



# Relación de la peroxidación lipídica con parámetros glucémicos en pacientes diabéticos tipo 2

*Relationship between lipid peroxidation and glycemic parameters in type 2 diabetes mellitus patients*

**Palabras clave:**  
Diabetes mellitus tipo 2, peroxidación lipídica, malondialdehído.

**Keywords:**  
Type 2 diabetes mellitus, lipid peroxidation, malondialdehyde.

\* Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Bioquímica Clínica. Master en Atención Integral al Niño. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas «Carlos J Finlay». Camagüey, Cuba.  
† Especialista de segundo grado en Bioquímica Clínica. Master en Educación Médica Superior. Profesor auxiliar.  
§ Licenciado en Bioquímica. Máster en Gestión de la Ciencia y la Innovación. Profesor auxiliar.  
|| Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Farmacología. Profesor asistente.  
¶ Especialista de primer grado en Medina General Integral. MSc. en Educación Médica Superior.

Universidad de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay". Camagüey, Cuba.

Recibido:  
09/08/2019  
Aceptado:  
23/09/2010

## RESUMEN

**Introducción:** La diabetes mellitus constituye un problema de salud por su prevalencia e impacto de sus complicaciones. La hiperglucemia crónica conduce a la formación de productos avanzados de lipoxidación que modifican vías metabólicas intracelulares. **Objetivo:** Relacionar la peroxidación lipídica con parámetros glucémicos en pacientes diabéticos tipo 2. **Material y métodos:** Estudio analítico, transversal, en la provincia Camagüey, en el periodo de octubre de 2016 a febrero de 2017. El universo de estudio estuvo constituido por 60 personas que presentan diabetes mellitus tipo 2 que acudieron al Centro Provincial de Atención a Pacientes Diabéticos y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión que establece la investigación. Las variables evaluadas fueron: glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada y malondialdehído. **Resultados:** Los parámetros glucémicos se encontraron alterados en 55.0 y 61.7% de los casos en relación con la glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA1c), respectivamente. El malondialdehído exhibió una media de 6.5  $\mu\text{mol/L}$  y mostró relación significativa ( $p = 0.009$ ) sólo para la HbA1c. **Conclusiones:** Los parámetros glucémicos se presentaron alterados en más de la mitad de los casos, y se encontró relación estadísticamente significativa y directamente proporcional entre HbA1c y peroxidación lipídica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes mellitus is a health problem due to its prevalence and impact of its complications. Chronic hyperglycemia leads to advanced lipoxidation compounds formation which modify intracellular metabolic pathways. **Objective:** To relate lipid peroxidation with glycemic parameters in type 2 diabetic patients. **Material and methods:** An analytical, cross-sectional study, which aimed at relating lipid peroxidation and glycemic parameters in type 2 diabetic patients from Camagüey province, was carried out from October 2016 to February 2017. The universe consisted of 60 patients with type 2 diabetes mellitus who attended the Provincial Center for Diabetic Patient Care and met the inclusion and exclusion criteria established by the research. The variables evaluated were: fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and malondialdehyde. **Results:** Glycemic parameters were altered in 55.0 and 61.7% of cases according to the values of glycemia and glycosylated hemoglobin (HbA1c) respectively. Malondialdehyde exhibited an average of 6.5  $\mu\text{mol/L}$  and showed a statistically significant relationship ( $p = 0.009$ ) only for HbA1c. **Conclusions:** Glycemic parameters were altered in more than half of the cases statistically significant and directly proportional relationship between HbA1c and lipid peroxidation was found.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema de salud que ha alcanzado mayor relevancia en el contexto de un aumento constante de su prevalencia, y de un mayor impacto en el desarrollo de sus complicaciones, asociado con la interrelación de factores

genéticos con cambios en el estilo de vida y de hábitos alimentarios.<sup>1</sup>

