

Grado de oxidación en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Oxidation degree in patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Obregón, Oswaldo; Lares, Mary; Castro, Jorge; Brito, Sara; Tejada, Yocasta; Aguirre, Mayerli; Laca, José



ID Oswaldo Obregón

oswaldo.obregon@gmail.com

Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo”,
Venezuela

ID Mary Lares

marylares@hotmail.com

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

ID Jorge Castro

jcastroq@gmail.com

Hospital Universitario Militar “Dr. Carlos Arvelo”,
Venezuela

ID Sara Brito

sarafindel@hotmail.com

Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo”,
Venezuela

ID Yocasta Tejada

yoca1992@gmail.com

Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo”,
Venezuela

ID Mayerli Aguirre

mayerliyallan@gmail.com

Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo”,
Venezuela

ID José Laca

lacatus_lf@outlook.com

Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo”,
Venezuela

Revista Digital de Postgrado

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

ISSN-e: 2244-761X

Periodicidad: Semestral

vol. 11, núm. 3, e345, 2022

revistadpgmeducv@gmail.com

Recepción: 01 Noviembre 2022

Aprobación: 15 Noviembre 2022

URL: <http://portal.amelica.org/amei/journal/101/1013606008/>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2022.11.3.e345>

Resumen: Introducción: La peroxidación lipídica es un proceso complejo que hace referencia a la degradación oxidativa de los lípidos, a través del cual los radicales libres capturan electrones de los lípidos en las membranas celulares, lo cual compromete la integridad y la función de la membrana. Mediante una serie de reacciones en cadena, se forman los peróxidos lipídicos que se degradan para formar compuestos reactivos como el malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal, los cuáles pueden ser cuantificados por diferentes metodologías. **Objetivo:** El presente trabajo se realizó con la finalidad establecer el grado de oxidación en una población con diabetes tipo 2 (DM2). **Métodos:** Estudio descriptivo, analítico y transversal; muestra de 55 personas, conformada por 30 controles entre 25-35 años y 25 pacientes con DM2 entre 25-50 años, se les determinó glicemia, triglicéridos, colesterol total, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol por método colorimétrico enzimático, así como se determinó la concentración de 4- hidroxinonenal como un marcador de estrés oxidativo. **Resultados:** Los valores de 4- hidroxinonenal en la población control oscilaron entre 2,61 y 6,83 $\mu\text{mol/L}$ y en los diabéticos de 28,99 y 73,74 $\mu\text{mol/L}$., encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones, así como en el perfil lipídico y en la glicemia entre ambos grupos. **Conclusión:** Los resultados demuestran una elevación de la peroxidación lipídica en pacientes diabéticos, lo cual es indicativo de estrés oxidativo y riesgo adicional en estos pacientes que podrían conllevar a las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2.

Palabras clave: Diabetes tipo 2, Peroxidación lipídica, 4- hidroxinonenal.

Abstract: Introduction: Lipid peroxidation is a complex process that refers to the oxidative degradation of lipids, through which free radicals capture electrons from lipids in cell membranes, which compromises the integrity and function of the membrane. Through a series of chain reactions, lipid peroxides are formed that degrade to form reactive compounds such as malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxynonenal, which can be quantified by different methodologies. **Objective:** The present work was carried out with the purpose of establishing the degree of oxidation in a population with type 2 diabetes (DM2). **Methods:** the sample was 55 people, made up of 30 controls between 25-35 years and 25 patients with DM2 and between 25-50 years, glycemia, triglycerides, total cholesterol, HDL-Cholesterol and LDL-Cholesterol were

©Los autores, 2022



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Cómo citar:: Obregón O, Lares M, Castro J, Brito S, Tejada Y, Aguirre M, Laca J. Grado de oxidación en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. Rev. Digit Postgrado.2022;11(3):e345.doi:10.37910/RDP.2022.11.3.e345

determined by colorimetric method. enzymatic, as well as the concentration of 4-hydroxynonenal was determined as a marker of oxidative stress. **Results:** The values of 4-hydroxynonenal in the control population ranged between 2.61 and 6.83 $\mu\text{mol/L}$ and in diabetics 28.99 and 73.74 $\mu\text{mol/L}$., finding statistically significant differences between both populations, as well as in the lipid profile and glycemia between both groups. **Conclusion:** The results show an elevation of lipid peroxidation in diabetic patients, which is indicative of oxidative stress and additional risk in these patients that could lead to chronic complications of type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes, Lipid peroxidation, 4-hydroxynonenal.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad compleja en la cual existe un trastorno a nivel del metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. Es un síndrome multisistémico con diferentes características genofenotípicas, con una predisposición genética y defectos en la acción y la secreción de la insulina con el consiguiente estado de hiperglucemia ⁽¹⁾.

