

Bioquímica

Volumen 29
Volume 29

Número 4
Number 4

Octubre-Diciembre 2004
October-December 2004

Artículo:

Química clínica

Lipoperóxidos, actividad antioxidante y factores pro-oxidantes en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Lipoperóxidos, actividad antioxidante y factores pro-oxidantes en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2*

Ricardo Blanco-Hernández,* Mirna Ruiz-Ramos,* Martha A. Sánchez-Rodríguez,*
Víctor Manuel Mendoza-Núñez*¹

RESUMEN

Antecedentes: La diabetes mellitus tipo 2 (DM) es una enfermedad crónico-degenerativa de alta prevalencia durante el envejecimiento que ha sido asociada con el estrés oxidativo (EOx), sin embargo las evidencias científicas no son del todo concluyentes. **Objetivo:** Determinar la relación de los niveles plasmáticos de lipoperóxidos (LPO), actividad antioxidante y factores pro-oxidantes con la DM tipo 2 en adultos mayores. **Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo transversal, comparativo en una muestra de 146 sujetos ≥ 60 años (72 sanos y 74 diabéticos), a los cuales se les midieron los LPO a través del método del ácido tiobarbitúrico (TBARS), la actividad de las enzimas SOD y GPx, y la capacidad antioxidante total (AT) (Randox Laboratories, Ltd), además se les aplicó un cuestionario sobre factores pro-oxidantes. Los datos fueron analizados con *t* de Student, χ^2 y razón de momios (RM) con intervalo de confianza al 95% (IC_{95%}). **Resultados:** Los LPO fueron más altos en los ancianos diabéticos que en los sanos (0.329 ± 0.13 vs $0.293 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$). La AT mostró una actividad significativamente menor en los sujetos diabéticos que en los no diabéticos (0.93 ± 0.22 vs $1.12 \pm 0.23 \text{ mmol/L}$; $p < 0.05$). De los factores pro-oxidantes en los sujetos diabéticos, el índice cintura-cadera alto (hombres ≥ 1.0 ; mujeres ≥ 0.80) fue riesgo para SOD baja (RM = 2.47, IC_{95%}: 1.75-3.45; $p < 0.05$) y el sedentarismo lo es para AT bajos (RM = 1.77, IC_{95%}: 1.38-2.45; $p < 0.0001$). **Conclusiones:** Los datos apoyan las evidencias teóricas de la asociación etiológica y fisiopatológica del EOX con la DM, lo cual explicaría la influencia del envejecimiento sobre la mayor prevalencia de DM en la vejez.

Palabras clave: Diabetes mellitus, lipoperóxidos, capacidad antioxidante total, estrés oxidativo, adultos mayores, envejecimiento.

ABSTRACT

Background: The type 2 diabetes mellitus is a chronic-degenerative disease with high prevalence during ageing. This has been associated with oxidative stress; however the scientific evidence is not conclusive. **Objective:** To determine the relationship of lipoperoxides levels (LPO), antioxidant activity and pro-oxidant factors with type 2 diabetes mellitus in elderly. **Material and methods:** A cross-sectional study was carried out in a no probabilistic sample of 146 older subjects, 72 healthy and 74 with diabetes mellitus (DM). After a 12-hour fasting period, we measured LPO with TBARS method, erythrocyte SOD and GPx activities, and total antioxidant status (AT) (Randox Laboratories, Ltd). The data were analyzed by means and Student *t*-test, chi square (χ^2) and odds ratio (OR) with 95% confidence interval. **Results:** The LPO were higher in diabetic elderly than healthy subjects (0.329 ± 0.13 vs $0.293 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$), although the difference are not significant statistically ($p > 0.05$). AT showed a lower activity in subjects with diabetes than healthy subjects (0.93 ± 0.22 vs $1.12 \pm 0.23 \text{ mmol/L}$; $p < 0.05$). The pro-oxidant factors in diabetic subjects, high waist-to-hip ratio (men ≥ 1.0 ; women ≥ 0.80) was a risk factor to lower SOD (OR = 2.47 (95%CI: 1.75-3.45; $p < 0.01$) and non physical activity was to lower AT (OR = 1.77, 95%CI: 1.38-2.45; $p < 0.0001$). **Conclusions:** The data support the scientific evidence of the relationship etiologic and physiopathologic of the oxidative stress with the DM. This could explain the influence of the ageing for the higher prevalence of DM in elderly.

