



Rev. Ciencias Médicas. Septiembre-octubre, 2015; 19(5): 973-985

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estrés oxidativo en la diabetes mellitus papel de la vitamina E y antioxidantes endógenos

Oxidative stress in diabetes mellitus, role of vitamin E and endogenous antioxidant

Ariel Montier Iglesias¹, Arle Luís Ramos Arencibia², Marcia Leticia Gómez García³, Javier Joaquín Pérez Cardoso⁴, Quinley Quintana Pérez⁵

¹Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Médico Residente de Tercer Año en Bioquímica Clínica. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna" de Pinar del Río. Correo electrónico: montieriglesias@princesa.pri.sld.cu

²Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Médico Residente de Tercer Año en Anatomía. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna" de Pinar del Río. Correo electrónico: sanarle04@princesa.pri.sld.cu

³Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Médico Residente de Tercer Año en Embriología Clínica. Profesora Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna" de Pinar del Río. Correo electrónico: letty@fcm.pri.sld.cu

⁴Licenciado en Bioquímica. Máster en Educación Superior. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: javierj@princesa.pri.sld.cu

⁵Licenciado en Microbiología. Máster en Educación Superior. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna. Pinar del Río. Correo electrónico: quinley@fcm.pri.sld.cu

Recibido: 2 de mayo de 2015.

Aprobado: 7 de noviembre de 2015.

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus es una entidad clínica resultado de la secreción deficiente de insulina que puede ser absoluta o relativa. El marcador bioquímico de la entidad es la hiperglucemia y es la causa de los síntomas característicos de su mal control. La hiperglucemia produce neuropatías, nefropatías, microangiopatía y

macroangiopatía.

Objetivo: describir el comportamiento de la vitamina E y antioxidantes endógenos en el estrés oxidativo por hiperglucemia crónica en el curso de la diabetes mellitus y las características de estos como antioxidantes.

Conclusiones: el conocimiento actualizado de las acciones vitamínicas y otros marcadores debidamente utilizados, son determinantes en la terapéutica o como marcadores de estrés en dicha entidad y contribuyen a la preparación del personal de salud en la calidad de la asistencia médica a los pacientes diagnosticados de una enfermedad crónica prevenible.

DeCS: Diabetes mellitus; Vitamina E; Albúminas; Ácido úrico; Bilirrubina.

ABSTRACT

Introduction: diabetes mellitus is a clinical entity resulting in poor insulin secretion that can be absolute or relative. Hyperglycemia is the biochemical marker of this entity and it is the cause of the characteristic symptoms of its poor control. Hyperglycemia causes neuropathies, nephropathies, microangiopathy and macroangiopathy.

Objective: to describe the behavior of vitamin E and endogenous antioxidants in the oxidative stress due to chronic hyperglycemia in diabetes mellitus and the characteristics of these antioxidants.

Conclusions: knowledge updating with respect of vitamins actions and other markers properly used, are crucial for the therapeutic to be followed or as stress markers of this entity, contributing to the instruction of health personnel and to the quality of medical care for the patients diagnosed with a preventable chronic disease.

DeCS: Diabetes Mellitus; Vitamin E; Albumins; Uric acid; Bilirubin.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un síndrome clínico que resulta de la secreción deficiente de insulina; esta deficiencia puede ser absoluta o relativa. La deficiencia es absoluta cuando la secreción de insulina es menor de lo normal y es relativa cuando no satisface el aumento de la demanda de insulina en condiciones en las que disminuye la acción de la hormona. El marcador bioquímico de la diabetes mellitus es la hiperglucemia. A su vez, esta es la causa de los síntomas característicos de la diabetes mellitus mal controlada: poliuria, polidipsia y pérdida de peso; en ocasiones también hay polifagia y visión borrosa. La hiperglucemia produce neuropatías, nefropatías, microangiopatía y macroangiopatía.

La diabetes puede aparecer en edades tempranas o avanzadas, puede ser resultado de un proceso autoinmune relacionado con predisposición genética que se desencadena por factores ambientales hasta ahora desconocidos, o bien, puede obedecer a la disminución en la sensibilidad a la acción o en la secreción de la insulina.