Está asociada a fallas en la acción o producción de la insulina que conlleva a alteraciones del metabolismo intermedio de carbohidratos, lípidos y proteínas. Constituye una compleja enfermedad, multifactorial, los trastornos metabólicos que caracterizan esta entidad son: respuesta alterada de los tejidos periféricos a la acción de la insulina (resistencia a la insulina), disfunción de las células β que se manifiesta por una secreción inadecuada de insulina en presencia de resistencia a la insulina y la hiperglucemia que conduce a alteraciones en el metabolismo. La hiperglucemia crónica, modifica vías metabólicas intracelulares que incrementan el estrés oxidativo y generan importantes cambios estructurales y funcionales ⁽²⁾.

En la actualidad la Diabetes Mellitus es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. La Federación Internacional de Diabetes (FID) estima que cerca de 366 millones de personas alrededor del mundo se diagnostican con la enfermedad y se espera que para el año 2030 esta cifra aumente a unos 552 millones de individuos, lo cual equivale a cerca de 14 millones de casos nuevos por año. Al igual que en otras patologías, en la diabetes, se producen cambios en indicadores bioquímicos debido a la hiperglucemia, que evidencian un estrés oxidativo, el cual conlleva finalmente a un daño de las células y del material genético ⁽³⁾.

El estrés oxidativo, se define como aquel cambio en el ambiente redox intracelular producido por la pérdida del equilibrio entre la producción de sustancias prooxidantes y la actividad de los mecanismos antioxidantes encargados de su eliminación. Por lo tanto, se reconoce como mecanismo general de daño celular, asociado con la fisiopatología primaria o la evolución de un número creciente de entidades; favorece la oxidación de lípidos y proteínas, y se producen daños en la doble cadena del ADN, con la consiguiente formación de productos finales de glicación avanzada (PGA) ⁽⁴⁾.

Asimismo, las células endoteliales y los macrófagos tienen receptores de PGA sobre su superficie, la interacción con biomoléculas glicadas (con fijación no enzimática de azúcares) puede activar factores de transcripción, lo que genera diversas citosinas y moléculas proinflamatorias. De esta forma, los PGA parecen estar involucrados en el daño tanto microvascular como macrovascular en la diabetes mellitus. Entre los productos resultantes de la glicación avanzada de lípidos se identifica al 4-hidroxinonenal, un aldehído ⁽⁵⁾. Los productos de glicación avanzada tales como el 4-hidroxinonenal, malondialdehído; parecen estar involucrados en el daño tanto microvascular como macrovascular en la Diabetes Mellitus Tipo 2; tales como: retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, entre otras ⁽⁶⁾.

La peroxidación lipídica es un proceso complejo que hace referencia a la degradación oxidativa de los lípidos, a través del cual los radicales libres capturan electrones de los lípidos en las membranas celulares, lo cual compromete la integridad y la función de la membrana; mediante una serie de reacciones en cadena, se forman los peróxidos lipídicos que se degradan para formar compuestos reactivos como el malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal, los cuáles pueden ser cuantificados por diferentes metodologías⁽⁷⁾. La presente investigación tiene como objetivo determinar el grado de oxidación de pacientes diabéticos tipo 2 y comparar con un grupo control, usando la determinación de los valores de 4-hidroxinonenal.

MÉTODOS

Tipo de investigación: Estudio descriptivo, analítico y transversal, para establecer el grado de oxidación en una población con diabetes tipo 2 (DM2), con respecto a una población control.

Muestra: Se seleccionaron 55 sujetos de ambos sexos, de 25-50 años, que cumplieron con los criterios de inclusión, Este ensayo se realizó en el Servicio de Endocrinología del Hospital Militar Universitario Dr. "Carlos Arvelo", previa aprobación del comité de ética de la institución y la firma del consentimiento informado según declaración de Helsinki, por parte de los participantes.

Criterios de inclusión

Grupo de estudio:

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes de ambos sexos y que otorgaron el consentimiento informado para la investigación.
- Pacientes con edades entre 25-50 años.

