

**ARTÍCULO DE REVISIÓN*****Estrés oxidativo y diabetes mellitus, un acercamiento al tema******Oxidative stress and diabetes mellitus, an approach to the theme***

**Frank Hernández García<sup>1</sup>, José Ignacio Robaina Castillo<sup>2</sup>, Evileidys Vázquez Almoguera<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Estudiante de cuarto año de Medicina. Alumno ayudante de Endocrinología. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Ciego de Ávila. Cuba. [jofra24@fcm.cav.sld.cu](mailto:jofra24@fcm.cav.sld.cu)

<sup>2</sup>Estudiante de cuarto año de Medicina. Alumno ayudante de Neurología. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Ciego de Ávila. Cuba.

<sup>3</sup>Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Bioquímica General. Auxiliar. Investigador Agregado. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Ciego de Ávila. Cuba.

---

**RESUMEN**

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir los aspectos fisiopatológicos del proceso de estrés oxidativo y su relación con la diabetes mellitus. La diabetes es una enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina o el organismo no puede utilizar con eficacia la producida. En las últimas décadas han aumentado el número de casos y la prevalencia de la enfermedad. En la diabetes se produce un aumento de la producción de radicales libres por la hiperglucemia crónica y se acompaña de una disminución de las defensas antioxidantes naturales. De esta manera las especies reactivas de oxígeno afectan a diferentes tejidos y órganos del diabético contribuyendo a la aparición de las complicaciones crónicas de la enfermedad: retinopatía, nefropatía y neuropatía. Para el desarrollo de la revisión se consultaron 33 referencias bibliográficas de las bases de datos LILACS, SciELO Regional, EBSCO, ClinicalKey y Dynamed.

**DeCS:** BIOQUÍMICA; DIABETES MELLITUS; HIPERGLUCEMIA.

---

**ABSTRACT**

A literature review was carried out with the objective of describing the physiopathological aspects of the oxidative stress process and its relationship with diabetes mellitus. Diabetes is a chronic disease that is triggered when the pancreas does not produce enough insulin or the body can not effectively use the one produced. In the last decades the number of cases

and the prevalence of the disease have increased. In diabetes there is an increase in the production of free radicals by chronic hyperglycemia and is accompanied by a decrease in natural antioxidant defenses. In this way reactive oxygen species affect different tissues and organs of the diabetic, contributing to the appearance of chronic complications of the disease: retinopathy, nephropathy and neuropathy. For the development of the review, 33 bibliographic references were consulted from the LILACS, SciELO Regional, EBSCO, ClinicalKey and Dynamed databases.

**DeCS:** BIOCHEMISTRY; DIABETES MELLITUS; HYPERGLYCEMIA.

---

## INTRODUCCIÓN

En bioquímica se considera oxidación a todo proceso en el que ocurre pérdida de electrones, captación de oxígeno o una cesión de hidrógenos (deshidrogenación), y reducción a aquel otro en el cual se captan electrones o se pierden oxígenos. Todo proceso de oxidación va siempre acompañado de otro de reducción. Son reacciones de óxido-reducción o reacciones redox entre pares conjugados.<sup>1, 2</sup>

Estas reacciones de óxido-reducción son muy importantes, puesto que los seres vivos obtienen la mayor parte de su energía libre a partir de ellas. A pesar de ser este oxígeno imprescindible para la vida, puede también constituir fuente de producción incontrolada de radicales libres (RL), sustancias potencialmente dañinas para el organismo.<sup>2, 3</sup>

Los RL son especies químicas (átomos, iones o moléculas) con un electrón desapareado en su orbital más externo, lo que le da una configuración espacial inestable y, por lo tanto, una gran capacidad de reaccionar con otras sustancias.

En estas micropartículas no se evidencia la tendencia normal espontánea de los electrones localizados en los átomos y moléculas a la formación de parejas, y tienen una gran avidez reaccional que se manifiesta tanto en las múltiples reacciones inespecíficas que se producen entre ellas como con diversas macromoléculas orgánicas integrantes de la estructura celular (carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos), modificando su estructura y función, por lo que son potencialmente citotóxicos y clastogénicos.<sup>4-7</sup>

Durante estas reacciones químicas se forman además, compuestos que no son RL del O<sub>2</sub>, pues no presentan electrones impareados, pero que son precursores o moléculas intermedias en la formación de éstos y tienen también efectos perjudiciales. Los RL del O<sub>2</sub> y estas últimas sustancias se denominan en su conjunto especies reactivas del oxígeno (ERO).<sup>8</sup> Estas se producen de manera fisiológica como parte de las reacciones orgánicas de oxidación-reducción. La producción controlada de RL permite la realización de varios procesos fisiológicos como la fertilización del óvulo por el espermatozoide, la activación de genes y enzimas de la membrana celular, la síntesis de colágeno, prostaglandinas y hormonas tiroideas, la fagocitosis y lisis de bacteria, entre otros.<sup>1, 2, 5-9</sup>

Sin embargo, cuando la cantidad de ERO sobrepasan el balance entre la producción y la captación, se genera un fenómeno conocido como estrés oxidativo (EO), dando lugar al inicio de una serie de reacciones químicas que pueden conducir a la aparición de graves desórdenes fisiológicos y la agudización de la enfermedad o incluso alterar el desempeño físico o psíquico de una persona supuestamente sana.