Como consecuencia de la hiperglucemia crónica, se observa disfunción y lesión en diversos órganos, especialmente en ojos, riñón, nervios, corazón y vasos,

complicaciones que producen una importante alteración del estado de bienestar y una disminución de la esperanza de vida.¹

Las dos complicaciones agudas más serias de la diabetes mellitus son la cetoacidosis diabética y el síndrome hiperosmolar no cetósico hiperglicémico.² La diabetes mellitus conduce al aumento de especies reactivas al oxígeno (ROS) y a una reducción de las defensas antioxidantes, incrementándose el estrés oxidativo (SO) responsable de muchas de las complicaciones de esta enfermedad. Los efectos causados se ven en la diabetes tipo 1, pero mucho más en la diabetes tipo 2.³ Los radicales libres son capaces de producir daño en distintos tejidos y contribuir al establecimiento de las complicaciones tardías de la diabetes.

El estrés oxidativo constituye una situación de desequilibrio entre agentes oxidantes y antioxidantes en favor de los primeros. Es el producto del desequilibrio de la relación, cantidad de ROS frente a la capacidad del organismo de eliminarlos. En los diabéticos hay mayor producción de ROS y debilitamiento de las defensas antioxidantes responsables de la eliminación de los radicales libres.⁴

Los principales mecanismos antioxidantes según la línea de defensa en el organismo están constituido por:

Macromoléculas: Transferrina, hemoglobina (Hb), mioglobina, ceruloplasmina.

Enzimas tipo 1: reducen parcialmente a los agentes oxidantes, generando oxidantes menos potentes. Antioxidantes con gran afinidad para catalizar con altas velocidades la reacción de reducción parcial de una especie reactiva: superóxido dimutasa (SOD), glutatión peroxidasa (Gpx), glutatión sulfidril transferasa (GST).

Enzimas tipo 2: reducen a los oxidantes a compuestos no oxidantes. Catalasa (CAT).⁵

Cosustratos antioxidantes: Glutatión oxidado (GHS)-sustrato glutatión reducido (GSSG), NADPH-NADP+H⁺ (sustrato reducido).

Enzimas tipo 3: son las enzimas encargadas de reducir nuevamente (regenerar) a los antioxidantes que fueron oxidados para reducir a los oxidantes. Que regeneran sustratos a cosustratos (reducidos) oxidantes: glutatión reductasa (GR): GSSG a GSH. Glucosa-6-P-deshidrogenasa (G6P-D), gluconato-6-P dehidrogenasa, MDP (málica/NADP⁺), Isocitrato deshidrogenasa citosólica (IDPc) dependiente de NADP⁺: NADP⁺ a NADPH+H⁺. tocofenilquinona reductasa (TQR), glutatión peroxidasa (GPx): Tocofenilquinona a vit E y Deshidroascorbato a ascorbato, deshidroascorbato reductasa (DAR).

Antioxidantes endógenos: GSH, NADPH, albúmina, ácido úrico, coenzima Q, bilirrubina, melatonina.

Antioxidantes exógenos: vit E (es el nombre colectivo para un sistema de ocho, relacionados, que son vitaminas antioxidantes liposolubles. tocoferoles tocotrienoles), vit C, beta carotenos, selenio, zinc, manganeso, polifenoles, licopenos, ácidos egálicos, flavonoides, quercitina, hesperidina, catequinas, taninas.⁶

Sistema de reparación. Polimerasas y ligasas de DNA, tiorreductasa (TR) elimina los tiol formados en las proteínas. metionina sulfidrilo reductasa (MSR): también reducción de tiol, Ubiquitinación de proteínas, glutatión peroxidasa (GPx) y fosfolipasa A: estas dos eliminan lipoperóxidos. Xantino oxidasa: regulación de la expresión genética. Transforma la 6 mercaptopurina (producto de la degradación de la azatioprina medicamento antipurínico) en el metabolito inactivo ácido 6-tiourico.

El uso excesivo del sistema de reparación y el intenso daño del ADN produce apoptosis celular protegiendo al órgano u organismo de daños locales, sistémicos y del cáncer.

En la hiperglucemia crónica producida por la diabetes:

- Los radicales de oxígeno están muy aumentados.
- Las defensas antioxidantes están disminuidas.
- Las reacciones oxidativas están en más, sobre todo la peroxidación lipídica y el ataque de los radicales hidroxilo al ácido desoxirribonucleico (ADN) alterando estructuralmente a las proteínas.