Key words: Diabetes mellitus, lipoperoxides, total antioxidant status, oxidative stress, elderly, ageing.

* Los resultados de este artículo son parte de la tesis de licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo "Blanco HR. Influencia del estilo de vida sobre el estrés oxidativo en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2. FES "Zaragoza, UNAM; 2003", la cual obtuvo el Premio Anual Bioquímica a la Mejor Tesis 2003, otorgado por Bayer Health Care.

* Unidad de Investigación en Gerontología, Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, D.F. México. Proyecto PAPIIT IN308302 (DGAPA, UNAM).

Correspondencia:

VM Mendoza-Núñez. Batalla 5 de Mayo s/n, esq. Fuerte de Loreto, Col. Ejército de Oriente, C.P. 09230, México D.F., México.
Fax: (+5255) 5773-6330. e-mail: mendovic@servidor.unam.mx

Recibido: 15-04-2004

Aceptado: 17-07-2004

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un padecimiento metabólico caracterizado por una disminución en la producción o ineficiencia de la insulina, propiciando niveles altos de glucosa en sangre y consecuentemente daño celular que se traduce en macro y microangiopatías, en cuyo proceso está involucrado el estrés oxidativo (EOx).^{1,2}

La DM es considerada un problema de salud pública en el mundo, ya que a mediados del siglo pasado existían 135 millones de diabéticos y se esperan para el año 2025 alrededor de 300 millones.³ En México en el año 2001, fue reportada como la primera causa de muerte en la población general, se presenta con mayor frecuencia en mujeres, en personas obesas y en mayores de 60 años, alcanzando en este grupo de edad una prevalencia superior al 20%.⁴

Hay dos tipos de DM, la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), que se inicia durante la juventud, también se le denomina tipo 1 y la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) de inicio en la etapa adulta o tipo 2, siendo esta última la que observamos con mayor frecuencia en los adultos mayores.^{1,2}

La DM tipo 2, puede causar lesiones graves en diferentes órganos, tales como ceguera, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, enfermedad vascular periférica con gangrena. En este sentido las células que toman libremente la glucosa y contienen enzima aldosa reductasa (por ejemplo: las células del lente del cristalino, las neuronas, los eritrocitos y las nefronas) cuando son expuestas a altas concentraciones de glucosa por períodos prolongados utilizan la vía del poliol o sorbitol, en la cual, a través de una cascada de reacciones bioquímicas, se obtiene fructuosa a partir de glucosa, pasando por el sorbitol por acción de la mencionada enzima, propiciando disminución en los niveles de NADPH, glutatión y miositol, lo cual contribuye al desarrollo de la microangiopatía diabética.⁵

Por otro lado, la hiperglucemia favorece una interacción espontánea no enzimática de azúcares reductores con los grupos amino de las proteínas formando un compuesto denominado base de *Schiff* mediante un proceso llamado glucosilación. Estos compuestos posteriormente se reordenan hacia una forma más estable denominada producto de *Amadori* o proteína glucosilada. Consecuentemente, a través de una serie de complejas transformaciones, se obtienen los llamados productos finales de glucosilación avanzada (AGEs, *Advanced Glucosylation End-products*) o productos avanzados de *Maillard*, siendo los

principales la carboximetil-lisina, la pentosidina y la pirralina. La formación de estos compuestos químicos es irreversible y dañina para la célula, ya que alteran la estructura de las proteínas con las que se ponen en contacto, además de favorecer el llamado estrés oxidativo (EOx).^{6,7}

El estrés oxidativo (EOx) es el desbalance entre la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y la acción efectiva de los sistemas antioxidantes⁸. Al respecto, se ha demostrado que los sujetos con diabetes mellitus tienen concentraciones más altas de lipoperóxidos (LPO), un marcador de daño oxidativo a los lípidos, y menor actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT), asociados con factores pro-oxidantes, tales como: tabaquismo, ingesta excesiva de bebidas alcohólicas, sedentarismo y número de horas de sueño disminuido;⁹⁻¹⁴ sin embargo, los resultados no son del todo concluyentes. Por tal motivo, el objetivo del presente estudio fue determinar la concentración de LPO, actividad de SOD, GPx y capacidad plasmática antioxidante total (AT), así como la influencia de factores pro-oxidantes sobre dichos marcadores biológicos en adultos mayores con DM tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y diseño de estudio

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, prolectivo, transversal y comparativo de una muestra por cuotas de 146 adultos mayores (≥ 60 años), ambos sexos y sin ingesta de suplementos antioxidantes en los últimos 6 meses. Se conformaron 2 grupos: uno con 72 sujetos clínicamente sanos, edad promedio de 67.6 ± 6.5 años (54 mujeres y 18 hombres) y el segundo con 74 individuos con diagnóstico de DM tipo 2 por más de 5 años y edad promedio de 67.0 ± 6.2 años (57 mujeres y 17 hombres). Ambos grupos con residencia en la ciudad de México y/o en el área conurbada. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Campus Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México. Todos los sujetos incluidos firmaron un consentimiento informado.

