

Escuela Latinoamericana de Medicina

Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético

Lic. Dariel Díaz Arce

Resumen

Se revisaron algunas evidencias que relacionan a las especies reactivas del oxígeno con los principales mecanismos que explican las complicaciones observadas en los pacientes con diabetes mellitus. La generación de productos de glicosilación avanzada, la activación de la vía de los polioles y de las hexosaminas, así como la activación de las proteínas quinasas C están en estrecha relación con la generación de especies reactivas de oxígeno que conducen a un estrés oxidativo crónico en estos pacientes. También se revisaron algunas referencias que sugieren que un posible tratamiento antioxidante puede mejorar su cuadro clínico.

Palabras clave: Especies reactivas del oxígeno, hiperglicemia, estrés oxidativo, diabetes mellitus.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica de elevada incidencia y prevalencia al nivel mundial. En Cuba el número de enfermos ha crecido notablemente en los últimos años manteniéndose entre las primeras 10 causas de muerte desde 1970.¹ Esta enfermedad es particularmente conocida por su hiperglicemia crónica, la cual es considerada como el agente causal de las complicaciones microvasculares y macrovasculares en estas personas.² Además está muy relacionada con el riesgo de padecer infarto de miocardio³ y otras manifestaciones tardías de la enfermedad como neuropatías, nefropatías, entre otras.

Los mecanismos moleculares propuestos para explicar los daños causados por la hiperglicemia crónica son varios y dependen en gran medida de los órganos y

tejidos que se analicen. Algunos autores hasta el momento indican los siguientes: acumulación de *productos de glicosilación avanzada* (PGA; en inglés AGE; *Advanced Glycation End-Products*); activación de la vía del sorbitol; activación de diversas vías mediadas por las proteínas quinasas C (PQC); activación de la vía de las hexosaminas y el incremento del estrés oxidativo.^{4,5}

Los resultados de algunas investigaciones recientes hacen referencia a una posible relación entre todos los mecanismos antes propuestos y la generación de estrés oxidativo en el paciente diabético. Es por ello que el objetivo del presente trabajo fue exponer mediante una revisión bibliográfica algunas de las evidencias experimentales que relacionan al estrés oxidativo en la hiperglicemia crónica, como una consecuencia de los demás mecanismos planteados antes.

¿Está la hiperglicemia relacionada con el estrés oxidativo?

Múltiples han sido los resultados publicados que avalan la relación entre la hiperglicemia y el estrés oxidativo. Baste solo citar algunos ejemplos.

Una investigación con 2 296 personas adultas realizada en EE. UU. asoció las elevadas concentraciones de glucosa sanguínea a valores disminuidos de glutatión reducido (GSH) y elevados de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS). Todo esto aun cuando la actividad de la enzima glutatión peroxidasa fue elevada.⁶ Otro estudio epidemiológico en EE. UU. con 1 289 personas adultas sin antecedentes de diabetes mellitus, indicó una relación inversa entre la concentración de glucosa sanguínea y la concentración de alfa-tocoferol plasmática, después de ajustarse el análisis por edad, sexo, hábito de fumar, ejercicio físico, entre otras variables relacionadas con el estrés oxidativo.⁷

Aunque los TBARS son pobres biomarcadores de peroxidación lipídica (POL) *in vivo* por el elevado número de especies que interfieren con la técnica, los resultados anteriores sugieren que la glucosa puede ejercer un importante papel en el estado redox del organismo.

La posible relación entre glucosa y estrés oxidativo ha sido avalada por otros experimentos *in vitro* e *in vivo*. Un estudio en la línea de células beta pancreáticas MIN-6 expuesta por 2 h a elevadas concentraciones de glucosa estimuló la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) detectada por la tinción del di-acetado-2',7'-diclorofluoresceína. Además se produjo una marcada disminución de los niveles de alfa tocoferol en las membranas de este tipo celular.⁸