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome caracterizado por hiperglucemia. Es un proceso complejo del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, que en principio es el resultado de la falta relativa o completa de secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas o por defectos de los receptores de insulina, según los subtipos que se traten: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus tipo MODY y diabetes mellitus gestacional (DMG); que en su conjunto hacen parte de un grupo de desórdenes heterogéneos que comparten el fenotipo de hiperglucemia y la interacción de factores genéticos, ambientales y estilos de vida.<sup>10-12</sup>

Diferentes entidades mundialmente reconocidas en el estudio y seguimiento de la DM, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA), consideran esta enfermedad como una pandemia por la alta tasa de incidencia y prevalencia pues más de 366 millones de personas en el mundo la padecen; sin embargo, algunos estudios europeos y norteamericanos han demostrado la presencia de diabetes no diagnosticada en cerca de 50 % de pacientes declarados como sanos. En el año 2011 se reportaron entre 346 (OMS) y 366 (IDF) millones de pacientes afectados por DM2, aproximadamente 6.4 % de la población mundial, con una estimación para 2030 de 552 millones de personas afectadas, lo que equivale a 14 millones de casos nuevos cada año.<sup>13</sup>

Según las estimaciones, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014. Actualmente se encuentra entre las primeras 20 causas de años de vida perdidos (AVP) por mortalidad prematura según la OMS.<sup>14-16</sup>

En Cuba la DM se comportó como la octava causa de muerte al cierre del año 2015 con 2 254 defunciones y en Ciego de Ávila como la séptima, siendo de las provincias con mayor mortalidad, consecuente con el comportamiento de países en desarrollo. Su prevalencia en el país es de 56,7 por cada 1 000 habitantes y en la provincia avileña se comporta en 44,5 por cada 1 000 habitantes, se presenta con mayor frecuencia en mujeres que hombres y en edades de 60 a 64 años (DM2); constituyendo la afección más frecuente en consulta externa por morbilidad endocrinológica.<sup>17-21</sup>

Aunque se han estudiado y referenciado la relación entre el estrés oxidativo y la diabetes mellitus, los mecanismos exactos por los que ocurre el proceso han sido ampliamente cuestionados y existe controversia con respecto a si el aumento de las ERO en la diabetes acarrear a largo plazo la aparición de las complicaciones de la enfermedad o a la inversa, es decir, estas complicaciones acompañadas de un mal control metabólico son las que originan el estado de daño oxidativo y agudizan sus manifestaciones tardías, de ahí que se plantó como objetivo del presente trabajo describir los aspectos fisiopatológicos del proceso de estrés oxidativo y su relación con la diabetes mellitus.

## DESARROLLO

El daño oxidativo se presenta cuando hay un crecimiento de la concentración de moléculas oxidantes, sean endógenas o exógenas, o cuando se tiene una condición de reducción de las defensas antioxidantes. Las enfermedades metabólicas, como la DM, tienen grades posibilidades de tener una participación de elementos oxidativos en su génesis, evolución o complicaciones ya que pueden generar estados oxidantes o afectar la generación o la eficiencia de recuperación de los mecanismos antioxidantes. Para comprender la necesidad del paciente diabético de llevar un estilo de vida que permita controlar de forma óptima sus niveles de glicemia según las metas establecidas por la ADA,<sup>22</sup> es indispensable comprender a fondo la bioquímica compleja del EO y los sistemas de defensa antioxidantes.

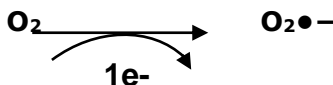
### I. Estrés oxidativo

Bajo ciertas condiciones, la velocidad de generación de ERO en el organismo supera la capacidad de los sistemas de defensa antioxidante (SDAO), provocando un desequilibrio redox que se conoce como estado de EO. Según su intensidad y duración los estados patológicos generados afectan a múltiples tejidos del organismo y conducen al deterioro progresivo de funciones vitales, en nuestro caso, la aparición de las complicaciones crónicas de la DM.

#### I.1 Vías de producción de especies reactivas de oxígeno (ERO)

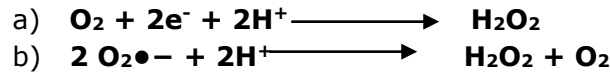
El fenómeno de la toxicidad del oxígeno, referido como la paradoja de la aerobiosis, es inherente a su estructura atómica. El oxígeno molecular es un biradical que genera agua tras la adición secuencial de cuatro electrones y cuatro protones en la cadena de transporte electrónico mitocondrial. En este proceso, en el que se produce gran cantidad de energía en forma de ATP, pueden también generarse moléculas parcialmente reducidas con uno, dos y tres electrones. Estas moléculas son:

**Radical superóxido:** puede formarse por dos vías una enzimática y otra no enzimática. En la vía enzimática, las enzimas que participan son la xantina-oxidasa, la citocromo P-450 y la NADPH-oxidasa:



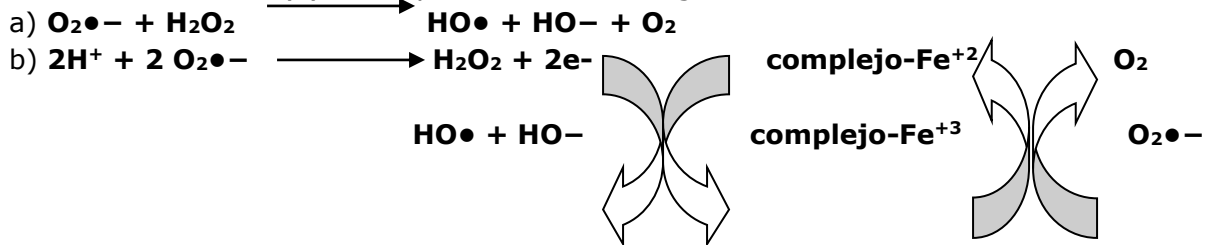
El radical superóxido es la primera ERO que se forma a partir del O<sub>2</sub> y es considerado un RL por lo que puede ser directamente tóxico. Presenta una limitada reactividad con la mayoría de las moléculas biológicas, sobre todo, en medio acuoso por lo que algunos autores han puesto en duda su toxicidad per se. No obstante, como puede difundir a distancias relativamente grandes y encontrar condiciones propicias para su acción (medio hidrofóbico como membranas celulares), así como por su capacidad de generar otras ERO más potentes, se considera un agente tóxico potencial.<sup>4, 8, 9</sup>

**Peróxido de hidrógeno:** puede generarse por reducción enzimática del oxígeno (a) o por dismutación (reducción univalente) del superóxido ya sea espontáneamente o catalizada por la superóxido dismutasa (SOD) (b).

