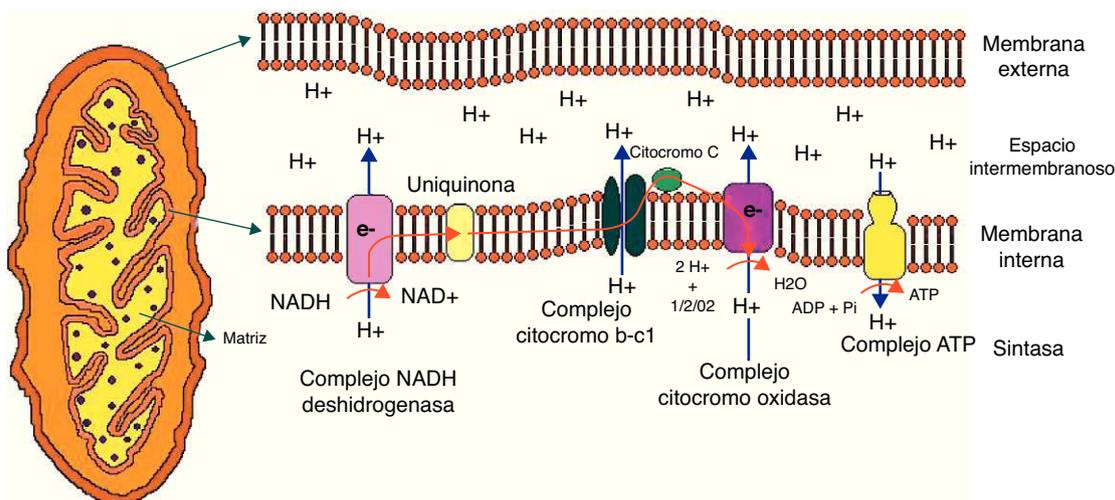
La mitocondria es altamente eficiente en la utilización del oxígeno y de los sustratos principalmente derivados de la glucosa, para producir energía celular en forma de ATP; de esta manera, los electrones provenientes de los sustratos oxidados son transferidos al oxígeno, por una serie de reacciones de reducción para generar agua<sup>11</sup>. En este proceso, los protones son bombeados desde la matriz mitocondrial para cruzar la membrana mitocondrial interna por medio de los complejos respiratorios que componen la cadena de la fosforilación oxidativa (fig. 1).

La cadena respiratoria está compuesta por 5 complejos enzimáticos multipolipeptídicos que comprenden el sistema de fosforilación oxidativa: el complejo I (NADH ubiquinona reductasa); el complejo II (FADH<sub>2</sub> succinato ubiquinona reductasa); el complejo III (ubiquinol citocromo C reductasa); el complejo IV (citocromo C oxidasa y 2 transportadores de electrones móviles ubiquinona y citocromo C) y, finalmente, el complejo V (ATP sintasa). Los electrones generados desde los equivalentes reductores (NADH y FADH<sub>2</sub>) pasan entre los complejos y generan un aumento de energía que permite el bombeo de protones a los complejos I, III y IV; al final, la generación del gradiente de protones en la membrana mitocondrial interna es usada para la generación de ATP<sup>12</sup>.

Aunque la gran mayoría de las proteínas mitocondriales (cerca de 900) son originadas por el genoma nuclear e importadas a la mitocondria, existe, sin embargo, en esta organela un genoma que es esencial para la función respiratoria. El ADN mitocondrial que tiene un tamaño de 16 kilobases, es circular y contiene 37 genes; 13 de estos genes codifican para las subunidades proteicas de los complejos respiratorios I, III, IV y V. Solamente el complejo II está compuesto por proteínas codificadas por genes nucleares<sup>13</sup>.

Las funciones de la mitocondria varían en un espectro que relaciona la vida y la muerte celular. Entre ellas se destacan la producción de especies reactivas de oxígeno (EOR), la apertura del poro de permeabilidad de transición (PT), la respiración celular, la síntesis de ATP y la producción de proteínas involucradas en la apoptosis, como el factor inductor de apoptosis (AIF)<sup>14</sup>. Además, la mitocondria secuestra calcio citoplasmático y regula las implicaciones de este catión en el funcionamiento celular, de manera que mantiene el homeostasis de calcio al regular el secuestro directo de calcio.