La DM tipo 2 es una enfermedad compleja, multifactorial. Los trastornos metabólicos que caracterizan esta entidad son: respuesta alterada de los tejidos periféricos a la acción de la insulina (resistencia a la insulina), disfunción de las células  $\beta$  que se manifiesta por una secre-

Correspondencia:  
**Vázquez-Silva Y**  
 E-mail: vyamilet.  
 cmw@infomed.sld.cu

ción inadecuada de insulina en presencia de resistencia a la insulina y la hiperglucemia que conduce a alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos.<sup>2</sup>

La hiperglucemia crónica, modifica vías metabólicas intracelulares que incrementan el estrés oxidativo y generan importantes cambios estructurales y funcionales.<sup>9</sup> El estrés oxidativo se define como aquel cambio en el ambiente redox intracelular producido por la pérdida del equilibrio entre la producción de sustancias prooxidantes y la actividad de los mecanismos antioxidantes encargados de su eliminación. Por lo tanto, se reconoce como mecanismo general de daño celular, asociado con la fisiopatología primaria o la evolución de un número creciente de entidades.<sup>2</sup>

El estrés oxidativo favorece la oxidación de lípidos y proteínas, y se producen cortes en la doble cadena del ADN, con la consiguiente formación de productos finales de glicación avanzada (PGA). Asimismo, las células endoteliales y los macrófagos tienen receptores de PGA sobre su superficie, la interacción con biomoléculas glicadas (con fijación no enzimática de azúcares) puede activar factores de transcripción, lo que genera diversas citocinas y moléculas proinflamatorias. De esta forma, los PGA parecen estar involucrados en el daño tanto microvascular como macrovascular en la diabetes mellitus.

La fijación no enzimática de glucosa a la hemoglobina A presente en los eritrocitos, es decir, formación de hemoglobina glucosilada (HbA1c), ocurre en individuos normales, y está incrementada en sujetos con diabetes mellitus cuyas concentraciones de azúcar en la sangre están altas. La medición de la HbA1c se ha convertido en una parte muy importante del manejo de aquéllos con diabetes mellitus.<sup>3,4</sup>

La peroxidación lipídica es un proceso complejo que hace referencia a la degradación oxidativa de los lípidos, a través del cual los radicales libres capturan electrones de los lípidos en las membranas celulares, lo cual compromete la integridad y la función de la membrana. Mediante una serie de reacciones en cadena, se forman los peróxidos lipídicos que se degradan para

formar compuestos reactivos como el malondialdehído (MDA).<sup>5</sup>

El malondialdehído es una especie reactiva del ácido tiobarbitúrico (TBARS, *Thiobarbituric Acid Reactive Substances*) que puede detectarse por reacción colorimétrica con el ácido tiobarbitúrico, método ampliamente utilizado para evaluar la peroxidación lipídica.<sup>6</sup>

En la población de Camagüey no se conoce la relación de la peroxidación lipídica con parámetros glucémicos, como proceso generador de estrés oxidativo y complicaciones crónicas e invalidantes en el diabético tipo 2, la importancia de detectar de manera precoz las alteraciones moleculares de la DM es incuestionable y contribuirá, junto a otras investigaciones, a perfeccionar el seguimiento y evolución de estos, con el fin de reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida, razón que motivó el desarrollo de esta investigación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, transversal, en 60 diabéticos tipo 2 que acudieron al Centro Provincial de Atención a Pacientes Diabéticos de la provincia Camagüey, en el periodo de octubre de 2016 a febrero de 2017.

**Criterios de inclusión:** mayores de 18 años de edad perteneciente a la provincia de Camagüey, haber cumplido con los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2,<sup>7</sup> y con menos de un año de diagnosticada la enfermedad.

**Criterios de exclusión:** mayores de 55 años de edad, que se encuentren utilizando antioxidantes o que consuman paracetamol de manera habitual.<sup>8</sup>

**Técnicas de obtención de la información:** se utilizó la historia clínica individual como fuente secundaria y además se tomó muestra de sangre para la determinación de parámetros bioquímicos.

