Revisión

El papel del estrés oxidante y la inflamación en la diabetes. Una revisión narrativa

The role of oxidative stress and inflammation in diabetes. A narrative review

Jocelyn Anaya-Tapia[1] y Beatriz Isabel García-Martínez[2]

[1] Estudiante de la carrera de Biología, FES Zaragoza, UNAM.
[2] Profesora de asignatura A de la carrera de Química Farmacéutico Biológica, FES Zaragoza, UNAM

Resumen

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia, la cual se ha vinculado a la generación de estrés oxidante e inflamación. La literatura sugiere que los individuos con diabetes presentan niveles elevados de marcadores de estrés oxidante e inflamación, y que la interacción entre ellos desempeña un papel importante en la aparición y desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. **Objetivo**. Presentar una revisión narrativa sobre los mecanismos fisiopatológicos que propician el estrés oxidante y la inflamación crónica en la DM2. **Desarrollo**. Se realizó una revisión de la literatura inherente a los mecanismos que interconectan a la diabetes con el estrés oxidante y la inflamación, además se incluyen estudios en los que se ha investigado la relación de la diabetes con marcadores de estrés oxidante e inflamación. **Conclusiones**. Dada la relación entre el estrés oxidante, la inflamación y la diabetes, resulta indispensable diseñar estrategias terapéuticas que permitan lograr un buen control glucémico y un complemento terapéutico con antioxidantes y antiinflamatorios.

Palabras clave: Hiperglucemia, radicales libres, especies reactivas de oxígeno, citocinas proinflamatorias.

Abstract

Introduction. Type 2 Mellitus Diabetes is a metabolic disorder featured whith hyperglycemia, which has been related to generating oxidative stress and inflammation. The literature indicates that individuals with diabetes have elevated levels of oxidative stress and inflammation, and the interaction between them plays an important role in the appearance and development of micro and macrovascular complications. **Aim**. Presenting a narrative review about the pysiopathological macanisms that lead to oxidative stress and cronic inflammation in Type 2 Mellitus Diabetes. **Narrative**. A review of the literature related to the mechanisms that interconnect diabetes with oxidative stress and inflammation was done, as well as studies in which the relationship of diabetes with markers of oxidative stress and inflammation have been conducted. **Conclusions**. Given the relationship between oxidative stress, inflammation and diabetes, it is essential to design therapeutic strategies that allow achieving good glycemic control and a therapeutic complement whith antioxidante and antimflamatories to avoid the occurrence of complications.

Keywords: Hyperglycemia, free radicals, reactive oxygen species, proinflammatory cytokines.

Correspondencia: Beatriz Isabel García-Martínez
E.mail: isabelgm06@gmail.com

Artículo recibido: 1 de agostode 2019
Artículo aceptado: 20 de agosto de 2019

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica (niveles elevados de glucosa en sangre), que surge como resultado de alteraciones en la producción y/o acción de la insulina. Esta última, es una hormona secretada por las células β pancreáticas y su función es promover la entrada de glucosa a las células para su posterior aprovechamiento, por lo que cualquier alteración en su producción o acción provoca que la glucosa no se introduzca y se acumule en la sangre.[1-3]

Por un lado, la hiperglucemia que caracteriza a la diabetes se ha vinculado a la generación de daño oxidante a través de diversos mecanismos, lo que se traduce en aparición de complicaciones a nivel micro y macrovascular. Al respecto, se ha demostrado que la hiperglucemia favorece la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres (RL), mismos que se acumulan y desencadenan un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los primeros, condición conocida como estrés oxidante (EO). Dicha condición desempeña un rol clave en el desarrollo de las complicaciones propias de la diabetes. En este sentido, se han propuesto algunos mecanismos que intentan explicar la generación de EO a causa de la hiperglucemia; siendo la auto-oxidación de la glucosa, la glucosilación de proteínas y la activación de la vía de los polioles los mecanismos más estudiados.[4-6]

Por otro lado, la inflamación se ha vinculado con la fisiopatología de la DM2, ya que además de contribuir a la generación de EO como mecanismo de respuesta ante la presencia de agentes patógenos, se ha implicado en la síntesis y liberación de proteínas proinflamatorias y protrombóticas en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares.[7,8] Dado lo anterior, en esta revisión se presentan, brevemente, algunos aspectos epidemiológicos de la diabetes, su clasificación y patogenia, así como los principales mecanismos involucrados en la relación existente entre la diabetes, el EO y la inflamación. Finalmente, se presenta hará una revisión analítica de los estudios que sustentan la fisiopatología de la DM2 que propicia estrés oxidante e inflación crónica.

Epidemiología y clasificación de la diabetes

Actualmente la diabetes afecta a millones de personas en el mundo, tan sólo en 2017 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó que 425 millones de personas adultas (8.8% de la población) la padecían y se ha proyectado que para 2045 la cifra aumente a 629 millones (10.1%). En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016, la diabetes afecta a un 9.4% de la población entre 20-79 años. Aunado a ello, representa un verdadero reto económico no sólo por los costos derivados del tratamiento médico sino por la reducción de la productividad de los individuos afectados, lo que además de reducir sus ingresos impacta sobre la economía del país.[9-11]

De acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la diabetes se clasifica de la siguiente manera:[12]

- **Diabetes tipo 1 (DM1).** Coloquialmente conocida como diabetes dependiente de insulina o diabetes juvenil. Surge debido a la destrucción de las células β pancreáticas (productoras de insulina), lo que ocasiona una deficiencia absoluta de insulina y por ende el aumento de los niveles de glucosa circulante, siendo esto último lo que marca el inicio de la enfermedad. En este tipo de diabetes la mayoría de los casos son de etiología autoinmune y están fuertemente influenciados por factores genéticos y ambientales. La DT1 representa de 5 a 10% de todos los casos de diabetes.[13,14]