La hiperglucemia destruye gradualmente las defensas antioxidantes, haciendo posible que otras moléculas se vean comprometidas, incluso las estructurales. Tanto la glucosa como sus productos de glicación son potentes reductores que generan radicales de oxígeno.

Las defensas antioxidantes en este caso se ven alteradas por la disminución de:

- La concentración de vitamina C en los glóbulos blancos.
- La cantidad de superóxido dimutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GP), en glóbulos rojos y blancos.
- Vitamina E en el plasma.

Los mecanismos moleculares que explican los daños causados por la hiperglucemia crónica son:

- La acumulación de productos de glicosilación avanzada (PGA).⁷
- La activación de la vía del sorbitol.

La hiperglucemia cumple un rol fundamental en la alteración del estado de redox del cuerpo. Aumenta los niveles de especies reactivas al oxígeno (ROS), por diferentes vías:

- Aumentando la formación de los productos de glicosilación avanzada (PGA).
- Activando a la proteína quinasa C (PQC).⁸
- Disminuyendo el NADPH+H⁺ intracelular.

- Activando la producción de ROS en la mitocondria.

Los productos de glicosilación avanzada (PGA) son el resultado de la reacción de la glucosa y otros monosacáridos con proteínas. Produciéndose moléculas modificadas química y biológicamente que llevan a diversos desequilibrios.

La glicosilación no enzimática de proteínas produce directamente anión superóxido (O_2^-), en cantidades suficientes como para desencadenar peroxidación lipídica.

El glioxal-especie derivada de la oxidación de la glucosa, degradación de proteínas glicosiladas y peroxidación-acelera la formación de PGA. El glioxal está elevado en la hiperglucemia crónica.

Otro modo de aumentar la producción de ROS por los PGA, es mediante su unión con receptores específicos denominados RAGE (receptor for advanced glycation end products). De esta forma se provocan efectos intracelulares que elevan los niveles de ROS.

La vía del sorbitol implica 2 reacciones en las que intervienen las enzimas aldosa reductasa (AR) y el sorbitol deshidrogenasa (SDH). Esta constituye una de las vías fundamentales en la degradación de la glucosa y tiene gran importancia en aquellos tejidos que no requieren de la insulina para la captación de glucosa. Resulta de interés que estos tejidos (riñón, retina, cristalino y sistema nervioso) son de los que en mayor proporción se presentan las complicaciones crónicas de los diabéticos.

Los mecanismos por los cuales esta vía puede causar daños en los tejidos de pacientes diabéticos son:

- La depleción del $NADPH + H^+$ intracelular.
- El incremento de la concentración de fructosa.
- La acumulación del sorbitol.

La activación de la vía del sorbitol ocasiona un aumento de la producción de fructosa intracelular, que puede entrar en la ruta glucolítica ya sea como fructuosa-6-fosfato o como fructuosa-1-fosfato. Estas sustancias poseen también capacidad reactiva suficiente como para glicosilar proteínas y generar por lo tanto anión superóxido, contribuyendo al incremento del stress oxidativo.

La hiperglucemia mantenida lleva a la activación de las PQC (proteína quinasa C) observada en los pacientes diabéticos.⁸

Cada vez existen más evidencias que niveles altos de glucosa sanguínea favorecen la glicosilación no enzimática de las proteínas tisulares de larga duración, enzimas e incluso DNA; una de las proteínas que sufren esta glicosilación es la HbA1c; esta hemoglobina sufre una serie de lentas redistribuciones químicas originando productos finales de glicosilación avanzada (PFGA), que suelen acumularse y que estarían involucrados en la generación de Radicales Especies Reactivas derivadas del oxígeno (ROS).

Estos radicales pueden atacar los dobles enlaces de los ácidos grasos poliinsaturados induciendo la lipoperoxidación, el cual puede producir un mayor daño celular oxidativo. Tales daños pueden ser prevenidos o moderados por un sistema antioxidante, que recogerían ROS.⁹

Un sistema antioxidante depende primero de la presencia de elementos trazas como selenio, cobre, zinc y magnesio (co-factores enzimático inorgánicos); segundo, de una adecuada concentración de vitamina E, C y Beta caroteno en el citoplasma y lípidos de la membrana de las células.^{10, 11} Es muy difícil medir, in vivo, los niveles de radicales libres debido a su vida media corta, su gran reactividad y su baja concentración. Así la medición de lipoperoxidación es un buen marcador para determinar el daño oxidativo de la célula, para lo cual se usan mediciones indirectas, tales como la formación de un complejo coloreado de TBA-Malonaldehído (MDA).