La mitocondria realiza procesos de fusión y de fisión. El primero de ellos consiste en la unión de las membranas externas e interna con la matriz mitocondrial para producir una mitocondria más grande. En dicho proceso participan unas proteínas llamadas mitofusinas que son GTPasas localizadas en la membrana externa y los genes que codifican para ellas son Mfn1 y Mfn2<sup>15</sup>. El proceso opuesto a la fusión, la fisión mitocondrial, depende de la proteína relacionada con dinamina (Drp1); en este proceso se crean pequeñas mitocondrias múltiples. El balance entre la fusión y la fisión mitocondrial



**Figura 1** Representación gráfica de la mitocondria y de la transferencia de protones a través de la membrana mitocondrial por los componentes de la cadena de fosforilación oxidativa.

Abreviaturas utilizadas en la figura:

ATP: adenosin trifosfato; ADP: adenosin difosfato;  $e^-$ : electrones; H: hidrogeno;  $H_2O$ : agua; NAD: nicotinamida adenín dinucleótido; NADH: nicotinamida adenín dinucleótido reducida; Pi: fosfato;  $O_2$ : oxígeno.

es regulado en respuesta a diferentes estímulos; así, el aumento del calcio intracelular incrementa la fisión; por su parte, una disminución en el movimiento mitocondrial resulta en una disminución secundaria de la fisión mitocondrial<sup>16</sup>.

Las regiones sinápticas del axón tienen abundante número de mitocondrias, lo que refleja la intensidad en la demanda de ATP para realizar procesos tales como la fusión y reciclaje de las vesículas dependientes de ATP, así como las bombas ATPasas que controlan el ambiente iónico de la membrana sináptica. Por ello, las mitocondrias se ubican principalmente en zonas de alta demanda energética como los dominios pre y postsinápticos, el segmento inicial del axón para la generación del potencial de acción, los nodos de Ranvier, los conos de crecimiento y las terminaciones nerviosas libres. Las localizaciones descritas para la mitocondria están a menudo a distancia del sitio de biogénesis en el soma de la neurona<sup>17</sup>; así, para proveer de ATP y del *buffer* del calcio en las zonas requeridas existen mecanismos de transporte mitocondrial. Por otra parte, las mitocondrias dañadas deben ser llevadas en forma retrógrada al cuerpo celular para su reparación o degradación.

La mitocondria tiene procesos para transporte bidireccional, detención, inicio y cambio de dirección; dicho transporte, cuando ocurre a largas distancias es dependiente de ATP por vía de proteínas motoras que se desplazan a lo largo de los microtúbulos, mientras que el citoesqueleto de actina y los neurofilamentos son más importantes para el anclaje y para movimientos de corta distancia de las mitocondrias<sup>18</sup>. El transporte anterógrado es mediado por miembros de la superfamilia de kinesina (KIF)<sup>19</sup>. Por otra parte, el transporte retrógrado de la mitocondria es mediado por la proteína dineína y proteínas accesorias de cadena ligera, entre ellas la dinactina.

## Mitocondria y neuropatía diabética

Como se mencionó previamente, la prevalencia de neuropatía en pacientes diabéticos puede llegar hasta un 50%<sup>4,20</sup>. Se han descrito varias alteraciones en el nervio periférico que incluyen microangiopatía endoneural, degeneración axónica, pérdida de las células de Schwann, desmielinización paranodal y pérdida de fibras mielínicas y amielínicas<sup>21-24</sup>.

La mitocondria ha sido relacionada con la fisiopatología de la neuropatía diabética<sup>8</sup>. En estudios en ratas diabéticas se encuentran cambios estructurales en las mitocondrias, alteración en el número de neurofilamentos y edema en las terminales axónicas de nervios del sistema nervioso periférico y autónomo<sup>25</sup>. Además, se han descrito alteraciones en la función de esta organela en relación con el estrés oxidativo, con la disfunción en la homeostasis intracelular del calcio, con mecanismos implicados en la apoptosis y con anomalías en el transporte axónico.

## Estructura mitocondrial y diabetes mellitus

Hay estudios que evidencian cambios en las mitocondrias de las células de Schwann<sup>26,27</sup>. En uno de ellos, en el nervio ciático y el nervio sural de ratas alimentadas con dietas altamente ricas en galactosa se describieron mitocondrias aumentadas de tamaño, con disrupción de las crestas o completa ausencia de las mismas<sup>27</sup>; asimismo, en los nervios periféricos se demostró acumulación de glucógeno en la membrana externa de las mitocondrias.