- **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**. Esta comienza con resistencia a la insulina, es decir, una respuesta disminuida por parte de las células para disponer de la glucosa circulante ante la acción de la hormona. Como consecuencia de ello incrementan los niveles de glucosa en la sangre, mientras que las células (principalmente las de hígado, cerebro y músculo esquelético) carecen del aporte energético suficiente para llevar a cabo sus funciones. Ante esta situación las células β incrementan la síntesis y liberación de insulina, lo que paulatinamente desencadena disfunción de dichas células y finalmente conduce a la hiperglucemia que caracteriza a la DM2. Aun cuando no se conoce con exactitud cuál es el factor etio-

lógico de la diabetes se sabe que está fuertemente influenciada por la carga genética, el sedentarismo y los estilos de vida poco saludables; siendo la interacción entre estos factores la responsable del desarrollo de DM2. Este tipo de diabetes representa aproximadamente el 90% de los casos totales de diabetes en el mundo.[15-18]

● Diabetes gestacional. Se caracteriza por hiperglucemia que es inducida por el embarazo en mujeres sin diagnóstico previo de diabetes. Durante el embarazo, el lactógeno placentario humano y la prolactina estimulan la síntesis y liberación de insulina en las células β para contrarrestar los efectos de las hormonas diabetógenas (hormona del crecimiento, hormona liberadora de corticotropina y progesterona) que son secretadas por la placenta en dicho periodo; no obstante, en ocasiones la insulina secretada no basta y como consecuencia los niveles de glucosa en sangre se incrementan. Aunque la mayoría de los casos se resuelven con el parto, la definición se aplica si la condición persiste después del embarazo.[19]

● Otros tipos específicos de diabetes. En estos casos, la hiperglucemia se debe a condiciones poco frecuentes tales como: síndrome de diabetes monogénica (diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez MODY), enfermedades del páncreas exocrino, defectos genéticos en la acción de la insulina, defectos genéticos de las células β y diabetes inducida por sustancias químicas.[20,21]

Como ya se ha mencionado, la DM2 es la más común y por lo tanto es la que representa un importante problema de salud pública con repercusiones económicas y sociales. Este tipo de diabetes es una de las principales causas de ceguera, enfermedad renal crónica, pérdida de extremidades y se encuentra entre las primeras 10 causas más frecuentes de hospitalización en adultos. Además, incrementa el riesgo de sufrir infarto al miocardio o enfermedad vascular-cerebral. En México, el 30% de las muertes se debe a las complicaciones de la DM2.[1,22]

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

De manera normal existen mecanismos que regulan la sensibilidad de los tejidos a la insulina y permiten la captación e internalización de glucosa para su posterior aprovechamiento. Dichos mecanismos se encuentran interrumpidos en la DM2, lo que conduce a una secreción y/o acción alterada de insulina y desencadena una condición conocida como resistencia a la insulina (RI), que posteriormente será responsable de la aparición de hiperglucemia.[23] Inicialmente la RI induce un aumento en la producción de insulina por parte de las células β; sin embargo, una vez que la RI supera la capacidad de dichas células para secretar la hormona se rompe la homeostasis y se desencadena la hiperglucemia. A su vez, la hiperglucemia afecta la supresión de la lipólisis, induciendo la elevación de ácidos grasos libres circulantes, mismos que disminuyen el efecto supresor de la insulina sobre la producción de glucosa hepática.[24,25]

La RI juega un papel clave en el deterioro de la función de las células β, siendo este último el evento crítico que induce un deterioro progresivo del control glucémico. En individuos sanos, la insulina permite el transporte de glucosa al medio intracelular al interactuar con los receptores de insulina presentes en toda la membrana celular, posteriormente se inducen fosforilaciones sucesivas que activan dos vías principales conocidas como proteína quinasas activadas por mitógeno (MAPK) y fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), la primera actúa sobre tejidos sensibles a la insulina y la segunda sobre el metabolismo de glucosa y lípidos.[24] Debido a la combinación entre factores genéticos y ambientales (estilos de vida no saludables), se alteran los mecanismos biológicos que regulan la acción y producción de insulina, propiciando una respuesta reducida ante el estímulo de la hormona. Ante esta situación, las células β responden con una sobreproducción de insulina, lo que provoca deterioro y reducción de la masa de dichas células, dando como resultado alteraciones en la secreción de insulina y reducción en la absorción de glucosa en los tejidos; de tal manera que se desencadena hipoglucemia intracelular e hiperglucemia extracelular y se marca el inicio de la DM2.[25]

La hiperglucemia que caracteriza a la DM2 induce glucotoxicidad, la cual además de afectar la funcionalidad de las células altera la síntesis del transportador de glucosa (GLUT 4) y desregula el sistema de transporte de la glucosa. Aunado a ello, a causa de la hiperglucemia se activan vías metabólicas inusuales que incrementan la producción de ERO y RL, generando EO.[26,27]

Estrés oxidante y diabetes

La evidencia científica ha demostrado que existe un aumento en la producción de ERO, así como disminución de las defensas antioxidantes en sujetos diabéticos, es decir que la DM2 propicia EO.[28] Al respecto, se sabe que la hiperglucemia activa vías como la autooxidación de glucosa, glicación de las proteínas y la activación de la vía del poliol. La activación de dichas vías metabólicas acelera la generación de ERO y modifica la química oxidativa de lípidos, ADN y proteínas en diversos tejidos, lo que provoca un desequilibrio que no puede ser compensado por el sistema antioxidante.[24,29] Este desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes da lugar al establecimiento de una condición patológica conocida como EO, lo que conduce a una interrupción de diversas vías de señalización, alteración de la homeostasis óxido/reducción de las células y daño molecular.[24]

