



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Relación de Marcadores del Estrés Oxidativo y parámetros del Metabolismo de Glucosa en Mujeres y Hombres con Diabetes Tipo 2

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P R E S E N T A

María Elena Hernández Hernández

Codirectores

Dr. Jorge Rodríguez Antolín Dr. Ricardo Pérez Fuentes

Tutores

Dra. Leticia Nicolás Toledo

Dr. Enrique Torres rasgado

Dra. Francisco Castelan

Dr. Jose R. Romero



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Relación de Marcadores del Estrés Oxidativo y parámetros del Metabolismo de Glucosa en Mujeres y Hombres con Diabetes Tipo 2

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P R E S E N T A

María Elena Hernández Hernández

Codirectores

Dr. Jorge Rodríguez Antolín Dr. Ricardo Pérez Fuentes

Tutores

Dra. Leticia Nicolás Toledo

Dr. Enrique Torres rasgado

Dra. Francisco Castelan

Dr. Jose R. Romero

Tlaxcala, Tlax.

Enero, 2023

Financiamiento del proyecto



Dr. Ricardo Pérez Fuentes

Profesor Investigador de la Facultad de Medicina
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Presente.

*Por medio de la presente tengo el agrado de extenderle la constancia del proyecto que se detalla a continuación, el cual ha sido evaluado favorablemente y aprobado para recibir financiamiento de **Proyectos VIEP 2019** para la Consolidación de los Cuerpos Académicos y Conformación de Redes de Investigación, emitida por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado, con vigencia del 1o. de enero al 31 de diciembre del 2019.*

RESPONSABLE: Ricardo Pérez Fuentes

CUERPO ACADÉMICO: BUAP-CA-160 - Medicina Interna

TÍTULO DEL PROYECTO: Diabetes tipo 2- Alostasis

CLAVE DEL PROYECTO: 100170644-VIEP2019

MODALIDAD: Grupal

MONTO ASIGNADO: \$32,500.00 (Treinta y Dos Mil Quinientos Pesos 00/100 M.N.)

COLABORADORES: Martha Elba Gonzalez Mejía
Enrique Torres Rasgado
Guadalupe Ruíz Vivanco

Sin otro particular, le extiendo a usted mis felicitaciones y me despido con un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., abril de 2019

Dr. José Ramón Eguibar Cuenca
Director General de Investigación
Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.



D'JREC/Aria



Dr. Ricardo Pérez Fuentes
Profesor Investigador de la Facultad de Medicina
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Presente.

Por medio de la presente tengo el agrado de comunicarle que el proyecto que se detalla a continuación ha sido evaluado favorablemente y aprobado para recibir financiamiento en el marco de la Convocatoria 2018 del Programa Institucional de Fomento a la Investigación y a la Consolidación de Cuerpos Académicos, emitida por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado, a partir del 1o. de enero al 31 de diciembre del 2018.

TITULO DEL PROYECTO: *Evaluación clínica, metabólica y hormonal de pacientes con Diabetes Tipo 2, con hipertensión arterial sistémica.*

CLAVE DEL PROYECTO: *100170644-VIEP2018*

MODALIDAD: *Grupal*

COLABORADORES: *Guadalupe Ruiz Vivanco
Torres Rasgado Enrique
Gonzalez Mejia Martha Elba*

MONTO ASIGNADO: *\$30000.00 (Treinta mil pesos 00/100 M.N.)*

Sin otro particular le extiendo a usted mis felicitaciones y me despido con un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Pensar bien, para vivir mejor"
Puebla, Pue., de Z., a mayo de 2018

Dr. José Ramón Eguibar Cuenca
Director General de Investigación
Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



D'JREC/cha*

Oficio de autorización



Posgrado en Ciencias Biológicas
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado



COORDINACIÓN DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA P R E S E N T E

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **María Elena Hernández Hernández** realiza para la obtención del grado de **Doctora en Ciencias Biológicas**, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es **“Relación de marcadores del estrés oxidativo y parámetros del metabolismo de glucosa en mujeres y hombres con diabetes tipo 2”**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
TLAXCALA, TLAX., A 07 DE DICIEMBRE DEL 2022

DRA. LETICIA NICOLÁS TOLEDO

DR. ENRIQUE TORRES RASGADO

DRA. ESTELA CUEVAS ROMERO

DRA. MARÍA DE LOURDES ARTEAGA CASTAÑEDA

DRA. MARGARITA CERVANTES RODRÍGUEZ



Sistema Institucional de Gestión de la Calidad Certificado bajo la Norma:
ISO 9001:2015-NMX-CC-9001-IMNC-2015



Carta de evaluación de plagio



POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado



COMITÉ ACADÉMICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por la estudiante María Elena Hernández Hernández, titulada **"Relación de Marcadores del Estrés Oxidativo y Parámetros del Metabolismo de Glucosa en Mujeres y Hombres con Diabetes Tipo 2"** para optar por su grado de Doctora en Ciencias Biológicas.

El documento de tesis de María Elena Hernández Hernández fue revisado por su servidor como codirector de tesis antes de presentarse en el examen de grado, los miembros de su comité tutorial también realizaron sus respectivas observaciones. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. En el mes de diciembre de 2021, el documento final de la tesis fue procesado con el programa Turnitin marcando un texto con 14% de similitud. Examinando los detalles de la búsqueda se observó que las similitudes están marcadas en los textos donde se citan marcas, instituciones, tiempos, siglas, abreviaturas, particularmente en la metodología y en el análisis estadístico. Adicionalmente, se encontró coincidencia en algunas tablas y pies de figuras, pero dicho texto corresponde a términos clínicos de uso común y cuando corresponde, contiene las respectivas citas que indican de donde fue tomada la información. Otras similitudes se observaron en la sección del índice, correspondiendo al lenguaje común por lo que esta similitud no podría ser considerado como plagio. Por lo anterior, confirmo que la **mencionada estudiante no incurrió en ninguna práctica de plagio** en la presente tesis.

CORDIALMENTE
Tlaxcala, Tlax., Enero 25, 2023


Dr. Jorge Rodríguez Antolín
Codirector de tesis



Sistema Institucional de Gestión de la Calidad Certificado bajo la Norma:
ISO 9001:2015 (SMX-02-9001-ISMIC-2015)



Agradecimientos

Al Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Tlaxcala (UATx), por haberme brindado la oportunidad de continuar mi preparación académica en el Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), por haberme otorgado el permiso para mi superación académica con goce de salario, especialmente a la facultad de Medicina por todo el apoyo para la realización de mis estudios de doctorado.

A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la BUAP por el apoyo económico para complementar mi proyecto (100170644-VIEP2019 y 100493499-VIEP2019)

A la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS por otorgarme una beca de apoyo complementario para mi estancia doctoral (No. 2019-33).

A mis Directores de tesis, Dr. Ricardo Pérez Fuentes y Dr. Jorge Rodríguez Antolín, por darme la oportunidad y confianza para el desarrollo del presente proyecto, gracias por dejarme abrazar mis propias dudas para apreciar lo limitado que es mi conocimiento.

Al Dr. José R. Romero por darme su apoyo incondicional y permitirme aprender de su experiencia, gracias por su valiosa disposición para fungir como parte de mi comité tutorial, especialmente por incluirme como parte de su equipo de trabajo en México y hacer que este proyecto fuera posible.

A mi Comité Doctoral, Dra. Leticia Nicolás Toledo, Dr. Enrique Torres rasgado, Dr. Francisco Castelan y Dr. Jose R. Romero por su interés, excelente disposición y valiosas aportaciones para la mejora de mi proyecto.

Agradecimientos personales

A los derechohabientes que aceptaron ser partícipes de este proyecto brindándome su valioso tiempo.

A la Coordinación de Investigación y Docencia, así como al laboratorio clínico de la Unidad Médico Familiar No. 2 del IMSS en Puebla por su apoyo en la realización de mi proyecto de investigación.

Al Dr. Enrique Torres Rasgado y la Dra. Patricia Pulido Pérez por todo su apoyo y compañerismo durante el desarrollo de mi trabajo de investigación, por permitirme aprender de ellos y con ellos.

A mi querido esposo Rogelio Maxil Tirso y mis amadas hijas Ileri, Tere Nikté y Citlalli por su apoyo incondicional, por regalarme su tiempo y por siempre creer en mi para continuar con mi formación.

Dedicatoria

A Dios por permitirme conocerlo:

Dichoso el que medita sobre los caminos de la sabiduría y reflexiona sobre sus secretos.

Eclesiastés 14,21

A mi familia por siempre creer en mi:

Ireri, Tere Nikté, Citlalli y Rogelio por ser el motor que me permite continuar.

Don Beto y Doña Tere, mis queridos padres por ser mi sostén de vida.

Armando, Chén, Guille Ish, Joel y Horte por aprender siempre de ustedes.

Doña Elia, mi suegra, porque en su silencio encuentro las respuestas.

A mi tía, Doña Sol por escucharme y darme ánimos a seguir luchando por mis sueños.

Resumen

Justificación: La principal causa de un desbalance entre radicales libres y agentes antioxidantes es la necesidad energética celular y estas carencias pueden ser provocadas por la acumulación paulatina de factores predisponentes, como los hábitos alimenticios, el estrés y el estilo de vida, de tal manera que, cuando alguno de estos factores persiste, el organismo responde con un incremento de cortisol, el cual se ha evidenciado que de forma crónica promueve un estado celular oxidativo, lo que puede conducir a un envejecimiento temprano o a una muerte celular prematura. El estrés oxidativo (EO) juega un papel importante en el desarrollo de la Diabetes Tipo 2 (DT2), así como en las complicaciones vasculares observadas en los pacientes. Sin embargo, la relación entre el EO y la homeostasis de la glucosa en sujetos con DT2 aún no es completamente clara en hombres y mujeres.

Propósito: En este estudio se planteó evaluar la relación del EO y los niveles de cortisol con los parámetros del metabolismo de glucosa en pacientes con DT2.

Resultados: Se incluyeron 227 participantes en este estudio, de los cuales 87 (38.3%) fueron pacientes con DT2. Nuestros resultados muestran que en los pacientes con DT2, la actividad de superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) fue más baja ($P < 0.0001$ y $P = 0.009$ respectivamente), la actividad de xantina oxidasa (XO) más alta ($P = 0.009$) y los niveles de cortisol no mostraron diferencia ($P = 0.270$) en comparación con los individuos sin DT2. De mucho interés fue encontrar que los pacientes con DT2 que no recibían tratamiento farmacológico o con un diagnóstico de enfermedad < 1 año exhibieron niveles más altos de cortisol respecto de aquellos tratados farmacológicamente o con un diagnóstico de la enfermedad ≥ 1 año. También se encontró que el cortisol está relacionado con la actividad de GPx solo en los pacientes con DT2, especialmente en aquellos con tratamiento hipoglucemiante ($P = 0.004$). Por otra parte, en los análisis de comparación por sexo biológico se encontró que, en los hombres diabéticos con sobrepeso, la actividad de XO fue mayor que en mujeres [83.6 (67.5-94.8) uU/mL vs 71.1 (61.2-82) uU/mL]. Sin embargo, los análisis de correlación mostraron que solo en las mujeres, la XO correlacionó con HOMA- β ($Rho = -0.359$, $P = 0.027$), glucosa plasmática ($Rho = -0.336$, $P = 0.024$) y HbA1c ($Rho = -0.421$, $P = 0.007$).

La actividad de GPx y SOD, así como los niveles de cortisol no mostraron relación con los parámetros de glucosa entre los subgrupos evaluados.

Conclusión: Los hallazgos del presente estudio sugieren que, en la DT2 el cortisol puede estar participando en la desregulación del metabolismo de glucosa y contribuir al incremento del EO, principalmente por su relación con la actividad de GPx. Por otra parte, nuestros resultados también sugieren que, el EO es mayor en pacientes con sobrepeso DT2, especialmente la XO en hombres, sin embargo, la XO podría ser más sensible a los niveles de glucosa alterados, en mujeres con sobrepeso con DT2.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Definición y aspectos epidemiológicos de la DT2	2
1.2 Fisiopatología y factores de riesgo de la DT2	3
1.3 Estrés oxidativo	5
1.4 Antioxidantes enzimáticos	6
1.5 Cortisol	7
2. ANTECEDENTES	10
2.1 Cortisol y DT2	11
2.2 Estrés oxidativo y DT2	12
2.2.1 Xantina oxidasa	13
2.2.2 Superóxido dismutasa	14
2.2.3 Glutación peroxidasa	14
3. JUSTIFICACIÓN	16
4. HIPÓTESIS	18
5. OBJETIVOS	19
5.1 Objetivo general	20
5.2 Objetivos específicos	20
6. METODOLOGÍA	21
6.1 Diseño de estudio	22
6.2 Universo de trabajo y tamaño de muestra	22
6.3 Selección de muestra	22
6.3.1 Criterios de inclusión para el grupo con DT2	22
6.3.2 Criterios de inclusión para el grupo sin DT2	22

6.3.3	Criterios de exclusión	22
6.3.4	Criterios de eliminación	23
6.4	Estrategia de trabajo.....	23
6.4.1	Etapas del estudio	23
6.4.2	Diagrama de trabajo.....	24
6.5	Técnicas y procedimientos	25
6.5.1	Evaluación clínica y antropométrica.....	25
6.5.2	Evaluación de parámetros metabólicos	25
6.5.3	Evaluación de marcadores del EO	28
6.6	Análisis estadístico.....	30
7.	RESULTADOS.....	31
7.1	Caracterización de la población de estudio.....	32
7.2	Niveles séricos de cortisol en la población de estudio.....	33
7.3	Actividad de marcadores de EO	37
7.4	Correlación de cortisol y marcadores de EO en población total.....	41
7.5	Evaluación por sexo biológico en población con sobrepeso	43
7.6	Correlación por sexo biológico de XO y glucosa en DT2 e IMC ≥ 25 kg/m ²	45
8.	DISCUSIÓN	47
9.	CONCLUSIONES.....	58
10.	IMPLICACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS	60
10.1	Implicación clínica.....	61
10.2	Perspectivas.....	61
11.	REFERENCIAS	62
12.	GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	82
13.	ANEXOS	85
13.1	Carta de consentimiento informado	86

13.2 Formato para la caracterización clínica	88
13.3 Aspectos éticos	92
13.4 Registro del protocolo de estudio	94
13.5 Aspectos de bioseguridad	95
14. PUBLICACIONES	96
14.1 Artículos internacionales originales como primer autor	97
14.2 Participación en congresos nacionales e internacionales	99
14.3 Participación como coautor en artículos originales durante la estancia doctoral	104
14.4 Participación como director de tesis durante la estancia doctoral	106
14.5 Participación como coautor en congresos nacionales	107

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y aspectos epidemiológicos de la DT2

La Diabetes Tipo 2 (DT2) está caracterizada por una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina por parte de las células β pancreáticas, comúnmente por una resistencia a la insulina (RI), lo que conlleva al estado hiperglucémico crónico (ADA 2022). Esta enfermedad va acompañada de una alteración en el metabolismo de lípidos y proteínas y es descrita como una patología crónico-degenerativa debido a que un control deficiente puede conllevar a la aparición de complicaciones que ponen en riesgo la vida (Kolb y Martin 2017). El reporte de la federación internacional de diabetes (IDF) del 2021 mostró que la prevalencia de la diabetes en la población adulta (20-79 años) a nivel mundial alcanzó el 10.5% con 537 millones de personas, siendo un 10.2% en mujeres y un 10.8% para los hombres (IDF 2021). La DT2 es el tipo de diabetes más común en esta población (más del 90% de los casos). En esta patología parecen estar implicados diversos mecanismos etiológicos, sin embargo, en la historia natural de la enfermedad se ha evidenciado que la alteración es causada por una deficiente acción de la insulina por medio de dos vías principales: por una disminución de la respuesta ante la acción hormonal en los tejidos, detonando una RI o por una inadecuada secreción en la célula β del páncreas (Taylor 2013). A nivel mundial, la DT2 es considerada uno de los principales problemas de salud pública debido a sus complicaciones que potencialmente incrementan el riesgo de mortalidad (Zheng y cols. 2017).

Se sabe que 1 de cada 3 personas con diabetes no tienen el diagnóstico de la enfermedad, por lo que la verdadera tasa de la DT2 esta subestimada (Galicia-Garcia y cols. 2020). Los últimos datos informan que el mayor porcentaje de personas con diagnóstico de DT2 se encuentra en la edad comprendida entre 40 y 59 años, aunque la incidencia y prevalencia dependen de la zona geográfica, aproximadamente el 80% de los 415 millones de pacientes con esta patología pertenecen a países en vías de desarrollo (Galicia-Garcia y cols. 2020). En México, así como a nivel mundial, la DT2 es uno de los principales problemas de salud. Dentro de América latina junto con Brasil, México es uno de los países con las tasas más altas de DT2, para el 2017 se reportó que 11.5 millones de mexicanos presentaron un diagnóstico de la enfermedad (Bello-Chavolla y cols. 2017). Bello-Chavolla (2020), reportó que las tasas de mortalidad por diabetes en México también se han incrementado en los últimos años, de las 125 muertes

relacionadas con diabetes por cada 100,000 habitantes durante 2017-2019 pasó a 177 muertes relacionadas con diabetes por cada 100,000 habitantes durante el 2020 (Bello-Chavolla y cols. 2022), lo que nos indica la verdadera situación actual que vive nuestro país respecto a este problema de salud.

1.2 Fisiopatología y factores de riesgo de la DT2

La etiología de la DT2 no está completamente comprendida, se sabe que tanto los factores genéticos, como los metabólicos y ambientales juegan un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. La predisposición individual a la enfermedad por factores de riesgo no modificables como la predisposición genética/antecedentes familiares y grupo étnico tiene un base muy fuerte y bien establecida. Sin embargo, la evidencia de diversos estudios epidemiológicos sugiere que la mayoría de los casos de DT2 pueden ser prevenibles a través de la mejora de los factores de riesgo modificables tales como la poca actividad física, malos hábitos alimenticios, obesidad, estrés y falta de sueño por citar los más importantes (Zhang y cols. 2020). La predisposición genética tiene una función importante en el riesgo de desarrollar DT2, estudios diversos que evaluaron la asociación de la genética con el desarrollo y presencia de esta patología han demostrado la naturaleza poligénica de la DT2 (Fuchsberger y cols. 2016). Se han implicado alrededor de 250 regiones genómicas en la predisposición a la DT2, dándose a conocer tanto variantes causales como genes emergentes para algunas de estas regiones. La integración de datos ha facilitado la comprensión de los mecanismos subyacentes, donde los genes involucrados, incluyen aquellos relacionados con la falla o deterioro de las células β , sensibilidad a la insulina, almacén del tejido adiposo y regulación del apetito (Langenberg y Lotta 2018). La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para la DT2, esta condición se ha asociado con anormalidades metabólicas que conducen a la presencia de una RI (Ye y cols. 2022). Los mecanismos por los cuales la obesidad induce DT2 y RI no están completamente comprendidos, aunque, se ha demostrado que en el desarrollo de la enfermedad están involucrados tanto mecanismos celulares autónomos como mecanismos que conllevan una comunicación multiorgánica donde están involucrados el tejido adiposo, muscular, hepático y pancreático principalmente. La poca o nula actividad física, es otro factor

de riesgo para la DT2, un estudio mostró que la caminata de 1 a 3 horas a la semana o 40 minutos diarios puede reducir el riesgo de desarrollar DT2 tanto en hombres como en mujeres (Weinstein y cols. 2004, Sieverdes y cols. 2010). Múltiples beneficios de la actividad física sobre la DT2 han sido demostrados, mejorándose la captación de glucosa y la sensibilidad a la insulina, revierte o disminuye los procesos de inflamación y oxidación causada por el estrés (Venkatasamy y cols. 2013). También reduce la grasa abdominal, la cual es un factor asociado a la RI (Strasser 2013).

La fisiopatología de la DT2 está relacionada principalmente a un mal funcionamiento en la acción de la insulina limitando a una captación disminuida de glucosa en los tejidos dependientes de insulina e incremento de producción de glucosa por la gluconeogénesis y la secreción deficiente de insulina por parte de la célula β pancreática, reduce la capacidad de la homeostasis de glucosa, generando así, niveles altos de glucosa en la sangre (Stumvoll y cols. 2005). Ambos eventos están relacionados y potencian el desarrollo de la DT2, aunque la disfunción de la célula β , puede ser más severa que la RI (Cerf 2013). La síntesis defectuosa de la insulina o de cualquier precursor de ésta, así como la interrupción del mecanismo de secreción, puede conducir a una disfunción secretora de insulina y dar comienzo al desarrollo de la DT2, de hecho, una falla en el plegamiento de la proinsulina se ha relacionado con la producción deficiente de insulina y con la presencia de diabetes (Halban y cols. 2014). Por otra parte, el mecanismo que guía a la disfunción de la célula β , inicialmente fue relacionado con la muerte de la célula β , más tarde se evidenció que esta disfunción es causada por la interacción de múltiples vías de señalización y el medio ambiente celular (Christensen y Gannon 2019), se ha observado que ante situaciones nutricionales excesivas como obesidad, hiperlipidemia o hiperglucemia, el entorno de la célula β se somete a procesos de inflamación y estrés tanto oxidativo como metabólico. En estos casos la célula β responden inicialmente activando vías compensatorias para mejorar la secreción de insulina, pero, si el ambiente estresor continua, entonces pueden desencadenarse varios procesos patológicos que promueven la pérdida de la integridad del islote pancreático y por tanto de su funcionalidad (Halban y cols. 2014). Las especies reactivas de oxígeno (ROS) han sido asociadas a la muerte

de la célula β pancreática, ya que participan en la inhibición de la movilización de Ca^{2+} y activan señales proapoptóticas (Galicia-García y cols. 2020).

Otro mecanismo relacionado al desarrollo de la DT2 es la disfunción mitocondrial especialmente producida por las ROS generadas. Una disminución de la capacidad oxidativa de las mitocondrias en el músculo esquelético y un deterioro del metabolismo de los lípidos en individuos obesos y con RI en comparación con individuos sanos (Kelley y cols. 1999) y existe evidencia donde se muestra que algunos familiares de pacientes con DT2 presentan capacidad mitocondrial reducida, sugiriendo que la disfunción mitocondrial puede preceder al desarrollo de la DT2. Esto es que la enfermedad puede ser consecuencia directa de algún defecto de la cadena transportadora de electrones (CTE) y/o fosforilación oxidativa (Phielix y cols. 2008).

1.3 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo (EO) es un desequilibrio entre la producción de ROS y la capacidad de protección de los antioxidantes por la cual el organismo desintoxica los daños nocivos para la célula. Las ROS son subproductos derivados de las funciones fisiológicas y homeostáticas propias de las células, sin embargo, un exceso en su formación, especialmente de anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los radicales hidroxilos ($\cdot\text{OH}$) pueden causar efectos dañinos en estructuras celulares como carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (He y cols. 2017). Una gran cantidad de evidencia muestra que el EO puede ser responsable, de la aparición y/o progresión diversas enfermedades, entre ellas el desarrollo de la DT2 (Elimam y cols. 2019), de tal modo que los pacientes con DT2 presentan una exposición elevada de EO (Rehman y Akash 2017), lo que condiciona a un deterioro de las funciones celulares, envejecimiento celular prematuro y/o muerte celular.

Múltiples factores pueden inducir el EO, fuentes endógenas que han sido asociadas a la formación de diferentes ROS son la inflamación, isquemia, cáncer, infección, envejecimiento y estrés crónico. El cortisol, es una hormona catabólica que se utiliza como marcador del estrés crónico, se produce en la corteza de la glándula suprarrenal y es regulado por el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). Su función principal es regular el metabolismo de

glucosa, pero, ha sido reportada su capacidad de inducir indirectamente EO a nivel celular. Cuando se habla de la función del cortisol, sabemos que éste se libera dentro de condiciones catalíticas tras eventos de estrés, modula el metabolismo periférico de los carbohidratos y triglicéridos pero también regula funciones cardiovasculares e inmunes (Rashid y Lewis 2005), en el metabolismo de los carbohidratos tiene un efecto hiperglucémico el cual se ejerce por estimulación de la gluconeogénesis e inhibición en la captación de glucosa en el músculo (Johnstone y cols. 2019), mecanismos que el cuerpo requiere para mantener glucosa disponible en procesos de estrés. La sobre activación de cortisol está relacionada con el desequilibrio en el metabolismo de glucosa y lípidos (Dlamini y cols. 2021) además, induce la sobreproducción de ROS provocando la desregulación de los procesos fisiológicos (Baicć y cols. 2007).

1.4 Antioxidantes enzimáticos

La mitocondria es el principal organelo para la producción de ROS, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Su producción se genera por reacciones no enzimáticas como enzimáticas, dentro de estas últimas están involucrados los sistemas de la cadena respiratoria, el sistema del citocromo P450, la síntesis de prostaglandinas, la fagocitosis y algunos otros procesos (Valko y cols. 2007). La NADPH oxidasa (NOX), xantina oxidasa (XO) y las peroxidasas son los sistemas principales para la producción de $O_2^{\cdot-}$, el cual a su vez participa en reacciones que generan H_2O_2 , $\cdot OH$ y peroxinitrito ($ONOO^-$). Es importante considerar que in vivo, el $\cdot OH$ es una de las especies más reactivas y se genera por la reacción del $O_2^{\cdot-}$, y H_2O_2 , en presencia de iones metálicos como el hierro y el cobre (reacción de Fenton) (Genestra 2007). Las ROS también pueden ser producidos por un sistema no enzimático, a través de la interacción del oxígeno con diversos compuestos orgánicos o tras la exposición de radiación (Dröge 2002). El efecto de las ROS conlleva a un desequilibrio fisiológico potencialmente dañino, un exceso de $\cdot OH$ y $ONOO^-$ producen peroxidación lipídica afectando a una cantidad enorme de moléculas lipídicas como lipoproteínas y membranas celulares y causan la formación de malondialdehído (MDA) conocido por su citotoxicidad y mutagénesis (Gawel y cols. 2004). Las proteínas y el ADN también son moléculas que pueden verse

altamente dañadas por el EO, las ROS reaccionan con ellas y producen modificaciones conformacionales que pueden conllevar la pérdida estructural y funcional.

Para contrarrestar los efectos del EO y neutralizar las ROS, el cuerpo utiliza sistemas antioxidantes tanto enzimáticos como no enzimáticos. Dentro de los antioxidantes enzimáticos tenemos a las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT) (Pizzino y cols. 2017). Respecto a SOD (EC 1.15.1.1), sabemos es una enzima que cataliza la conversión de $O_2^{\cdot-}$ hacia la formación de H_2O_2 y oxígeno (O_2) (Wang y cols. 2018). Se conocen tres clases de SOD de acuerdo con el ion metálico que utilizan como cofactor enzimático: Cu/Zn SOD, Mn SOD/Fe SOD expresadas en eucariotas solamente y Ni SOD que se expresa en cianobacterias (Levanon y cols. 1985, Wan y cols. 1994, Gale y cols. 2010;). En los eucariotas, las SOD puede clasificarse de acuerdo con el espacio celular donde se encuentren: SOD1(Cu/Zn SOD) presente a nivel intracelular, SOD2 (Mn SOD) en la mitocondria y SOD3 (Cu/Zn SOD) en el espacio extracelular (Wang y cols. 2018). La existencia de diferentes isoformas de SOD en los compartimentos celulares indica la necesidad de mantener un estricto control en el equilibrio de ROS y podría sugerir que estos, juegan un papel en la señalización entre los compartimentos celulares. La SOD es reconocida como la primera línea de defensa ante el incremento de ROS, debido a que se induce rápidamente con la presencia de EO. Por otra parte, GPx (EC 1.11.1.9 y EC 1.11.1.12) es la enzima encargada de catalizar la reducción de H_2O_2 a H_2O en presencia de glutatión reducido (He y cols. 2017).