Las anomalías ultraestructurales de la mitocondria son una parte importante en la neuropatología autonómica simpática en humanos y en una variedad de modelos en ratones<sup>28</sup>; estas involucran incrementos en el número de las mitocondrias y vacuolas autofágicas, mezcladas con

vesículas sinápticas en los ganglios simpáticos tanto en diabetes tipo 1 como en tipo 2<sup>29,30</sup>.

### Mitocondria, estrés oxidativo y diabetes mellitus

Las especies reactivas de oxígeno (EOR) son generadas por las mitocondrias como productos normales de los procesos de oxidación, y son eliminadas eficazmente por sistemas intrínsecos antioxidantes; estos compuestos, al acumularse, se relacionan con incremento del estrés oxidativo y con alteración en el funcionamiento mitocondrial. Asimismo, se han visto involucradas como intermediarias de los procesos apoptóticos en la lesión del DNA mitocondrial y en neurodegeneración. Actualmente se postula esta vía como un mecanismo patogénico de la neuropatía diabética sensitiva<sup>31,32</sup>.

Todos los componentes del sistema nervioso periférico (nervios sensitivos, motores y autonómicos) se afectan en la diabetes, pero la neurodegeneración es más prominente en los axones de mayor longitud de las neuronas sensitivas, en las que el estrés oxidativo se considera un proceso patológico clave que ocasiona daño al nervio<sup>33,34</sup>.

En células endoteliales aórticas cultivadas se ha mostrado que las altas concentraciones intracelulares de glucosa generan un aumento en la entrega de electrones a la cadena de transportadores en la mitocondria, lo que ocasiona una hiperpolarización mitocondrial que conduce a la producción de especies reactivas de oxígeno<sup>8</sup>. Este proceso dependiente de la mitocondria se propone como un mediador de las complicaciones por estrés oxidativo de la diabetes. El mecanismo que lo explica radica en que las altas concentraciones de glucosa incrementan el NADH en la mitocondria y este incremento en la disponibilidad de electrones o saturación, causa la reducción del oxígeno a radicales superóxido en la parte proximal de la cadena de electrones; estos se asocian con cambios degenerativos en la estructura mitocondrial<sup>35</sup>. Sin embargo, otros estudios muestran, en ratas diabéticas, que en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (GDR) y en sus axones, la membrana mitocondrial interna se despolariza y no se hiperpolariza<sup>3</sup>. Por ello, se ha considerado que en la diabetes hay un cambio del potencial de la membrana mitocondrial interna en poblaciones de neuronas sensitivas, lo que tiene como consecuencia la alteración en las vías metabólicas y en la cadena de transporte de electrones, probablemente, causado por déficit de los factores neurotróficos.

El tratamiento con insulina o con NT-3 aumenta la entrega de equivalentes reductores a la cadena de transporte de electrones, con una mejoría en la disminución del potencial de membrana al hacerlo menos negativo y con un aumento adicional en la síntesis de ATP<sup>36</sup>. Los mecanismos por los cuales la insulina y el NT3 causan una estabilidad en el potencial de membrana mitocondrial incluyen la vía fosfoinositol 3 Kinasa (PI3 Kinasa). Esta vía lleva a la activación de factores como la proteína quinasa B y el factor de transcripción de AMPc de respuesta a la unión de elementos proteicos (CREB) que regulan la expresión génica de factores de las vías metabólicas y de la cadena de electrones asociada con la mitocondria neuronal.

En animales y en humanos, la disfunción vascular juega un papel esencial en la patogenia de la neuropatía diabética<sup>32</sup>.

Este factor relacionado con la microangiopatía en el nervio incluye la alteración en el flujo sanguíneo y la hipoxia endoneural. De igual forma, existen cambios estructurales en la microvasculatura nerviosa que ayudan a reducir la perfusión endoneural; estos incluyen engrosamiento de la membrana basal, la degeneración de los pericitos, la hiperplasia de las células endoteliales, la presencia de comunicaciones arterio-venosas anómalas y la vulnerabilidad endotelial vascular<sup>32</sup>. Se ha aceptado que el estrés oxidativo produce el daño en la neuropatía diabética y se asocia con un papel central en la microangiopatía en el nervio. Estos hallazgos evidencian probablemente la existencia de un punto común en el que la disfunción mitocondrial y el subsiguiente estrés oxidativo pueden conducir y potenciar los cambios vasculares, para generar el daño vascular responsable de la microangiopatía de la diabetes: retinopatía, nefropatía y neuropatía<sup>35</sup>.