Un resultado similar al anterior se observó en células mononucleares y polimorfonucleares de personas sometidas a la ingestión de 75 g de glucosa. Estos tipos celulares además mostraron una elevada producción de especies reactivas de oxígeno con un máximo a las 2 h después de la ingestión del exceso de glucosa correlacionado con una disminución significativa de los niveles de alfa tocoferol en sus membranas.⁹ Lo anterior parece deberse a una inhibición de la unión de este compuesto a este tipo de células, lo que pudiera estar asociado a un desbalance redox intracelular que conduce a POL ante concentraciones de glucosa

superiores a los 16,8 mmol/L.¹⁰

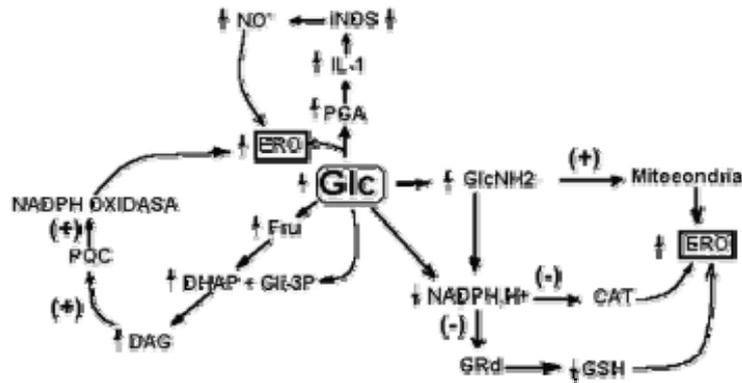
Otro estudio en células endoteliales de la vena umbilical expuestas a elevadas concentraciones de glucosa durante 2 semanas mostró una inducción en la expresión de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx) a partir del séptimo día de tratamiento.¹¹ Una investigación similar fue realizada en fibroblastos humanos expuestos a concentraciones de glucosa de 5 mmol/L y 22 mmol/L por 12 semanas. En este caso se demostró que los fibroblastos de los pacientes diabéticos con nefropatía presentan una afectación en la expresión de estas enzimas antioxidantes, no así los pacientes diabéticos sin nefropatías o aquellos no diabéticos con afectación renal.¹²

Una investigación en Cuba con niños y adolescentes diabéticos tipo 1 indicó que estos poseían mayores concentraciones de proteínas oxidadas y menores de GSH y de la actividad de las enzimas CAT y SOD que los niños del grupo control.¹³ Además se obtuvo una correlación negativa significativa entre las concentraciones de malondialdehído (MDA) y las de glutatión reducido (GSH) y entre las concentraciones de grupos carbonilos (proteínas oxidadas) y actividad de la SOD.¹³

Una publicación posterior realizada por otros autores mostró que los niveles de alfa tocoferol y de coenzima Q 10 en las membranas de los eritrocitos de niños y jóvenes diabéticos tipo 1 estaban elevados a pesar de los altos valores de glicemia.¹⁴ No obstante, tal contradicción con los resultados expuestos en párrafos anteriores parece perderse cuando se sabe que los eritrocitos humanos poseen en sus membranas un sistema de naturaleza proteica capaz de unir alfa tocoferol aun a elevadas concentraciones de glucosa.¹⁵

Todo esto sugiere que una exposición a elevadas concentraciones de glucosa sanguínea puede generar un incremento de ERO, que reaccionan con los sistemas antioxidantes primarios del organismo (Ej: alfa tocoferol y GSH) provocando su disminución en concentración. Además sugiere que las ERO generadas ante tal estímulo son capaces de inducir la síntesis de otras barreras defensivas como las enzimas antioxidantes Cu/Zn-SOD, CAT y GPx. No obstante, cuando la exposición a altas concentraciones de glucosa es mantenida durante mucho tiempo, como es el caso de los pacientes diabéticos, la situación parece cambiar. Esto pudiera deberse a que la hiperglicemia crónica mantiene también un estrés oxidativo crónico capaz de dañar múltiples moléculas de importancia biológica entre las que se pueden encontrar el ADN celular y las enzimas anteriormente señaladas.