Grupo control

- Individuos aparentemente sanos.
- Individuos de ambos sexos.
- Individuos con edades entre 25-35 años y que otorgaron su consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con Diabetes mellitus tipo 1.
- Pacientes con otras patologías crónicas tales como Hipertensión Arterial, Cáncer.
- Uso de Drogas Ilícitas.
- Embarazo.

Procedimiento

A todos los sujetos en ayuno, se les determinó los parámetros de laboratorio: glicemia, triglicéridos, colesterol total, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol por método enzimático colorimétrico de Roche Diagnostico. Adicionalmente, se les estimó la concentración de 4- hidroxinonenal como un marcador de estrés oxidativo por medio del kit comercial de Peroxidación de Calbiochem.

Tratamiento estadístico

Para el tratamiento estadístico de los datos obtenidos, se empleó una hoja de cálculo de Excel para organizar la data y la herramienta de software estadísticos SPSS ver 22 de IBM, para establecer los valores promedios y desviación estándar. La comparación de variables cuantitativas según grupos se hizo usando la prueba T de Student.

RESULTADOS

Los valores de 4-hidroxinonal en la población control oscilaron entre 2,61 y 6,83 $\mu\text{mol/L}$ y en los diabéticos de 28,99 y 73,74 $\mu\text{mol/L}$., encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones, así como en el perfil lipídico y en la glicemia entre ambos grupos como se observa en la tabla 1.

TABLA 1.
Evaluación de los valores de glucemia, lípidos y 4-Hidroxinonal (HNE) en una población control y diabética

	Población Control (n = 30)	Población Diabética (n = 25)
Glucemia (mg/dl) *	92,5 \pm 14,5	148,4 \pm 45,8
Colesterol (mg/dl)*	157,1 \pm 20,5	193,5 \pm 38,9
Triglicéridos (mg/dl)*	135,7 \pm 27,8	186,6 \pm 63,9
HDL(mg/dl)*	45,8 \pm 8,8	35,8 \pm 8,7
LDL (mg/dl)*	96,3 \pm 21,8	120,4 \pm 37,1
4 Hidroxinonal (mg/dl)*	4,72 \pm 2,11	51,36 \pm 22,38

Los resultados están expresados como la media y la desviación estándar.

* Diferencias significativas con una $p < 0,01$

DISCUSION

Existen varios mecanismos a través de los cuales la actividad oxidativa puede ser incrementada en un paciente diabético, como el caso de la autooxidación de la glucosa que ocurre espontáneamente y produce radicales libres, peróxido de hidrógeno y quetoaldehidos reactivos⁽⁸⁾.

Por otra parte, también los macrófagos activados, presentes en la superficie vascular en todas las etapas de la aterosclerosis, liberan más superóxidos en la diabetes⁽⁹⁾, esto se debe probablemente, a la activación de la vía de la pentosa por hiperglicemia e hiperinsulinemia, la cual al suplir la NADPH, favorece la producción de superóxido, que en presencia del óxido nítrico, reacciona rápidamente para formar peroxinitrito, esta reacción no solo limita la actividad biológica del óxido nítrico sino que también puede conducir a la formación del radical hidroxilo, que es el que desencadena la peroxidación de los ácidos grasos, con la consecuente formación de radicales libres en los pacientes diabéticos⁽¹⁰⁾.

En la población diabética estudiada, se observaron valores significativamente más elevado de 4-hidroxinonal, así como diferencias significativas de los niveles de colesterol, triacilglicéridos, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol, con respecto a la población sana. Los pacientes con diabetes tipo 2, usualmente presentan niveles elevados de triglicéridos y de LDL-Colesterol, así como niveles disminuidos de HDL-Colesterol (Tabla 1), siendo un perfil potencialmente aterogénico. Por otra parte, los pacientes diabéticos presentaron valores elevados del Colesterol de las no-HDL (157,5 \pm 30 mg/dL), con respecto al valor de referencia (130 mg/dL) y en comparación con la población control (111,3 \pm 11,7 mg/dL), y este colesterol no-HDL, incluye entre otros a las partículas ricas en triglicéridos como lo son los remanentes de VLDL⁽¹¹⁾.