**Procedimientos para la toma de muestra:** ayuno nocturno de 12 horas, se extrajeron 10 mL de sangre de la vena mediano-cubital con jeringuillas estériles. Las muestras se procesaron por duplicado, en los laboratorios de las Ciencias Básicas Biomédicas de la Universidad

de Camagüey (peróxidos de lípidos) y el Hospital Docente Clínico Quirúrgico «Manuel Ascunce Domenech» (Glucemia, HbA1c). Las determinaciones de laboratorio fueron realizadas al tomar en cuenta el control de calidad establecido para las mismas. La determinación de glucemia en ayuno se realizó a través del método glucosa-oxidasa y radioinmunoanálisis.<sup>9</sup> Los niveles de HbA1c (hemoglobina glucosilada) se determinaron por el método de interacción antígeno-anticuerpo.<sup>10,11</sup> La determinación de los niveles séricos de peróxidos de lípidos se realizó a través de la modificación del método propuesto por Asakawa y Matsushita,<sup>12</sup> el cual se basa en la reacción del tiobarbitúrico con el malondialdehído, producto aldehído que se forma de la degradación de los peróxidos y que presenta un color susceptible de ser medido directamente.<sup>13</sup>

Muestra: 100 µL de suero recién obtenido.

Patrón externo: hidrólisis en medio ácido 1, 1, 3, 3-teatraetoxipropano → malondialdehído

(Disolución patrón de 100 µL, de la que se obtienen los patrones de distinta concentración para la calibración).

Reactivos:

- 0.1 mL de disolución de butilhidroxitolueno (BHT) como antioxidante.
- 0.1 mL de disolución de Fe<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O como catalizador.
- 1.5 mL de disolución tampón glicocola-HCl de pH = 3.5.
- 1.5 mL de disolución de ácido tiobarbitúrico, como reactivo cromógeno.

Condiciones de reacción:

1a fase: 60 min a 5 °C en la oscuridad

2a fase: 60 min a 95 °C 100 °C, en baño María.

Extracción aductos MDA-TBA:

1. Medio de extracción: 2.5 mL de disolución de n-butanol-piridina y 0.5 mL de agua destilada.
2. Mezclar y centrifugar a 4,000 r.p.m. durante 10 min.
3. Recoger la capa superior o sobrenadante (aprox. 3 mL) en un tubo limpio.

Cuantificación: lectura espectrofotométrica a 530 nm.

**Análisis estadístico:** los datos se procesaron mediante el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 21.0. Se emplearon medidas de resumen de la estadística descriptiva como números absolutos, porcentajes, mínimo, máximo, media aritmética y desviación estándar para la descripción de la ocurrencia de los parámetros glucémicos. Se determinó el intervalo de confianza para la media a 95% a través de la estadística inferencial.

Para determinar si la peroxidación lipídica difiere, según sean normales o alteradas las cifras de glucemia y HbA1c, se utilizó la prueba t de Student, a partir de comprobarse el cumplimiento de los supuestos de normalidad y homocedasticidad a través de las pruebas de Kolmogórov-Smirnov y de Levene, respectivamente.

Para determinar la relación entre la peroxidación lipídica y los parámetros glucémicos, se empleó el coeficiente de correlación y su significación, a partir de comprobarse que no se cumplía el supuesto de normalidad a través de la prueba de Kolmogórov-Smirnov, se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman.

## RESULTADOS

En la *Tabla 1* puede observarse la distribución de sujetos según valores de perfil glucémico. Se exponen en las categorías de normal y alterado, por lo que es evidente que el mayor número de personas se encontraron en la categoría de alterado para 55 y 61.7% de los casos en relación con la glucemia y HbA1c, respectivamente.