Fueron consideradas como variables independientes: diabetes mellitus, edad, sexo, el estilo de vida conformado por la ingesta moderada de bebidas alcohólicas (7 a 14 copas por semana), tabaquismo, sedentarismo, obesidad y horas de sueño, y como dependientes los marcadores de EOX: niveles de LPO, capacidad plasmática antioxidante total (AT) y actividad eritrocitaria de las enzimas GPx y SOD.

Como mediciones iniciales se les realizó a ambos grupos una historia clínica, exploración física y medidas antropométricas (peso y talla con el cálculo de los índices de masa corporal [IMC] y cintura-cadera [ICC]). También se les aplicó un cuestionario de factores de riesgo pro-oxidantes elaborado en la Unidad de Investigación en Gerontología para tal fin, que incluye preguntas con respecto a sus hábitos de tabaquismo, ingesta de alcohol, ejercicio físico y horas de sueño.

Mediciones antropométricas

El peso se obtuvo con el sujeto de pie, ubicado en posición central y simétrica en una báscula Torino®, para la estatura se utilizó un antropómetro TLM® graduado en milímetros con cursor. Para la medición de la circunferencia de la cintura y cadera se utilizó una cinta métrica no distendible. El perímetro de la cintura se midió estando el individuo de pie con los pies juntos y el abdomen relajado, se colocó la cinta a la altura de la cicatriz umbilical utilizando como punto de medida hasta milímetros. La medición de la cadera se realizó en el máximo perímetro de los glúteos, en las mismas condiciones antes señaladas. Se calcularon el índice de masa corporal (IMC) a través de la razón: peso (kg)/estatura (m)² e índice cintura/cadera (ICC).

Muestras sanguíneas y preparación

A todos los sujetos se les tomaron muestras sanguíneas, después de un ayuno de 12 h, por venopunción en tubos al vacío siliconizados con gel separador y sin aditivos y tubos con EDTA y heparina como agentes anticoagulantes. Las muestras con EDTA se utilizaron para llevar a cabo la biometría hemática completa (hemoglobina, hematocrito y cuenta total de leucocitos). En las muestras de suero se cuantificaron: glucosa, urea, creatinina, uratos, albúmina, colesterol, triglicéridos y colesterol-HDL por métodos manuales obteniéndose las lecturas en un espectrofotómetro UV-visible (Shimadzu, Columbia, MD, USA). La LDL fue obtenida mediante la fórmula:

$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - [\text{HDLc} + (\text{triglicéridos}/5)]$$

Estas pruebas fueron utilizadas como de tamizaje para establecer el diagnóstico de clínicamente sanos o diabéticos. Todos los reactivos utilizados para las pruebas bioquímicas fueron de Randox Laboratories, Ltd (Crumlin, Co. Antrim, RU). Con fines de control de calidad se incluyó en cada corrida una muestra de

suero de control comercial con valores altos y otra con valores en rango normal (Randox Laboratories, Ltd, Crumlin, Co. Antrim, RU) obteniéndose coeficientes de variación inter-e intra-ensayo inferiores al 7% en promedio para todas las determinaciones.

Los puntos de corte para los valores de referencia fueron obtenidos en el Laboratorio de Investigación Clínica Gerontológica de la Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Zaragoza en la ciudad de México.¹⁵

Para la medición de los marcadores de estrés oxidativo se utilizaron las muestras con heparina, separando el plasma para la medición de la capacidad antioxidante total y los eritrocitos para la actividad de las enzimas SOD y GPx.