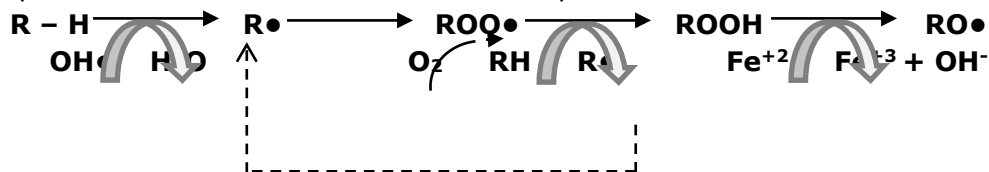


Este compuesto está comprendido como un RL pero no como una ERO. A partir del peróxido de hidrógeno y también del radical  $\text{O}_2\bullet^-$ , puede generarse con mucha facilidad el potente agente reactivo radical hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ).<sup>4</sup>

**Radical hidroxilo:** ésta es la especie más oxidante que puede afectar ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, principalmente uniéndose a los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados. Puede formarse mediante dos reacciones, una es la de Haber-Weiss (a), en la que ocurre la reducción y oxidación de trazas de metal en presencia de estos compuestos, y la otra la de Fenton (b) de mayor relevancia biológica.



**Radicales orgánicos (R•, RO•, ROO•):** se producen cuando las ERO afectan a moléculas orgánicas, particularmente lípidos insaturados, generando especies reactivas de estas moléculas que a su vez dañan a moléculas vecinas produciendo una reacción en cadena.



Todas estas formas de ERO causan lesiones oxidativas a las macromoléculas celulares (lípidos, proteínas y ADN). Las lesiones se manifiestan como peroxidación de los lípidos insaturados de las membranas, modificaciones en el ADN (alteración de bases, roturas de las cadenas, intercambios entre las cromátidas hermanas, etc.), cruzamientos entre las proteínas y el ADN, carbonilación proteica y pérdida de los grupos SH- de las proteínas, etc.<sup>1, 4, 23</sup>

Los RL se generan a nivel intracelular y extracelular y provienen tanto de fuentes enzimáticas como no enzimáticas:

- Enzimáticas:
  - Transferencia de electrones en la mitocondria, la cual constituye la fuente orgánica principal de RL.
  - Enzimas oxidantes como la xantina-oxidasa (XO), la indolamindioxigenasa, la triptofanodioxigenasa, la mieloperoxidasa, la galactosa-oxidasa, la lipooxigenasa, la

- monoaminooxidasa y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).
- Sistemas transportadores de electrones en el retículo endoplásmico y las membranas nucleares.
  - Peroxisomas, organelos del citosol muy ricos en oxidasa y que constituyen una importante fuente de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
  - No enzimáticas:
    - Autooxidación de flavinas reducidas, tioles y pequeñas moléculas como hidroxiquinonas, catecolaminas y tetrahidropterinas.

## II. Sistemas de defensa antioxidante (SDAO)

El incremento anormal de los RL puede provocar alteraciones en los componentes celulares y dañar su función, apareciendo entonces ante esto diferentes respuestas celulares patológicas, las cuales dependerán del tipo y cantidad de RL implicados, de la composición bioquímica de las células y, de manera especial, de la capacidad de éstas para contrarrestar la acción de estos elementos agresores, lo cual ocurre a través de variados mecanismos, que en conjunto se conocen como el sistema de defensa antioxidante (SDAO).

Un antioxidante sería aquella sustancia que no obstante estar presente en bajas concentraciones respecto de las de un sustrato oxidable (biomolécula), retarda o previene la oxidación de éste.<sup>24</sup> El antioxidante al interactuar con el RL cede un electrón, se oxida y se transforma en un RL débil no tóxico; es decir, los antioxidantes impiden que otras moléculas se unan a los RL; al reaccionar interactúan más rápidamente con éstos que las moléculas de determinados microambientes como membrana citoplasmática, citosol, núcleo o líquido extracelular. Con su acción que realizan tanto en medios hidrofílicos como hidrofóbicos, sacrifican su propia integridad molecular con el objetivo de mantener el equilibrio prooxidante/antioxidante a favor de estos últimos.<sup>4, 24, 25</sup>

Entre estos mecanismos se destacan enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD), cuya distribución es amplia en el organismo. Tiene dos isoformas, una de ellas se encuentra en el citosol y requiere de cobre y zinc como cofactores para su activación (SOD-1), la otra está presente en las mitocondrias y en este caso el cofactor es el manganeso (SOD-2). Los cofactores de ambas isoformas además de su capacidad antioxidante, desempeñan otras importantes funciones a nivel celular relacionados con la inmunidad, maduración sexual, expresión de información genética, y producción de energía. Estas enzimas dismutan el radical superóxido para formar peróxido de hidrógeno y oxígeno, por lo tanto su principal función es la protección contra el anión superóxido.<sup>25</sup>

La catalasa (CAT) tiene una amplia distribución en el organismo con alta concentración en hígado y riñones y bajas concentraciones en tejido conectivo y epitelios, prácticamente nula en tejido nervioso y se localiza a nivel celular: mitocondrias, peroxisomas y citosol (eritrocitos).<sup>25</sup> Esta enzima cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua y forma parte del sistema antioxidante CAT/SOD. Por tanto, es muy efectiva en presencia de niveles muy altos de EO y protege a las células del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generado intracelularmente.

La glutatión peroxidasa (GPx) cataliza la oxidación del glutatión en presencia de peróxido de hidrógeno requiriendo el selenio como cofactor, es decir, reduce el peróxido de hidrógeno y lipoperóxidos a agua y alcoholes, formándose glutatión oxidado (GSSG); éste a su vez puede ser reciclado por la glutatión reductasa (GR) a glutatión reducido (GSH) utilizando NADPH como sustrato.<sup>8</sup> Se localiza fundamentalmente en el citosol de los eritrocitos, lisosomas (neutrófilos, macrófagos y otras células del sistema inmune). Existen 3 formas: GPx: GPx-c o forma celular que tiene mayor afinidad por el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que por el lipoperóxido; GPx-p o forma extracelular: presenta afinidad semejante para ambos sustratos; GPx-PH, tiene afinidad específica para los lipoperóxidos. Las formas GPx-c y GPx-p no son capaces de utilizar los lipoperóxidos.

Además del sistema enzimático, las células son capaces de defenderse contra los daños de las ERO mediante el uso de antioxidantes celulares como el ácido ascórbico (vitamina C), ácido úrico y GSH. Del mismo modo, los polifenoles colaboran en la prevención de daños causados por las ERO eliminando RL. Por el contrario, la capacidad antioxidante del espacio extracelular es relativamente escasa: el antioxidante plasmático más importante es el ácido úrico.