1.5 Cortisol

El cortisol es uno de los glucocorticoides más importantes en los seres vivos, debido a las diferentes funciones que ejerce, es una hormona derivada del colesterol y de aquí a que forme parte de las hormonas llamadas corticoesteroides. El mecanismo de respuesta ante la presencia de un agente estresante inicia en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo especialmente la zona parvocelular dorsal la cual contiene neuronas productoras de hormona liberadora de hormona adrenocorticotrópica (CRH) y por tanto es la zona que más se activa ante un estímulo estresante, aunque se ha observado que coexpresa vasopresina (AVP). Posteriormente tanto CRH como AVP estimulan a la adenohipófisis para la liberación de la

hormona adrenocorticotropica (ACTH) (Goel y cols. 2014). La ACTH ejecuta su función sobre la glándula suprarrenal para sintetizar cortisol (Joseph y Golden 2017), a partir de colesterol, específicamente la zona fascicular de la corteza suprarrenal es la encargada de la síntesis de glucocorticoides y en menor cantidad de estrógenos y andrógenos. ACTH ejerce su acción principalmente sobre el incremento de la concentración de 11β -hidroxilasa dependiente de AMP cíclico (Johnstone y cols. 2019) en humanos, se sabe que los ratones no expresan 11β -hidroxilasa, razón por la cual el glucocorticoide más predominante es la corticosterona (White y cols. 1992), en la glándula adrenal humana se ha observado que una vez que el cortisol se libera a la circulación sanguínea y dado sus características lipofílicas se une a la globulina de unión a glucocorticoides (DBG) en un 75 %, a la albumina en un 15 % y un 10 % aproximadamente circula de forma libre un para poder llegar a su tejido blanco (Johnstone y cols. 2019). Una vez que el agente estresor cesa, la respuesta culmina por efecto de retroalimentación negativa del cortisol hacia CRH y ACTH (Golden y cols. 2011); su secreción está controlada por la ACTH derivada de la adenohipófisis, la que a su vez se regula por la CRH. La función del cortisol sobre su célula blanco es por mecanismos dirigidos a la regulación de transcripción genética, se conoce que al ser una hormona lipofílica atraviesa libremente la bicapa lipídica y en el citosol interacciona con su receptor conocido como receptor de glucocorticoides (RG). Una vez formado el complejo hormona-receptor, éste puede translocarse al núcleo donde junto con otras proteínas se va a unir a fragmentos de DNA específicos conocidos como elementos de respuesta a glucocorticoides para promover la activación o inhibición de la transcripción genética y por tanto a la producción de diversas proteínas (Rashid y Lewis 2005). El mecanismo anterior es conocido como el modelo genómico clásico de respuesta esteroide típica y suele activarse después de un periodo de latencia que puede durar horas o días. Sin embargo, la evidencia demuestra que los glucocorticoides pueden ejercer su función en cuestión de segundos o minutos por medio de un mecanismo no génico mediado por membrana (Das y cols. 2018).

El cortisol es una de las principales hormonas que participan en la regulación del metabolismo de la glucosa, cuando la célula detecta un estado hipoglucémico. En el hígado se promueve la gluconeogénesis manteniendo la glucosa sanguínea especialmente para aquellos tejidos que

utilizan exclusivamente a la glucosa como fuente de energía como el cerebro y los eritrocitos. Esta hormona reduce la captación de glucosa en músculo esquelético y tejido adiposo suprimiendo la acción de la glucógeno sintasa en el músculo esquelético e interfiere en la translocación de los transportadores de glucosa desde la membrana plasmática hacia el citosol celular (Dalmazi y cols. 2012) tal como el GLUT4. Otro mecanismo por el cual el cortisol reduce la utilización de glucosa es la inhibición de la señalización de insulina; en ratones tratados con glucocorticoides se observó una disminución del receptor de insulina fosforilado además de moléculas que intervienen en la señalización río debajo de la insulina como la Akt y la fosfoinositol-3cinasa (PI3K) (Kuo y cols. 2015). Otra función que realiza los glucocorticoides es incrementar la expresión de triacilglicérido lipasa de tejido adiposo blanco encargada de la liberación de ácidos grasos similar a lipasa sensible a hormona (LSH), lo anterior permite generar sustratos (glicerol) para la gluconeogénesis. En el músculo esquelético se observa que el cortisol incrementa la proteólisis y la síntesis de aminoácidos participantes en la gluconeogénesis hepática (Kuo y cols. 2013).

2. ANTECEDENTES

2.1 Cortisol y DT2

A nivel intracelular tanto la glucosa, lípidos, proteínas y moléculas antiinflamatorias convergen en un mismo punto; la producción de la energía en la mitocondria. Una vez que la glucosa se metaboliza, así como cuando ocurre la β -oxidación de los ácidos grasos, se activa la fosforilación oxidativa en la mitocondria y esto puede explicar por qué una disfunción mitocondrial se asocia a la hiperglucemia e hiperlipemia en la diabetes y por qué la actividad física promueve el metabolismo energético en la mitocondria regulando los niveles de glucosa y lípidos en sangre (Picard y Turnbull 2013). Cuando se presenta un proceso de estrés, entonces el cortisol se libera desde la glándula suprarrenal y ejerce su mecanismo de acción dentro de las células involucradas en el metabolismo; aquí puede activar o reprimir genes para incrementar la energía que en el momento de estrés es requerida, sin embargo, el cortisol también tiene la capacidad unirse a Bcl-2 (proteínas antiapoptótica) y translocarse a la mitocondria para promover la oxidación mitocondrial. Algunos estudios han demostrado que los pacientes diabéticos presentan una concentración mayor de cortisol y que éste muestra correlación con la glucosa plasmática de ayuno (Bellastella y cols. 2016) y con la HbA1c de pacientes diabéticos (Ortiz y cols. 2019). Dentro de condiciones de estrés como por ejemplo el ayuno o la inanición, el cortisol se activa y cuando el estímulo cesa también cada una de las rutas metabólicas activadas retornan a su estado inicial para mantener la homeostasis celular. De hecho, estos procesos resultan muy beneficiosos para el cuerpo ante situaciones pasajeras de estrés, pero ante un proceso crónico o de inadaptación adecuada, pueden conducir a aspectos perjudiciales de la salud, especialmente porque las rutas involucradas están relacionadas a una producción elevada de radicales libres. Sabemos que día a día existe una producción considerable de estas moléculas generadas por el metabolismo celular propio, sin embargo, cuando existe la presencia de agentes estresores, la producción de estos radicales libres se incrementa promoviendo su capacidad de deterioro. Estudios diversos han demostrado que el daño generado por las ROS participa en el desarrollo de alteraciones crónicas como la RI y la DT2. La producción de ATP está incrementada en presencia de glucocorticoides y por tanto también de radicales libres como el ion $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 y otros. Una exposición prolongada de cortisol se ha vinculado a una disfunción endotelial causada por la

activación indirecta de NADPH oxidasa, una enzima productora de radicales libres (Côco y Oliveira 2015). El nivel elevado de cortisol también se ha asociado a factores de riesgo cardiovascular presentes en la DT2 como el colesterol total, colesterol de baja densidad (LDLc), índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura de forma independiente (Mazgelytė y cols. 2019). El hipercortisolismo subclínico guía a una acumulación de grasa visceral, promueve la diferenciación y proliferación de adipocitos, incrementa la liberación de ácidos grasos para promover la lipólisis, activa la síntesis de glucosa hepática y otras alteraciones glucometabólicas involucradas con el desarrollo de DT2 como la RI (Joseph y Golden, 2017).

2.2 Estrés oxidativo y DT2

Día a día existe una producción considerable de radicales libres, sin embargo, ante la presencia de agentes estresores, la producción de estas moléculas se incrementa promoviendo su capacidad de daño. Estudios diversos han demostrado que las ROS especies reactivas de nitrógeno (NOS) participan en el desarrollo de alteraciones crónicas como la RI y la DT2. El daño oxidativo modifica irreversiblemente a las biomoléculas, puede alterar la estructura celular y por tanto su función. De tal manera que inducen a una variedad de respuestas celulares con la generación de especies reactivas adicionales, que conducirían a la muerte celular. La elevación de ROS está asociado a problemas de obesidad (Myint y cols. 2017) y está demostrado que afectan directamente a la vía de transducción de señal de la insulina; el incremento de ROS aumenta la expresión de MAPK p38, afectando directamente a la vía de transducción de señal de la insulina y provocando a su vez un descontrol en la utilización de la glucosa. La presencia de hiperglucemia, hipertensión (HTA), hipertrigliceridemia y tejido adiposo abdominal elevado entre otros, incrementan la cantidad de radicales libres a nivel celular: se ha demostrado que en pacientes con hiperglucemia los ácidos grasos no esterificados comienzan a ser utilizados como fuente de energía generando un exceso en la utilización de la cadena transportadora de electrones que conlleva a una producción elevada de radicales libres (Finkel y Holbrook 2000). Cuando existen cantidades elevadas de ion O_2^- por alteración en el metabolismo de biomoléculas energéticas se incrementa la susceptibilidad de

oxidación del óxido nítrico (NO^*) y produce ONOO^- guiando una disponibilidad reducida de NO que puede conducir a una disfunción endotelial (Gkaliagkousi y cols. 2009). El daño oxidativo producido a nivel celular puede resultar de dos mecanismos principales: por una cantidad disminuida de los antioxidantes, por ejemplo por mutaciones que afecten las enzimas de defensa antioxidante, como la SOD, GPx o por la disminución en la ingesta dietética de antioxidantes como la vitamina E y ácido ascórbico y la segunda por una producción incrementada de radicales libres tras la activación excesiva de producción de ROS y NOS como ocurre en procesos de lipo y glucotoxicidad (Burgos-Morón y cols. 2019).

2.2.1 Xantina oxidasa

Dentro de los marcadores de EO tenemos a XO. Las células epiteliales, hígado, tejido intestinal y tejido mamario han mostrado actividad de XO a concentraciones bajas, esto puede ser producido al recambio natural de células hepáticas (Bortolotti y cols. 2021). Su actividad se ha observado incrementada en condiciones hipóxicas/isquémicas, condiciones proinflamatorias y enfermedades cardiovasculares (Kelley 2015). La XO contribuye al EO elevado en la DT2, reportes preclínicos muestran que los niveles de MDA en plasma, la pérdida de la relación redox de glutatión y la oxidación de proteínas hepáticas en ratas diabéticas fue mayor que en ratas no diabéticas, pero, estos marcadores se redujeron después del tratamiento con alopurinol, un inhibidor de la XO (Romagnoli y cols. 2010). Los estudios en humanos muestran correlación de la actividad plasmática de XO con la RI y esta actividad fue alta en pacientes con DT2 (Kuppusamy y cols. 2005; Miric y cols. 2016; Sunagawa y cols. 2019). También se ha reportado su incremento en pacientes con síndrome metabólico y una correlación con el índice de masa corporal (Feoli y cols. 2014). En modelos animales también se ha mostrado que la diabetes condiciona un incremento en la actividad plasmática de XO (Desco y cols. 2002). Las ratas macho Goto-Kakizaki diabéticas no hipertensas tienen una actividad XO hepática aumentada en comparación con las ratas hembra (Díaz y cols. 2019). Algunos informes indican que los hombres exhiben niveles más altos de actividad plasmática de XO, pero la evidencia sobre la relación de la actividad de XO con los desórdenes del metabolismo de glucosa tanto en hombres como en mujeres con DT2 es escasa.

2.2.2 Superóxido dismutasa

Las concentraciones elevadas de glucosa inducen una producción elevada del $O_2^{\bullet-}$ causado por los mecanismos relacionados a la vía de las hexosamina y formación de productos de glicosilación avanzada que dañan la pared vascular (C. W. Kuo y cols. 2019) y otros tejidos. Los niveles bajos de SOD, la enzima encargada de eliminar estos radicales libres están asociados con la aparición de complicaciones de la DT2, un incremento en la excreción urinaria de microalbuminuria y desarrollo de hiperfiltración glomerular sugirieren que SOD puede estar involucrada en la patogénesis de nefropatía diabética por lo que ha sido sugerido como un potencial fármaco para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (Nguyen y cols. 2020). En pacientes de recién diagnóstico de DT2 también se ha encontrado una disminución de SOD (Turacli y cols. 2018). Aunque los resultados son controversiales ya que algunos estudios no reportan diferencia significativa y los informes en estudios animales, reportan que en músculo de rata diabética la actividad de SOD esta incrementada (Akkuş y cols. 1996; Diniz Vilela y cols. 2016).

2.2.3 Glutación peroxidasa

Glutación peroxidasa (GPx) es una de las enzimas que protegen al organismo del daño celular causado por el exceso de radicales libres y se conoce como un marcador principal de EO. Se ha observado que los pacientes con DT2 presentan niveles más bajos de GPx respecto a individuos saludables (González de Vega y cols. 2016). Los mecanismos propuestos por los cuales disminuye su actividad, es en parte porque, la hiperglucemia provoca la glicación de la proteína con un efecto negativo para su actividad, un estado hiperglucémico podría inducir y acelerar por procesos no enzimáticos la interacción de la glucosa con proteínas celulares, alterando su estructura y/o función. (Suravajjala y cols. 2013). Algunos autores proponen que la baja actividad de esta enzima es debido a una disminución en la disponibilidad de su sustrato glutatión (Aouacheri y cols. 2015). Un hallazgo importante sobre esta enzima es que, en las mujeres, la actividad de GPx va incrementando con la edad, respecto a los hombres, lo que da pauta para proponer que las mujeres presentan una actividad antioxidante más alta y

que posiblemente por eso son más longevas que los hombres (Mendoza-Núñez y cols. 2010). Sin embargo, aún hay poca evidencia sobre la relación de GPx con los parámetros de glucosa en hombres y mujeres con DT2.

3. JUSTIFICACIÓN

La DT2 es el desorden metabólico más frecuente en todo el mundo, según datos de la Organización Mundial de la salud (OMS) afecta entre el 10 y el 15 % de la población. En México las estadísticas indican una prevalencia de 10.6% para el 2020. Si bien es cierto que el factor genético aumenta el riesgo de desarrollar diabetes, los factores sociales como el estilo de vida estresante, sedentarismo y malos hábitos alimenticios potencian la aparición de la enfermedad. La DT2 se caracteriza por una disfunción en la producción y/o utilización correcta de la insulina en la célula- β del islote pancreático. Existen fundamentos que dicha disfunción celular puede ser generada por una cantidad elevada de radicales libres que promueven un estado celular oxidativo dañando su eficiencia fisiológica, lo que puede conducir a un envejecimiento temprano o a una muerte celular prematura. La DT2 está asociada con el desequilibrio prooxidante/antioxidante y diversos estudios han mostrado que la hiperglucemia promueve un estado de EO crónico. Los ROS están involucrados en diversas funciones celulares, participan en procesos de señalización intracelular y su regulación, sin embargo, cuando se presentan en exceso, estas especies pueden estimular la respuesta inflamatoria y generar daño a diferentes componentes celulares, como proteínas, lípidos y ADN por el estado oxidativo que generan. Existe evidencia de estudios in vitro como en animales que muestran que el EO es una de las primeras anomalías en la historia natural de la DT2 y la RI, sin embargo, la relación del EO con los parámetros del metabolismo de glucosa en hombres y mujeres con DT2 han sido poco evaluados en su conjunto, de tal manera que su estudio puede aportar conocimientos sobre la comprensión de la fisiopatología y evolución de la DT2 y por tanto el diseño de estrategias que permitan por una parte prevenir el desarrollo y por otra evitar las complicaciones de la alteración. Por lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Existe alguna relación entre los marcadores de estrés oxidativo, los niveles de cortisol y los parámetros del metabolismo de glucosa en pacientes Diabéticos Tipo 2?

4. HIPÓTESIS

Los marcadores de estrés oxidativo están relacionados con los niveles de cortisol y los parámetros del metabolismo de glucosa en pacientes con DT2.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar si el estrés oxidativo está relacionado con el nivel de cortisol y los parámetros del metabolismo de glucosa en pacientes con DT2.

5.2 Objetivos específicos

- Caracterizar clínica, antropométrica y metabólicamente a la población de estudio.
- Determinar los niveles de cortisol en la población
- Determinar la actividad de los marcadores de EO SOD, GPx y XO en la población de estudio.
- Comparar los niveles de cortisol y de los marcadores de EO: SOD, GPx y XO en la población de estudio.
- Correlacionar los niveles de cortisol y los marcadores de EO: SOD, GPx y XO con los parámetros del metabolismo de glucosa en la población de estudio.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño de estudio

Se diseñó un estudio observacional, analítico, transversal, y prospectivo.

6.2 Universo de trabajo y tamaño de muestra

El estudio se llevó a cabo con derechohabientes de la UMF-2 del IMSS-Puebla, en el cual se incluyeron a 227 participantes tanto con DT2 como sujetos sin la enfermedad.

6.3 Selección de muestra

Para este estudio se incluyeron a 227 participantes, de los cuales 92 fueron hombres y 135 mujeres no embarazadas entre las edades de 30 a 65 años de acuerdo con los siguientes criterios:

6.3.1 Criterios de inclusión para el grupo con DT2

- ✓ Ambos géneros
- ✓ Edad de 25 a 65 años
- ✓ Diagnóstico de Diabetes Tipo 2 de hasta 10 años de diagnóstico.
- ✓ Aceptación por escrito de participación en el estudio.

6.3.2 Criterios de inclusión para el grupo sin DT2

- ✓ Ambos géneros
- ✓ Sin diagnóstico de algún tipo de diabetes
- ✓ Edad de 25 a 65 años
- ✓ Familiar en primer grado de paciente diabético
- ✓ Aceptación por escrito de participación en el estudio

6.3.3 Criterios de exclusión

- ✓ Derechohabientes con alguna patología neuroendocrina.
- ✓ Mujeres embarazadas o lactando.

- ✓ Para los pacientes DT2, estos no deben presentar referencia en el expediente de complicación macro y/o microvascular (infarto al miocardio, nefropatía, neuropatía, retinopatía).
- ✓ Pacientes DT2 con insulino terapia o algún otro tratamiento hipoglucemiante diferente a metformina.
- ✓ Sujetos alcohólicos
- ✓ Sujetos con tabaquismo.
- ✓ Sujetos con tratamiento corticoesteroide.

6.3.4 Criterios de eliminación

- ✓ Paciente con suero hemolizado y/o lipémico.
- ✓ Paciente que decida ya no continuar su participación en el estudio.

6.4 Estrategia de trabajo

6.4.1 Etapas del estudio

Para llevar a cabo el estudio se contemplaron las siguientes etapas:

Etapa 1. Identificación y selección de la población de estudio

Esta etapa se realizó por medio de una revisión de expediente clínico electrónico y se identificaron a los dos grupos de estudio con los criterios de inclusión arriba descritos. Posteriormente se procedió a realizar una invitación para formar parte del proyecto y firma de la carta de consentimiento informado para la participación en proyectos de investigación clínica (anexo 1), se asignó una cita a la cual cada participante contó con 10-12 hrs de ayuno para la toma de muestra sanguínea y elaboración de expediente clínico (anexo 2).

Etapa 2. Evaluación clínica, antropométrica y metabólica

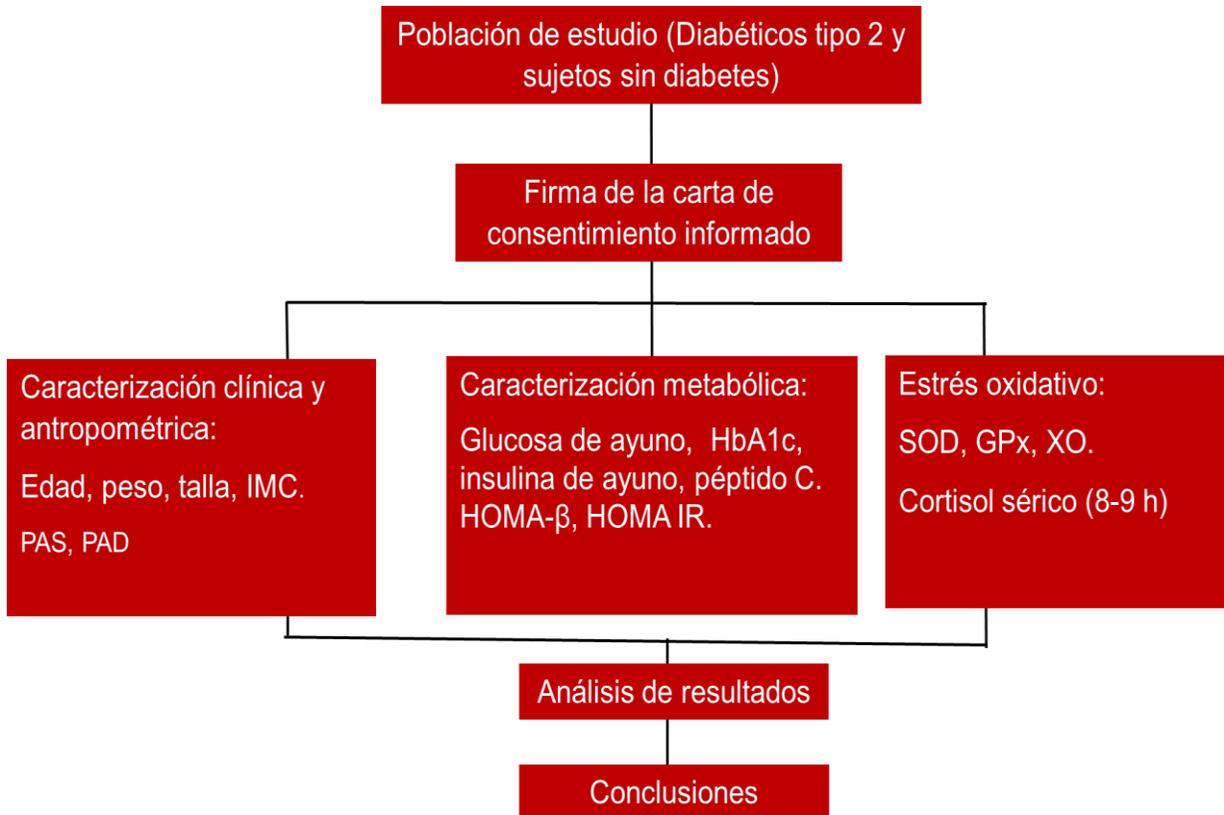
El día de la cita, se midieron la presión arterial sistólica y diastólica, peso y talla. También se tomaron las muestras sanguíneas para la evaluación de glucosa sérica, HbA1c, insulina plasmática y péptido-C. Se calculó el IMC, HOMA-IR y HOMA- β .

Etapa 3: Evaluación de marcadores de EO

Se midieron los siguientes parámetros: actividad de SOD, GPX y XO. Como inductor del EO se determinó el nivel de cortisol sérico para cada participante.

Etapa 4. Análisis de resultados y conclusiones

6.4.2 Diagrama de trabajo



6.5 Técnicas y procedimientos

6.5.1 Evaluación clínica y antropométrica

- a) Presión arterial:** El día de la cita, se tomó la presión arterial por triplicado con un baumanómetro automático OMROM y se registró en mmHg.
- b) Edad:** Se reportó en años cumplidos.
- c) Talla y peso:** La talla y el peso corporal se tomó por bioimpedancia eléctrica (Tanita Body Composition Analyzer; Modelo TBF-215, Tokio, Japón) (Escala de Capacidad, 200 kg). La medición de circunferencia de cintura se realizó tomando como referencia en el punto medio entre el punto más alto de la cresta ilíaca y el punto más bajo del margen costal en la línea media axilar, utilizando una cinta de medición antropométrica no extensible.
- d) Índice de masa corporal (IMC):** Este índice establece la proporción de masa corporal por metro cuadrado y en este estudio se calculó sustituyendo los datos en la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Estatura (m)}^2}$$

Un IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m² se consideró normal, entre 25.0 y 29.9 kg/m² sobrepeso y entre 30.0 y 39.9 kg/m² obesidad (OMS, 2021)

6.5.2 Evaluación de parámetros metabólicos

La glucosa sérica, HbA1c, insulina plasmática y el péptido C fueron cuantificados por métodos convencionales y estandarizados en el laboratorio central de nuestro grupo de investigación (Torres-Rasgado y cols. 2015).

a) Cuantificación de glucosa sérica:

Método: Glucosa oxidasa

Fundamento del Método: La glucosa es oxidada por la enzima glucosa oxidasa, liberando peróxido de hidrógeno que reacciona con el fenol y 4-aminofenazona en presencia de peroxidasa, dando un color rojo violeta de antipirilquinonimina en cantidad proporcional a la glucosa presente en la muestra.

Muestra: Suero sanguíneo

b) Cuantificación HbA1c

Método: Inmunoinhibición turbidimétrica

Fundamento del Método: El agente A1c es utilizado para medir la concentración de A1c por un método de inhibición turbidimétrico. Durante la reacción los anticuerpos A1c combinados con la hemoglobina A1c de la muestra forma un complejo soluble antígeno-anticuerpo. El polihapteno del reactivo reacciona con el exceso de anticuerpos formando un complejo aglutinado que es medido turbidimetricamente a 340 nm, el cambio en la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de HbA1c en la muestra.

Muestra: Sangre completa con EDTA tripotásico o citrato sódico.

c) Cuantificación de insulina plasmática

Método: Electroquimioluminiscencia

Fundamento del Método: Consiste en la formación inicial de un complejo tipo sándwich donde la insulina de la muestra se une a un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-insulina (de ratón) y un anticuerpo monoclonal anti-insulina (ratón) marcado con quelato de rutenio, para después incorporar micropartículas recubiertas de estreptavidina y formar un nuevo complejo. El complejo formado se fija a la base sólida por la interacción entre biotina y estraptividina. La mezcla de reacción es trasladada a la celda de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida

se produce una reacción quimioluminescente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración realizada en el sistema a partir de dos puntos y una curva principal incluida en el código de barras del producto.

Muestra: Plasma sanguíneo con EDTA

d) Cuantificación péptido-C

Método: Electroquimioluminiscencia

Fundamento del método: Consiste en la formación inicial de un complejo tipo sándwich de un solo paso. Se combinan la muestra, las micropartículas recubiertas con los anticuerpos del péptido C y los anticuerpos del péptido C marcados con enzimas. Durante la incubación, los péptidos C en la muestra se dejan reaccionar simultáneamente con los dos anticuerpos, generando un complejo entre los anticuerpos de micropartículas recubiertas, los péptidos C dentro de la muestra y los anticuerpos ligados a enzimas. Posteriormente, se agrega el sustrato quimioluminescente y se cataliza por este complejo. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminescente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. La cantidad de luz emitida es proporcional a la concentración de péptido C en la muestra.