Capacidad plasmática antioxidante total

La capacidad plasmática antioxidante total (AT) fue medida utilizando la reacción cinética de formación del catión radical ABTS⁺ (2,2'-azidodietilbenzotiazolin sulfonato) (Randox Laboratories, Ltd, Crumlin, Co. Antrim, RU). La presencia de los antioxidantes en el plasma suprime la coloración azul-verdosa del catión ABTS⁺ proporcionalmente a la concentración de éstos. La cinética de la reacción fue medida a 600 nm en un espectrofotómetro UV-visible (Shimadzu, Columbia, MD, USA). Se utilizó como material de control el proporcionado por la misma casa comercial. Con esta técnica se obtuvo un coeficiente de variación inter-ensayo del 4.3%. El valor de corte para considerar la AT baja fue ≤ 0.81 mmol/L, establecidos a partir del percentil 90 de un grupo control de adultos jóvenes de Actopan, Hgo.

Superóxido dismutasa eritrocitaria (SOD)

En este método se emplea xantina y xantina oxidasa (XO) para formar radicales superóxido, los cuales reaccionan con cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-fenil tetrazolio (INT) para formar un colorante formazán rojo. Se mide la actividad de la enzima por el grado de inhibición de esta reacción (Randox Laboratories, Ltd, Crumlin, Co. Antrim, RU). La cinética de la reacción fue seguida a 505 nm en un espectrofotómetro UV-visible (Shimadzu, Columbia, MD, USA). El material de control utilizado es el proporcionado por la misma casa comercial con el cual se obtuvo un coeficiente de variación inter-ensayo de 3.8%. Fue considerada una actividad de SOD baja cuando los valores eran ≤ 170 U/L, de acuerdo al 90 percentil de la población de control mencionada anteriormente.

Glutatión peroxidasa eritrocitaria

La glutatión peroxidasa (GPx) cataliza la oxidación del glutatión (GSH) por el hidroperóxido de cumeno. El glutatión oxidado (GSSG) en presencia de glutatión reductasa (GR) y NADPH es convertido en su forma reducida con una oxidación concomitante de NADPH en NADP⁺ (Randox Laboratories, Ltd, Crumlin, Co. Antrim, RU). Se midió la disminución de la absorción a 340 nm en un espectrofotómetro UV-visible (Shimadzu, Columbia, MD, USA). Con fines de control de calidad se utilizó el material de control proporcionado por la misma casa comercial observándose un coeficiente de variación de 6%. El valor de corte para actividad de GPx baja fue ≤ 5500 U/L, bajo los mismos criterios anteriormente mencionados.

Lipoperóxidos plasmáticos

Usamos el método de formación de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) según el procedimiento de Jentzsch et al. (1996).¹⁶

Con este método, una molécula de malondialdehído (MDA), considerado un marcador de lipoperoxidación, reacciona con dos de ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) formando aductos (TBARS) que se miden espectrofotométricamente a 532 nm. Durante la reacción se pueden incrementar los TBARS por auto-oxidación, por lo que agregando butiril-hidroxitolueno (BHT) se reduce la formación de lipoperóxidos *in vitro*.

Se colocaron en un tubo de 12 X 75 mm, 400 μ L de plasma o estándar de MDA (0.2-4 μ mol/L) preparado por la hidrólisis del 1,1,3,3-tetramethoxypropane (TMP) (Sigma Chem. Co. St. Louis, MO. USA); éstos se mezclaron con 400 μ L de ácido ortofosfórico (0.2 mol/L) (Sigma Chem. Co. St. Louis, MO. USA) y 50 μ L BHT (2 mmol/L en etanol absoluto) (Sigma Chem. Co. St. Louis, MO. USA). En seguida se adicionaron 50 μ L de TBA (0.11 mol/L en 0.1 mol/L NaOH) (Fluka Chem., Buchs, Switzerland) y se mezcló nuevamente. La mezcla fue incubada en un baño de agua a 90°C por 45 min., después de lo cual se colocaron los tubos en hielo para detener la reacción. Se extrajeron las TBARS con 1000 μ L n-butanol (Sigma Chem. Co. St. Louis, MO. USA) y se separó la fase superior (butanólica), la cual fue leída a 535 nm y 572 nm, para corregir la absorción basal, en un espectrofotómetro UV-visible (Shimadzu, Columbia, MD, USA). Se calcularon los equivalentes de MDA (TBARS) utilizando la diferencia de la absorción de las dos longitudes de onda y la cuantificación se realizó interpolando en la curva de calibración. El coeficiente de variación inter-

ensayo para este método fue de 4.6% obtenido con los calibradores, pues no existe material de control para esta determinación. El valor de corte utilizado para indicar LPO altos fue ≥ 0.340 μ mol/L, siendo el 90 percentil de un grupo control de adultos jóvenes de un área rural.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS 10.0 (SPSS Inc. Michigan, IL, USA). Como medidas descriptivas se obtuvieron los promedios \pm desviación estándar (DE); la comparación de los resultados se llevó a cabo usando la prueba *t* de Student, considerando una significancia estadística con un valor de $p < 0.05$. Así mismo, se realizó el cálculo de χ^2 y la razón de momios (RM) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC_{95%}).