Pero, ¿cómo se producen las ERO y por tanto este desbalance redox en el paciente diabético? Veamos algunas consideraciones desde el punto de vista de los mecanismos que se proponen para explicar los efectos tóxicos de la elevación en las concentraciones de glucosa sanguínea. Estos mecanismos se resumen en la figura.



CAT: catalasa, GSH: glutatión reducido, GRd: glutatión reductasa, Fru: Fructosa, DHAP: dihidroxiacetona fosfato, Gli-3P: gliceraldehído 3 fosfato, DAG: diacil glicerol, GlcNH₂: glutamina, Glc: glucosa, las flechas hacia arriba o abajo indican que aumenta o disminuye respectivamente, (+): indica que se activa, (-): indica que se inhibe.

Fig. Las elevadas concentraciones de glucosa sanguínea pueden aumentar los niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO), por diferentes vías: aumentando la formación de los productos de glicosilación avanzada (PGA); activando a la proteína quinasa C (PQC); disminuyendo el NADPH, H⁺ intracelular; activando la producción de ERO en la mitocondria.

Productos de glicosilación avanzada y estrés oxidativo

Los PGA son fundamentalmente el resultado de la reacción de la glucosa y otros monosacáridos con proteínas y aminoácidos. De este modo se producen moléculas modificadas química y biológicamente capaces de ocasionar graves daños al organismo.^{4,5,16}

Un estudio en conejos de experimentación ha reportado una correlación positiva entre los niveles de LDL oxidada y PGA, MDA y PGA y negativa entre GPx y PGA, lo que parece estar relacionado con el surgimiento de placas ateromatosas.¹⁷

Desde hace más de una década se conoce que la glicosilación no enzimática de proteínas puede generar directamente la producción de anión superóxido (O₂⁻), en cantidades suficientes como para desencadenar *in vitro* peroxidación lipídica.¹⁸

Asimismo el glioxal, especie derivada de la oxidación de la glucosa, degradación de proteínas glicosiladas y peroxidación lipídica, puede acelerar la formación de PGA. De este modo se ha observado *in vitro* que este compuesto puede generar citotoxicidad mediada por un incremento de la generación de ERO y disminución de GSH intracelular.¹⁹ La cantidad de esta molécula podría estar elevada bajo condiciones de hiperglicemia crónica.

Otro modo de incrementar la producción de ERO por las AGE es mediado por su unión con receptores específicos denominados RAGE (por sus siglas en inglés: *receptor for advanced glycation end products*), lo que provoca diversos eventos intracelulares entre los que se encuentra la elevación en los niveles de ERO.²⁰ Lo anterior pudiera deberse a un aumento en la expresión de algunas citoquinas como la interleucina 1 (IL-1), citoquina cuya expresión se eleva en macrófagos

tratados con AGE.⁴ Esta molécula se ha propuesto como mediadora del daño oxidativo en el páncreas de pacientes que desarrollan diabetes mellitus tipo 1, estimulando la síntesis del óxido nítrico (NO*^{*}).²¹ El NO*^{*} es una molécula radicalica capaz de reaccionar con el anión superóxido y generar otras especies reactivas altamente deletéreas para la célula.^{21,22}

Otra hipótesis sugiere que la glicosilación de proteínas puede ser la causa de la disminución que se observa en algunos casos de la actividad de las enzimas antioxidantes en plasma de los pacientes diabéticos.¹³ No obstante, en esta hipótesis queda por demostrar si la glicosilación de estas enzimas ocurre verdaderamente o está tamponada por otras proteínas que se encuentran en mucha mayor concentración en plasma. Las principales vías de generación de ERO por los PGA se resumen en la figura 1.

Activación de la vía del sorbitol y generación de estrés oxidativo

La vía del sorbitol implica una secuencia de 2 reacciones en las que intervienen las enzimas aldosa reductasa (AR) y la sorbitol deshidrogenasa (SDH), como se muestra a continuación.