**Tabla 1: Pacientes según valores del perfil glucémico. Relación de la peroxidación lipídica con parámetros glucémicos en pacientes diabéticos tipo 2.**

Perfil glucémico	Glucemia		HbA1c	
	No.	%	No.	%
Normal	27	45	23	38.3
Alterado	33	55	37	61.7
Total	60	100	60	100.0

**Tabla 2: Comparación de los valores promedios de MDA según parámetros glucémicos normales y alterados.**

Parámetros glucémicos	MDA				p	
	Media	Intervalo de confianza al 95%		Límite inferior		
Glucemia	Normal	6.22	5.20	7.25	0.458	
	Alterado	6.76	5.75	7.76		
HbA1c	Normal	5.39	4.44	6.35	0.009*	
	Alterado	7.22	6.28	8.15		

MDA = malondialdehído. \* Estadísticamente significativo.

**Tabla 3: Resultados de la correlación entre el MDA y los parámetros glucémicos.**

Parámetros bioquímicos	Coeficiente	Significancia
Correlación de Pearson		
Glucemia	0.169	0.198
Correlación de Spearman		
HbA1c	0.307	0.017*

\* Correlación significativa.

Los valores estadísticos de MDA mostraron que en los sujetos del estudio el valor mínimo fue de 2.2  $\mu\text{mol/L}$  y el máximo de 13.2  $\mu\text{mol/L}$ , con una media de 6.5  $\mu\text{mol/L}$  y una desviación estándar de 2.7  $\mu\text{mol/L}$ , lo que habla de una poca dispersión de los valores de este parámetro bioquímico entre los casos estudiados, con lo que se determinaron valores promedios entre 5.8 y 7.2  $\mu\text{mol/L}$ , con 95% de confiabilidad.

En la Tabla 2 se muestran los valores promedio del malondialdehído, que difieren según el parámetro glucémico normal y alterado, cuyas diferencias no fueron significativas ( $p > 0.05$ ), excepto para la HbA1c, por lo que se puede afirmar que el malondialdehído no varía según glucemia normal o alterada, y sí varía con la HbA1c normal y alterada.

La Tabla 3 recoge los valores de los coeficientes de correlación obtenidos, los cuales muestran una correlación escasa o nula y directa entre glucemia y malondialdehído, y débil en el caso de la HbA1c, lo que significa que con el aumento de los valores del parámetro medido, aumentan las concentraciones de malondialdehído; sólo fue estadísticamente significativa para la HbA1c, es decir que la asociación existe en la población de la que se tomó la muestra.

## DISCUSIÓN

En un estudio realizado en España a pacientes con DM tipo 2 de 14 años o más de diagnóstico, se les determinaron parámetros bioquímicos y se detectó el perfil glucémico alterado en más de la mitad de los casos, evento similar al encontrado en los pacientes de la presente investigación, a pesar de ser casos de reciente diagnóstico.<sup>14</sup>

Martínez-Domínguez G y colaboradores,<sup>15</sup> en investigación realizada a diabéticos tipo 2 con menos de un año de diagnóstico de la enfermedad, reflejan 70% con cifras elevadas de HbA1c, asociado con factores de riesgo y comorbilidad, lo que sugiere que existe un deficiente control metabólico y que las acciones terapéuticas son insuficientes. En el presente estudio, el porcentaje de pacientes con HbA1c alterada fue de 61.7%, cifra que se acerca a la mencionada al inicio, en ambas investigaciones se tiene como criterio de inclusión personas con menos de un año de evolución de la enfermedad.