RESULTADOS

Los niveles séricos de glucosa en los adultos mayores (AM) diabéticos fueron significativamente superiores que en los no diabéticos (187 ± 74 vs 92 ± 15 mg/dL; $p < 0.001$), mientras que el resto de los parámetros bioquímicos no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (*Cuadro I*). En los parámetros hematológicos tampoco se encontró ninguna diferencia (datos no presentados).

La AT observada en los sujetos diabéticos fue significativamente inferior que en los no diabéticos (0.93 ± 0.22 vs 1.12 ± 0.23 mmol/L; $p < 0.05$). Así mismo, la concentración de LPO fue más alta en los diabéticos que en los no diabéticos (0.329 ± 0.13 vs 0.293 ± 0.09 μ mol/L), sin embargo, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Por otro lado, los diabéticos presentaron una concentración promedio de ácido úrico (antioxidante plasmático) superior que los

Cuadro I. Niveles séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y albúmina en adultos mayores diabéticos y no diabéticos.

	Diabéticos	No diabéticos
Glucosa (mg/dL)	$187.0 \pm 73.7^*$	91.9 ± 15.3
Colesterol (mg/dL)	233.1 ± 87.6	219.1 ± 49.1
Triglicéridos (mg/dL)	198.6 ± 102.7	169.8 ± 70.5
HDL (mg/dL)	52.9 ± 16.7	50.4 ± 14.9
LDL (mg/dL)	143.6 ± 83.8	129.7 ± 42.1
Albúmina (g/dL)	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.9

Promedios \pm desviación estándar, *t* de Student. * $p < 0.001$

Cuadro II. Marcadores de estrés oxidativo.

	Diabéticos	No diabéticos
Lipoperóxidos (LPO) ($\mu\text{mol/L}$)	0.329 ± 0.13	0.293 ± 0.09
Superóxido dismutasa (SOD) (U/L)	168 ± 16	172 ± 15
Glutatión peroxidasa (GPx) (U/L)	6262 ± 2912	6782 ± 2500
Antioxidantes totales (AT) (mmol/L)	$0.93 \pm 0.22^*$	1.12 ± 0.23
Ácido úrico (mg/dL)	$5.10 \pm 1.6^+$	4.5 ± 1.5

Promedios \pm desviación estándar, t de Student, * $p < 0.05$, + $p < 0.01$

no diabéticos (5.1 ± 1.6 vs 4.5 ± 1.5 mg/dL) cuya diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.01$). Con relación a la actividad de SOD y GPx, los sujetos diabéticos presentaron actividades más bajas que los sanos, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$) (*Cuadro II*).

Con relación a los factores de riesgo pro-oxidantes, el porcentaje de ancianos diabéticos que fumaban fue del 18% en comparación con el 5% de los no diabéticos ($p < 0.05$), así mismo el 55% de los diabéticos eran sedentarios en contraste del 19% de los no diabéticos ($p < 0.001$). Respecto a otros factores, la ingesta moderada de bebidas alcohólicas fue positiva en 24 diabéticos (33%) y en 29 (42%) de los no diabéticos, cuya diferencia no fue estadísticamente significativa; así mismo, 22 diabéticos (32%) y 19 (35%) no diabéticos ($p > 0.05$) reportaron dormir menos de 6 horas.

Analizando estos factores con relación a los marcadores biológicos de actividad antioxidante encontramos que, con respecto a la actividad baja de SOD, el IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ en los diabéticos mostró una RM de 1.58 ($\text{IC}_{95\%}: 0.53 - 4.68$; $p = 0.405$), y el ICC (hombres ≥ 1.0 ; mujeres ≥ 0.80) del mismo grupo tuvo una RM de 2.47 ($\text{IC}_{95\%}: 1.75 - 3.45$; $p < 0.01$) (*Cuadro III*).

Para los resultados obtenidos de los factores de riesgo con niveles de AT bajos se encontró que el sedentarismo tuvo una RM de 1.77 ($\text{IC}_{95\%}: 1.38 - 2.45$; $p < 0.001$) en los diabéticos (*Cuadro IV*). Los factores pro-oxidantes no mostraron ser riesgo para LPO altos y actividad de GPx baja.