Esta constituye una de las vías fundamentales en la degradación de la glucosa y tiene gran relevancia en aquellos tejidos que no requieren de la insulina para la captación de glucosa. Resulta de interés señalar que estos tejidos (riñón, retina, cristalino y sistema nervioso) son en los que en mayor proporción se presentan las complicaciones crónicas en los individuos diabéticos.⁴

Los mecanismos por los cuales esta vía puede causar daños a los tejidos de pacientes hiperglicémicos se basan fundamentalmente en las consideraciones siguientes: *depleción del NADPH,H⁺ intracelular; incremento de la concentración de fructosa y acumulación del sorbitol*. Estos mecanismos han sido ampliamente tratados por otros autores, por lo que acá se hará referencia solo al vínculo entre estos y el estrés oxidativo.

Efecto de la disminución en la concentración de NADPH,H⁺ sobre el estrés oxidativo

Como se mostró en la secuencia de reacciones anteriores, una activación de la vía de los polioles ocasionaría una disminución en las concentraciones de NADPH,H⁺, importante molécula requerida para mantener el estado redox intracelular. El NADPH,H⁺ es formado a partir del NADP⁺ fundamentalmente en el ciclo de las pentosas fosforiladas, del que existen evidencias que indican una inhibición *in vivo* ante situaciones de hiperglicemia crónica.²³

Las enzimas antioxidantes CAT y glutatión reductasa (GRd) tienen como cofactor

enzimático al NADPH,H⁺,^{24,25} por lo que la disminución de este último provocaría también una inhibición de la actividad de estas proteínas. Esto a su vez produciría la caída en las concentraciones intracelulares de GSH y un aumento en los niveles de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y sus productos de oxidación. De este modo la elevación en la expresión de las enzimas antioxidantes observada por algunos autores, se vería contrarrestada por una posible inhibición de su actividad.

Efectos de la acumulación de fructosa sobre el estrés oxidativo

La activación de la vía del sorbitol ocasiona una sobreproducción de fructosa intracelular, que puede entrar en la ruta glucolítica ya sea como fructosa-6-fosfato o como fructosa-1- fosfato.

Sea cual fuese el modo de entrada, el resultado siempre sería un incremento en las cantidades de los intermediarios gliceraldehído-3-fosfato (G3P) y dihidroxiacetona-fosfato (DHAP).²⁶ Para esto se debe tener en cuenta que la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (G3PDH) puede estar inhibida por múltiples mecanismos en los pacientes diabéticos con hiperglicemia mantenida.^{4,23} Por otro lado es bien reconocido en la literatura que la entrada de fructosa a la ruta glucolítica como fructosa-1-fosfato genera directamente DHAP y gliceraldehído, evadiendo además un importante punto de control de esta vía metabólica dado por la enzima fosfofructo quinasa.¹

Los metabolitos antes mencionados poseen también capacidad reactiva suficiente como para glicosilar proteínas y generar por tanto anión superóxido y contribuir de esta manera al estrés oxidativo.

Activación de la vía de las hexosaminas y estrés oxidativo

La acumulación de fructosa puede también estimular la actividad de la vía de las hexosaminas, porque la formación de glucosamina-6-fosfato proviene exclusivamente de la fructosa-6-fosfato y glutamina.

La activación de esta vía ha sido asociada con el desarrollo de resistencia a la insulina,²⁷ lo que puede estar mediado por la estimulación en la expresión de genes como los de TGF α y β ²⁸ y del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1).²³

Algunos estudios *in vitro* sugieren que la activación de esta vía está relacionada con la producción mitocondrial de anión superóxido.²³ Así se ha observado que condiciones de elevados niveles de glucosa, conducen a la elevación en los niveles de esta especie radicalica concomitante a la activación de la vía de las hexosaminas. Sin embargo, cuando se disminuye la producción de superóxido se inhibe la activación de la vía antes mencionada.²³

Por otro lado, algunos autores plantean que el estrés oxidativo en pacientes diabéticas en gestación puede afectar desfavorablemente el desarrollo del embarazo.²⁹ Un estudio en ratas diabéticas en gestación ha relacionado a la activación la vía de las hexosaminas con una expresión anormal de genes embrionarios.³⁰ Lo anterior parece estar relacionado con una afectación del

balance redox intracelular, producido por una inhibición del ciclo de las pentosas fosforiladas y con esto del NADPH, H⁺.³⁰

Los resultados anteriores sugieren un lazo de retroalimentación positiva en el cual el estrés oxidativo activa la vía de las hexosaminas y esta a su vez conduce a la generación de más ERO y por tanto a acentuar aún más el desbalance redox. Ver resumen en la figura.