Las partículas remanentes de VLDL, tienen un mayor tiempo de residencia en circulación, por lo que son más susceptibles a ser modificadas mediante el proceso de oxidación, lo que las hace que no sean reconocidas eliminadas de circulación, tienen una mayor afinidad a proteoglicanos de la pared endotelial para alcanzar la capa íntima arterial, ocasionando una acumulación de producto lipolíticos como ácidos grasos

oxidados, que activan una respuesta proinflamatoria con moléculas de adhesión por el endotelio vascular, y una vasodilatación disminuida, dando a lugar un endotelio disfuncional^(11,12).

En el grupo de diabéticos tipo 2, los niveles elevados de triglicéridos, la presencia de partículas remanentes principalmente de VLDL y mayores valores de 4-Hidroxinonal, en comparación con un grupo control, evidencian una elevación de la peroxidación lipídica en los individuos con la condición de diabetes, y esto coincide con lo observado por otros autores, y son indicativos de estrés oxidativo, disfunción endotelial, que podrían conllevar a las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2; tales como: retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, y un aumento del riesgo a enfermedad cardiovascular lo que se produce un incremento de morbimortalidad y disminución en la calidad de vida, lo que se traduce en mayor gasto para los sistemas de salud y para los pacientes portadores de Diabetes Mellitus.

CONCLUSIONES

Los resultados de 4-hidroxinonal en la población control oscilaron entre 2,61 y 6,83 $\mu\text{mol/L}$ y en los diabéticos de 28,99 y 73,74 $\mu\text{mol/L}$., encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) entre ambas poblaciones.

Los resultados demuestran una elevación de la peroxidación lipídica en pacientes diabéticos, lo cual coincide con otros autores, y son indicativos de estrés oxidativo y riesgo adicional en estos pacientes que podrían conllevar a las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2.

REFERENCIAS

1. Golbidi S, Alireza E, Laher I. Antioxidants in the Treatment of Diabetes. *Current Diabetes Reviews*. 2011; 7(2): 106-125. <https://doi.org/10.2174/157339911794940729>.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Supplement 1): S13-S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
3. Federación Internacional de Diabetes. *Atlas de la Diabetes de la FID, 9ª edición*. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes, 2018. <https://www.diabetesatlas.org>.
4. Laboratory for Oxidative Stress, Rudjer Boskovic Institute, Zagreb, Croatia, 2 Institute of Biochemistry, Food Science and Nutrition, Faculty of Agriculture, Food and Environment, The Hebrew University, Rehovot 76100, Israel, and 3 Institute for Drug Research, Faculty of Medicine, The Hebrew University, Jerusalem 91120, Israel.
5. Calderón J, Muñoz E, Quintanar M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB. Revista de educación bioquímica*. 2013; 32(2): 53-66.
6. Miranda M, Muriach M, Roma J, Bosh F, Genovés J, Barcia J et al. Estrés oxidativo en un modelo de retinopatía diabética experimental II: Utilidad de agentes secuestrantes de peroxinitrito. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006; 81: 27-32.
7. Storino M, Contreras M, Rojano J, Serrano R, Nouel A. (2014). Complicaciones de la diabetes y su asociación con el estrés oxidativo: Un viaje hacia el daño endotelial. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2014; 21(6): 392-398. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2014.09.004>
8. Hunt J, Smith C and Wolff S. Autoxidative Glycosylation and Possible involvement of Peroxides and Free Radical in LDL Modification by Glucose. *Diabetes*. 1990; 39: 1420-1424.
9. Alvarez A, Rodríguez J, Lizano M. Diabetes mellitus tipo 2 y su influencia sobre el estrés oxidativo. *Crónicas Científicas*. 2020; 16(16): 40-51.
10. Keaney J, Vita J. Atherosclerosis, Oxidative Stress, and Antioxidant Protection in Endothelium-Derived Relaxing Factor Action. *Progr. Cardiovasc. Dis*. 1995; 38: 12-154.

11. Contreras F, Lares M, Castro J, Velasco M, Rojas J, Guerra X, Chacín M, Dowling V, Bermúdez V. Determination of non-HDL cholesterol in diabetic and hypertensive patients. *Am J Ther.* 2010 May-Jun;17(3):337-40. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181c1233c. PMID: 20479581.
12. Escalera J, Pérez L, Brito S, Lares M, Flores L, Castro J. Niveles séricos de interleucina-6 en pacientes con diabetes tipo 2 y su correlación con el perfil lipídico. *Rev Digit Postgrado.* 2021;10(2): e309. doi: 10.37910/RDP.2021.10.2.e309