DISCUSIÓN

En la DM descompensada, la concentración de glucosa en sangre se encuentra aumentada por largos períodos de tiempo, favoreciendo la producción de AGEs, sobre todo en las proteínas de bajo recambio como el colágeno, la mielina y la proteína del cristalino ocular, desarrollando diversas complicaciones, por las modificaciones estructurales y funcionales de las proteínas y consecuentemente de las células. Los AGEs del colágeno en las paredes arteriales y en las membranas basales de los capilares, forman productos de entrecruzamiento entre sí y con otras proteínas, propiciando engrosamiento de las paredes vasculares, afectando la flexibilidad y permeabilidad de los vasos sanguíneos, desencadenando enfermedades vasculares, tales como la aterosclerosis y glomeruloesclerosis. Así mismo, el envejecimiento y la diabetes se relacionan de manera tal, que el efecto de la diabetes sobre muchos órganos y tejidos genera enve-

Cuadro III. Factores de riesgo para la actividad baja de SOD ($\leq 170 \text{ U/L}$) en adultos mayores diabéticos y no diabéticos.

Factor de riesgo	Diabéticos			No diabéticos		
	RM	IC	Valor de p	RM	IC	Valor de p
Bebidas alcohólicas	0.71	0.22-1.7	0.342	0.24	0.07-0.75	0.012
Tabaquismo	0.46	0.13-1.60	0.219	2.43	0.21-28.58	0.467
Sedentarismo	0.63	0.24-1.67	0.354	1.56	0.37-6.6	0.542
Horas de sueño (≤ 6 h)	0.92	0.33-2.6	0.881	2.11	0.67-6.66	0.198
IMC (≥ 27)	1.58	0.53-4.68	0.405	0.8	0.26-2.47	0.698
Circunferencia cintura	1.08	0.33-3.58	0.899	0.41	0.10-1.66	0.206
Hombres (> 102 cm)						
Mujeres (> 88 cm)						
Índice cintura cadera	2.47	1.75 - 3.5	0.011	0.93	0.29 - 3.03	0.908
Hombres (> 1.0)						
Mujeres (> 0.8)						

RM = razón de momios; IC = intervalo de confianza al 95%

Cuadro IV. Factores de riesgo para niveles séricos bajos de AT (≤ 0.81 mmol/L) en adultos mayores diabéticos y no diabéticos.

Factor de riesgo	Diabéticos			No diabéticos		
	RM	IC	Valor de <i>p</i>	RM	IC	Valor de <i>p</i>
Bebidas alcohólicas	0.90	0.66-1.23	0.537	0.93	0.85-1.03	0.180
Tabaquismo	0.87	0.62-1.24	0.495	0.96	0.91-1.01	0.732
Sedentarismo	1.77	1.38-2.45	0.001	0.96	0.9-1.02	0.502
Horas de sueño (≤ 6 h)	0.80	0.26-2.45	0.696	1.89	0.11-32.01	0.655
IMC (≥ 27)	1.23	0.91-1.85	0.125	1.06	0.98-1.14	0.283
Circunferencia cintura	1.07	0.71-1.61	0.742	1.06	0.97-1.16	0.383
Hombres (> 102 cm)						
Mujeres (> 88 cm)						
Índice cintura cadera	0.92	0.44-1.93	0.813	1.07	0.97-1.17	0.271
Hombres (> 1.0)						
Mujeres (> 0.8)						

RM = razón de momios; IC = intervalo de confianza al 95%

jecimiento acelerado. En este sentido, las enfermedades de mayor prevalencia durante el envejecimiento, como las cataratas, la hipertensión arterial, la aterosclerosis y la susceptibilidad a infecciones, se presentan precozmente en los diabéticos, así mismo, se ha demostrado mayor producción de AGEs en sujetos con enfermedad de Alzheimer y descompensación de los sistemas antioxidantes.¹⁷⁻²⁰

Los sistemas antioxidantes son los que se encargan de revertir el daño oxidativo, actuando a diferentes niveles: intracelular, en la membrana celular o extracelular. En este sentido, las células tienen formidables defensas contra el daño oxidativo, constituido básicamente por las enzimas SOD, GPx y catalasa. Por otro lado, se han descrito en los líquidos corporales diferentes proteínas atrapadoras de iones metálicos, compuestos de bajo peso molecular como el ácido úrico y proteínas como la albúmina, con actividad de oxidación-reducción (*redox*) y por ende se consideran antioxidantes.^{21,22}