González Sotolongo y asociados,<sup>16,17</sup> en un estudio tipo caso-control, donde se determinó malondialdehído,

describen valores semejantes e inexplicables para ambos grupos: casos:  $3.20 \mu\text{mol/L}$  y control:  $3.48 \mu\text{mol/L}$ . Estos resultados se encuentran por debajo de la media de malondialdehído que muestra la presente investigación, lo cual podría explicarse por las diferencias en las técnicas de determinación de éste, pues a pesar de constituir un método factible y sencillo, cuando se trata de probar el efecto de los radicales libres en algún tipo de daño celular, varía en cuanto a la sensibilidad.<sup>18</sup>

Clapés Hernández,<sup>19</sup> en un estudio realizado a ingredados de manera ambulatoria en la Clínica de Atención al Diabético del Hospital General Docente «Julio Trigo», detectó valores de malondialdehído mínimos y máximos de 2.42 y 15.71 respectivamente, los cuales se determinaron mediante técnicas similares a la desarrollada en la presente investigación.

Investigadores en Cuba y el mundo se han dedicado a revisar sobre este tema; Céspedes Mirandas EM y colaboradores,<sup>20</sup> en un estudio realizado a diabéticos tipo 2 en el Hospital Clínico Quirúrgico «Hermanos Ameijeiras», encontraron que las TBARS fueron mayores en diabéticos con cinco años de evolución de la enfermedad, y que el daño oxidativo a los lípidos es consecuente con el tiempo de evolución de la enfermedad, independientemente del control glucémico, dichos resultados no coinciden con los encontrados en la presente investigación, donde sí hubo una relación significativa con la HbA1c.

En un estudio realizado por Galván Meléndez<sup>21</sup> en sujetos con síndrome metabólico, se evaluaron variables como la glucemia y no se encontró asociación con la peroxidación lipídica. Estos resultados son similares a los obtenidos en este estudio, donde tampoco se pudo demostrar asociación entre peroxidación lipídica y glucemia.

El control intensivo temprano de la glucemia puede reducir la incidencia y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares, mientras que los períodos de hiperglucemia crónica debido a un mal control, principalmente durante las etapas iniciales de la diabetes, dejan una marca celular que favorece el desarrollo y la progresión de dichas complicaciones, incluso cuando se alcanza el control euglucémico.<sup>22</sup>

Diferentes publicaciones han confirmado la importancia del control glucémico en la DM tipo 2. Está demostrado que una disminución de la HbA1c de 0.9% reduce los episodios cardiovasculares en torno a 10-15%. La disminución de la HbA1c a cifras cercanas a 7% reduce las complicaciones microangiopáticas, por tanto, una meta razonable es una concentración de HbA1c alrededor de 7%.<sup>23</sup>

Clapés Hernández,<sup>24</sup> en otra investigación en diabéticos y sanos, encontró un considerable incremento en el proceso de peroxidación lipídica en las muestras de suero de los diabéticos, que al ser comparada con los pacientes sanos resultó superior de manera significativa, hecho que corrobora la existencia de mecanismos patogénicos en esta enfermedad que conducen a incrementar la peroxidación lipídica y que pueden inferirse a través de parámetros bioquímicos, como es el caso de la HbA1c que arroja una significativa relación con dicho proceso, evento que ha quedado verificado en la muestra seleccionada para el presente estudio.

La HbA1c es un complementario ya casi de rutina en el seguimiento y evolución de personas con DM tipo 2, constituye el mejor parámetro de control glucémico, ya que proporciona información sobre el grado de control en los dos a cuatro meses previos, se correlaciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y además, muestra relación muy importante con la peroxidación lipídica, que a su vez expresa el daño ocasionado por el estrés oxidativo en las membranas celulares.<sup>25</sup>

### Aspectos éticos

La investigación se realizó conforme a los principios éticos para las investigaciones biomédicas en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki<sup>26</sup> y en sus posteriores revisiones, siguiendo las recomendaciones del Consejo Científico y del Comité de Ética e Investigaciones. Se respetó en todo momento la confidencialidad de los documentos revisados, así como la identidad de los pacientes. Se pidió a todos los seleccionados su consentimiento informado para participar en el estudio. Se explicó el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad. La autonomía se consideró desde la decisión individual de participar o no en la investigación. Del mismo modo, se sostendrá una interacción justa y benéfica con los participantes que incluya las acciones de educación para la salud, la promoción de estilos de vida saludables y la protección específica; y conseguir de esta forma los principios de respeto por la autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.<sup>27</sup>