El aumento de EO en la DM2 se produce debido a la activación de vías metabólicas inusuales. La primera de dichas vías, responsable de la generación de RL es la autooxidación de la glucosa.[30] La glucosa es un alfahidroxialdehído capaz de autooxidarse en el radical α-hidroxialdehído formando un enediol, el cual en presencia de metales de transición como el Fe^{+3}, produce cetoaldehídos intermediarios oxidados y RL. Además, debido al exceso de glucosa en las células incrementa la glucólisis y por ende las reacciones participantes en la cadena respiratoria también aumentan, esto propicia la elevada formación de ERO, principalmente el ión superóxido (O_2^{-}).[31-33]

Otra de las vías que se activan durante el estado de hiperglucemia es la de los polioles, en la cual la aldosa reductasa utiliza el nicotin adenin dinucleótido fosfato reducido (NADPH) para convertir el exceso de glucosa en sorbitol. El NADPH es esencial para la actividad del glutatión reducido por lo que la depleción del NADPH a causa de la aldosa reductasa provoca la disminución del glutatión reducido, y dado que de manera concomitante tiene lugar la reducción parcial del O_2 a H_2O_2 se contribuye a la generación de EO.[34] Por su parte el sorbitol generado es convertido a fructosa por efecto de la enzima sorbitol deshidrogenasa, proceso durante el cual se produce nicotin adenin dinucleótido reducido (NADH) a elevadas concentraciones, siendo éste último capaz de activar a la enzima NADH oxidasa, cuya acción induce a un incremento de la proporción $NADH/NAD^+$ además de estimular la generación de ERO, lo que condiciona a un mayor daño oxidativo y menor protección antioxidante al disminuir la capacidad de las células para regenerar las formas reducidas del glutatión y las vitaminas C y E.[32,33]

El incremento de NADH también promueve la formación y acumulación de intermediarios como gliceraldehído 3-fosfato (GA3P), que es un precursor de metilglioxal y este último es un compuesto capaz de reaccionar con los grupos amino libres de los residuos de arginina y lisina de las proteínas, cuyo resultado final es la formación de los llamados productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs, del inglés Advanced Glycosilation End products), activándose así otra vía a causa de la hiperglucemia.[6,34-36] La formación de AGEs, propicia la activación de diferentes vías de señalización tras su unión a una serie de receptores ubicados sobre la superficie de diversos tipos de células como macrófagos, adipocitos, células endoteliales, células musculares lisas, linfocitos, hepatocitos, astrocitos y neuronas. Una de las vías más conocidas es la del factor nuclear κB (NF-κB), misma que será revisada más adelante.[37]

En los últimos años, se ha evidenciado que el EO juega un papel crucial en el desarrollo y cronificación de la inflamación, y por lo tanto la interacción de ambos procesos contribuye en el riesgo y fisiopatología de la DM2 para la aparición de comorbilidad con otras enfermedades crónicas no trasmisibles como el cáncer y la enfermedad de Alzheimer.[38]

La inflamación en la diabetes

La inflamación se ha ligado a la fisiopatología de la DM2, ya que además de contribuir a la generación de EO, se le ha implicado en el desarrollo de complicaciones a nivel micro y macrovascular.[39] La inflamación representa una respuesta adaptativa a cualquier condición percibida como potencialmente peligrosa para el huésped y tiene como objetivo eliminar al agente causante, inducir la reparación y restaurar la homeostasis tisular.[38]

Los factores desencadenantes del proceso inflamatorio en la diabetes aún no se conocen del todo; no obstante, se ha propuesto que la obesidad desempeña un rol importante para propiciar una respuesta inflamatoria, la cual ocurre debido a la hipoxia, la lipólisis alterada y la remodelación del tejido adiposo en expansión, luego del crecimiento de la masa

grasa en el sobrepeso y la obesidad.[39] En este sentido, se ha sugerido que los ácidos grasos libres y otros metabolitos producidos por tejido graso como el acil-CoA, la ceramida y el diacilglicerol pueden actuar como moléculas de señalización que activan la cascada inflamatoria asociada con la resistencia a la insulina. Otra hipótesis que se ha sugerido es que la deficiencia de vitamina D desempeña un papel clave en la resistencia a la insulina que conduce a la diabetes.[40,41] El estado inflamatorio también se ha descrito en otros órganos involucrados en el control de la homeostasis metabólica, incluido el hígado, el hipotálamo y, posiblemente, el músculo esquelético.[40]

