

# DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SU INFLUENCIA SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO

## TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ITS INFLUENCE ON OXIDATIVE STRESS

Dr. Andrey Alvarez-Castillo<sup>1</sup>  
Dr. José Mario Rodríguez-Alfaro<sup>2</sup>  
Dr. Marco Lizano-Salas<sup>2</sup>

Alvarez-Castillo, A.; Rodríguez-Alfaro, J.; Lizano-Salas, M. Diabetes mellitus tipo 2 y su influencia sobre el estrés oxidativo. *Crónicas Científicas*. Vol. 16, No. 16. Pág. 40-51. ISSN: 2215-4264

Fecha de recepción: 2/3/2020  
Fecha de aceptación: 11/8/2020

<sup>1</sup>Dr. Andrey Alvarez Castillo. Médico general. Licenciatura en Medicina y Cirugía, Universidad Internacional de las Américas. San José, Costa Rica. Máster en Fisiología, Universidad de Valencia, España. Investigador independiente, San José, Costa Rica. andreyalvarez20@hotmail.com

<sup>2</sup>Dr. José Mario Rodríguez Alfaro. Médico general. Licenciatura en Medicina y Cirugía, Universidad de Iberoamérica, San José, Costa Rica. Investigador independiente. San José, Costa Rica. tommy191@hotmail.es

<sup>3</sup>Dr. Marco Lizano Salas. Médico Médico general. Licenciatura en Medicina y Cirugía, Universidad Latina de Costa Rica, San José, Costa Rica. Médico general en Centro Neuroespinal, Hospital Cima, San José, Costa Rica. marco\_lizano26@hotmail.com

### Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia a nivel mundial que afecta a gran parte de la población. Debido a los estados hiperglucémicos propios de la enfermedad se producen una serie de mecanismos y alteraciones a nivel celular que contribuyen con el desarrollo del estrés oxidativo, que en conjunto con la producción de distintas especies reactivas de oxígeno conllevan un mayor deterioro de la patología, así como el favorecimiento de la aparición de algunas complicaciones.

### Palabras claves:

Diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, oxidación, especies reactivas de oxígeno.

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus is one of the most prevalent chronic diseases worldwide affecting a large part of the population. Due to the hyperglycemic states of the disease, a series of mechanisms and alterations occur at the cellular level that contribute to the development of oxidative stress, which together with the production of different reactive oxygen species lead to further deterioration of the pathology, as well as, favoring the appearance of some complications.

### Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 2, Insulin Resistance, Oxidative Stress, Oxidation, Reactive Oxygen Species.



## 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 (American Diabetes Association, 2018; Golbidi et al., 2011). Esta enfermedad ha sido reconocida y estudiada desde los últimos 3500 años por distintas civilizaciones. Además, se dice que el primer reconocimiento de la diabetes mellitus se documentó en el antiguo papiro egipcio, descubierto en 1862 por Georg Ebers, el cual data del 1550 a. C., y cuyo contenido describía algunas manifestaciones propias de la enfermedad (Nwaneri, 2015; Pathak et al., 2013).

En la actualidad 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 (FID, 2011).

Al igual que en otras patologías, en la diabetes, se producen cambios en indicadores bioquímicos debido a la hiperglucemia, que evidencian un desequilibrio oxidativo, el cual conlleva finalmente a un daño de las células y del material genético. Esto ocurre mayormente en aquellas personas que tienen algún tipo de complicación propia de la enfermedad (Heredia et al., 2014; Kaneto et al., 2010; Likidilid et al., 2010;

Takayanagi et al., 2010).

Es decir, en la DM2 se presenta un estrés y un daño oxidativo debido a los niveles elevados de especies reactivas de alto potencial oxidante y una disminución de aquellas antioxidantes, con lo cual el estado pro-oxidante condiciona el daño oxidativo que se genera en las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos, produciendo alteraciones estructurales y funcionales en los distintos niveles de organización biológica, expresión génica y en las vías específicas de señalización celular (Céspedes Miranda et al., 2014).

De esta manera, el objetivo propuesto de esta revisión es conocer la influencia que ejerce la diabetes mellitus tipo 2 sobre el estrés oxidativo.

## MATERIALES Y MÉTODO

La búsqueda y la localización de la información se realizó mediante la revisión electrónica de varias fuentes de información, específicamente, PubMed, Medline, Cochrane y Uptodate. Para ello, se emplearon descriptores como diabetes mellitus tipo 2, estrés oxidativo, especies reactivas de oxígeno y antioxidantes. La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales de los años 2007-2018. En total, se utilizaron veinte referencias bibliográficas para la redacción de este investigación.

