

Revisión

DIABETES MELLITUS, ESTRÉS OXIDATIVO Y ACTIVIDAD FÍSICA

DIABETES MELLITUS, OXIDATIVE STRESS AND PHYSICAL ACTIVITY

Luis Mayor González¹, Celia Angela Alonso Rodríguez², Teresa Montesinos Estévez³, Osvaldo García González⁴. avlopez43@inder.cu

¹ Especialista de 1er Grado en Bioquímica Clínica
Profesor Auxiliar de la Universidad de las Ciencias Médicas de la Habana
Profesor Adjunto del CEAR Giraldo Córdova Cardín
Hospital Pediátrico Docente del Cerro

² Bioquímica Clínica, J´Dpto Post Grado, Hospital H. Ameijeiras
Profesora Adjunta del CEAR Giraldo Córdova Cardín

³ Especialista de II Grado en Endocrinología
Profesora Auxiliar de la Universidad de las Ciencias Médicas de la Habana
Hospital Pediátrico Docente del Cerro
Profesora Adjunta del CEAR Giraldo Córdova Cardín

⁴ Doctor en Ciencias de la Cultura Física y el Deporte.
Profesor Auxiliar del Instituto de Medicina del Deporte

RESUMEN

El estrés oxidativo constituye un desbalance entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad de defensa antioxidante del cuerpo y está íntimamente asociado con el envejecimiento y con varias enfermedades incluyendo el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, y la diabetes mellitus. Los múltiples mecanismos involucrados en estas enfermedades no se conocen aún con claridad aunque se han acumulado evidencias de muchos mecanismos interrelacionados que incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno o que reducen la protección antioxidante en estos pacientes. En la actualidad, el ejercicio físico regular es una herramienta importante para la prevención y tratamiento de diversas enfermedades y aunque el ejercicio agudo exhaustivo incrementa el estrés oxidativo, el entrenamiento físico ha mostrado regular la protección antioxidante. Esta revisión tiene el propósito de resumir algunos aspectos relacionados con el estrés oxidativo, el ejercicio físico y la diabetes mencionando las principales pruebas de laboratorio que en la actualidad se realizan para evaluar el daño producido por el estrés oxidativo.

Palabras Clave: Actividad física, Estrés oxidativo, Diabetes Mellitus

ABSTRACT

The stress oxidativo constitute a disbalance among the production of species reactive of oxygen and the the defense capability antirust of the body and intimately is associated with the aging and with several illnesses including the cancer, the illnesses cardiovasculareses, and the diabetes mellituses.

A tool is important for the prevention prevention and the diverse illnesses treatment in the present time, the regular physical exercise and although the shrill exercise exhaustive incremental the stress oxidativo, the physical training he has shown to regulate the protection antirust.

This revision has the purpose give to summarize some related aspects with the stress oxidativo, the physical exercise and the diabetes mentioning the principal the laboratory tests that at the present time are accomplished stop to evaluate the manufactured damage for the stress oxidativo.

Key words: Physical activity, Stress oxidativo, Diabetes Mellitus

INTRODUCCIÓN

Se conoce que durante el ejercicio moderado el consumo de oxígeno se incrementa unas 8-10 veces, y el flujo de oxígeno a través de los músculos se puede incrementar unas 90-100 veces. Incluso el ejercicio moderado puede incrementar la producción de radicales libres y abrumar las defensas antioxidantes, resultando en un estrés oxidativo ¹.

Se demostró primero en 1978, por Dillard et al² que en humanos, incluso el ejercicio de moderada intensidad incrementaba el contenido de pentano, un subproducto de la peroxidación de los lípidos, en el aire espirado. En 1982, Davies et al,³ por primera vez proporcionaron evidencia directa utilizando el método de espectroscopia de resonancia paramagnética de electrones. En ratas el ejercicio exhaustivo en cinta ergométrica incrementaba de 2 a 3 veces la concentración de radicales libres en el músculo y en el hígado⁴.