El estrés oxidativo está demostrado en neuronas sensitivas y en el nervio periférico por un incremento en la producción de EOR<sup>35,37-39</sup>, la peroxidación lipídica<sup>38</sup> y la nitrosilación proteica<sup>40,41</sup>. El resultado es la disfunción energética en el nervio con disminución de los intermediarios altamente energéticos, alteración del transporte axónico de proteínas y pobre funcionamiento de las bombas iónicas<sup>42</sup>. Las EOR producidas pueden dañar la mitocondria y su DNA. El acúmulo de estos daños en el nervio producen una reducción de su función y estos cambios en la dinámica mitocondrial se relacionan con disminución en la cantidad en los axones y acumulación en los somas de las neuronas del GRD.

En conclusión, el estrés oxidativo se asocia con un aumento en la producción de EOR, que secundariamente conduce a la disfunción mitocondrial, procesos que están probablemente implicados en el desarrollo de la neuropatía diabética. Los cambios secundarios en el nervio incluyen reducción de los intermediarios de energía, procesos de peroxidación lipídica y disminución en la cantidad de mitocondrias, entre otros. Asimismo, la hiperglucemia y el estrés oxidativo se han relacionado con cambios en el valor del potencial de membrana mitocondrial en neuronas del ganglio de la raíz dorsal, que mejora tras la administración de insulina y factores neurotróficos. Por otra parte, existe una vía común que añade el estrés oxidativo con la microangiopatía para incrementar la lesión en el nervio, de manera que no ocurre un proceso causal único sino que la suma y potenciación de estos explica la patogenia.

### Mitocondria, calcio y diabetes mellitus

Como se mencionó previamente, la mitocondria ejerce diversas funciones para mantener la homeostasis intracelular, entre ellas la regulación del calcio. Existen sensores de calcio para el transporte del mismo como respuesta fisiológica. Las concentraciones de calcio libre en la célula varían desde 50 a 100 nM en el citosol y aproximadamente 0,5 a 1 mM en el lumen del retículo endoplásmico, de manera que cualquier cambio que conduzca a una elevación de estos niveles en el citosol puede tener consecuencias patológicas, incluso la muerte celular<sup>42,43</sup>. Por esta razón, la disfunción mitocondrial se asocia con alteraciones en la homeostasis del calcio y se ha establecido un papel principal de estos cambios en la fisiopatología de la neuropatía diabética<sup>44,45</sup>.

En neuronas del ganglio de la raíz dorsal, así como en músculo liso, células secretoras, y osteoblastos de ratones en estudios experimentales de diabetes por estreptozotocina (STZ) y en pacientes diabéticos, se han observado anomalías en el balance del calcio intracelular<sup>3</sup>. Estos cambios se caracterizan por incremento en la concentración intracelular de calcio, disminución en la actividad de los transportadores de dicho catión y disminución de las señales evocadas por calcio.

En las neuronas de las ratas diabéticas por SZT, se ha observado que puede ocurrir un aumento en la concentración intramitocondrial de calcio por alteración en los transportadores. Este cambio en la homeostasis del calcio puede estimular una mayor producción de EOR en el interior de la mitocondria y, secundariamente, la generación de estrés oxidativo. La causa de este fenómeno se relaciona con el aumento del ciclo del ácido tricarbónico y la fosforilación oxidativa ocasionado por el aumento del calcio intracelular, lo que hace más rápido el trabajo mitocondrial y consume más oxígeno, con un aumento concomitante de EOR<sup>46-49</sup>.

En estudios *in vivo* e *in vitro* se ha mostrado que el factor crítico de la disfunción mitocondrial no es la hiperglucemia sino el déficit de insulina y de los factores neurotróficos, que son responsables de mantener el potencial de membrana mitocondrial y de incrementar la síntesis de ATP<sup>50</sup>. En las circunstancias anteriores, la terapia con insulina y los factores neurotróficos normalizaron la polaridad de la membrana mitocondrial y los niveles de calcio intracelular<sup>36</sup>.

Un incremento en la concentración intracelular de calcio puede causar una despolarización mitocondrial completa o parcial de la membrana interna. Esta despolarización es prolongada en las neuronas del GRD de ratas con diabetes y puede ser bloqueada con carbonilcianida-m-clorofenilhidrazona (CCCP), un agente que promueve la unión del calcio a la mitocondria. Esto muestra la importancia de la función de tamponamiento que realiza la mitocondria con el calcio en las neuronas diabéticas<sup>51</sup>.