Muestra: Plasma sanguíneo con EDTA

e) Evaluación HOMA-β y HOMA-IR

El índice HOMAβ se utilizó para la evaluación de la función de la célula β y el HOMA-IR para la detección de RI de acuerdo con su fórmula correspondiente (Wallace y cols. 2004).

$$\text{HOMA}\beta = \frac{20 \times \text{insulina en ayuno (uU/ml)}}{\text{Glucosa de ayuno (mmol/L)} - 3.5}$$

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulina en ayuno (uU/ml)} \times \text{Glucosa de ayuno (mmol/L)}}{22.5}$$

La RI fue definida por un valor de HOMA-IR>2.6 (Qu y cols. 2011).

f) Proteína C-Reactiva de alta sensibilidad (Hs-CRP)

Los niveles de hs-CRP se determinaron para evaluar la inflamación sistémica de bajo grado en los participantes.

Método: Inmunoturbidimetría.

Fundamento del método: El ensayo utilizado, se basa en una reacción antígeno-anticuerpo entre la CRP en una muestra y el anticuerpo anti-CRP que ha sido sensibilizado con partículas de látex, con una subsecuente aglutinación. Esta aglutinación se detecta con la medición de absorbancia a 570 nm, siendo la magnitud del cambio proporcional a la cantidad de CRP en la muestra. la concentración de hs-CRP en la muestra, se determina por interpolación a partir de una curva de calibración preparada a partir de calibradores de concentración conocida.

Muestra: suero sanguíneo.

6.5.3 Evaluación de marcadores del EO

a) Medición de Cortisol sérico matinal

Método: Inmunoensayo enzimático (Cortisol sérico, No. Catálogo 11-CRLHU-E01. ALPCO Diagnostics. Salem, NH, EUA)

Fundamento del método: El principio del inmunoensayo enzimático para esta medición es por unión competitiva. El proceso de unión por competencia se da entre un antígeno no marcado (presente en estándares, controles y muestras) y un antígeno marcado con enzima (conjugado) por los sitios de unión de anticuerpos presentes en la microplaca. El lavado y decantación posterior eliminan los materiales no ligados y luego se agrega el sustrato enzimático, la reacción se culmina con la adición de la solución de parada. La absorbancia se mide en un lector de placas de microtitulación y a intensidad del color formado es inversamente proporcional a la concentración de cortisol en la muestra. Los estándares se utilizan para generar una curva estándar con la cual se puede leer directamente la cantidad de cortisol tanto en las muestras como en los controles.

Muestra: Suero sanguíneo.

b) Determinación de la actividad SOD

Método: enzimático-colorimétrico (No. Catálogo: 706002; Cayman, Ann Arbor, MI, USA).

Fundamento de método: El kit está diseñado para medir cuantitativamente la actividad total de SOD. Utiliza una sal de tetrazolium para detectar los radicales superóxidos generados por Xantina Oxidasa e hipoxantina. Tras una incubación a temperatura ambiente por 20 minutos de la muestra, el sustrato en presencia de la enzima, la xantina oxidasa genera superóxido en presencia de oxígeno, lo que convierte al sustrato incoloro en el reactivo de detección en un producto de color amarillo. El producto coloreado se lee a 450 nm. El aumento de los niveles de SOD en las muestras provoca una disminución de la concentración de superóxido y una reducción del producto amarillo. El ensayo proporciona un estándar de SOD de eritrocitos bovinos para generar una curva estándar para el ensayo.

Muestra: suero sanguíneo

c) Determinación de la actividad GPx

Método: Enzimático-colorimétrico (No. Catálogo: 703102; Cayman, Ann Arbor, MI, USA)

Fundamento del método: Se basa directamente en la medición del consumo de NADPH en una reacción acoplada a enzima. La disminución de densidad óptica medida a 340 nm es directamente proporcional a la actividad enzimática en la muestra. El rango lineal del ensayo es de 40 a 800 unidades por litro (U/L) de la actividad de GPx.

Muestra: suero sanguíneo.

d) Determinación de XO

Método: Enzimático-colorimétrico (No. Catálogo: 10010895. Cayman, Ann Arbor, MI, USA.)

Fundamento del método: el ensayo se basa en una reacción enzimática de varios pasos en la que XO produce primero H_2O_2 durante la oxidación de hipoxantina. En presencia de peroxidasa de rábano, el H_2O_2 reacciona con 10-acetil-3,7-dihidroxi-fenoxazina en una reacción 1:1 para producir resorufina, una sustancia fluorescente, en cual se midió con una longitud de onda de excitación de 520–550 nm y longitud de onda de emisión de 585–595 nm.

Muestra: suero sanguíneo

6.6 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados y presentados usando estadística descriptiva. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de la distribución de datos. Las comparaciones entre grupos se probaron mediante la prueba de Chi-cuadrada para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y se analizaron las diferencias y las correlaciones entre pacientes no diabéticos y con los pacientes con DT2. La prueba de Kruskal-Wallis fue utilizada para la comparación entre subgrupos. La prueba de correlación de Spearman se utilizó para investigar la asociación entre los diferentes marcadores de EO con medidas de evaluación glucémica (FPG, A1C, FPI, C-péptido y HOMA- y HOMAIR). Una $P < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa. Los análisis de subgrupos basados en el IMC fueron corregidos mediante la prueba post hoc de Bonferroni para comparaciones múltiples y análisis de correlación, utilizando un umbral de significación de 0,0125 (0,05/4 comparaciones). Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS para Windows versión 24.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Los gráficos estadísticos se generaron utilizando GraphPad Prism para la versión de Windows 7.0.0 (San Diego, CA, USA).

7. RESULTADOS

7.1 Caracterización de la población de estudio

Para este estudio, se incluyeron 227 sujetos con y sin DT2, de los cuales 92 fueron hombres y 135 mujeres. La edad fue comprendida entre 30 y 65 años con una mediana de 49.0 (41.0-57.0) años. 86 (37,9%) participantes tenían sobrepeso y 57 (25,1%) eran obesos y en la evaluación metabólica se observó que 98 (43,2%) participantes eran RI.

El análisis descriptivo de la población de estudio se muestra en la Tabla 1. Dentro de las características clínicas de la población de estudio, observamos que 87 (38,3%) pacientes tenían DT2 con una mediana de 5.0 (1.0-8.0) años de diagnóstico, 51 (58.6%) presentó hipertensión y 66 (75.9%) pacientes tuvieron sobrepeso u obesidad.

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de la población de estudio.

Parámetro	Sin DT2 (n=140)	DT2 (n=87)	P Valor
Hombres/Mujeres, n (%)	56 (40.0)/84 (60.0)	36 (41.4)/51 (58.6)	0.890
Edad, años	45.0 (39.0-54.0)	56.0 (46.0-61.0)	<0.0001
Tiempo de diagnóstico de DT2, años		5.0 (1.0-8.0)	
PAS (mmHg)	110.0 (105.0-120.0)	120.0 (110.0-130.0)	<0.0001
PAD (mmHg)	73.0 (70.0-80.0)	80.0 (70.0-90.0)	0.007
HTA, n (%)	54 (38.6)	51 (58.6)	0.004
IMC (kg/m ²)	25.4 (22.4-28.9)	28.3 (25.0-31.6)	<0.0001
IMC>25kg/m ² , n (%)	77 (55.0)	66 (75.9)	0.001

Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba de U Mann-Whitney. Una P<0.05 fue considerada significativa. Abreviaturas: Presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD), diabetes tipo 2 (DT2).

En la evaluación metabólica (Tabla 2) se mostró que los pacientes con DT2 tenían un control glucémico deficiente (HbA1c=7.5%), la funcionalidad de las células β pancreáticas se encontró deteriorada (HOMA- β =33.6%) y el valor de la hs-CRP en comparación con los sujetos sin DT2, indicó que el grupo con diabetes se encontraba cursando por un proceso inflamatorio. El manejo farmacológico de nuestros pacientes con DT2 mostró que el 57.5% fue tratado con metformina en combinación con glibenclamida y el 23.0% con metformina

sola. Dentro de este grupo, se encontró que el 19.5% de los pacientes no estaban tratados con algún agente hipoglucémico en el momento de su inclusión en el presente estudio. Los pacientes que se encontraban sin terapia hipoglucemiante fueron pacientes con diagnóstico reciente de la enfermedad [1(0-4) años] y que al momento de incluirse en el estudio no se sabían diabéticos o que ya contaban con un diagnóstico previo, pero habían decidido voluntariamente no tratarse con algún agente terapéutico hipoglucemiante y solo realizar cambios de dieta.

Tabla 2. Características metabólicas de la población de estudio.

Parámetro	Sin DT2 (n=140)	DT2 (n=87)	P Valor
Glucosa de ayuno (mg/dL)	94.0 (87.2-102.0)	165.0 (127.0-229.0)	<0.0001
HbA1c (%)	5.1 (4.7-5.5)	7.5 (6.6-10.4)	<0.0001
Insulina de ayuno (mg/dL)	8.1 (5.6-12.3)	8.4 (5.7-13.0)	0.393
Péptido-C (mg/dL)	2.1 (1.6-2.7)	2.7 (2.1-3.3)	<0.0001
HOMA-IR	1.8 (1.3-2.7)	3.4 (2.3-6.6)	<0.0001
HOMA-β	102.6 (69.1-133.0)	33.6 (15.2-58.2)	<0.0001
Ácido úrico (mg/dL)	5.0 (4.0-5.7)	4.8 (4.0-5.2)	0.231
hs-PCR (mg/dL)	1.3 (0.5-3.2)	1.8 (1.0-4.2)	0.028
Tratamiento farmacológico			
Metformina, n(%)		20 (23.0)	
Metformina+Glibenclamida, n (%)		50 (57.5)	
Sin tratamiento (%)		17 (19.5)	

Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba de U Mann-Whitney. Una $P < 0.05$ fue considerada significativa. Abreviaturas: hemoglobina glucosilada (HbA1c), modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR), modelo homeostático para evaluar la funcionalidad de la célula β (HOMA-β), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), diabetes tipo 2 (DT2).

7.2 Niveles séricos de cortisol en la población de estudio

En análisis de cortisol sérico en la población estudiada, no encontramos diferencia entre el grupo con DT2 respecto del grupo sin DT2 ($P=0.270$) (ver Figura 1). De forma similar, de acuerdo con el análisis de los subgrupos de acuerdo con el IMC tampoco observamos una diferencia ($P=0.576$), sin embargo, al realizar el análisis de acuerdo con el tratamiento

farmacológico en los pacientes con DT2, encontramos que los pacientes que no recibían terapia hipoglucemiante presentaron niveles de cortisol significativamente más elevados respecto a los pacientes con tratamiento farmacológico [24.6 (19.9-25.5) $\mu\text{g/dL}$ vs 18.8 (16.0-21.8) $\mu\text{g/dL}$, $P=0.005$] (Figura 2). En el análisis del nivel de cortisol de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido (Figura 3), encontramos que los pacientes sin tratamiento farmacológico exhibieron un nivel significativamente más alto de cortisol respecto a los pacientes con DT2 tratados con metformina [24.6 (19.9-25.5) $\mu\text{g/dL}$ vs 17.9 (16.4-19.5) $\mu\text{g/dL}$, $P=0.006$].

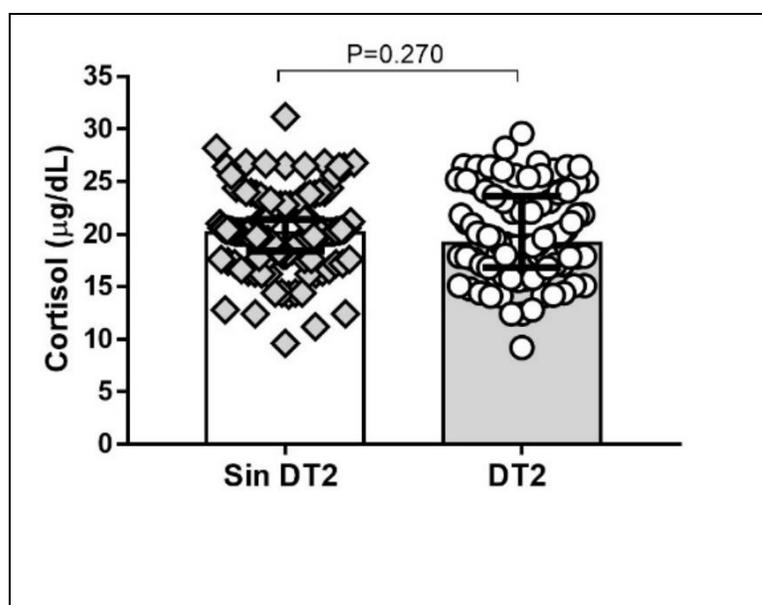


Figura 1. Niveles de cortisol sérico en la población de estudio. Los niveles de Cortisol para los sujetos sin DT2 fueron de 20.10 $\mu\text{g/dL}$ (18.40-21.40) frente a 19.10 $\mu\text{g/dL}$ (16.80-23.60) para los pacientes DT2. Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba U Mann-Whitney. Una $P<0.05$ fue considerada significativa.

Respecto de aquel grupo que recibía metformina combinada con glibenclamida, los pacientes sin DT2 presentaron niveles más altos de cortisol, pero esta diferencia no fue significativa [24.6 (19.9-25.5) $\mu\text{g/dL}$ vs 19.6 (15.3-23.1) $\mu\text{g/dL}$, $P=0.060$]. Entre los dos grupos que tenían tratamiento ya sea de metformina más glibenclamida o metformina sola, no se observó diferencia ($P=0.517$).

La figura 4 nos muestra el análisis de cortisol de acuerdo con los años de diagnóstico de DT2 y encontramos que los pacientes ubicados en el tercil 1 (con diagnóstico <1 año) presentan niveles más altos de cortisol respecto al tercil 2 (1-7 años de diagnóstico) ($P=0.003$) y tercil 3 (>7 años de diagnóstico) ($P=0.002$).

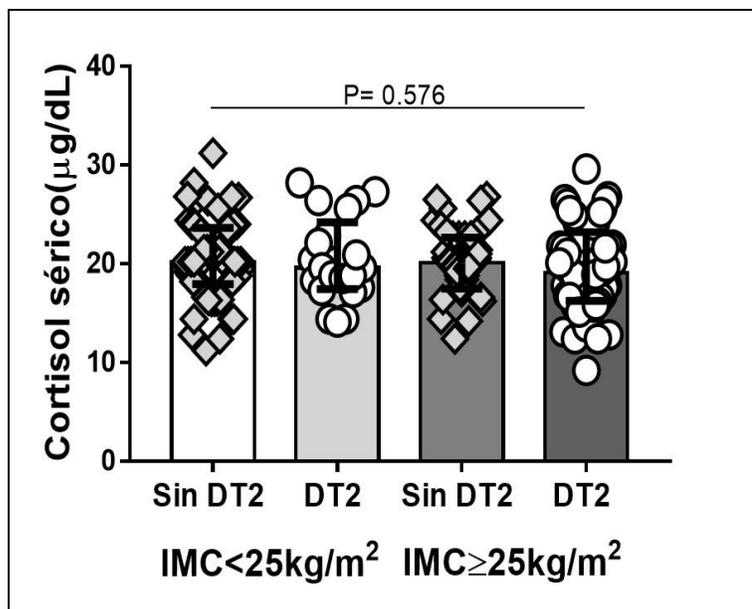


Figura 2. Niveles de cortisol sérico en sujetos sin DT2 y pacientes DT2 de acuerdo con IMC. Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba de Kruskal-Wallis ajustada por la corrección de Bonferroni. Una $P<0.0125$ fue considerada significativa. Abreviaturas: índice de masa corporal (IMC), diabetes tipo 2 (DT2).

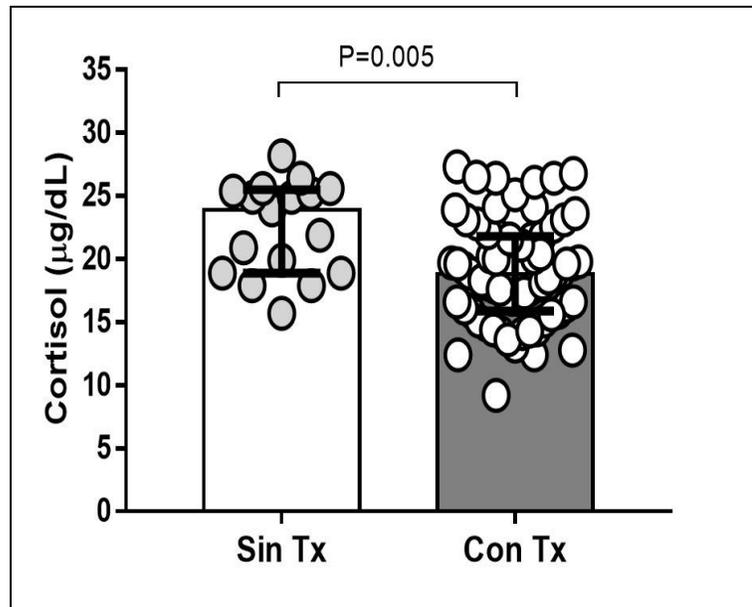


Figura 3. Niveles de cortisol sérico en pacientes DT2 con y sin tratamiento hipoglucémico. El tratamiento hipoglucemiante fue metformina o la combinación de metformina más glibenclamida. Los niveles de cortisol para los pacientes con tratamiento farmacológico fueron de 24.6 (19.9-25.5) $\mu\text{g/dL}$ vs 18.8 (16.0-21.8) $\mu\text{g/dL}$ para los pacientes sin tratamiento. La comparación se realizó por U de Mann-Whitney. Una $P < 0.05$ es considerada significativa.

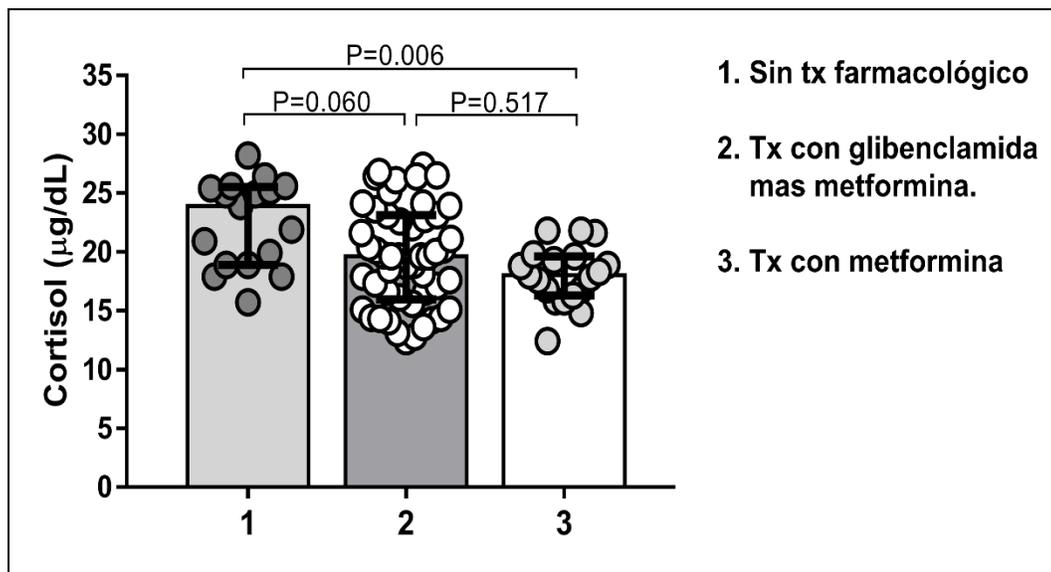


Figura 4. Niveles de cortisol sérico en pacientes DT2 de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido. La comparación se realizó por Kruskal Wallis. El valor de P se ajustó por corrección de Bonferroni. Una $P < 0.017$ fue considerada significativa. Abreviaturas: tratamiento (Tx), diabetes tipo 2 (DT2).

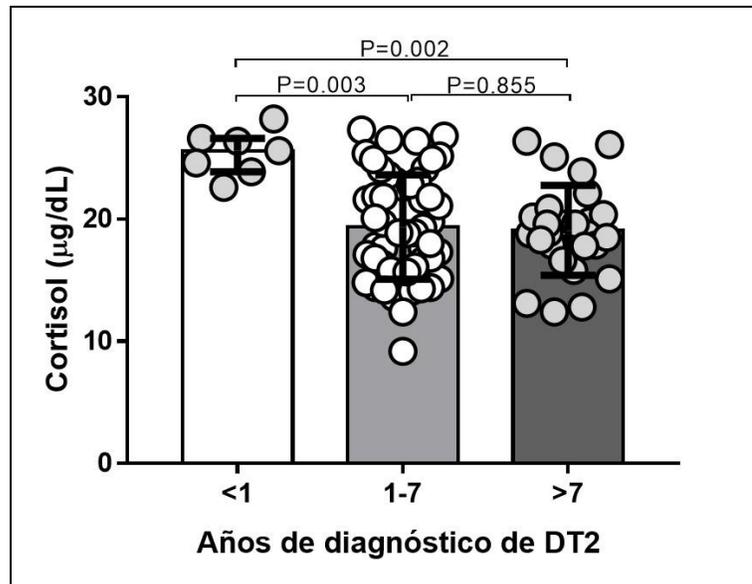


Figura 5. Niveles de cortisol sérico en pacientes DT2 de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido. La comparación se realizó por Kruskal Wallis. El valor de P se ajustó por corrección de Bonferroni. Una $P < 0.017$ fue considerada significativa.

7.3 Actividad de marcadores de Estrés oxidativo

La evaluación de las enzimas antioxidantes tal como se muestra en la tabla 3 indica que la actividad de SOD y GPx en los pacientes con DT2 fue s más baja respecto a los pacientes sin DT2. Por otra parte, cuando se analizó la actividad de XO como marcador del sistema oxidativo, se observó una actividad más elevada en los pacientes con DT2 en comparación con los sujetos sin DT2.

Tabla 3. Marcadores de EO y cortisol en la población de estudio.

VARIABLE	Sin DT2 (n=140)	DT2 (n=87)	P Valor
aSOD (U/L)	0.14 (0.10-0.18)	0.11 (0.08-0.12)	<0.0001
aGPx (mU/L)	62.80 (58.80-66.60)	59.20 (53.80-64.80)	0.004
aXO (μ U/mL)	63.50 (53.40-73.10)	70.70 (58.10-84.60)	0.009
Cortisol (μ g/dL)	20.10 (18.40-21.40)	19.10 (16.80-23.60)	0.270

Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba U de Mann-Whitney. Una $P < 0.05$ fue considerada significativa. Abreviaturas: xantina oxidasa (XO), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), xantina oxidasa (XO), actividad (a), diabetes tipo 2 (DT2).

Cuando evaluamos a la población de estudio de acuerdo con el IMC se observó que la DT2 per se afecta la actividad de SOD, y que el sobrepeso u obesidad no presentan mayor contribución a la alteración en la actividad de esta enzima en los pacientes con DT2. La figura 6 nos muestra que los pacientes con DT2 e $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$ mostraron niveles más bajos de la actividad de SOD ($P = 0.009$) respecto del grupo sin DT2 con $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$ pero, no mostró diferencia con el grupo con DT2 e IMC normal.

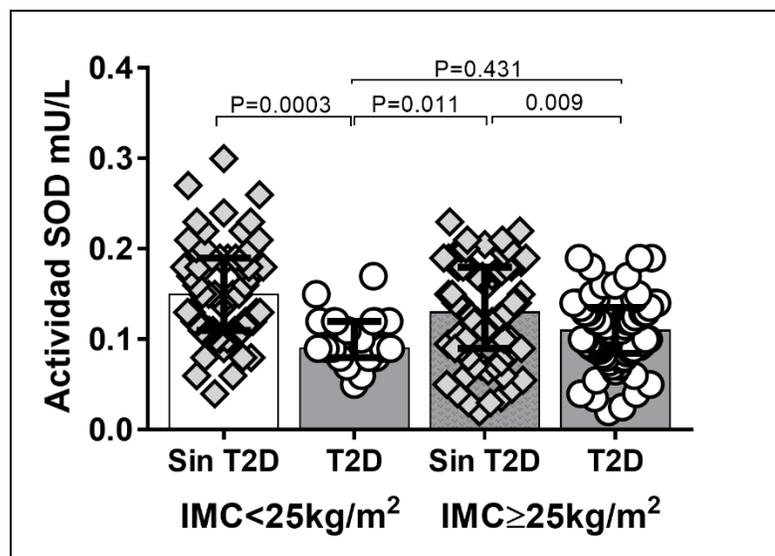


Figura 6. Actividad de SOD en sujetos sin DT2 y pacientes DT2 de acuerdo con IMC. Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba de kruskal-Wallis ajustada por la corrección de Bonferroni. Una $P < 0.0125$ fue considerada significativa. Abreviaturas: superóxido dismutasa (SOD), índice de masa corporal (IMC), diabetes tipo 2 (DT2).

Para la actividad GPx, la figura 7 muestra que el grupo con DT2 e IMC normal, presentó una actividad más baja de esta enzima respecto del grupo sin diagnóstico de la enfermedad ($P=0.009$) y que este mismo grupo no mostró diferencia cuando se comparó con los pacientes DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($P=0.160$).

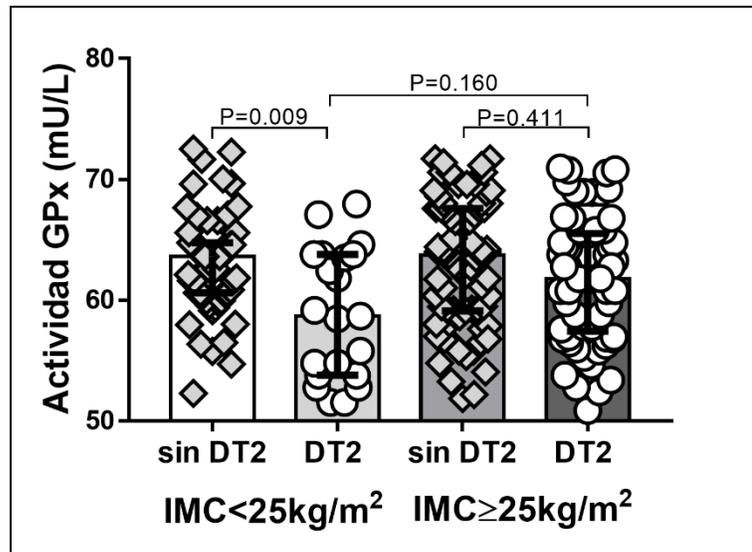


Figura 7. Actividad GPx en sujetos sin DT2 y pacientes DT2 de acuerdo con IMC. Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba de kruskal-Wallis ajustada por la corrección de Bonferroni. Una $P < 0.0125$ fue considerada significativa. Abreviaturas: glutatión peroxidasa (GPx), índice de masa corporal (IMC), diabetes tipo 2 (DT2).

La evaluación de la actividad de XO en pacientes con y sin DT2 según el IMC mostró que los pacientes con DT2 e $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ exhibieron niveles más elevados comparados con los pacientes sin DT2 e $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($P=0.007$) y con el grupo de pacientes con DT2 e IMC normal ($P < 0.0001$). Entre los sujetos sin DT2, no hubo diferencias en la actividad XO cuando se agruparon según el IMC ($P=0,565$). El grupo sin DT2 e IMC normal no fue diferente del grupo con DT2 e $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($P=0.548$) (Figura 8).