Estudios posteriores llevados a cabo por varios grupos de investigadores demostraron que el ejercicio vigoroso induce el estrés oxidativo medido a través del daño oxidativo de lípidos, proteínas e incluso material genético^{5,6,7,8}. Por otro lado, el entrenamiento de la resistencia, tanto continuo como fraccionado, parece inducir una protección antioxidante y reducir el estrés oxidativo. Por lo tanto, el ejercicio regular resulta en una protección contra el estrés oxidativo provocado por el ejercicio agudo^{9,10,11}.

EJERCICIO, APTITUD FÍSICA Y ESTRÉS OXIDATIVO EN LA DIABETES MELLITUS

El estrés oxidativo está implicado en la aceleración de la aterosclerosis y en el desarrollo de complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus. Asimismo, el ejercicio físico puede inducir agudamente el daño oxidativo, aunque el entrenamiento regular parece incrementar las defensas antioxidantes, y en algunos estudios con animales se ha observado que produce una reducción de la peroxidación de los lípidos.

El ejercicio es la mayor modalidad de tratamiento terapéutico para la DM¹². Para maximizar los beneficios del ejercicio, es importante entender el efecto del ejercicio agudo y a largo plazo sobre el estrés oxidativo y sobre las defensas antioxidantes en la diabetes.

Con estas metas en mente, un grupo de investigadores reclutaron a 9 sujetos con DM saludables y a 13 hombres de control de entre 20 y 30 años¹³. Los sujetos pedalearon durante 40 minutos en un cicloergómetro al 60% del VO₂máx luego de cinco minutos de entrada en calor. Se recolectaron muestras de sangre tanto en reposo como inmediatamente después del ejercicio. Como medida del estrés oxidativo se utilizaron mediciones de la concentración plasmática de TBARS, y los cambios en los niveles de GSSG y en el cociente GSSG/TGSH (glutación total) en respuesta al ejercicio. Como índices de las defensas antioxidantes se utilizaron los niveles sanguíneos de TGSH y GSSG y los niveles de GPX, GRD, GST, y de actividad de superóxidos y de la catalasa en los glóbulos rojos.

La actividad de la GRD en los glóbulos rojos en reposo fue 15% mayor en el grupo de sujetos diabéticos ($p < 0.05$). Sin embargo, la actividad de la Cu,ZN-SOD y de la catalasa en reposo fueron significativamente menores en el grupo de sujetos diabéticos. El ejercicio agudo provocó un modesto incremento en la actividad de la Se-GPX en los eritrocitos en el grupo de control, pero no en el grupo IDDM. La actividad de la Se-GPX post ejercicio fue significativamente mayor en el grupo control en comparación con el grupo IDDM.

Aunque el ejercicio no afectó significativamente la actividad de la GRD, debido a los grandes valores de reposo, la actividad de la GRD post ejercicio fue también mayor en el grupo IDDM que en el grupo control. Las actividades post ejercicio de la GST, Cu,Zn-SOD y de la catalasa en los eritrocitos fueron similares en los dos grupos¹⁴.

Se halló un incremento en la concentración plasmática de TBARS en los hombres diabéticos tanto en reposo como luego del ejercicio, mostrando por primera vez el incremento del estrés oxidativo inducido por el ejercicio en sujetos con DM¹⁵. Estos resultados también respaldan a estudios previos que sugerían que los pacientes con DM tipo 1 tienen una incrementada peroxidación de lípidos incluso en ausencia de complicaciones. La reducción de la actividad de la Cu,Zn-SOD en conjunto con un incremento en la producción de peróxidos^{16, 17, 18} podría exacerbar el estrés oxidativo, especialmente si no se compensa con un incremento en la actividad de la catalasa o de la Se-GPX.

Los iones superóxido pueden reaccionar con otras especies reactivas de oxígeno tal como el óxido nítrico para formar especies altamente tóxicas tal como peroxinitrito, además de los efectos tóxicos directos²⁰. Alternativamente, el superóxido puede ser dismutado a un peróxido de hidrógeno mucho más reactivo, lo cual a través de la reacción de Fenton puede derivar en la formación de radicales hidroxilos altamente tóxicos¹⁸. De esta manera la reducción en la actividad de la catalasa también puede contribuir al incremento del estrés oxidativo hallado en sujetos con DM tipo 1. También se ha mostrado que el incremento en los niveles de glucosa y de peróxido de hidrógeno inactivan a la catalasa¹⁹. Como se mencionó anteriormente, en pacientes con DM con frecuencia, pero no siempre, se observa una reducción en la actividad de la SOD y de la catalasa en los glóbulos rojos.