Algunos estudios demuestran el aumento de productos derivados de la acción de radicales libres, en suero u otros componentes sanguíneos en la diabetes. La GPx está disminuida en neuropatía diabética experimental en ratones tratados con aloxana 7-21 días después de la inducción de diabetes. El ácido lipoico se ha usado en el tratamiento de la neuropatía diabética tanto en modelos animales como humanos. Otros estudios demuestran que el tratamiento con vitamina E tiene efectos beneficiosos en la protección frente a complicaciones vasculares de pacientes diabéticos. Se ha sugerido que uno de los factores de riesgo que explica la mayor tasa de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos tipo 2 es el aumento en el estrés oxidativo.¹²

Es por ello, que se pretende describir el comportamiento de la vitamina E y antioxidantes endógenos en el estrés oxidativo por hiperglucemia crónica en el curso de la diabetes mellitus.

DESARROLLO

La albúmina, que al igual que las proteínas totales y el ácido úrico se consideran antioxidantes secundarios. Poseen núcleos coordinados y su papel fundamental es captar las especies reactivas del oxígeno, formadas a partir de otras moléculas, evitando las reacciones en cadena.^{13, 14} El producto de glicación más abundante en el plasma es la albúmina glicada (gHSA). Se ha relacionado a la gHSA con problemas renales, retinales y vasculares asociados a la diabetes.

El ácido úrico (producto final del metabolismo de las purinas) ha sido considerado tradicionalmente un producto de desecho del catabolismo de las purinas en el hombre, sin ningún tipo de papel fisiológico. Su presencia en el cuerpo humano aun más es considerada un factor de riesgo en diversas patologías. Sin embargo, en los últimos años, diversos estudios han destacado la capacidad antioxidante del ácido úrico confiriéndole algunos beneficios.

El ácido úrico ejerce acción protectora por formar estructuras inactivas prooxidantes que evitan la tolerancia presente en los nitritos y generan la síntesis de glutatión peroxidasa. Se puede apreciar de esta forma que en general los antioxidantes, como proteínas, albúmina y ácido úrico, al colisionar con los radicales libres, le ceden un electrón a expensas de su oxidación y los transforman en radicales libres menos tóxicos.⁶

La distribución del ácido úrico en el organismo es ubicua, estando presente tanto dentro de las células como en la mayoría de los fluidos corporales, lo que le permite tener un mayor espectro de acción antioxidante dentro del cuerpo humano. El ácido úrico de hecho es el antioxidante no enzimático más importante del cuerpo humano, con un espectro de acción amplio, siendo capaz de capturar radicales libres, iones metálicos tales como el hierro y el cobre, inhibir el daño producido por el peroxinitrito (radical libre altamente reactivo) y actuar como una sustancia oxidable capaz de aceptar electrones.

Entre los efectos beneficiosos que se le confieren al ácido úrico por su capacidad antioxidante se encuentran:

-Efectos neuroprotectores.

Un estudio del Hospital Clínico de Barcelona ha probado los efectos neuroprotectores del ácido úrico, lo que puede ayudar en el pronóstico de casos de infarto cerebral.¹⁴ El ácido úrico como antioxidante natural, podría combatir el exceso de radicales libres en el cerebro, que actúan perjudicialmente durante el infarto. Esto se interpreta como un signo de que los niveles de ácido úrico son buenos indicadores del estrés oxidativo al que se somete el organismo por la acción de factores de riesgo cardiovascular, lo que ha llevado al Hospital Clínico de Barcelona a perfilar el ácido úrico como un nuevo marcador independiente del pronóstico de la enfermedad.

Esta capacidad neuroprotectora del ácido úrico también ha sido identificada en modelos de isquemia experimental, en estos ensayos con animales la administración exógena de ácido úrico redujo el volumen de lesión y el grado de afectación neurológica de la isquemia. En un estudio reciente también se analizaron 881 pacientes consecutivos con ictus en los que se midieron los niveles de ácido úrico antes del inicio de los síntomas. En estos pacientes, tanto la afectación neurológica inicial como el tamaño final del infarto y la situación clínica en el momento del alta médica estaban inversamente relacionadas con los niveles séricos de ácido úrico, observándose también que por cada mg/dl de incremento del ácido úrico existía un 12% de incremento de la probabilidad de recuperación neurológica completa.¹⁴

-Los niveles elevados de ácido úrico podrían retardar la progresión de la enfermedad de Parkinson.