## ESTRÉS OXIDATIVO Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los seres vivos aerobios necesitan del oxígeno para producir energía, el cual puede reaccionar

con otros elementos químicos y generar radicales libres. Estos radicales son especies químicas que presentan uno o más electrones desapareados en su órbita externa, los cuales son inestables y muy reactivos, ya que una vez que se han formado pueden captar un electrón de otras moléculas que se encuentren cerca (Cuerda *et al.*, 2011).

El organismo cuenta con un sistema de defensa capaz de eliminar los radicales libres, compuesto por enzimas; entre las principales, se encuentran:

- Superóxido dismutasa (SOD)
- Glutatión peroxidasa (GPX) y glutatión reductasa (GRd)
- Catalasas y fosfolipasas
- Poli-ADPribosa sintetasa

También cuenta con algunas sustancias no enzimáticas como el glutatión (GSH), taurina, vitamina C y E, carotenoides, coenzima Q (Cuerda *et al.*, 2011).

En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre la producción y la degradación de los radicales libres, sin embargo, cuando este se pierde, ya sea por exceso de los radicales o por reducción de las sustancias antioxidantes, se produce el daño oxidativo (Cuerda *et al.*, 2011).

Esta actividad oxidante excesiva está mecánicamente relacionada con la resistencia a la insulina y el desarrollo de la DM2, así como de sus complicaciones. Existen diversas fuentes de estrés oxidativo en la DM2, incluida la vía enzimática, las no enzimáticas y la vía mitocondrial, además, se ha visto que el factor más importante que genera daño oxidativo es la autooxidación de la glucosa que resulta en el

desarrollo de los radicales libres (Storino *et al.*, 2014).

No obstante, la diabetes no es únicamente un trastorno de los hidratos de carbono, pues en ella también se produce un desbalance entre la formación excesiva y la eliminación insuficiente de moléculas altamente reactivas. En este grupo se incluye dos especies muy conocidas: el ion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) y su contraparte, el óxido nítrico (NO) (Storino *et al.*, 2014).

Existen varios mecanismos que participan en el incremento del estrés oxidativo en la diabetes mellitus, entre los que se encuentran:

- Autooxidación de la glucosa
- Glucación de las proteínas
- Activación de las vías de los polioles
- Disminución de las defensas antioxidantes (Storino *et al.*, 2014).

Por ello, la participación del estrés oxidativo se ha relacionado con la etiopatogenia de la DM2, ya que, al producirse un incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) como el superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), el radical hidroxilo (OH<sup>-</sup>) y el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), empeoran la acción de la insulina a nivel de los tejidos periféricos, contribuye con la alteración de las células beta pancreáticas y, además, ayuda al desarrollo de las complicaciones crónicas de la enfermedad (Calderón Salinas *et al.*, 2013; Cuerda *et al.*, 2011).

Así, la formación de las ROS es inherente al metabolismo aeróbico por medio del cual se obtiene energía de las diferentes moléculas en las células y en este sentido la glucosa no es la excepción; aún más, la glucosa es la principal

molécula que se oxida para dar energía, y es la más abundante en la célula y en el organismo para fines metabólicos (Calderón Salinas *et al.*, 2013).

Se ha observado que en los pacientes diabéticos existe una disminución del GSH, lo cual puede deberse a un aumento de su utilización en reacciones de reducción en comparación con su síntesis. Este antioxidante se considera como un barredor de superóxido que protege a los lípidos de la membrana y a los grupos tioles proteicos de la peroxidación. Su función principal es en la restitución de otros antioxidantes como la vitamina E y el ácido ascórbico a su estado reducido (Heredia R. *et al.*, 2014).

Niveles decrecientes de GSH en los pacientes diabéticos pueden ser causados por diferentes vías, que incluyen:

- Un incremento de la síntesis del sorbitol que causa depleción del NADPH y deficiencia en la reducción del glutatión disulfuro (GSSG) a GSH catalizado por la GRd.
- Una disminución en la actividad de hexosas monofosfato como una lanzadera enzimática, las cuales generan NADPH.
- El transporte de GSSG llevado a cabo en las membranas eritrocitarias debido al estrés oxidativo, el cual induce un daño a la membrana.