El incremento en los niveles sanguíneos de TGSH en hombres con DM puede representar una respuesta adaptativa al incremento en el estrés oxidativo, mediada posiblemente en parte a través del incremento en la actividad de la GRD en los glóbulos rojos. La mayoría de los estudios no han hallado cambios o han hallado una reducción en los niveles de glutatión en pacientes con DM. Relativamente pocos estudios han examinado los niveles de glutatión en pacientes con DM tipo 1. Frecuentemente, los pacientes ancianos tienen complicaciones, o han sido pobremente descritos con respecto a la presencia de complicaciones diabéticas o de control glucémico. En el estudio de Di Simplicio et al²⁰, sin embargo, los pacientes con DM tipo 1 y sin complicaciones parecen tener un nivel incrementado de plaquetas GSH.

La fuerte correlación negativa entre la concentración plasmática de TBARS y el VO_2 máx sugiere que una buena aptitud física puede tener un papel protector contra el estrés oxidativo. Por lo tanto surge la siguiente pregunta: ¿puede reducirse la peroxidación de los lípidos a través del entrenamiento regular en pacientes diabéticos? Si es así, esto tendría implicaciones clínicas de largo alcance, y por lo tanto es necesario establecer firmemente el rol del estrés oxidativo en el desarrollo de complicaciones micro y macro vasculares en la diabetes.

En un estudio reciente llevado a cabo en ratas con diabetes inducida por la administración de streptozotosina, nuestro grupo mostró que el entrenamiento de la resistencia redujo la peroxidación de los lípidos medida por el nivel de TBARS en el músculo vasto lateral, y además incrementó el nivel de glutatión peroxidasa en el músculo gástrico rojo²¹. Sin embargo, el entrenamiento de la resistencia incrementó la formación de dienos conjugados y redujo la actividad de glutatión peroxidasa en el corazón. Consistentemente con estos resultados, previamente se ha observado en ratas saludables entrenadas en resistencia la reducción de los niveles cardíacos de antioxidantes²². El ejercicio exhaustivo agudo indujo estrés oxidativo, medido por el incremento en la concentración de TBARS, en el hígado e incrementó la formación de dienos en el corazón. El incremento en los niveles de TBARS en el hígado de ratas diabéticas desentrenadas luego de la realización de ejercicio agudo exhaustivo esta de acuerdo con nuestras observaciones previas en un estudio llevado a cabo con ratas normales²³. Estos resultados sugieren que a pesar de los efectos adversos en el corazón, el entrenamiento de la resistencia parece regular las defensas antioxidantes dependientes

Pruebas de laboratorio más utilizadas para medir el estrés oxidativo.

En los laboratorios de investigaciones las pruebas más empleadas para medir el daño por estrés oxidativo son las siguientes:

Marcadores del estrés oxidativo

- Peroxidación de lípidos
- TBARS (Thiobarbituric Acid Reacting Substances)
- Malonildaldehido
- Hidroperóxidos
- Peroxidación de Proteínas
- AOPP (advanced oxidation protein products)
- Grupos carbonilo
- Lesión del DNA
- 8-OH-2-deoxi Guanosina

Marcadores de glicación

- AGEs (Advanced Glycation Endproducts)
- Hemoglobina Glicosilada
- Fructosamina

Indicadores de la defensa antioxidante

- Poder Antioxidante Total (prueba de *screening*)
- Vitamina A
- Alfa -Tocoferol
- Delta -Tocoferol
- Gamma - Tocoferol
- Alfa - Caroteno
- Beta - Caroteno
- Luteína
- Licopeno
- Vitamina C