En el estudio del Instituto Mass General para Enfermedades Neurodegenerativas y la Escuela de Salud Pública de Harvard, los niveles naturalmente elevados del antioxidante ácido úrico podrían frenar la progresión de la enfermedad de Parkinson en el ser humano. Esta afección cursa con temblores, rigidez, dificultad para caminar y otros síntomas, es causada por la destrucción de las células del cerebro que producen el neurotransmisor dopamina. Ese estudio le hizo seguimiento a un grupo de pacientes recién diagnosticados con Parkinson para ver si un medicamento experimental podría demorar la progresión de la enfermedad, medida por la necesidad de iniciar la terapia estándar con medicamentos y por las imágenes de las estructuras del cerebro que producen la dopamina.

Se analizaron los niveles de ácido úrico de las muestras de sangre de unos 800 participantes, que se compararon con información sobre la progresión de los síntomas de los participantes del ensayo y los resultados del estudio de imágenes. Los resultados del estudio mostraron que los participantes con los más altos niveles de

ácido úrico en el inicio del estudio tenían alrededor de la mitad del riesgo de tener que empezar una terapia con medicamentos para el tratamiento del Parkinson en comparación con aquellos con los niveles más bajos.¹⁴

-Otra enfermedad en la que se han realizado estudios relacionados con la capacidad antioxidante del ácido úrico es la esclerosis múltiple. Se sabe que la incidencia de la enfermedad en pacientes con gota es un 10% menor en comparación con la población general; además, los pacientes con esta enfermedad presentan menor concentración de ácido úrico respecto de los controles.¹⁴

Se ha postulado que el ácido úrico puede pasar de ser una excelente molécula antioxidante a una fuerte molécula prooxidante. Este cambio puede depender de los sistemas físicos químicos y estructuras químicas que interactúan con el ácido úrico (Ej: presencia de ácido ascórbico, metales de transición, moléculas pro-oxidantes, etcétera). Adicionalmente, de acuerdo a ciertos estudios *in vitro*, se ha podido demostrar que este paso de antioxidante a prooxidante del ácido úrico es dependiente, además, del compartimento intracelular o extracelular en donde se encuentre.

La actividad antioxidante de hecho es más eficiente en condiciones hidrofílicas o acuosas que en medios hidrofóbicos. Por esto, es muy probable que a nivel extracelular, como en el plasma sanguíneo, las propiedades antioxidantes del ácido úrico se realicen en condiciones adecuadas, debido a las propiedades de hidrosolubilidad y a la presencia de otras moléculas antioxidantes que son capaces de reciclar al ácido úrico para perpetuar su acción antioxidante. Por el contrario, se ha visto que cuando el ácido úrico pierde estas condiciones fisicoquímicas antes descritas, como en el caso de la entrada a la célula (medio intra-celular), o en zonas altamente hidrofóbicas (por ejemplo la placa aterosclerótica y tejido adiposo). En estas zonas, esta molécula adquiere propiedades pro-oxidantes y fomenta la perpetuación del estrés oxidativo en estos compartimentos.

Kim y colaboradores, recientemente, han implementado una novedosa, sensible y específica técnica analítica (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem) con el fin de determinar los niveles de ácido úrico extracelulares e intracelulares en forma independiente. Este interesante trabajo entrega una importante proyección básica y clínica, puesto que la estrategia para estudiar por separado, y muy detalladamente, las funciones del ácido úrico tanto a nivel extracelular como también en forma intracelular; podrá ayudar a resolver la paradoja del ácido úrico.^{14,15, 16}

En estudios recientes *in vitro* se ha mostrado que la bilirrubina funciona eficazmente como captador de radicales libres peroxilos, e incluso se ha visto que su actividad antioxidante de la peroxidación lipídica puede ser mayor que la del alfa-tocoferol, hasta ahora considerado el mejor antioxidante. Estos datos apoyan la idea de un posible efecto beneficioso de la bilirrubina como antioxidante fisiológico en la cadena respiratoria celular.