Activación de la PQC y estrés oxidativo

Las PQC son una familia de isoenzimas que poseen la propiedad general de ser activadas por el diacil glicerol (DAG). Este compuesto se eleva en el interior de células expuestas a elevadas concentraciones de glucosa.³¹ Lo anterior puede deberse a la elevación de los metabolitos DHAP y G3P producto de la inhibición de la enzima G3PDH³² y al aumento de su formación por la acumulación de fructosa como se explicó antes. Estos metabolitos son precursores para la síntesis de los DAG. Luego su elevada formación ante condiciones de hiperglicemia mantenida justificaría en parte la activación de las PQC observada en los pacientes diabéticos.³³

Algunos experimentos han señalado la posible relación entre las PQC, las ERO y las complicaciones cardiovasculares en los pacientes diabéticos.^{33,34} Sin embargo, todo parece indicar que no todas las isoformas responden de igual modo ante estímulos de elevadas concentraciones de glucosa. Se ha mostrado en modelos animales que la isoforma delta es la que estimula estrés oxidativo mediado por la activación de la enzima NADPH oxidasa.³⁵ La inhibición de esta última enzima también reduce la producción de ERO medida *in vivo* por *resonancia magnética de espín*.³⁶

¿Tratamiento antioxidante en la diabetes mellitus?

Las ERO pueden generar considerables daños a las células, afectando directa o indirectamente moléculas de importancia biológica. Múltiples han sido las patologías asociadas a este estado y evidencias sobran para relacionarlo con las complicaciones que se observan en la diabetes mellitus. Es por ello que no es descabellado pensar en una terapia antioxidante con tal de prevenir o disminuir los efectos de la hiperglicemia crónica sobre los órganos y tejidos de estos pacientes. Véanse algunos ejemplos.

La disminución de la generación de ERO ha sido demostrada *in vivo* en modelos animales de ratas diabéticas cuando estas se tratan con el antioxidante alfa-tocoferol.³⁵ Otros experimentos en estos animales han indicado que la muerte de los cardiomiocitos inducida por la hiperglicemia puede prevenirse por el tratamiento con antioxidantes.³⁷ Lo anterior pudiera constituir un blanco para evitar las afectaciones del corazón en pacientes diabéticos.

Uno de los efectos observados en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es la pérdida progresiva de funcionalidad de las células beta pancreáticas.³⁸ Este tipo de células es especialmente susceptible a la producción de ERO disminuyendo su síntesis y secreción de insulina.³⁹ La administración de antioxidantes a modelos de

ratones diabéticos produjo una disminución en la tolerancia a la glucosa y un aumento significativo en la masa de células beta. También conservan la expresión de ARNm de insulina y su concentración.⁴⁰

Estudios recientes muestran que el tratamiento con ácido alfa lipoico mejoró significativamente la neuropatía diabética, así como las defensas antioxidantes de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.⁴¹ Otros reportes han sugerido que la terapia antioxidante puede mejorar el funcionamiento vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 pero no en los tipos 2.⁴² No obstante, otros autores han observado que la administración de ácidos grasos de la serie omega-3 presenta un efecto beneficioso sobre los niveles séricos de lípidos, HDL y enzimas antioxidantes, además de disminuir la peroxidación lipídica.⁴³

Todo lo anterior muestra que aunque existen discrepancias en algunos resultados, es factible un tratamiento antioxidante para evitar las complicaciones observadas en los pacientes con diabetes mellitus. Los esfuerzos también pudieran encaminarse a la búsqueda de inhibidores selectivos de enzimas específicas implicadas en la generación directa o indirecta de ERO como pueden ser la NADPH,H⁺ oxidasa y las proteínas quinasas C.