Por otra parte, la caída de los niveles de ATP en las mitocondrias disfuncionales puede llevar a menor actividad de las bombas de Na/K ATPasa, lo que resulta en un aumento en el calcio intracelular y en una inversión del intercambiador Na/Ca, con un incremento secundario en el calcio intracelular que no es secuestrado por la mitocondria, lo que es deletéreo y lleva finalmente a degeneración axónica.

En conclusión, la alteración en la homeostasis del calcio por disfunción mitocondrial es un factor relacionado con la neuropatía diabética, con hallazgos que demuestran en neuronas del GRD en ratas y en pacientes diabéticos, incremento en las concentraciones intracelulares y un balance desequilibrado del transporte del mismo. Esta condición se asocia con despolarización mitocondrial, disfunción de las bombas iónicas y generación de EOR; algunas de estas condiciones relacionadas con la regulación del calcio pueden mejorar con la terapia insulínica.

### Mitocondria, apoptosis y diabetes mellitus

La mitocondria tiene un papel preponderante en la apoptosis, una de las vías de muerte celular programada. Esta

organela se encuentra implicada en este proceso al promover la traslocación de citocromo C (proapoptótico) al citosol y, secundariamente, puede inducir la apoptosis; por otra parte, también se encuentran proteínas antiapoptóticas en la mitocondria, de manera que existe una regulación entre la vida y la muerte mediada por ella. La activación de la apoptosis se asocia con la neuropatía diabética sensitiva por una disfunción mitocondrial concomitante<sup>52</sup>.

Estudios en cultivos de neuronas sensitivas embrionarias de ratas demuestran que con un incremento de las concentraciones de glucosa (45 mM) se causa una despolarización crónica mitocondrial con depleción de ATP, seguida de apoptosis como resultado de la disfunción mitocondrial y de la activación secundaria de las caspasas 3 y 9. En este mismo estudio, el aumento de la glucosa en las neuronas se asoció con mayor producción local de EOR, como hallazgo previo a la inducción de la apoptosis<sup>53</sup>.

En modelos de ratones con diabetes tipo 1 hay pérdida de neuronas no mielínicas, pero no hay información que apoye la presencia de apoptosis o mitocondrias anormales<sup>54</sup>; sin embargo, en otros estudios de neuronas en ratas diabéticas se demostró una alteración en la morfología y en el crecimiento axónico por los niveles de glucosa elevados, que asociados a los procesos de estrés oxidativo resultan en degeneración axónica pero no en muerte celular<sup>55</sup>. Estos resultados plantean la posibilidad de la existencia de mecanismos diferentes de respuesta ante la hiperglucemia en el axón comparado al cuerpo neuronal y de la misma manera a las mitocondrias encontradas en cada uno de estos sitios; ello puede explicar las diferencias en los resultados de los estudios.

La pérdida de factores como AKT (también denominada PKB/Akt, serina/treonina kinasa) en la diabetes induce la translocación de factores proapoptóticos hacia la membrana mitocondrial externa y es importante en la neurodegeneración en neuronas embrionarias y maduras en las que se involucra la despolarización mitocondrial como un proceso que precede a la apoptosis<sup>56</sup>.

Estudios en ratas con diabetes inducida por STZ muestran disminución en las velocidades de conducción del nervio periférico, comparadas con sus controles, y evidencian mayor apoptosis en las neuronas del GRD de las diabéticas. Asimismo, el potencial de membrana mitocondrial fue más positivo en estas ratas que en los controles, y la restauración a la euglucemia en 2 semanas disminuyó la apoptosis y normalizó el potencial de la membrana mitocondrial<sup>57</sup>. En este mismo estudio, los niveles de las proteínas antiapoptóticas Bcl2 (aisladas de células de linfoma B2) disminuyeron en las neuronas sensitivas de las ratas diabéticas y hubo translocación del citocromo C desde la membrana al citoplasma con inducción de apoptosis.

En conclusión, existen estudios que han permitido relacionar la apoptosis y la disfunción mitocondrial con el desarrollo y la fisiopatología de la neuropatía sensitiva diabética; sin embargo, otros estudios no son directamente concluyentes con esta relación. Las discrepancias en los diferentes resultados pueden proponerse que subyacen a los diferentes modelos animales usados así como a la metodología empleada y el tiempo de seguimiento usado. Entre los mecanismos involucrados se propone una despolarización crónica de la membrana mitocondrial que precede la apoptosis secundaria al aumento de glucosa en GRD; además,

las proteínas antiapoptóticas se han encontrado disminuidas y se ha observado presencia de traslocación de factores proapoptóticos hacia el citosol.