Otro motivo adicional para implicar a la bilirrubina como una molécula defensiva es que recientemente se ha visto que la enzima hemoxidasa es una proteína de choque calórico (sustancia que se produce en respuesta a diversos tipos de estrés, entre ellos el estrés oxidante), de cuya actividad se produce por un lado la formación del antioxidante liposoluble permeable a las membranas, la bilirrubina, y por otro la disminución de las concentraciones intracelulares de hem, que es capaz de catalizar

reacciones de radical oxígeno. La bilirrubina es, por un lado, inhibidor de la peroxidación en los liposomas, y por otro, además, atrapa y reacciona rápidamente con el oxígeno simple, que se considera como una toxina biológicamente importante.

Se han realizado diversos estudios con vitaminas antioxidantes en humanos que han sugerido que estas sustancias pueden reducir la incidencia de algunas enfermedades (ej. arteriosclerosis) y sus complicaciones.^{17,18}

Los antioxidantes que son agentes de reducción pueden también actuar como pro-oxidantes. La importancia relativa de las actividades de los antioxidantes como pro-oxidantes y antioxidantes es un área de investigación actual, pero la vitamina C, por ejemplo, parece tener una acción mayormente antioxidante en el cuerpo. Hay menos datos disponibles para otros antioxidantes de la dieta, como los polifenoles antioxidantes, el zinc, y la vitamina E.

La vitamina E:

- Neutraliza el oxígeno simple.
- Captura radicales libres hidroxilo.
- Captura anión superóxido.
- Neutraliza peróxidos.

Algunos resultados sugieren que la vitamina E tiende a mejorar la glucemia, disminuir la HbA1c y peroxidación lipídica y aumenta los antioxidantes totales en el grupo diabético.¹⁷⁻²¹

Los resultados, sin embargo, no han sido homogéneos y en algunos ensayos la adición de vitaminas antioxidantes a la dieta no demostró ser beneficiosa en ningún sentido.²²

Los beneficios aportados por el consumo de antioxidantes sobre la reducción del riesgo a padecer enfermedades de diferentes etiologías y sus complicaciones tales como la diabetes mellitus, las enfermedades vasculares o cáncer, no se encuentra sustentado con evidencias provenientes de estudios de prevención de eventos. Diferentes argumentos tratan de explicar los resultados negativos obtenidos en estudios. Por otra parte, referencias aisladas y su propio modo de acción hace pensar que su utilidad es cierta. La dilucidación de esta polémica continúa y se necesitan más evidencias para sustentar el beneficio de su consumo. Una reducción de la capacidad antioxidante total ante evidencia de daño puede indicar una falta de respuesta, disminución de antioxidantes o un insulto oxidativo que supera la capacidad antioxidante y con ello la indicación de una intervención terapéutica antioxidante.

Dado que existen datos que indican que en la diabetes el estrés oxidativo parece estar causado tanto por un aumento en la producción de radicales libres como por una disminución en los sistemas de defensa antioxidante; se abre una nueva vía de tratamientos adyuvantes: el uso de antioxidantes para evitar sus complicaciones.²³⁻²⁵

La albúmina, el ácido úrico y la bilirrubina participan, durante el estrés oxidativo por hiperglucemia crónica, como potentes antioxidantes endógeno y su actividad ofrece