Hyperglycemia and oxidative stress in the diabetic patient

Summary

Some evidences that relate the oxygen reactive species to the main mechanisms and that explain the complications observed in patients with diabetes mellitus were reviewed. The generation of advanced glycation products, the activation of the pathway of the polyols and of hexosamines, as well as the activation of the proteins kinase C are closely associated with the generation of oxygen reactive species that lead to a chronic oxidative stress in these patients. Some references suggesting that a possible antioxidant treatment may improve their clinical picture were reviewed.

Key words: Oxygen reactive species, hyperglycemia, oxidative stress, diabetes mellitus.

Referencias bibliográficas

1. Dirección Nacional de Estadísticas y Centro Nacional de Información Médica. Anuario Estadístico de Salud en Cuba año 2003 [en línea] Disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/estadisticas/>
2. Triana ME. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. Rev Cubana Angiol Cir Vasc 2001;2(2):131-41.
3. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier I, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med

2004;164(19):2090-5.

4. Díaz M, Baiza LA, Ibáñez MA, Pascoe D, Guzmán AM, Kumate J. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gac Med Mex* 2004;140(4):437-47.

5. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.

6. Menon V, Ram M, Dorn J, Armstrong D, Muti P, Freudenheim JL, et al. Oxidative stress and glucose levels in a population-based sample. *Diabet Med* 2004;21(12):1346-52.

7. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA, Liu S. Associations between concentrations of alpha and gamma-tocopherol on concentrations of glucose, glycosylated haemoglobin, insulin and C-peptide among US adults. *Br J Nutr* 2005;93(2):249-55.

8. Tsubouchi H, Inoguchi T, Inuo M, Kakimoto M, Sonta T, Sonoda N, et al. Sulfonylurea as well as elevated glucose levels stimulate reactive oxygen species production in the pancreatic beta cell line, MIN6- a role of NAD(P)H oxidase in beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;326(1):60-5.

9. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose Challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85(8):2970-3.

10. Kunisaki M, Umeda F, Yamauchi T, Masakado M, Nawata H. High glucose reduces specific binding for D-alpha-tocopherol in cultured endothelial aortic cells. *Diabetes* 1993;42(8):1138-46.

11. Ceriello A, Dello Russo P, Amstad P, Ceruti P. High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress. *Diabetes* 1996;45(4):471-7.

12. Ceriello A, Morocutti A, Mercuri F, Quagliaro L, Moro M, Damante G, et al. Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes* 2000;49(12):2170-7.

13. Clapés S, Armas D, Sánchez D, Lemani M, Márquez I, Valdés M, et al. Algunos indicadores de estrés oxidativo en niños diabéticos. *Rev Cubana Farm* 2002;26(2):203-5.

14. Salardi S, Zucchini S, Elleri D, Grossi G, Bargossi AM, Gualandi S, et al. High glucose levels induce an increase in membrane antioxidants, in terms of vitamin E and coenzyme Q10, in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:630-1.

15. Bellizzi M, Dutta-Roy AK, James WP. High D-glucose does not affect binding of alpha-tocopherol to human erythrocytes. *Mol Cell Biochem* 1997;170(1-2):187-

93.