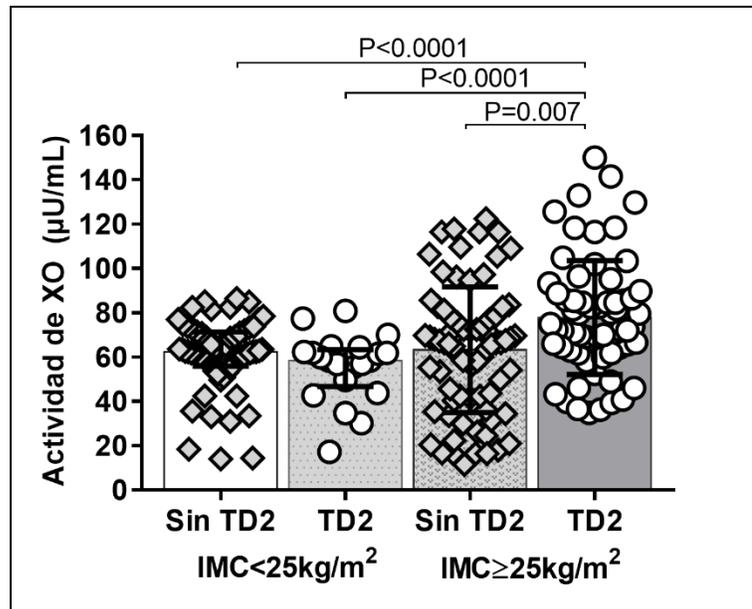


Figura 8. Actividad de XO en sujetos sin DT2 y pacientes con DT2 de acuerdo con IMC. Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba de Kruskal-Wallis ajustada por la corrección de Bonferroni. Una $P < 0.0125$ fue considerada significativa. Abreviaturas: xantina oxidasa (XO), índice de masa corporal (IMC), diabetes tipo 2 (DT2).

7.4 Correlación de cortisol y marcadores de estrés oxidativo en población total

Tras la evaluación de cortisol con los diferentes marcadores de EO en los pacientes con DT2 y sin DT2, encontramos que el cortisol presentó una correlación negativa con la actividad de GPx ($Rho = -0.217$, $P = 0.040$) (Figura 9a), en cambio con la actividad de SOD ($Rho = 0.116$, $P = 0.248$) y XO ($Rho = 0.104$, $P = 0.336$), el cortisol no mostró correlación (Figuras 9b y 9c). Se realizó un análisis dentro del grupo con DT2 agrupados por terapia farmacológica y se observó que, en los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales, la correlación entre cortisol y GPx se mantuvo con una significancia más fuerte ($Rho = -0.334$, $P = 0.004$). La asociación de cortisol con SOD y XO no fue significativa (Figura 10).

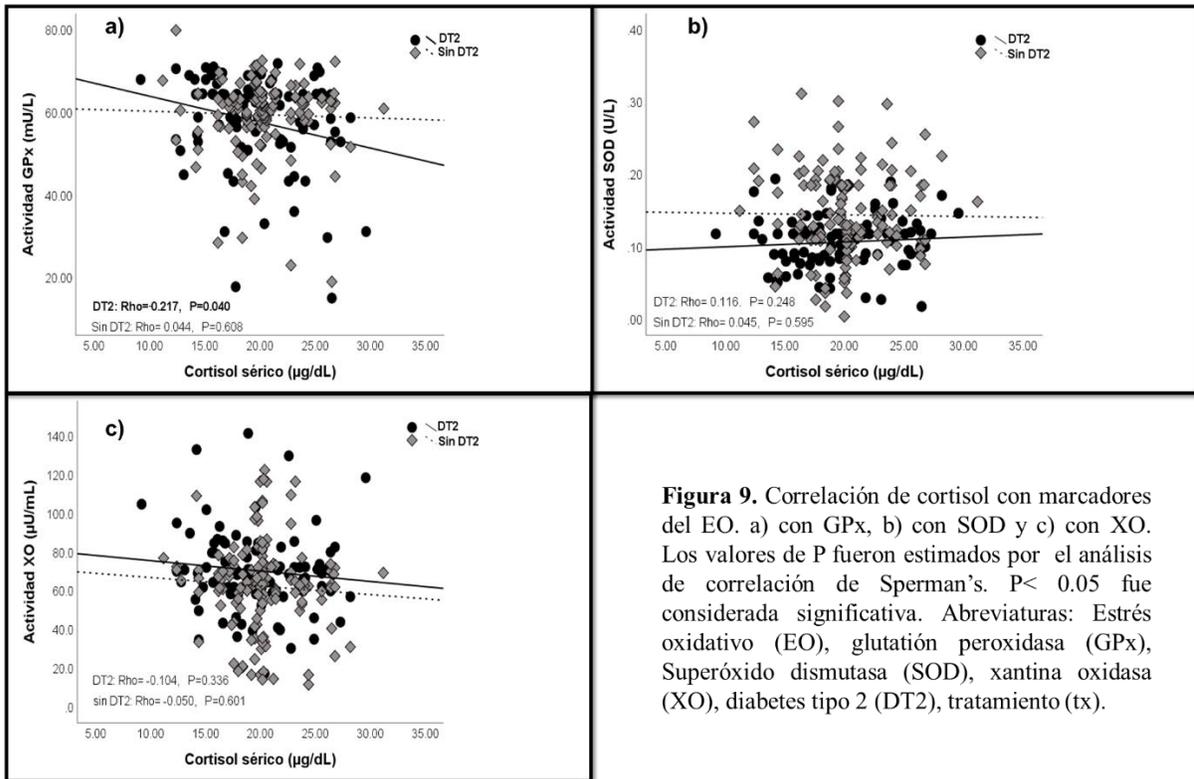


Figura 9. Correlación de cortisol con marcadores del EO. a) con GPx, b) con SOD y c) con XO. Los valores de P fueron estimados por el análisis de correlación de Spearman's. $P < 0.05$ fue considerada significativa. Abreviaturas: Estrés oxidativo (EO), glutación peroxidasa (GPx), Superóxido dismutasa (SOD), xantina oxidasa (XO), diabetes tipo 2 (DT2), tratamiento (tx).

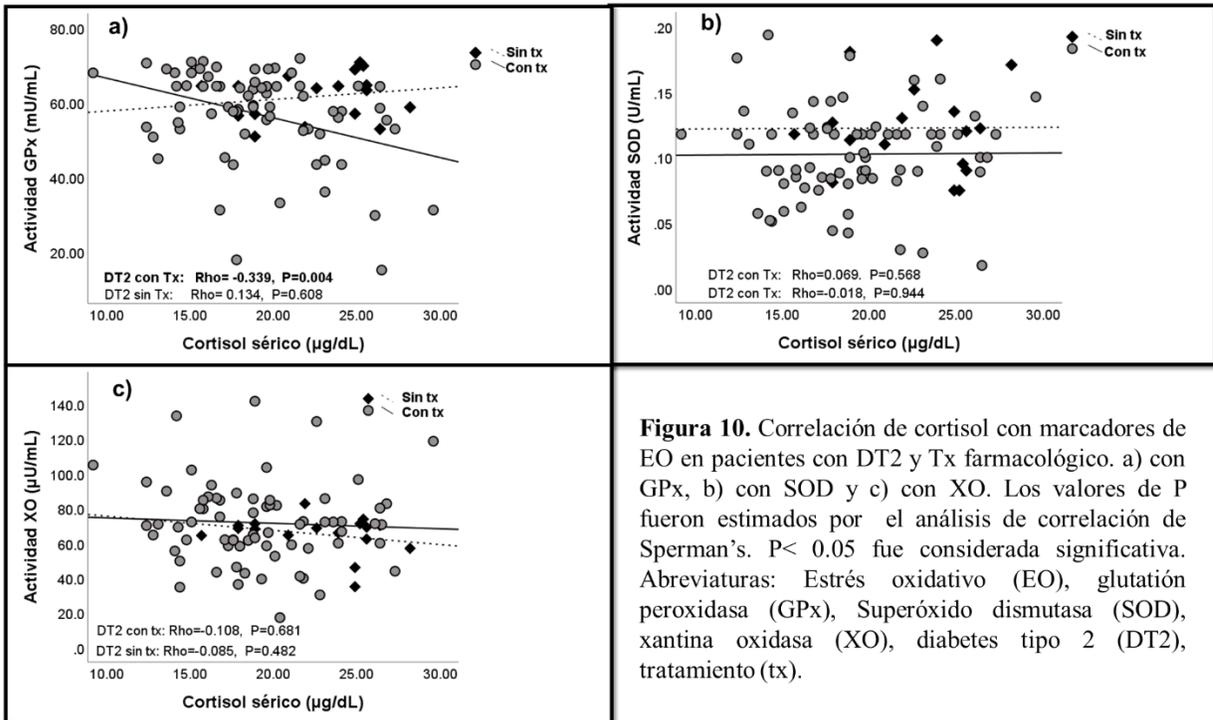


Figura 10. Correlación de cortisol con marcadores de EO en pacientes con DT2 y Tx farmacológico. a) con GPx, b) con SOD y c) con XO. Los valores de P fueron estimados por el análisis de correlación de Spearman's. $P < 0.05$ fue considerada significativa. Abreviaturas: Estrés oxidativo (EO), glutación peroxidasa (GPx), Superóxido dismutasa (SOD), xantina oxidasa (XO), diabetes tipo 2 (DT2), tratamiento (tx).

7.5 Evaluación por sexo biológico en población con sobrepeso

En la población de estudio con un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, se realizó un análisis comparativo de acuerdo con el sexo biológico en pacientes con DT2 y sin DT2. La Tabla 4 indica que no se observaron diferencias en la edad, la glucosa de ayuno (GA), la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la insulina de ayuno (IA), el péptido C, la evaluación del HOMA- β y la evaluación del HOMA-IR entre mujeres y hombres tanto en pacientes con DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, como en los sujetos sin DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$. El análisis mostró que los hombres con DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ presentaron una edad más avanzada, GA, HbA1c, péptido C, HOMA-IR más altos y HOMA- β más bajo en comparación con los hombres sin DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$. En la insulina y el ácido úrico no se observó diferencia significativa. En el análisis entre mujeres, se observó que las mujeres con DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ presentaron una edad más avanzada, GA, HbA1c, HOMA-IR más altos y HOMA- β más bajo en comparación con las mujeres sin DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$. La IA, el péptido C y el ácido úrico no presentaron diferencias entre un grupo y otro. Por otra parte, la evaluación mostró que los niveles de ácido úrico fueron más altos en los hombres con o sin DT2 en comparación con las que en mujeres.

Entre los pacientes con DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ se reveló que la hs-CRP fue más alta en mujeres que en hombres. Estas diferencias no se observaron en hombres y mujeres con sobrepeso sin DT2 (Tabla 4).

En la tabla 5 observamos que los hombres con DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ mostraron una actividad de XO más alta que las mujeres con DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y que los hombres sin DT2 e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$. La actividad de SOD y GPx no mostraron diferencias significativas entre los diferentes subgrupos.

Tabla 4. Características clínicas en hombres y mujeres con $IMC \geq 25$ kg/cm^2 .

Parámetro	No DT2 con sobrepeso (77)		DT2 con sobrepeso (66)	
	Hombres (n=30)	Mujeres (n=47)	Hombres (n=28)	Mujeres (n= 38)
Edad, años	41.0 (30.0–49.5)	45.0 (39.0–54.0)	58.5 (47.2–63.0) †	57.0 (47.5–65.0) ‡
Glucosa de ayuno (mg/dL)	95.0 (93.0–102.5)	94.0 (87.0–103.0)	179.5 (137.0–236.2) †	168.0 (119.7–249.0) ‡
HbA1C (%)	5.2 (4.8–5.6)	5.3 (5.0–5.6)	7.5 (6.7–10.6) †	7.5 (6.2–10.2) ‡
Insulina de ayuno (mg/dL)	10.1 (6.6–12.7)	8.8 (6.2–13.5)	8.5 (5.6–13.0)	10.7 (7.7–15.2)
Peptido-C (mg/dL)	2.3 (1.8–2.8)	2.3 (1.7–3.1)	3.0 (2.4–3.9) †	2.7 (2.3–3.6)
HOMA-IR	1.3 (0.9–1.6)	1.2 (0.8–1.8)	4.1 (2.2–6.6) †	5.0 (2.6–8.1) ‡
HOMA-β	93.9 (73.9–123.6)	98.8 (77.3–119.7)	29.2 (14.9–54.4) †	46.0 (15.7–72.2) ‡
Ácido úrico (mg/dL)	6.0 (5.0–6.1)	4.3 (4.0–5.0) †	5.0 (4.0–6.0)	4.0 (3.9–5.0) §
hs-CRP (mg/dL)	1.5 (0.7–3.0)	1.5 (0.5–4.1)	1.3 (0.7–3.2)	2.4 (1.5–4.5) §
Cortisol sérico (μg/dL)	19.8 (18.4–20.5)	20.1 (19.2–20.6)	19.6 (16.2–24.0)	18.9 (16.2–23.1)

Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba de Kruskal-Wallis ajustada por la corrección de Bonferroni. Una $P < 0.0125$ fue considerada significativa. Abreviaturas: hemoglobina glucosilada (HbA1c), modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR), modelo homeostático para evaluar la funcionalidad de la célula β (HOMA-β), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), diabetes tipo 2 (DT2). § Mujeres DT2 vs hombres DT2. ‡ Mujeres DT2 vs mujeres no DT2. † Hombres DT2 vs hombres no DT2. † Mujeres no DT2 vs hombres no DT2.

Tabla 5. Marcadores de EO en hombres y mujeres con $IMC \geq 25$ kg/cm^2 .

Parámetro	No DT2 con sobrepeso (77)		DT2 con sobrepeso (66)	
	Hombres (n=30)	Mujeres (n=47)	Hombres (n=28)	Mujeres (n= 38)
aXO (μU/mL)	67.4 (44.8–87.8)	66.5 (36.2–72.5)	83.6 (67.5–94.8) †	71.1 (61.2–82.6) §
aSOD (mU/mL)	0.17 (0.10–0.19)	0.12 (0.09–0.18)	0.12 (0.09–0.14)	0.11 (0.08–0.12)
aGPx (mU/mL)	64.1 (57.4–67.8)	63.5 (58.6–67.6)	59.3 (55.5–65.0)	60.8 (56.3–65.8)

Los datos son mostrados como mediana y rango intercuartílico (RIC). La comparación entre los grupos fue realizada por la prueba de Kruskal-Wallis ajustada por la corrección de Bonferroni. Una $P < 0.0125$ fue considerada significativa. Abreviaturas: xantina oxidasa (XO), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), xantina oxidasa (XO), actividad (a), diabetes tipo 2 (DT2). § Mujeres DT2 vs hombres DT2. † Hombres DT2 vs hombres no DT2.

7.6 Correlación por sexo biológico de XO y glucosa en DT2 e IMC ≥ 25 kg/m²

Las mujeres diabéticas con sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25 kg/m²) mostraron que XO presentó una correlación negativa con HOMA- β (Rho=-0.359, P=0.027) (Figura 11), una correlación con positiva con glucosa plasmática (Rho=-0.336, P=0.024) (Figura 12) y una correlación positiva y fuertemente significativa con HbA1c (Rho=-0.421, P=0.007) (Figura 13). Las correlaciones entre la actividad XO y los parámetros de glucosa no presentaron significancia tanto en hombres con DT2 e IMC ≥ 25 kg/m², como hombres y mujeres con sobrepeso sin DT2.

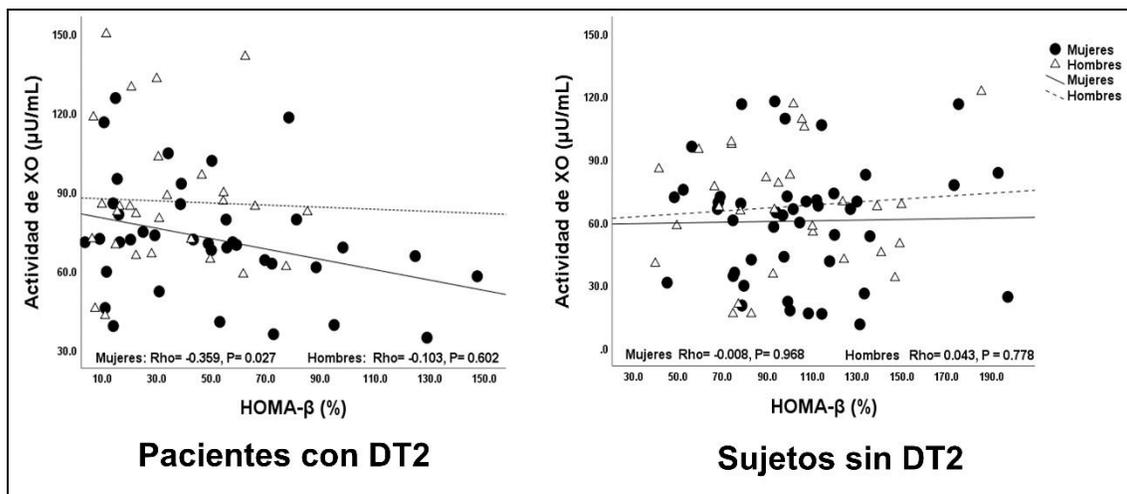


Figura 11. Correlación entre la actividad de XO y HOMA- β en hombres y mujeres con sobrepeso. Los valores de P fueron estimados por análisis de Spearman's. $P < 0.05$ fue considerada significativa. Abreviaturas: xantina oxidasa (XO), modelo homeostático para evaluar la funcionalidad de la célula β (HOMA- β), diabetes tipo 2 (DT2). Resultados publicados en Hernandez-Hernandez y cols.

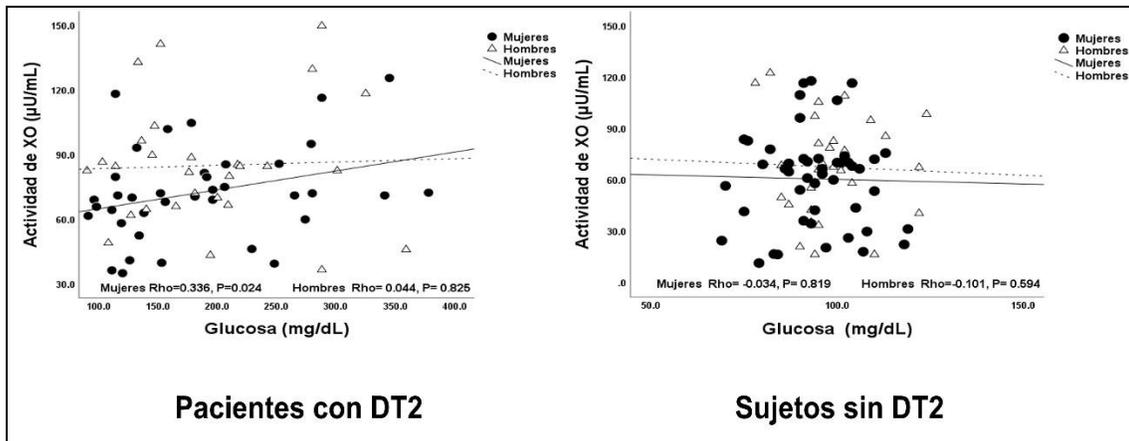


Figura 12. Correlación entre la actividad de XO y glucosa en hombres y mujeres con sobrepeso. Los valores de P fueron estimados por análisis de correlación de Spearman's. $P < 0.05$ fue considerada significativa. Abreviaturas: xantina oxidasa (XO), diabetes tipo 2 (DT2). Resultados publicados en Hernandez-Hernandez y cols. (2022).

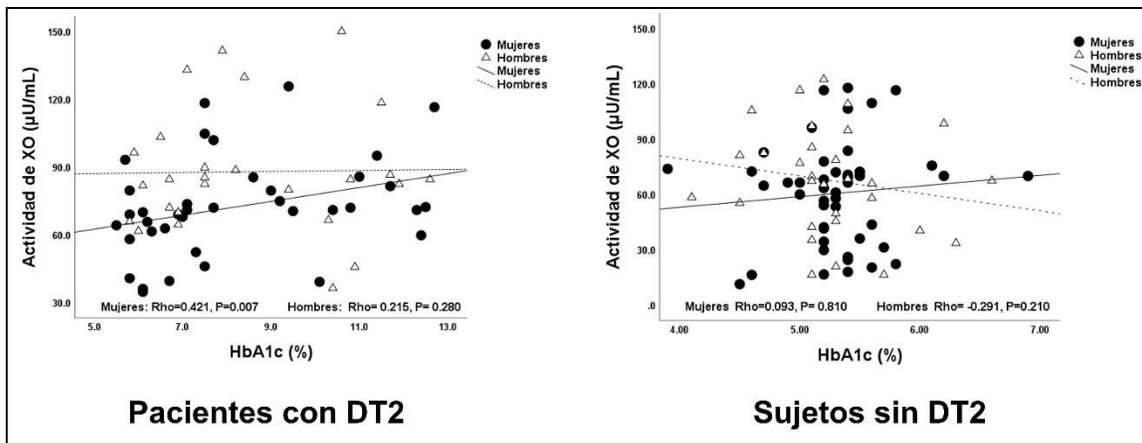


Figura 13. Correlación entre la actividad de XO y HbA1c en hombres y mujeres con sobrepeso. Los valores de P fueron estimados por análisis de correlación de Spearman's. $P < 0.05$ fue considerada significativa. Abreviaturas: xantina oxidasa (XO), hemoglobina glucosilada (HbA1c), diabetes tipo 2 (DT2). Resultados publicados en Hernandez-Hernandez y cols. (2022).

8. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo principal evaluar la relación de marcadores del EO como XO, GPx, SOD y cortisol con la alteración de los parámetros relacionados al metabolismo de glucosa en pacientes con DT2 y si esta relación se encuentra exacerbada cuando los pacientes cursan por sobrepeso u obesidad.

En la evaluación de los niveles de cortisol en nuestra población de estudio, nosotros no encontramos diferencia entre los pacientes con DT2 y sin DT2. Nuestros resultados concuerdan con el estudio realizado por Chiodini y cols. (2007), donde tampoco encontraron diferencias en el cortisol urinario libre entre los pacientes diabéticos sin complicaciones crónicas y los sujetos control, es importante mencionar que este estudio no reporta el tipo de terapia farmacológica de los pacientes con DT2. Contrario a nuestros resultados, un estudio muestra que los pacientes con DT2 presentan incrementos de cortisol salival y proponen que este incremento puede estar contribuyendo aún más al desequilibrio de la homeostasis de la glucosa (Salehi y cols. 2019). Por otra parte, han reportado que los glucocorticoides (GC) contribuyen en la fisiopatología de la diabetes. Así, un exceso de GC en el organismo ya sea por estrés prolongado (Ingrosso y cols. 2022; Sharma y cols. 2022), condiciones patológicas como el Síndrome de Cushing (Pivonello y cols. 2016) o por el tratamiento de GC (Rafacho y cols. 2014) pueden conducir a la expresión de hiperglucemia y desarrollo de diabetes. La activación de eje HPA ya sea por un estímulo psicológico o fisiológico desencadena la liberación de catecolaminas y cortisol, de tal manera que estas moléculas funcionan como efectores finales dentro del sistema de estrés. La activación y desactivación de estos mecanismos conlleva a un proceso de adaptación frente a situaciones estresantes sin ejercer un desequilibrio contundente en el metabolismo, término acuñado como alostasis y que literalmente significa estabilidad a través del cambio (Sterling 1988). Ante la presencia de un estresor crónico y a diferencia del estrés agudo, la sobreestimulación del eje HPA y por tanto una acción prolongada de cortisol puede tener efectos graves en el equilibrio del metabolismo no solo de glucosa, sino también de lípidos y proteínas. En la DT2, la hiperglucemia persistente comúnmente es acompañada de una RI y una disminución en la sensibilidad a la insulina, haciendo que a nivel intracelular exista una necesidad metabólica, la cual es percibida como un proceso de estrés fisiológico que conduce a la activación del eje HPA y el

incremento en la liberación y activación del cortisol. Con el objetivo de mantener la homeostasis del cuerpo, el cortisol estimula genes que codifican para enzimas activadoras de la gluconeogénesis hepática como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (pkc1) y glucosa-6-fosfatasa (G6PC); la glucógeno sintasa, enzima clave para el almacenamiento de glucógeno (Kuo y cols. 2015); también una sobreestimulación de cortisol afecta la captación de glucosa en el tejido adiposo y músculo esquelético tras disminuir el reclutamiento del transportador GLUT-4 en la superficie celular (Weinstein y cols. 1998), tras un incremento de cortisol por un tiempo prolongado, en el músculo esquelético se activa la proteólisis, por una parte como un mecanismo compensador ante la falta energética y, por otra parte, como una forma de obtención de los aminoácidos alanina y glutamina que funciona como sustratos para la gluconeogénesis, de hecho en el tejido adiposo incrementa la lipólisis para proporcionar glicerol como sustrato gluconeogénico y obtención de energía (Ingrosso y cols. 2022), de tal manera que el estado hiperglucémico es uno de los primeros efectos del cortisol (Perez y cols. 2014). En el páncreas, el cortisol actúa sobre la disminución en la secreción de insulina e induce hiperplasia de las células β , además de ejercer una estimulación de glucagón como hormona contra reguladora de la insulina (Kuo y cols. 2015).

En la búsqueda de factores que pudieran estar asociados con los niveles de cortisol en nuestra población de estudio, nosotros encontramos que los pacientes con DT2 que recibían terapia hipoglucemiante con metformina, presentaron un decremento de cortisol sérico en comparación con aquellos pacientes que no recibían tratamiento farmacológico. Estos resultados pueden explicarse, al menos parcialmente, porque se sabe que la metformina es un fármaco que se opone a las acciones de cortisol y que incluso inhibe su activación y liberación (Cho y cols. 2015). Lo anterior sugiere que los niveles de cortisol en los pacientes con DT2 no fueron diferentes del grupo sin diabetes, debido a la terapia farmacológica que recibían los pacientes diabéticos. Un estudio en ratones que evaluó el efecto de metformina sobre la hiperglucemia y la RI inducida por dexametasona encontró que la metformina regula los niveles de glucosa tras disminuir la producción de glucosa hepática e incrementar el ingreso de glucosa al músculo esquelético a pesar de la presencia de dexametasona (Thomas y cols. 1998). La metformina ejerce múltiples mecanismos que afectan el metabolismo hepático de

glucosa, se introduce al hepatocito a través del transportador-1 de cationes orgánicos (OCT-1) y la carga positiva presente en su estructura (1,1dimetilbiguanida) le permite acumularse en la mitocondria hasta 1000 veces más que en el espacio intracelular (An y He 2016), dentro de la mitocondria inhibe el complejo I de la cadena transportadora de electrones y disminuye la cantidad de ATP (Owen y cols. 2000, Bridges y cols. 2014), incrementa la relación citosólica ADP:ATP y AMP:ATP, lo que a su vez permite la inhibición de la enzima fructosa-1,6-bifosfatasa (FBPasa) y con ello el proceso de gluconeogénesis. Otro mecanismo molecular involucrado en la regulación de glucosa por parte de metformina es la activación del sensor de energía celular proteína quinasa activada por AMP (AMPK), el cual regula la homeostasis energética desactivando rutas metabólicas que consumen ATP como lipogénesis y gluconeogénesis y activa las vías catabólicas para la producción de ATP (Rena y cols. 2017).