De esta forma, una diabetes mal controlada con un sistema del glutatión dañado por inactivación de la GPx y GRd (constituyentes críticos en el ciclo redox del glutatión) puede contribuir en la iniciación y la progresión de complicaciones (Heredia R. *et al.*, 2014).

También, se ha sugerido que los radicales libres y el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> producido por la autooxidación de la glucosa pueden ser una causa importante del daño estructural de las proteínas expuestas a la glucosa. Por ello, en la actualidad se acepta

que los productos avanzados de la glicosilación desempeñan un papel importante en el desarrollo de la patogenia de las complicaciones de la DM (Heredia R. *et al.*, 2014).

## FISIOPATOLOGÍA DE LA DM2 Y EL DESARROLLO DE ESTRÉS OXIDATIVO: MECANISMOS INVOLUCRADOS

### El metabolismo de la glucosa

Si bien es posible obtener las ROS en varias reacciones oxidativas de la glucólisis y del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, sin duda la mayor probabilidad de generar estas especies está en la cadena transportadora de electrones, donde se tiene la energía libre y el potencial redox adecuado para reducir parcialmente el oxígeno y, con ello, generarlas. De tal forma, está claro que de manera secundaria a la acción fisiológica del metabolismo catabólico y como resultado de productos secundarios indeseables de la oxidación inherente para degradar, obtener y producir energía en el organismo, se genera una cantidad de ROS (Calderón Salinas *et al.*, 2013).

Por ello, el aumento de los niveles de glucosa en la célula induce un incremento en la glucólisis y también en la concentración relativa de sus intermediarios, lo cual resulta en la formación de piruvato, con el consiguiente incremento en la producción de acetil-CoA, que acelera la generación de cofactores reducidos en el ciclo de Krebs y, por último, aumenta la cadena respiratoria y la formación secundaria indeseable de O<sub>2</sub><sup>-</sup> (Calderón Salinas *et al.*, 2013).

### La insulino-resistencia

Se ha visto que cuando las ROS están por

encima de su valor fisiológico ocasionan daño en las células. Para entender el papel que tienen en la resistencia a la insulina es necesario comprender cómo responden los tejidos periféricos a esta. Cuando la glucosa en la sangre aumenta después de la ingesta de una comida, en condiciones normales, los tejidos periféricos responden a la insulina incrementando la expresión de transportadores de glucosa en la membrana plasmática y abriendo así las compuertas celulares. Sin embargo, si los niveles de insulina se mantienen crónicamente elevados, la expresión de GLUT4 en realidad se encuentra disminuida (Walton, 2017).

Todo esto crea un fuerte circuito de retroalimentación positiva que, finalmente, termina en la resistencia a la insulina. Un factor importante son las ROS que encienden y alimentan este bucle, además, los altos niveles de insulina, alteran la señalización a través de NADPH oxidasa 4, la cual es una poderosa enzima oxidante que produce estas especies a través de una serie de eventos posteriores, por lo que los niveles altos de estas especies establecen la red trans-golgi en donde los GLUT4 se transportan a los lisosomas para su degradación en lugar de dirigirse a la membrana plasmática y se inducen, por lo tanto, vías de estrés celular (Ma *et al.*, 2014; Walton, 2017).

Por ello, los daños oxidativos que se producen sobre la insulina terminan ocasionando cambios químicos y estructurales que provocan la pérdida de su actividad biológica. Se ha evidenciado, además, que el tejido adiposo humano en presencia de insulina oxidada no utiliza la glucosa con la misma eficacia que ante la insulina no oxidada; también, el estrés carbonílico puede afectar a sus receptores y a las moléculas que están implicadas en la respuesta celular al estímulo de la insulina, lo que genera de igual manera un incremento en la resistencia periférica (Calderón Salinas *et al.*, 2013).





### Glicación de proteínas y productos finales de glicación avanzada (AGE)

Los AGE son un grupo complejo y heterogéneo de compuestos que están formados por azúcares reductores unidos a residuos de proteínas, aminoácidos libres y, en menor cantidad, con bases nitrogenadas de ácidos nucleicos. Cuando existe una elevada concentración de glucosa, esta puede reaccionar con proteínas, proceso conocido como glicación de proteínas y que se diferencia de la glicosilación en que en esta última una enzima puede insertar carbohidratos a una proteína con fines regulatorios, de identificación y señalización (Calderón Salinas *et al.*, 2013).