Los efectos de las ERO sobre el metabolismo celular incluyen no sólo la muerte celular programada y la necrosis, sino también efectos positivos tales como la inducción de genes de defensa y la movilización de los sistemas de transporte de iones. También se involucra en funciones de señalización redox o señalización oxidativa. En particular, las plaquetas que participan en la reparación de heridas y en la hemostasia, liberan ERO que permiten reclutar más plaquetas en los sitios de lesión. Estas también proporcionan un enlace a la adaptación del sistema inmune a través del reclutamiento de glóbulos blancos.<sup>4,</sup>  
26

Las ERO también están implicadas en una gran variedad de respuestas inflamatorias incluyendo las enfermedades cardiovasculares. Asimismo, participan en la patogenia del daño coclear inducido por niveles de sonido elevados, toxicidad de drogas como el cisplatino y en la sordera congénita en animales y humanos. La señalización redox también participa en el mecanismo de las lesiones isquémicas tales como los accidentes cerebrovasculares y el infarto agudo de miocardio.

Las defensas antioxidantes en ocasiones no son capaces de contrarrestar las concentraciones de RL, ya sea por un aumento exagerado en la producción de estos últimos o por una disminución de las primeras, lo cual generará el estado metabólico de EO. Este puede ser amplificado y propagado por un ciclo autocatalítico de estrés metabólico y producir daño tisular y muerte celular; lo que conduce a su vez a un aumento simultáneo en la producción de RL y compromete los mecanismos de remoción de estos, con la consecuente exacerbación de los procesos patológicos. Es válido mencionar que los antioxidantes (AO) endógenos no son la única fuente que enfrentan las ERO en su totalidad, pues existen otras sustancias con efecto antioxidante y se denominan AO exógenos. Estos actúan como moléculas suicidas, ya que se oxidan al neutralizar al radical libre, por lo que la

reposición de ellos debe ser continua, mediante la ingestión de los nutrientes que los contienen.

### **III. Papel de la hiperglicemia en la inducción del estrés oxidativo y daño tisular en la diabetes mellitus**

Se ha demostrado ampliamente que la hiperglucemia, tanto intra como extracelular, genera una mayor producción de radicales libres (RL), principalmente el radical  $O_2^{\bullet-}$ , y con ello se incrementa el daño por EO, sobre todo en la diabetes mellitus.<sup>26-28</sup>

Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo es que la hiperglicemia en general y el estado metabólico propio de la DM en particular pueden generar daño y estrés oxidativo en órganos cuyas células no dependen prioritariamente de la insulina para la entrada de la glucosa, como son las células endoteliales, las neuronas, las células renales y otras. Entre estos mecanismos se encuentran la autooxidación de la glucosa y otros mecanismos de daño tisular como la vía del sorbitol, la glicación de proteínas, la activación de la vía de los polioles y la disminución de las defensas antioxidantes, entre otras. Comprenderlos constituye esencial para entender el metabolismo del paciente diabético que puede llevar al desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas propias de la enfermedad.

#### **III.1 Aumento de la glucosa en célula y daño oxidativo mitocondrial**

El incremento de la concentración de glucosa en la célula por si sola impone una presión importante para producir mayor cantidad de las ERO y uno de esos mecanismos involucra a la mitocondria. El incremento de la glucosa en el citoplasma produce mayor cantidad de equivalentes reductores que ingresan a la mitocondria con las lanzaderas de electrones correspondientes. A su vez, la gran cantidad de piruvato obtenido de la glucólisis puede entrar a la mitocondria por el transportador correspondiente.<sup>9</sup>

Una vez dentro de la mitocondria el piruvato se descarboxila dando lugar a más equivalentes reductores y permitiendo obtener la acetil-CoA en grandes cantidades que alimentará al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs), mismo que generará la mayor cantidad de equivalentes reductores ( $NADH^+ H^+$  y  $FADH_2$ ), los cuales alimentarán a la cadena transportadora de electrones. Esto dará lugar a un incremento de la reducción del oxígeno para formar agua, pero también a la reducción parcial de oxígeno para dar lugar a la formación de  $O_2^{\bullet-}$  y el consecuente daño oxidativo.<sup>9</sup>

Debido al incremento de la entrada de glucosa, la célula adquiere una presión metabólica inducida por la alta concentración de sustrato para alimentar a la cadena respiratoria pero sin un incremento correspondiente y proporcional en la necesidad de ATP en la célula, lo que hace que el potencial protón-motriz se acumule en exceso y la cadena respiratoria pueda generar más  $O_2^{\bullet-}$  que en condiciones de óptimo acople entre la formación de ATP y la función de la cadena respiratoria. En este caso el incremento de la formación de ATP o la función desacoplante pueden reducirla, pero no hay condiciones adecuadas, ya que la célula no tiene necesidades energéticas incrementadas, algunos autores ven aquí la base del



incremento del metabolismo anabólico, por ejemplo el ejercicio, que permite desahogar la cantidad de protones acumulados en el espacio intermembranal de la mitocondria.<sup>9</sup>

### III.2 Auto-oxidación de la glucosa

La glucosa al igual que otros alfa-hidroxialdeídos es capaz de auto-oxidarse. Esto sucede de manera muy abundante en condiciones de mayor concentración de glucosa en célula. En tal condición la auto-oxidación conduce en primera instancia a la formación de un enediol, oxidación que se presenta en el radical  $\alpha$ -hidroxialdehído de la glucosa.<sup>1</sup>

El enediol en presencia de metales de transición, como el  $\text{Fe}^{+2}$  y el  $\text{Fe}^{+3}$ , reacciona con oxígeno y una proteína para producir un producto oxidado llamado 1,4-dideoxiglucosona-proteína lo que resulta en una proteína glicada y capaz de generar una oxidación en cadena que dará lugar a los llamados productos de glicación avanzada. A partir de este compuesto se producen acetaldehídos por oxidación que siguen generando diversos productos oxidados que dañan aún más a la proteína y generan diversas reacciones de oxidación en cadena, terminando con uniones proteína-proteína que generalizan y causan más daño estructural y funcional.<sup>29</sup>

La oxidación de estos intermediarios pueden producir la oxidación parcial de oxígeno con la consecuente formación de  $\text{O}_2\bullet-$ , mismo que con la actividad de la enzima superóxido dismutasa se transforma en  $\text{H}_2\text{O}_2$  y con metales de transición se puede transformar en  $\text{HO}\bullet$ , todos los cuales contribuyen a la oxidación de lípidos y proteínas.