Hay evidencia que la metformina podría estar ejerciendo su efecto sobre el cortisol a través de la regulación de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD), determinante clave para de la acción local del cortisol. Esta enzima tiene dos isoenzimas, la 11 β -HSD tipo 1 (11 β -HSD1), encargada en convertir la cortisona inactiva a cortisol y la 11 β -HSD tipo 2 (11 β -HSD2) que cataliza la conversión de cortisol a cortisona (Anagnostis y cols. 2009). Un estudio que evaluó el efecto de metformina sobre 11 β -HSD1, encontró que *in vitro*, tanto en hepatocitos como adipocitos, la metformina disminuye la producción de cortisol, por medio de la inhibición de la 11 β -HSD1, sin embargo, en este mismo estudio, se reportó que, en un grupo de pacientes con diabetes y obesidad, hubo un 25% más de actividad de la 11 β HSD1 en presencia de metformina (Anderson y cols. 2016). Mas adelante, un reporte manifestó que en pacientes con DT2, la 11 β -HSD1 mostró mayor actividad (Shukla y cols. 2019). Por otra parte, se ha evidenciado que la metformina puede atravesar sin mayor problema la barrera hematoencefálica, depositarse en la glandula pituitaria, afectar la expresión de POMC y reducir los niveles de cortisol en sangre (Łabuzek y cols. 2010). Además, en células pituitarias de rata, la metformina activa a la proteína quinasa activada por mitógeno (AMPK) (Tosca y cols. 2011) y tras la administración de metformina a sujetos saludables los niveles urinarios de cortisol y ACTH disminuyeron, las evaluaciones *in vitro* e *in vivo* de moléculas clave en el sistema HPA tras el tratamiento de metformina indicaron que este fármaco disminuye el nivel

de cortisol, ACTH y glucosa por medio de la regulación del eje HPA, vía disminución de la expresión de POMC (el precursor de ACTH) luego de la fosforilación de AMPK y LXR α en la glándula pituitaria (Cho y cols. 2015). En nuestro estudio no determinamos los niveles de ACTH o algún otro marcador que nos permita evaluar la relación de la metformina con el eje HPA.

Los pacientes que cursan con hipercortisolemia como en el síndrome de Cushing, presentan incremento en el IMC u obesidad, de tal manera que se propuso la existencia de una relación del eje HPA con la obesidad (Björntorp 2001), sin embargo, la evidencia sobre la asociación de obesidad generalizada y central con la secreción cortisol en algunas poblaciones es controversial. En un estudio que incluyó hombres saludables, el incremento de cortisol salival fue asociado con el IMC, relación cintura/cadera y diámetro sagital abdominal (Wallerius y cols. 2003) y otro estudio mostró que el incremento de obesidad central o generalizada se asoció con una disminución de cortisol matinal (Kumari y cols. 2010), un estudio más grande que incluyó hombres y mujeres, reportó una asociación inversa de cortisol matinal con IMC y perímetro de cintura (Power y cols. 2006) y más adelante se encontró que la obesidad está asociada con el metabolismo alterado de cortisol de forma tejido específica. En tejido adiposo subcutáneo de personas obesas la enzima regeneradora de cortisol, 11 β HSD1 se encuentra incrementada y esta misma enzima a nivel hepático esta disminuida (Stomby y cols. 2014). Cuando nosotros evaluamos los niveles de cortisol matinal de acuerdo con la presencia de DT2 e IMC en nuestra población de estudio, no encontramos diferencias entre los grupos evaluados. A diferencia de nuestros resultados, un estudio reportó que la obesidad abdominal contribuye a la hiperactividad del eje HPA en la DT2, ellos demostraron que los pacientes con DT2 independientemente de la presencia de obesidad, presentaron niveles de cortisol urinario más elevados en comparación con pacientes obesos o sujetos saludables (Prpić-Križevac y cols. 2012). Luego, cuando separamos a nuestro grupo con DT2 por tertiles de duración del diagnóstico, nuestros resultados mostraron que los niveles de cortisol van disminuyendo al paso del tiempo de la enfermedad, sin embargo, a cierto tiempo del transcurso de la enfermedad, el cortisol permanece sin cambio en sus niveles. Es importante mencionar que, aunque el subgrupo de pacientes con menos de un año de diagnóstico de DT2 es pequeño

(siete), marca un argumento sobre la participación de cortisol en la desregulación del metabolismo de glucosa.

Respecto a los hallazgos sobre los marcadores de EO en los pacientes con DT2 comparados con nuestro grupo sin diabetes, nuestros resultados mostraron un decremento del sistema antioxidante y un incremento de la actividad de XO como sistema productor de ROS, esto expande la evidencia sobre el desbalance del sistema oxidante/antioxidante y la DT2 (Rehman y Akash, 2017). Sabemos que los niveles incrementados de ROS está asociados con la DT2 y una gran cantidad de evidencia muestra que esta enfermedad están íntimamente relacionada con el aumento del EO y se intensifican mutuamente (Yaribeygi y cols. 2019). La disfunción y pérdida progresiva de las células β pancreáticas es uno de los contribuyentes más importante para el desarrollo de DT2 (White y cols. 2016), el EO induce la disfunción de las células β por diferentes mecanismos, tales como, el deterioro de los canales KATP, inhibición de factores de transcripción Pdx-1 y MafA e inducción de la disfunción mitocondrial (Yaribeygi y cols. 2020). La disminución en la actividad de GPx se ha observado en la DT2 (Sailaja y cols. 2003, Niedowicz y Daleke 2005;), este resultado puede argumentarse porque está ampliamente evidenciado que el incremento de ROS en la DT2 genera una depleción de glutatión, el sustrato de la GPx (Baićc y cols. 2007; Gawlik y cols. 2016). Un reporte mostró una asociación negativa de GPx con la concentración de MDA, manifestando así que, la reducción de GPx puede estar ligada al incremento de la peroxidación lipídica, debido a que GPx puede eliminar a los hidroxiperóxidos derivados de lípidos, evidencia sobre (Hisalkar y cols. 2012). La actividad disminuida de SOD en nuestro grupo con DT2 concuerda con otros reportes (Bhatia y cols. 2003; Dworzański y cols. 2020), sin embargo, algunos estudios muestran resultados controversiales, presentando un decremento de SOD en pacientes con DT2 y nefropatía (Kumawat y cols. 2013) o un incremento en la actividad de esta enzima (Kimura y cols. 2003). Ante la hiperglucemia crónica del paciente diabético ocurre la autooxidación de la glucosa y la generación y acumulación de grandes cantidades de $O_2^{\cdot-}$ el cual puede ser inactivado por la SOD y como consecuencia llevar a una disminución de enzima. Al evaluar al sistema oxidante por medio de la actividad de XO, encontramos que en los pacientes con DT2, XO mostró una mayor actividad respecto del grupo control, indicando que la XO contribuye al

EO exacerbado en la DT2. Los datos anteriores concuerdan con otros estudios (Kuppusamy y cols. 2005) y soportan la teoría de que el paciente con DT2 sufre deterioro temprano de la capacidad antioxidante y un incremento del EO.

Los GC, son conocidos por su capacidad de inducir EO tras la producción de ROS como H_2O_2 y $\cdot OH$ (Baić y cols. 2007). Se ha encontrado que en células del endotelio vascular el exceso GC potencia la producción de H_2O_2 generando disfunción del endotelio y complicaciones cardiovasculares (Iuchi y cols. 2003). Cuando nosotros evaluamos la asociación de cortisol con la actividad de las enzimas antioxidantes, encontramos una correlación negativa con la actividad de GPx. Este hallazgo se argumenta porque la elevación de cortisol puede estar indirectamente incrementando la producción de H_2O_2 en el paciente con DT2, lo que conlleva a una disminución de la capacidad antioxidante por parte de GPx. Por otra parte, cuando evaluamos la asociación de cortisol con la actividad de SOD no observamos correlación alguna, tampoco encontramos correlación con XO como sistema oxidante celular. Estas discrepancias pueden deberse a que la respuesta de los sistemas antioxidantes son activadas de forma asincrónica, cada uno de ellos tiene diferente momento para activarse tanto a nivel genómico como a nivel funcional. Otro punto importante que debemos considerar es que, en la exposición crónica de cortisol los mecanismos de defensa antioxidante pueden sufrir procesos de adaptación y compensación, esto es que, al principio de la enfermedad la sobre activación del eje HPA y por tanto de cortisol se contrarresta con una actividad antioxidante elevada, para intentar regular la producción de ROS, pero al paso del tiempo van disminuyendo progresivamente hasta agotar su actividad. Cuando analizamos de acuerdo con el tratamiento farmacológico, la correlación entre cortisol y GPx tuvo una significancia estadística más alta en los pacientes que recibieron hipoglucemiantes. Estos resultados pueden ser explicados en términos de las acciones antioxidantes directas de la metformina, un estudio in vitro demostró que la metformina es capaz de incrementar la actividad de GPx en macrófagos provenientes de adultos saludables (Bułdak y cols. 2014) y por otra parte se ha descrito que los GC como inductor del EO pueden promover la formación de H_2O_2 (Iuchi y cols. 2003), sobre el cual GPx ejerce su actividad antioxidante. Aunque nosotros no evaluamos la concentración de H_2O_2 en nuestra población de estudio, la correlación de cortisol con GPx nos sugiere que, en

nuestros pacientes diabéticos, el cortisol podría estar disminuyendo la actividad de GPx indirectamente por la producción de H₂O₂ y que la terapia con metformina puede estar interfiriendo es estos mecanismos.

Cuando subagrupamos a nuestra población de estudio de acuerdo con el estatus glicémico e IMC, encontramos que el sobrepeso exagera el incremento de la actividad de XO en los pacientes con DT2. Estos resultados expanden la evidencia sobre la contribución de XO para el EO presente tanto en obesidad como en DT2 (Feoli y cols. 2014; Miric y cols. 2016). El tejido adiposo en exceso puede contribuir independientemente con una mayor actividad XO. Un estudio pequeño con niños obesos reportó un aumento en la actividad XO en comparación con niños con peso normal (Tam y cols. 2014), en adultos con obesidad, la pérdida de peso se asoció con un decremento en la actividad de XO (Richette y cols. 2016). Los mecanismos por los cuales XO puede ser clave en la regulación de la adipogénesis están relacionados con la regulación del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ) que es clave para la acumulación de tejido adiposo (Cheung y cols. 2007). Incluso, se ha demostrado tanto la expresión como la actividad de XO estaban aumentadas en el tejido graso de ratones obesos (Cheung y cols. 2007). En este sentido, la evidencia también sugiere que el tejido adiposo humano es capaz de producir un exceso hipoxantina, un sustrato de XO y que especialmente en condiciones hipóxicas es secretado por el tejido adiposo humano (Nagao y cols. 2018). De acuerdo con esta evidencia, también se ha reportado que los sujetos obesos tienen niveles de hipoxantina sérica significativamente más altos que los sujetos normopeso (Saiki y cols. 2001), Lo anterior no sugiere que el aumento de hipoxantina puede contribuir a incrementar la actividad XO a través de la activación de XO mediado por sustrato.

Hay evidencia que sugiere que la actividad XO elevada puede afectar el metabolismo de la glucosa, el tratamiento con alopurinol, un inhibidor de la XO, provocó la reducción de HbA1c en pacientes normotensos con DT2 (Dogan y cols. 2011) y en otro reporte se mostró que el alopurinol disminuye los marcadores de EO como MDA en pacientes con DT2 e hipertensión leve (Butler y cols. 2000), en contraste con estos estudios, un meta-análisis reveló que la inhibición de XO por parte del alopurinol tuvo efectos en la reducción de glucosa sanguínea solo en personas sin DT2 (Chen y cols. 2020).

En adición, estudios *in vitro* reportaron que la actividad de XO hepática en ratas macho fue mayor que en las hembras diabéticas (Díaz y cols. 2019). En los análisis basados en el sexo biológico, nuestros resultados mostraron que los hombres con DT2 y sobrepeso, exhiben mayor actividad de XO respecto de las mujeres. La literatura existente sobre la actividad XO y su relación con el sexo biológico es controversial, un estudio sobre la actividad de la XO en el hígado de pacientes sin diabetes mostró niveles más altos de actividad de la XO en los hombres que en las mujeres (Guerciolini y cols. 1991), pero otro reporte indicó que tanto hombres como mujeres presentaron actividad similar de la enzima, sugiriendo que el sexo biológico no ejerce efecto alguno sobre la actividad de XO (Adehin y Bolaji 2015). Los mecanismos para explicar las diferencias en la actividad de la XO entre hombres y mujeres no se han descrito completamente, algunos autores sugieren un efecto de los andrógenos y estrógenos (Levinson y Chalker, 1980; Montoya-estrada y cols. 2020).

En la búsqueda de la relación los marcadores de EO evaluados con los parámetros del metabolismo de glucosa, encontramos que la actividad de XO se correlacionó con la glucosa en ayuno y la HbA1c en mujeres con DT2 y sobrepeso. Además, en este subgrupo de pacientes también observamos una correlación de la actividad de XO con HOMA- β , un parámetro que evalúa la función de la célula β y cuya alteración indica deficiencias en el metabolismo de la glucosa (Li y cols. 2004). En los hombres a diferencia de las mujeres, estas correlaciones no fueron observadas. Estos resultados sugieren que, aunque el control glucémico puede jugar funciones importantes en la regulación de XO, la actividad de esta enzima puede ser más sensible a alteraciones del metabolismo de glucosa en las mujeres con DT2 y sobrepeso que en los hombres con la misma condición. Lo anterior implica que posiblemente las hormonas sexuales pueden estar regulando el balance oxidante/antioxidante en la DT2, sin embargo, los mecanismos que pueden estar interviniendo en estos procesos aun no son comprendidos. Algunos estudios han informado que las mujeres en estado posmenopáusico presentan niveles incrementados de marcadores de EO comparadas con mujeres en edad reproductiva, lo que probablemente puede estar relacionado a una disminución en los niveles de estrógenos en la etapa menopáusica (Montoya-estrada y cols. 2020). Otro estudio mostro que las mujeres, en comparación con los hombres, tienen una

capacidad antioxidante total más baja, especialmente entre las mujeres posmenopáusicas (Demirbag y cols. 2009). Adicionalmente, un estudio mostró que el tratamiento de granulocitos humanos con estradiol se asoció con niveles más bajos de $O_2^{\bullet-}$ en comparación con los granulocitos sin tratamiento (Békési y cols. 2000). Dentro de los objetivos de nuestro estudio no se contempló la medición del perfil hormonal y estado menopáusico, aunque es importante hacer notar que por la edad de las mujeres con DT2 y sobrepeso, este grupo puede considerarse en etapa posmenopáusica de acuerdo con la edad promedio de menopausia natural de la mujer mexicana (Legorreta y cols. 2013). A diferencia de nuestros resultados, un estudio en DT2 nigerianos con hiperuricemia, no encontró correlación entre la actividad de XO plasmática con parámetros de control glucémico, sin embargo, este estudio no reportó resultados de acuerdo por sexo biológico (Azenabor y cols. 2019). Nuestros hallazgos sobre la relación de XO y parámetros del metabolismo de glucosa en mujeres con DT2 y sobrepeso, pero no en hombres sugieren que la glucosa tiene funciones clave sobre la actividad de XO dependiendo del estatus glicémico, la masa grasa y el sexo biológico. Estos resultados aportan y respaldan la evidencia de que mientras los hombres tienen un riesgo elevado de desarrollar DT2 (Kautzky-Willer y cols. 2016), las mujeres con DT2 presentan un riesgo mayor de desarrollar complicaciones cardiovasculares y un riesgo elevado de mortalidad (Regensteiner y cols. 2015).

Adicionalmente, en la evaluación comparativa por sexo biológico las mujeres con DT2 y sobrepeso mostraron niveles de hs-CRP más altos respecto de los hombres; aumentando la posibilidad de que el exceso de tejido graso y la hiperglucemia puedan contribuir a estimular los procesos proinflamatorios y la producción de ROS en las mujeres. Las ROS producidas por el endotelio pueden comprometer su integridad, inducir una sobre activación de la respuesta inflamatoria y generar daño vascular en los pacientes con DT2. Diversos reportes muestran que en las mujeres existe un elevado riesgo cardiovascular y desenlaces fatales comparadas con los hombres (Agarwala y cols. 2020), de hecho, las mujeres jóvenes tienen un perfil de riesgo cardiovascular más favorable que los hombres con edad similar (Anand y cols. 2008), el cual se ve muy desfavorecido cuando la mujer es DT2 (Recarti y cols. 2015). Con lo anterior, los hallazgos del presente estudio nos permiten plantear que en las mujeres la

presencia inflamación, obesidad y DT2 pueden estar participando en el aumento de la sensibilidad de la actividad de XO a la glucosa.

El presente estudio presentó algunas limitaciones. Primero, el estudio fue transversal y unicéntrico, de tal manera que no proporciona una relación de causa y efecto. Segundo, no contamos con datos sobre el perfil hormonal y el estado reproductivo de las mujeres incluidas en el estudio, lo que limitó la evaluación sobre el impacto potencial de la actividad XO y el estado menopáusico sobre los parámetros del metabolismo de glucosa. Tercero, la edad del grupo con DT2 fue mayor en comparación del grupo sin DT2, lo que puede ser un factor que afecte adicionalmente la actividad de la XO. Sin embargo, la fortaleza del trabajo recae principalmente en que es el primer estudio que evalúa la relación de marcadores del EO y parámetros del metabolismo de glucosa en pacientes con DT2 de acuerdo con el IMC y el sexo biológico.

9. CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo conducen a las siguientes conclusiones:

- La actividad de XO es mayor en hombres con DT2 y sobrepeso, pero es sensible al control glucémico alterado en mujeres, lo que nos sugiere que el sexo biológico y parámetros relacionados con glucosa pueden tener un efecto en la actividad de XO en pacientes con DT2 y sobrepeso.

- El cortisol sérico está elevado en pacientes con DT2 que no reciben terapia farmacológica y en pacientes de reciente diagnóstico, sugiriendo que el tratamiento hipoglucemiante puede estar regulando los niveles de cortisol en los pacientes con DT2.

- El cortisol participa en la desregulación del metabolismo de glucosa y se sugiere que contribuye al incremento del EO por la depleción de GPx.

10. IMPLICACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS

10.1 Implicación clínica

Si nuestros resultados se confirman en otras poblaciones, esto permitirá comprender los mecanismos sobre la homeostasis de los ROS en la DT2 especialmente en mujeres, podría ayudar a explicar los mecanismos fisiopatológicos para la enfermedad cardiovascular en mujeres con T2D y con ello conducir al desarrollo de enfoques terapéuticos novedosos y/o de mayor precisión.

10.2 Perspectivas

- Evaluar XO en hombres y mujeres con DT2 y enfermedad cardiovascular.
- Realizar evaluación de variables por control de dieta, perfil hormonal y menopausia en mujeres.
- Evaluar el metabolismo de glucosa y cortisol en pacientes de reciente diagnóstico y con complicaciones crónicas.

11. REFERENCIAS

- ADA. (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl 1), S17–S38. <https://doi.org/10.2337/DC22-S002>
- Adehin, A., & Bolaji, O. O. (2015). Distribution of xanthine oxidase activity in a Nigerian population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(6), 687–690. <https://doi.org/10.1007/S00228-015-1852-9/TABLES/2>
- Agarwala, A., Michos, E. D., Samad, Z., Ballantyne, C. M., & Virani, S. S. (2020). The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women’s Cardiovascular Risk. *Circulation*, 141(7), 592–599. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429>
- Akkuş, I., Kalak, S., Vural, H., Çaglayan, O., Menekşe, E., Can, G., & Durmuş, B. (1996). Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*, 244(2), 221–227. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(96\)83566-2](https://doi.org/10.1016/0009-8981(96)83566-2)
- An, H., & He, L. (2016). Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *The Journal of Endocrinology*, 228(3), R97–R106. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0447>
- Anagnostis, P., Athyros, V. G., Tziomalos, K., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D. P. (2009). Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(8), 2692–2701. <https://doi.org/10.1210/JC.2009-0370>
- Anand, S. S., Islam, S., Rosengren, A., Franzosi, M. G., Steyn, K., Yusufali, A. H., Keltai, M., Diaz, R., Rangarajan, S., & Yusuf, S. (2008). Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *European Heart Journal*, 29(7), 932–940. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHN018>
- Anderson, A. J., Andrew, R., Homer, N. Z., Jones, G. C., Smith, K., Livingstone, D. E.,

- Walker, B. R., & Stimson, R. H. (2016). Metformin Increases Cortisol Regeneration by 11 β HSD1 in Obese Men With and Without Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(10), 3787–3793. <https://doi.org/10.1210/JC.2016-2069>
- Aouacheri, O., Saka, S., Krim, M., Messaadia, A., & Maldi, I. (2015). The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*, 39(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/J.JCJD.2014.03.002>
- Azenabor, A., Erivona, R., Adejumo, E., Ozuruoke, D., & Azenabor, R. (2019). Xanthine oxidase activity in type 2 diabetic Nigerians. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 13(3), 2021–2024. <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2019.04.022>
- Baić, J., Bjelaković, G., Pavlović, D., Kocić, G., Jevtović, T., Stojanović, I., Beninati, S., Šaranac, L. J., Kamenov, B., & Bjelaković, B. (2007). Glucocorticoids and oxidative stress. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 18(2), 115–128. <https://doi.org/10.1515/JBCPP.2007.18.2.115>
- Békési, G., Kakucs, R., Várбірó, S., Rácz, K., Sprintz, D., Fehér, J., & Székács, B. (2000). In vitro effects of different steroid hormones on superoxide anion production of human neutrophil granulocytes. *Steroids*, 65(12), 889–894. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(00\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(00)00183-5)
- Bellastella, G., Maiorino, M. I., De Bellis, A., Vietri, M. T., Mosca, C., Scappaticcio, L., Pasquali, D., Esposito, K., & Giugliano, D. (2016). Serum but not salivary cortisol levels are influenced by daily glycemc oscillations in type 2 diabetes. *Endocrine*, 53(1), 220–226. <https://doi.org/10.1007/S12020-015-0777-5>
- Bello-Chavolla, Omar Y., Rojas-Martinez, R., Aguilar-Salinas, C. A., & Hernández-Avila, M. (2017). Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutrition Reviews*, 75(suppl 1), 4–12. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUW030>
- Bello-Chavolla, Omar Yaxmehen, Antonio-Villa, N. E., Fermín-Martínez, C. A., Fernández-Chirino, L., Vargas-Vázquez, A., Ramírez-García, D., Basile-Alvarez, M. R., Hoyos-

- Lázaro, A. E., Carrillo-Larco, R. M., Wexler, D. J., Manne-Goehler, J., & Seiglie, J. A. (2022). Diabetes-Related Excess Mortality in Mexico: A Comparative Analysis of National Death Registries Between 2017-2019 and 2020. *Diabetes Care*, *45*(12). <https://doi.org/10.2337/DC22-0616>
- Bhatia, S., Shukla, R., Madhu, S. V., Gambhir, J. K., & Prabhu, K. M. (2003). Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Clinical Biochemistry*, *36*(7), 557–562. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(03\)00094-8](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(03)00094-8)
- Björntorp, P. (2001). Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *2*(2), 73–86. <https://doi.org/10.1046/J.1467-789X.2001.00027.X>
- Bortolotti, M., Polito, L., Battelli, M. G., & Bolognesi, A. (2021). Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. *Redox Biology*, *41*, 101882. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2021.101882>
- Bridges, H. R., Jones, A. J. Y., Pollak, M. N., & Hirst, J. (2014). Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *The Biochemical Journal*, *462*(3), 475–487. <https://doi.org/10.1042/BJ20140620>
- Bułdak, Ł., Łabuzek, K., Bułdak, R. J., Kozłowski, M., MacHnik, G., Liber, S., Suchy, D., Duława-Bułdak, A., & Okopień, B. (2014). Metformin affects macrophages' phenotype and improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and decreases malondialdehyde concentration in a partially AMPK-independent manner in LPS-stimulated human monocytes/macrophages. *Pharmacological Reports: PR*, *66*(3), 418–429. <https://doi.org/10.1016/J.PHAREP.2013.11.008>
- Burgos-Morón, E., Abad-Jiménez, Z., de Marañón, A. M., Iannantuoni, F., Escribano-López, I., López-Domènech, S., Salom, C., Jover, A., Mora, V., Roldan, I., Solá, E., Rocha, M., & Víctor, V. M. (2019). Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(9). <https://doi.org/10.3390/JCM8091385>

- Butler, R., Morris, A. D., Belch, J. J. F., Hill, A., & Struthers, A. D. (2000). Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 35(3), 746–751. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.3.746>
- Cerf, M. E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4(MAR), 37. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2013.00037/BIBTEX>
- Chen, J., Ge, J., Zha, M., Miao, J. J., Sun, Z. L., & Yu, J. Y. (2020). Effects of Uric Acid-Lowering Treatment on Glycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2020.00577>
- Cheung, K. J., Tzamelis, I., Pissios, P., Rovira, I., Gavrilova, O., Ohtsubo, T., Chen, Z., Finkel, T., Flier, J. S., & Friedman, J. M. (2007). Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARgamma activity. *Cell Metabolism*, 5(2), 115–128. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2007.01.005>
- Chiodini, I., Adda, G., Scillitani, A., Coletti, F., Morelli, V., Di Lembo, S., Epaminonda, P., Masserini, B., Beck-Peccoz, P., Orsi, E., Ambrosi, B., & Arosio, M. (2007). Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care*, 30(1), 83–88. <https://doi.org/10.2337/DC06-1267>
- Cho, K., Chung, J. Y., Cho, S. K., Shin, H. W., Jang, I. J., Park, J. W., Yu, K. S., & Cho, J. Y. (2015). Antihyperglycemic mechanism of metformin occurs via the AMPK/LXRα/POMC pathway. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/SREP08145>
- Christensen, A. A., & Gannon, M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 19(9). <https://doi.org/10.1007/S11892-019-1196-4>
- Côco, H., & Oliveira, A. M. de. (2015). Endothelial Dysfunction Induced by Chronic Psychological Stress: A Risk Factor for Atherosclerosis. *Cardiovascular Pharmacology: Open Access*, 4(168).
- Das, C., Thraya, M., & Vijayan, M. M. (2018). Nongenomic cortisol signaling in fish. *General and Comparative Endocrinology*, 265, 121–127.