### Transporte axónico, mitocondria y diabetes mellitus

Las mitocondrias alcanzan su ubicación según los sitios de mayor requerimiento energético; por eso, se requiere el transporte de estas organelas mediado por proteínas y dependiente de los factores que fueron mencionados previamente, como el nivel de ATP, el calcio y los procesos de fusión/fisión. Si bien, ha sido descrita la ubicación normal de las mitocondrias en el axón, se ha documentado que estas tienen diferentes ubicaciones en los estados patológicos como en algunas neuropatías, en los que se observa su acumulación en los segmentos axónicos desmielinizados y en regiones de disrupción de la unión axoglial<sup>58</sup>.

La disminución en la producción de ATP secundaria a la disfunción mitocondrial en la diabetes puede ser resultado de la hipoinsulinemia<sup>23</sup> y lleva a una disminución en el transporte axónico de las proteínas, así como a una caída en la síntesis proteica; estos factores sumados se asocian con la degeneración axónica distal.

La alteración en el transporte axónico de mitocondrias lleva a acúmulo de las mismas. Estos agregados de mitocondrias pueden contribuir al desarrollo de patología local como resultado del incremento en la producción de EOR, pérdida de la producción energética normal y anomalías en la regulación del calcio<sup>59</sup>.

El impacto de las concentraciones altas de glucosa en el tráfico mitocondrial y en las funciones asociadas no ha sido aclarado. En un estudio de células hepáticas de ratas y mioblastos se demuestra que la fragmentación mitocondrial es un proceso inducido por glucosa, necesario en la respiración mitocondrial y en la producción de EOR<sup>60</sup>. Por otra parte, el tratamiento de células beta pancreáticas y de neuronas con glucosa resulta en fragmentación/fisión de las mitocondrias y, en algunos escenarios, este proceso es seguido de muerte celular y apoptosis<sup>61</sup>.

En síntesis, no hay resultados directos que demuestren una relación clara entre la neuropatía diabética y el transporte mitocondrial; sin embargo, indirectamente, se ha relacionado la disfunción mitocondrial con reducción en el nivel de ATP y del transporte de proteínas por el axón, así como acúmulo de mitocondrias en los cuerpos neuronales, lo que hace sospechar cambios en su transporte a lo largo del axón.

### Conclusión

La neuropatía diabética es una complicación con un importante impacto que implica el compromiso de los nervios sensitivos, motores y autonómicos. Clásicamente, en su fisiopatología se han propuesto la vía de los polioles y la glucosilación de proteínas como mecanismos causales. La disfunción mitocondrial se ha planteado como otro agente causal de la neuropatía diabética.

La alteración mitocondrial incluye aumento en la generación de EOR, disminución en el potencial de membrana mitocondrial, disfunción en la regulación intramitocondrial

del calcio, depleción en la producción de ATP y, en consecuencia, defectos en el transporte axónico y aumento de productos que pueden conducir a la apoptosis, mecanismos que sumados pueden llevar a la degeneración axónica. Estos hallazgos predominan en los nervios de mayor longitud. En la actualidad, permanecen sin respuesta las causas que explican la predilección del compromiso mitocondrial por los ganglios de la raíz dorsal y por los nervios sensitivos.

No está definida aun la fisiopatología que explique completamente los mecanismos causales de la neuropatía diabética. Varios estudios provienen de modelos animales, principalmente ratones, por lo que es necesario realizar más investigaciones en humanos; sin embargo, existen limitaciones como la dificultad para la realización de las biopsias, los riesgos intrínsecos al procedimiento y el acceso a la tecnología especial para esta que hacen más complejo el abordaje de los estudios.