No solo la auto-oxidación de la glucosa puede contribuir al estrés oxidativo, también un exceso de glucosa en las células puede generar compuestos pro-oxidantes por el exceso de la propia glucólisis.

### III.3 Vía del sorbitol

Para comprender esta vía se necesita comprender que una excesiva producción del radical  $\text{O}_2\bullet-$  inhibe la actividad de una de las enzimas limitantes de la glucólisis, la gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa (G3PDH). La inactividad de esta enzima se debe a modificaciones estructurales en la misma. Por esta razón en pacientes diabéticos, el nivel de gliceraldehído 3 fosfato (G3P) se encuentra elevado al no poder ser metabolizado por la G3PDH, y la acumulación de G3P activa cuatro mecanismos de daño tisular, entre los que se encuentra la vía del sorbitol.<sup>29</sup>

Esta vía es una de las fundamentales en la degradación de la glucosa por la aldosa reductasa (AR). La AR se localiza en tejidos que no requieren insulina para la captación de glucosa, como: ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), riñón (podocitos, células mesangiales, epitelio tubular), y nervio periférico (axones y células de Schwann). En condiciones fisiológicas normales, la AR tiene la función de reducir los aldehídos tóxicos a alcoholes inactivos dentro de la célula, pero cuando la glucosa aumenta la AR se encarga de reducirla a sorbitol, y éste es oxidado a fructosa por la sorbitol deshidrogenasa. El sorbitol y la fructosa, junto con la disminución del cofactor nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidado (NADP) e incremento del cofactor nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

reducido (NADPH), son moléculas que están implicadas en el desarrollo de las complicaciones diabéticas.<sup>29</sup>

La producción de sorbitol ocasiona edema celular y axonal (neuropatías) por el aumento en la presión osmótica intracelular y bloqueo de la actividad de la ATPasa sodio/potasio electrógena en las fibras nerviosas. La mayor producción de fructosa intracelular permite el ingreso de este compuesto a la vía glucolítica como fructosa-6-fosfato o como fructosa-1-fosfato, lo que a su vez incrementa los intermediarios G3P y dihidroxiacetona fosfato (DHAP). La entrada de fructosa a la vía glucolítica como fructosa-1-fosfato genera directamente G3P y DHAP. Los metabolitos mencionados también poseen suficiente capacidad para glucosilar proteínas y generar  $O_2\bullet-$ , contribuyendo de esta manera al incremento de EO.<sup>29</sup>

El cofactor NADPH es requerido para la actividad de la AR, por lo que un incremento en la vía del sorbitol resulta en una disminución intracelular de NADPH y aumento del NADP, estos cambios alteran la actividad de enzimas que también emplean el NADPH como cofactor, tales como la glutatión reductasa y óxido nítrico sintasa. Así mismo, la producción anormal de radicales  $O_2\bullet-$  altera el metabolismo del óxido nítrico (NO) ya que reaccionan con éste para formar peroxinitrilo ( $\bullet OONO$ ), un compuesto con gran capacidad oxidante al descomponerse en  $\bullet OH$  y dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ), por lo que el NADPH es un factor importante en la protección contra el daño ocasionado por los RL.<sup>29</sup>

La producción de sorbitol ocasiona edema celular y axonal (neuropatías) por el aumento en la presión osmótica intracelular y bloqueo de la actividad de la ATPasa sodio/potasio en las fibras nerviosas.<sup>29</sup>

### **III.4 Glucosilación de proteínas y formación de productos de la glucosilación avanzada (PGA)**

Otra de los mecanismos con amplia aceptación es el de la glucosilación de proteínas; la cual resulta de la formación de un enlace covalente entre la glucosa y el grupo  $\epsilon$ -amino de la lisina de las proteínas plasmáticas y tisulares, o el grupo  $\alpha$ -amino terminal de la cadena polipeptídica. El nivel de glucosilación dependerá de la concentración de glucosa y del tiempo de vida media de la proteína. La glucosilación trae como consecuencia que las proteínas nativas modifiquen su estructura, sus propiedades físico químicas y funciones biológicas.<sup>29, 30</sup>

Es importante mencionar que la mayoría de las proteínas del organismo se glucosilan, entre ellas están la albúmina, hemoglobina, apolipoproteínas, colágeno, fibrinógeno, inmunoglobulinas. En presencia de metales como  $Cu^{2+}$  y  $Fe^{2+}$ , las proteínas glucosiladas pueden ceder un electrón al oxígeno molecular y generar RL. Cuando se glucosilan proteínas de larga vida, como colágeno, sufren reordenaciones irreversibles para formar compuestos más estables, los llamados productos de la glucosilación avanzada (PGA). Durante la formación de los PGA, las proteínas modifican su función, así como su estructura secundaria y terciaria, lo que conlleva a cambios en la permeabilidad de las membranas basales, constituyendo un factor importante en el desarrollo de la retinopatía y nefropatía diabéticas.

Antes de la formación de los PGA se generan diferentes intermediarios o precursores que también son tóxicos, como el metilglioxal. El metilglioxal es eliminado fisiológicamente por la glioxalasa dependiente de glutatión, pero en la DM la expresión de la glioxalasa se altera, lo que contribuye a la citotoxicidad y complicaciones crónicas originadas por este intermediario.