16. Smit AJ, Lutgers HL. The clinical relevance of advanced glycation end-products (AGE) and recent development in pharmaceuticals to reduce AGE accumulation. *Curr Med Chem* 2004;11(20):2767-84.
17. Zhang WR, Hou FF, Liu SX, Guo ZJ, Zhou ZM, Wang GB, et al. Advanced glycation end products accelerate atherosclerosis via enhancement of oxidative stress. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004;84(13):1066-72.
18. Mullakay CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free Radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;173(3):932-9.
19. Shangari N, O'Brien PJ. The cytotoxic mechanism of glyoxal involves oxidative stress. *Biochem Pharmacol* 2004;68(7):1433-42.
20. Yamagishi S, Takeuchi M. Nifedipine inhibits gene expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in endothelial cells by suppressing reactive oxygen species generation. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30(4):169-75.
21. Argiles JM, López-Soriano J, Ortiz MA, Pou JM, López-Soriano F. Interleukin-1 and beta-Cell function: more than one second messenger? *Endocrine Reviews* 1992;13(3):515-24.
22. Díaz D. Óxido nítrico, mutagénesis y cáncer. *Rev Cubana Invest Biomed* 2004;23(3):184-9.
23. Xue-Liang D, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Golberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *PNAS* 2000;97(22):12222-6.
24. Cisneros E. La glutatión reductasa y su importancia biomédica. *Rev Cubana Invest Biomed* 1995;14(1).
25. Céspedes EM, Hernández I, Llopiz N. Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar radicales libres: II. Catalasa. *Rev Cubana Invest Biomed* 1996;15(2).
26. Fukase S, Sato S, Mori K, Secchi EF, Kador PF. Polyol pathway and NADPH-dependent reductases in dog leukocytes. *J Diabetes Complications* 1996;10(6):304-13.
27. McClain DA, Crook ED. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996;45(8):1003-9.
28. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta 1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest*

1998;101(1):160-9.

29. Wender-Ozegowska E, Koslik J, Biczysko R, Ozegowsky S. Changes of oxidative stress parameters in diabetic pregnancy. *Free Radic Res* 2004;38(8):795-803
30. Horal M, Zhang Z, Stanton R, Virkamaki A, Loeken MR. Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: involvement in diabetic teratogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(8):519-27.
31. Chibber R, Ben-Mahmud BM, Kohner EM, et al. Protein kinase C beta 2-dependent phosphorylation of core 2 GlcNAc-T promotes leucocyte-endothelial cell adhesion: a mechanism underlying capillary occlusion in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2003;52(6):1519-27.
32. Yuan SY, Ustinova EE, Wu MH, Tinsley JH, Xu W, Korompai FL, et al. Protein kinase C activation contributes to microvascular barrier dysfunction in the heart at early stages of diabetes. *Circ Res* 2000;87(5):412-7.
33. Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein Kinase C activation: isozyme-specific effect on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetología* 2001;44(6):659-73.
34. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving Protein Kinase C in Diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(3):487-96.
35. Talior I, Tennenbaum T, Kuroki T, Eldar-Finkelman H. Protein kinase C (delta) dependent activation of oxidative stress in adipocytes of obese and insulin resistant mice: role for NADPH oxidase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288(2):405-11.
36. Sonta T, Inoguchi T, Tsubouchi H, Sekiguchi N, Kobayashi K, Matsumoto S, et al. Evaluation of oxidative stress in diabetic animals by in vivo electron spin resonance measurement- Role of protein kinase C. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(1):109-13.
37. Fiordaliso F, Bianchi R, Staszewsky L, Cuccovillo I, Doni M, Laragione T, et al. Antioxidant treatment attenuates hyperglycemia-induced cardiomyocyte death in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37(5):959-68.
38. Brownlee M. A radical explanation for glucose- induced beta cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003;112(12):1788-90.
39. Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes* 2004;53:110-8.
40. Kaneto H, Kawamori D, Nakatani Y, Gorogawa S, Matsuoka TA. Oxidative stress and the JNK pathway as a potential therapeutic target for diabetes. *Drug*

News Perspect 2004;17(7):447-53.

41. Tankova T, Koev D, Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study) Rom J Intern Med 2004;42(2):457-64.

42. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF Jr, Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285(6):2392-8.

43. Kesavulu MM, Kameswararao B, Apparao Ch, Kumar EG, Harinarayan CV. Effect of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab 2002;28(1):20-6.

Recibido: 15 de julio de 2005. Aprobado: 10 de mayo de 2006.

Lic. *Dariel Díaz Arce*. Escuela Latinoamericana de Medicina, Santa Fe, Playa, Ciudad de La Habana. Teléf: 2014123. Correo electrónico: dariel@elacm.sld.cu

© 2008 1999, Editorial Ciencias Médicas

**Calle 23 # 177 entre N y O (Edificio Soto), Piso 2
Vedado, Plaza, Ciudad de La Habana, Código postal 10400
Cuba**



ecimed@infomed.sld.cu