- Glutation reducido
- Grupos thiol en suero
- Coenzima Q10

Enzimas del metabolismo redox

- SOD Superóxido dismutasa
- CAT Catalasa
- GPx Glutation peroxidasa

Metales pro-oxidantes

- Fe , Cu Fe , Cu Fe , Cu

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sen, C.K., and Packer, L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72, 653S-669S.
2. Dillard, and et al. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *Journal of Applied Physiology* 1978; 45, 927-932.
3. Atalay, M., and Sen, C.K. Physical exercise and antioxidant defenses in the heart. *Annals New York Academy of Sciences* 1999; 874, 169-177.
4. Goldfarb, A.H., McIntosh, M.K., and Boyer, B.T. Vitamin E attenuates myocardial oxidative stress induced by DHEA in rested and exercised rats. *Journal of Applied Physiology* 1996; 80, 486-490.
5. Tiidus, P.M., Pushkarenko, J., and Houston, M.E. Lack of antioxidant adaptation to short-term aerobic training in human muscle. *The American Journal of Physiology* 1996; 271, R832-836..
6. Sen, C.K. Glutathione homeostasis in response to exercise training and nutritional supplements. *Mol Cell Biochem* 1999;196, 31-42.

7. Atalay, M., and et. al. Vitamin E regulates changes in tissue antioxidants induced by fish oil and acute exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32, 601-607.
8. Atalay, M., and et al. Altered antioxidant enzyme defences in insulin-dependent diabetic men with increased resting and exercise-induced oxidative stress. *Acta Physiologica Scandinavica* 1997;161, 195-201.
9. M., Laaksonen, D.E., Gul, M., Roy, S., and Sen, C.K. Alpha-lipoic acid supplementation: tissue glutathione homeostasis at rest and after exercise. *Journal of Applied Physiology* 1999; 86, 1191-1196.
10. Powers, S.K., Ji, L.L., and Leeuwenburgh, C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1999; 31, 987-997.
11. Laaksonen, D.E., and Sen, C.K.(2000) Exercise and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. . In: *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Ed: Sen CK, Packer L and Hanninen O. Amsterdam: Elsevier, 1105-1136.
12. Laaksonen, D.E., Atalay, M., Niskanen, L., Uusitupa, M., and Hanninen, O., Sen, C.K. Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men. *Diabetes Care* 1996; 19, 569-574.
13. Atalay, M., and Sen, C.K. Physical exercise and antioxidant defenses in the heart. *Annals New York Academy of Sciences* 1999; 874, 169-177.
14. Ceriello, A., Giugliano, D., Quatraro, A., Dello-Russo, P., and Lefebvre, P.J. Metabolic control may influence the increased superoxide generation in diabetic serum. *Diabetic Medicine* 1991; 8, 540-542.
15. Ceriello, A., Mercuri, F., Quagliaro, L., Assaloni, R., Motz, E., Tonutti, L., and Taboga, C. *Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress*. *Diabetologia* 2001; 44, 834-838..
16. Wolff, S.P., Jiang, Z.Y., and Hunt, J.V. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radical Biology and Medicine* 1991;10, 339-352..
17. Dandona, P., Thusu, K., Cook, S., Snyder, B., Makowski, J., Armstrong, D., and Nicotera, T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347, 444-445..
18. Tesfamariam, B. Free Radicals in Diabetic Endothelial Cell Dysfunction. *Free Radical Biology and Medicine* 1994; 16, 383-391.

19. Di Simplicio, P., de Giorgio, L.A., Cardaioli, E., Lecis, R., Miceli, M., Rossi, R., Anichini, R., and et.al. Glutathione, glutathione utilizing enzymes and thioltransferase in platelets of insulin-dependent diabetic patients: relation with platelet aggregation and with microangiopathic complications. *European Journal of Clinical Investigation* 1995; 25, 665-669..
20. Gul, M., and et al. Endurance training decreases oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rat. *Scandinavian Journal of Sports Medicine and Sports*, 2002, in press.
21. Kihlstrom, M., Ojala, J., and Salminen, A. Decreased level of cardiac antioxidants in endurance-trained rats. *Acta Physiologica Scandinavica* 1989; 135, 549-554..
22. Ou, P., and Wolff, S.P. Erythrocyte catalase inactivation (H₂O₂ production) by ascorbic acid and glucose in the presence of aminotriazole: role of transition metals and relevance to diabetes. *Biochemical Journal* 1994;303, 935-939..