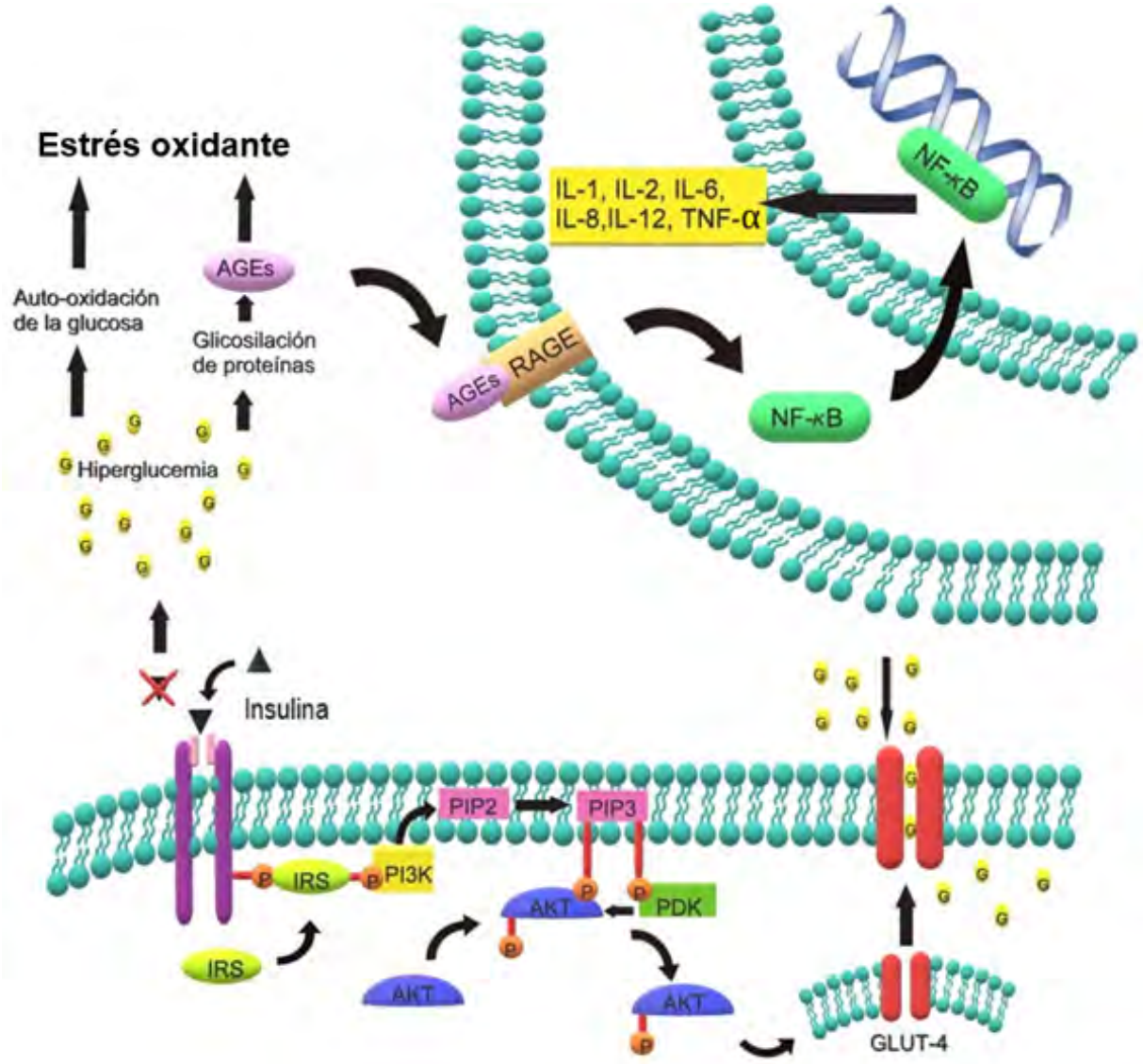

Figura 1. Generación de estrés oxidante e inflamación como resultado de la hiperglucemia. De manera normal la insulina interactúa con su receptor y se une a su sustrato (IRS), este se fosforila y activa la vía PI3K, con la participación de PIP2, PIP3, AKT, PDK. Como resultado de la activación de la vía, se estimula intracelularmente la liberación del transportador de glucosa (GLUT4) hacia la membrana permitiendo el paso de la glucosa para su aprovechamiento. En sujetos con diabetes, la insulina no activa la vía PI3K por lo que no se estimula al transportador de glucosa y ésta se acumula en el exterior de la célula provocando hiperglucemia. Posteriormente, la glucosa excedente comienza a autooxidarse y formar AGEs, además de generar estrés oxidante. Los AGEs se unen a su receptor (RAGE) y se promueve la activación del NFκB, el cual se internaliza en el núcleo e induce la síntesis de proteínas proinflamatorias.
Abreviaturas: IRS; sustrato de receptor de insulina. PI3K; fosfatidilinositol-3-kinasa. PIP2; fosfatidil inositol 3,4 difosfato. PIP3; fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfato. PDK; proteína kinasa. AKT; proteína cinasa B. GLUT4; transportador de glucosa tipo 4. AGEs; producto final de glicación avanzada. RAGE; receptor de productos finales de glicación avanzada. NF-kβ; factor nuclear kβ. IL; interleucina. TNFa; factor de necrosis tumoral a.

El estado hiperglucémico resultante de la diabetes y la inflamación se conectan a través de formación de AGEs, los cuales promueven EO y aumento de la expresión de mediadores inflamatorios (Figura 1). La unión de los AGEs a su receptor en la membrana (RAGE) contribuye a la activación del NF-κB, el cual posteriormente se traslada al núcleo y promueve la transcripción de genes que inducen el desarrollo de resistencia a la insulina. La inducción de genes diana por NF-κB conduce al aumento de la expresión de marcadores y mediadores inflamatorios asociados con la resistencia a la insulina.[41,43] En la diabetes se presta especial atención al factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y la interleucina 6 (IL6) como mediadores inflamatorios que promueven la resistencia a la insulina.44 Las citocinas inflamatorias IL6 y TNFα se secretan excesivamente en presencia de hiperplasia de adipocitos, posteriormente se frena la cadena de señalización de insulina y la translocación de glucosa, lo que afecta la homeostasis energética contribuyendo a la hiperglucemia.[24] Además, existen evidencias científicas que sugieren que una respuesta en fase aguda inducida por citocinas inflamatorias como la IL6 y el TNFα (a veces llamada inflamación de bajo grado) está estrechamente involucrada en la patogenia de la DM2 y sus complicaciones.[45]