En este estudio se observaron los niveles séricos de LPO más altos en los sujetos con DM que los sanos, aunados a una actividad más baja de enzimas antioxidantes y AT, lo cual demuestra que la DM propicia mayor EOx, caracterizado por un incremento de radicales libres y disminución de la actividad de los sistemas antioxidantes, tanto intracelular como extracelular, cuyos resultados son congruentes con lo reportado por otros autores.^{17,23}

Por otro lado, el ácido úrico mostró niveles séricos más altos en los sujetos diabéticos que en los no diabéticos, lo cual puede constituir un mecanismo de compensación antioxidante, tal como ha sido demostrado por otros autores.^{24,25}

Respecto a los factores pro-oxidantes, se encontró en la población de estudio una mayor frecuencia de tabaquismo en los diabéticos, lo cual incrementa el riesgo para EOx. Así mismo, el tabaquismo se ha relacionado con los niveles séricos de LDL, lo cual favorece el incremento de EOx y consecuentemente el daño a macromoléculas como los lípidos, proteínas y ADN.²⁶ Al respecto, se ha demostrado que la administración crónica de ácido ascórbico y/o vitamina E contrarresta el daño potencial del tabaquismo,^{12,27} de ahí que sería recomendable la indicación de vitamina C y E en este tipo de pacientes, además de disuadirlos sobre este hábito nocivo.

Con relación al ICC como factor de riesgo de EOx en diabéticos, en el estudio se observó que el ICC alto (hombres ≥ 1.0 ; mujeres ≥ 0.80) se comportó como factor de riesgo para actividad baja de SOD, cuyos resultados apoyan lo reportado por otros autores, respecto a que la acumulación de grasa abdominal favorece el EOx y por lo tanto constituye un factor de riesgo cardiovascular.^{28,29} En este sentido, es importante señalar que se ha demostrado que la circunferencia de la cintura (≥ 102 cm en hombre y ≥ 88 cm para la mujer) es un indicador clínico más preciso que el ICC para evaluar el riesgo cardiovascular en adultos mayores,^{30,31} por lo que dicho resultado debe considerarse con cierta reserva.

Respecto al consumo moderado de bebidas alcohólicas en el estudio se encontró que dicho hábito es factor protector para niveles bajos de SOD en los sujetos no diabéticos con una RM de 0.24 (IC_{95%} 0.07-0.75; *p* = 0.012), así mismo en los diabéticos se observó una tendencia hacia la protección. En este sentido, se ha demostrado que el consumo de 15 a 30 g/día de alcohol

disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular, observándose una disminución evidente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos a partir del consumo de 15 g/día, y un incremento significativo en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) a partir de 30 g/día.³² Por otro lado, se ha demostrado que los componentes del vino tinto tienen una acción antioxidante en las LDL y HDL, además de un potente efecto inhibidor sobre la proliferación y síntesis del ADN en cultivos de células vasculares de músculo liso, evidenciando su efecto anti-aterogénico.^{33,34}

Finalmente aunque los resultados del estudio no son del todo concluyentes, debido a lo limitado en el tamaño de la muestra, los datos apoyan las evidencias teóricas de la asociación etiológica y fisiopatológica del EOx con la DM. Esto explicaría en cierta medida la influencia del envejecimiento sobre la mayor prevalencia de DM en este grupo etáreo (10 veces más frecuente en los viejos que en los jóvenes),³⁵ ya que hay un incremento del EOx conforme aumenta la edad; sin embargo, como se demuestra en los resultados, los factores pro-oxidantes contribuyen significativamente al proceso de envejecimiento, por tal motivo sería recomendable la indicación de vitaminas antioxidantes del tipo de la vitamina E y C, en los adultos mayores con factores de riesgo pro-oxidantes para contrarrestar en lo posible el mayor EOx y evitar o diferir la DM o sus complicaciones, tal como ha sido demostrado en algunos estudios.^{36,37}