<https://doi.org/10.1016/J.YGCEN.2018.04.019>

- Demirbag, R., Yilmaz, R., & Erel, O. (2009). The association of total antioxidant capacity with sex hormones. *Https://Doi.Org/10.1080/14017430510035862*, 39(3), 172–176. <https://doi.org/10.1080/14017430510035862>
- Desco, M. C., Asensi, M., Márquez, R., Martínez-Valls, J., Vento, M., Pallardó, F. V., Sastre, J., & Viña, J. (2002). Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes*, 51(4), 1118–1124. <https://doi.org/10.2337/DIABETES.51.4.1118>
- Di Dalmazi, G., Pagotto, U., Pasquali, R., & Vicennati, V. (2012). Glucocorticoids and type 2 diabetes: From physiology to pathology. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/525093>
- Díaz, A., López-Gruoso, R., Gambini, J., Monleón, D., Mas-Bargues, C., Abdelaziz, K. M., Viña, J., & Borrás, C. (2019). Sex Differences in Age-Associated Type 2 Diabetes in Rats-Role of Estrogens and Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6734836>
- Diniz Vilela, D., Gomes Peixoto, L., Teixeira, R. R., Belele Baptista, N., Carvalho Caixeta, D., Vieira De Souza, A., Machado, H. L., Pereira, M. N., Sabino-Silva, R., & Espindola, F. S. (2016). The Role of Metformin in Controlling Oxidative Stress in Muscle of Diabetic Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6978625>
- Dlamini, S. N., Lombard, Z., Micklesfield, L. K., Crowther, N., Norris, S. A., Snyman, T., Crawford, A. A., Walker, B. R., & Goedecke, J. H. (2021). Glucocorticoids associate with cardiometabolic risk factors in black South Africans. *Endocrine Connections*, 10(8), 873–884. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0195>
- Dogan, A., Yarlioglu, M., Kaya, M. G., Karadag, Z., Dogan, S., Ardic, I., Dogdu, O., Kilinc, Y., Zencir, C., Akpek, M., Ozdogru, I., Oguzhan, A., & Kalay, N. (2011). Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic

- patients. *Blood Pressure*, 20(3), 182–187. <https://doi.org/10.3109/08037051.2010.538977>
- Dogan Turacli, I., Candar, T., Yuksel, E. B., Kalay, S., Oguz, A. K., & Demirtas, S. (2018). Potential effects of metformin in DNA BER system based on oxidative status in type 2 diabetes. *Biochimie*, 154, 62–68. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2018.08.002>
- Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82(1), 47–95. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00018.2001/ASSET/IMAGES/LARGE/9J0120175013.JPG>
- Dworzański, J., Strycharz-Dudziak, M., Kliszczewska, E., Kielczykowska, M., Dworzańska, A., Drop, B., & Polz-Dacewicz, M. (2020). Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus. *PloS One*, 15(3). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0230374>
- Elimam, H., Abdulla, A. M., & Taha, I. M. (2019). Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 13(1), 800–804. <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2018.11.061>
- Feoli, A. M. P., Macagnan, F. E., Piovesan, C. H., Bodanese, L. C., & Siqueira, I. R. (2014). Xanthine oxidase activity is associated with risk factors for cardiovascular disease and inflammatory and oxidative status markers in metabolic syndrome: effects of a single exercise session. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/587083>
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
- Fuchsberger, C., Flannick, J., Teslovich, T. M., Mahajan, A., Agarwala, V., Gaulton, K. J., Ma, C., Fontanillas, P., Moutsianas, L., McCarthy, D. J., Rivas, M. A., Perry, J. R. B., Sim, X., Blackwell, T. W., Robertson, N. R., Rayner, N. W., Cingolani, P., Locke, A. E., Tajas, J. F., ... McCarthy, M. I. (2016). The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, 536(7614), 41–47. <https://doi.org/10.1038/NATURE18642>

- Gale, E. M., Narendrapurapu, B. S., Simmonett, A. C., Schaefer, H. F., & Harrop, T. C. (2010). Exploring the effects of H-bonding in synthetic analogues of nickel superoxide dismutase (Ni-SOD): experimental and theoretical implications for protection of the Ni-SCys bond. *Inorganic Chemistry*, *49*(15), 7080–7096. <https://doi.org/10.1021/IC1009187>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol. 21, Page 6275, *21*(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/IJMS21176275>
- Gaweł, S., Wardas, M., Niedworok, E., & Wardas, P. (2004). [Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker]. *Wiadomości Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, *57*(9–10), 453–455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15765761/>
- Gawlik, K., Naskalski, J. W., Fedak, D., Pawlica-Gosiewska, D., Grudzień, U., Dumnicka, P., Małecki, M. T., & Solnica, B. (2016). Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2352361>
- Genestra, M. (2007). Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular Signalling*, *19*(9), 1807–1819. <https://doi.org/10.1016/J.CELLSIG.2007.04.009>
- Gkaliagkousi, E., Corrigan, V., Becker, S., De Winter, P., Shah, A., Zamboulis, C., Ritter, J., & Ferro, A. (2009). Decreased platelet nitric oxide contributes to increased circulating monocyte-platelet aggregates in hypertension. *European Heart Journal*, *30*(24), 3048–3054. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHP330>
- González de Vega, R., Fernández-Sánchez, M. L., Fernández, J. C., Álvarez Menéndez, F. V., & Sanz-Medel, A. (2016). Selenium levels and Glutathione peroxidase activity in the plasma of patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *37*, 44–49. <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2016.06.007>
- Guerciolini, R., Szumlanski, C., & Weinshilboum, R. M. (1991). Human liver xanthine oxidase: nature and extent of individual variation. *Clinical Pharmacology and*

Therapeutics, 50(6), 663–672. <https://doi.org/10.1038/CLPT.1991.205>

Halban, P. A., Polonsky, K. S., Bowden, D. W., Hawkins, M. A., Ling, C., Mather, K. J., Powers, A. C., Rhodes, C. J., Sussel, L., & Weir, G. C. (2014). β -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(6), 1983–1992. <https://doi.org/10.1210/JC.2014-1425>

He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., & Ma, X. (2017). Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 44(2), 532–553. <https://doi.org/10.1159/000485089>

Hernandez-Hernandez, M. E., Torres-Rasgado, E., Pulido-Perez, P., Nicolás-Toledo, L., Martínez-Gómez, M., Rodríguez-Antolín, J., Pérez-Fuentes, R., & Romero, J. R. (2022). Disordered Glucose Levels Are Associated with Xanthine Oxidase Activity in Overweight Type 2 Diabetic Women. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19). <https://doi.org/10.3390/IJMS231911177>

Hisalkar, P.J.; Patne, A.B.; Fawade, M.M.; Karnik, A. (2012). Evaluation of plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase in type 2 diabetic patients. *Health & Environmental Research Online (HERO)*, 4(2), 65–72.

IDF Diabetes Atlas. (2021). Tenth Edition. <https://diabetesatlas.org/>

Ingrosso, D. M. F., Primavera, M., Samvelyan, S., Tagi, V. M., & Chiarelli, F. (2022). Stress and Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and clinical outcome. *Hormone Research in Paediatrics*, 1–10. <https://doi.org/10.1159/000522431>

Iuchi, T., Akaike, M., Mitsui, T., Ohshima, Y., Shintani, Y., Azuma, H., & Matsumoto, T. (2003). Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circulation Research*, 92(1), 81–87. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000050588.35034.3C>

Johnstone, W. M., Honeycutt, J. L., Deck, C. A., & Borski, R. J. (2019). Nongenomic

glucocorticoid effects and their mechanisms of action in vertebrates. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 346, 51–96. <https://doi.org/10.1016/BS.IRCMB.2019.03.004>

Joseph, J. J., & Golden, S. H. (2017). Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1391(1), 20–34. <https://doi.org/10.1111/NYAS.13217>

Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 37(3), 278–316. <https://doi.org/10.1210/ER.2015-1137>

Kelley, D. E., Goodpaster, B., Wing, R. R., & Simoneau, J. A. (1999). Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *The American Journal of Physiology*, 277(6). <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.1999.277.6.E1130>

Kelley, E. E. (2015). Dispelling dogma and misconceptions regarding the most pharmacologically targetable source of reactive species in inflammatory disease, xanthine oxidoreductase. *Archives of Toxicology 2015* 89:8, 89(8), 1193–1207. <https://doi.org/10.1007/S00204-015-1523-8>

Kimura, F., Hasegawa, G., Obayashi, H., Adachi, T., Hara, H., Ohta, M., Fukui, M., Kitagawa, Y., Park, H., Nakamura, N., Nakano, K., & Yoshikawa, T. (2003). Serum extracellular superoxide dismutase in patients with type 2 diabetes: relationship to the development of micro- and macrovascular complications. *Diabetes Care*, 26(4), 1246–1250. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.26.4.1246>

Kolb, H., & Martin, S. (2017). Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-017-0901-X>

Kumari, M., Chandola, T., Brunner, E., & Kivimaki, M. (2010). A nonlinear relationship of generalized and central obesity with diurnal cortisol secretion in the Whitehall II study.

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 95(9), 4415–4423.
<https://doi.org/10.1210/JC.2009-2105>

Kumawat, M., Sharma, T. K., Singh, I., Singh, N., Ghalaut, V. S., Vardey, S. K., & Shankar, V. (2013). Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Nephropathy. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(3), 213–219. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.109193>

Kuo, C. W., Chen, H. L., Tu, M. Y., & Chen, C. M. (2019). Serum and urinary SOD3 in patients with type 2 diabetes: comparison with early chronic kidney disease patients and association with development of diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 316(1), F32–F41. <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00401.2017>

Kuo, T., Harris, C. A., & Wang, J. C. (2013). Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 380(1–2), 79–88. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2013.03.003>

Kuo, T., McQueen, A., Chen, T. C., & Wang, J. C. (2015). Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 872, 99–126. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_5

Kuppusamy, U. R., Indran, M., & Rokiah, P. (2005). Glycaemic control in relation to xanthine oxidase and antioxidant indices in Malaysian Type 2 diabetes patients. *Diabetic Medicine*, 22(10), 1343–1346. <https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.2005.01630.X>

Łabuzek, K., Suchy, D., Gabryel, B., Bielecka, A., Liber, S., & Okopień, B. (2010). Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacological Reports : PR*, 62(5), 956–965. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(10\)70357-1](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(10)70357-1)

Langenberg, C., & Lotta, L. A. (2018). Genomic insights into the causes of type 2 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2463–2474. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31132-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31132-2)

Legorreta, D., Montaña, J. A., Hernández, I., Salinas, C., & Hernández-Bueno, J. A. (2013). Age at menopause, motives for consultation and symptoms reported by 40-59-year-old

- Mexican women. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 16(4), 417–425. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.696288>
- Levanon, D., Lieman-Hurwitz, J., Dafni, N., Wigderson, M., Sherman, L., Bernstein, Y., Laver-Rudich, Z., Danciger, E., Stein, O., & Groner, Y. (1985). Architecture and anatomy of the chromosomal locus in human chromosome 21 encoding the Cu/Zn superoxide dismutase. *The EMBO Journal*, 4(1), 77–84. <https://doi.org/10.1002/J.1460-2075.1985.TB02320.X>
- Levinson, D. J., & Chalker, D. (1980). Rat hepatic xanthine oxidase activity: age and sex specific differences. *Arthritis and Rheumatism*, 23(1), 77–82. <https://doi.org/10.1002/ART.1780230113>
- Li, Y., Xu, W., Liao, Z., Yao, B., Chen, X., Huang, Z., Hu, G., & Weng, J. P. (2004). Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*, 27(11), 2597–2602. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.27.11.2597>
- Mazgelytė, E., Karčiauskaitė, D., Linkevičiūtė, A., Mažeikienė, A., Burokienė, N., Matuzevičienė, R., Radzevičius, M., Janiulionienė, A., Jakaitienė, A., Dindienė, L., & Kučinskienė, Z. A. (2019). Association of Hair Cortisol Concentration with Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors and Allostatic Load. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 25, 3573–3582. <https://doi.org/10.12659/MSM.913532>
- Mendoza-Núñez, V. M., Beristain-Pérez, A., Pérez-Vera, S. P., & Altamirano-Lozano, M. A. (2010). Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *Journal of Women's Health (2002)*, 19(5), 919–926. <https://doi.org/10.1089/JWH.2009.1684>
- Miric, D. J., Kusic, B. M., Filipovic-Danic, S., Grbic, R., Dragojevic, I., Miric, M. B., & Puhalo-Sladoje, D. (2016). Xanthine Oxidase Activity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Diabetic Peripheral Neuropathy. *Journal of Diabetes Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4370490>

- Montoya-estrada, A., Velázquez-yescas, K. G., Veruete-bedolla, D. B., Ruiz-herrera, J. D., Villarreal-barranca, A., Romo-yañez, J., Ortiz-luna, G. F., Arellano-eguiluz, A., Solis-paredes, M., Flores-pliego, A., Espejel-nuñez, A., Estrada-gutierrez, G., & Reyes-muñoz, E. (2020). Parameters of Oxidative Stress in Reproductive and Postmenopausal Mexican Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(5). <https://doi.org/10.3390/IJERPH17051492>
- Myint, K., Jayakumar, R., Hoe, S.-Z., Kanthimathi, M., & Lam, S.-K. (2017). Cortisol, β -endorphin and oxidative stress markers in healthy medical students in response to examination stress. *Biomedical Research (India)*, *28*.
- Nagao, H., Nishizawa, H., Tanaka, Y., Fukata, T., Mizushima, T., Furuno, M., Bamba, T., Tsushima, Y., Fujishima, Y., Kita, S., Funahashi, T., Maeda, N., Mori, M., Fukusaki, E., & Shimomura, I. (2018). Hypoxanthine Secretion from Human Adipose Tissue and its Increase in Hypoxia. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *26*(7), 1168–1178. <https://doi.org/10.1002/OBY.22202>
- Nguyen, N. H., Tran, G. B., & Nguyen, C. T. (2020). Anti-oxidative effects of superoxide dismutase 3 on inflammatory diseases. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, *98*(1), 59–69. <https://doi.org/10.1007/S00109-019-01845-2>
- Niedowicz, D. M., & Daleke, D. L. (2005). The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochemistry and Biophysics*, *43*(2), 289–330. <https://doi.org/10.1385/CBB:43:2:289>
- OMS. (2021). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Ortiz, R., Kluwe, B., Odei, J. B., Echouffo Tcheugui, J. B., Sims, M., Kalyani, R. R., Bertoni, A. G., Golden, S. H., & Joseph, J. J. (2019). The association of morning serum cortisol with glucose metabolism and diabetes: The Jackson Heart Study. *Psychoneuroendocrinology*, *103*, 25–32. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2018.12.237>

- Owen, M. R., Doran, E., & Halestrap, A. P. (2000). Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochemical Journal*, 348(Pt 3), 607. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3480607>
- Perez, A., Jansen-Chaparro, S., Saigi, I., Bernal-Lopez, M. R., Miñambres, I., & Gomez-Huelgas, R. (2014). Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Journal of Diabetes*, 6(1), 9–20. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12090>
- Phielix, E., Schrauwen-Hinderling, V. B., Mensink, M., Lenaers, E., Meex, R., Hoeks, J., Kooi, M. E., Moonen-Kornips, E., Sels, J. P., Hesselink, M. K. C., & Schrauwen, P. (2008). Lower intrinsic ADP-stimulated mitochondrial respiration underlies in vivo mitochondrial dysfunction in muscle of male type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 57(11), 2943–2949. <https://doi.org/10.2337/DB08-0391>
- Picard, M., & Turnbull, D. M. (2013). Linking the metabolic state and mitochondrial DNA in chronic disease, health, and aging. *Diabetes*, 62(3), 672–678. <https://doi.org/10.2337/DB12-1203>
- Pivonello, R., Isidori, A. M., De Martino, M. C., Newell-Price, J., Biller, B. M. K., & Colao, A. (2016). Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 4(7), 611–629. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00086-3)
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Power, C., Li, L., & Hertzman, C. (2006). Associations of early growth and adult adiposity with patterns of salivary cortisol in adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), 4264–4270. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-0625>
- Prpić-Križevac, I., Canecki-Varžić, S., & Bilić-Ćurčić, I. (2012). Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with type 2 diabetes and relations with insulin resistance and chronic complications. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 124(11–

12), 403–411. <https://doi.org/10.1007/S00508-012-0191-4>

- Qu, H. Q., Li, Q., Rentfro, A. R., Fisher-Hoch, S. P., & McCormick, J. B. (2011). The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PloS One*, *6*(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0021041>
- Rafacho, A., Ortsäter, H., Nadal, A., & Quesada, I. (2014). Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *The Journal of Endocrinology*, *223*(3), R49–R62. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0373>
- Rashid, S., & Lewis, G. F. (2005). The mechanisms of differential glucocorticoid and mineralocorticoid action in the brain and peripheral tissues. *Clinical Biochemistry*, *38*(5), 401–409. <https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2004.11.009>
- Recarti, C., Sep, S. J. S., Stehouwer, C. D. A., & Unger, T. (2015). Excess cardiovascular risk in diabetic women: a case for intensive treatment. *Current Hypertension Reports*, *17*(6). <https://doi.org/10.1007/S11906-015-0554-0>
- Regensteiner, J. G., Golden, S., Anton, B., Barrett-Connor, E., Chang, A. Y., Chyun, D., Fox, C. S., Huebschmann, A. G., Kim, C., Mehta, N., Reckelhoff, J. F., Reusch, J. E. B., Rexrode, K. M., Sumner, A. E., Welty, F. K., & Wenger, N. K. (2015). Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *132*(25), 2424–2447. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000343>
- Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2017). Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *Journal of Cellular Biochemistry*, *118*(11), 3577–3585. <https://doi.org/10.1002/JCB.26097>
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, *60*(9), 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/S00125-017-4342-Z>
- Richette, P., Poitou, C., Manivet, P., Denis, J., Bouillot, J. L., Clément, K., Oppert, J. M., & Bardin, T. (2016). Weight Loss, Xanthine Oxidase, and Serum Urate Levels: A

- Prospective Longitudinal Study of Obese Patients. *Arthritis Care & Research*, 68(7), 1036–1042. <https://doi.org/10.1002/ACR.22798>
- Romagnoli, M., Gomez-Cabrera, M. C., Perrelli, M. G., Biasi, F., Pallardó, F. V., Sastre, J., Poli, G., & Viña, J. (2010). Xanthine oxidase-induced oxidative stress causes activation of NF-kappaB and inflammation in the liver of type I diabetic rats. *Free Radical Biology & Medicine*, 49(2), 171–177. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2010.03.024>
- Saiki, S., Sato, T., Kohzuki, M., Kamimoto, M., & Yosida, T. (2001). Changes in serum hypoxanthine levels by exercise in obese subjects. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 50(6), 627–630. <https://doi.org/10.1053/META.2001.24197>
- Sailaja, Y. R., Baskar, R., & Saralakumari, D. (2003). The antioxidant status during maturation of reticulocytes to erythrocytes in type 2 diabetics. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(2), 133–139. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00071-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00071-6)
- Salehi, M., Mesgarani, A., Karimipour, S., Pasha, S. Z., Kashi, Z., Abedian, S., Mousazadeh, M., & Molania, T. (2019). Comparison of Salivary Cortisol Level in Type 2 Diabetic Patients and Pre-Diabetics with Healthy People. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(14), 2321–2327. <https://doi.org/10.3889/OAMJMS.2019.340>
- Sharma, K., Akre, S., Chakole, S., & Wanjari, M. B. (2022). Stress-Induced Diabetes: A Review. *Cureus*, 14(9). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.29142>
- Shukla, R., Basu, A. K., Mandal, B., Mukhopadhyay, P., Maity, A., Chakraborty, S., & Devrabhai, P. K. (2019). 11 β Hydroxysteroid dehydrogenase - 1 activity in type 2 diabetes mellitus: A comparative study. *BMC Endocrine Disorders*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12902-019-0344-9/TABLES/6>
- Sieverdes, J. C., Sui, X., Lee, D. C., Church, T. S., McClain, A., Hand, G. A., & Blair, S. N. (2010). Physical activity, cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes in a prospective study of men. *British Journal of Sports Medicine*, 44(4), 238–244. <https://doi.org/10.1136/BJSM.2009.062117>
- Sterling P, E. J. (1988). Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. *In: Fisher S,*

Reason J, Editors. *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*, 629–649.

- Stomby, A., Andrew, R., Walker, B. R., & Olsson, T. (2014). Tissue-specific dysregulation of cortisol regeneration by 11 β HSD1 in obesity: has it promised too much? *Diabetologia*, 57(6), 1100–1110. <https://doi.org/10.1007/S00125-014-3228-6>
- Strasser, B. (2013). Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), 141–159. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2012.06785.X>
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet (London, England)*, 365(9467), 1333–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)
- Sunagawa, S., Shirakura, T., Hokama, N., Kozuka, C., Yonamine, M., Namba, T., Morishima, S., Nakachi, S., Nishi, Y., Ikema, T., Okamoto, S., Matsui, C., Hase, N., Tamura, M., Shimabukuro, M., & Masuzaki, H. (2019). Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: A pilot exploratory study. *Journal of Diabetes Investigation*, 10(1), 94–103. <https://doi.org/10.1111/JDI.12870>
- Suravajjala, S., Cohenford, M., Frost, L. R., Pampati, P. K., & Dain, J. A. (2013). Glycation of human erythrocyte glutathione peroxidase: effect on the physical and kinetic properties. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 421, 170–176. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2013.02.032>
- Tam, H. K., Kelly, A. S., Metzger, A. M., Steinberger, J., & Johnson, L. A. (2014). Xanthine Oxidase and Cardiovascular Risk in Obese Children. *Childhood Obesity*, 10(2), 175. <https://doi.org/10.1089/CHI.2013.0098>
- Taylor, R. (2013). Type 2 Diabetes Etiology and reversibility. *Diabetes Care*, 36(4), 1047–1055. <https://doi.org/10.2337/DC12-1805>
- Thomas, C. R., Turner, S. L., Jefferson, W. H., & Bailey, C. J. (1998). Prevention of dexamethasone-induced insulin resistance by metformin. *Biochemical Pharmacology*,

56(9), 1145–1150. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00151-8](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00151-8)

- Torres-Rasgado, E., Porchia, L. M., Ruiz-Vivanco, G., Gonzalez-Mejia, M. E., Báez-Duarte, B. G., Pulido-Pérez, P., Rivera, A., Romero, J. R., & Pérez-Fuentes, R. (2015). Obese First-Degree Relatives of Patients with Type 2 Diabetes with Elevated Triglyceride Levels Exhibit Increased β -Cell Function. *Https://Home.Liebertpub.Com/Met*, 13(1), 45–51. <https://doi.org/10.1089/MET.2014.0095>
- Tosca, L., Froment, P., Rame, C., McNeilly, J. R., McNeilly, A. S., Maillard, V., & Dupont, J. (2011). Metformin decreases GnRH- and activin-induced gonadotropin secretion in rat pituitary cells: potential involvement of adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase (PRKA). *Biology of Reproduction*, 84(2), 351–362. <https://doi.org/10.1095/BIOLREPROD.110.087023>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2006.07.001>
- Vetrivel Venkatasamy, V., Pericherla, S., Manthuruthil, S., Mishra, S., & Hanno, R. (2013). Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 7(8), 1764–1766. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6518.3306>
- Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487–1495. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.27.6.1487>
- Wallerius, S., Rosmond, R., Ljung, T., Holm, G., & Björntorp, P. (2003). Rise in morning saliva cortisol is associated with abdominal obesity in men: a preliminary report. *Journal of Endocrinological Investigation*, 26(7), 616–619. <https://doi.org/10.1007/BF03347017>
- Wan, X. S., Devalaraja, M. N., & St. Clair, D. K. (1994). Molecular structure and organization of the human manganese superoxide dismutase gene. *DNA and Cell Biology*, 13(11), 1127–1136. <https://doi.org/10.1089/DNA.1994.13.1127>

- Wang, Y., Branicky, R., Noë, A., & Hekimi, S. (2018). Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *The Journal of Cell Biology*, 217(6), 1915–1928. <https://doi.org/10.1083/JCB.201708007>
- Weinstein, A. R., Sesso, H. D., Lee, I. M., Cook, N. R., Manson, J. A. E., Buring, J. E., & Gaziano, J. M. (2004). Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA*, 292(10), 1188–1194. <https://doi.org/10.1001/JAMA.292.10.1188>
- Weinstein, S. P., Wilson, C. M., Pritsker, A., & Cushman, S. W. (1998). Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 47(1), 3–6. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(98\)90184-6](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(98)90184-6)
- White, M. G., Shaw, J. A. M., & Taylor, R. (2016). Type 2 Diabetes: The Pathologic Basis of Reversible β -Cell Dysfunction. *Diabetes Care*, 39(11), 2080–2088. <https://doi.org/10.2337/DC16-0619>
- Yaribeygi, H., Atkin, S. L., & Sahebkar, A. (2019). A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress. *Journal of Cellular Physiology*, 234(2), 1300–1312. <https://doi.org/10.1002/JCP.27164>
- Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., & Sahebkar, A. (2020). Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- Ye, R. Z., Richard, G., Gévry, N., Tchernof, A., & Carpentier, A. C. (2022). Fat Cell Size: Measurement Methods, Pathophysiological Origins, and Relationships With Metabolic Dysregulations. *Endocrine Reviews*, 43(1), 35–60. <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAB018>
- Zhang, Y., Pan, X. F., Chen, J., Xia, L., Cao, A., Zhang, Y., Wang, J., Li, H., Yang, K., Guo, K., He, M., & Pan, A. (2020). Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and

meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*, 63(1), 21–33.
<https://doi.org/10.1007/S00125-019-04985-9>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* 2017 14:2, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

12. GLOSARIO DE TÉRMINOS



ACTH: Hormona adrenocorticotrópica producida por la glándula pituitaria.

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

Antioxidante: Molécula con la capacidad de neutralizar o eliminar radicales libres.

CRH: Hormona liberadora de la hormona adrenocorticotrópica

Diabetes tipo 2: Condición patológica caracterizada por una hiperglucemia crónica causada por la alteración en la secreción y/o función de la célula β pancreática.

Enzima: Proteína con actividad catalítica presente en los seres vivos.

EO: Estrés oxidativo

Estrés crónico: Desgaste físico y emocional por un tiempo prolongado (mayor a tres meses).

GLUT-4: Transportador de glucosa 4

GPx: Glutación peroxidasa

H₂O₂: Peróxido de hidrogeno

Hiperglucemia: Nivel de glucosa por arriba de 100 mg/dL.

Hipoglucemia: Disminución del nivel de glucosa plasmática por debajo de 60 mg/dL.

HPA: Eje hipotálamo-pituitaria-hipófisis

IDF: Federación Internacional de Diabetes

LSH: lipasa sensible a hormona

NADPH: Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato.

NO: óxido nítrico

NOS: Especie reactiva de nitrógeno

NVP: núcleo paraventricular

O₂⁻: anión superóxido

Obesidad: Acumulación excesiva de grasa corporal, caracterizado por un IMC ≥ 30 kg/m².

•OH: radical hidroxilo

ONOO⁻: peroxinitrito

Radical libre: Molécula caracterizada por tener al menos un electrón desapareado, haciéndola altamente inestable.

RI: Resistencia a la insulina, definida como la incapacidad de la insulina para realizar su función en los tejidos adiposo, muscular y hepático.

ROS: Especie reactiva de oxígeno

Sobrepeso: Peso por encima de lo normal, comúnmente por la acumulación de grasa corporal.

SOD: Superóxido dismutasa

UI: Unidad internacional enzimática, definida como la actividad catalítica responsable de la transformación de un micromol (μmol) de sustrato por minuto en condiciones óptimas para la enzima.

XO: Xantina oxidasa

13. ANEXOS

13.1 Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio: Relación de Marcadores del Estrés Oxidativo y parámetros del Metabolismo de Glucosa en Mujeres y Hombres con Diabetes Tipo 2

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

Puebla, Pue. a _____ de _____ de 20____ .

Número de registro institucional:

Justificación y objetivo del estudio:

Apreciable paciente, como bien sabe usted, la diabetes tipo 2 es una enfermedad muy común en los mexicanos, por lo que conocer los factores que hacen que aparezca la enfermedad y/o que contribuyen a la aparición de sus complicaciones es indispensable. Lo anterior para diseñar estrategias de prevención de la enfermedad y mejora en la calidad de vida del paciente que ya ha sido diagnosticado como diabético, por lo que el objetivo de este proyecto es analizar si el sobreesfuerzo que su cuerpo realiza para mantener el control de sus funciones y que se conoce cómo carga alostática, participa en el envejecimiento y deterioro prematuro de los órganos promoviendo así, el desarrollo y evolución de la diabetes tipo 2.