La glucosa puede reaccionar con grupos amino libres produciendo una base de Schiff y productos de Amadori, que son propiamente las proteínas glicadas. Los radicales de carbohidratos unidos a proteínas presentan una serie de reacciones oxido-reductoras que dan lugar a radicales en forma de enediones-proteína, tales como la 3-deoxiglucosonaproteína, la glioxal-proteína y la metilglioxal-proteína (Goh y Cooper, 2008). Las reacciones de glicación de proteínas no mediadas por enzimas generan también distintos tipo de especies reactivas de oxígeno durante la formación de productos de Amadori y las reacciones que desembocan en los productos finales de glicación avanzada. Los AGE pueden causar oxidación secundaria de las proteínas, ya sea de proteínas cercanas o una auto-oxidación de las AGE-proteína (Walton, 2017).

Por otra parte, la glicación de las proteínas antioxidantes puede disminuir la actividad de estas, mientras que la hemoglobina glucosilada

puede actuar como una fuente donadora de  $O_2^-$  a la pared vascular en los pacientes diabéticos. Por lo tanto, en estos pacientes, la acumulación excesiva de  $O_2^-$  y el aumento de la actividad de la proteína quinasa C y del flujo de las hexosaminas van a provocar la disfunción progresiva de las células (Storino *et al.*, 2014).

#### Oxidación por la vía del sorbitol

La hiperglucemia potencia en la célula una vía que genera sorbitol a partir de la reducción de la misma glucosa (vía de los polioles). Este acúmulo de sorbitol produce incrementos de la osmolaridad intracelular generando alteraciones celulares, sin embargo, este no es el único mecanismo que ocasiona daño por esta vía (Calderón Salinas *et al.*, 2013).

La reducción de la glucosa a sorbitol se logra mediante la oxidación de  $NADPH+ H^+$ , la cual es una reacción llevada a cabo por la enzima aldol reductasa, que gasta la capacidad reductora antioxidante y genera en la reacción la reducción parcial del oxígeno y produce  $H_2O_2$ . Aún más, cuando el sorbitol llega a concentraciones elevadas y se alcanza cierto límite, se activa una vía que puede convertir el sorbitol en fructosa a partir de una reducción oxidativa que es catalizada por la sorbitol deshidrogenasa que forma altas concentraciones de  $NADH+ H^+$  (Evcimen y King, 2007; Hashim y Zarina, 2012).

Todo esto produce una activación de la enzima NADH oxidasa, que provoca la pérdida de los electrones del  $NADH+ H^+$  y produce  $O_2^-$ , lo cual genera un círculo vicioso que permite gastar el poder reductor tanto del  $NADPH+ H^+$  como del  $NADH+ H^+$ , produciendo  $H_2O_2$  y  $O_2^-$ , lo que condiciona a un mayor estado oxidativo, una menor capacidad reductora y una menor protección antioxidante (Calderón Salinas

*et al.*, 2013; Evcimen y King, 2007; Hashim y Zarina, 2012).

De esta manera, se disminuye la posibilidad de regenerar la forma reducida del glutatión y vitaminas C y E, que genera un estado caracterizado por una menor capacidad antioxidante de la célula. Finalmente, la fructosa se convierte en fructosa 3-P ante la imposibilidad de entrar a la glucólisis y esta es transformada a una molécula 3-deoxiglucosona que, al unirse a proteínas, genera productos de glicación avanzada (Calderón Salinas *et al.*, 2013).

#### Peroxidación de lípidos

Los diversos efectos de la hiperglucemia y de las modificaciones en los lípidos son multiplicativos. Se induce la formación de anión superóxido y otras especies reactivas, comprometiendo el funcionamiento vascular y favoreciendo la aparición de las complicaciones de los diabéticos. Este desbalance se puede identificar mediante la detección de productos finales de la peroxidación de lípidos y de grupos carbonilo, como marcadores de oxidación de proteínas y grasas (Céspedes Miranda *et al.*, 2014).

La peroxidación lipídica es, por lo tanto, un proceso que altera los fosfolípidos y produce modificaciones a nivel de la homeostasis y de la estructura celular con la consecuente rotura de la bicapa constitutiva de todas las membranas celulares, lo que lleva a la destrucción de estas. De igual forma, es un proceso que tiene una naturaleza característica de reacción en cadena, de manera que cuando un lípido está alterado, este puede promover la peroxidación de los lípidos adyacentes (Heredia R. *et al.*, 2014).