### III.4 Vía de los polioles

Se ha demostrado que la hiperglicemia favorece la producción de  $O_2\bullet^-$  mitocondrial, lo que ocasiona, entre otros efectos adversos, la activación de la vía de los polioles (vía de las hexosaminas).<sup>1</sup> Esta vía se encarga de metabolizar una pequeña parte de la glucosa que ingresa a la célula. La glucosa ingresa a glucólisis, pero al transformarse a fructosa 6-fosfato puede ingresar a la vía de las hexosaminas y convertirse en glucosamina 6 fosfato y posteriormente a uridin difosfato N-acetilglucosamina (UDP-glucosamina) por la acción de la enzima glutamina fructosa 6 fosfato amido transferasa (GFAT). La UDP-glucosamina modifica los factores de transcripción por adhesión a los residuos de serina y treonina, generando cambios patológicos en la expresión de genes, tal es el caso del gen del factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) o el gen del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), lo que tiene como consecuencia la oclusión capilar y vascular, respectivamente.<sup>29</sup>

### III.5 Vía de la proteína quinasa C

La proteína quinasa C (PCC) es una enzima que tiene 11 isoformas que son importantes en la homeostasis vascular. En estado de hiperglucemia, la actividad de las isoformas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\epsilon$  de la PCC aumenta en las células endoteliales de retina y riñón debido a un incremento en la concentración de diacilglicerol (DAG).<sup>29</sup>

Cuando la PCC es activada, la producción de la óxido-nítrico sintetasa endotelial disminuye mientras que el vasoconstrictor endotelial-1 aumenta, provocando alteraciones del flujo sanguíneo.<sup>29</sup>

Cuando la  $\beta$ -PCC está activa, estimula a la fosfolipasa A2, con lo que aumenta la producción de tromboxanos, estos modifican la permeabilidad endotelial y la respuesta a la angiotensina II en el músculo liso vascular. Los cambios en la permeabilidad endotelial y en la respuesta vasoconstrictora a la angiotensina II son de gran importancia en el desarrollo de la retinopatía y la nefropatía diabéticas.<sup>29</sup>

La activación de la vía de la PCC también origina un aumento en la síntesis de prostaglandinas (PGI2 y PGE2), sustancias vasodilatadoras involucradas en la hiperfiltración glomerular relacionada con la DM.<sup>29</sup>

En los individuos diabéticos existe también disminución de las defensas AO, entre las que se incluye el GSH y todas las enzimas y vitaminas, y un aumento del estrés nitrosante, lo que trae consigo un incremento del RL peroxinitrito, potente oxidante lipídico y proteico y por tanto de la actividad de la proteína quinasa C.<sup>29</sup>

## IV. Hipoglicemia, daño oxidativo y tisular

A pesar de lo planteado sobre el papel de la hiperglucemia en el estrés oxidativo y su relación con las complicaciones crónicas de la DM, los autores insisten en tomar en cuenta además el estado de hipoglicemia que al igual que la hiperglucemia, se ha asociado de forma cada vez más frecuente con enfermedad cardiovascular independientemente de que se presente en forma aguda o crónica y del cual poco o nada se conoce en nuestro medio.

Dicha hipoglucemia forma parte de las complicaciones del tratamiento de la diabetes, tanto con el uso de insulina, como de hipoglucemiantes orales, y su incidencia aumenta de forma exponencial después de ocho a diez años de evolución de la enfermedad. Los estudios más recientes que evaluaron el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular del tratamiento intensivo de la diabetes, han detectado efectos muy modestos, o aún más, efectos negativos de esta estrategia, hecho que podría reflejar el efecto negativo de la hipoglucemia sobre el sistema cardiovascular.

Llama la atención que la hipoglucemia ejerce efectos muy similares a los que produce la hiperglucemia sobre el endotelio:

- Aumenta la producción de radicales libres (estrés oxidativo) y biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y las interleucinas 6 y 8.<sup>30</sup>
- Favorece la agregación plaquetaria, la producción del factor VIII, el factor de Von Willebrand y los procesos implicados en la aterotrombosis.<sup>27</sup>
- Potencia la vasoconstricción y la producción de endotelina.<sup>31</sup>
- De forma aguda, potencia la respuesta simpático-adrenérgica con aumento de la incidencia de arritmias y muerte cardíaca súbita.<sup>27</sup>

La hipoglucemia favorece la liberación de mediadores adrenérgicos, cortisol y ácidos grasos libres que potencian la insulinoresistencia y la inflamación concomitante. Por otra parte, la hiper e hipoglucemia generan estrés oxidativo con liberación de radicales libre y disfunción endotelial. La situación que produce mayor generación de radicales libres es el paso brusco de hipo a hiperglucemia, lo cual revela un mecanismo etiopatológico común para las diferentes situaciones características de la disglucemia.

Los medicamentos que modulan la vía de las incretinas (GLP-1 e inhibidores DPP4) se caracterizan por su baja incidencia de hipoglucemia, lo cual incrementa la seguridad de su manejo. Pero, como efecto añadido, los estudios más recientes con GLP-1 han demostrado que es capaz de revertir el estrés oxidativo producido por la hiper y la hipo-glucemia y por el paso de hipo a hiperglucemia. Este mecanismo podría ayudar a explicar el efecto cardio protector demostrado en los más recientes metaanálisis de esta línea de medicamentos. Como puede observarse, la hipoglucemia constituye la «otra cara de la moneda» del efecto aterotrombótico de la glucosa y, de no tomarse en cuenta este punto, no se estará cubriendo el espectro completo del daño vascular en el paciente diabético.

## V. Peroxidación lipídica en la diabetes mellitus

Numerosos estudios han demostrado la abundante presencia de productos derivados de la peroxidación lipídica en la sangre y tejidos de los sujetos diabéticos. En la peroxidación lipídica los ácidos grasos insaturados reaccionan (en cadena) con el O<sub>2</sub> molecular y se forman hidroperóxidos, los cuales son degradados a una variedad de productos como dienos conjugados, alcanos, aldehídos e isoprostanos, entre otros, los cuales pueden ser cuantificados por diferentes métodos. El procedimiento más comúnmente utilizado para cuantificar el grado de lipoperoxidación en los tejidos y fluidos humanos, es la medición del malonildialdehído (MDA) acoplado a ácido tiobarbitúrico, cuyo resultado es el aductocromogénico llamado TBARS (sustancia reactiva al ácido barbitúrico).<sup>23</sup>

Los daños derivados de la oxidación pueden afectar tanto a los lípidos de las membranas celulares como a los contenidos en las lipoproteínas plasmáticas. En el primer caso, provocarían un inadecuado funcionamiento celular y se presume que sea una de las causas del envejecimiento prematuro que experimentan algunos individuos diabéticos.<sup>1</sup>

En el caso de las lipoproteínas plasmáticas, todas las conocidas pueden sufrir los daños derivados de la oxidación de sus lípidos. Alteración de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y de la de muy baja densidad (VLDL), puede afectar el transporte reverso del colesterol y la aclaración de los triglicéridos plasmáticos, respectivamente.<sup>32</sup>