La inflamación sistémica de bajo grado se caracteriza por un aumento en las concentraciones plasmáticas de citocinas inflamatorias (TNFα e IL6) y proteína C reactiva (PCR). El TNFα es producido por el tejido adiposo, juega un papel importante en el proceso inflamatorio y se ha implicado en trastornos metabólicos, incluida la obesidad y la resistencia a la insulina. La PCR es una citocina cuya secreción se induce por IL6, y ambas citocinas alteran la vía de señalización de la insulina, contribuyendo a la hiperglucemia.[46]

El aumento en los marcadores de EO e inflamación también se encuentra involucrado en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes, ya que el incremento en los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y factores protrombóticos, principalmente las moléculas de adhesión vascular, inducen daño microvascular.[41]

La relación entre la DM2 con el EO y la inflamación, ha sido ampliamente estudiada en modelos animales y actualmente también existe evidencia obtenida a partir de estudios realizados en humanos.

Diabetes mellitus tipo 2, estrés oxidante e inflamación

La literatura científica señala que la diabetes cursa con inflamación y EO, tal como se aprecia en el Cuadro 1. Por un lado, la literatura señala que el EO y la inflamación son dos factores que se vinculan con un elevado porcentaje de grasa corporal y este a su vez, se relaciona con el desarrollo de síndrome metabólico y diabetes. Lo anterior es debido a que los adipocitos de personas con obesidad poseen grandes cantidades de glucosa y ácidos grasos que tienden a oxidarse y producir ERO en exceso e incrementar la síntesis de factores proinflamatorios, lo que a además de establecer un estado de EO elevado, conduce al desarrollo de resistencia a la insulina, misma que continúa hasta que aparece la hiperglucemia y se marca el inicio de la DM2.[47]

Asimismo, se ha observado que el metabolismo de los carbohidratos se correlaciona positivamente con el EO y de manera negativa con la capacidad antioxidante en sujetos con DM2; lo cual ocurre debido a que la hiperglucemia conlleva a la sobreproducción de ERO y a una disminución en la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx).[48] Aunado a ello, se ha observado que el estrés psicológico crónico al que se encuentran sometidos los individuos con diabetes está asociado con un aumento significativo del EO, ya que dichos individuos cursan con elevados niveles de cortisol en comparación con sujetos no diabéticos; situación que puede explicarse considerando el papel del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal, que se ha propuesto como la vía primaria involucrada en la asociación del estrés psicológico y el EO.[49]

No obstante, se requieren más investigaciones para dilucidar el mecanismo de interconexión entre ellos. Por otro lado, los resultados de algunas investigaciones proporcionan evidencia de que la ingesta de glucosa incrementa la inflamación sistémica y el EO. Esto ocurre debido a que la ingestión de glucosa afecta la secreción de leptina y esta se ha relacionado con la inflamación, mientras que la glucosa es responsable de la producción de ERO y posterior establecimiento de EO. Paralelamente, se altera la síntesis de adiponectina, que funge como sensibilizador de insulina, por lo que su disminución provocada por la ingesta de glucosa dirige a resistencia a la insuli-

Cuadro 1. Relación de la diabetes con los marcadores de estrés oxidante e inflamación.

Autor/Año	Objetivo	Sujetos de estudio	Parámetros medidos	Hallazgos
Darroudi *et al.* (2019)[47]	Determinar la relación entre el porcentaje de grasa corporal, el desequilibrio prooxidante/antioxidante, SOD e inflamación con el riesgo de SM y DM2.	a) 2406 sin alto porcentaje de grasa corporal, el 10% con DM2 b) 6748 con alto porcentaje de grasa corporal, el 15.9% con DM2	Grasa corporal, PCR, SOD, desequilibrio prooxidante/ antioxidante	Los niveles de PCR fueron significativamente más altos en individuos con un alto porcentaje de grasa corporal, pero SOD no fue significativamente diferente entre los dos grupos. El porcentaje de grasa corporal, los niveles de PCR y el desequilibrio prooxidante/antioxidante fueron significativamente mayores en individuos con DM2 en comparación con los sanos
Picu *et al.* (2017)[48]	Correlacionar los parámetros antropométricos, bioquímicos y de estrés oxidante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	a) 115 pacientes con DM2 diagnosticados con DM2. b) 32 personas sin sospecha de diabetes	Fructosamina, GSH, SOD, GPx, TAS, niveles circu-lantes de glucosa e insulina	Niveles de GHS, SOD, GPx e insulina significativamente más bajos en los sujetos con DM2. Los hallazgos revelaron que el metabolismo de los carbohidratos se correlaciona positivamente con la intensidad del estrés oxidante y negativamente con los componentes antioxidantes.
Siddiqui *et al.* (2019)[49]	Investigar la asociación del estrés oxidante y marcadores inflamatorios con la DM2.	a) 125 personas DM2 b) 125 pacientes con tolerancia normal a la glucosa	Glucosa en ayuno, HbA1c, insulina, PCR, leptina, adiponectina, MDA, GSH, GPx, GR, CAT, SOD y cortisol como marcador de estrés psicológico	Las personas con DM2 tuvieron un aumento significativo de los niveles de MDA, leptina y cortisol junto con una disminución de GSH y adiponectina. Los hallazgos apoyan el concepto de que el estrés psicológico está asociado con el estrés oxidante.
Choi *et al.* (2013)[50]	Evaluar cómo afecta la ingestión de glucosa a los marcadores plasmáticos de estrés oxidante e inflamación en sujetos diabéticos y no diabéticos	a) 30 personas sin diabetes b) 14 personas con prediabetes c) 10 personas con DM2	Glucosa, insulina, leptina, PCR, IL6, IL8	Las concentraciones de leptina, disminuyeron significativamente durante la ingestión de glucosa. Mientras que las concentraciones de IL6 e IL8 aumentaron significativamente. El estrés oxidante aumentó más en sujetos diabéticos que en no diabéticos.