### REFERENCIAS

1. Hernández-Yero JA. Diabetes mellitus, hacia dónde vamos y cómo enfrentarla en el siglo XXI. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2013 [citado 7 Nov 2014]; 24 (1): [aprox. 9 p.]. Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1561-29532013000100001&lng=es
2. Monnier V, Sun W, Sell D, Fan X, Nemet I, Genuth S. Glucosepane: a poorly understood advanced glycationend-product of growing importance for diabetes and its complications. *Clinic Chem Lab Med* [Internet]. 2014 [citado 2 Feb 2015]; 52 (1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=11&sid=901bee81-755d-4978-b183-e4575dadc4bf%40sessionmgr4003&hid=4106>
  3. Cruz-Hernández J, Licea-Puig M, Hernández-García P, Abraham-Marcel E, Yanes-Quesada M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* [Internet]. 2011 [citado 6 Oct 2015]; 58 (1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?T=P&P=AN&K=62246808&S=R&D=Ith&EbscoContent=dGJyMNXb4kSeprE4yOvsOLCmr02ep65Ssau4SbeWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGnr06vr7JJuePfgeyx44Dt6fIA>
  4. León-Regal M, González-Otero L, González-Otero Z, de Armas-García J, Urquiza-Hurtado A, Rodríguez-Caña G. Etiopatogenia de la microangiopatía diabética. Consideraciones bioquímicas y moleculares. *Revista Finlay* [Internet]. 2013 [citado 13 Ene 2014]; 3 (4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/242>
  5. Mañón-Rossi W, Garrido-Gabino P, Núñez-Sellés AJ. Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy* [Internet]. 2016 [citada 2 Feb 2015]; 4 (2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://jppres.com/jppres/pdf/vol4/jppres15.083\\_4.2.62.pdf](http://jppres.com/jppres/pdf/vol4/jppres15.083_4.2.62.pdf)
  6. González-Mayo G, Triana L, Smith M, Tovar A, Cabello R, Ucero C et al. Enzimas antioxidantes y marcadores de peroxidación lipídica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Comunidad y Salud*. 2017; 15 (2): 1-13.
  7. Robbins, Cotran. Patología estructural y funcional. 5a ed. México: McGraw-Hill; 2010.
  8. Ohara M, Fukui T, Ouchi M, Watanabe K, Suzuki T, Yamamoto S et al. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 122: 62-70.
  9. Trinder R. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 1969 [citado 22 Mar 2015]; 6 (24): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://acb.sagepub.com/content/6/1/24.extract>
  10. Centro de Productos Biológicos "Carlos J. Finlay" [Internet]. La Habana. [Actualizado 10 Ene 2015; citado 12 Feb 2016]: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.biofinlay.sld.cu/>
  11. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Lista de diagnosticadores con autorización de comercialización en Cuba [Internet]. [Actualizado 10 Ene 2015; citado 12 Feb 2016]: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.cecmed.sld.cu/Docs/RegSan/RegSanDiag.pdf>
  12. Asakawa T, Matsushita S. Thiobarbituric acid test for detecting lipid peroxides. *Lipids*. 1979; 14 (3): 401.
  13. Giacopini de Zambrano MI. La peroxidación lipídica y enfermedades crónicas degenerativas. *Tribuna del Investigador*. 2016; 17 (1): 171-183.
  14. Herrero-Gil A, Pinillos-Robles J, Sabio-Repiso P, Martín-Maldonado JL, Garzón-González G. Tendencias sobre los parámetros del grado de control de los pacientes con diabetes tipo 2 desde el año 2010 al año 2015. *Aten Primaria* [Internet]. 2017 [citado 05 Sep 2017]; 14 (57). [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0212656717301105>
  15. Martínez-Domínguez G, Martínez-Sánchez L, de los Ángeles Rodríguez-Gázquez M, Agudelo-Vélez C, Jiménez-Jiménez J, Lopera-valle J et al. Adherencia terapéutica y control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pertenecientes a una institución hospitalaria, de la ciudad de Medellín (Colombia), año 2011. *Archivos de Medicina*. 2014; 14 (1): 44-50.