El papel que juegan las alteraciones mitocondriales en la fisiopatología de la neuropatía diabética debería permitir en el futuro la búsqueda de nuevos recursos terapéuticos que se dirijan a la corrección de la disfunción mitocondrial y a mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: Clinical and quality-of-life issues. *Mayo clinic Proc.* 2006;8:s3-11.
2. Gurzov EN, Eizirik DL. Bcl-2 proteins in diabetes: mitochondrial pathways of  $\beta$ -cell death and dysfunction. *Trends in Cell Biology.* 2011;7:424-31.
3. Fernyhough P, Roy Chowdhury SK, Schmidt RE. Mitochondrial stress and the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5:39-49.
4. Harati Y, Bosch EP. Disorders of peripheral nerves. En: Bradley WG, editor. *Neurology in Clinical Practice.* 5th ed. Philadelphia, PA: Butterworth Heinemann Elsevier; 2008.
5. Wilson DK, Bohren KM, Gabbay KH, Quiocho FA. An unlikely sugar substrate site in the 1.65 Å structure of the human aldose reductase holoenzyme implicated in diabetic complications. *Science.* 1992;257:81-4.
6. Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1998;44:1139-45.
7. Fernyhough P, Tomlinson DR. The therapeutic potential of neurotrophins for the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews.* 1999;7:300-11.
8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813-20.
9. Dyal SD, Brown MT, Johnson PJ. Ancient invasions: from endosymbionts to organelles. *Science.* 2004;304:253-7.
10. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science.* 1988;241:1427-30.
11. MacAskill AF, Kittler JT. Control of mitochondrial transport and localization in neurons. *Trends Cell Biol.* 2010;20:102-12.
12. Newmeyer DD, Ferguson-Miller S. Mitochondria: Releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell.* 2003;112:481-90.

13. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 2005;39:359–407.
14. Chandra D, Liu JW, Tang DG. Early mitochondrial activation and cytochrome c upregulation during apoptosis. *J Biol Chem.* 2002;277:50842–54.
15. Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem.* 2005;280:26185–92.
16. Züchner S, Mersyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet.* 2004;36:449–51.
17. Frederick RL, Shaw JM. Moving mitochondria: establishing distribution of an essential organelle. *Traffic.* 2007;8:1668–75.
18. Hollenbeck PJ, Saxton WM. The axonal transport of mitochondria. *J Cell Sci.* 2005;118:5411–9.
19. Hirokawa N, Takemura R. Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:201–14.
20. Miralles-García JM, De Pablos-Velasco P, Cabrerizo L, Pérez M, López-Gómez V. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Prevalence of distal diabetic polyneuropathy using quantitative sensory methods in a population with diabetes of more than 10 years' disease duration. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:414–20.
21. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia.* 2005;48:578–85.
22. Sima AA. Diabetic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes and the effects of C-peptide. *J Neurol Sci.* 2004;220:133–6.
23. Yagihashi S. Pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: lessons from animal models. *J Peripher Nerv Syst.* 1997;2:113–32.
24. Toth C, Brussee V, Cheng C, Zochodne DW. Diabetes mellitus and the sensory neuron. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004;63:561–73.
25. Schmidt RE, Plurad SB, Parvin CA, Roth KA. Effect of diabetes and aging on human sympathetic autonomic ganglia. *Am J Pathol.* 1993;143:143–53.
26. Kalichman MW, Powell HC, Mizisin AP. Reactive, degenerative, and proliferative Schwann cell responses in experimental galactose and human diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol.* 1998;95:47–56.
27. Ebenezer GJ, McArthur JC, Thomas D, Murinson B, Hauer P, Polidefkis M, et al. Denervation of skin in neuropathies: the sequence of axonal and Schwann cell changes in skin biopsies. *Brain.* 2007;130:2703–14.
28. Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, Frederick KE, Parvin CA, Plurad SB, et al. Non-obese diabetic mice rapidly develop dramatic sympathetic neuritic dystrophy: a new experimental model of diabetic autonomic neuropathy. *Am J Pathol.* 2003;163:2077–91.
29. Schmidt RE, Parvin CA, Green KG. Synaptic ultrastructural alterations anticipate the development of neuroaxonal dystrophy in sympathetic ganglia of aged and diabetic mice. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67:1166–86.
30. Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, Peterson RG. Analysis of the Zucker diabetic fatty (ZDF) Type 2 diabetic rat model suggests a neurotrophic role for insulin/IGF-I in diabetic autonomic neuropathy. *Am J Pathol.* 2003;163:21–8.
31. Yorek MA. The role of oxidative stress in diabetic vascular and neural disease. *Free Radic Res.* 2003;37:471–80.
32. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001;44:1973–88.
33. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev.* 2004;25:612–28.
34. Obrosova IG. How does glucose generate oxidative stress in peripheral nerve? *Int Rev Neurobiol.* 2002;50:3–35.
35. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000;404:787–90.
36. Fernyhough P, Huang T, Verkhatsky A. Mechanism of mitochondrial dysfunction in diabetic sensory neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2003;8:227–35.
37. Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD, Yorek MA. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes.* 2001;50:1927–37.
38. Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP, Dunlap JA, Yorek MA. Changes in endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity and vascular relaxation of epineurial arterioles of the sciatic nerve in ZDF-obese diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:49–56.
39. Obrosova IG, Van Huysen C, Fathallah L, Cao XC, Greene DA, Stevens MJ. An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense. *FASEB J.* 2002;16:123–5.
40. Drel VR, Mashtalir N, Ilnytska O, Shin J, Li F, Lyzogubov VV, et al. The leptin-deficient (ob/ob) mouse: a new animal model of peripheral neuropathy of Type 2 diabetes and obesity. *Diabetes.* 2006;55:3335–43.
41. Obrosova IG, Ilnytska O, Lyzogubov VV, Pavlov IA, Mashtalir N, Nadler JL, et al. High-fat diet induced neuropathy of pre-diabetes and obesity: effects of healthy diet and aldose reductase inhibition. *Diabetes.* 2007;56:2598–608.
42. Fernyhough P, Schmidt RE. Neurofilaments in diabetic neuropathy. *Int Rev Neurobiol.* 2002;50:115–44.
43. Leist M, Nicotera P. Calcium and neuronal death. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1998;132:79–125.
44. Hall KE, Sima AA, Wiley JW. Voltage dependent calcium currents are enhanced in dorsal root ganglion neurones from the Bio Bred/Worcester diabetic rat. *J Physiol.* 1995;486:313–22.
45. Kruglikov I, Gryshchenko O, Shutov L, Kostyuk E, Kostyuk P, Voitenko N. Diabetes-induced abnormalities in ER calcium mobilization in primary and secondary nociceptive neurons. *Pflugers Arch.* 2004;448:395–401.
46. Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, Anders MW, Sheu SS. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;287:C817–33.
47. Nicholls DG. Mitochondrial dysfunction and glutamate excitotoxicity studied in primary neuronal cultures. *Curr Mol Med.* 2004;4:149–77.
48. Nicholls DG. Mitochondria and calcium signaling. *Cell Calcium.* 2005;38:311–7.
49. Camello-Almaraz C, Gomez-Pinilla PJ, Pozo MJ, Camello PJ. Mitochondrial reactive oxygen species and Ca<sup>2+</sup> signaling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;291:C1082–8.
50. Huang TJ, Price SA, Chilton L, Calcutt NA, Tomlinson DR, Verkhatsky A, et al. Insulin prevents depolarization of the mitochondrial inner membrane in sensory neurons of type 1 diabetic rats in the presence of sustained hyperglycemia. *Diabetes.* 2003;52:2129–36.
51. Kostyuk E, Svichar N, Shishkin V, Kostyuk P. Role of mitochondrial dysfunction in calcium signalling alterations in dorsal root ganglion neurons of mice with experimentally-induced diabetes. *Neuroscience.* 1999;90:535–41.