REFERENCIAS

1. Knight JA. *Diabetes mellitus*. In: Free radicals, antioxidants, aging, & disease. Washington: AACC Press; 1999. p. 215-219.
2. Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F, Céspedes EM. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Invest Biomed* 2001; 20: 93-98.
3. Moreno AL. Epidemiología y diabetes. *Rev Fac Med UNAM* 2001; 44: 35-37.
4. Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad en México. Muertes registradas en el año 2001. *Salud Pública Mex* 2002; 44: 565-581.
5. Triana MME. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos, un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cubana Angiol Vasc* 2001; 2: 131-141.
6. Khalifah RG, Baynes JW, Hudson BG. Amadorins: novel post-amadori inhibitors of advanced glycation reactions. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 251-258.
7. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetología* 2001; 44: 129-146.
8. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res* 1992; 275: 257-266.
9. Romay O Ch. Capacidad antioxidante total del suero en la diabetes mellitus. *Rev Cubana Invest Biomed* 1997; 15: 86-90.
10. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1-8.
11. Villa-Caballero L, Nava-Ocampo A, Ponce-Monter H, Frati-Munari A. El estrés oxidativo. ¿Es necesario medirlo en el paciente diabético? *Gac Med Mex* 2000; 136: 249-255.
12. Panda K, Chattopadhyay R, Chattopadhyay DJ, Chatterjee IB. Vitamin C prevents cigarette smoke-induced oxidative damage *in vivo*. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 115-124.
13. Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress and cell injury. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1524-1526.
14. D'Almeida V, Lobo LL, Hipólito DC, de Oliveira AC, Nobrega JN, Tufik S. Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels. *Neuro Report* 1998; 9: 2853-2856.
15. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM, García-Sánchez A, González-González B, Rodríguez-Torres E, González-Obregón A. Valores de referencia para una población de ancianos y adultos de la ciudad de México. Parámetros bioquímicos y hematológicos. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 1998; 32: 812-821.
16. Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 251-256.
17. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 647-653.
18. Inouye M, Mio T, Sumino K. Glycated hemoglobin and lipid peroxidation in erythrocytes of diabetic patients. *Metabolism* 1999; 48: 205-209.
19. Retana R. Similitud de daño al ADN en alcohólicos jóvenes y adultos mayores clínicamente sanos. *Tesis UNAM, FES Zaragoza* 2002:14-26.
20. Bucala R, Striker L. Pathogenetic effects of advanced glycation: biochemical, biological and clinical implications of diabetes and ageing. *Lab Invest* 1994; 70: 138-151.
21. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-1828.
22. Jovanovic SV, Simic MG. Antioxidants in nutrition. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899: 326-334.
23. Corticelli, Favre P. Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy. *Clin Chem* 1993; 39: 789- 797.
24. Chamorro A, Planas AM, Muner DS, Deulofeu R. Uric acid administration for neuroprotection in patients with acute brain ischemia. *Med Hypot* 2004; 62: 173-176.
25. Machin M, Simoyi MF, Blemings KP, Klandorf H. Increased dietary protein elevates plasma uric acid and is associated with decreased oxidative stress in rapidly-growing broilers. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2004; 137: 383-390.
26. Hertzer T, Yla-Hertuala S, Luoma J, Kurz S, Munzel T, Just H, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93: 1346-1353.
27. Traber MG, Winklhofer BM, Roob JM, Kroschusur G, Aigner R, Cross C, et al. Vitamin E kinetics in smokers and non-smokers. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1368-1374.
28. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Matthews CE, Li Q, et al. Anthropometric predictors of coronary heart disease in Chinese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 30: 26-34.
29. Moy FM, Atiya AS. Waist circumference as a screening tool for weight management: evaluation using receiver operating characteristic curves for Malay subjects. *Asia Pac J Public Health* 2003; 15: 99-104.

30. Woo J, Ho SC, Yu AL, Sham A. Is waist circumference a useful measure in predicting health outcomes in the elderly? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1349-1355.
31. Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Cooper RS. Predictive values of waist circumference for dyslipidemia, type 2 diabetes and hypertension in overweight white, black, and Hispanic American adults. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 401-408.
32. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, Campbell WS, Brown ED, et al. Moderate alcohol consumption lowers risk factors for cardiovascular disease in postmenopausal women fed a controlled diet. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 593-599.
33. Ivanov V, Carr AC, Frei B. Red wine antioxidants bind to human lipoproteins and protect them from metal ion-dependent and -independent oxidation. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 4442-4449.
34. Iijima K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Effect of red wine polyphenols on vascular smooth muscle cell function-molecular mechanism of the 'French paradox'. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1033-1039.
35. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, et al. *Encuesta Nacional de Salud 2000*. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México: INSP; 2003. p. 106-114.
36. Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 733-738.
37. Sargeant LA, Wareham NJ, Bingham S, Day NE, Luben RN, Oakes S, et al. Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk) study: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 726-732.