Procedimientos:

Si usted decide participar en el estudio se le agendará una cita, en la cual se le realizará la evaluación antropométrica que consta de mediciones corporales (peso, talla y perímetro de cintura) y valoración clínica para el llenado de su historia clínica. El mismo día y por única ocasión se le extraerán 5 tubos de sangre equivalente a 5 cucharaditas por lo que se le solicitará un ayudo de 8-10 horas. Las muestras de sangre se ocuparán para medir su glucosa, triglicéridos, colesterol total, cHDL, cLDL, hemoglobina glucosilada e insulina. Los estudios que se realizaran en su sangre también nos permitirá medir que tan acumuladas están las sustancias que provocan cambios en los componentes del cuerpo, deterioran su función y aceleran el envejecimiento conocido como estrés oxidativo celular y, por último la fracción celular de la sangre obtenida, será ocupada para medir el largo de los de telómeros los cuales, son estructuras presentes en los cromosomas que se van acortando al paso del tiempo y se ven afectados por la condición de salud presente en una persona. También se recolectará una muestra de cabello de la parte de atrás de la cabeza para la medición de cortisol; sustancia que forma parte de la carga alostática. Por último, se entregará a usted un formato llamado "Diario dietético", para que usted vaya anotando los alimentos consumidos por día, durante 7 días y que servirá para evaluar el estado nutricional en el que se encuentra actualmente.

Posibles riesgos y molestias:

Usted puede sentir una pequeña molestia local en el sitio de la punción venosa, con poca probabilidad puede presentar la aparición de hematomas (moretones) que en 10-15 días desaparecen. La extracción de muestra puede provocar además una sensación de mareo y/o vértigo que disminuye al inclinar la cabeza hacia adelante y atrás suavemente.

	En la recolección de la muestra de cabello puede sentir incomodidad por la manipulación de la zona de muestreo.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Los beneficios para usted, si es que decide participar en el estudio, están enfocados a un control y manejo adecuado de la diabetes por su médico tratante, identificación temprana de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes en los participantes no diabéticos.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de la evaluación clínica, antropométrica y metabólica serán entregados una semana después de forma directa a usted como participante del estudio.
Participación o retiro:	Su participación en el estudio es completamente voluntaria y si usted así lo decide, en cualquier momento puede concluir su participación, reiterándole que en caso de retirarse no habrá repercusión alguna en el trato y atención que solicite en la unidad médico familiar.
Privacidad y confidencialidad:	Sus datos personales serán codificados y protegidos para que solo sean identificados por los investigadores principales. Las determinaciones que se realizarán posteriormente y los resultados se mantendrán de forma confidencial y solo serán entregados de manera personal, según el apartado de información de resultados arriba mencionados.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Dr. Ricardo Pérez Fuentes. Investigador titular "C" CIBIOR. Matricula: 99223308, Cel:2221945758. Correo: rycardoperez@hotmail.com

Colaboradores: MC. María Elena Hernández Hernández, Doctorante Posgrado en Cs. Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala. Profesor TC FacMed-BUAP, Cel: 2222548530, correo: bq_elena@yahoo.com.mx

Dr. Enrique Torres Rasgado, Profesor-Investigador titular A FacMed-BUAP. Tel: 2224150475, correo: entora30@yahoo.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

13.2 Formato para la caracterización clínica



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ORIENTE
LABORATORIO DE FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

INSTRUMENTO PARA CARACTERIZACIÓN CLÍNICA

Encuestador: _____ FOLIO: _____
Fecha: _____

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Apellido paterno	Apellido Materno	Nombre (s)
------------------	------------------	------------

Género: _____ Edad: _____
Domicilio: Calle _____ Número _____
Ciudad _____ Municipio _____
Colonia _____
Estado/Delegación _____
Teléfono #1 _____ Teléfono #2 _____
Fecha de análisis _____ Fecha de captura _____
Ocupación _____
UMF/HR de adscripción _____ Consultorio _____ Turno _____
No. Afiliación _____ CURP _____

ESTILO DE VIDA

Tabaquismo: Si () No (); Pasado () Actual (); Pasivo () Activo (); Edad a la que comenzó a fumar: _____; Durante cuantos años ha fumado: _____; No. cigarros/día: _____
Alcoholismo: Si () No (); Pasado () Actual (); Edad a la que comenzó a tomar: _____; Durante cuantos años ha tomado: _____; En los tres últimos meses con qué frecuencia ha consumido alcohol: Una o menos veces al mes () Dos a cuatro veces al mes () Dos a tres veces a la semana () Cuatro o más veces a la semana (); Cuantas unidades estándar de bebidas alcohólicas suele beber en un día de consumo normal: 1 a 2 () 2 a 3 () 4 a 5 () más de 6 ()
Tipo de bebida: _____ Cantidad (litros): _____
Tarda media hora o más para quedarse dormido: Si () No (); Revisa el celular antes de dormir: Si () No () Tiempo: _____; Duerme con el televisor encendido: Si () No ()

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

Antecedentes Patológicos: _____ Fecha de diagnóstico clínico: _____
Detección: () Cuadro clínico: () Fecha de inicio de síntomas: _____ Tratamiento: _____

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES

	<i>SIN ANTECEDENTES</i>	<i>HERMANOS</i>	<i>PADRE</i>	<i>MADRE</i>	<i>ABUELOS PATERNOS</i>	<i>ABUELOS MATERNOS</i>
DIABETES						
HIPERTENSION						
OBESIDAD						
E. CARDIOVASCULAR						
E. CEREBROVASCULAR						
E. NEUROENDOCRINA						

INTERROGATORIO DIRIGIDO

	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>NO SABE</i>	<i>ESPECIFICAR</i>
CARDIOVASCULAR				
RESPIRATORIO				
GASTROINTESTINAL				
ENDOCRINO				
GENTOURINARIO				
MUSCULO ESQUELETICO				
NEUROLOGICO				

PADECIMIENTO ACTUAL

Le han diagnosticado diabetes previamente: Sí _____ No _____ No sabe _____

Edad en que se le diagnosticó diabetes (años) _____

Años de evolución de la diabetes _____

Método de detección de la diabetes: Cuadro clínico () GA () TOG ()

La madre cursó con diabetes gestacional: Sí _____ No _____ No sabe _____

Padeció o padece de acantosis nigricans: Sí _____ No _____ No sabe _____

Le han diagnosticado hipertensión previamente: Sí _____ No _____ No sabe _____

Años de evolución de la hipertensión arterial: _____

Le han diagnosticado dislipidemia (s) previamente: Sí _____ No _____ No sabe _____

Años de evolución de la (s) dislipidemias: _____

SIGNO/SINTOMA	<i>TUVO</i>	<i>TIENE</i>	<i>INICIO</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>COMENTARIOS</i>
Polidipsia					
Poliuria					
Polifagia					
Pérdida de peso					
Aumento de peso					
Calambres					
Cansancio					
Ressequedad de boca					
Debilidad					
Otros					

¿Ha estado hospitalizado a causa de la Diabetes Si () No () porque? _____

Tratamiento que ha utilizado para la diabetes:

Tipo de Tx: Dietético () Farmacológico () Combinado ()
Glibenclamida (dosis): _____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____
Acarbosa (dosis): _____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____ Metformina (dosis):
_____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____ Tzd (dosis): _____
Horario: _____ Tiempo de uso: _____ Otro (cual, dosis): _____
Horario: _____ Tiempo de uso: _____ Insulina () Tipo: _____
Dosis: _____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____
Tratamiento combinado: _____ Ejercicio: _____ Frecuencia: _____

Tratamiento que ha utilizado para la hipertensión:

Tipo de Tx: Dietético () Farmacológico () Combinado ()
Medicamento 1: _____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____
Medicamento 2: _____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____
Medicamento 3: _____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____
Observaciones: _____

Tratamiento que ha utilizado para dislipidemias:

Tipo de Tx: Dietético () Farmacológico () Combinado ()
Medicamento 1: _____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____
Medicamento 2: _____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____
Medicamento 3: _____ Horario: _____ Tiempo de uso: _____
Observaciones: _____

Otros tratamientos:

Uso de corticoesteroides: Si () No () ¿Cuál? _____
Otros medicamentos empleados (Homeópatas, Naturistas, etc.) _____
Tiempo de consumo: _____
Uso de suplementos alimenticios: SI () NO () ¿Cuál? _____
Tiempo de consumo: _____
Vitaminas: SI () NO () ¿Cuál?: _____
Tiempo de consumo: _____
Uso de complementos alimenticios SI () NO () ¿Cuál? _____
Tiempo de consumo: _____
Uso de pastillas para adelgazar SI () NO () ¿Cuál? _____
Tiempo de consumo: _____

EXPLORACION FÍSICA

FC: _____ FR: _____ Temperatura: _____ Agudeza visual OD _____ OI _____
Piel y faneras: (acantosis, hirsutismo, uñas, pelo): _____
Tórax, abdomen, extremidades, genitales: _____

PRESIÓN ARTERIAL	REGISTRO	
Primera lectura	Sistólica (mmHg)	
	Diastólica (mmHg)	
Segunda lectura	Sistólica (mmHg)	
	Diastólica (mmHg)	
Tercera lectura	Sistólica (mmHg)	
	Diastólica (mmHg)	
En las dos últimas semanas, ¿ha sido usted tratado de la hipertensión arterial con medicamentos (remedios) recetados por un médico u otro agente sanitario? Si () No ()		

13.3 Aspectos éticos

El proyecto fue evaluado por el Comité Nacional de investigación científica del IMSS (CNIC), con número de registro: R-2020-785-013 y para este protocolo se tomó en cuenta la Ley General de salud en Materia de Investigación de los Estados Unidos Mexicanos; con respecto a las consideraciones éticas de la investigación en seres humanos, el proyecto fue clasificado como una investigación con riesgo mínimo en sujetos adultos. Cabe recalcar que todos y cada uno de los procedimientos y actividades se apegaron a los principios éticos para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki vigente, a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y al Manual de operación de la Comisión de Investigación Científica Nacional y de los Comités Locales de Investigación del IMSS.

Para esta investigación fue obligatorio contar con el consentimiento informado de cada participante y por lo tanto con la aceptación por escrito de su inclusión, con previo conocimiento detallado de los procedimientos técnicos para el estudio y de los objetivos planteados. El proceso para la selección de los potenciales participantes fue realizado por una invitación abierta dentro de las instalaciones de la UMF-2 y la obtención de la carta de consentimiento informado fue por medio de una plática de sensibilización del participante y explicación detallada de los beneficios y posibles riesgos del estudio.

Las contribuciones y beneficios del proyecto para los participantes fueron encaminadas a tener un mejor control y manejo de la enfermedad por su médico tratante, pero también para la identificación temprana de factores asociados al desarrollo de la DT2 en el resto de la población. Con lo anterior se puede expresar, que el beneficio obtenido con la realización del presente trabajo fue mayor que el riesgo de salud que corren los participantes al incluirse en el estudio.

Con respecto a la confidencialidad de la información, los datos personales de los participantes quedaron codificados y protegidos para que solo los investigadores principales puedan identificarlos, el código de cada participante fue asignado como sigue: PCORT-Número asignado por el investigador principal. Los resultados de los procedimientos y determinaciones

realizadas siempre serán mantenidos de forma confidencial, aunque si fueron entregados y explicados a cada participante de forma personal.

13.4 Registro el protocolo de estudio



Dictamen de Aprobación

Martes, 11 de febrero de 2020

Ref. 09-B5-61-2800/202000/

Dr. Ricardo Pérez Fuentes
Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA
ORIEN)
Puebla

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **RELACIÓN DE CARGA ALOSTATICA, ESTRÉS OXIDATIVO Y LONGITUD DE TELOMEROS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2020-785-013.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dra. María Susana Navarrete Navarro
Secretaria Ejecutiva
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:
Se anexa dictamen
SNN/ iah. F-CNIC-2019-148

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bodega "B" de la Unidad de Congressos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56216000 ext 21210 conae@ciic.gob.mx

13.5 Aspectos de bioseguridad

En este proyecto se obtuvieron muestras sanguíneas y su manejo siempre se apegó a la norma correspondiente; NOM-087-ECOL-SSA1-2002, a la Ley General de salud en Materia de Investigación y al Manual de procedimientos para el manejo y control de residuos Biológico-Infeciosos y Tóxico-Peligrosos en Unidades de Atención Médica del IMSS. Por cuestiones logísticas las variables donde se requiera reunir un número de muestras específico para su evaluación fueron almacenadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ por un periodo máximo de un año. El ultracongelador para este fin está ubicado en el laboratorio de la UMF-2. Por otra parte, las pruebas para evaluar el EO se llevaron a cabo en el CIBIOR, ubicado en la Ciudad de Metepec, Puebla. El embalaje, transporte y preservación de muestras fueron bajo condiciones de bioseguridad establecidas, debidamente etiquetadas con número de folio y fecha de obtención. El transporte de las muestras se realizó en un recipiente con hielo garantizando así la cadena de frío.

14 PUBLICACIONES

14.1 Artículos internacionales originales como primer autor



Article

Disordered Glucose Levels Are Associated with Xanthine Oxidase Activity in Overweight Type 2 Diabetic Women

Maria Elena Hernandez-Hernandez ^{1,2,3}, Enrique Torres-Rasgado ^{2,3}, Patricia Pulido-Perez ^{2,3}, Leticia Nicolás-Toledo ⁴, Margarita Martínez-Gómez ^{4,5}, Jorge Rodríguez-Antolín ⁴, Ricardo Pérez-Fuentes ^{2,3,*} and Jose R. Romero ⁶

¹ Doctorate in Biological Sciences, Autonomous University of Tlaxcala, Tlaxcala 90070, Mexico

² Faculty of Medicine, Autonomous University of Puebla, Puebla 72420, Mexico

³ Center for Biomedical Research East, Mexican Social Security Institute of Puebla, Atlisco 74360, Mexico

⁴ Tlaxcala Center for Biology of Behavior, Autonomous University of Tlaxcala, Tlaxcala 90070, Mexico

⁵ Department of Cellular Biology and Physiology, Biomedical Research Institute,

National Autonomous University of Mexico, Mexico City 04510, Mexico

⁶ Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

* Correspondence: rycardoperez@hotmail.com



Citation: Hernandez-Hernandez, M.E.; Torres-Rasgado, E.; Pulido-Perez, P.; Nicolás-Toledo, L.; Martínez-Gómez, M.; Rodríguez-Antolín, J.; Pérez-Fuentes, R.; Romero, J.R. Disordered Glucose Levels Are Associated with Xanthine Oxidase Activity in Overweight Type 2 Diabetic Women. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 11177. <https://doi.org/10.3390/ijms231911177>

Academic Editor: Antonio Lucacchini

Received: 5 August 2022

Accepted: 13 September 2022

Published: 23 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Oxidative stress plays an important role in vascular complications observed in patients with obesity and Type 2 Diabetes (T2D). Xanthine oxidase (XO) breaks down purine nucleotides into uric acid and contributes to the production of reactive oxygen species (ROS). However, the relationship between XO activity and glucose homeostasis in T2D subjects with obesity is unclear. We hypothesized that disordered glucose levels are associated with serum XO activity in overweight women and men with T2D and without hyperuricemia. We studied serum XO activity in women and men with and without T2D. Our results show that serum XO activity was greater in T2D patients with body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² than in those with BMI < 25 kg/m² ($p < 0.0001$). Sex-based comparative analyses of overweight T2D patients showed that serum XO activity correlated with homeostasis model assessment of β -cell function (HOMA- β), fasting plasma glucose (FPG), and hemoglobin A1C in overweight T2D women but not in overweight T2D men. In addition, as compared to overweight T2D men, women had higher high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels. However, overweight T2D men had higher XO activity and uric acid levels than women. Our results suggest that XO activity is higher in overweight T2D patients, especially in men, but is more sensitive to disordered glucose levels in overweight women with T2D.

Keywords: xanthine oxidase; overweight; obese; type 2 diabetic; biological sex

1. Introduction

Obesity is a risk factor contributing to the pathophysiology and onset of type 2 diabetes (T2D) through mechanisms that remain unclear [1]. Evidence shows that the prevalence of obesity in women and men with T2D is about 80–90% [2]. However, there is concern regarding biological sex differences that may affect the pathophysiology of obesity and T2D that remain unclear [3].

T2D and obesity are associated with an imbalance in the pro-oxidant/antioxidant system that promotes a state of chronic oxidative stress [4,5]. Overproduction of free radicals is mediated, in part, by increased plasma xanthine oxidase (XO) activity [6]. XO (EC 1.17.3.2) is the oxidant form of xanthine oxidoreductase (XOR), the enzyme that participates in the catabolism of purines to uric acid [7]. XO also can generate superoxide ions (O₂⁻) and hydrogen peroxide (H₂O₂) [8–10]. XO activity is observed only in mammals [11]. In humans, XO activity has been shown in epithelial cells, liver, intestinal tissue, and breast tissue during lactation. Serum XO normally exists in very low concentrations, mainly due

RAPID REPORT

Considering Sex as a Biological Variable in Cardiovascular Research

The effects of biological sex and cardiovascular disease on COVID-19 mortality

● María Elena Hernandez-Hernandez,^{1,2} ● Robert Y. L. Zee,^{3,4} ● Patricia Pulido-Perez,^{1,2}
● Enrique Torres-Rasgado,² and ● Jose R. Romero^{5,6}

¹Doctorate in Biological Science, Autonomous University of Tlaxcala, Tlaxcala, Mexico; ²Faculty of Medicine, Autonomous University of Puebla, Puebla, Mexico; ³Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; ⁴Department of Pediatric Dentistry, Tufts University School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts; ⁵Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; and ⁶Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is a common comorbidity observed in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is associated with increased severity and mortality. However, the effects of biological sex on CVD-associated mortality in patients with COVID-19 are poorly established, particularly among Hispanic/Latin Americans. We examined the association of preexisting CVD with COVID-19 mortality in hospitalized Latin American men and women. This multicenter study included Mexican patients hospitalized with a positive diagnosis of COVID-19. The main outcome was in-hospital mortality. Multivariable regression analyses were used to calculate the adjusted odds ratio with 95% confidence interval for mortality in women and men. Of 81,400 patients with a positive diagnosis for SARS-CoV-2 infection, 28,929 (35.54%) hospitalized patients were evaluated. Of these, 35.41% (10,243) were women. In-hospital death was higher in men than in women. In relation to CVD between the sexes, women had a higher incidence of CVD than men (4.69 vs. 3.93%, $P = 0.0023$). The adjusted logistic regression analyses showed that CVD was significantly associated with COVID-19 mortality in women but not men. We then stratified by sex according to age <52 and ≥ 52 yr old. Similar significant association was also found in prespecified analysis in women ≥ 52 yr old but not in men of similar age. We conclude that CVD's effect on mortality among patients hospitalized with COVID-19 is dependent on biological sex and age in this Latin American cohort. These results suggest that therapeutic strategies for Latin American women with CVD and COVID-19 should include particular attention to their cardiovascular health.

NEW & NOTEWORTHY CVD's effect on COVID-19 mortality is dependent on biological sex and age. CVD in women but not men with COVID-19 is associated with significantly unfavorable outcomes.

biological sex differences; COVID-19; CVD; mortality

INTRODUCTION

A high prevalence of cardiovascular diseases (CVD) including chronic heart disease and vascular diseases have been reported in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in several countries. Indeed, CVD is recognized as one of the most common comorbidities observed in both elderly and young patients with COVID-19 and is considered a risk factor for developing severe COVID-19. Recent quantitative meta-analyses that included 24,032,712 cases showed that patients with CVD had a significantly greater risk of COVID-19 severity and associated mortality (1). CVD is an age-related condition that is more commonly observed in men as compared with women. However, a growing body of evidence shows that women with CVD have worse outcomes and increased risk of mortality than men (2).

Early studies in China showed that COVID-19 was less prevalent in women as compared with men (3). Others have shown that women have lower proportion of hospitalizations, intensive care unit (ICU) admissions, and deaths than men (4). However, the report of the Global Health 50/50 data showed that the number of COVID-19 confirmed cases were similar between men and women (4, 5). In fact, meta-analyses of more than 3 million reported cases from government-sponsored websites in different countries collected between January 1, 2020 and June 1, 2020 revealed that the proportion of subjects segregated by sex with confirmed COVID-19 was similar between the sexes, but men had three times the risk of ICU admission and twice the risk of death (6). Consistent with these observations, studies evaluating risk factors for poor outcomes among hospitalized patients from China, United States, and European countries showed

Correspondence: E. Torres-Rasgado (entora30@yahoo.com).
Submitted 14 June 2022 / Revised 13 July 2022 / Accepted 14 July 2022

<http://www.ajpheart.org>

0363-6135/22 Copyright © 2022 the American Physiological Society.

Downloaded from journals.physiology.org/journal/ajpheart (177.226.227.083) on January 12, 2023.



H397

14.2 Participación en congresos nacionales e internacionales

- a) Participación en el primer Congreso internacional de Medicina-USEP en su modalidad virtual.

The certificate is a rectangular document with a white background and a decorative border of red and purple geometric shapes. At the top left, there are three logos: the Government of Puebla logo with the slogan 'Gobierno de Puebla. Hacer historia. Hacer futuro.', the USEP logo (Unión de Estudiantes de Puebla), and the Secretaría de Educación logo. The main text is centered and reads: 'LA UNIVERSIDAD DE LA SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA Otorga la presente CONSTANCIA a: Cruz Fuentes Sara Inés, Hernández Hernández María Elena, Olivos Díaz Sthepany Berenice'. Below this, it states: 'Por haber participado en el Concurso de Cartel con el trabajo Asociación de Riesgo Cardiovascular y Disfunción Renal en pacientes con y sin Diabetes Tipo 2, en la modalidad Estudiante BUAP, en el 1er Congreso Internacional de Medicina USEP.' There are two signatures on the right side, one from Dra. Yaneth Martínez Tovilla, Secretaria Académica, and another from Dr. Héctor Alfonso López Santos, Director de la Licenciatura en Médico Cirujano. At the bottom right, it says 'Puebla, Puebla, a 29 de octubre de 2021.' and 'Folio ECC: 0071'. A vertical slogan 'Un pueblo sano, hace una nación vigorosa' is written along the right edge.

Gobierno de Puebla
Hacer historia. Hacer futuro.

USEP
Unión de Estudiantes de Puebla

Secretaría de Educación

LA UNIVERSIDAD DE LA SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
Otorga la presente

CONSTANCIA a:
Cruz Fuentes Sara Inés, Hernández Hernández María Elena, Olivos Díaz Sthepany Berenice

Por haber participado en el Concurso de Cartel con el trabajo Asociación de Riesgo Cardiovascular y Disfunción Renal en pacientes con y sin Diabetes Tipo 2, en la modalidad Estudiante BUAP, en el 1er Congreso Internacional de Medicina USEP.

Dra. Yaneth Martínez Tovilla
Secretaria Académica.

Dr. Héctor Alfonso López Santos
Director de la Licenciatura en Médico Cirujano.

Puebla, Puebla, a 29 de octubre de 2021.

Folio ECC: 0071

Un pueblo sano, hace una nación vigorosa

- b) Participación en cartel, modalidad virtual de la 13ª Conferencia Científica Anual sobre Síndrome Metabólico celebrada en la Cd. de México del 6 al 8 de agosto del 2021.

V8 - NI - 2021

RELACIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL CON EL ÍNDICE METS-IR EN ADULTOS JÓVENES CON OBESIDAD ABDOMINAL

MC. Hernández-Hernández María Elena¹, MPSS. Sara Inés Cruz Fuentes², PhD. Ashuin Kammar García³, MC. López Moreno Patricia¹, MC. Ortiz Bueno Angélica María¹, Martínez Montaña María de Lurdez Consuelo^{1*}.

RESUMEN.

La obesidad abdominal es uno de los principales factores para el desarrollo de múltiples alteraciones metabólicas como la Diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular e hipertensión. El objetivo de este trabajo fue evaluar el índice METS-IR con la presión arterial en jóvenes universitarios. Se diseñó un estudio transversal en estudiantes de reciente ingreso a la facultad de Medicina de la BUAP, se realizó la evaluación antropométrica con medidas de peso, talla, circunferencia de cintura, Índice de Masa Corporal; determinación de Presión arterial sistólica y diastólica; evaluación metabólica por medio de medición de glucosa, triglicéridos, colesterol total, c-HDL y c-LDL y determinación del índice METS-IR. La población total fue agrupada de acuerdo con la circunferencia de cintura para su evaluación. El grupo con obesidad abdominal presentó un índice METS-IR elevado respecto del grupo

control (33.2±5.5 vs 44.7±7.7, P<0.0001) y el análisis de asociación muestra que el índice METS-IR esta fuertemente asociado con la presión arterial diastólica en jóvenes con obesidad abdominal. Nosotros podemos concluir que METS-IR puede ser un buen marcador para la detección de alteraciones metabólicas incipientes. **Palabras clave:** METS-IR; Presión arterial sanguínea; obesidad abdominal

control (33.2±5.5 vs 44.7±7.7, P<0.0001) y el análisis de asociación muestra que el índice METS-IR esta fuertemente asociado con la presión arterial diastólica en jóvenes con obesidad abdominal. Nosotros podemos concluir que METS-IR puede ser un buen marcador para la detección de alteraciones metabólicas incipientes. **Palabras clave:** METS-IR; Presión arterial sanguínea; obesidad abdominal

ABSTRACT Abdominal obesity is a common factor for development of multiple metabolic disorders such as type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension. The objective of this work was to evaluate the METS-IR Index with blood pressure in university students. A cross-sectional study was designed in students of recent admission to the BUAP Faculty of Medicine. The anthropometric evaluation was carried out with measurements of weight, height, waist circumference and Body Mass Index. Systolic and diastolic blood pressure was determined. The metabolic evaluation was determined by measuring glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL-C and LDL-C. The total population was grouped according to waist circumference for evaluation. The group with abdominal obesity presented a high METS-IR Index compared to the control group (33.2±5.5 vs 44.7±7.7, P<0.0001). The association analysis shows that the METS-IR index is strongly associated with diastolic blood pressure in young people with abdominal obesity. (r= 0.375, P=0.008). Our conclusion is that METS-IR can be a good marker for the detection of incipient metabolic disorders.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de manifestaciones clínicas caracterizadas por la presencia de al menos tres de los siguientes factores: obesidad abdominal,

hipertensión y alteración en el metabolismo de glucosa y lípidos (1). El SM está relacionado al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hígado graso

moléculas proinflamatorias que guían a la resistencia a la insulina, se ha observado que, en la obesidad, el tejido adiposo activa macrófagos promoviendo procesos inflamatorios que están relacionados con alte-

¹Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina-BUAP. ²Medico pasante de servicio social. Facultad de Medicina-BUAP. ³Sección de estudios de posgrado e investigación. Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional. Institución de Procedencia: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Correo electrónico: bq-elena@yahoo.com.mx

- c) Participación en modalidad cartel en la 12ª Conferencia Científica Anual sobre Síndrome Metabólico celebrada en la Cd. de México del 6 al 8 de agosto del 2020.

NIVELES DE CORTISOL Y SU RELACIÓN CON HbA1c EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

MC. María Elena Hernández Hernández^{1,2,3}, DC. Enrique Torres Rasgado³, MPSS. Aguilar Ávila Ayerim⁵, MC. Patricia Pulido Pérez², DC. Jorge Rodríguez Antolín⁴, DC. Ricardo Pérez Fuentes^{2,3}.

RESUMEN. Las complicaciones clínicas de la DT2 son consecuencia del nivel de exposición de glucosa a la que se someta el paciente, la causa y los factores que generan el descontrol metabólico en el diabético no es del todo comprendido, el objetivo de este trabajo

fue analizar el comportamiento de la HbA1c con respecto al valor de cortisol sérico. Los pacientes que tuvieron un nivel de cortisol por arriba del 25.6 µg/ml presentaron una HbA1c más elevada con respecto al grupo que presentó cortisol por debajo de 25.6 µg/

ml (HbA1c 8.28% vs 6.91 %, $p=0.040$) sugiriendo que, la desregulación de eje hipotálamo hipófisis en el paciente diabético, puede estar jugando un papel clave en la hiperglicemia consistente a la progresión de las complicaciones crónicas.