52. Kroemer G, Dallaporta B, Resche-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Physiol.* 1998;60:619–42.
53. Russell JW, Golovoy D, Vincent AM, Mahendru P, Olzmann JA, Mentzer A, et al. High glucose-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. *FASEB J.* 2002;16:1738–48.
54. Kamiya H, Zhang W, Sima AA. Degeneration of the Golgi and neuronal loss in dorsal root ganglia in diabetic BioBreeding/Worcester rats. *Diabetologia.* 2006;49:2763–74.
55. Zherebitskaya E, Akude E, Smith DR, Fernyhough P. Development of selective axonopathy in adult sensory neurons isolated from diabetic rats: role of glucose-induced oxidative stress. *Diabetes.* 2009;58:1356–64.
56. Easton RM, Deckwerth TL, Parsadanian AS, Johnson Jr EM. Analysis of the mechanism of loss of trophic factor dependence associated with neuronal maturation: a phenotype indistinguishable from Bax deletion. *J Neurosci.* 1997;17:9656–66.
57. Srinivasan S, Stevens M, Wiley J. Diabetic peripheral neuropathy: evidence for apoptosis and associated mitochondrial dysfunction. *Diabetes.* 2000;49:1932–8.
58. Fernyhough P, Calcutt NA. Abnormal calcium homeostasis in peripheral neuropathies. *Cell calcium.* 2010;47:130–9.
59. Yu T, Robotham JL, Yoon Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:2653–8.
60. Einheber S, Bhat MA, Salzer JL. Disrupted axo-glial junctions result in accumulation of abnormal mitochondria at nodes of Ranvier. *Neuron Glia Biol.* 2006;2:165–74.
61. Yu T, Sheu SS, Robotham JL, Yoon Y. Mitochondrial fission mediates high glucose-induced cell death through elevated production of reactive oxygen species. *Cardiovasc Res.* 2008;79:341–51.