Por su parte, la peroxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) constituye quizás la mayor contribución de los RL a la génesis y agravamiento de la aterosclerosis. Las modificaciones oxidativas de la LDL le confieren un mayor poder aterogénico a esta macromolécula. Asimismo, se conoce que en los sujetos diabéticos con control metabólico no aceptable existe mayor susceptibilidad de la LDL a la oxidación y mayor cantidad de LDL oxidadas que en los que tienen un control óptimo.<sup>32</sup>

## VI. Oxidación de proteínas en la diabetes mellitus

El daño oxidativo a las proteínas tiene una bioquímica muy compleja. Los mecanismos de daño operantes en cada sistema generador de RL pueden ser diferentes y también pueden variar en dependencia de la proteína afectada. El daño oxidativo de las proteínas tiene vínculos con el que se produce en otras biomoléculas. En términos generales, la modificación oxidativa de las proteínas incrementa su degradabilidad y susceptibilidad a la proteólisis, probablemente por el aumento de su hidrofobicidad, lo cual implica, específicamente, una más rápida ubiquitinización y degradación por la vía lisosomal. Asimismo, la alteración de la proteólisis por los RL se manifiesta tanto en el catabolismo proteico intracelular como en los sistemas proteicos extracelulares, en especial, en las proteínas de la matriz extracelular.

El contenido de carbonilos proteicos es el marcador más ampliamente utilizado para medir la modificación oxidativa de las proteínas y se ha sugerido que es un marcador confiable de estrés oxidativo. Asimismo, el contenido de carbonilos proteicos se correlaciona positivamente con las complicaciones de la diabetes.

Una de las proteínas que puede sufrir daño oxidativo en los diabéticos es la insulina, lo cual provoca cambios químicos y estructurales en esta hormona y, como consecuencia, una pérdida de su función biológica. Se ha demostrado que el tejido adiposo humano en presencia de insulina oxidada no utiliza la glucosa con la misma eficiencia que ante la insulina nativa. Por otra parte, el estrés carbonílico también puede afectar a los receptores insulínicos y a las moléculas implicadas en la respuesta celular adecuada a la estimulación insulínica.<sup>4</sup>

## **VII. Alternativas terapéuticas para reducir el estrés oxidativo en el paciente diabético**

Sin lugar a dudas, lo primero que debe garantizarse para disminuir el estrés oxidativo que se asocia con la diabetes mellitus es un óptimo control metabólico, lo cual, en general, tendrá como efecto una disminución de la disponibilidad de la materia prima necesaria para la formación de los RL.

Por otro lado, se ha hablado de la utilidad de la terapia antioxidante para prevenir o disminuir los efectos de la hiperglucemia crónica y del estrés oxidativo sobre los tejidos y órganos, pero hasta ahora muy poco acerca de este tema puede considerarse ciencia constituida. Para disminuir el estrés oxidativo en diabéticos, algunos científicos recomiendan el uso de vitaminas con reconocido poder antioxidante como las vitaminas E y C. La disminución de la generación de EROs ha sido demostrada en ratas diabéticas cuando éstas han sido tratadas con alfa tocoferol, al igual que la restauración de la respuesta relajante endotelial a la metacolina en diabéticos tipo 1 y 2 con el uso de ácido ascórbico.<sup>33</sup>

Otros estudios muestran que el tratamiento con ácido alfa lipoico, mejora ostensiblemente la neuropatía diabética y eleva las defensas antioxidantes en las diabéticas tipo 1, efecto este último que también se ha constatado con el uso de ácidos grasos de la serie omega-3. Asimismo, también se ha utilizado el aminoácido glicina a dosis relativamente altas, para evitar la glucosilación de las proteínas y para disminuir el estrés oxidativo en diabéticos, que la acompaña.<sup>1</sup>

Se puede considerar que no existe mejor terapia antioxidante que el seguimiento de un estilo de vida saludable, el cual incluye entre sus pilares, una dieta sana, que debe contener carbohidratos complejos como el almidón que se obtiene por la ingestión de distintos alimentos como los cereales (arroz, trigo y otros), los derivados del trigo (pan, galletas, pastas) y viandas (papa y malanga). Se deben incorporar también proteínas de alto valor biológico, grasas beneficiosas y hasta vino, el cual contiene diversas sustancias antioxidantes como compuestos flavonoides y fenólicos.

Las terapias antioxidantes y dietas ricas o enriquecidas en antioxidantes, parecen prevenir o al menos disminuir el deterioro funcional orgánico originado por un exceso de EO. Los ensayos clínicos demuestran la importancia de la terapia antioxidante, sin embargo, los ensayos con productos naturales antioxidantes que surgen de la medicina tradicional o práctica etnomédica son aún insuficientes.

La educación diabetológica es una de las herramientas fundamentales con las que cuenta el médico de la Atención Primaria para tratar al paciente con diabetes mellitus, sin embargo muchas veces esta actividad preventiva-terapéutica se ve limitada por la escases de materiales adecuados y estrategias sólidas con probada efectividad para lograr los objetivos propuestos.