Por ejemplo, el malondialdehído, el cual es un marcador de estrés oxidativo que se ha visto elevado en los pacientes diabéticos y que evidencia un importante daño en los lípidos, se traduce como un incremento de la peroxidación lipídica, lo que concuerda con el aumento de las especies oxidantes por la depleción de enzimas y vitaminas antioxidantes que se ha visto presente en la diabetes mellitus (Heredia R. *et al.*, 2014).

## COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS ASOCIADAS CON EL DAÑO OXIDATIVO

Se ha descrito que la producción excesiva de O<sub>2</sub>-generado por la auto-oxidación de la glucosa, la glicación, los AGE, el gasto excesivo de cofactores reductores y el incremento de la actividad de la cadena de transporte de electrones inducida por la hiperglucemia, genera daño oxidativo a distintas moléculas y, además, disminuye las defensas antioxidantes y la capacidad redox de la célula, lo cual contribuye con el desarrollo de las manifestaciones y las complicaciones de la DM2 (Calderón Salinas *et al.*, 2013).

### Sistema cardiovascular

A nivel cardiovascular, se produce una lipoperoxidación sobre las lipoproteínas plasmáticas, tanto de las apolipoproteínas como de los lípidos que la componen provocando alteraciones en la función, la concentración sanguínea, la síntesis y la degradación. Estas modificaciones producidas en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y en las de muy baja densidad (VLDL) pueden afectar el transporte

reverso del colesterol y la aclaración de los triacilglicéridos plasmáticos (Calderón Salinas *et al.*, 2013).

Por ello, los cambios oxidativos que se producen sobre la LDL le confieren un mayor potencial aterogénico, ya que esas LDL-oxidadas no son reconocidas por los receptores de macrófagos y pueden hacer que estos las identifiquen y formen una precipitación en el endotelio que genere las placas ateroscleróticas (Calderón Salinas *et al.*, 2013). Además, se ha visto que la concentración de la HDL está disminuida en comparación con los niveles de referencia, característico de las modificaciones del perfil lipídico en los pacientes diabéticos (Céspedes Miranda *et al.*, 2014).

### Sistema renal

Los riñones son un órgano de fácil ataque por parte de los agentes pro-oxidantes, los cuales van a alterar los lípidos de las membranas celulares al modificar su fluidez y estructura, lo que, finalmente, afecta su función y ocasiona la lipoperoxidación y la ruptura de las células e inflamación (Storino *et al.*, 2014).

En este caso, la lipoperoxidación que se origina compromete la integridad de la membrana basal y del epitelio, que ocasiona la pérdida de la función tanto glomerular como tubular (Storino *et al.*, 2014).

También, se ha encontrado un incremento del daño oxidativo sobre las nefronas de los pacientes diabéticos, lo que puede inducir a la apoptosis de las células del epitelio tubular y las células del endotelio glomerular; además,

contribuye así con el desarrollo de la nefropatía diabética, por lo que se ha propuesto que existe una relación entre los marcadores de estrés oxidativo y la enfermedad renal avanzada (Calderón-Salinas *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2011).

#### Sistema ocular

Se ha visto que la retina es un tejido extremadamente rico en membranas con lípidos poliinsaturados, lo cual lo convierte en un órgano sensible a la acción deletérea de los radicales libres derivados del oxígeno y el nitrógeno. Se vio que la hiperglucemia genera un aumento de la producción de óxido nítrico en las células de la retina acompañado de la formación de peroxinitritos que están implicados en la apoptosis de las células nerviosas de la retina (Storino *et al.*, 2014).

#### Sistema nervioso

En el caso del sistema nervioso, se ha visto que la interacción de estas alteraciones metabólicas y vasculares produce trastornos en la función neural, favoreciendo la pérdida del soporte neurotrófico y, a largo plazo, la aparición de la apoptosis de las neuronas, las células de Schwann y las gliales (Storino *et al.*, 2014).

## CONCLUSIONES

Mediante esta revisión, se puede determinar que la diabetes mellitus tipo 2 tiene una relación directa con el desarrollo del estrés oxidativo a través de una serie de mecanismos y vías moleculares que provocan el empeoramiento de la enfermedad.

Asimismo, la producción de distintas especies reactivas de oxígeno producen alteraciones estructurales y funcionales de diversos sistemas que contribuyen con el desarrollo de las complicaciones propias de la enfermedad.

En la actualidad, la valoración de la progresión de esta patología no está basada en la medición de sistemas de oxidación, sin embargo, las moléculas que son producto de estas reacciones sugieren que pueden tener una relación directa con la enfermedad y, por lo tanto, ser de gran utilidad en la práctica clínica.