Cuadro 1. Relación de la diabetes con los marcadores de estrés oxidante e inflamación.

Autor/Año	Objetivo	Sujetos de estudio	Parámetros medidos	Hallazgos
Sharma *et al*. (2019)[51]	Estudiar la asociación del estrés oxidante y la inflamación con el espectro glucémico.	a) 28 personas normoglucémicas b) 28 personas con prediabetes c) 28 personas con diabetes	Perfil lipídico, parámetros cardiovasculares, glucosa en sangre, resistencia y sensibilidad a la insulina, marcadores de estrés oxidante, CAT	Los niveles de MDA fueron más altos y los de TAS más bajos en los diabéticos en comparación con los prediabéticos y los normoglucémicos. Los parámetros cardiovasculares y del perfil lipídico fueron más altos en los diabéticos en comparación con los otros 2 grupos. Niveles de adiponectina más bajos en los diabéticos.
Shirzaiy *et al.* (2019)[52]	Evaluar los efectos del control glucémico en la peroxidación de lípidos salivales	a) 44 personas con DM2 b) 44 personas sanas	MDA como producto final de la peroxidación lipídica y HbA1c.	MDA y HbA1c de pacientes diabéticos fueron significativamente más altos que el grupo control. Hubo una correlación inversa entre MDA y el grado de control glucémico.
Fatani *et al*. (2016)[53]	Investigar el estado de estrés oxidante en pacientes diabéticos controlados y no controlados.	139 adultos divididos en 3 grupos a) Grupo control: sujetos sanos b) Grupo DM2 controlada HbA1c≤ 8 c) Grupo DM2 no controlada HbA1c >8	Se realizó medición de glucosa, HbA1c y MDA como marcador de peroxidación lipídica	Los niveles de MDA son significativamente más elevados en los diabéticos no controlados.
Verma *et al*. (2018)[54]	Evaluar el efecto del control glucémico y la duración de la enfermedad en la función cardíaca autónoma y el estrés oxidante en pacientes con DM2.	a) 60 pacientes con DM2 b) 63 personas sanas	CAT, SOD, NO, perfil glucémico y lipídico	Los pacientes con DM2 presentaron disminución en los niveles de CAT y SOD y aumento de NO. Se observó mejora en la función cardiaca. No hubo diferencias con respecto a la duración de la enfermedad.

Cuadro 1. Relación de la diabetes con los marcadores de estrés oxidante e inflamación.

Autor/Año	Objetivo	Sujetos de estudio	Parámetros medidos	Hallazgos
Ohara *et al.* (2018)[55]	Evaluar si la mejora en el metabolismo de la glucosa reduce los niveles de estrés oxidante	77 pacientes con DM2, sometidos a dieta para controlar la glucemia durante 24 semanas	Glucosa en ayuno y postprandial, HbA1c y estrés oxidante	Todos los parámetros evaluados mejoraron significativamente tras la intervención. Las mejoras en el metabolismo de la glucosa correlacionaron con una disminución del estrés oxidante.
Al-Shafei *et al.* (2014)[56]	Evaluar la influencia del ayuno de Ramadán sobre el estrés oxidante en pacientes diabéticos.	a) 40 sujetos sanos b) 40 pacientes con DM2	Glucosa en ayuno, HbA1c, MDA, GSH	Las concentraciones de glucosa en ayuno, MDA y niveles de HbA1c disminuyeron tras el ayuno. Asimismo, incrementaron los niveles de GSH
Gadjeva (2017)[57]	Dilucidar el efecto del control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 siguiendo los niveles séricos de algunos biomarcadores de estrés oxidante en tiempo real	a) 53 pacientes con DM2 (31 con control glucémico deficiente y 22 con buen control glucémico) b) 24 sujetos sanos.	HbA1c, glucosa en ayuno, ERO y NO	Los niveles de ERO y NO son más elevados en sujetos diabéticos. No obstante, tras un tratamiento intensivo con insulina los niveles no mejoran.
Chang *et al.* (2017)[58]	Evaluar la asociación del control de glucosa con cambios en la rigidez arterial, marcadores inflamatorios y marcadores de estrés oxidante	a) 28 sujetos con DM2 bien controlada HbA1c ≤ 7% b) 36 sujetos co	Rigidez arterial, niveles de glucosa en ayunas, HbA1c, adiponectina, IL-6, PCR, inhibidor del activador del plasminógeno-1 y la 8-OHDG urinaria	No se observaron cambios en los parámetros medidos tras control de glucosa durante 12 semanas.