SUMMARY

Clinical complications of T2D are a consequence of the level of glucose exposure to which the patient is subjected. The cause and the factors that generate metabolic decontrol in the diabetic is not completely understood. The objective of this work was to analyze the behavior of HbA1c with respect to serum cortisol value. Patients who had a cortisol level above 25.6 µg / ml had a higher HbA1c than the group that had cortisol below 25.6 µg / ml (HbA1c 8.28% vs 6.91 %, $p=0.040$). These findings suggest that the dysregulation of the hypothalamic pituitary axis in the diabetic patient may play a key role in hyperglycemia consistent with the progression of chronic complications.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DT2) es descrita como una patología crónico-degenerativa (1); en los últimos años ha sido una de las primeras causas de mortalidad en México. Su desarrollo depende de los antecedentes heredofamiliares y en gran parte del estilo de vida. Las complicaciones clínicas de la enfermedad por su parte son consecuencias del nivel de exposición de glucosa a la que se someta el paciente, de tal manera que una hemoglobina glucosilada (HbA1c) elevada se asocia a un pobre control metabólico de la enfermedad y con ello un riesgo mayor de complicaciones como la retinopa-

tía (2) neuropatía diabética y la enfermedad arterial periférica, que muchas veces es causa de amputaciones (3).

La función de eje hipotálamo hipófisis se ve reflejada en el metabolismo energético y su desregulación puede jugar un papel clave en desórdenes severos del metabolismo, incluyendo la diabetes mellitus, el cortisol se ha asociado al estrés crónico y al deterioro metabólico, favorece la acumulación de grasa abdominal (4), promueve la degradación de proteínas a nivel tisular y ante la presencia de estrés crónico estimula al adipocito para liberar hormonas como IL-6,

FNT- α y leptina, generando un estado inflamatorio de baja intensidad que con el paso de los años puede resultar muy perjudicial al organismo (5). La desregulación en el nivel de cortisol pueden jugar un papel importante en el desarrollo y severidad de la DT2 (6,7) por lo que en el siguiente trabajo se propuso evaluar el comportamiento de la HbA1c con respecto a los niveles de cortisol sérico en pacientes diabéticos.

METODOLOGÍA

Estudio transversal y analítico con una muestra de 45 pacientes diabéticos, de-rechohabientes de la UMF-2 de la ciudad

¹Doctorado en Ciencias Biológicas, UATx. ²Facultad de Medicina, BUAP. ³Laboratorio de Investigación en Fisiopatología de Enfermedades Crónicas, CIBIOR, IMSS. ⁴Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, UATx. ⁵Medico pasante de servicio social de la Facultad de Medicina, BUAP. Correo electrónico: bq_elenayahoo.com.mx. Ciudad de Puebla, Pue. Código postal: 72474, Teléfono: 01-2222548530.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y SU RELACIÓN CON TYG EN JÓVENES CON NORMOPESO.

M.C Hernández Hernández María Elena*, **, M.C. Kammar García Ashuin***, M. C. López Moreno Patricia*, M.C. Ortiz Bueno Angélica María*, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena*, D.C. Martínez Montaña María de Lurdez C*.

RESUMEN. Se realizó un estudio transversal con 109 alumnos de la facultad de Medicina de la BUAP, de 18 a 22 años para determinar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (RCV) y su relación con el índice triglicérido glucosa (TyG). Los resultados muestran que el 50.5 % de la población presenta al menos un factor de RCV, siendo

el ICT y las HDL los factores más frecuentes (39.4% y 31.2%). Se demuestra que un TyG por arriba de 8.54 presenta valores elevados en los factores de riesgo PAD, glucosa, triglicéridos, colesterol total, LDL-C e ICT. El análisis de riesgo muestra que con un TyG mayor a 8.54 existen 7 veces más de riesgo para que exista RCV.

Se observa una relación de TyG con el riesgo cardiovascular y se sugiere una disminución de su valor puede disminuir la presencia de RCV.

Palabras clave: TyG, RCV, jóvenes, normopeso.

SUMMARY

The Triglyceride-Glucose Index (TyG) has been used as an indirect marker for the evaluation of metabolic disorders, it is association with insulin resistance, development of type 2 diabetes and with the risk of cardiovascular disease (CVD) in children and adults. A cross-sectional study was conducted with 109 students from the School of Medicine of BUAP, of 18 to 22 years for determine the prevalence of cardiovascular risk factors and its relationship with TyG in young people with normal weight. The results show that 50.5% of the population presents at least one cardiovascular risk factor, the ICT and HDL being the most common factors (39.4% and 31.2%). On the other hand, we show that a TyG above 8.54 presents high values in the risk factors PAD, glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL-C and ICT. The risk analysis shows that with a TyG greater than 8.54 there are 7 times more risk for CVR factors. This study suggested that TyG may function as a biomarker of cardiovascular risk

INTRODUCCIÓN.

Existen estudios que demuestran que es posible tener un exceso de grasa con peso normal, a este tipo de individuos se les conoce como delgados metabólicamente obesos (1). La primera causa de muerte en México son las enfermedades cardiometabólicas (2) pero las políticas de salud se han enfocado en la población con obesidad, aunque existe sustento sobre la presencia de riesgo cardiovascular en individuos con peso normal (3).

Previamente se ha propuesto al producto de triglicéridos y glucosa (TyG) como un marcador para determinar resistencia a la insulina en adultos, niños y adolescentes (4), y se ha demostrado que este índice está asociado a enfermedades cardiometabólicas (5), el objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de factores de RCV y su asociación con el TyG en jóvenes aparentemente sanos y con peso normal.

METODOLOGÍA.

Se diseñó un estudio trasversal donde se

realizaron muestreos a estudiantes de nuevo ingreso del 2018 de la facultad de Medicina de la BUAP. Los criterios de inclusión fueron ser alumno de nuevo ingreso, contar con un ayuno de 12-14 horas, edad de 18 a 22 años y contar con el consentimiento informado. A los participantes se les realizó la evaluación antropométrica (Peso, Talla, Circunferencia de cintura, Índice de Masa Corporal), toma de muestra sanguínea y elaboración de su historia clínica.

Para el análisis bioquímico, se determi-

*Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la BUAP, **Doctorado en Ciencias Biológicas-Universidad Autónoma de Tlaxcala.

***Sección de estudios de posgrado e investigación. Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional.

- d) Participación en modalidad cartel durante el XXVI Foro Sur de Investigación en Salud del 2019.

XXVI
FORO SUR
DE INVESTIGACIÓN
EN SALUD

LA INVESTIGACIÓN EN LAS ENFERMEDADES EMERGENTES:
UNA HERRAMIENTA INDISPENSABLE PARA SU CONTROL

2 de septiembre de 2019

MC. María Elena Hernández Hernández.
Presente.

El Comité Organizador del XXVI Foro Sur de Investigación en Salud, que se llevará a cabo del 17 al 19 de julio de 2019 en la Ciudad de Mérida, Yucatán, tiene el agrado de comunicarle que su trabajo de investigación:

"RELACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL SÉRICO CON LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA E ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS EN SUJETOS DE LA CIUDAD DE PUEBLA."

Ha sido ACEPTADO para ser presentado en modalidad de cartel el día viernes 19 de julio de 8:00 a 10:00 hrs y se le asignó el número de cartel 92.

Dispondrá de un espacio de 90 cm de ancho por **100 cm MÁXIMO de alto** para la presentación del cartel que deberá incluir un TÍTULO, visible cuando menos a dos metros de distancia, NOMBRE completo de los autores y adscripción a la que pertenecen, subrayando el nombre de quien presenta, OBJETIVOS, METODOLOGÍA, RESULTADOS y CONCLUSIONES.

Es indispensable que realice su inscripción como congresista en www.forosurdeinvestigacion.org, al finalizarla se le proporcionarán los datos para el depósito bancario respectivo. Deberá enviar su comprobante de pago a más tardar el 3 de julio para que su trabajo sea considerado para exponerse en el foro y pueda aparecer en las memorias. En caso de ser docente o alumno de la Universidad Marista de Mérida, deberá enviar al mismo correo un documento que le acredite como tal a más tardar el 3 de julio.

Deberá enviar una copia del comprobante de depósito con sus datos (nombre, adscripción, Delegación o UMAE) a más tardar el 3 de julio al correo soporte@forosurdeinvestigacion.org con copia (si aplica) al Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud (CAMIS) de su Delegación o al Jefe de Investigación en Salud (JDIS) de su UMAE (tener disponible el documento original para mostrar en caso de ser requerido). Estos correos electrónicos están disponibles en la convocatoria. No enviar el comprobante en la fecha límite provocará que su trabajo sea excluido de participar en el foro y de las memorias.

La sede del Foro será la Universidad Marista de Mérida ubicada en Periférico Norte; Tablaje catastral 13941. Carretera Mérida-Progreso, C.P. 97300. Mérida, Yucatán. Los hoteles con convenio están publicados en el portal del foro en la opción Hoteles del menú superior. Las reservaciones de las habitaciones se harán directamente con el hotel refiriendo el código de reservación publicado.

ATENTAMENTE
COMITÉ ORGANIZADOR

DEL 17 AL 19 DE JULIO, DE 2019
MÉRIDA, YUCATÁN

www.forosurdeinvestigacion.org



GOBIERNO DE
MÉXICO



14.3 Participación como coautor en artículos originales durante la estancia doctoral

1. Pulido Perez P, Póndigo de Los Angeles JA, Perez Peralta A, Ramirez Mojica E, Torres Rasgado E, **Hernandez-Hernandez ME**, Romero JR. Reduction in Serum Magnesium Levels and Renal Function Are Associated with Increased Mortality in Obese COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2022 Sep 29;14(19):4054. doi: 10.3390/nu14194054.
2. Pulido-Perez P, Pondigo-de Los Angeles JA, **Hernandez-Hernandez ME**, Torres-Rasgado E, Romero JR. Renal function, serum magnesium levels and mortality in COVID-19 patients with type 2 diabetes. *Magnes Res*. 2021 Feb 1;34(1):20-31. doi: 10.1684/mrh.2021.0481.
3. Kammar-García A, López-Moreno P, **Hernández-Hernández ME**, Ortíz-Bueno AM, Martínez-Montaña MLC. Atherogenic index of plasma as a marker of cardiovascular risk factors in Mexicans aged 18 to 22 years. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 Aug 21;34(1):22-27. doi: 10.1080/08998280.2020.1799479.
4. Ortiz-Bueno Angélica, **Hernández-Hernández María Elena**, López-Moreno Patricia, Blásquez-Gutiérrez, María Elena, Martínez-Montaña, Lurdez & Kammar-García, Ashuin. Determination of biological reference intervals for cardiometabolic risk factors in a population of young Mexican adults. *Rev Hosp Jua Mex*. 2020 jun. 87(2):74-80. Doi: 10.24875/RHJM.20000036.
5. Kammar-García A, **Hernández-Hernández ME**, López-Moreno P, Ortíz-Bueno AM, Martínez-Montaña ML. Relation of body composition indexes to cardiovascular disease risk factors in young adults. *Semergen*. 2019 Apr;45(3):147-155. doi: 10.1016/j.semerg.2018.07.004.

6. Kammar-García A, López-Moreno P, Blásquez-Gutiérrez ME, **Hernández-Hernández ME**, Ortiz-Bueno AM, Martínez-Montaña MLC. Relación de la hiperuricemia con las alteraciones metabólicas y factores de riesgo cardiovascular en jóvenes mexicanos. Gac Med Mex. 2019;155(3):236-242. doi: 10.24875/GMM.19004811.

7. Kammar, A.; **Hernández-Hernández, M.E.**; López-Moreno, P.; Ortiz-Bueno, A.M.; Martínez-Montaña, M.D.L.C. Probability and Body Composition of Metabolic Syndrome in Young Adults: Use of the Bayes Theorem as Diagnostic Evidence of the Waist-to-Height Ratio. Stats 2018, 1, 21-31. doi:10.3390/stats1010003

14.4 Participación como director de tesis durante la estancia doctoral

1. Título: Factores de Riesgo Asociados a Hipertensión Arterial en Adultos Mayores, atendidos en el Centro de Salud de Servicios Ampliados de Romero Vargas, Puebla, en el año 2018.
Alumno. David García Peregrina
Licenciatura: Médico Cirujano y Partero-BUAP
Fecha de examen: 19 de febrero del 2021
2. Título: Características Antropométricas y Metabólicas en Niños y Adolescentes con Sobrepeso y Obesidad de la UMF-2.
Alumna. Myrian san Martín Linares
Licenciatura: Médico Cirujano y Partero-BUAP
Fecha de examen: 26 de octubre del 2020.
3. Título: Beneficios de la Lactancia Materna y la Alimentación Complementaria en el Desarrollo del Niño de un Año en la Unidad de Medicina familiar 25 de Aire Libre, Teziutlán, Puebla, de febrero a mayo del 2019.
Alumna. Janneth Tino Galicia
Licenciatura: Médico Cirujano y Partero-BUAP
Fecha de examen: 21 de junio del 2019

14.5 Participación como coautor en congresos nacionales

1. Factores de riesgo para disfunción renal en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico. MPSS. Sara Inés Cruz Fuentes; **MC. María Elena Hernández Hernández**; DC. Guadalupe Ruiz-Vivanco; DC. Enrique Torres-Rasgado; DC. Ricardo Pérez-Fuentes. 13ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 6 y 7 de agosto de 2021. Modalidad video.
2. Asociación de la excreción de potasio con la funcionalidad renal en pacientes con diabetes tipo 2 Olivos Diaz Sthephany Berenice, MPSS; Ruiz-Vivanco Guadalupe, DC; **Hernández Hernández María Elena, MC**; Torres-Rasgado Enrique, DC; Pérez-Fuentes Ricardo, DC. 13ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 6 y 7 de agosto de 2021. Modalidad video.
3. Evaluación de un sitio web sobre síndrome metabólico orientado a estudiantes de pregrado en el área de la salud BUAP. MC. López Moreno Patricia, Est. Med. Pineda Arzate Orfanel Sebastian, Est. Med. Figueroa Zariñana Victor Hugo, **M.C Hernández Hernández María Elena**, MC. Ortiz Bueno Angélica María, MC. Kammar García Ashuin, D.C. Martínez Montaña María de Lurdez C. 13ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 6 y 7 de agosto de 2021. Modalidad video.
4. Análisis de la actividad alimentaria, física y estado emocional de universitarios del área de la salud. Mc. López Moreno Patricia, Est. Med. Aguirre López Brenda Dhely, Est. Ft. Murrieta Durán Brenda Nohemí, Est. To Sánchez Lara Valeria, Est. Med. Pineda Arzate Orfanel Sebastián, **M.C Hernández Hernández María Elena**, MC. Ortiz Bueno Angélica María, MC. Kammar García Ashuin, D.C. Martínez Montaña María de Lurdez C. 13ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 6 y 7 de agosto de 2021. Modalidad video.

5. Correlación de índices antropométricos con índices aterogénicos en una población de conductores de transporte público. M. C. Ortiz Bueno Angélica María, C. Bautista Hernández Guadalupe, MC. López Moreno Patricia, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, **M.C Hernández Hernández María Elena**, D.C. Martínez Montaña María de Lurdez C. 13ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 6 y 7 de agosto de 2021. Modalidad video.
6. Prevalencia de síndrome metabólico y factores de riesgo asociados en conductores de transporte público «ruta 5» de la Ciudad de Puebla en el período enero-junio 2019. D.C. Martínez Montaña María de Lurdez C., C. Lozada Arroyo Patricia S., M. C. Ortiz Bueno Angélica María, MC. López Moreno Patricia, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, M. C. Mendieta Carmona Victoriano, **M.C. Hernández Hernández Ma. Elena**. 13ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 6 y 7 de agosto de 2021. Modalidad video.
7. Correlación del índice de masa corporal y las transaminasas hepáticas en adultos jóvenes. D. C. Martínez Montaña María de Lurdez Consuelo, M. C. Ortiz Bueno Angélica María, M.C. Kammar García Ashuin, M.C. **Hernández Hernández María Elena**, M. C. López Moreno Patricia, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, Dr. Rodríguez López Alberto, P. Lic. Méndez Javier Joseph. 12ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 6 al 8 agosto de 2020. Modalidad cartel.
8. Determinación de porcentaje de grasa en jóvenes universitarios utilizando un equipo de impedancia. MC. López Moreno Patricia, MC. Ortiz Bueno Angélica María, MC. Kammar García Ashuin, Est. Med. Monge Velázquez Enrique, **M.C Hernández Hernández María Elena**, DC. Martínez Montaña María de Lurdez C. 12ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 6 al 8 agosto de 2020. Modalidad cartel.

9. Correlación entre la ingesta de carbohidratos y los niveles de triglicéridos en pacientes con DT2. Martínez-Martínez Karen Alejandra, Torres-Rasgado Enrique, De Hilario-Ramírez Adela, García-Guzmán Belegui Xillonen, González-Mondragón Angel Eduardo, López-Carrizosa María Fernanda, **Hernández-Hernández Maria Elena**, Pulido-Pérez Patricia, Vásquez-Paéz María Fernanda, Pérez Fuentes Ricardo. XXVIII Foro Nacional en Salud, del 2 al 4 de octubre del 2019 en la Ciudad y Puerto de Acapulco Guerrero. Modalidad cartel.

10. Niveles de la proteína quimiotáctica de monocitos (MPC-1) en pacientes sin y con diabetes tipo 2. López-Carrizosa María Fernanda, Torres-Rasgado Enrique, Martínez-Martínez Karen Alejandra, González-Mondragón Angel Eduardo, Pulido-Pérez Patricia, De Hilario-Ramírez Adela, García-Guzmán Belegui Xillonen, **Hernández-Hernández Maria Elena**, Ruiz Vivanco Guadalupe, Vásquez-Paéz María Fernanda, Pérez Fuentes Ricardo. XXVIII Foro Nacional en Salud, del 2 al 4 de octubre del 2019 en la Ciudad y Puerto de Acapulco Guerrero. Modalidad cartel.

11. Correlación entre los niveles de péptido c y óxido nítrico en pacientes con disglucemia. Belegui Xillonen García Guzmán. Enrique Torres Rasgado. Angel Eduardo González Mondragón. Karen Alejandra Martínez Martínez. Adela De Hilario Ramírez. **Maria Elena Hernández Hernández**. Martha Elba González Mejía. Leonardo Martin Porchia . Guadalupe Ruiz Vivanco. Ricardo Pérez Fuentes. XXVI Foro Sur de Investigación en Salud. 17 al 19 de julio de 2019. Mérida, Yucatán, México. Modalidad cartel.

12. Características antropométricas y metabólicas en familiares en primer grado de pacientes con DT2. Karen Alejandra Martínez Martínez, Ricardo Pérez Fuentes, Enrique Torres Rasgado, Guadalupe Ruiz Vivanco, Martha Elba González Mejía, Leonardo Martin Porchia, **María Elena Hernández, Hernández**, Adela de Hilario, Ramírez, Belegui Xillonen García Guzmán, Ángel Eduardo González Mondragón. XXVI Foro Sur de Investigación en Salud. 17 al 19 de julio de 2019. Mérida, Yucatán, México. Modalidad cartel.

13. Comparación de la funcionalidad de la célula beta y de la insulina en pacientes diabéticos de menos y de más de 5 años de diagnóstico. Victor Manuel Aguilar Fuentes, Guadalupe Ruiz Vivanco, Martha Elba González Mejia, Leonardo M. Porchia, **María Elena Hernández Hernández**, Enrique Torres Rasgado, Ricardo Pérez Fuentes. XXVI Foro Sur de Investigación en Salud. 17 al 19 de julio de 2019. Mérida, Yucatán, México. Modalidad cartel.

14. Evaluación de la función renal en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 de menos de 5 años de evolución. Adela de Hilario Ramírez, Ricardo Pérez Fuentes, Enrique Torres Rasgado, Guadalupe Ruiz Vivanco, Martha Elba Gonzalez Mejia, Leonardo Martin Porchia, **María Elena Hernandez Hernández**, Karen Alejandra Martínez, Martínez, Belegui Xillonen García Guzmán, Angel Eduardo García Mondragón. XXVI Foro Sur de Investigación en Salud. 17 al 19 de julio de 2019. Mérida, Yucatán, México. Modalidad cartel.

15. Comportamiento epidemiológico del SM y otras alteraciones metabólicas en adultos jóvenes mexicanos. Kammar García Ashuin, PhD; **Hernández-Hernández María Elena**, PhD; López Moreno Patricia, MSc; Ortiz Bueno Angélica María, Msc; Martínez Montaña María de Lurdez Consuelo, PhD. Conferencia Científica Anual sobre Síndrome Metabólico. 11^a Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 8 al 10 agosto de 2019. Modalidad presentación oral.

16. Jóvenes sanos ¿con ácido úrico e hipertensión? MC. López Moreno Patricia, MC. Kammar García Ashuin, **M.C Hernández Hernández María Elena**, MC. Ortiz Bueno Angélica María, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, Martínez Montaña María de Lurdez C. 11^a Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México, del 8 al 10 agosto de 2019. Modalidad presentación oral.

17. Determinación de intervalos biológicos de referencia para factores de riesgo cardiometabólico en población de adultos jóvenes mexicanos. M. C. Ortiz Bueno Angélica María, **M.C Hernández Hernández María Elena**, MC. López Moreno Patricia, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, M.C. Gabriela Fernanda May Compañ, LN. Kammar García Ashuin, D.C. Martínez Montaña María de Lurdez. 11ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México, del 8 al 10 agosto de 2019. Modalidad presentación oral.
18. Prevalencia de Síndrome Metabólico en adultos jóvenes y análisis del número de factores de riesgo presentes. D.C. Martínez Montaña María de Lurdez C, M.C. Ortiz Bueno Angélica María, M. C. López Moreno Patricia, **M.C. Hernández Hernández María Elena**, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, M. C. Julieta Martínez García, M. C. Kammar García Ashuin, P. Luisa Nikté Flores Camela. 11ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México, del 8 al 10 agosto de 2019. Modalidad cartel.
19. Correlación entre los índices de composición corporal y el índice de TG/HDL en estudiantes de Medicina de la BUAP. MPSS. Gordillo Lagunes Erika, M.C López Moreno Patricia, M.C **Hernández Hernández María Elena**, M.C Ortiz Bueno Angélica María, QFB María Elena Blazquez Gutiérrez, MPSS Flores Camela Luisa Nikte, M.C. Kammar García Ashuin, D.C Martínez Montaña María del Lurdez C. 11ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 8 al 10 agosto de 2019. Modalidad cartel.
20. Evaluación de la Función renal en pacientes con diagnóstico de Diabetes Tipo 2 de menos de 5 años de evolución. MPSS De Hilario Ramírez Adela, D.C.Torres Rasgado Enrique, **M.C. Hernández Hernández María Elena**, M.C. Pulido Pérez Patricia ,MPSS García Guzmán Belegui Xillonen,MPSS González Mondragón Ángel Eduardo,

MPSS Martínez Martínez Karen Alejandra, M.C. Ruiz Vivanco Guadalupe, PhD Pérez Fuentes Ricardo. 11ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 8 al 10 agosto de 2019. Modalidad cartel.

21. Asociación entre la Acantosis Nigricans y resistencia a la insulina en pacientes con Diabetes Tipo 2. Vázquez Páez María Fernanda, MC. Pulido Pérez Patricia, PhD. Pérez Fuentes Ricardo, MC Ruiz Vivanco Guadalupe, **MC. Hernández Hernández María Elena**, MPSS González Mondragón Ángel Eduardo, MPSS De Hilario Ramírez Adela, MPSS Martínez Martínez Karen Alejandra, DC. Enrique Torres Rasgado. 11ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 8 al 10 agosto de 2019. Modalidad cartel.
22. Frecuencia de síndrome de ovario poliquístico en pacientes con hiperglucemia. MPSS González Mondragón Ángel Eduardo, D.C. Torres Rasgado Enrique, MPSS García Guzmán Belegui Xillonen, MPSS De Hilario Ramírez Adela, MPSS Martínez Martínez Karen Alejandra, M.C. Pulido Pérez Patricia, **M.C. Hernández Hernández María Elena**, M.C. Ruiz Vivanco Guadalupe, PhD. Pérez Fuentes Ricardo. 11ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 8 al 10 agosto de 2019. Modalidad cartel.
23. Tejido adiposo abdominal profundo (TAAP) e hipertensión arterial: evidencia de la adiposidad visceral como causa de riesgo cardiovascular. MD. Gómez Garduño Fermin, MC. Kammar García Ashuin, MD. Cano Verdugo Alejandro, MC **Hernández Hernández María Elena**, MC. López Moreno Patricia, MC. Ortiz Bueno Angélica María, DC. Martínez Montaña María de Lurdez. 10ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 9 al 11 agosto de 2018. Modalidad cartel.
24. Índice de adiposidad visceral en comparación con índices antropométricos de adiposidad y composición corporal en la predicción de síndrome metabólico y

dislipidemia mixta: validación para la población mexicana. MC. Kammar García Ashuin, MC **Hernández Hernández María Elena**, MC. López Moreno Patricia, MC. Ortiz Bueno Angélica María, DC. Martínez Montaña María de Lurdez. 10ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 9 al 11 agosto de 2018. Modalidad cartel.

25. Asociación entre hiperuricemia e índice triglicéridos/colesterol de alta densidad (TG/HDL) en estudiantes de medicina de la BUAP. M. C. López Moreno Patricia, MC. Kammar García Ashuin, M.C **Hernández Hernández María Elena**, MC. Ortiz Bueno Angélica María, MPSS. Gordillo Lagunés Erika, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, D.C Martínez Montaña María de Lurdez C. 10ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 9 al 11 agosto de 2018. Modalidad cartel.
26. Asociación entre índices de composición corporal y dislipidemia mixta en una población de adultos jóvenes. M. C. Ortiz Bueno Angélica María, D.C. Martínez Montaña María de Lurdez C, M.C **Hernández Hernández María Elena**, MC. López Moreno Patricia, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, M.C. Gabriela Fernanda May Compañ, LN. Kammar García Ashuin. 10ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 9 al 11 agosto de 2018. Modalidad cartel.
27. Correlación del perfil de lípidos con síndrome metabólico en estudiantes de medicina de la FMBUAP. MPSS Flores Camela Luisa Nikte, M.C **Hernández Hernández María Elena**, LN. Kammar García Ashuin, M. C. López Moreno Patricia, MC. Ortiz Bueno Angélica María, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, MPSS Gordillo Lagunés Erika, D.C. Martínez Montaña María de Lurdez C. 10ª Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 9 al 11 agosto de 2018. Modalidad cartel.

28. Índice triglicéridos/lipoproteína de alta densidad (TG/HDL-c): El subrogado electo como predictor de SM. **M.C. Hernández Hernández María Elena**, LN. Kammar García Ashuin, M. C. López Moreno Patricia, MC. Ortiz Bueno Angélica María, QFB. Blázquez Gutiérrez Ma. Elena, MPSS Flores Camela Luisa Nikte, D.C. Martínez Montaña María de Lurdez C. 10^a Conferencia Científica Anual sobre el Síndrome Metabólico. CMN Siglo XXI. Ciudad de México del 9 al 11 agosto de 2018. Modalidad cartel.