  16. Vilela-Ancajima CE. Relación entre perfil lipídico y hemoglobina glicosilada, en pacientes de riesgo entre 50 y 70 años que acudieron al laboratorio del hospital privado del Perú entre los meses de octubre 2016-abril 2017. Piura, Perú: 2018.
  17. Sotolongo-González O, Arpa-Gámez A, González-Menocal M, Pérez-Alejo JL. Valoración del estrés oxidativo en pacientes con Síndrome metabólico. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2009 [citado 2 Feb 2015]; 38 (3-4): [aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572009000300005&lng=es&nrm=iso](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572009000300005&lng=es&nrm=iso)
  18. Rodríguez-Perón JM, Menéndez-López JR, Trujillo-López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2001 [citado 2 Feb 2015]; 30 (1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572001000100007&lng=es&nrm=iso](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000100007&lng=es&nrm=iso)
  19. Clapés-Hernández S, Armas-Castillo D, Marquette-Hernández A, Lemani-Pérez M, Márquez I, Díaz Arce D et al. Disminución de la capacidad antioxidante en niños y adolescentes diabéticos. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2006 [citado 7 Sep 2015]; 25 (2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572002000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572002000200009&lng=es)
  20. Céspedes-Miranda E, Riverón-Forment G, Alonso-Rodríguez C, Cabrera Pérez-Sanz E, Suárez-Castillo N, Rodríguez-Oropesa K. Estrés oxidativo y excreción urinaria de albúmina y en diabéticos tipo 2. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2015 [citado 9 Jun 2016]; 34 (4): [aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086403002015000400005&lng=es&nrm=iso](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002015000400005&lng=es&nrm=iso)
  21. Galván-Meléndez M, Calderón-Salinas J, Intriago-Ortega M, Torres-Castorena A, Zamarripa-Escobedo R, Quintanar-Escorza M et al. Estrés oxidativo en pacientes con diferente expresividad clínica del síndrome metabólico. *Medicina Interna de México* [Internet]. 2014 [citado 17 Ene 2017]; 30 (6): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=8&sid=604dcb7a-6c11-45ec>
  22. Luna-Ortiz P, Flores-Chávez P, Guarner-Lans V, Machado-Díaz MA, Olivares-Sanromán EM, Martínez-Rosas M. La memoria metabólica y las complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético. *Rev Mex Anest* [Internet]. 2015 [citado 9 Ene 2016]; 38 (4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://dd-beda-befe208968e%40sessionmgr105&hid=107>
  23. Arrieta F, Iglesias P, Botet JP, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. *Clin Invest Arterioscl*. 2015; 27 (4): 181-192.
  24. Clapés-Hernández S, Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F, Céspedes E. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2001 [citado 26 Oct 2016]; 20 (2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.toxicología.org.ar/wp-content/uploads/2016/08/martinez-24-1-julio14-OK-final.pdf>
  25. Bonke F, Donnachie E, Schneider A, Mehring M. Association of the average rate of change in HbA1c with severe adverse events: a longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado 31 Mar 2017]; 59 (2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost>

- pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=7657e2ca-626f-4fc3-bb8d-0ee933acbc57%40sessionmgr4009&hid=4206
26. WMA. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2013 [citado 01 Sep 2015]: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
27. Artiles-Visbal L, Otero-Iglesias J, Barrios-Osuna I. Metodología de la Investigación para las Ciencias de la Salud. La Habana: Ecimed; 2008.