una orientación del nivel de daño que se ha producido. La vitamina E por sus múltiples acciones antioxidantes puede ser utilizada como tratamiento adyuvante en la diabetes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chile. MINSAL. Guía Clínica AUGE. Diabetes mellitus tipo 1. Chile: MINSAL. 2013; 10.
2. USA. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care January. 2014; 37(Suppl 1): S14-S80.
3. Eshaq RS, Wright WS, Harris NR. Oxygen delivery, consumption, and conversion to reactive oxygen species in experimental models of diabetic retinopathy. Redox Biol. 2014; 2: 661-666.
4. Anu Rahal A, Amit Kumar A, Vivek Singh V, Brijesh Yadav B, Ruchi Tiwari R, et al. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. BioMed Research International. 2014; 2014: 1-19.
5. Gökhan Sadi, Davut Bozan, Huseyin Bekir Yildiz. Redox regulation of antioxidant enzymes: post-translational modulation of catalase and glutathione peroxidase activity by resveratrol in diabetic rat liver. Molecular and Cellular Biochemistry. August 2014; 393(1-2): 111-122.
6. Bouayed J, Bohn T. Exogenous antioxidants—Double-edged swords in cellular redox state. Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. Oxid Med Cell Longev. 2010 Jul-Aug; 3(4): 228-237.
7. Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. PNAS. 2012; 109(39).
8. Cruz Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Abraham Marcel EA, Yanes Quesada M. Aldosa reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Rev Mex Patol Clin. 2012; 58(2): 102-107.
9. Colucci R, Currià M. Diabetes mellitus, hemoglobina glicosilada y stress oxidativo. Buenos Aires: Orthomolecular; 2010.
10. Mascio P, Murph ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. Am J Clin Nutr. 1991; 53(1): 194-200.
11. Heredia R. D, Fernández C. D, Alfonso R. J, Rodríguez V. E, Santana G. L et al. Sistema antioxidante enzimático e indicadores de daño oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2. Rev. chil. endocrinol. Diabetes. 2014; 7(3): 94-98.
12. Gábor C, Francis J, Miller Jr. Oxidative Stress in Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2014 Apr; 15(4): 6002-6008.

13. López Rodríguez G, Suárez Dieguez T. Albumin and transferrin are antioxidants that prevent lipoperoxidation in vitro. *Rev. latinoam. Quím.* 2010; 38(3).
14. Díaz Arce D, Cabada Pérez F. Ácido úrico: ¿Antioxidante o pro-oxidante? Su relación con la hipertensión arterial. *Rev Panorama Cuba y Salud.* 2010; 5(1): 5-15.
15. Amar Nagesh K, Pathiputhuru A, Jupalle Nagaiah N, Robby K, Anuj Kumar S. Review of concepts and controversies of uric acid as antioxidant and pro-oxidant - an uncertainty. *Archives Medical Review Journal.* 2015; 24(1): 19-40.
16. Itahana Y, Han H, Barbier S, Lei Z, Rozen S, et al. The uric acid transporter SLC2A9 is a direct target gene of the tumor suppressor p53 contributing to antioxidant defense. *Oncogene.* 2015; 34(14): 1799-1810.
17. Cumming KT, Raastad T, Holden G, Bastani NE, et al. Effects of vitamin C and E supplementation on endogenous antioxidant systems and heat shock proteins in response to endurance training. *Physiological Reports.* 7 October 2014; 2(10).
18. Ogbera AO, Ezeobi E, Unachukwu C, Oshinaike O. Treatment of diabetes mellitus-associated neuropathy with vitamin E and Eve primrose. *Indian J Endocr Metab.* 2014; 18(6): 846-9.
19. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-Regression Analyses, Meta-Analyses, and Trial Sequential Analyses of the Effects of Supplementation with Beta-Carotene, Vitamin A, and Vitamin E Singly or in Different Combinations on All-Cause Mortality: Do We Have Evidence for Lack of Harm? *PLoS One.* 2013; 8(9).
20. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: A meta-analysis. *Curr Aging Sci.* Jul 2011; 4(2): 158-170.
21. Mathew MC, Ervin AM, Tao J, Davis RM. Antioxidant vitamin supplementation for preventing and slowing the progression of age-related cataract. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13; 6.
22. Rosas Guzmán J, Calles J. Consenso de Prediabetes. Argentina: Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD); 2010.
23. Maghzal GJ, Leck MC, Collinson E, Li C, Stocker R. Limited Role for the Bilirubin-Biliverdin Redox Amplification Cycle in the Cellular Antioxidant Protection by Biliverdin Reductase. *The journal of biological chemistry.* 2009; 284(43): 29251-29259.
24. Ogbera AO, Ezeobi E, Unachukwu C, Oshinaike O. Treatment of diabetes mellitus-associated neuropathy with vitamin E and Eve primrose. *Indian J Endocr Metab.* 2014; 18(6): 846-9.
25. Fabbrini E, Serafini M, Baric IC, Hazen SL, Klein S. Effect of Plasma Uric Acid on Antioxidant Capacity, Oxidative Stress, and Insulin Sensitivity in Obese Subjects. *Diabetes March.* 2014; 63(3): 976-981.

Dr. Ariel Montier Iglesias. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Médico Residente de Tercer Año en Bioquímica Clínica. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna" de Pinar del Río. Correo electrónico: montieriglesias@princesa.pri.sld.cu