Abreviaturas: HbA1c, hemoglobina glicosilada; DM2, diabetes mellitus tipo 2; TNF-a, factor de necrosis tumoral; ERO, especies reactivas de oxígeno; GPx, glutatión peroxidasa; TAS, estado antioxidante total; PCR, proteína C reactiva; MDA, malondialdehído; GR, glutatión reductasa; CAT, catalasa; MDA, malondialdehído; 8-OHDG urinaria, 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina; NO, óxido nítrico; GSH, glutatión.

na, aumento de los niveles plasmáticos de glucosa e incremento de las ERO.[50-51] Aunado a ello, se ha observado que los grados de EO varían de acuerdo al grado de control glucémico, siendo más exacerbado en sujetos con un pobre control glucémico. En este sentido, los sujetos diabéticos mal controlados presentan niveles elevados de peroxidación lipídica y un estado antioxidante notablemente disminuido en comparación con sujetos diabéticos bien controlados; asimismo, el EO es mayor en los diabéticos al comparar con sujetos prediabéticos y mayor es la diferencia al comparar con sujetos sanos. Esto resulta importante a la luz de que la diabetes mal controlada dirige al desarrollo de complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía), mismas que empeoran a medida que incrementa el daño oxidativo.[51-54]

Existen algunas investigaciones longitudinales en las cuales se evalúa el efecto del control glucémico sobre marcadores de EO e inflamación. A partir de ellas se ha obtenido evidencia de que al mejorar el metabolismo de la glucosa disminuye el EO, ya que la administración de medicamentos que ralentizan la absorción de glucosa intestinal y suprimen la glucosa postprandial tienen un impacto benéfico sobre los niveles de EO.[55] También se ha observado que el control glucémico a partir de ciertas prácticas de ayuno como ocurre en el Ramadán, disminuye significativamente los niveles de EO e inflamación. Sin embargo, esta práctica no tiene los mismos efectos en todos los sujetos y no se han dilucidado los mecanismos que expliquen la disminución del EO a causa del ayuno.[56]

En general los resultados de las investigaciones incluidas en esta revisión, sugieren que partir de un buen control glucémico es posible disminuir el daño oxidante y la inflamación que acompañan a la diabetes, sin embargo estos resultados no son del todo concluyentes ya que en un estudio se observó que tras 12 semanas de dieta para controlar la glicemia no hubo cambios significativos, asimismo en otro estudio observaron que pese a recibir tratamiento intensivo con insulina, los pacientes no mostraron mejora en los procesos oxidativo e inflamatorio.[57,58] Estos resultados pueden deberse a diversos factores, uno de ellos es el tiempo de duración de la intervención que es relativamente corto en comparación con la duración de la diabetes en los sujetos de estudio, y no fue suficiente para corregir la resistencia a la insulina y por ende tampoco alcanzó a frenar y/o disminuir la producción de ERO y factores proinflamatorios. Otro factor a considerar es la llamada "memoria metabólica" o dicho de otra manera, el efecto a largo plazo del estado glucémico inicial del sujeto diabético que conlleva al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares.[57-59] Esto resulta en que aún cuando se logre un buen control glucémico no ocurra la disminución del EO y la inflamación, debido a que la hiperglucemia derivada de un mal control glucémico durante la etapa inicial de la diabetes crea una huella celular que promueve el desarrollo y progresión de las complicaciones, en las cuales el EO y la inflamación participan de manera importante; de tal manera que dicha "memoria metabólica" impide la disminución del daño oxidante.[59]

Conclusiones

A la luz de la evidencia científica disponible con respecto al papel del estrés oxidante y la inflamación en la diabetes, es fundamental diseñar estrategias que permitan alcanzar un buen control glucémico desde las etapas iniciales de la diabetes e incluir como tratamiento complementario la indicación de antioxidantes y antiinflamatorios.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes: resumen de orientación. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: https://www.who.int/diabetes/global-report/es/.

2. International Diabetes Federation. Atlas de diabetes de la FID 2017. 8th ed. Bruselas: IDF; 2017. Disponible en: https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html.

3. Tan SY, Mei JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. Diabetes Metab Syndr. 2019;13:364-372.

4. Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Quintana-Escorza MA. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. REB. 2013;32(2):53-66.

5. Clapés S, Armas D, Marquetty A, Lemani M, Márquez I, Díaz D et al. Disminución de la capacidad antioxidante en niños y adolescentes diabéticos. Rev Cub Invest Biomed. 2006;25(2):1-7.

6. Pennathur S, Heinecke JW. Mechanisms of oxidative stress in diabetes: Implications for the pathogenesis of vascular disease and antioxidant therapy. Front Biosci. 2004;9(1):565-574.

7. Sorci G, Riuzzi F, Giambanco I, Donato R. RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. Biochimica et Biophysica Acta. 2013;1833(1):101-109.

8. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potencial contribution to associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med. 2014; 69(1):4-9.

9. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care 2018;41(5):917-928.

10. Gandhi NF, Wareham NJ. Diabetes: Basic facts. Epidemiology of diabetes. Medicine. 2018;47(1): 22-27.

11. Secretaría de salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Informe final de resultados. México: SSA; 2016. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf.

12. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl. 1):S13–S28.

13. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(3):481-497.

14. Mazza S, Maffucci T. Autophagy and pancreatic β-Cells. Vitam Horm. 2014;95:145-164.

15. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(2):137-149.

16. Aznar-Rodríguez S, Lomas-Meneses A, Quílez-Toboso RP, Huguet-Moreno I. Diabetes mellitus. Medicine. 2012; 11(17): 995-1002.

17. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017;389(10085):2239-2251.

18. Zephy D, Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: Role of melatonin and oxidative stress. Diabetes Metab Syndr. 2015;9(2):127-131.

19. Macky LR, Tomich PG. Gestational diabetes diagnosis. Obstet Gynecol Clin N Am. 2017;44(2):207-217.

20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37(Suppl. 1):S81–S90.

21. Rojas de P., E, Molina, R, Rodríguez, C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2012;10(1):7-12.

22. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. Salud Publica Mex. 2018;60(3):224-232.

23. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. Saudi Pharm J. 2016;24(5):547-553.

24. Gomes BF, Accardo C de M, Gomes BF, Accardo C de M. Immunoinflammatory mediators in the pathogenesis of diabetes mellitus. Einstein (São Paulo). 2019;17(1):1-5

25. Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: A clinical perspective. Arch Immunol Ther Exp. 2013;61(2):119-125.

26. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes. Med Clin N Am. 2004; 88(1):787-835.

27. Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. Rev Endocrinol Nutr. 2013;21(3):98-106.

28. 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;58(1):4-15.

29. Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative Stress caused by hyperglycemia. Ann NY Acad Sci. 2005;1043(1):440-451.

30. Rabiul Z, Harsinen S. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. Acta Med Indones. 2013;45(2):141-147.

31. Weirnsperger NF. Oxidative stress: Special case of diabetes. Biofactors. 2003;19(1-2):11-18.

32. Núñez RI, Socarrás EL, González Z, Chávez J, Cano C, Amell A et al. Determinación de agentes antioxidantes séricos en diabéticos tipo 2. Med Interna (Caracas). 2001;17(4):1-10.

33. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: Implication for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis and cancer. Obes Res Clin Pract. 2013;7(1): e330-e341.

34. Singh PP, Mahadi F, Roy A, Sharma P. Reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants in etiopathogenesis of diabetes mellitus type-2. Indian J Clin Biochem. 2009;24(4):324-242.

35. Gugliucci A. Glicación de proteínas: el rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes. Rev Med Uruguay. 2000;16(1): 58-75.

36. Forbes, JM, Cooper, ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013;93(1):137-188.

37. Gudiño A, Chediak MC. Insulin resistance and generation of advanced glycation end products. Medwave. 2013;13(3):1-7.

38. Lugrin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. J. Biol. Chem. 2013;395(2):203–230.

39. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, DeFuria J, Jick Z, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. Diabetes. 2007;56(12):2910-2918.

40. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. Curr Diab Rep. 2013;13(3):435-444.

41. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. J Periodontol. 2008;79(8S):1527-1534.

42. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. Physiol. Rev. 2013;93(1):1-21.

43. Barbalho SM, Bechara MD, Quesada K, Gabaldi MR, Goulart R de A, Tofano RJ, et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? J vasc bras. 2015;14(4):319-327.

44. Petto J, Dos Santos ACN, Motta MT, Teixeira Filho RS, Santo DGC, Ribas JLL, et al. Adiponectin: Characterization, metabolic and cardiovascular action. Int J Cardiovasc Sci. 2015;28(3):101-109.

45. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(3):813-823.

46. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2012;38(3):183-191.

47. Darroudi S, Fereydouni N, Tayefi M, Ahmadnezhad M, Zamani P, Tayefi B, et al. Oxidative stress and inflammation, two features associated with a high percentage body fat, and that may lead to diabetes mellitus and metabolic syndrome. BioFactors. 2019;45(1):35-42.

48. Picu A, Petcu L, Ştefan S, Mitu M, Lixandru D, Ionescu-Tîrgovişte C, et al. Markers of oxidative stress and antioxidant defense in Romanian patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. Molecules. 2017;22(5):714-720.

49. Siddiqui A, Desai NG, Sharma SB, Aslam M, Sinha UK, Madhu SV. Association of oxidative stress and inflammatory markers with chronic stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(5):31-47.

50. Choi HJ, Jeon SY, Hong WK, Jung SE, Kang HJ, Kim J-W, et al. Effect of glucose ingestion in plasma markers of inflammation and oxidative stress: Analysis of 16 plasma markers from oral glucose tolerance test samples of normal and diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2013;99(2):27-31.

51. Sharma VK, Savitha S, Vinod KV, Rajappa M, Subramanian SK, Rajendran R. Assessment of autonomic functions and its association with telomerase level, oxidative stress and inflammation in complete glycemic spectrum– an exploratory study. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(2):1193-1199.

52. Shirzaiy M, Dalirsani Z. The effect of glycemic control on salivary lipid peroxidation in type II diabetic patients. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(3):1991-1994.

53. Fatani SH, Babakr AT, NourEldin EM, Almarzouki AA. Lipid peroxidation is associated with poor control of type-2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2016;10(2, Suppl. 1):S64-S67.

54. Verma S, Alam R, Ahmad I, Singla D, Ali K, Hussain ME. Effect of glycemic control and disease duration on cardiac autonomic function and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Metab Disord. 2018;17(2):149-158.

55. Ohara M, Nagaike H, Goto S, Fukase A, Tanabe Y, Tomoyasu M, et al. Improvements of ambient hyperglycemia and glycemic variability are associated with reduction in oxidative stress for patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2018;139:253-261.

56. Al-Shafei AI. Ramadan fasting ameliorates oxidative stress and improves glycemic control and lipid profile in diabetic patients. Eur J Nutr. 2014;53(7):1475-1481.

57. Gadjeva VG, Goycheva P, Nikolova G, Zheleva A. Influence of glycemic control on some real-time biomarkers of free radical formation in type 2 diabetic patients: An EPR study. Adv Clin Exp Med. 2017;26:1237-1243.

58. Chang S, Kim J, Sohn T, Son H, Lee J. Effects of glucose control on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: An observational study. J Int Med Res. 2018;46(1):284-292.

59. Luna-Ortiz P, Flores-Chávez P, Guarner-Lans V, Machado-Díaz AM, Olivares-Sanromán ME, Martínez-Rosas M. La memoria metabólica y las complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético. Revista Mexicana de Anestesiología. 2015;38(4):249-263.