## CONCLUSIONES

El estrés oxidativo es un proceso patogénico de palpante actualidad que se asocia a numerosas enfermedades. Las especies reactivas de oxígeno afectan a diferentes tejidos y órganos del diabético por lo que la diabetes mellitus puede considerarse como una enfermedad oxidativa a partir de la identificación de los mecanismos a través de los cuales esta enfermedad y el proceso de estrés oxidativo están estrechamente vinculados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Abraham Marcel EA, Yanes Quesada M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. Rev Mex Patol Clin. 2011 Ene-Marzo; 58(1):4-15.
2. Rodríguez Graña T, Peña González M, Gómez Trujillo N, Santisteban Lozano Y, Hernández Tamayo M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. CCM [revista en la Internet]. 2015 Dic [citado 2016 Mar 01]; 19(4): 690-705. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812015000400009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000400009&lng=es)
3. Rodríguez Pascual Y, Vázquez Fernández R, Infantes Hernández L. Envejecimiento y el estrés oxidativo. CCM. 2009 [citado 2016 Mar 01]; 13(2) Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no132/no132rev3.htm>
4. García ME. Dieta y Estrés Oxidativo: Cambios Precoces en el Metabolismo y la Expresión de Genes en la Patogenia de la Diabetes Tipo 2 [tesis]. Buenos Aires: Universidad Nacional de la Plata; 2013.
5. Mayorga Torres JM, Camargo M, Cadavid AP, Cardona Maya WD. Estrés oxidativo: ¿un estado celular defectuoso para la función espermática? REV CHIL OBSTET GINECOL 2015; 80(6): 486 – 492.
6. Colacurci N, De Franciscis P. Endocrine disruptors and reproductive health. G Ital Med Lav Ergon [Internet] 2010 [cited 2011 Nov 21]; 32(4):461-463. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21086705?dopt=Citation>
7. Mallok Akel, Flores-Sánchez Rosa María, Alonso-Rodríguez Celia Ángela, Martínez-Sánchez Gregorio. Desbalance redox en la infertilidad masculina. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011 Jun [citado 2015 Nov 28]; 45(2): 283-296. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152011000200013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000200013&lng=es)
8. Rodríguez Perón José Miguel, Menéndez López José Rogelio, Trujillo López Yoel. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2001 Mar [citado 10 Ene 2015]; 30(1): 15-20. Disponible en:

- [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572001000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000100007&lng=es)
9. Calderón Salinas JV, Muñoz Reyes EG, Quintanar Escorza MA. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. Rev. educ. bioquím [revista en la Internet]. 2013 [citado 2015 Ago 10]; 32(2): 53-66. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-19952013000200002&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952013000200002&lng=es)
  10. Cano Pérez JF, Franch Nadal J. Diabetes mellitus. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención primaria. Problemas de salud en la consulta de medicina de familia. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/browse/book/3-s2.0-C20140004224>
  11. Conesa González Ana Ibis, González Calero Teresa Margarita. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2012 Ago [citado 2015 Nov 28]; 23(2): 186-194. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532012000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000200008&lng=es)
  12. Jha S, Siddiqui S, Waghdhare S. Identification of a novel glucokinase mutation in an Indian woman with GCK-MODY. April. 2016; 4: 32. Disponible en: [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology)
  13. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa, Notas Descriptivas, Nota 312. Septiembre de 2011 [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>. [Acceso en noviembre 1-2015].
  14. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014. Publicado: 2015.
  15. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2011. Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/HSI/GHE/2013.4. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013, consultado el 11 de marzo de 2014. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods.pdf?ua=1>
  16. Observatorio mundial de la salud [base de datos en línea]. Mortality and global health estimates. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014, consultado el 6 de marzo de 2014. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.686?lang=en>
  17. Bonet Gorbea M, Varona Pérez P. III Encuesta Nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015.
  18. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud 2015 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2016 [citado 3 Ene 2016]. Disponible en: [http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario\\_2015\\_electronico-1.pdf](http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf)
  19. Álvarez Aldana D, Sateleya Huambo EE, Martins Fernandes A. Comportamiento de la morbilidad endocrinológica en la consulta externa del Hospital Central de Benguela. MEDICIEGO. 2014; 20(2).
  20. González Rodríguez R. La diabetes mellitus desde la Atención Primaria de Salud. MEDICIEGO. 2016; 22(2).



21. González Rodríguez R, González Rodríguez R, Barcón Díaz L. Diabetes mellitus y enfermedad renal crónica en adultos mayores. Una revisión necesaria. MEDICIEGO. 2015; 21(4):74-80.
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012; 35:1364-79.
23. Clapés Sonia, Torres Omaidá, Companioni Mirtha, Villariño Ulises, Broche Félix, Céspedes Ela M. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2001 Jun [citado 2015 Ago 10]; 20(2): 93-98. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002001000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002001000200002&lng=es)
24. González Gil A, González Madariaga Y, Heredia Ruiz D, Fernández Caraballo D, Ballesteros Hernández M. Enzimas antioxidantes en la hiperglicemia e hiperlipidemia inducida por sacarosa en ratas Wistar. Rev Méd Electrón [Internet]. 2013 Mar-Abr [citado 2016 Enero 11];35(2). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol2%202013/tema01.htm>
25. Venereo Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2002 Jun [citado 2015 Ago 10]; 31(2): 126-133. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572002000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572002000200009&lng=es)
26. Frati Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. Parte 2: su papel en enfermedades vasculares y complicaciones de la diabetes mellitus. Arch Cardiol Mex. 2014; 84(2):110—116. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2013.10.006>
27. Storino MA, Contreras MA, Rojano J, Serrano R, Nouel A. Complicaciones de la diabetes y su asociación con el estrés oxidativo: un viaje hacia el daño endotelial. Rev Colomb Cardiol. 2014; 21(6):392-398. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2014.09.004>
28. Galván-Meléndez MF, Calderón-Salinas JV, Intriago-Ortega MP, Torres-Castorena A, Zamarripa-Escobedo R, Meléndez-Hurtado CD, Quintanar-Escorza MA. Estrés oxidativo en pacientes con diferente expresividad clínica del síndrome metabólico. Med Int Méx 2014; 30:651-659.
29. Acosta Altamirano, M.G. Frías de León, M.R. Reyes-Montes, V. Vargas Hernández, J.A. Suárez Cuenca. Radicales libres y mecanismos de daño tisular en la diabetes mellitus. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Mayo-Junio. 2011; 54(3): 46-53.
30. Jiménez Martínez MC, Trejo Márquez H, Herrera Sánchez A, Romero Ibarra JL, Chávez R, Lascurain R, Zenteno E. Alteraciones de la glicosilación en enfermedades humanas. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. Enero-Marzo. 2002. 15(1).

31. Wright RJ, Macleod KM, Perros P, Johnston N, Webb DJ, Frier BM. Plasma endothelin response to acute hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2007; 24:1039-42.35.
32. Céspedes Miranda EM, Riverón Forment G, Alonso Rodríguez C, Cabrera Pérez-Sanz E. Control glucémico y daño oxidativo a biomoléculas en diabéticos tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2014 Ago [citado 2015 Ago 10]; 25(2): 46-56. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532014000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000200002&lng=es)
33. Díaz Arce D. Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2006 Sep [citado 2015 Ago 10]; 25(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002006000300009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000300009&lng=es)