Por esta razón, se recomendaría valorar el desarrollo de nuevos biomarcadores de estrés oxidativo aplicados en la diabetes mellitus tipo 2, los cuales podrían desempeñar un papel importante en cuanto a distintas estrategias de prevención de complicaciones de la enfermedad, para así tratar de evitar su progresión antes de que el daño causado sea mayor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Diabetes Association. (2018). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care, 41(Supplement 1), S13-S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>

Calderón Salinas, J. V., Muñoz Reyes, E. G. y Quintanar Escorza, M. A. (2013). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB. Revista de educación bioquímica*, 32(2), 53-66.

Calderón-Salinas, J. V., Muñoz-Reyes, E. G., Guerrero-Romero, J. F., Rodríguez-Morán, M.,

Bracho-Riquelme, R. L., Carrera-Gracia, M. A. y Quintanar-Escorza, M. A. (2011). Eryptosis and oxidative damage in type 2 diabetic mellitus patients with chronic kidney disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 357(1-2), 171-179. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-0887-1>

Céspedes Miranda, E. M., Riverón Forment, G., Alonso Rodríguez, C. y Cabrera Pérez-Sanz, E. (2014). Control glucémico y daño oxidativo a biomoléculas en diabéticos tipo 2. *Revista Cubana de Endocrinología*, 25(2), 46-56.

Cuerda, C., Luengo, L. M., Valero, M. A., Vidal, A., Burgos, R., Calvo, F. L. y Martínez, C. (2011). Antioxidantes y diabetes mellitus: Revisión de la evidencia. *Nutrición Hospitalaria*, 26(1), 68-78.

Evcimen, N. y King, G. (2007). The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*, 55, 498-510. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.04.016>

Goh, S.-Y. y Cooper, M. E. (2008). Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(4), 1143-1152. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1817>

Golbidi, S., Alireza Ebadi, S. y Laher, I. (2011). Antioxidants in the Treatment of Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 7(2), 106-125. <https://doi.org/10.2174/157339911794940729>

Hashim, Z. y Zarina, S. (2012). Osmotic stress induced oxidative damage: Possible mechanism of cataract formation in diabetes. *Jour-*

*nal of Diabetes and Its Complications*, 26(4), 275-279. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.04.005>

Heredia R., D., Fernández C., D., Alfonso R., J., Rodríguez V., E., Santana G., L. y Rodríguez P, M. (2014). 94 *Sistema antioxidante enzimático e indicadores de daño oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2*. Recuperado de <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/es/prologo?language=es>

Kaneto, H., Katakami, N., Matsuhisa, M. y Matsuo, T. (2010). Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, 2010, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2010/453892>

Likidlilid, A., Patchanans, N., Peerapatdit, T. y Sriratanasathavorn, C. (2010). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai Thangphaet*, 93(6), 682-693.

Ma, J., Nakagawa, Y., Kojima, I. y Shibata, H. (2014). Prolonged insulin stimulation down-regulates GLUT4 through oxidative stress-mediated retromer inhibition by a protein kinase CK2-dependent mechanism in 3T3-L1 adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(1), 133-142. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.533240>



Nwaneri, C. (2015). Diabetes mellitus: A complete ancient and modern historical perspective. *WebmedCentral Diabetes*, WMC004831. <https://doi.org/10.9754/journal.wmc.2015.004831>

Pathak, A. K., Sinha, P. K. y Sharma, J. (2013). Diabetes “ A Historical review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(1). <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i1.389>

Singh, D. K., Winocour, P. y Farrington, K. (2011). Oxidative stress in early diabetic nephropathy: Fueling the fire. *Nature Reviews. Endocrinology*, 7(3), 176-184. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.212>

Storino, M. A., Contreras, M. A., Rojano, J., Serrano, R. y Nouel, A. (2014). Complicaciones de la diabetes y su asociación con el estrés oxidativo: Un viaje hacia el daño endotelial. *Revista Colombiana de Cardiología*, 21(6), 392-398. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2014.09.004>

Takayanagi, R., Inoguchi, T. y Ohnaka, K. (2010). Clinical and experimental evidence for oxidative stress as an exacerbating factor of diabetes mellitus. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 48(1), 72-77. <https://doi.org/10.3164/jcfn.11-014FR>

Walton, E. L. (2017). Oxidative stress and diabetes: Glucose response in the cROSfire. *Biomedical Journal*, 40(5), 241-244. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.10.001>

